

**Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina**

**ESTUDIO CLÍNICO E INMUNOLÓGICO
DE ALERGIA A LA
MOSTAZA.**

Tesis Doctoral

**Andrea Vereda Ortiz
Madrid, 2008**

AGRADECIMIENTOS

Han sido muchas las personas que han colaborado para la realización de esta tesis doctoral. A todas ellas quiero darles las gracias.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi director de tesis, el Dr. Javier Cuesta Herranz, su constante motivación, paciencia y esfuerzo. Gracias por el tiempo generosamente dedicado, los consejos, ideas y observaciones a lo largo del estudio.

Quiero dar las gracias a Mayte Villalba, Rosalía Rodríguez, Oscar Palomares y el resto del departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense de Madrid. Forman un equipo estupendo con el que es un lujo poder colaborar. Muchas gracias por el riguroso trabajo en la realización de las técnicas *in vitro*, y por la aportación de los extractos alérgicos tan necesario para este estudio.

Gracias infinitas a los pacientes incluidos en este estudio. Han sido tan generosos, ofreciéndome su tiempo, su sangre, su piel... ¿Cómo agradecerse? Ellos son los verdaderos protagonistas de este estudio.

Gracias a todo el Departamento de Alergología de la Fundación Jiménez Díaz, si hoy tengo una sólida base en alergología ha sido gracias a su cariñosa dedicación. Gracias a Nieves, Rosa, Adelaida, Esther; a mis adjuntos Manuel de las Heras, Santiago Quirce, Mar Fernandez, a mi jefe Joaquín Sastre y a mis residentes mayores y pequeños, especialmente Elena Hernández, la mejor R mayor del mundo.

Varias personas me han ayudado con la parte estadística de esta tesis: el Dr. Granizo, Cristina (solucionándome dudas por internet), Andju y Ricardo (nuestras charlas de estadística se hicieron famosas, la gente llegó a pensar que ya nos habíamos vuelto locos).

Gracias también a los profesionales del departamento de Alergología del hospital Monte Sinai de Nueva York, especialmente al Dr. Sampson, a Wayne Shreffler y a Rosalía Ayuso por su comprensión y paciencia.

A mi amiga Thalín Zarmanian, una mujer de ojos grandes, gracias por enseñarme tantas cosas.

A mis hermanos Leonor, Guzmán, Elvira y Ciro y a mis padres. Me han aportado estabilidad, me han ayudado en todo, me han apoyado en todas mis decisiones. Muchísimas gracias.

Por último, quiero dar las gracias a Alain por haber vivido esta tesis tanto como yo. Gracias por tu paciencia, has sido mi gran ayuda.

*Quand je danse, je danse;
quand je dors, je dors*

Michel de Montaigne

ÍNDICE

ABREVIATURAS	10
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	11
1.- Alergia a alimentos vegetales.....	12
1.1.- Sintomatología de la alergia a alimentos vegetales.....	12
1.2.- Diagnóstico de la alergia a alimentos vegetales.....	13
2.- Clasificación de los Alergenos de origen vegetal.	14
a) Proteínas protectoras.	15
a.1) Proteínas transportadoras de lípidos (LTP).....	15
b) Proteínas de almacenamiento.....	16
b.1) Albúminas 2S.....	16
b.2) Globulinas.....	18
b.2.1) Globulinas 11S.....	18
b.2.2) Globulinas 7S.....	19
c) Proteínas estructurales: Profilina.....	20
3.- Polinosis en Madrid.....	21
4.- Polinosis y alergia a alimentos vegetales.....	23
5.- Tratamiento de la alergia alimentaria.....	24
6.- Mostaza.....	25
6.1.- Familia botánica.....	25
6.2.- Variedades y Consumo.....	25
6.3.- Alergenos de la mostaza.....	26
a) Sin a 1.....	27
b) Bra j 1.....	27
c) Sin a 2.....	28
CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN DE ESTUDIO Y OBJETIVOS.....	29
CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
1.- Diseño del estudio.....	32
2.- Población estudiada.....	32
2.1.- Criterios de inclusión.....	32
2.2.- Criterios de exclusión.....	33

3.- Protocolo del estudio.....	33
4.- Historia clínica.	33
5.- Pruebas cutáneas.	35
5.1.- Extractos comerciales.....	36
5.2.- Prick-prick.....	36
5.3.- Alergenos naturales purificados.....	37
6.- Extracción sanguínea.....	37
8.- Preparación de extractos: mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.	37
9.- SDS-PAGE.....	38
10.- Transferencia a membrana e Inmunotransferencia.	38
11.- Determinación de IgE específica frente a mostaza, frente a Sin a 1, Sin a 2 y profilina (Che a 2) mediante técnica de ELISA.	39
12.- Análisis estadístico.....	39
12.1.- Estadística descriptiva.	40
12.2.- Estadística analítica.	40
12.3.- Nivel de significación.	40
CAPÍTULO 4: RESULTADOS	41
Resultados descriptivos.	42
1.- Características Clínicas.	42
1.1.- Sexo.....	42
1.2.- Edad.....	42
1.3.- Antecedentes personales y familiares.	43
1.4.- Polinosis.	43
2.- Alergia a la mostaza.	45
2.1.-Edad de aparición de alergia a la mostaza.....	45
2.2.- Síntomas producidos por mostaza.....	45
2.3.- Tiempo necesario para la aparición de síntomas con mostaza.....	47
2.4.- Tratamiento.	48
3.- Síntomas con otros alimentos de origen vegetal.....	49
3.1.- Síntomas con frutas de la familia Rosaceae.....	51
3.2.- Síntomas con frutos secos.	52
3.3.- Síntomas con legumbres.....	52
3.4.- Síntomas con alimentos de la familia Brassicaceae.....	53

4.- Pruebas cutáneas.	54
4.1.- Pruebas cutáneas con alimentos.	54
4.2.- Pruebas cutáneas con extracto de pólenes.	55
4.3.- Pruebas cutáneas con mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.	56
5.- IgE específica frente a mostaza, Sin a 1, Sin a 2 y profilina.	57
6.- Inmunotransferencia con extracto completo de mostaza.	60
Resultados analíticos.	62
1.- Comparación entre hombres y mujeres.	62
2.- Comparación entre polínicos y no polínicos.	66
2.1.- Polinosis y síntomas con mostaza.	66
2.2.- Polinosis y síntomas con alimentos vegetales.	67
2.3.- Polinosis y pruebas cutáneas frente a alimentos.	69
2.4.- Polinosis y pruebas cutáneas frente a pólenes.	72
2.5.- Polinosis y pruebas cutáneas con Sin a 1 y Sin a 2.	74
2.6.- Polinosis y determinaciones de IgE específica.	75
2.7.- Comparación del orden de aparición de la alergia al polen y a la mostaza.	75
3.- Comparación según el tipo de síntomas con mostaza: sistémicos o locales aislados.	79
3.1.- Tipo de síntomas y tratamiento utilizado.	79
3.2.- Tipo de síntomas con mostaza y síntomas con otros alimentos vegetales.	80
3.3.- Tipo de síntomas y pruebas cutáneas con mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.	81
3.4.- Tipo de síntomas e IgE específica frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.	83
4.- Asistencia a urgencias.	84
4.1.- Asistencia a urgencias y prueba cutánea frente a Sin a 2.	85
5.- Comparación según el resultado de la prueba cutánea frente a Sin a 1.	86
5.1.- Pruebas cutáneas a Sin a 1 y las pruebas cutáneas frente a mostaza y Sin a 2.	87
5.2.- Prueba cutánea de Sin a 1 e IgE específica frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.	89
6.- Comparación según el resultado de IgE específica frente a Sin a 1.	90
6.1.- Relación entre IgE específica frente a Sin a 1 y otros alimentos vegetales.	90

6.2.- IgE específica frente a Sin a 1 y pruebas cutáneas frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.....	91
6.3.- IgE específica frente a Sin a 1 e IgE específica frente a mostaza, Sin a 1, Sin a 2 y profilina.	92
7.- Comparación según el resultado de la prueba cutánea frente a Sin a 2.	94
7.1.- Prueba cutánea frente a Sin a 2 y síntomas con alimentos vegetales.....	94
7.2.- Prueba cutánea frente a Sin a 2 y pruebas cutáneas frente a alimentos y pólenes.....	95
7.3.- Prueba cutánea frente a Sin a 2 y pruebas cutáneas frente a mostaza y Sin a 1	96
8.- Comparación según el resultado de la IgE específica frente a Sin a 2.....	99
8.1.- IgE específica a Sin a 2 y las pruebas cutáneas frente a alimentos.....	99
8.2.- IgE específica a Sin a 2 y las pruebas cutáneas frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.	100
8.3.- IgE específica a Sin a 2 y la IgE específica a mostaza y Sin a 1.....	101
9.- Comparación según el resultado de la IgE específica a profilina.	103
9.1.- Relación entre IgE específica a profilina y alimentos vegetales.....	103
9.2.- Relación entre IgE específica a profilina y pólenes.....	105
10.- Comparación entre los pacientes alérgicos exclusivamente a la mostaza y los pacientes que presentaban síntomas con otros alimentos.	107
10.1.- Síntomas con otros alimentos o no y pruebas cutáneas a alimentos.	108
10.2.- Síntomas con otros alimentos o no y pruebas cutáneas a pólenes.	110
10.3.- Síntomas o no con otros alimentos y pruebas cutáneas con Sin a 1 y Sin a 2.	111
10.4.- Síntomas o no con otros alimentos e IgE específica frente a mostaza, Sin a 1, Sin a 2 y profilina.	111
10.5.- Comparación entre los pacientes con síntomas con otros alimentos (n: 28) según el orden cronológico de aparición de alergia a la mostaza.....	112
 CAPÍTULO 5 : DISCUSIÓN	 114
1.- Características clínicas de los pacientes.....	116
1.1.- Sexo.....	116
1.2.- Edad.....	117
1.3.- Edad de alergia a la mostaza	118

1.4.- Antecedentes de atopia.....	118
2.- Tipo de síntomas con la mostaza	119
2.1.- Tratamiento utilizado para tratar los síntomas	120
3.- Pruebas cutáneas con mostaza, Sin a 1 y Sin a 2	121
4.- Polinosis y alergia a mostaza	122
4.1.- Polen de Artemisia	122
4.2.- Otros pólenes.....	123
4.3.- Orden de aparición de la polinosis y la alergia a mostaza	124
5.- Frecuencia de asma y alergia a alimentos.	124
6.- IgE específica a profilina.....	125
7.- Alergia a otros alimentos de origen vegetal en los pacientes con alergia a mostaza.....	126
7.1- Alimentos que producen síntomas.	126
7.2- LTP.....	127
7.3- Albúminas 2S y Globulinas 11S.	129
7.4- Pruebas cutáneas con alimentos.	130
8.- Determinación de IgE específicas frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.....	130
9.- Perfil de sensibilización a alérgenos y su relación con la clínica.....	132
 CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES	 134
 BIBLIOGRAFÍA	 137
 ANEXOS	 152

ABREVIATURAS

- 2-ME: 2- mercapto-etanol
- A: asma
- AAAAI: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
- BSA: albúmina sérica bovina
- CAP: prueba de detección de anticuerpos IgE
- col.: colaboradores
- DO: densidad óptica
- DT: desviación típica
- E: especificidad
- EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology
- ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay
- GAM-PO: gota anti-mouse peroxidase
- IC: intervalo de confianza
- kDa: kilodalton
- LTP: Proteína transportadora de lípidos
- NS: no significativo
- OR: Odds Ratio
- PBS-T₂₀: Tampón fosfato salino con Tween
- pI: Punto Isoeléctrico
- Pm: peso molecular
- PR: proteínas relacionadas con procesos de patogénesis
- p/v: relación peso/volumen
- RC: rinoconjuntivitis
- ROC: curva de características operativas para receptor
- S: sensibilidad
- SAO: síndrome de alergia oral
- SDS-PAGE: Electroforesis en gel de poliacrilamida en presencia de dodecil sulfato de sodio
- SEAIC: Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica
- SPSS: Statistical Package for Social Sciences

CAPÍTULO 1: **INTRODUCCIÓN**

1.- Alergia a alimentos vegetales.

Las reacciones alérgicas a los alimentos constituyen un problema sanitario importante, tanto por la elevada prevalencia de este trastorno como por la posible gravedad de dichas reacciones, llegando a poner en peligro la vida de los pacientes.

Estudios recientes demuestran que hasta el 5-7% de los niños y hasta el 3-4% de los adultos sufren algún tipo de alergia alimentaria (Sicherer y col., 2006). La alergia alimentaria es más frecuente entre los niños, disminuyendo su frecuencia a lo largo de la primera década de vida.

Aunque cualquier alimento es capaz de producir alergia, relativamente pocos alimentos son responsables de la mayoría de las reacciones alérgicas. Los alimentos que producen alergia varían de una región a otra según los hábitos dietéticos de cada región, la forma de preparación de los alimentos, la exposición ambiental a distintos tipos de polen, la edad de los sujetos, las características genéticas de los individuos, y otros factores actualmente en estudio.

Aún así, los alimentos responsables del mayor número de reacciones alérgicas en los niños son la leche, el huevo y el pescado, mientras que en los adultos destacan los alimentos de origen vegetal, como las frutas y los frutos secos (Sicherer y col., 2006; Alergológica, 2005).

1.1.- Sintomatología de la alergia a alimentos vegetales.

La alergia a alimentos puede presentarse con diferentes síntomas, afectando distintos órganos como la piel (urticaria, angioedema, prurito, enrojecimiento, etc.), el tracto gastrointestinal (prurito oral, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), el sistema respiratorio (estornudos, rinorrea, congestión nasal, tos, sibilancias, disnea) o el sistema cardiovascular (hipotensión, mareo, inestabilidad, pérdida de conciencia, etc.).

El síndrome de alergia oral (SAO) se define como la aparición de prurito oral, labial y/o faríngeo, con o sin eritema labial y faríngeo y angioedema de esta zona. Aparece frecuentemente relacionado con algunos alimentos vegetales frescos, como frutas

frescas. Puede aparecer como síntoma aislado, o asociado a un cuadro de mayor gravedad, con afectación de otros órganos a distancia.

Típicamente, las reacciones mediadas por IgE suelen aparecer a los pocos minutos de entrar en contacto con el alérgeno responsable.

1.2.- Diagnóstico de la alergia a alimentos vegetales.

La historia clínica es una parte fundamental del diagnóstico de la alergia a alimentos vegetales. De hecho, cualquier exploración complementaria, como la prueba cutánea y la IgE específica carece de valor aisladamente.

En la historia clínica es muy valorable la relación temporal entre la ingestión del alimento vegetal y el comienzo de los síntomas, así como la repetición de los síntomas con el mismo alimento, ya que apoya la relación causa-efecto.

La anamnesis ofrece una valiosa información, como el tipo y gravedad de los síntomas, tiempo y frecuencia de aparición de los síntomas, alimento responsable de los síntomas y en el caso de aparición de síntomas con alimentos ocultos qué tipo de plato preparado, salsa o condimento fue el que causó los síntomas.

Las pruebas cutáneas y las pruebas *in vitro* ayudan a realizar un correcto diagnóstico de alergia a alimentos, apoyándose en la historia clínica. (Comité de reacciones adversas a alimentos, SEAIC, 1999)

La prueba cutánea en prick con alimentos es un método fácil y barato de demostrar una sensibilización tipo IgE en los pacientes (Bruijnzeel-Koomen y col., 1995).

La determinación sérica de IgE específica frente a alimentos posee, en general, una sensibilidad similar o algo inferior a la prueba cutánea en prick, (Chua y col., 1977; Bock y col., 1988). Al igual que en las pruebas cutáneas existe variabilidad en función de la naturaleza del alimento y de la procedencia del extracto.

Respecto a la provocación oral con el alimento, si el paciente ha presentado una anafilaxia (afectación de dos o más órganos) tras comer algún alimento, sólo debería realizarse una provocación si no se ha podido identificar el alimento responsable con los métodos explicados previamente, o se sospecha que el paciente ya no es alérgico.

Según el comité de reacciones adversas a alimentos, no es necesario realizar una provocación oral si el paciente ha presentado síntomas graves con el alimento y la prueba cutánea y/o la IgE específica son positivas. Tampoco es necesario realizar provocación oral si el paciente ha presentado síntomas leves o moderados, con prueba cutánea y/o IgE específica positiva y varios episodios repetidos en los que haya una clara relación causal (Comité de reacciones adversas a alimentos, SEAIC, 1999).

2.- Clasificación de los Alergenos de origen vegetal.

Las proteínas vegetales fueron de las primeras proteínas estudiadas, siendo el gluten del trigo descrito en 1745 (Shewry y col., 2004). Las plantas sintetizan gran cantidad de proteínas, que realizan diferentes funciones. Algunas se expresan en algunos tejidos específicos, en poca cantidad, o sólo en ciertos momentos de desarrollo de la planta, y otras son muy abundantes. Que la proteína sea abundante o no en una planta no se relaciona con su alergenicidad (Breiteneder y col., 2005). Las proteínas de transporte lipídico (LTP), por ejemplo, no son abundantes pero son muy alergénicas,

De todas las proteínas que existen en el reino vegetal, sólo algunas han sido descritas como alergénicas.

Existen distintas maneras de clasificar las proteínas. La clasificación de las proteínas por su solubilidad en diferentes medios (Osborne, 1924) todavía se sigue utilizando. También se pueden clasificar las proteínas según la función que realicen: proteínas estructurales y metabólicas, protectoras y de almacenamiento.

a) Proteínas protectoras.

Las plantas sintetizan proteínas que las protegen de microorganismos patógenos (bacterias, hongos o insectos) y de condiciones meteorológicas adversas. Son las llamadas “pathogenesis-related response” o proteínas PR.

