

Investigación sobre hipersensibilidad a bulbos comestibles (ajo, cebolla) en la población alérgica de Valladolid



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Facultad de Medicina. Grado en Medicina

Servicio de Alergología HURH

Curso 2018-2019

Alumna: Mónica Castro González

Tutora: Alicia Armentia Medina
Sara Martín Armentia

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. La alergia alimentaria	3
2.2. El ajo y la cebolla	5
3. HIPÓTESIS	7
4. OBJETIVOS	7
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
6. RESULTADOS	10
7. DISCUSIÓN	15
8. CONCLUSIONES	17
9. BIBLIOGRAFÍA	17

1. RESUMEN

Antecedentes

España ocupa los primeros puestos en el mundo en consumo de bulbos comestibles (ajo y cebolla), y sin embargo no existen apenas referencias sobre su capacidad de causar síntomas alérgicos.

Nuestro objetivo ha sido estudiar la sensibilización alérgica y la clínica asociada a ajo y cebolla en una importante muestra de pacientes alérgicos.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional transversal probando un extracto de ajo y cebolla en todos los pacientes atendidos durante 2018 en nuestro servicio de Alergia, en total 8.109 pacientes. Se testaron 44 aeroalérgenos y alimentos, incluyendo ajo y cebolla, con prick y determinación de IgE específica. Se realizaron provocaciones orales y pruebas de contacto si se sospechaba reacción tardía. Además, se realizó un Western Blot con el suero de los pacientes positivos a alguno de estos bulbos.

Resultados

En total se realizaron 356.798 pruebas cutáneas y 4254 determinaciones de IgE específica.

De estos 8.109 pacientes testados, 2508 presentaban diversos síntomas asociados a la ingesta de alimentos (30.92% de pacientes atendidos). De todos los pacientes con problemas alimentarios se objetivó hipersensibilidad objetiva a algún alimento por prueba cutánea, Ig E específica positiva o provocación en 924 pacientes, y de ellos 27 fueron causados por bulbos, lo que indica una prevalencia del 2.92%.

La inmunodetección permitió asociar los síntomas con una LTPs específica a estos bulbos sin reactividad cruzada con otras LTPs de la dieta mediterránea (melocotón, trigo).

Conclusiones

El ajo y la cebolla pueden causar hipersensibilidad alérgica en el 2.92% de pacientes que los consumen o manejan.

Palabras clave: bulbos, ajo, cebolla, hipersensibilidad

2. INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria

Las enfermedades alérgicas son una auténtica epidemia no infecciosa del siglo XXI en los países desarrollados(1). Aumentan cada año, incluidas las alergias alimenticias, y cada vez se van descubriendo nuevos alérgenos implicados. Según la EAACI la alergia alimentaria afecta ya a más de 17 millones de personas solo en Europa, siendo muy frecuente en jóvenes menores de 25 años. La alergia alimentaria ocurre principalmente en los primeros años de vida, y luego van disminuyendo progresivamente(2). Los alimentos más frecuentemente implicados en alergia alimentaria en los niños son la leche de vaca y el huevo, y en los adultos son los frutos secos, las frutas y los crustáceos. Cualquier alimento puede comportarse como un alérgeno, aunque algunos lo hacen con mayor frecuencia que otros.

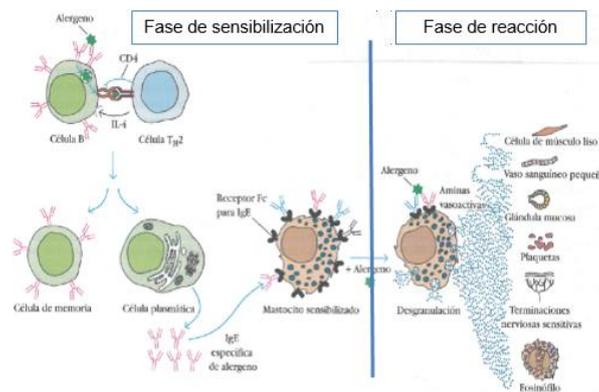
La alergia se incluye dentro de la inmunopatología, y hace referencia a una alteración del sistema inmunitario en la que se produce una respuesta inmunitaria adaptativa exagerada frente a un alérgeno, que, aunque son moléculas inofensivas para el organismo, éste las reconoce como dañinas. Así, las alergias alimentarias consisten en una respuesta anómala del sistema inmunitario a alimentos que, de otro modo, serían inofensivos. Aunque mediadas inmunológicamente, se dividen en dos grandes grupos, las mediadas por IgE (las más frecuentes, que suelen ser inmediatas) y las no mediadas por IgE, que son retardadas. Hay que diferenciarlas de las reacciones de hipersensibilidad no alérgicas a los alimentos.(3). Hay que saber diferenciar la alergia alimentaria de la intolerancia alimentaria, pues la intolerancia no está mediada por el sistema inmunitario y la gente que posee una intolerancia podría consumir pequeñas cantidades de ese alimento sin presentar clínica.

Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, también denominadas reacciones de hipersensibilidad tipo I o reacciones de hipersensibilidad inmediatas cumplen un papel muy importante dentro de las alergias alimentarias. El proceso fisiopatológico que tiene lugar en una hipersensibilidad de tipo I tiene lugar en dos etapas: (4)

- **Sensibilización:** cuando una persona se expone por primera vez a un alimento (que puede suceder incluso antes del nacimiento), el individuo queda sensibilizado, lo que significa que el alimento ha desencadenado la producción de grandes cantidades de IgE que reconocen específicamente dicho alimento, y dicha IgE se encuentra unida a la membrana de mastocitos localizados en piel y

mucosas y basófilos circulantes en el torrente sanguíneo mediante los receptores FcεRI.