Si las plantas han sufrido una sequía, o alguna plaga, tendrán más cantidad de estas proteínas que en otras cosechas. Las semillas y tubérculos contienen proteínas PR para evitar que los microorganismos consuman su almidón. Existen 14 grupos distintos de proteínas PR.

Tabla I. Ejemplos de Proteínas PR.

Proteínas PR	
Proteínas	Ejemplos
PR-2: 1, 3- β -glucanasa	Hev b 2 (látex), Ole e 9 (olivo)
PR-3: quitinasas clase I, II, IV	Pers a 1 (aguacate), Cas s 5 (castaña), Hev b 11 (látex)
PR-4: quitinasa	Hev b 6 (látex).
PR-5: Similar a taumatina	Pru av 2 (cereza), Mal d 2 (manzana), Act c 2 (kiwi)
PR-8: quitinasa clase III	Hevamina (látex)
PR-10: Homólogo a Bet v 1	Api g 1 (apio), Mal d 1 (manzana)
PR-14: LTP	Pru p 3 (melocotón), Cor a 8 (avellana)

a.1) Proteínas transportadoras de lípidos (LTP).

Las proteínas LTP pertenecen a la familia 14 de las PR. Transportan lípidos y fosfolípidos a través de las membranas. Son proteínas monoméricas con un peso molecular de 7-9 kDa. Tienen cuatro puentes disulfuro, y cuatro alfa hélices compactas, que forman un túnel hidrofóbico. Son resistentes a la proteólisis, cambios de pH y tratamientos térmicos y se pueden volver a plegar tras el enfriamiento. (Breiteneder y col., 2005; Shewry y col., 2004).

Las LTP se acumulan en las capas epidérmicas de los órganos vegetales, lo que puede justificar que algunos pacientes toleren los alimentos pelados. Se encuentran en pólenes,

frutas, frutos secos, semillas y verduras y se han relacionado con la alergia a alimentos, con clínica sistémica, sobre todo en la región del Mediterráneo (Fernández-Rivas, 1995).

Tabla II. Ejemplos de Proteínas transportadoras de lípidos.

LTP	
Nombre del alergen	Fuente
Ara h 9	<i>Arachis hypogaea</i> , cacahuete
Art v 3	<i>Artemisia vulgaris</i> , artemisia
Bra o 3	<i>Brassica oleracea</i> , col
Cas s 8	<i>Castanea sativa</i> , castaña
Cor a 8	<i>Corylus avellana</i> , avellana
Lac s 1	<i>Lactuca sativa</i> , lechuga
Mal d 3	<i>Malus domestica</i> , manzana
Pla a 3	<i>Platanus acerifolia</i> , plátano de sombra
Pru ar 3	<i>Prunus armeniaca</i> , albaricoque
Pru av 3	<i>Prunus avium</i> , cereza
Pru d 3	<i>Prunus domestica</i> , ciruela
Pru p 3	<i>Prunus persica</i> , melocotón

b) Proteínas de almacenamiento.

Son típicas de las semillas, a las que aportan nitrógeno y azufre para crecer y germinar. También existen en otros tejidos de la planta, ayudándola a sobrevivir durante las condiciones adversas.

Hay tres grupos de proteínas de almacenamiento independientemente de la planta de origen.

b.1) Albúminas 2S.

El término “albúmina” se ha utilizado desde principios del siglo XX, para referirse a unas proteínas de gran solubilidad en agua pura, casi siempre coagulables por el calor (Osborne, 1924). Se llaman albúminas 2S, por ser este su coeficiente de sedimentación.

Son proteínas de almacenamiento, liberando nitrógeno y azufre para el crecimiento de la planta. Las albúminas 2S tienen capacidad antifúngica, inhiben la serín-proteasas y son antagonistas a calmodulina. (Palomares y col, 2002). Las albúminas 2S están presentes en semillas de plantas dicotiledóneas, como legumbres, girasol, nuez, el sésamo, la mostaza, la nuez de Brasil, etc.

Aunque su secuencia de aminoácidos varía considerablemente de una planta a otra, y están codificadas por familias multigénicas, las albúminas 2S son típicamente sintetizadas como una única pre-proteína, que es posteriormente digerida.

Son proteínas pequeñas (12-15 kDa), básicas (pI de 11), no glicosiladas y ricas en cisteína. Son proteínas heterodímeras, globulares cuya estructura tridimensional está constituida por alfa-hélices, formando una estructura compacta, resistente a la proteólisis y a la desnaturalización por calor.

Tabla III. Ejemplos de Albúminas 2S.

Albúminas 2S	
Nombre del alérgeno	Fuente vegetal
Ana o 3	<i>Anacardium occidentale</i> , anacardo
Ara h 2, Ara h 6	<i>Arachis hypogaea</i> , cacahuete
Ber e 1	<i>Bertholletia excelsa</i> , nuez de Brasil
Bra j 1	<i>Brassica juncea</i> , mostaza oriental
Bra n 1	<i>Brassica napus</i> , colza
Bra r 1	<i>Brassica rapa</i> , nabo
Car i 1	<i>Carya illinoensis</i> , nuez americana
Gly m 2S albúmina	<i>Glycine max</i> , soja
Hel a 2S albúmina	<i>Helianthus annuus</i> , girasol
Jug ca 1	<i>Juglans californica</i> , nogal de California
Jug ci 1	<i>Juglans cinerea</i> , nogal ceniciento
Jug n 1	<i>Juglans nigra</i> , nogal negro
Jug r 1	<i>Juglans regia</i> , nogal europeo
Ric c 1, Ric c 3	<i>Ricinus communis</i> , ricino
Ses i 1, Ses i 2	<i>Sesamum indicum</i> , sésamo
Sin a 1	<i>Sinapis alba</i> , mostaza

La reactividad cruzada entre distintas albúminas 2S se ha demostrado mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*. Asero y col. (2002) estudiaron el caso de una persona alérgica a las pipas de girasol, y objetivaron reactividad cruzada entre las albúminas 2S de las pipas de girasol (*Compositae*) y la mostaza (*Brassicaceae*).

b.2) Globulinas.

Solubles en medio salino, son las proteínas de almacenamiento más universales, ya que aparecen tanto en plantas monocotiledóneas como dicotiledóneas. Al calcular su coeficiente de sedimentación, se observaron dos grupos: 7/8 (llamadas globulinas 7S) y 11/12 (llamadas globulinas 11S).

b.2.1) Globulinas 11S.

Las globulinas 11S también llamadas leguminas, ya que fueron estudiadas en las legumbres, son las proteínas de almacenamiento más ampliamente distribuidas, contenidas en la mayoría de plantas dicotiledóneas y cereales.

Las leguminas son proteínas hexaméricas de unos 360 kDa de peso molecular. Las seis subunidades sufren una modificación post-translacional para dar lugar a la proteína madura.

Cada subunidad tiene dos cadenas: la cadena ligera, básica o beta, de 20 kDa, y la cadena pesada, ácida o alfa, de 30-40 kDa. Estas dos cadenas están unidas por un puente disulfuro. No suelen estar glicosiladas.

La comparación de secuencias de las globulinas 11S de distintas plantas refleja un 69-27% de homología. Aunque el porcentaje de similitud entre las 11S no parece muy alto, puede que las fracciones conservadas sean parte de los epítomos responsables de la reactividad cruzada (Palomares, 2005, Tesis Doctoral). Se ha descrito reactividad cruzada entre coco y nuez (Teuber y col., 1999), y almendra y lúpulo (Pasini y col., 2000) probablemente debido a las globulinas 11S.

Tabla IV: Ejemplos de Globulinas 11S.

Globulinas 11S (Leguminas)	
Nombre del alergeno	Fuente vegetal
Ana o 2	<i>Anacardium occidentale</i> , anacardo
Ara h 3	<i>Arachis hypogaea</i> , cacahuete
Ara h 4	<i>Arachis hypogaea</i> , cacahuete
Ber e 2	<i>Bertholletia excelsa</i> , nuez de Brasil
Cor a 9	<i>Corylus avellana</i> , avellana
Gly m Glycinin G1	<i>Glycine max</i> , soja
Gly m Glycinin G2	<i>Glycine max</i> , soja
Gly m Glycinin G3	<i>Glycine max</i> , soja
Lup a 11S Globulin	<i>Lupinus albus</i> , lupina
Ric c 2	<i>Ricinus communis</i> , ricino
Ses i 6	<i>Sesamum indicum</i> , sésamo
Sin a 2	<i>Sinapis alba</i> , mostaza

b.2.2) Globulinas 7S.

Las globulinas 7S, también llamadas vicilinas (fueron estudiadas en el grupo *Viciae* de legumbres), son proteínas triméricas de 150-190 kDa. (Breiteneder y col., 2004). Cada subunidad tiene aproximadamente 40-80 kDa. No contienen cisteína, por lo que tampoco tienen puentes disulfuro. Al no tener puentes disulfuro, el resultado del SDS-PAGE es el mismo, independientemente de la utilización de agentes reductores. Las subunidades sufren proteólisis post-translacional y glicosilación cambiando significativamente en peso molecular final.

Tabla V. Ejemplos de Globulinas 7S.

Globulinas 7S (Vicilinas)	
Nombre del alergeno	Fuente vegetal
Ana o 1	<i>Anacardium occidentale</i> , anacardo
Ara h 1	<i>Arachis hypogaea</i> , cacahuete
Beta-conglicina	<i>Glycine max</i> , soja
Cor a 11	<i>Corylus avellana</i> , avellana
Jug r 2	<i>Juglans regia</i> , nuez
Len c 1	<i>Lens culinaris</i> , lenteja
Pis s 1	<i>Pisum sativum</i> , guisante
Ses i 3	<i>Sesamum indicum</i> , sésamo

Las globulinas se caracterizan por su termoestabilidad, ya que necesitan temperaturas altas para su desnaturalización: 70-75°C para las 7S y más de 94°C para las 11S, aunque los valores exactos dependen de cada especie. Al desnaturalizarse, se producen agregados por los puentes disulfuro.

c) Proteínas estructurales: Profilina.

Las profilinas son proteínas citosólicas de 12-15 kDa presentes en todas las células eucarióticas. Regulan la polimerización de filamentos de actina, necesaria para el crecimiento de raíces, tallos, elongación celular, etc. (Rodríguez y col., 2000).

Su secuencia está altamente conservada a lo largo del reino vegetal llegando a presentar un 70-85% de homología. Se considera la profilina como un panalergeno, responsable de la reactividad cruzada entre pólenes y alimentos vegetales (Breiteneder y col., 2004).

Al ser las profilinas sensibles al calor y a la digestión gástrica, los síntomas que provocan se suelen localizar a nivel de cavidad oral (síndrome de alergia oral) (Asero y col., 2008).

Tabla VI. Ejemplos de Profilinas.

Profilinas	
Nombre del alergeno	Fuente
Act d 9	<i>Actinidia deliciosa</i> , kiwi
Ara h 5	<i>Arachis hypogaea</i> , cacahuete
Art v 4	<i>Artemisia vulgaris</i> , artemisia
Bet v 2	<i>Betula verrucosa</i> , abedul
Che a 2	<i>Chenopodium album</i> , cenizo
Cor a 2	<i>Corylus avellana</i> , avellana
Cuc m 2	<i>Cucumis melo</i> , melón
Gly m 3	<i>Glycine max</i> , soja
Lyc e 1	<i>Lycopersicon esculentum</i> , tomate
Mal d 4	<i>Malus domestica</i> , manzana
Pru av 4	<i>Prunus avium</i> , cereza
Pru p 4	<i>Prunus persica</i> , melocotón
Pyr c 4	<i>Pyrus communis</i> , pera

Che a 2, la profilina del polen de *Chenopodium album*, fue la utilizada en este estudio de alergia a la mostaza para cuantificar la IgE específica frente a profilina. Debido a la gran reactividad cruzada entre las profilinas de distintos pólenes, se puede medir la unión de IgE específica frente a una de ellas para realizar el diagnóstico de sensibilización a profilinas en general (Radauer y col., 2006).

3.- Polinosis en Madrid.

Madrid, lugar donde se llevó a cabo este estudio, se caracteriza por tener un clima continental y estar alejado de la costa. Varios autores han estudiado el polen que aparece en la atmósfera de Madrid y la sensibilización de los pacientes polínicos madrileños.

Subiza y col., (1995) publicaron una revisión de los pólenes encontrados en la atmósfera de Madrid entre los años 1979 y 1993. Los pólenes más frecuentes en nuestra región

fueron los de la familia *Fagaceae*, que incluye la encina y el castaño (18,8%), *Platanaceae* (14,9%), *Poaceae* (gramíneas, 14,9%), *Cupressaceae* (11,8%) y *Olea europea* (8,7%). Otros pólenes medidos fueron *Plantago* (3,6%), *Chenopodiaceae* (*Salsola*, 1,6%) y *Urticaceae* (*Parietaria*, 1,1%). El polen de *Artemisia* supuso el 0,5% del total de pólenes, y el de *Betula* el 0,1%. Como se puede observar, la cantidad de polen de *Artemisia* o de *Betula* en la atmósfera de Madrid fue mínima. Esto difiere enormemente con los países nórdicos europeos, donde el abedul (*Betula*) es uno de los pólenes más importantes causantes de patología alérgica (Bohle, 2007).

Este mismo grupo (Subiza y col., 1995) estudió la sensibilización a pólenes entre los polínicos madrileños. Las gramíneas fueron las responsables del mayor porcentaje de sensibilizaciones (94%), seguidas por polen de *Olea* (61%), el de *Plantago* (55%) y el de *Platanus* (52%). No incluyeron datos de sensibilización a *Artemisia* o *Betula*, debido probablemente a la poca frecuencia de sensibilización frente a estos pólenes.

Cuesta-Herranz y col., (1999), describieron los porcentajes de sensibilización a cada polen entre los pacientes polínicos madrileños. Casi la totalidad de los pacientes polínicos incluidos en su estudio estaban sensibilizados a gramíneas (*Lolium* y *Phleum*): 97,9%. Otros pólenes con gran proporción de sensibilización fueron el polen de *Olea* (82,1%) y el de *Plantago* (64,2%). En cambio la sensibilización a *Artemisia* (29,5%) y *Betula* (45,3%) fue bastante menor.

En un estudio más reciente, Belver y col. (2007) identificaron, de nuevo, el polen de gramíneas, de olivo y de plátano de sombra como los responsables del mayor número de sensibilizaciones en los polínicos madrileños. La sensibilización a *Artemisia* fue del 20,5% y a *Betula* del 17,4%.

Por las condiciones geográficas y climatológicas de la Comunidad de Madrid, la época de polinosis madrileña se caracteriza por tener una primavera corta con unas altas concentraciones de pólenes (Cuesta-Herranz y col., 2000). La región de Madrid tiene pues, un perfil polínico ampliamente estudiado, que se caracteriza por la abundancia de algunos pólenes como el polen de gramíneas y por la ausencia de otros pólenes como el polen del abedul, abundante en otros países europeos.

4.- Polinosis y alergia a alimentos vegetales.

La alergia a alimentos vegetales y la alergia al polen están íntimamente relacionadas. Las primeras referencias sobre la aparición de síndrome de alergia oral provocados por frutas en pacientes polínicos datan de 1942 (Tuft y col., 1942). Hay varios estudios que demuestran mayor proporción de alergia a alimentos vegetales entre los polínicos (Hannuksela y col., 1977; Eriksson y col., 1982).

Como comenta Barbara Bohle (Bohle, 2007) en una revisión reciente sobre este tema, “La alergia a alimentos relacionada con el polen es la forma más frecuente de alergia a alimentos entre los adolescentes y adultos europeos”.

En el norte y centro de Europa, donde predomina el polen de abedul, los pacientes polínicos presentan a menudo síntomas con alimentos de origen vegetal debido a la alta homología entre el alérgeno principal del polen de abedul (Bet v 1) y alérgenos similares presentes en los alimentos vegetales (todos pertenecientes a la familia PR-10), como Mal d 1 en manzana, Pru av 1 en cereza, Api g 1 en apio, Dau c 1 en zanahoria, Cor a 1 en avellana, etc (Valenta y col., 1996).

En zonas sin abedules, como es España (Subiza y col., 1995), sigue existiendo la relación entre alergia al polen y a alimentos de origen vegetal. En España, el melocotón es el alimento vegetal que más frecuentemente induce reacciones en España, seguido por el melón (Hernández y col., 1985; Cuesta-Herranz y col., 2000). La alergia a apio o a zanahoria, frecuente en el norte de Europa, es excepcional en España (Fernández-Rivas, 2004).

La alergia al melocotón en Madrid se relaciona con alergia a pólenes poco frecuentes en esta región, no relacionados taxonómicamente con el melocotón como el polen de *Betula*, *Artemisia* y *Salsola* ($p < 0,05$) probablemente debido a la profilina (Cuesta-Herranz y col., 1999).

Varios autores han observado una asociación entre la polinosis y una menor gravedad de los síntomas al consumir alimentos vegetales como, por ejemplo, al comer melocotón (González-Mancebo, 2004), avellana (Flinterman y col., 2008) y otros

alimentos vegetales (Vegetalia, datos sin publicar). Dicho de otra forma: los pacientes no polínicos suelen presentar síntomas más graves con los alimentos vegetales.

Así mismo, los pacientes polínicos que además presentan alergia a alimentos vegetales tienen una polinosis más grave, con más frecuencia de asma (Vegetalia, datos sin publicar; Lázaro, 1997).

Algunos pólenes se han asociado con la alergia a algunos alimentos en particular, constituyendo síndromes, como el síndrome apio-*Artemisia*-especia o el síndrome *Artemisia*-mostaza (Egger y col., 2006). Estar sensibilizado al polen de gramíneas se ha asociado a ser alérgico al tomate, o el estar sensibilizado al polen de *Ambrosía* a ser alérgico al melón y la sandía, etc.