- **Reacción:** una vez que uno queda sensibilizado, en segundas y posteriores ingestas de dicho alimento, el alérgeno provocará el entrecruzamiento de IgE unida a mastocitos y basófilos y se procederá a la degranulación de dichas células, con liberación de mediadores proinflamatorios que darán lugar a los síntomas y signos. Dichos mediadores pueden ser primarios, como la histamina o la heparina, o secundarios, como el factor activador de plaquetas o los leucotrienos.



En la imagen se muestra de manera esquemática todo el proceso que tiene lugar en una hipersensibilidad de tipo I. Reproducido de Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA.

Inmunología de Kuby. 6ª ed. México: McGrawHill; 2007.

Los alérgenos son un tipo de inmunógenos, y la principal y más importante característica de los inmunógenos es que dan lugar a respuestas secundarias cuando se produce una segunda exposición, y estas respuestas secundarias son más rápidas y más eficaces que las respuestas que se producen en el primer contacto con el antígeno. Un alérgeno alimentario puede definirse como el componente o componentes de dichos alimentos (típicamente proteínas o haptenos) que son reconocidos por el sistema inmune, originando una respuesta inmunológica y la clínica alérgica. (2)

La alergia no mediada por IgE es menos común que la mediada por IgE, y en ella cumplen un papel importante los linfocitos T, que reconocen directamente a la proteína alimentaria y a continuación liberan mediadores, ocasionando la clínica, que suele ser subaguda o crónica y suele afectar principalmente a la piel y al tracto gastrointestinal(2). Algunos ejemplos son la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, la dermatitis herpetiforme o la enfermedad celíaca.

Que la mayor parte de reacciones alérgicas alimentarias sean atribuidas a un pequeño grupo de alimentos no es casualidad. Esto ocurre porque este pequeño grupo de

alimentos, donde se incluyen el cacahuete, el huevo, la leche, el pescado o las nueces, contienen alérgenos mayores, de 10-70 Kd de tamaño, y más o menos estables al calor, a la acidez o a las proteasas.(2) Los alérgenos que no tienen estas características es fácil que pierdan su potencial alergénico en el mismo cocinado o por la acción de los jugos gástricos.

La genética influye, pero no es el único factor determinante, sino que la fisiopatología de una alergia alimentaria es multifactorial. Existen unos factores predisponentes genéticos y unos factores ambientales desencadenantes (como los hábitos alimenticios, el ambiente intrauterino o el estilo de vida), pero los antecedentes familiares son tan importantes que se ha visto que, si uno de los padres es alérgico, la probabilidad de que el niño padezca alergia es del 50%, y si ambos padres son alérgicos la probabilidad es del 70% aproximadamente.(4) También se ha descrito relación entre la dermatitis atópica y la alergia alimentaria.

La clínica puede ser muy diversa, pudiendo afectar varios órganos y sistemas, pero es la piel el más comúnmente afectado. También es muy frecuente el síndrome de alergia oral, que provoca picor e hinchazón de labios y boca. La gravedad de los síntomas puede variar mucho, yendo desde reacciones leves hasta la anafilaxia, y de hecho la alergia alimentaria es la causa más frecuente de anafilaxia(2). Suelen dar clínica en los primeros minutos u horas tras la ingesta de dicho alimento, pues las reacciones IgE mediadas son las más frecuentes. Pero si estamos ante una alergia no mediada por IgE o mixta, los síntomas aparecerán varias horas después de la ingestión del alimento.

La única manera que tenemos de prevenir la clínica alérgica es conociendo el o los alérgenos alimentarios a los que nos hemos sensibilizado, para así evitar entrar en contacto con dichos alimentos. Y para ello son muy importantes las pruebas diagnósticas alergológicas, tanto in vivo, como las pruebas cutáneas, como in vitro, como es la analítica de laboratorio. En este punto es importante tener claro que para el diagnóstico de una alergia alimentaria deben estar presentes tanto la clínica, con sus síntomas y signos, como los estudios de laboratorio positivos, ya que muchas personas pueden estar sensibilizadas frente al alérgeno, y por lo tanto dan positivo en pruebas alergológicas que detectan la IgE específica, pero no tienen síntomas durante la exposición.(2)

El ajo y la cebolla

El ajo es una hortaliza bulbosa que pertenece a la familia de las Liliáceas (Aliáceas), siendo su nombre científico *Allium sativum* (*Allium* es un género de unas 500 especies pertenecientes a la familia Liliaceae). Lo que aprovechamos de esta planta es el bulbo,

siendo muy utilizado como condimento en la cocina, principalmente en la mediterránea. También se le han atribuido propiedades medicinales, y de hecho el ajo es usado en medicina para el tratamiento de la hipercolesterolemia y prevención de la arteriosclerosis(5). Contiene vitaminas del grupo B y C, y minerales como potasio o calcio, además de sustancias azufradas (aliína principalmente). A día de hoy el único alérgeno del ajo clínicamente relevante que ha sido identificado es la aliin liasa, que se identificó y caracterizó en 2004, aunque se han sugerido otros posibles alérgenos del ajo(6). En este mismo año también se demostró reactividad cruzada dentro de la familia Liliácea. Y también se ha visto reactividad cruzada entre esta familia y los pólenes de la hierba.

La cebolla pertenece a la familia de las Liliáceas, siendo su nombre científico *Allium cepa*. De ella aprovechamos el bulbo, al igual que en el ajo, razón por la que estas plantas se denominan bulbos comestibles. Está compuesta principalmente de agua, pero además contiene alicina, aliína (ambas presentes en mayor cantidad en el ajo), quercetina, ácido tiopropiónico (que favorece la irritación ocular), ácido glicólico, flavonoides, hidratos de carbono, aminoácidos, minerales como el potasio o el cobre, vitaminas. El disulfuro de dialila es un alérgeno importante en el ajo y la cebolla, y se sabe que causa dermatitis de contacto (7). Dentro de las cebollas comestibles hay diferentes tipos, como la cebolla de verdeo, la escalonia y la de hoja o ciboulette. La sustancia irritante que libera la cebolla al cortarse es el sulfóxido de tiopropanal. El bulbo de la cebolla está compuesto por células unidas con peptina.