La reactividad cruzada ente pólenes y alimentos vegetales se debe a la homología entre alérgenos presentes tanto en el polen como en los alimentos. Dichos alérgenos pueden pertenecer a la familia PR (Bet v 1 y sus homólogos ya comentados previamente), ser profilinas o LTP (Palacín y col., 2006). Actualmente se siguen estudiando las causas de la reactividad cruzada entre pólenes y alimentos vegetales.

5.- Tratamiento de la alergia alimentaria.

Actualmente el tratamiento de elección es la evitación en la dieta del alimento responsable de los síntomas alérgicos. La educación del paciente y de sus cuidadores es crucial, tanto a nivel de la evitación del contacto con el alimento como a nivel del tratamiento a seguir en caso de ingesta accidental. Conviene educar a los pacientes y sus familiares a interpretar las etiquetas de los alimentos, saber reconocer los síntomas alérgicos, llevar consigo y saber utilizar la adrenalina autoinyectable y otras medicaciones de rescate.

6.- Mostaza.

El nombre "mostaza" ("mustard" en inglés, "mutard" en francés) proviene del latín "mustum ardens" que significa mosto ardiente. Este nombre se debe a que los romanos machacaban las semillas de mostaza y las mezclaban con mosto, ya que de este modo era como mejor se apreciaba el característico gusto picante de la mostaza.

6.1.- Familia botánica.

La mostaza pertenece al reino *Plantae*, división *Magnoliophyta*, clase *Magnoliopsida*, orden *Brassicales*, familia *Brassicaceae*. (Diccionario Botánica, 1977)

La familia *Brassicaceae* comprende alrededor de 3000 especies de los países fríos y templados, e incluye otras semillas, como *Brassica napus* (colza) que representa una de las cosechas de aceite más importante del mundo (Palomares y col., 2002). *Brassica rapa* (nabo), *Brassica oleracea* (col), *Raphanus sativus* (rábano) y *Raphanus raphanistrum* (rabanillo o rábano silvestre).

La mostaza es una planta anual natural de Europa y Asia Occidental, de flores en espiga, pequeñas y amarillas, tallo vellosa, de uno a dos metros de altura, hojas grandes alternas y semillas de un milímetro de diámetro. Estas últimas de sabor picante, son ricas en azufre y en vitamina C, y se muelen para preparar salsas.

6.2.- Variedades y Consumo.

La mostaza habitualmente utilizada está compuesta por la mezcla de varias semillas machacadas. Las semillas utilizadas dependen de cada región o país. En Europa se suele utilizar una mezcla de mostaza amarilla (*Sinapis alba*) y de mostaza negra (*Brassica nigra*). En Estados Unidos de América y en Japón se utiliza sobre todo la mostaza oriental (*Brassica juncea*). Las semillas de la mostaza amarilla (*Sinapis alba*) son más grandes que las semillas de la mostaza oriental (*Brassica juncea*), pero son menos picantes.

Francia es el país europeo que más mostaza produce y consume (Rance y col., 2003). El primer productor de mostaza a nivel mundial es Canadá. En España, el consumo de mostaza está relacionado sobre todo con el consumo de comida rápida (Figueroa y col., 2005) y de platos preparados.

La mostaza se utilizó como medicina alternativa frente a úlceras gástricas, estreñimiento, bronquitis, faringitis, etc. (Court, 1986; Caballero y col., 2002). Se han descrito las propiedades anticancerígenas de la mostaza y de otros vegetales de la familia *Brassicaceae* (Verhoeven y col., 1996).

Actualmente la mostaza se utiliza ampliamente como condimento en comidas tanto caseras como manufacturadas (salsas para carne y pescado, salsas para ensaladas, currys, mayonesas, vinagretas, con pepinillos en vinagre, etc.)

Los pacientes alérgicos a la mostaza están constantemente expuestos al riesgo de padecer una reacción alérgica grave, por estar la mostaza oculta en alimentos preparados, donde no se especificaba su existencia. Por esta razón y por la gravedad de las reacciones que provoca, la Unión Europea obliga a incluir, desde noviembre 2005, la mostaza en el etiquetado de los productos alimenticios, aunque su cantidad sea menor del 5% del producto final (Taylor y col., 2006; Directive 2003/89/EC of the European Parliament).

6.3.- Alergenos de la mostaza.

El Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid es pionero en el estudio de los alergenios de la mostaza. Describieron los alergenios mayoritarios de la mostaza: Sin a 1 de la mostaza amarilla (*Sinapis alba*) (Menéndez-Arias y col., 1988) y Bra j 1 de la mostaza oriental (*Brassica juncea*) (Monsalve y col., 1993). Ambas proteínas pertenecen a la familia de las albúminas 2S, proteínas de almacenamiento.

En los últimos años, gracias a la colaboración entre el Servicio de Alergología de la Fundación Jiménez Díaz, y dicho Departamento de Bioquímica, se pudo identificar otro alergeno mayoritario de la mostaza amarilla: Sin a 2, una globulina 11S.

a) Sin a 1

Constituye aproximadamente el 10% del total proteico de la semilla. Es el alergen principal de la mostaza amarilla, conocido desde hace más de 15 años (Menéndez-Arias y col., 1987). Pertenece a la familia 2S albúminas y posee las características propias de estas proteínas de almacenamiento: presenta gran solubilidad en medios acuosos, tiene pequeño tamaño molecular y es estable frente al calor y a las proteasas.

La proteína madura (de 14.2 kDa) tiene dos cadenas polipeptídicas (39 y 88 aminoácidos), unidas por dos puentes disulfuro.

Sin a 1 fue la primera albúmina 2S para la que se demostró su alergenicidad, y se realizó mapeo de epítomos (Menéndez-Arias y col., 1990). Se identificaron epítomos alérgicos en una región, localizada en la cadena larga de la proteína. Esta región se llamó “región hipervariable” debido a su gran diversidad de aminoácidos. Dicha región aparece en todas las albúminas 2S y podría explicar la falta de reactividad cruzada entre ellas.

Sin a 1 fue, además, el primer alergen alimentario que se produjo de forma recombinante por técnicas de biología molecular en *Escherichia coli*. (González de la Peña y col., 1993; González de la Peña y col., 1996). Posteriormente, en el año 2005, se obtuvo esta proteína de forma recombinante utilizando *Pichia pastoris* (Palomares y col., 2005). Al utilizar esta levadura se obtuvieron mejores resultados, probablemente debido a la correcta formación de los puentes disulfuro.

b) Bra j 1

Es el alergen principal de la mostaza oriental (*Brassica juncea*) y es también una albúmina 2S. Monsalve y col. (1993) realizaron la caracterización y el mapeo de epítomos alérgicos de la proteína.

No se objetivó unión de la IgE de los pacientes a las cadenas ligeras de Sin a 1 y Bra j 1, por lo que se deduce que los epítomos reconocidos por la mayoría de los pacientes se encuentran en la cadena larga de estas proteínas.

c) Sin a 2

Se trata de una globulina 11S, y es un alergeno principal de la mostaza amarilla (*Sinapis alba*) (Palomares y col., b), 2005). No está glicosilada, como la mayoría de las globulinas 11S.

Sin a 2 es un hexámero, cuyos monómeros constituyentes (de 51 kDa) están formados por dos subunidades: una mayor, de unos 36 kDa y una menor de 23 kDa, unidos por al menos un puente disulfuro. Las dos cadenas se disocian en presencia de agentes reductores. La subunidad mayor presenta mayor reactividad que la menor frente a los sueros de los pacientes, lo que podría indicar que posee mayor número de epítomos.

Los investigadores del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense de Madrid han secuenciado y clonado esta proteína en *Escherichia coli* (Palomares y col., a), 2005), demostrando la capacidad del alergeno recombinante de unir IgE de los pacientes alérgicos a la mostaza.

CAPÍTULO 2:
JUSTIFICACIÓN DE ESTUDIO Y
OBJETIVOS.

La mostaza es una de las especias más alergénicas, y suele provocar síntomas graves, poniendo en peligro la vida de los pacientes. Se utiliza ampliamente en comidas preparadas, encontrándose a menudo como alimento oculto o enmascarado, por lo que las medidas de evitación son difíciles.

La alergia a la mostaza, como otras alergias a alimentos vegetales, se ha relacionado con hipersensibilidad a otros alimentos vegetales, y al polen. Conocer estas asociaciones nos puede ayudar a hacer un correcto diagnóstico de la alergia a la mostaza.

Así mismo, la caracterización clínica de los pacientes alérgicos a mostaza, y la relación de dicha clínica con el patrón de sensibilización de cada paciente nos puede ayudar a identificar los pacientes con alto riesgo de sufrir reacciones sistémicas con mostaza.

Así pues los objetivos de este estudio son:

- 1.-Describir las características clínicas de los pacientes alérgicos a la mostaza de nuestra zona.
- 2.-Estudiar la relación entre alergia a mostaza y alergia a pólenes, describir la sensibilización por prueba cutánea a pólenes, la sintomatología provocada por dichos pólenes y su relación con la sensibilización a alimentos vegetales.
- 3.-Estudiar la relación entre alergia a mostaza y alergia a otros alimentos vegetales, describir la sensibilización por prueba cutánea de cada paciente, e identificar los alimentos que preceden o no a la alergia a mostaza en nuestra región.
- 4.-Realizar un diagnóstico por componentes de la alergia a la mostaza para cada paciente. Para ello, aparte del extracto de mostaza, se utilizarán por primera vez extractos de cada alergen por separado (Sin a 1 y Sin a 2). La sensibilización se detectará tanto a nivel *in vivo* (prueba cutánea) como *in vitro* (ELISA e Inmunodetección).
- 5.-Determinar la importancia clínica de cada uno de los alergenos de la mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.

CAPÍTULO 3:
MATERIAL Y MÉTODOS.

1.- Diseño del estudio.

El estudio se diseñó como un estudio observacional descriptivo transversal. Fue un estudio observacional, ya que no se solicitaba la realización de ninguna acción específica sobre el paciente y fue prospectivo transversal, pues no se estudió la evolución de los pacientes, sino su historia clínica en un momento puntual.

Se analizaron los resultados de este trabajo desde el punto de vista descriptivo y analítico, valorando todos aquellos grupos y subgrupos que tuvieran relevancia clínica.

2.- Población estudiada.

La Fundación Jiménez Díaz es el hospital de referencia de un área sanitaria de la Comunidad de Madrid que atiende a más de 250.000 habitantes. Se realizan más de 7.000 consultas alergológicas al año.

De los pacientes que acudieron a la consulta de Alergología de la Fundación Jiménez Díaz, se seleccionaron de forma consecutiva (entre 2004 y 2006) pacientes que refiriesen claros síntomas de alergia a la mostaza mediada por IgE, independientemente de su sexo o edad.

En el apartado de resultados, el número de identificación de cada paciente corresponde al puesto de cada paciente tras colocarlos por orden creciente de edad.

2.1.- Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión requeridos para la participación de los pacientes en el estudio fueron:

- Referir claros síntomas de reacción alérgica mediada por IgE tras la ingesta y/o el contacto con la mostaza.
- Presentar la prueba cutánea positiva frente al extracto de mostaza.
- Firma del consentimiento informado. En el caso de los menores de edad dicho consentimiento fue firmado por uno de los padres o el tutor.

2.2.- Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión fueron:

- Imposibilidad de los pacientes a acudir a las citas necesarias para completar el estudio.
- Mujeres en periodo de lactancia o embarazadas.
- Pacientes con problemas cutáneos que imposibilitasen la realización de pruebas cutáneas.
- Pacientes con enfermedades concomitantes en las que estuviese contraindicada la administración de adrenalina.
- Pacientes en los que no quedase clara la implicación de la mostaza en sus síntomas y que no quisieran someterse a un estudio etiológico.

3.- Protocolo del estudio.

La evaluación alergológica de los pacientes se realizó con los siguientes pasos:

- Selección del paciente, tras comprobar el cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión.
- Explicación de la finalidad del estudio, y firma del consentimiento informado.
- Realización de la historia clínica detallada y la batería de pruebas cutáneas.
- Extracción sanguínea.

4.- Historia clínica.

La historia clínica del paciente se llevó a cabo completando un cuestionario especialmente diseñado para este estudio. Los datos de todos los pacientes fueron recogidos por el mismo investigador. La información obtenida fue posteriormente volcada en un sistema informático (SPSS 10.0 para Windows), para su posterior análisis.

El cuestionario constaba de diferentes apartados (Ver Anexo I):

- 1.-Información personal: Nombre, iniciales, fecha y lugar de nacimiento, sexo, número de historia clínica, teléfono, y fecha de realización del cuestionario.

2.-Lista de alimentos vegetales con los que el paciente presentaba síntomas, por orden cronológico de aparición.

3.-Antecedentes familiares de alergia: rinitis extrínseca, asma extrínseca, dermatitis atópica y alergia a alimentos.

4.-Antecedentes personales de alergia: rinitis extrínseca, asma extrínseca y dermatitis atópica.

5.-Alergia respiratoria asociada:

-Presencia o no de síntomas rinoconjuntivales: año de comienzo, época del año en que aparecen los síntomas y pólenes responsables de la sensibilización, si conocidos.

-Presencia o no de asma, recogiendo la misma información que en el apartado anterior.

6.-Administración de inmunoterapia frente a pólenes: composición de la misma, duración y último año de tratamiento.

7.-Características de la reacción con mostaza:

-Sintomatología.

-Fecha de la primera reacción.

-Tiempo que tardan en aparecer los síntomas tras la ingesta.

-Medicación necesaria para aliviar los síntomas en caso de ingestión accidental de mostaza, así como la necesidad de acudir a urgencias o permanecer hospitalizado.

-Cantidad de mostaza necesaria para desencadenar los síntomas.

-Identificación de platos preparados, salsas, y otros productos con los que el paciente hubiera presentado síntomas.

8.- Síntomas con otros alimentos vegetales: Si el paciente presentó síntomas con otros alimentos vegetales diferentes de la mostaza, así como descripción de la sintomatología provocada por los mismos. En el Anexo I están incluidos los alimentos sobre los que se preguntó a los pacientes.

5.- Pruebas cutáneas.

Se realizaron las pruebas cutáneas siguiendo las recomendaciones de la EAACI (Malling y col., 1993). Antes de realizar las pruebas, hubo que asegurarse de que el paciente no había tomado ninguna medicación que estuviese alterando el resultado de las pruebas.

Se realizaron las pruebas cutáneas en la superficie anterior del antebrazo. La lanceta utilizada fue del mismo tipo para todo el estudio (ALK-LANCET, ALK-Abelló, Denmark), utilizando una lanceta para cada prueba para evitar problemas de contaminación. Dicha lanceta debía atravesar la gota de extracto, llegando a la superficie cutánea con un ángulo de 90°, y debía ser presionada siempre con la misma presión. Se dejó una separación de 2.5 cm entre cada alérgeno, para evitar confusiones.

Para la realización de pruebas cutáneas con alimentos frescos, se utilizó el método prick-prick, (Dreborg y col., 1983) que consiste en pinchar con la misma lanceta primero el alimento e inmediatamente después la piel del paciente.

Como control positivo se utilizó clorhidrato de histamina (10 mg/ml) y como control negativo suero salino (CINa al 0.9%) (ALK-Abelló, S.A., Madrid). A los 15 minutos de realizar las pruebas se analizaron los resultados.

Se consideró la prueba positiva si el habón obtenido tenía un diámetro de 3 mm o más. Se marcó el contorno de las pápulas con un rotulador de punta fina para poder después medir su área.

Todas las pruebas cutáneas fueron realizadas por el mismo investigador, que midió el área de la pápula de las pruebas consideradas positivas. Para ello, se utilizó papel milimetrado para saber cuántos mm² medía cada pápula. De esta forma, el resultado de las pruebas se pudo considerar como variable cualitativa (negativo/positivo) y como variable cuantitativa (mm² de cada prueba cutánea positiva).

Los resultados de las pruebas cutáneas se incluyeron en el programa estadístico SPSS 10.0 para Windows.

Los extractos que se utilizaron para todos los pacientes incluidos fueron (ver anexo II):

5.1.- Extractos comerciales.

a) Pólenes (de la marca comercial ALK-Abelló).

-polen de mezcla de gramíneas. 30 HEP/ml. Concentración de Grupo V: 60 µg/ml.

-polen de *Cupressus arizonica*. 100 BU/ml.

-polen de *Betula alba*. 30 HEP/ml. Concentración de Bet v 1: 45 µg/ml.

-polen de *Olea europaea*. 30 HEP/ml. Concentración de Ole e 1: 180 µg/ml.

-polen de *Platanus acerifolia*. 30 HEP/ml.

-polen de *Artemisia vulgaris*. 30 HEP/ml. Concentración de Art v 1: 135 µg/ml.

-polen de *Parietaria judaica*. 30 HEP/ml. Concentración de Par j 1: 20 µg/ml.

-polen de *Plantago lanceolata*. 30 HEP/ml. Concentración de Pla l 1: 30 µg/ml.

-polen de *Salsola kali*. 30 HEP/ml.

b) Alimentos.

-melocotón: ALK-Abelló. 5% p/v

-mostaza: ALK-Abelló. 5% p/v. (Referido como “Mostaza Comercial” en esta tesis)

-almendra: Leti. 10 mg/ml

-avellana: Leti. 5 mg/ml

-cacahuete: Leti. 5 mg/ml

-castaña: ALK-Abelló. 5% p/v

-nuez: Leti. 5 mg/ml

-piñón: Leti. 10 mg/ml

-pipa de girasol: ALK-Abelló. 5% p/v

-pistacho: Leti. 10 mg/ml

-garbanzo: Leti. 10 mg/ml

-judía: Leti. 10 mg/ml

-lenteja: Leti. 10 mg/ml

-soja: ALK-Abelló. 5% p/v

5.2.- Prick-prick.

Técnica de prick-prick con fruta fresca:

-kiwi

-manzana

5.3.- Alergenos naturales purificados.

Estos extractos fueron suministrados por el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense de Madrid.