La familia Liliácea en general ha sido implicada como causa de rinoconjuntivitis ocupacional y asma bronquial (9), pero poco se ha hablado de la alergia alimentaria en esta familia, quizá debido, como se menciona en algunos artículos, a su alergenidad débil.

El ajo es bien conocido por causar dermatitis de contacto, y un conocido agente etiológico del asma bronquial por exposición ocupacional. De hecho, el ajo es la causa más frecuente de dermatitis de contacto en dedos o pulpitis en amas de casa y abastecedores.(5) Este cuadro puede manifestarse de diversas maneras, siendo la forma más común la pulpitis crónica de los 3 primeros dedos de la mano. El ajo también puede causar urticaria o incluso reacción anafiláctica, pero es una causa muy rara de alergia a los alimentos.

3. HIPÓTESIS

Dada la gran importancia que tiene el conocimiento de la alergia de cada persona (con el objetivo de prevenir futuros acontecimientos adversos), y dado que estamos en una población donde se consumen muchos bulbos comestibles (ajo y cebolla), creo importante la inclusión del estudio de la alergia a ajo y cebolla en las técnicas habituales de alergología. Además, a pesar de ser alimentos muy consumidos, rara vez han sido investigados por su potencial alergénico.

4. OBJETIVOS

Planteamos incluir el estudio de sensibilización a alergia y ajo en las pruebas rutinarias de alergología en una muestra importante de pacientes, con el fin de demostrar la prevalencia clínica de pacientes sensibilizados a ajo y cebolla entre todos los pacientes con clínica alérgica relacionada con la ingesta alimentaria que acuden a las consultas de alergología del HURH. Así, nuestro objetivo ha sido estudiar la sensibilización alérgica y la clínica asociada a ajo y cebolla en una importante muestra de pacientes alérgicos (8109 pacientes atendidos en consultas de Alergología durante el año 2018).

Con ello podremos saber, en el seno de una población ampliamente consumidora de ajo y cebolla, cuántas personas están sensibilizadas y así obtener conclusiones. Y, aunque quizá estemos ante un tipo de alimentos poco alergénicos o que dan poca sintomatología alérgica (bien tolerados), dado que en España somos muy consumidores de estos alimentos, la prevalencia de alérgicos en nuestra región puede que no sea nada desechable, por lo que veremos realmente si es eficiente la inclusión estos bulbos comestibles en las pruebas rutinarias de alergología. Y así podremos seleccionar pacientes que se beneficiarían de la exclusión de ajo y cebolla de la dieta.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: es un estudio observacional transversal de la población enviada a consultas de Alergología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid durante el año 2018, y en ellos evaluamos la sensibilización a bulbos comestibles. Así, el estudio se realizó con una muestra de 8109 pacientes, cuyos datos han sido recogidos a lo largo del año 2018. En ellos se llevan a cabo distintas pruebas de alergología habituales, como son el prick test y la evaluación de la presencia de anticuerpos IgE específicos, además de prueba de provocación en los 2 únicos pacientes que la aceptaron. También se realizaron pruebas de contacto si se sospechaba reacción tardía y un Western Blot con el suero de los pacientes positivos a alguno de estos bulbos.

El protocolo fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HURH y se realizó consentimiento informado en todas las técnicas de diagnóstico utilizadas.

Pruebas cutáneas (Prick test): nos sirven para detectar sensibilización. Consiste en depositar una gota de extracto alérgico de la sustancia a estudio sobre la piel de la cara anterior del antebrazo (o una gota de la sustancia en estado natural) y a continuación con una lanceta se perfora ligeramente la piel, para que esa sustancia pueda penetrar hacia la epidermis, donde se encuentran los mastocitos y, en caso de que el paciente esté sensibilizado, se unirá a las IgE que se encontrarán en la superficie de éstos, liberando entonces los mastocitos sustancias como la histamina, responsables de la roncha o habón que aparece en la piel. Para la realización de las pruebas de prick se procedió de acuerdo con las normas de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), considerando positiva aquella prueba que produzca un habón cuyo diámetro mayor sea igual o superior a 3 mm a los 15-20 minutos de su realización, siendo importante saber que el tamaño de este habón no se correlaciona con la posible severidad de la sintomatología clínica. Se realiza con un control positivo, que es la histamina, y un control negativo, con suero fisiológico. Además, se les indica a los pacientes que 72 horas previas a la realización del prick test no tomen antihistamínicos ni tratamiento tópico con corticoides.

La sensibilidad de la prueba es del 90% y su especificidad es del 50%, por lo que es una buena prueba de screening, pero no es suficiente para hacer un diagnóstico de alergia.

Cada alérgeno se probó por duplicado y los resultados se registraron en una hoja de recogida de datos para su posterior digitalización.

Respecto a los extractos alérgicos, en los pacientes de nuestro estudio se ha probado una batería de 42 aeroalérgenos (pólenes como gramíneas, árboles, malezas y flores, ácaros *Dermatophagoides* y de almacenamiento, hongos como *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* y *Candida*, y antígenos animales) y alimentos (trigo, cebada, centeno, huevo, leche, frutos secos, legumbres, pescados, mostaza, anisakis, LTPs de frutas y profilinas, alérgenos comerciales procedentes de laboratorios ALK Abelló Madrid y Leti Barcelona), a la que se ha añadido ajo y cebolla, tanto en extracto comercial como en prick-prick con ajo y cebolla de Castilla a dilución 1/100, que evitaba el efecto irritante del ácido alílico. Hemos realizado un total de 356798 pruebas cutáneas a todos los pacientes atendidos durante 2018, que fueron un total de 8109 pacientes nuevos.