-Extracto de mostaza (*Sinapis alba*) con una concentración de 20 mg/ml. (Referido como “Mostaza propia” en esta tesis).

-Sin a 1 con una concentración de 10 mg/ml.

-Sin a 2 con una concentración de 2 mg/ml.

6.- Extracción sanguínea.

Para el posterior estudio *in vitro*, de cada paciente se obtuvo un volumen de sangre adecuado a su edad:

-Menores de 6 años de edad: 5 ml de sangre total.

-6-12 años de edad: 10 ml de sangre total.

-12 años de edad: 20 ml de sangre total.

Tras su centrifugado, el suero se almacenó en alícuotas y se congeló para su posterior uso.

7.- Sueros control.

Se utilizaron sueros de quince pacientes alérgicos al polen de olivo como controles en los estudios *in vitro*.

8.- Preparación de extractos: mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.

Para obtener los extractos de mostaza, Sin a 1 y Sin a 2 naturales purificados, en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense de Madrid se siguieron las indicaciones previamente descritas (Menéndez-Arias y col., 1987) y (Palomares y col., b), 2005).

La determinación de proteínas se realizó mediante el método Lowry, utilizando BSA como estándar.

La concentración de cada uno de los extractos fue de:

-Sin a 1: 10 mg/ml.

-Sin a 2: 2 mg/ml.

-mostaza (*Sinapis alba*): 20 mg/ml.

9.- SDS-PAGE.

El extracto de la mostaza fue analizado mediante geles de electroforesis (SDS-PAGE), con un 15% de p/v de poliacrilamida, en condiciones no reductoras (sin utilizar 2-ME). Se tiñó el gel con azul de Coomassie. El peso aproximado de las bandas se calculó comparándolas con los marcadores de peso molecular (MW-SDS-70L) de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA).

La cantidad de proteína en el extracto se calculó usando el método Lowry, usando BSA como estándar.

10.- Transferencia a membrana e Inmunotransferencia.

Después de separar las proteínas del extracto con el gel al 15% SDS-PAGE, en condiciones no-reductoras, se transfirió a membranas de nitrocelulosa. Se bloquearon las membranas con PBS-T₂₀ al 0,1%, pH: 7.4 y leche en polvo al 3% (p/v). Esta solución, llamada tampón de bloqueo, fue la utilizada para diluir los sueros, tanto para hacer la inmunotransferencia como para el ELISA, y para diluir los anticuerpos primario y secundario.

Posteriormente la membrana se incubó con suero del paciente diluido 1:10 durante dos horas a temperatura ambiente.

La unión de IgE se detectó utilizando primero un anticuerpo monoclonal de ratón anti-IgE humano (diluido 1:5000) y después un anticuerpo GAM-PO (goat anti-mouse peroxidase) de cabra anti-IgG de ratón, marcado con peroxidasa (diluido 1:5000; Pierce, Rockford; IL, USA).

La reacción de peroxidasa se desarrolló utilizando el reactivo ECL “agente estimulador de luminiscencia” Western blotting (Amersham Bioscience, Barcelona, Spain), y se utilizó una placa radiográfica para plasmar los resultados.

11.- Determinación de IgE específica frente a mostaza, frente a Sin a 1, Sin a 2 y profilina (Che a 2) mediante técnica de ELISA.

Se tapizaron los pocillos del ELISA con 100 µl/pocillo de Sin a 1, Sin a 2 y Che a 2 (extractos a concentración de 2 µg/ml) y de mostaza (40 µg en total).

Se bloquearon los pocillos con 3% de leche desnatada, y se incubaron con el suero de cada paciente, diluido 1:5 con el tampón de bloqueo.

Se utilizaron los mismos anticuerpos descritos en el apartado anterior (monoclonal de ratón anti-IgE humano y anticuerpo GAM-PO). Para la reacción de la peroxidasa, se utilizó el sustrato fresco del enzima (0.03% H₂O₂ y 0.63 mg/ml de o-fenilenediamina al 0.1M citrato sódico, pH: 5.0). Se midió la absorbancia como densidad óptica a 492nm. Cada valor corresponde a la media de dos determinaciones.

Se consideró positivo el resultado del ELISA si la media de las dos determinaciones por muestra, menos el valor medio de todas las determinaciones del blanco fue superior a 0,1 DO (densidad óptica).

12.- Análisis estadístico.

Se incluyeron los datos de cada paciente en una base de datos del programa SPSS 10.0 para Windows.

Tras comprobar que los datos estaban correctamente incluidos, se analizó el tipo de distribución de cada variable (con la prueba de Kolmogorov-Smirnov), para saber si se ajustaban o no a una distribución normal. A partir de ese momento, se aplicaron las pruebas no paramétricas para todas las variables que no siguiesen una distribución normal.

Los resultados se han estudiado desde el punto de vista descriptivo y analítico.

12.1.- Estadística descriptiva.

Las variables cuantitativas se describen con el tamaño de la muestra, la media y la desviación típica. En los diagrama de barras expuestos en el apartado de resultados, aparecen el tamaño de la muestra, el valor de la media, y las barras de error representando el intervalo de confianza del 95% de de la media.

Si una variable no se ajusta a una distribución normal se describe con su mediana y el rango intercuartílico (percentil 25 (Q_1)- percentil 75 (Q_3)).

Para las variables cualitativas se describe la distribución de frecuencias, presentando en cada categoría de las variables la frecuencia relativa respecto al total de respuestas, así como el intervalo de confianza (IC) con una seguridad del 95%.

12.2.- Estadística analítica.

Se utilizó la prueba T-Student para comparación de las medias para datos con distribución normal, y pruebas no paramétricas (U-Mann-Whitney) en caso contrario.

Para determinar si existía o no asociación entre las dos variables se utilizó la prueba de χ Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher si no se cumplían las condiciones necesarias para la aplicación de la primera (más de un 25% de las celdas de las tablas de contingencia tuvieran valores esperados menores de 5).

Para determinar si existía una diferencia significativa entre las frecuencias de aparición de una variable entre dos grupos se realizó la comparación de porcentajes, con el programa Sigma.

12.3.- Nivel de significación.

En todos los casos se tomó como nivel de significación el correspondiente a un valor alpha (p) menor de 0,05. En el caso de obtener una p menor de 0,1 al hacer comparación de porcentajes, se indicó como “casi significativo”, siempre indicando el valor de p .

CAPÍTULO 4: **RESULTADOS**

Resultados descriptivos.

1.- Características Clínicas.

1.1.- Sexo.

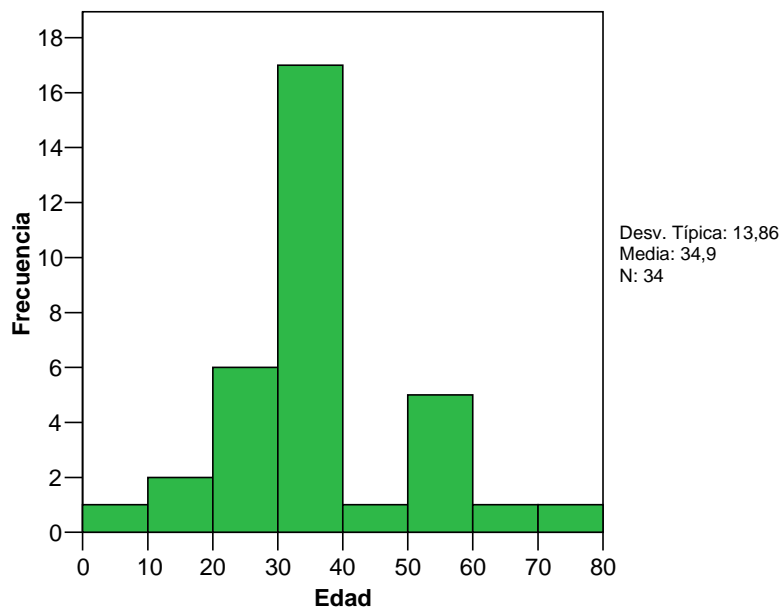
En el estudio participaron un total de 34 pacientes alérgicos a la mostaza, de los cuales 20 eran mujeres (58,8 %; IC: 40,8-74,9) y 14 hombres (41,2 %; IC: 25,1-59,2).

La proporción de hombres y mujeres no difería significativamente de la publicada previamente en otros estudios epidemiológicos referentes a otras enfermedades alérgicas (57,3% de mujeres y 42,7% de hombres) (Alergológica, 2005), o la publicada por el Instituto Nacional de Estadística sobre la población de mujeres y hombres de la Comunidad de Madrid (51,6% de mujeres y 48,4% de hombres). (Instituto Nacional de Estadística, datos de enero 2006).

1.2.- Edad.

La edad media de los pacientes alérgicos a la mostaza en el momento del estudio fue de $34,9 \pm 13,9$ años, con una edad máxima de 72 años y una mínima de 6 años. (Figura 1).

Figura 1. Edad de los pacientes alérgicos a la mostaza.



1.3.- Antecedentes personales y familiares.

La siguiente tabla resume los antecedentes personales y familiares de rinitis, asma, dermatitis atópica y alergia a alimentos. Más de la mitad de los pacientes referían antecedentes familiares y personales de asma y de rinoconjuntivitis. La dermatitis atópica fue la enfermedad alérgica que menos afectó a estos pacientes.

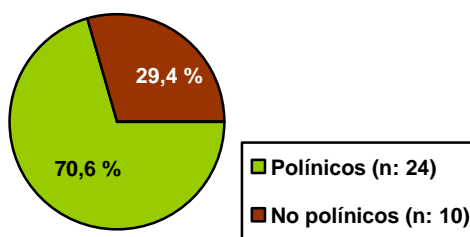
Tabla 1. Antecedentes familiares y personales.

		Frecuencia relativa e Intervalos de confianza (%)
Asma	Antecedentes Personales	61,8 (43,6-77,3)
	Antecedentes Familiares	50,0 (32,8-67,3)
Rinoconjuntivitis	Antecedentes Personales	58,8 (40,8-74,9)
	Antecedentes Familiares	52,9 (35,4-69,8)
Dermatitis Atópica	Antecedentes Personales	29,4 (15,7-47,7)
	Antecedentes Familiares	14,7 (5,5-31,8)

1.4.- Polinosis.

De los 34 pacientes alérgicos a la mostaza incluidos en este estudio, 24 eran polínicos (70,6%; IC: 52,3-84,3) y 10 no tenían alergia a pólenes (29,4 %; IC: 15,7-47,7).

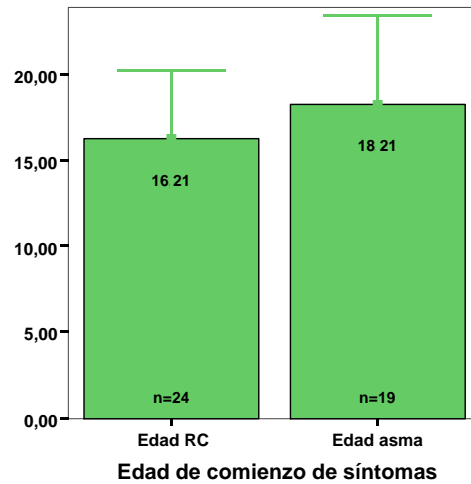
Figura 2. Proporción de pacientes alérgicos al polen.



Todos los pacientes polínicos tenían rinoconjuntivitis (RC) estacional, y el 79,2 % (IC: 57,3-92,1) presentaban además asma por pólenes.

La edad media de los pacientes al inicio de la rinoconjuntivitis fue de $16,2 \pm 9,5$ años y del asma por polen de $18,2 \pm 10,8$ años. (Ver figura 3).

Figura 3. Edad media de comienzo de la RC y el A.



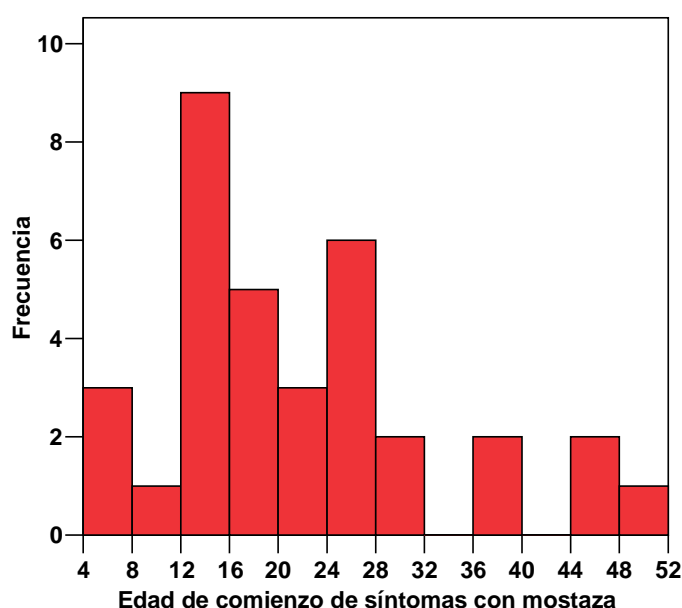
El 66,7 % de los pacientes polínicos había recibido inmunoterapia con pólenes.

2.- Alergia a la mostaza.

2.1.-Edad de aparición de alergia a la mostaza.

La edad media a la que debutó la sintomatología de la alergia a mostaza fue de $21,2 \pm 11,4$ años, con un máximo de 52 años y un mínimo de 5. Hubo un claro predominio entre los 12 y los 28 años. (Ver figura 4).

Figura 4. Edad de comienzo de la alergia a mostaza.



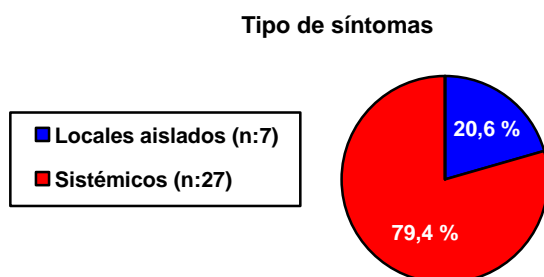
2.2.- Síntomas producidos por mostaza.

El síntoma más frecuentemente producido por la mostaza fue el síndrome de alergia oral (SAO). El 80% de los pacientes presentaron además síntomas sistémicos. Los síntomas referidos por los pacientes se clasifican en dos grupos para su posterior análisis: síntomas locales exclusivamente y síntomas sistémicos.

Los síntomas sistémicos son manifestaciones de la alergia en otros órganos producidas a distancia de la zona de contacto. Este grupo de síntomas fue el más frecuente entre los

pacientes alérgicos a la mostaza incluidos en este estudio (79,4% IC: 61,6-90,7). (Ver figura 5).

Figura 5. Tipo de síntomas producidos por la mostaza.



En la tabla 2 están resumidas las frecuencias de aparición de cada uno de los síntomas por separado. La mayoría de los pacientes presentaban SAO al comer mostaza. Muchos pacientes, aparte del SAO presentan otros síntomas como angioedema (AE) o urticaria (U).

Tabla 2. Síntomas provocados por la mostaza.

Síntomas provocados por la mostaza (n: 34)	
Síntoma	Frecuencia relativa e Intervalo de confianza (%)
SAO	94,1 (78,9-98,9)
AE	64,7 (46,5-79,7)
U	41,2 (25,1-59,2)
Opresión faríngea	32,4 (18,0-50,6)
RC	29,4 (15,7-47,7)
A	23,5 (11,4-41,6)
Vómito	17,7 (7,4-35,2)
Nauseas	14,7 (5,5-31,8)
Pirosis	11,8 (3,8-28,4)
Dolor abdominal	11,8 (3,8-28,4)
UC	11,8 (3,8-28,4)
Diarrea	5,9 (1,0-21,1)

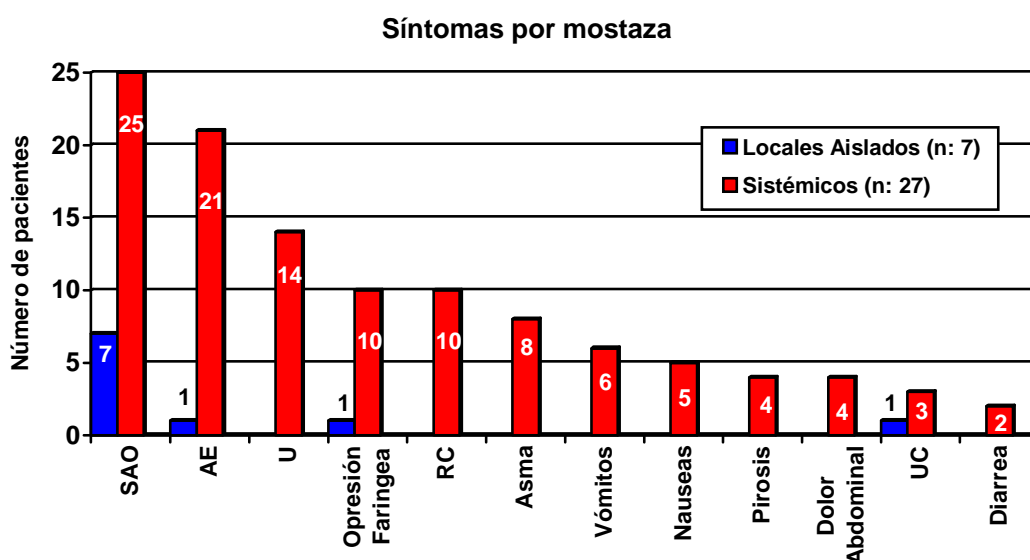
SAO: Síndrome de alergia oral. **AE:** Angioedema. **U:** Urticaria. **RC:** Rinoconjuntivitis.

A: Asma. **UC:** Urticaria de contacto.

Siete pacientes (20,6%; IC: IC: 9,3-38,4) presentaron síntomas locales al comer mostaza. Todos ellos presentaron prurito oral, y tres pacientes presentaron, además, angioedema de labio, urticaria de contacto y opresión faríngea, respectivamente.

El siguiente diagrama de barras, expone el número de pacientes que presenta cada síntoma por separado.