Es decir, que se realiza con extractos estandarizados de proteína o fracciones proteicas, y en el caso del ajo y la cebolla se realiza una técnica denominada prick-prick, que consiste en depositar una gota del alimento fresco, en estado natural, concretamente con ajo y cebolla cultivados en Castilla. Con el prick-prick ganamos sensibilidad.

Determinación de IgE específica: también nos indican sensibilización alérgica, que presenta como ventajas respecto a las pruebas cutáneas una mayor especificidad y la posibilidad de cuantificación. En este caso podemos decir que, a mayor nivel de IgE específica para un alérgeno, se correlaciona con una mayor posibilidad de que tenga lugar clínica alérgica, pero no se relaciona con la severidad de la reacción. Hemos utilizado las técnicas de laboratorio InmunoCAP Thermofisher, Upssala, Suecia. Igual que en las pruebas cutáneas, la sensibilidad no es del 100%, por lo que si seguimos teniendo sospecha clínica importante se deberán realizar otras pruebas, como la provocación oral. No siempre unas pruebas alérgicas positivas (que me indican la sensibilización a dicha sustancia), significan que una persona tenga sintomatología alérgica. Pero la determinación de IgE específica tiene una mayor especificidad que el prick test, de manera que se podrán detectar falsos positivos que han cometido las pruebas cutáneas, lo que aumenta el rendimiento diagnóstico.

En este estudio hemos realizado 4254 determinaciones de IgE.

Provocación: es el gold standard de las pruebas diagnósticas de la alergia. Con ellas sí podemos diferenciar sensibilización de alergia clínica. En nuestro caso sólo la aceptaron 2 pacientes, y consistió en una provocación a doble ciego controlada con placebo, que es la forma ideal de llevarla a cabo. Fuimos administrando gradualmente el producto, y en ambos pacientes se observó edema labial y urticaria con 5 mg de ajo crudo enmascarado y pulverizado en jarabe de piperment. Los pacientes acudieron con previo ayuno de 6 horas.

Pruebas de contacto (batería de contactantes europea): en pacientes con pulpitis o dermatitis en manos tras manejar estos bulbos y en dermatitis eccematosas.

Estudio de perfiles alérgicos: inmunodetección de alérgenos con un pool de sueros de los pacientes alérgicos a ajo y otro pool de sueros de pacientes alérgicos a cebolla, para ver que alérgeno reconocen o qué moléculas con las responsables de la clínica. Las proteínas de ajo y cebolla se extrajeron por suspensión en una solución tamponadora (tampón fosfato salino, pH: 7,4) durante dos horas a 4°C. Tras la centrifugación el sobrenadante es separado de la parte insoluble y a continuación se dializó frente a agua para después liofilizar las muestras.

Una vez extraídas las proteínas, la concentración de proteína de ambos extractos se determinó de acuerdo al método Bradford (15), que es un método rápido y sensible para la cuantificación de cantidades de microgramos de proteína utilizando el principio de unión del colorante proteico. Luego, las proteínas de ambos extractos se analizaron utilizando la técnica de SDS-PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico, de manera que así separamos las proteínas de acuerdo a su movilidad electroforética) de acuerdo al protocolo utilizado por Laemmli (16), con escisión de proteínas estructurales durante el ensamblaje de la cabeza del bacteriófago T4. Todo ello en geles de poliacrilamida al 15% bajo condiciones reductoras. Finalmente, las proteínas se visualizaron utilizando la tinción de azul Coomassie R-250. En un experimento análogo las proteínas se transfirieron electroforéticamente a una membrana de difluoruro de polivinilideno (BioRad). La unión a los alérgenos se analizó mediante Western Blot (Western-Blot permite evaluar la unión de anticuerpos, presentes en los sueros de los pacientes, a los diferentes componentes proteicos separados, para ver contra qué componente del alimento reaccionan), usando una mezcla de los sueros de los pacientes sensibilizados a la fuente y el conjugado antihumano IgE peroxidasa (Southern Biotech). Los reactivos de detección (Western Lightning Plus-ECL, Perkin Elmer) se añadieron para visualizar las proteínas reconocidas.

6. RESULTADOS

Hemos estudiado una muestra de 8109 pacientes que acudieron a consultas de alergología del HURH en el año 2018. En todos estos pacientes se realizaron un total de 356.798 pruebas cutáneas y 4254 determinaciones de IgE específica a alérgenos. De estos 8109 pacientes testados, 2508 referían diversos síntomas asociados a la ingesta de alimentos (30.92% de pacientes atendidos). De todos los pacientes con problemas alimentarios se objetivó hipersensibilidad a algún alimento (ya sea por prueba cutánea, Ig E específica o provocación si fuera necesario) a 924 pacientes (11,39% de los pacientes atendidos), y en 27 de estos pacientes los síntomas fueron causados por bulbos comestibles, lo que indica una prevalencia del 2.92% dentro de los pacientes con hipersensibilidad alimentaria.

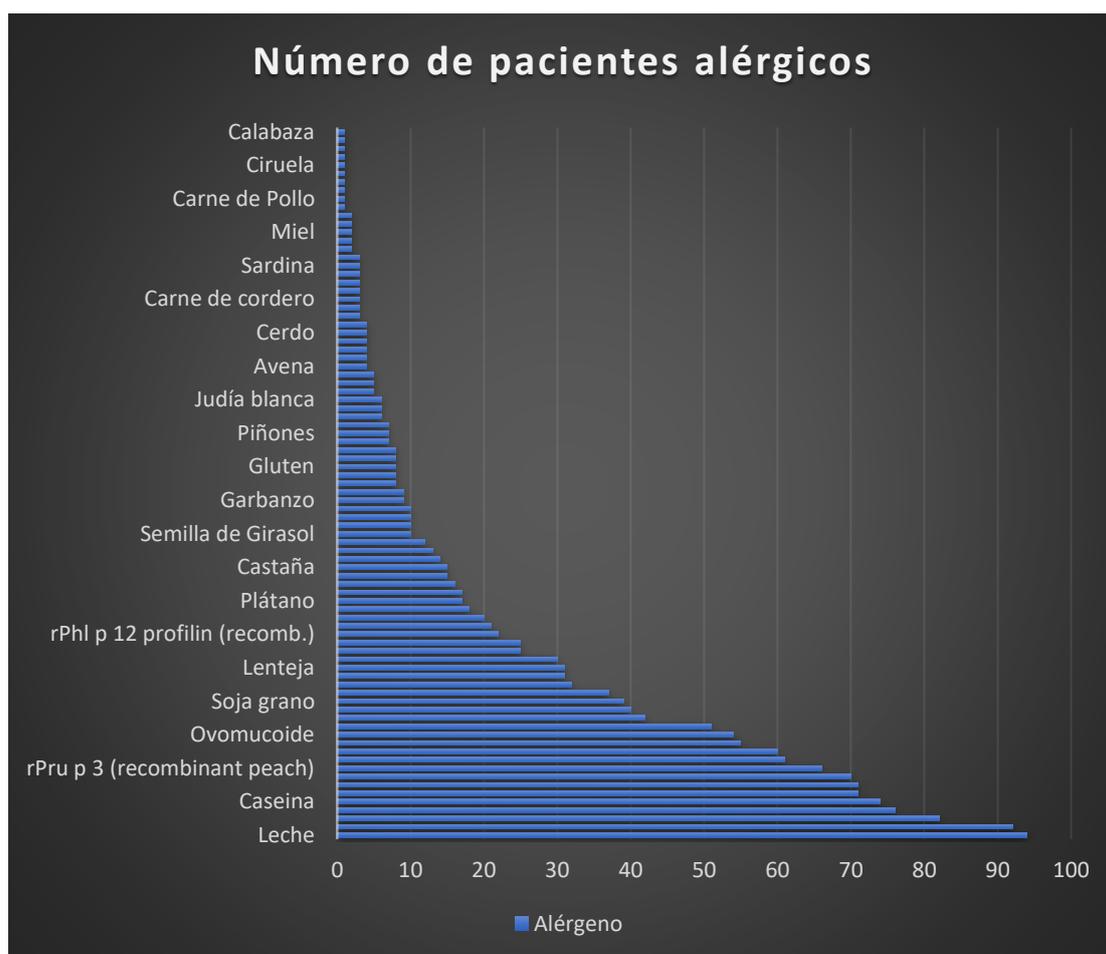
Tras realizar todas estas pruebas, vemos que 17 pacientes son sensibles a ajo y 10 a cebolla. Es decir, que, de los 2508 pacientes con síntomas asociados a la ingesta de alimentos, un 1,07% están sensibilizados a ajo o cebolla.

De estos 27 pacientes sensibilizados, se detectaron dos asma profesionales por inhalación de vapores de bulbos en cocineros y 2 pulpitis en dedos índice y pulgar de mano izquierda que se diagnosticaron por pruebas de contacto. Además, un lactante

que nunca había probado ajo se sensibilizó posiblemente a través de la leche materna, que consumía ajo con mucha frecuencia.

Hemos realizado un estudio descriptivo con toda esta muestra, recogiendo los datos en dos tablas, de donde hemos obtenido luego los resultados. Por un lado, estudiamos los 181 alérgenos a los que han salido positivos las 4254 determinaciones de IgE específica. Por otro lado, hemos estudiado diversas variables concernientes a los 27 pacientes sensibles a ajo o cebolla, obteniendo la frecuencia de cada variable, frecuencia de las variables en función del sexo y tablas cruzadas. Realizando prueba de chi-cuadrado para ver si hay diferencias significativas.

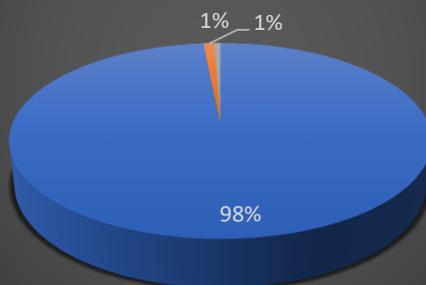
Así, podemos ver que, dentro de los alérgenos testados en la determinación de IgE específica, al que más pacientes estaban sensibilizados en nuestra muestra es a la planta *Lolium perenne* o ballica, pero centrándonos en los alimentos, el más frecuente es la leche (94 pacientes). Y los alimentos menos frecuentes son fresa, canela, carne de pollo, papaya, dátil, ciruela, cerezas o calabaza, con 1 paciente cada uno.



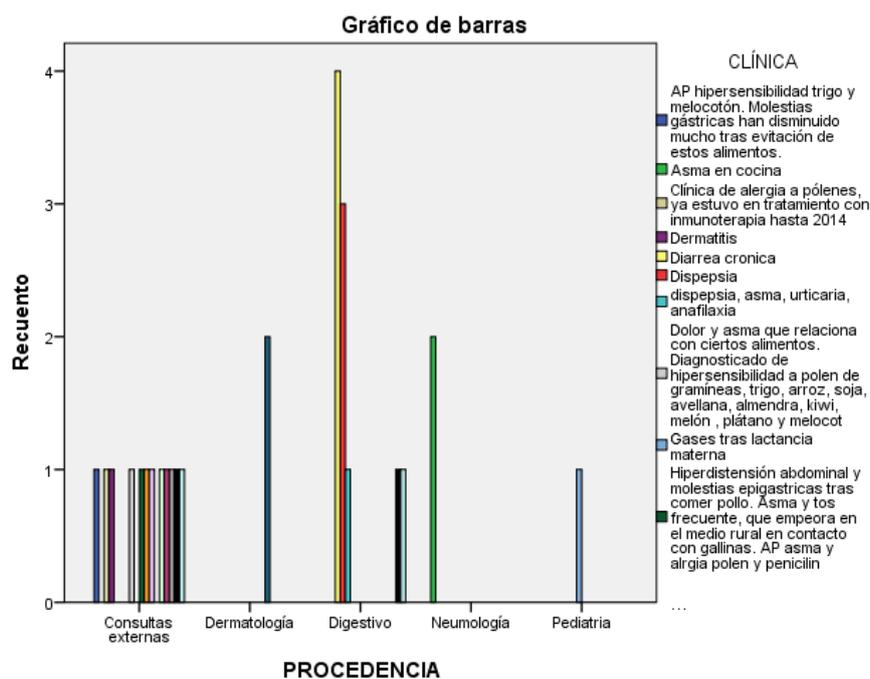
Y dentro de todos los alérgenos a los que los pacientes resultaron sensibles en la determinación de IgE específica, el ajo y la cebolla supusieron un 1% cada uno.