Figura 6. Número de pacientes que presentan cada síntoma.



SAO: Síndrome de alergia oral. AE: Angioedema. U: Urticaria. RC: Rinoconjuntivitis.
UC: Urticaria de contacto.

2.3.- Tiempo necesario para la aparición de síntomas con mostaza.

Conviene destacar que el 55,9 % de los pacientes (IC: 38,1-72,4) presentaron síntomas en los primeros 5 minutos tras la ingestión de mostaza, y que prácticamente todos los pacientes, el 94,1 % (IC: 78,9-99,0) refirieron síntomas en los primeros 30 minutos.

2.4.- Tratamiento.

Para aliviar los síntomas producidos por la mostaza, la mitad de los pacientes utilizaron alguna vez antihistamínicos, y once pacientes, corticoides.

A pesar de que la mayoría de los pacientes (27 personas) presentaron síntomas sistémicos con la mostaza (como asma, rinoconjuntivitis o urticaria generalizada), únicamente 14 fueron a urgencias y dos personas utilizaron adrenalina. Las dos personas que necesitaron adrenalina habían acudido previamente a urgencias en alguna otra ocasión por sintomatología relacionada con la mostaza.

Ningún paciente con síntomas locales aislados acudió a urgencias. Únicamente una persona utilizó antihistamínicos y corticoides para aliviar sus síntomas locales aislados (prurito oral y angioedema de labio). El resto de pacientes con síntomas locales aislados no tomó medicación.

3.- Síntomas con otros alimentos de origen vegetal.

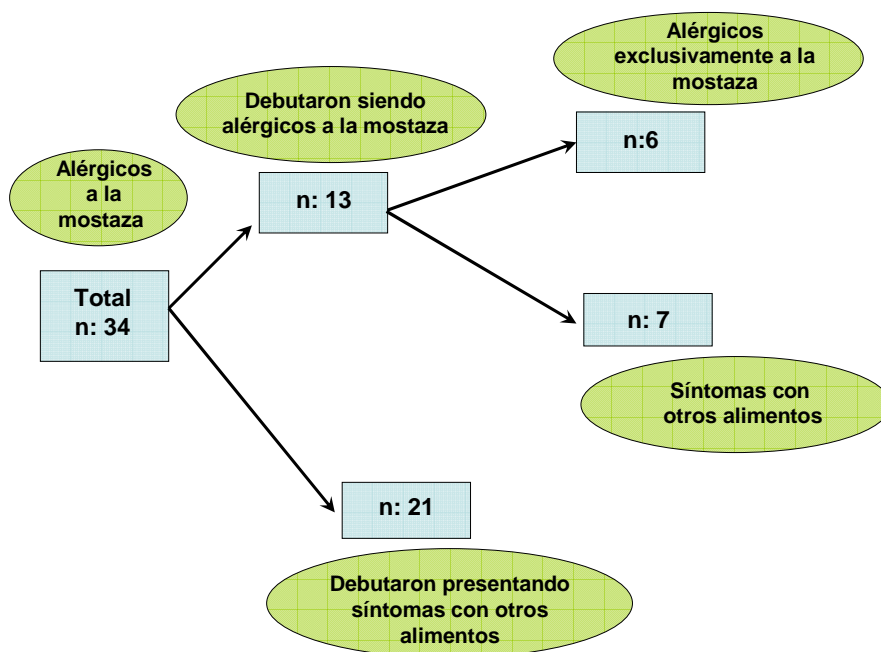
Veintiocho de los treinta y cuatro pacientes alérgicos a la mostaza de este estudio (82,4 %; IC: 64,8-92,6), presentaron síntomas al comer algún otro alimento vegetal. (Ver figura 7).

Trece pacientes de los 34 pacientes (38,2 %; IC: 22,7-56,4) debutaron su alergia alimentaria con la mostaza. Siete de estos trece pacientes (53,9 %; IC: 26,1-79,6) presentaron posteriormente síntomas con otros alimentos vegetales, y los seis restantes continuaron siendo alérgicos exclusivamente a la mostaza, tolerando el resto de los alimentos (46,2 %; IC: 20,4-73,9).

Es decir, únicamente el 17,6% (IC: 7,4-35,2) de los pacientes alérgicos a la mostaza presentaban síntomas exclusivamente con mostaza.

Por otro lado, el 61,8 % de los pacientes (IC: 43,6-77,3) iniciaron su alergia alimentaria con otros alimentos vegetales antes de presentar síntomas con mostaza.

Figura 7. Distribución de los pacientes según la tolerancia a vegetales.



La siguiente tabla (Tabla 3) resume los alimentos vegetales con los que los pacientes referían síntomas. Al evaluar únicamente el grupo de 28 pacientes que referían síntomas con alimentos vegetales, se obtienen los porcentajes reflejados en la parte derecha de la tabla.

Tabla 3. Alimentos con los que los pacientes referían síntomas.

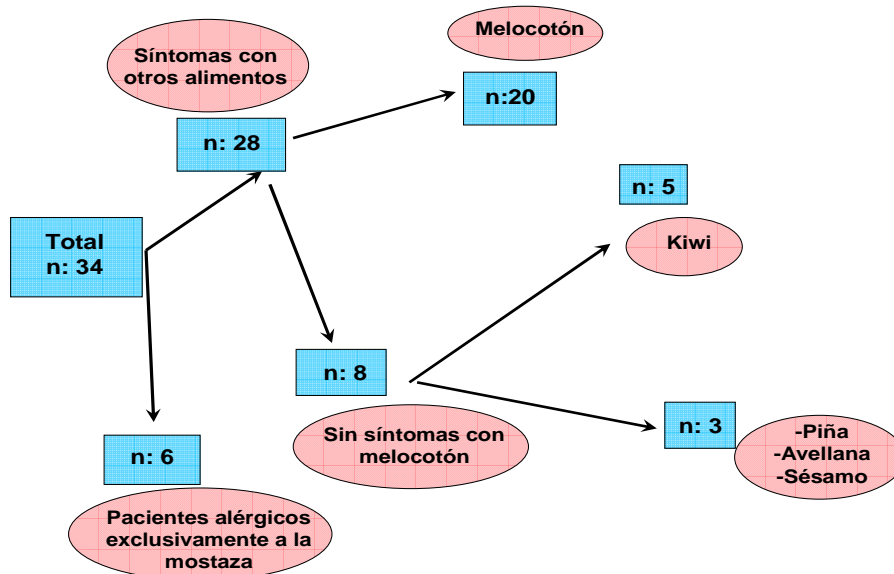
	Todos los pacientes, n: 34.	Pacientes con síntomas a otros alimentos vegetales, n: 28
Alimentos con los que presentaban síntomas	Frecuencia relativa e Intervalos de confianza (%)	Frecuencia relativa e Intervalos de confianza (%)
Frutas Rosáceas	61,8 (43,6-77,3)	75,0 (54,8-88,6)
Frutos secos	55,9 (38,1-72,4)	67,9 (47,6-83,4)
Kiwi	44,1 (27,6-61,9)	53,6 (34,2-72,0)
Melón	44,1 (27,6-61,9)	53,6 (34,2-72,0)
Cacahuete	35,3 (20,3-53,5)	42,9 (25,0-62,6)
Legumbres (excepto cacahuete)	17,6 (7,4-35,2)	21,4 (9,0-41,5)

La mayoría de los pacientes alérgicos a mostaza y con síntomas con otros alimentos vegetales referían síntomas con las frutas de la familia *Rosaceae*.

Estudiamos el cacahuete aparte de las legumbres, por considerar que la alergia al cacahuete se asemejaba más a la alergia a frutos secos que a la alergia a legumbres. Así mismo, la almendra fue incluida en el grupo de frutos secos (aunque taxonómicamente pertenezca a la familia *Rosaceae*).

La figura 8 representa la distribución de los pacientes según refirieran o no síntomas con diferentes alimentos vegetales. El alimento que producía síntomas con más frecuencia fue el melocotón (n: 20). Una vez excluidos los pacientes que presentaban síntomas con melocotón, el alimento que producía síntomas con mayor frecuencia fue el kiwi. Una vez excluidos los pacientes alérgicos al melocotón y al kiwi, quedaron tres pacientes, uno presentaba síntomas con sésamo, otro con avellana y otro con piña.

Figura 8: Distribución de los alimentos vegetales que producen síntomas.



3.1.- Síntomas con frutas de la familia *Rosaceae*.

De los 28 pacientes que presentaban síntomas con otros alimentos, el 75,0 % (IC: 54,8-88,6), presentaron síntomas con frutas de la familia *Rosaceae*. Este grupo de pacientes además presentaron con frecuencia síntomas al ingerir otros grupos de alimentos. (Ver tabla 4).

Tabla 4: Alimentos con los que referían síntomas los pacientes alérgicos a la familia *Rosaceae*.

Pacientes con síntomas con Rosáceas (n: 21)	
Alimento vegetal con el que presentaban síntomas	Frecuencia relativa e Intervalo de Confianza (%)
Frutos secos	71,4 (47,7-87,8)
Melón	66,7 (43,1-84,5)
Cacahuete	57,1 (34,4-77,4)
Kiwi	52,4 (30,3-73,6)

3.2.- Síntomas con frutos secos.

De los 28 pacientes alérgicos a la mostaza que referían síntomas con otros alimentos vegetales, 19 presentaron sintomatología tras la ingestión de frutos secos (67,9 %; IC: 47,6-83,4).

El fruto seco responsable de la mayor parte de las reacciones alérgicas fue la avellana, estando a continuación la nuez y la almendra (ver tabla 5)

Tabla 5. Frutos secos con los que los pacientes referían síntomas.

Pacientes con síntomas con frutos secos (n: 19)	
Frutos secos con los que presentaban síntomas	Frecuencia relativa e Intervalo de Confianza (%)
Avellana	84,2 (59,5-95,8)
Nuez	73,7 (48,6-89,9)
Almendra	63,2 (38,6-82,8)
Cacahuete	63,2 (38,6-82,8)
Pipas	57,9 (34,0-78,9)
Pistacho	52,6 (29,5-74,8)
Castaña	42,1 (21,2-66,0)
Piñón	31,6 (13,6-56,5)
Sésamo	21,1 (7,0-46,1)
Anacardo	5,3 (0,3-28,1)

Catorce pacientes de los diecinueve que tenían síntomas al comer frutos secos presentaban también síntomas al ingerir melocotón (73,7%; IC: 48,6-89,9). Como ya veremos más adelante, estaba estadísticamente asociado tener síntomas con melocotón y tener síntomas con frutos secos ($p < 0,05$).

3.3.- Síntomas con legumbres

Seis pacientes referían síntomas tras la ingestión de legumbres. Todos ellos presentaban síntomas con cacahuete. Las legumbres que con más frecuencia producían síntomas fueron la lenteja (3 casos), la alubia (2 casos) y el garbanzo (2 casos).

3.4.- Síntomas con alimentos de la familia *Brassicaceae*.

Seis pacientes referían síntomas con otras plantas del género *Brassicaceae*. Cuatro pacientes referían síntomas con repollo, dos con brécol y dos con coliflor. El resto de los pacientes toleraban estos alimentos, aunque conviene resaltar que 12 pacientes no sabían si toleraban el brécol (o no lo habían comido nunca o no se acordaban).

4.- Pruebas cutáneas.

4.1.- Pruebas cutáneas con alimentos.

Los resultados de las pruebas cutáneas con alimentos están resumidos en la siguiente tabla.

Más de tres cuartas partes de los pacientes estaban sensibilizados por prueba cutánea a kiwi. A continuación, los frutos secos, el cacahuete y el melocotón fueron los alimentos con mayor frecuencia de pruebas cutáneas positivas.

Tabla 6. Resultados de las pruebas cutáneas a alimentos.

Pacientes alérgicos a mostaza (n:34)		
Prueba Cutánea Positiva	Frecuencia relativa e Intervalo de Confianza (%)	Mediana de las Pruebas Cutáneas positivas (mm²)
Kiwi	76,5 (58,4-88,6)	25,5
Nuez	73,5 (55,4-86,5)	21,0
Cacahuete	73,5 (55,4-86,5)	26,0
Melocotón	64,7 (46,5-79,7)	21,0
Avellana	64,7 (46,5-79,7)	52,5
Almendra	58,8 (40,8-74,9)	16,0
Pistacho	58,8 (40,8-74,9)	16,0
Castaña	58,8 (40,8-74,9)	17,0
Soja	58,8 (40,8-74,9)	16,0
Garbanzo	52,9 (35,4-69,8)	11,5
Piñón	50,0 (32,8-67,3)	16,0
Manzana	47,0 (30,2-64,6)	19,5
Pipa	44,1 (27,6-61,9)	26,0
Lenteja	44,1 (27,6-61,9)	9,0
Alubia	38,2 (22,7-56,4)	15,0

4.2.-Pruebas cutáneas con extracto de pólenes.

Los resultados de las pruebas cutáneas frente a pólenes mostraron que el polen de gramíneas, seguido por el polen de *Olea* y el de *Plantago* fueron los responsables del mayor número de reacciones positivas.

El porcentaje de los pacientes sensibilizados a cada uno de los pólenes por prueba cutánea, así como su intervalo de confianza y el tamaño de la pápula (reflejado por su mediana), están resumidos en la tabla 7.

Tabla 7. Resultado de pruebas cutáneas con pólenes.

Pacientes alérgicos a la mostaza (n: 34)		
Polen	Frecuencia relativa e Intervalo de confianza (%)	Mediana de las Pruebas Cutáneas positivas (mm²)
Gramíneas	76,5 (58,4-88,6)	80,0
<i>Olea</i>	61,8 (43,6-77,3)	55,0
<i>Plantago</i>	61,8 (43,6-77,3)	33,0
<i>Platanus</i>	55,9 (38,1-72,4)	63,0
<i>Artemisia</i>	55,9 (38,1-72,4)	28,0
<i>Salsola</i>	52,9 (35,4-72,4)	22,5
<i>Cupressus</i>	50,0 (32,8-67,3)	35,0
<i>Parietaria</i>	41,2 (25,1-59,2)	18,5
<i>Betula</i>	41,2 (25,1-59,2)	11,0

Al estudiar la frecuencia de pruebas cutáneas positivas, y el tamaño de dichas pápulas, los pólenes de gramíneas, *Olea* y *Platanus* fueron los que producen más reactividad (más pruebas cutáneas positivas, y más grandes). El polen de *Betula* fue frente al que menos reaccionaron los pacientes.

4.3.- Pruebas cutáneas con mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.

Todos los pacientes incluidos en el estudio (n: 34) tuvieron la prueba cutánea con extracto comercial de mostaza positiva, ya que era criterio de inclusión (100,0%; IC: 86,7-9,7).

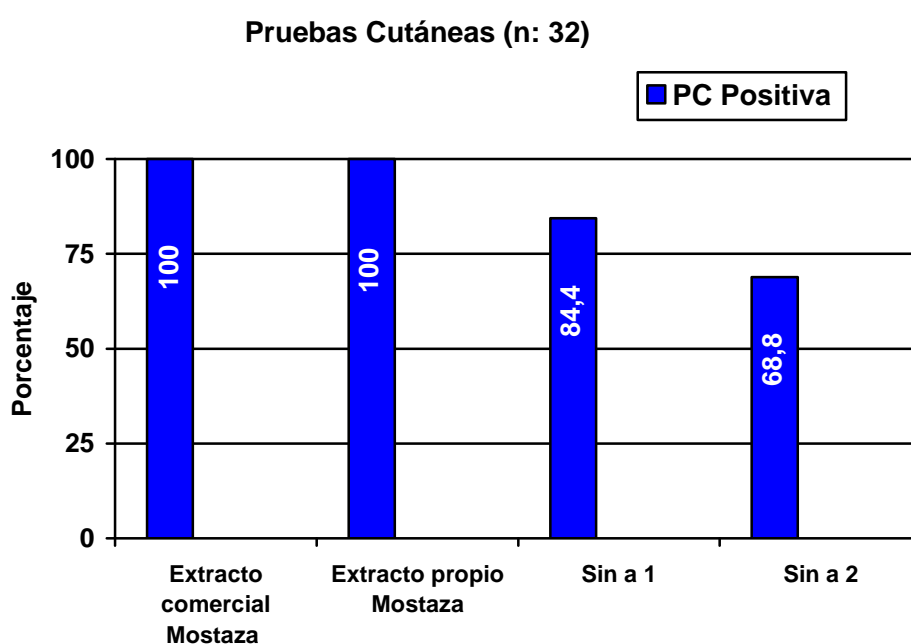
La mediana del tamaño de dicha prueba cutánea fue de 64,0 mm² (Q₁-Q₃: 27,0-111,0 mm²).

A todos los pacientes se les realizó las pruebas cutáneas con el extracto propio de mostaza, Sin a 1 ni Sin a 2, excepto a dos.

Todos los pacientes a los que se les realizó la prueba cutánea con extracto propio de mostaza (n: 32) tuvieron un resultado positivo (100,0%; IC: 86,7-9,7). El tamaño de esta prueba cutánea fue de 56,0 mm² (Q₁-Q₃: 25,5-119,0 mm²).

El 84,4% de los pacientes (IC: 66,5-94,1) tuvieron la prueba cutánea positiva a Sin a 1, con un tamaño de 66,0 mm² (Q₁-Q₃: 19,0-123,0 mm²); y el 68,8% de los pacientes (IC: 49,9-83,3) un resultado positivo con Sin a 2, con un tamaño de 27,0 mm² (Q₁-Q₃: 11,0-50,5 mm²).