Alérgicos al ajo y cebolla en relación con el total de alimentos

■ Total alérgicos alimentos ■ Ajo ■ Cebolla



Centrándonos en los 27 pacientes que resultaron sensibles al ajo o cebolla, un 29,6% eran hombres y un 70,4% son mujeres. El 44% de los pacientes con pruebas positivas a ajo y/o cebolla procedían de atención primaria y el 37% de las consultas de Digestivo. Un 7,4% procedieron de Neumología y otro 7,4% procedía de Dermatología (2 pacientes de cada una), y un único paciente procede de Pediatría. La clínica predominante fue la diarrea crónica (14,8%), seguido de la dispepsia (flatulencia, malas digestiones) en un 11,1%, y finalmente asma (7,4%). Finalmente, la evolución de los pacientes fue la mejoría tras la evitación de bulbos en la gran mayoría (85,2%), curación tras la evitación del bulbo en un 11,1%, y mejoría tras medidas de barrera en un 3,7%. Además, la asociación más significativa a otros alimentos fue con LTP de melocotón y trigo.



En la tabla 1 se pueden ver los datos demográficos, clínica presentada por nuestros pacientes y evolución tras evitación del bulbo con pruebas positivas.

N	Edad	Sexo	Proce	Clínica	Prick/IgE bulbos	Otros	Provoc contacto	Mejoria evitando
1	39	F	MAP	Dispepsia	ajo	Anisakis Trigo Melocotón		Si
2	19	M	MAP	Asma	cebolla	Kiwi piñón		Si
3	39	F	MAP	Dispepsia	Cebolla			Si
4	10	F	MAP	RC dispepsia	Ajo	Gramíneas Melocotón		Si
5	13	M	MAP	Diarrea	Ajo	Gramíneas		Si
6	32	M	MAP	Diarrea	Ajo	Gramíneas Avellana		Si
7	53	F	MAP		Ajo	Gramíneas		Si
8	1	F	PED	dispepsia	Ajo			Si
9	28	M	DIG	dispepsia	Ajo y cebolla	Gramíneas Melocotón	DCCP +	Si
10	29	F	DIG	dispepsia	cebolla	Gramíneas Melocotón Trigo		Si
11	34	F	DIG	Diarrea	Ajo	Melocotón		Si
12	52	F	MAP	Asma RC	Cebolla	Ácaros		Si
13	62	F	DER	Pulпитis	Ajo		+48h	Si
14	43	F	DIG	Diarrea	Ajo y cebolla	Gramíneas		Si
15	22	F	DIG	Dispepsia	Cebolla		Labial +	Si
16	57	F	DIG	Dispepsia	Ajo y cebolla	Gramíneas		Si
17	34	F	MAP	Urticaria	Ajo y cebolla	Gramíneas		Si
18	41	F	MAP	Urticaria	Ajo y cebolla	Melocotón		Si
19	28	F	MAP	Dermatitis	Ajo	Anisakis Gramíneas		Si
20	32	F	MAP	Urticaria y dispepsia	Ajo			Si
21	53	M	RESP	Asma	Ajo	Ácaros	DCCP +	Si
22	19	F	DIG	Urticaria	Cebolla	Melocotón		Si
23	25	F	RES	Asma	Ajo	Ácaros		Si
24	37	F	DIG	Diarrea		Gramíneas		Si
25	40	F	DIG	Urticaria	Cebolla	Melocotón		Si

26	54	F	DIG	Diarrea	Ajo y cebolla	Gramíneas		Si
27	38	M	DER	pulpitis	Ajo y cebolla		+ 48 h	Si

Además, adjunto resultados de Western Blot:

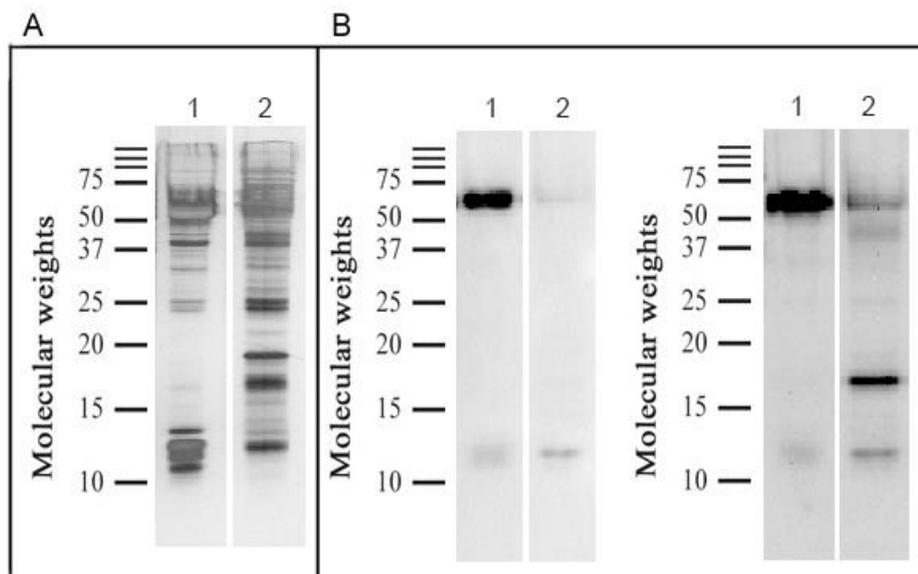


Figura 1. SDS PAGE (A) e IgE-Western blot (B) con suero de pacientes sensibilizados a ajo (izquierda) y de suero de pacientes sensibilizados a cebolla (derecha). Calle 1: Ajo, Calle 2: Cebolla.