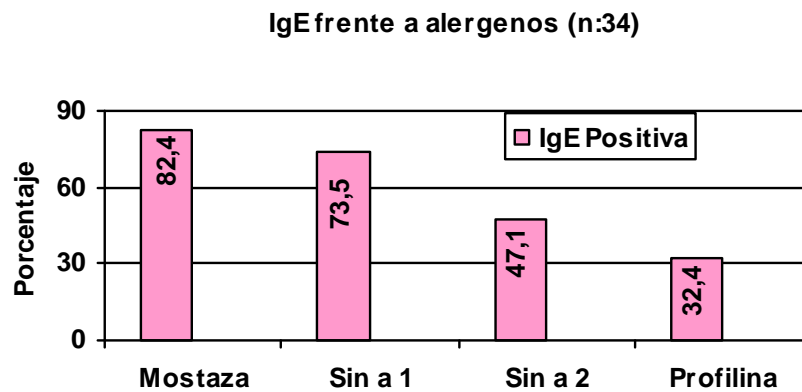
Figura 9. Frecuencia de pruebas cutáneas positivas con mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.



5.- IgE específica frente a mostaza, Sin a 1, Sin a 2 y profilina.

La disponibilidad de alérgenos purificados nos permitió cuantificar no sólo los niveles de IgE específica frente al extracto completo de mostaza, sino también frente sus alérgenos (Sin a 1 y Sin a 2) y profilina.

Figura 10. Frecuencia de IgE específica positiva.

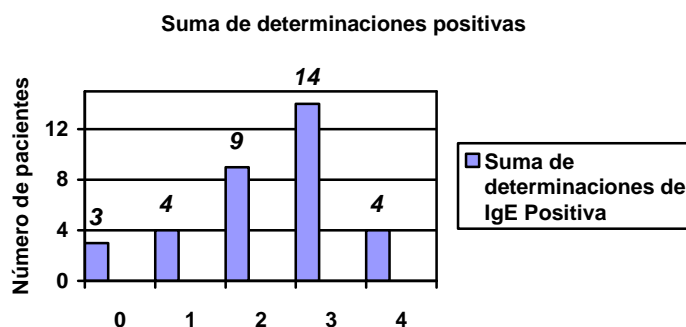


De los 34 sueros analizados, 28 tenían IgE específica positiva frente al extracto propio de mostaza (82,4%; IC: 64,8-92,6), 25 frente a Sin a 1 (73,5%; IC: 55,4-86,5) y 16 frente a Sin a 2 (47,1%; IC: 30,2-64,6). Once pacientes (32,4 %; IC: 18-50,6) tenían IgE específica positiva frente a profilina.

Las medianas y los rangos Q_1 - Q_3 de los niveles de IgE específica fueron: 0,823 DO (Q_1 - Q_3 : 0,234-1,463 DO) frente a mostaza, 0,590 DO (Q_1 - Q_3 : 0,205-1,598 DO) frente a Sin a 1, 0,219 DO (Q_1 - Q_3 : 0,115-0,932 DO) frente a Sin a 2 y 0,203 DO (Q_1 - Q_3 : 0,117-0,323 DO) frente a profilina.

Para saber cuántas determinaciones de IgE específica positivas presentaba cada paciente, consideramos cada determinación de IgE específica positiva como un punto y sumamos los puntos por paciente, obteniendo el siguiente esquema. La mínima puntuación fue un "0", es decir todas las determinaciones de IgE específica fueron negativas, y la máxima un "4", todas las determinaciones de IgE específica fueron positivas.

Figura 11. Suma de determinaciones positivas de IgE específicas.



La mayoría de los pacientes (14 pacientes) presentaban IgE específica positiva frente a tres determinaciones, cuatro pacientes tenían IgE específica positiva a todos los alérgenos estudiados y tres pacientes no presentaron resultados positivos a ninguno de ellos. Estos tres pacientes cuyas determinaciones de IgE fueron negativas referían síntomas con melocotón (3/3), frutos secos (3/3) y cacahuete (2/3).

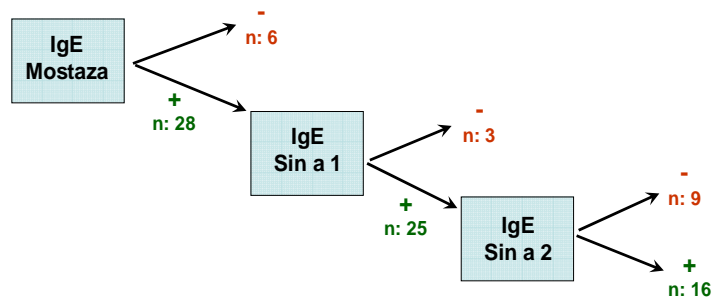
El hecho de que algunos pacientes no reconocieran en el ELISA ni Sin a 1 ni Sin a 2 nos animó a estudiar otros posibles alérgenos de la mostaza.

Llama la atención que todos los pacientes con IgE específica positiva frente a Sin a 2 tenían también la IgE específica positiva frente a Sin a 1, y a su vez todos estos tenían la IgE específica frente al extracto completo de mostaza positiva. (Ver siguiente tabla y figura).

Tabla 8. Determinaciones de IgE específica.

	PC Mostaza	IgE Mostaza	IgE Sin a 1	IgE Sin a 2	IgE Profilina
1	+	+	+	+	-
2	+	+	+	-	-
3	+	+	-	-	-
4	+	+	+	+	-
5	+	+	+	+	-
6	+	+	+	-	-
7	+	+	-	-	+
8	+	-	-	-	+
9	+	+	+	+	+
10	+	+	+	-	+
11	+	+	+	-	-
12	+	-	-	-	-
13	+	+	+	+	-
14	+	+	+	+	-
15	+	+	+	+	-
16	+	+	+	+	+
17	+	+	+	+	-
18	+	-	-	-	+
19	+	+	+	+	+
20	+	-	-	-	-
21	+	-	-	-	-
22	+	+	+	+	-
23	+	+	+	-	-
24	+	+	+	-	-
25	+	+	-	-	+
26	+	+	+	+	-
27	+	-	-	-	+
28	+	+	+	+	-
29	+	+	+	+	-
30	+	+	+	-	-
31	+	+	+	-	+
32	+	+	+	+	-
33	+	+	+	+	+
34	+	+	+	-	-
Suma	34	28	25	16	11

Figura 12. Resultados de la IgE específica frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.



6.- Inmunotransferencia con extracto completo de mostaza.

El perfil alérgico de los pacientes alérgicos a mostaza incluidos en este estudio se realizó mediante inmunotransferencia del extracto completo de mostaza. (Ver figura 13).

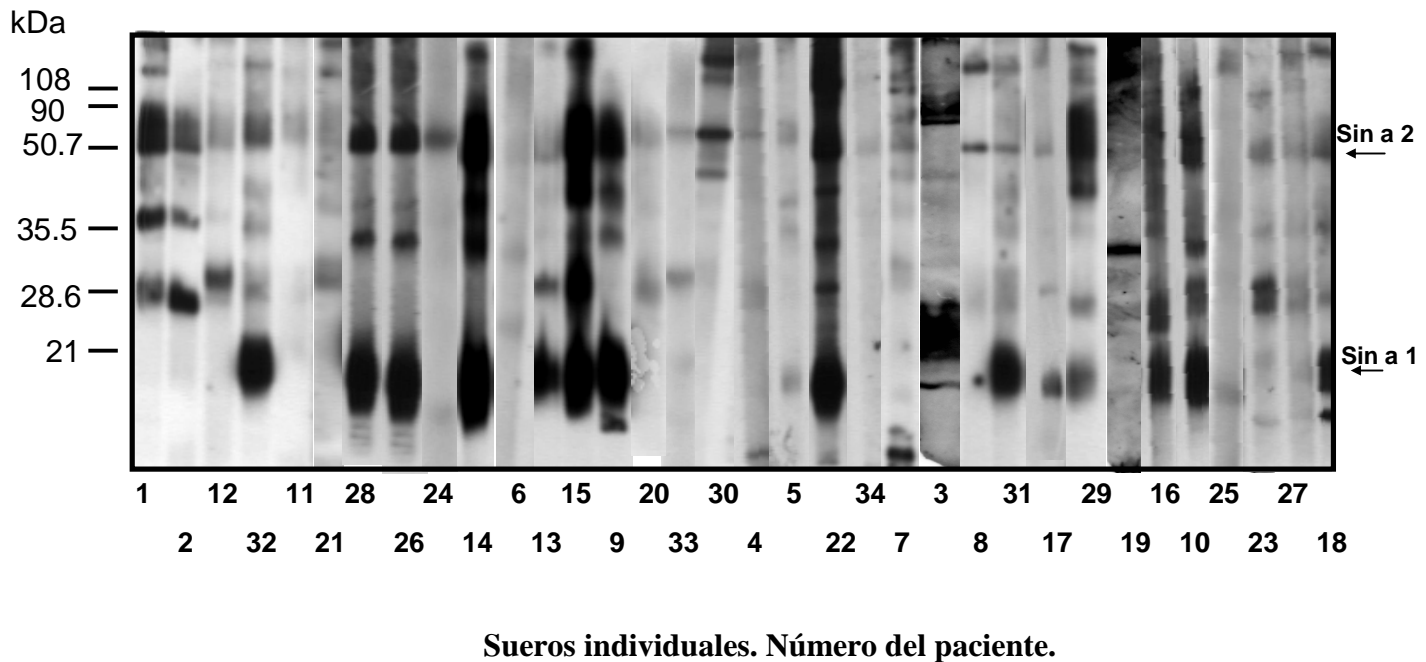


Figura 13. Inmunotransferencia con extracto de mostaza.

A la izquierda están representados los marcadores de pesos moleculares, a la derecha, la localización teórica de Sin a 1 y Sin a 2, y en la parte inferior, el número de cada paciente.

Se pudieron observar varios patrones de reconocimiento:

a) Algunos pacientes reconocían bandas de alto peso molecular (>108 kDa), así como bandas de aproximadamente 51, 35, 40 y 14 kDa. Estos pacientes fueron los números **3, 5, 14, 26, 28, y 33.**

Otros pacientes reconocieron además de las bandas anteriores, una banda de aproximadamente 30 kDa, como los pacientes **10, 13, 15, 16, 17, 22, 27, 29 y 31**.

Los pacientes **7, 9 y 18**, unieron además de las bandas de >108 kDa, las bandas de 51, 35, 40 y 14 kDa, una banda de bajo peso molecular (<14 kDa).

b) Pacientes que reconocieron bandas de alto peso molecular (>108 kDa), una banda de aproximadamente 51 kDa, y otra banda de 30 kDa. Estos pacientes fueron: **8, 11, 12, 20 y 21**.

El paciente **19** reconoció bandas de >108, 51 y 35 kDa. El paciente **6** reconoció además una banda de 20 kDa.

El paciente **4**, además de las bandas >108, 51 y 30, reconoció una banda de bajo peso molecular (<14 kDa), y el paciente **30**, además de las bandas >108 y 51 kDa, una banda de 45 kDa aproximadamente.

c) Algunos pacientes tenían patrones de reconocimiento distinto al resto. Por ejemplo:

- El paciente **34** reconoció únicamente una banda de 51 kDa.
- El paciente **23** unió bandas a nivel de >108, 30 y 35 kDa, sin reconocer las bandas de 51 ni 14 kDa.
- El paciente **25** reconoció bandas de >108 y <14 kDa.

Se utilizaron sueros de pacientes alérgicos al polen de olivo sin alergia a la mostaza como controles negativos, y se comprobó que no reconocían ninguna banda del extracto de mostaza (datos no incluidos en esta imagen).

Resultados analíticos.

En este capítulo se analizaron distintos factores que pudiesen influir en las características de la alergia a la mostaza en nuestro grupo de pacientes. Se analizaron diferentes variables dependiendo de una característica común, como por ejemplo, el sexo, la alergia al polen, el tipo de síntomas provocados por la mostaza, la presencia de síntomas con otros alimentos vegetales, etc.

1.- Comparación entre hombres y mujeres.

La relación hombre/mujer de los pacientes con alergia a mostaza fue de 1:1,4. Las mujeres (n: 20) fueron mayores (mediana (Q₁-Q₃) 31,5 años (30,0-51,0)) que los hombres 30,0 años (27,5-32,3), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Figura 14. Histograma de edad según sexo.

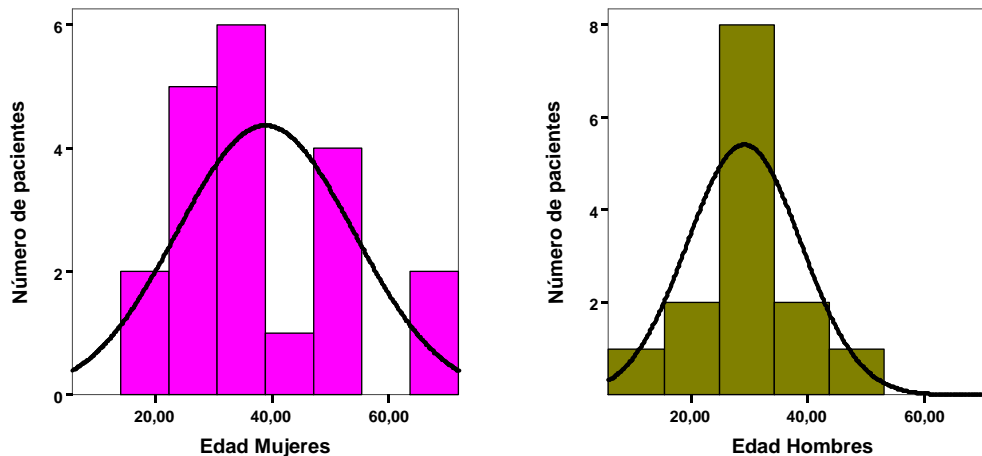
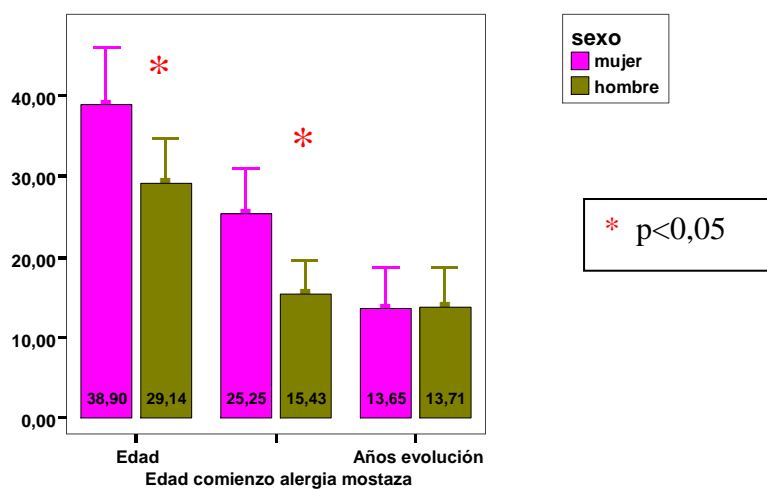


Tabla 9: Edad de mujeres y hombres, en años.

	Mujeres	Hombres
N	20	14
Media (años)	38,9	29,1
Mediana (años)	31,5	30,0
Desv. Típica	15,1	9,7
Mínimo	19	6
Máximo	72	50
(Q₁-Q₃)	(30,0-51,0)	(27,5- 32,3)

La alergia a la mostaza se inició más tarde en las mujeres (mediana (Q₁-Q₃): 22,5 años (15,3-34,3) que en los hombres (15,0 años (10,5-21,8) ($p < 0,05$). No encontramos diferencias en los años de evolución de la alergia a la mostaza. (Ver figura 15).

Figura 15. Edad, edad de inicio de alergia a mostaza y años de evolución, por sexos.

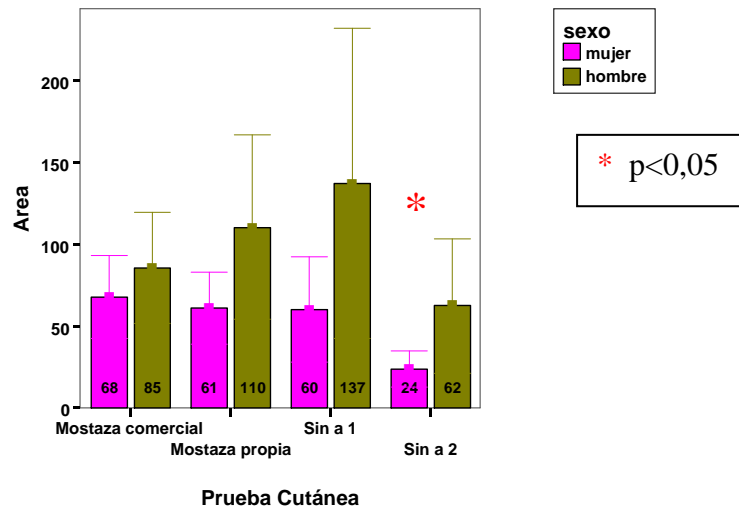


No encontramos diferencias significativas entre los hombres y las mujeres al analizar otras variables, como los antecedentes familiares y personales (incluyendo la polinosis y la frecuencia de asma por pólenes) o la alergia a otros alimentos vegetales.

El área de la prueba cutánea fue mayor en hombres que en mujeres, con los cuatros extractos (mostaza propia y comercial, Sin a 1 y Sin a 2) siendo estadísticamente

significativa esta diferencia en el caso de Sin a 2: ($62,4 \pm 53,4 \text{ mm}^2$ para los hombres vs. $23,9 \pm 18,5 \text{ mm}^2$ para las mujeres) ($p < 0,05$). (Ver figura 16).

Figura 16. Área de las pruebas cutáneas frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2 según sexo.



Los hombres presentaron con más frecuencia IgE específicas positivas (excepto frente a profilina, ver figura 17). Hubo estadísticamente más hombres con IgE específica positiva frente a Sin a 1 ($p < 0,05$) y casi frente a Sin a 2 ($p < 0,1$).

Figura 17. Resultados de la IgE específica según sexo.

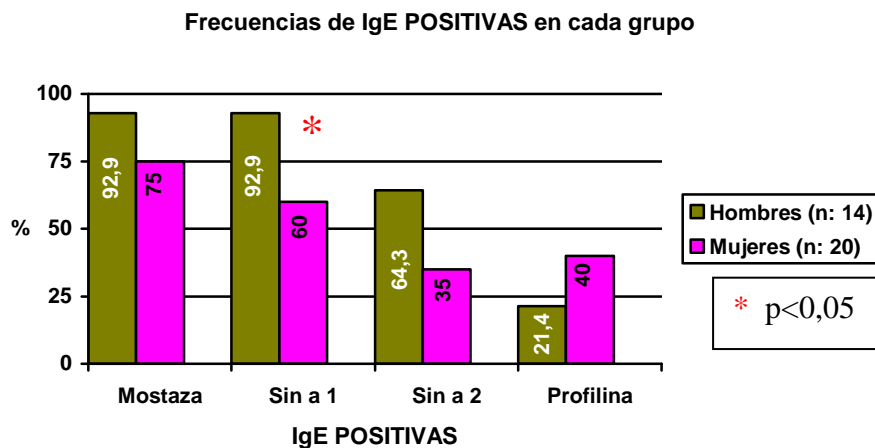


Tabla 10. Resultados de IgE específica según sexo.

(H: hombres, M: mujeres)

IgE específica positiva		
	Frecuencia relativa Intervalo de confianza (%)	Comparación de Porcentajes
Mostaza	H: 92,9 (64,2-99,6)	NS
	M: 75,0 (50,6-90,4)	
Sin a 1	H: 92,9 (64,2-99,6)	p<0,05
	M: 60,0 (36,4-80,0)	
Sin a 2	H: 64,3 (35,6-86,0)	p<0,1
	M: 35,0 (16,3-59,1)	
Profilina	H: 21,4 (5,7-51,2)	NS
	M: 40,0 (20,0-63,6)	

Los niveles de IgE específica no fueron diferentes entre las mujeres y los hombres.

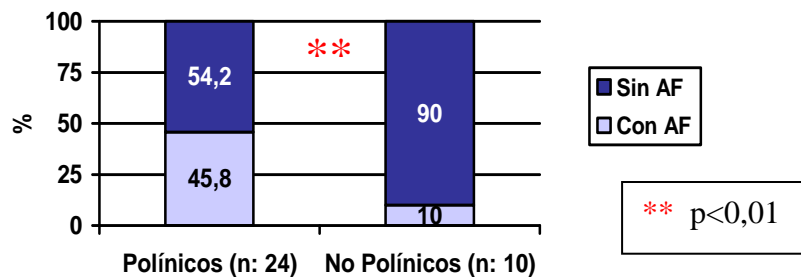
2.- Comparación entre polínicos y no polínicos.

De los 34 pacientes alérgicos a la mostaza incluidos en este estudio, 24 eran polínicos, un 70,6 % (IC: 52,3-84,3) y 10 eran no polínicos, un 29,4 % (IC: 15,7-47,7).

Entre los pacientes polínicos y no polínicos no encontramos diferencias en la edad en el momento del estudio, ni en la edad de inicio de alergia a la mostaza, ni en el tiempo de evolución de esta alergia.

Entre los pacientes polínicos había más antecedentes familiares de alergia a alimentos que en el grupo de no polínicos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

Figura 18. Antecedentes familiares (AF) de alergia a alimentos según polinosis.



2.1.- Polinosis y síntomas con mostaza.

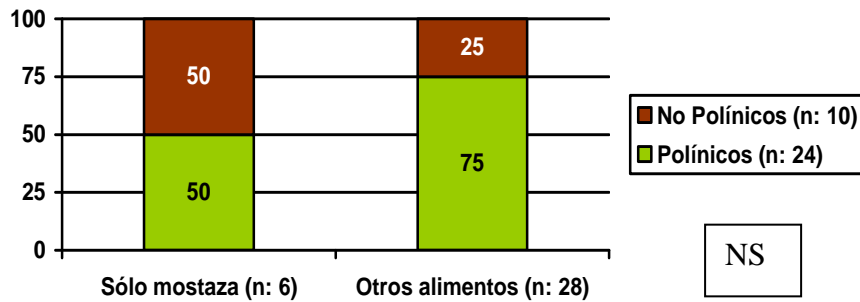
Respecto a la sintomatología provocada por la mostaza, hubo mayor porcentaje de pacientes con síntomas sistémicos entre los no polínicos (90,0%; IC: 54,1-99,5) que entre los polínicos (75,0%; IC: 53,0-89,4). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Entre el grupo de no polínicos, mayor proporción de pacientes referían angioedema y urticaria por mostaza, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre ser no polínico y tener urticaria por mostaza ($p < 0,05$).

2.2.- Polinosis y síntomas con alimentos vegetales.

Entre los pacientes alérgicos exclusivamente a la mostaza, la mitad fueron polínicos, 50,0% (IC: 14,0-86,1), en cambio, entre los pacientes con síntomas con otros alimentos vegetales, el 75,0% fueron polínicos (IC: 54,8-88,6). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente debido al tamaño de la muestra.

Figura 19. Polinosis y síntomas con otros alimentos vegetales.



Dos terceras partes de los pacientes polínicos presentaban síntomas con otros alimentos vegetales antes de presentar síntomas con mostaza (66,7%; IC: 44,7-83,6), comparado con el 50% del grupo de no polínicos (IC: 20,1-79,9).

Al considerar los alimentos vegetales con los que los pacientes referían síntomas, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ser polínico y presentar síntomas con melón y con frutas rosáceas (ambas $p < 0,05$).

Figura 20. Proporción de pacientes con síntomas con cada alimento según polinosis.

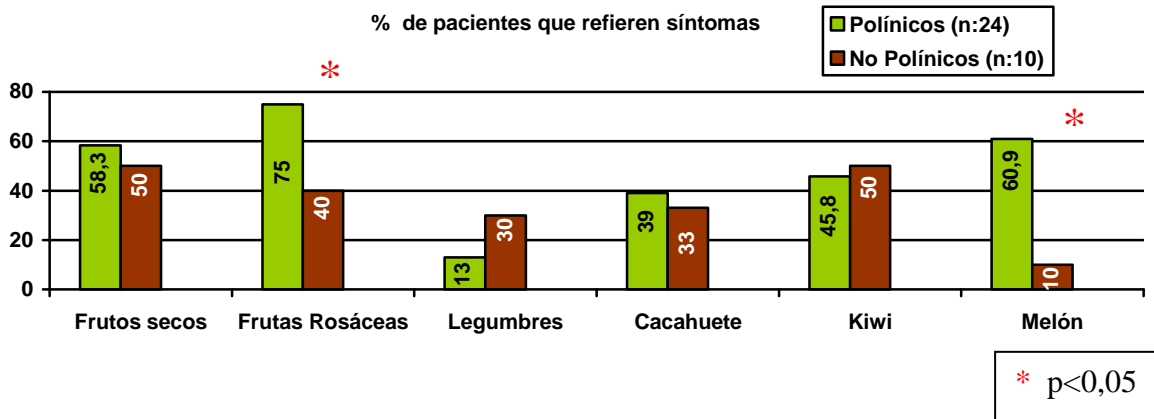


Tabla 11. Pacientes con síntomas con cada alimento según polinosis.

(P: polínicos, NP: no polínico)

Alimento (Síntomas)	Frecuencia e Intervalo de confianza (%)	Comparación de porcentajes
Frutos secos	P: 58,3 (36,9-77,2)	NS
	NP: 50,0 (20,1-79,9)	
Frutas Rosáceas	P: 75,0 (53,0-89,49)	p<0,05
	NP: 40,0 (13,7-72,6)	
Legumbres	P: 13,0 (3,3-33,5)	NS
	NP: 30,0 (8,1-64,6)	
Cacahuete	P: 39,0 (20,5-61,2)	NS
	NP: 33,0 (9,0-69,1)	
Kiwi	P: 45,8 (26,2-66,8)	NS
	NP: 50,0 (17,5-82,6)	
Melón	P: 60,9 (38,8-79,5)	p<0,001
	NP: 10,0 (0,52-79,5)	

Las siguientes figuras reflejan, del total de pacientes con síntomas con cada alimento, cuántos eran polínicos y cuántos no.

Figura 20. Proporción de pacientes con síntomas con cada alimento según polinosis.

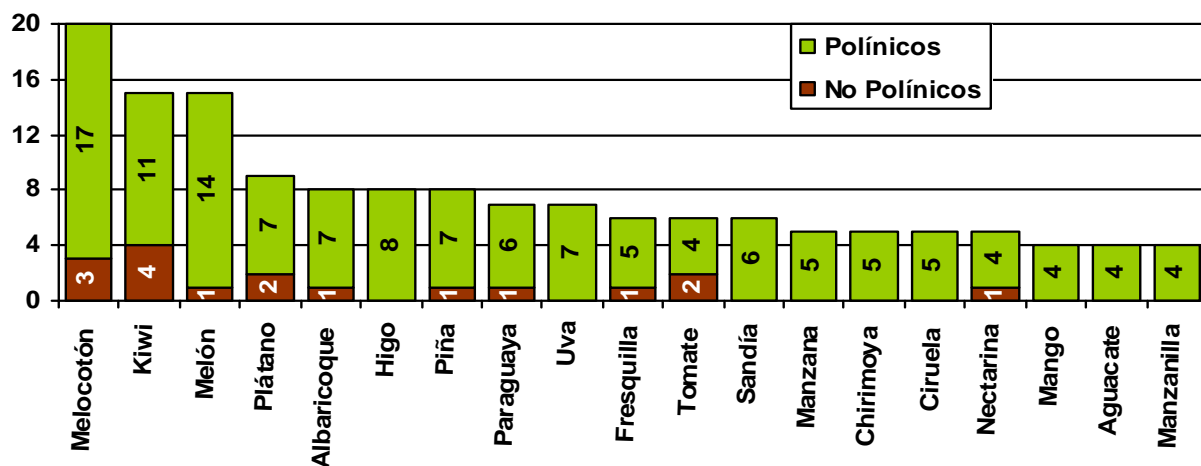
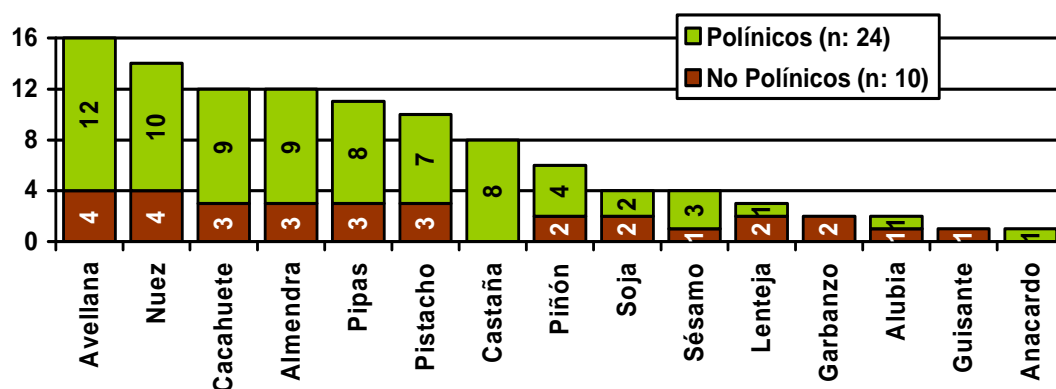


Figura 21. Número de pacientes que refieren síntomas con cada fruto seco y legumbre, según polinosis.



2.3.- Polinosis y pruebas cutáneas frente a alimentos.

En general, los pacientes polínicos estaban más sensibilizados a alimentos por prueba cutánea que los no polínicos.

Estuvo estadísticamente asociado ser polínico y tener la prueba cutánea positiva frente a pistacho, castaña, soja, garbanzo y lenteja ($p < 0,05$). Así mismo, hubo mayor proporción de pruebas cutáneas positivas frente a nuez ($p < 0,05$), melocotón ($p < 0,05$) y cacahuete ($p < 0,1$) en el grupo polínico.

En el siguiente diagrama de barras (figura 22) se representa el porcentaje de pacientes de cada grupo con prueba cutánea positiva frente a cada uno de los alimentos. Únicamente se muestran los alimentos con los que se encontró una asociación estadísticamente significativa. El total de los datos están resumidos en la tabla 12. El tamaño de las pruebas cutáneas frente a alimentos, no difirió entre los dos grupos.

Tabla 12. Frecuencia de pruebas cutáneas positivas según polinosis.

(P: polínicos, NP: no polínico)

Alimento	Frecuencia e Intervalo de confianza (%)	Comparación de Porcentajes
Kiwi	P: 87,0 (65,3-96,6)	NS
	NP: 60,0 (27,4-86,3)	
Nuez	P: 83,3 (61,8-94,5)	p<0,1
	NP: 50,0 (20,1-79,9)	
Melocotón	P: 75,0 (53,0-89,4)	p<0,05
	NP: 40,0 (13,7-72,6)	
Pistacho	P: 70,8 (48,8-86,6)	p<0,05
	NP: 30,0 (8,1-64,6)	
Castaña	P: 70,8 (48,8-86,6)	p<0,05
	NP: 30,0 (8,1-64,6)	
Avellana	P: 66,6 (44,7-83,6)	NS
	NP: 60,0 (27,4-86,3)	
Manzana	P: 56,5 (38,8-79,5)	NS
	NP: 30,0 (8,1-64,6)	
Almendra	P: 58,3 (36,9-77,2)	NS
	NP: 60,0 (27,4-86,3)	
Pipas	P: 50,0 (29,7-70,4)	NS
	NP: 30,0 (8,1-64,6)	
Piñón	P: 54,2 (33,2-73,8)	NS
	NP: 40,0 (13,7-72,6)	

Figura 22. Porcentaje de pruebas cutáneas positivas según polinosis

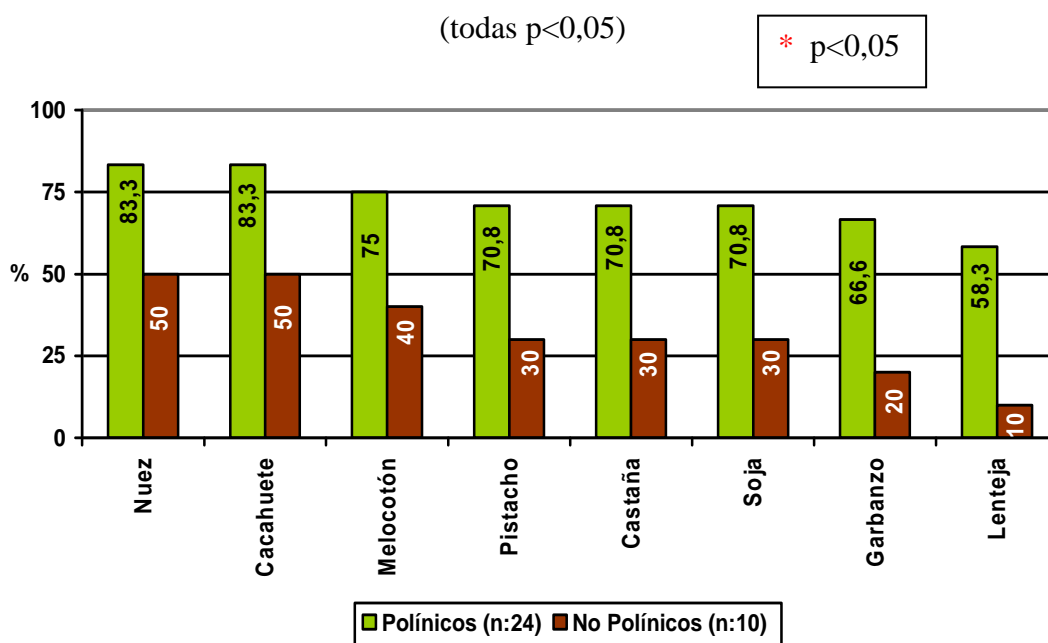


Tabla 13. Frecuencia de pruebas cutáneas positivas frente a cacahuete y legumbres según polinosis.

(P: polínicos, NP: no polínico)

Alimento	Frecuencia e Intervalo de confianza (%)	Comparación de Porcentajes
Cacahuete	P: 83,3 (61,8-94,5)	$p < 0,1$
	NP: 50,0 (20,1-79,9)	
Soja	P: 70,8 (48,8-86,6)	$p < 0,05$
	NP: 30,0 (8,1-64,6)	
Garbanzo	P: 66,6 (44,7-83,6)	$p < 0,01$
	NP: 20,0 (3,5-55,8)	
Lenteja	P: 58,3 (36,9-77,2)	$p < 0,001$
	NP: 10,0 (0,5-45,9)	
Judía	P: 45,8 (26,2-66,8)	NS
	NP: 20,0 (3,5-55,8)	

2.4.- Polinosis y pruebas cutáneas frente a pólenes.

Todos los pacientes polínicos presentaron pruebas cutáneas positivas a gramíneas. A continuación, los pólenes con mayor frecuencia de pruebas cutáneas positivas fueron los pólenes de *Olea* y *Plantago*. Además nos llamó la atención que al menos la mitad de los pacientes polínicos estaban sensibilizados a pólenes poco prevalentes en nuestro medio como *Betula*, *Parietaria*, *Artemisia* o *Salsola*.

También nos sorprendió la frecuencia de resultados positivos entre los no polínicos, como un 40% de resultados positivos para el polen de *Platanus* y un 30% para *Artemisia*.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ser polínico y tener la prueba cutánea frente a gramíneas, *Olea* y *Parietaria* positivas (todas $p < 0,05$).

Figura 23. Resultado de las pruebas cutáneas frente a pólenes según polinosis.