La reactividad de los sueros frente a las proteínas de los extractos de ajo y cebolla se muestra en la Figura 1. Se revelaron varios componentes de unión a IgE. En el caso de la mezcla de sueros de pacientes sensibilizados a ajo se reconocieron fundamentalmente dos proteínas de 12 y 60 kDa, que se vieron en ambos extractos, aunque la proteína de mayor peso molecular se reveló con mayor intensidad en el extracto de ajo. La mezcla de sueros de pacientes sensibilizados a cebolla reconoció las mismas proteínas en el extracto de ajo, pero, sin embargo, una proteína de aproximadamente 17 kDa se re reveló con una intensidad alta en el extracto de cebolla.

Limitaciones del estudio: Nuestro estudio pretendió describir en un grupo elevado de pacientes, y en forma de estudio en condiciones reales, la utilidad de las técnicas de diagnóstico empleados para diagnosticar hipersensibilidad a ajo y cebolla. La validez y viabilidad de nuestro estudio podría haberse comprometido por el hecho de que sólo detectaría posibles alérgenos causales en pacientes con trasfondo atópico, no siendo aplicable a patología respiratoria o por otras causas. Tampoco podríamos determinar si

la respuesta obtenida a ajo tendría o no valor clínico en pacientes que no aceptaron la provocación o asintomáticos, pues en pacientes alérgicos está descrita la sensibilización subclínica a diferentes alérgenos, es decir, sin claro correlato de enfermedad. Pero estamos en un estudio transversal, y para ello habría que hacer un estudio de la evolución clínica de los pacientes una vez detectado el posible bulbo implicado.

7. DISCUSIÓN

Cualquier alimento puede comportarse como un alérgeno, aunque algunos lo hacen con más frecuencia que otros. Y no menos graves son las reacciones alérgicas provocadas por alimentos menos frecuentemente asociados con esta patología, como podrían ser el ajo y la cebolla. Y a pesar de su importancia no se estudian de forma rutinaria en pruebas alergológicas habituales, y hay pocos estudios de investigación de reacciones alérgicas con estos alimentos, lo que lleva a una relativa falta de trabajos publicados en este campo. Además, teniendo en cuenta que el diagnóstico temprano de las alergias alimenticias puede mejorar mucho la calidad de vida del paciente, al evitar dietas restrictivas innecesarias. Ya en 2014 se habla de un aumento de la incidencia de alergia a cebolla y ajo, quizá también favorecido porque ha aumentado mucho la producción mundial de ajos y cebollas, que se han convertido en un alimento de uso común, ya no solo culinario, sino también terapéutico, aunque su cultivo se remonta a hace miles de años.(8) Así, por ejemplo, se pueden diferenciar 4 grandes centros a nivel mundial de producción de ajo: en Asia, en la zona mediterránea europea, en Norteamérica y en Sudamérica, siendo China el primer productor a nivel mundial. Y si hablamos de la producción a nivel europeo, España ocupa el primer lugar, y es que en España consumimos 1.351.495 en millares de toneladas, por lo que estos bulbos deben considerarse potenciales alérgenos y deben ser incluidos en las baterías de alimentos. Dentro de España, donde más cantidad de ajos se cultivan es en Castilla la Mancha.

En (10) se puede consultar un estudio observacional y retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de dermatitis por contacto con proteínas en los últimos 10 años en la Sección de alergia cutánea de Dermatología del Hospital de Valencia, obteniéndose que un 3,7% eran provocadas por carne de cerdo, ajo y anisakis.

Como ya hemos señalado, el ajo es una causa muy rara de alergia a los alimentos, y como tal en la literatura encontramos principalmente casos aislados. Por ejemplo, en este artículo podemos ver el caso de una mujer de 23 años que experimentó una reacción anafiláctica tras comer ajo. Esta paciente además estaba sensibilizada al polen y a los frutos secos (11). También en 2018 se describe un caso de un lactante de 9 meses que tras la ingesta accidental de salsa de ajo casera comenzó con eritema

generalizado y tos. En nuestra serie un joven presentó anafilaxia tras comer cebolla cruda y 2 pacientes (un cocinero y una cocinera) presentaron asma profesional al cortar ajos. También dos pacientes presentaban pulpitis relacionado con el ajo, por lo que estos bulbos serían a tener en cuenta como alérgeno profesional.

La cebolla también está implicada en casos de dermatitis de contacto, pero hay muy poco acerca de las alergias alimentarias, encontrando principalmente casos aislados de pacientes. La primera vez que en la literatura se describe una monosensibilización al componente termolábil de la cebolla es en un artículo publicado en el año 2000, en una paciente de 44 años. La paciente presentó una reacción anafiláctica tras ingerir cebolla cruda o ligeramente cocida, incluso con pérdida de conciencia. Pero al comer cebollas bien cocinadas no presentaba ninguna clínica. (12) También se ha descrito algún caso de urticaria y prurito bucal tras la ingestión de cebolla cruda, con antecedentes de rinoconjuntivitis y urticaria de contacto con artemisa y prurito bucal con cáscara de melocotón, encontrándose que LTP es un importante alérgeno en la alergia alimentaria a la cebolla. (13). En 2015 se hizo un análisis genético del bulbo de la cebolla con el fin de identificar los posibles alérgenos de la misma (7)

En el año 2013 se realizó un estudio en 108 pacientes sauditas consistente en evaluar la presencia de IgE específicos para el ajo y la cebolla en pacientes que ya estaban siendo estudiados por alergia a alimentos. De los 108 pacientes, 15 de ellos presentaban IgE para ajo y o la cebolla en el suero, teniendo 12 de ellos anticuerpos tanto para el ajo como para la cebolla. Por lo que se pudo ver que un número considerable de pacientes estaba sensibilizado a estos alimentos.(14)

Este último, quizá es el estudio más parecido al nuestro, y terminó concluyendo que la presencia de anticuerpos IgE específicos para ajo y cebolla en un número considerable de pacientes indica sensibilización y potencial alergénico de estos alimentos, lo mismo que hemos podido ver en nuestro estudio. Pero se llevó a cabo en una muestra mucho más pequeña de pacientes y con población saudita, una población también muy consumidora de bulbos, principalmente cebollas.

Dado que España ocupa los primeros puestos en el mundo en consumo de bulbos comestibles (ajo y cebolla), y sin embargo no existen apenas referencias sobre su capacidad de causar síntomas alérgicos, este estudio resulta novedoso porque se estudia por primera vez en la población alérgica de Castilla y León la sensibilización alérgica y la clínica asociada a ajo y cebolla en una importante muestra de pacientes alérgicos. Concluyendo que el ajo y la cebolla pueden causar hipersensibilidad alérgica en un 2,92 % de pacientes que los consumen o manejan. Un 1% de síntomas alérgicos

alimentarios era debido a alergia y ajo, por lo que es una cifra importante si tenemos en cuenta la morbilidad que acarrea no diagnosticarlo.

8. CONCLUSIONES

Nuestro estudio aporta la necesidad de evaluar la sensibilización a ajo y cebolla en alérgicos a alimentos con causa no clara, dada su elevada presencia en la dieta mediterránea.

Tras realizar todas estas pruebas, vemos que 17 pacientes son sensibles a ajo y 10 a cebolla. Es decir, que, de los 2508 pacientes con síntomas asociados a la ingesta de alimentos, un 1,07% están sensibilizados a ajo o cebolla, una prevalencia que, aunque baja, no es desdeñable. Significa que, de cada 100 personas que tengan síntomas alérgicos relacionados con la ingesta de alimentos, en 1 de ellos se deberá a bulbos comestibles, ajo o cebolla. Y diagnosticándolo estaremos mejorando la calidad de vida a una persona.

La prevalencia encontrada (2.92%) nos indica que existe un grado de tolerancia a bulbos comestibles mayor que el presentado a otros alimentos, pero no desdeñable. Posiblemente de tipo genético ya que entran en nuestra dieta desde la antigüedad.

Se demuestra respuesta a proteínas similares en los dos bulbos estudiados (de 12 y 60 Kda respectivamente), y una proteína de 17 Kda en el extracto de cebolla. La inmunodetección permitió asociar los síntomas con una LTPs específica a estos bulbos sin reactividad cruzada con otras LTPs de la dieta mediterránea (melocotón, trigo).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Zubeldia JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ. Enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. Bilbao: editorial Nerea;2012.
2. Rodríguez IV. Alergia a alimentos. 2017;26:11.
3. Alergia_alimentaria_2008.pdf [Internet]. [citado 13 de enero de 2019]. Disponible en: http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2014/05/Alergia_alimentaria_2008.pdf
4. FoodAllergy&AnaphylaxisPublicDeclarationSP.pdf [Internet]. [citado 13 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.eaaci.org/attachments/FoodAllergy&AnaphylaxisPublicDeclarationSP.pdf>
5. Puell L, Bravo F. Dermatitis de contacto alérgica debido al ajo *Allium sativum* L. :5.
6. Kao et al. - 2004 - Identification and immunologic characterization of.pdf [Internet]. [citado 20 de enero de 2019]. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(03\)02482-5/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(03)02482-5/pdf)

7. Rajkumar H, Ramagoni RK, Anchoju VC, Vankudavath RN, Syed AUZ. De Novo Transcriptome Analysis of *Allium cepa* L. (Onion) Bulb to Identify Allergens and Epitopes. PLoS ONE [Internet]. 18 de agosto de 2015 [citado 6 de abril de 2019];10(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564285/>
8. Cantisani C, Visconti B, Paolino G, Frascani F, Tofani S, Fazia G, et al. Unusual food allergy: *Alioidea* allergic reactions overview. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2014;8(3):178-84.
9. Jiménez-Timon A, Rodríguez Trabado A, Hernández Arbeiza FJ, Porcel Carreño S, Rodríguez Martín E, Agustín Herrero J, et al. [Anterior rhinomanometry as a diagnostic test in occupational allergy caused by Liliaceae]. *Allergol Immunopathol (Madr).* octubre de 2002;30(5):295-9.
10. Bel PH, Cuadra J de la, Ruiz RG, Miquel VA de. Dermatitis de contacto por proteínas. Revisión de 27 casos: Protein Contact Dermatitis: Review of 27 Cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2011;102(5):336-43.
11. Pérez-Pimiento AJ, Moneo I, Santaolalla M, de Paz S, Fernández-Parra B, Domínguez-Lázaro AR. Anaphylactic reaction to young garlic. *Allergy.* junio de 1999;54(6):626-9.
12. Arena A, Cislighi C, Falagiani P. Anaphylactic reaction to the ingestion of raw onion. A case report. *Allergol Immunopathol (Madr).* octubre de 2000;28(5):287-9.
13. Enrique E, Malek T, De Mateo JA, Castelló J, Lombardero M, Barber D, et al. Involvement of lipid transfer protein in onion allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* febrero de 2007;98(2):202.
14. Almogren A, Shakoor Z, Adam MH. Garlic and onion sensitization among Saudi patients screened for food allergy: a hospital based study. *Afr Health Sci.* septiembre de 2013;13(3):689-93.
15. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 7 de mayo de 1976;72(1):248-54.
16. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. *Nature* [Internet]. [citado 6 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/227680a0>