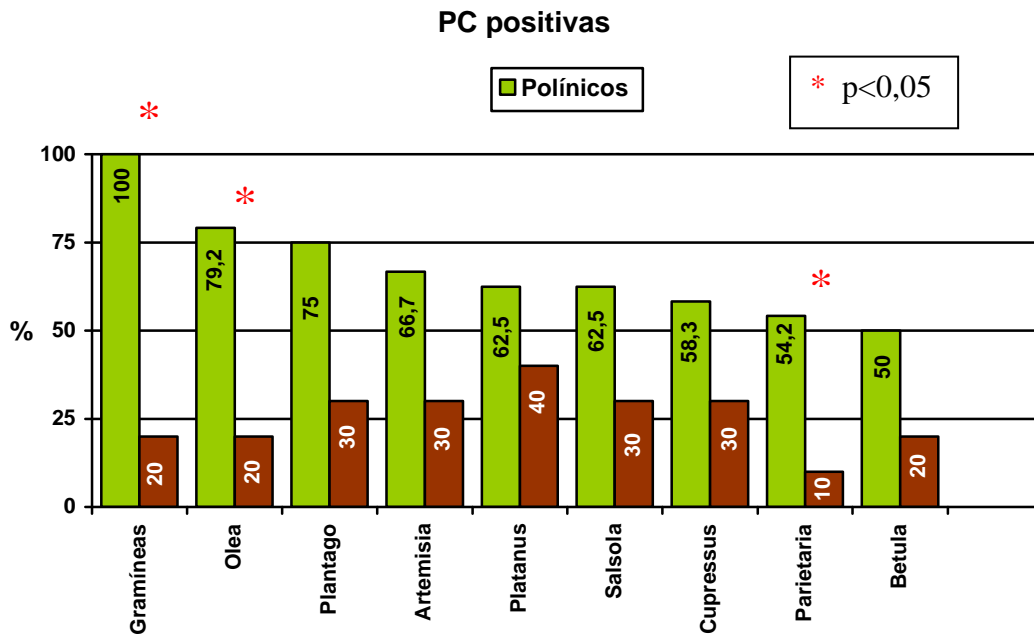


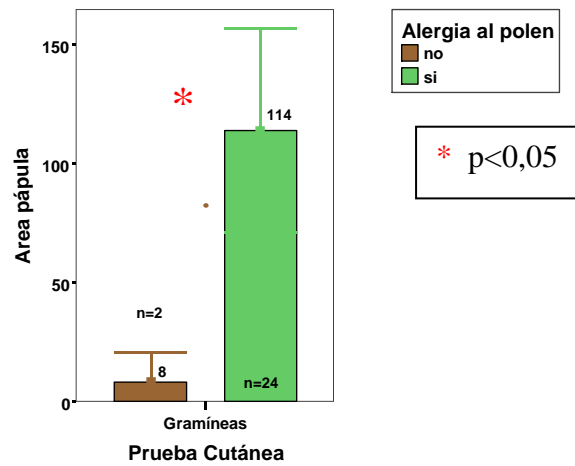
Tabla 14. Resultados de pruebas cutáneas frente a pólenes según polinosis.

(P: polínicos, NP: no polínico)

Pólenes	Frecuencia e Intervalo de confianza (%)	Comparación de porcentajes
Gramíneas	P: 100,0 (82,8-99,6)	p<0,001
	NP: 20,0 (3,5-55,8)	
<i>Olea</i>	P: 79,2 (57,3-92,1)	p<0,001
	NP: 20,0 (3,5-55,8)	
<i>Plantago</i>	P: 75,0 (53,0-89,4)	p<0,01
	NP: 30,0 (8,1-64,6)	
<i>Artemisia</i>	P: 66,7 (44,7-83,6)	p<0,05
	NP: 30,0 (8,1-64,6)	
<i>Platanus</i>	P: 62,5 (40,8-80,5)	NS
	NP: 40,0 (13,7-72,6)	
<i>Salsola</i>	P: 62,5 (40,8-80,5)	p<0,1
	NP: 30,0 (8,1-64,6)	
<i>Cupressus</i>	P: 58,3 (36,9-77,2)	NS
	NP: 30,0 (8,1-64,6)	
<i>Parietaria</i>	P: 54,2 (33,2-73,8)	p<0,01
	NP: 10,0 (0,5-45,9)	
<i>Betula</i>	P: 50,0 (29,7-70,4)	NS
	NP: 20,0 (3,5-55,8)	

Al estudiar el tamaño de las pruebas cutáneas positivas frente a pólenes, se observó que el tamaño de las pápulas producidas por el extracto de gramíneas fue mayor en el grupo de pacientes polínicos (p<0,01). ($114,0 \pm 101,8 \text{ mm}^2$ en polínicos frente a $8,0 \pm 1,4 \text{ mm}^2$ en no polínicos).

Figura 24. Tamaño de la prueba cutánea frente a extracto de polen de gramíneas según polinosis.



2.5.- Polinosis y pruebas cutáneas con Sin a 1 y Sin a 2.

Respecto a las pruebas cutáneas con alérgenos purificados de la mostaza (Sin a 1 y Sin a 2), los pacientes no polínicos presentaron con más frecuencia la prueba cutánea positiva frente a Sin a 1 ($p < 0,05$). El tamaño de las pruebas cutáneas frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2 no fue diferente en los dos grupos.

Tabla 15. Resultado de pruebas cutáneas frente a Sin a 1 y Sin a 2 según polinosis.

(P: polínicos, NP: no polínico)

Alergenos	Frecuencia e Intervalo de confianza (%)	Comparación de Porcentajes
Mostaza Sin a 1	P: 77,3 (54,2-91,3)	$p < 0,05$
	NP: 100,0 (65,6-99,1)	
Sin a 2	P: 68,2 (45,1-85,3)	NS
	NP: 70,0 (35,4-91,9)	

2.6.- Polinosis y determinaciones de IgE específica.

Los pacientes polínicos presentaron una mayor frecuencia de sensibilización a profilina que los no polínicos, que no llegó a ser significativa. Ver tabla 16. Al comparar los resultados cuantitativos de la IgE específica, no se encontraron diferencias.

Tabla 16. Resultado de la determinación de IgE específica según polinosis.
(P: polínicos, NP: no polínico)

IgE específica	Frecuencia e Intervalo de confianza (%)	Chi-cuadrado	Comparación de Porcentajes
Mostaza	P: 83,3 (61,8-94,5)	NS	NS
	NP: 80,0 (44,2-96,5)		
Sin a 1	P: 75,0 (53,0-89,4)	NS	NS
	NP: 70,0 (35,4-91,9)		
Sin a 2	P: 45,8 (26,2-66,8)	NS	NS
	NP: 50,0 (20,1-79,9)		
Profilina	P: 37,5 (19,6-59,2)	NS	NS
	NP: 20,0 (3,5-55,8)		

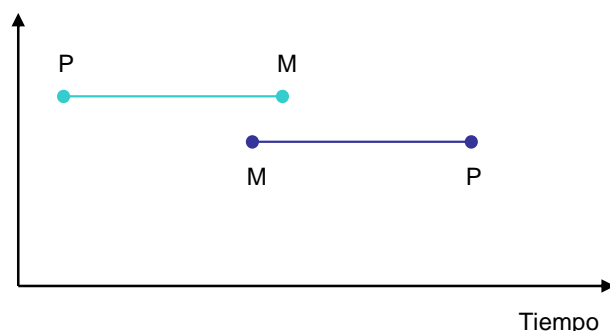
2.7.- Comparación del orden de aparición de la alergia al polen y a la mostaza.

Dentro del grupo de pacientes polínicos (n: 24), pudieron diferenciarse dos tipos de pacientes, según el orden de aparición de la alergia al polen y a la mostaza.

Dieciocho pacientes, el 75% (IC: 53,0-89,4), presentaron primero síntomas con polen y después con mostaza, y seis pacientes, el 25% restante (IC: 10,6-47,1), presentaron primero síntomas con mostaza y posteriormente con polen. Estos dos grupos de pacientes (siendo todos alérgicos a la mostaza y polínicos) presentaban algunas características interesantes.

Figura 25: Orden cronológico de la alergia a mostaza y al polen.

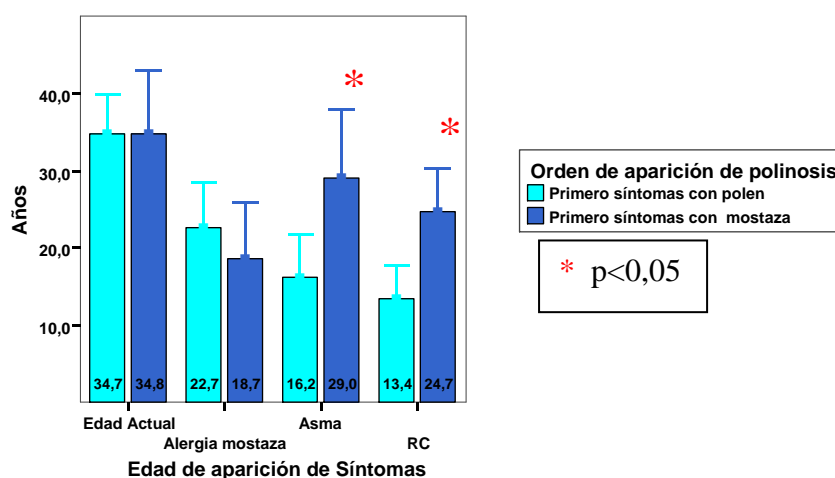
(P: alergia al polen, M: alergia a mostaza)



Los pacientes que primero fueron alérgicos a la mostaza presentaron síntomas con mostaza a edades más tempranas que los pacientes que primero fueron polínicos y posteriormente alérgicos a la mostaza: $18,7 \pm 6,9$ años vs. $22,7 \pm 11,9$ años (no encontramos diferencias estadísticamente significativas). La edad en el momento del estudio fue similar en ambos grupos. (Ver figura 26).

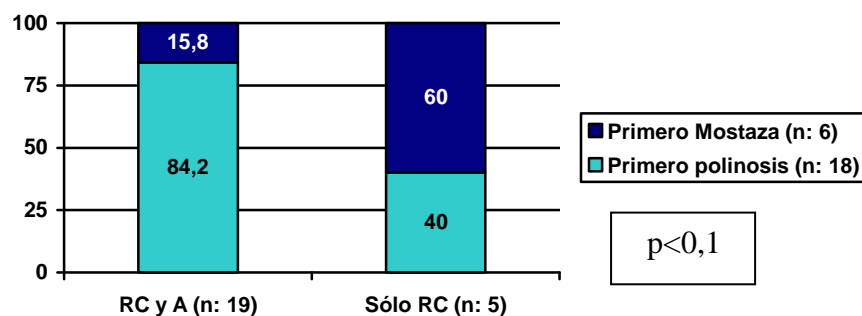
El grupo que presentó primero polinosis tuvo rinoconjuntivitis (RC) y asma a una edad más temprana que el grupo que comenzó siendo alérgico a la mostaza: edad de aparición de RC: $13,4 \pm 8,9$ años vs. $24,7 \pm 5,4$ años; edad de aparición de asma: $16,2 \pm 10,5$ vs. $29,0 \pm 3,6$. En ambos casos las diferencias fueron estadísticamente significativas con una $p < 0,05$. (Ver figura 26).

Figura 26. Edad de pacientes, edad de aparición de la alergia a mostaza, RC y asma polínica, según el orden de aparición de alergia al polen y la mostaza.



Además, se pudo observar que la mayoría de los pacientes con asma por polen pertenecían al grupo que primero presentaron síntomas con pólenes (84,2% vs. 15,8%). ($p < 0,1$ casi significativo). (Ver figura 27). Es decir, hubo una mayor prevalencia de asma con un inicio previo de la polinosis.

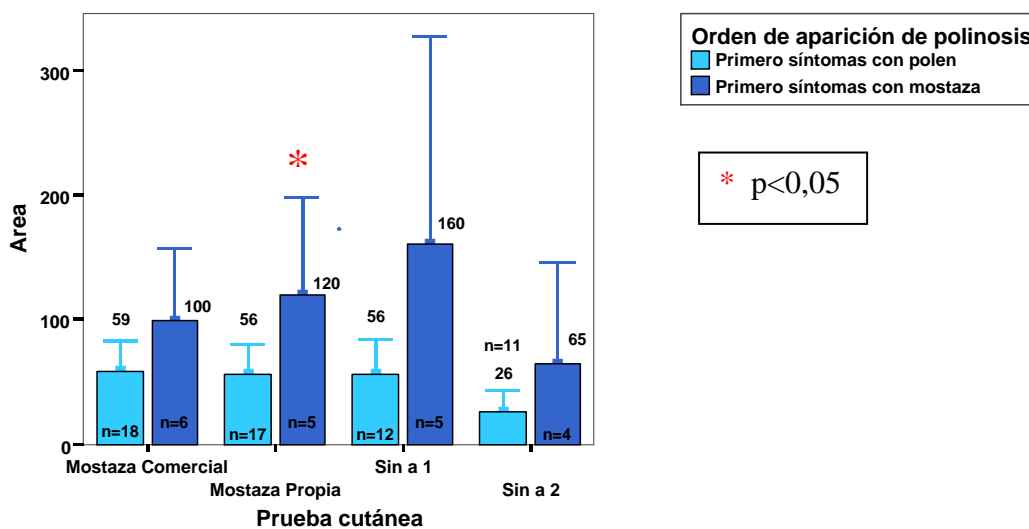
Figura 27. Prevalencia de asma por pólenes según el orden de aparición de la alergia a la mostaza y al polen.



Los síntomas provocados por la mostaza no diferían entre los grupos, ni tampoco los alimentos vegetales con los que los pacientes presentaban síntomas, o los resultados de las pruebas cutáneas frente a alimentos o pólenes.

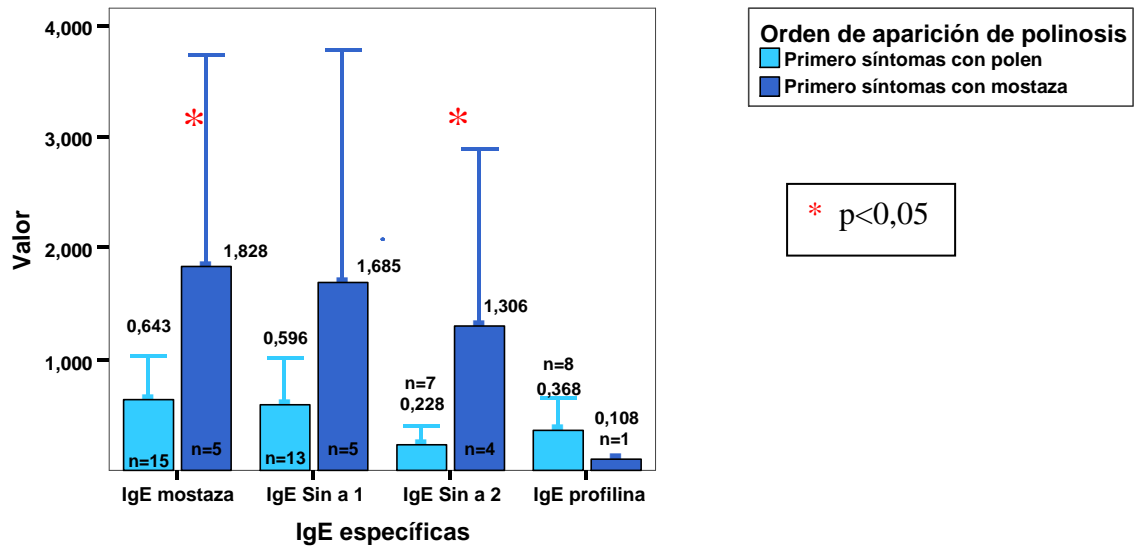
Los pacientes que primero presentaron síntomas con mostaza y después alergia al polen, tuvieron la prueba cutánea frente al extracto de mostaza propia más grande ($p < 0,05$).

Figura 28 .Tamaño de pruebas cutáneas según orden cronológico de alergia a mostaza y polen.



La IgE específica frente a mostaza y frente a Sin a 2 eran también más elevadas en el grupo que presentó primero síntomas con mostaza ($p < 0,05$).

Figura 29: Valor de IgE específica según el orden de aparición de alergia a la mostaza y al polen.



3.- Comparación según el tipo de síntomas con mostaza: sistémicos o locales aislados.

La mayoría de los pacientes de este estudio, 27 de los 34, referían síntomas sistémicos al consumir mostaza (79,4%; IC: 61,6-90,7). Siete pacientes presentaban síntomas locales aislados (20,6%; IC: 9,3-38,4).

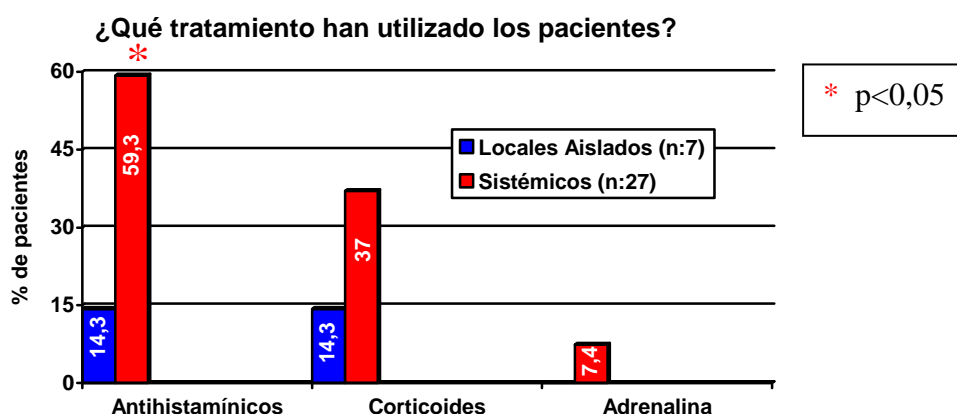
Al comparar estos dos grupos de pacientes, no encontramos diferencias en cuanto a su edad o sexo, ni en la edad de comienzo de los síntomas con mostaza, ni en los años de evolución de la alergia a la mostaza.

El índice de polinosis fue ligeramente más elevado entre los pacientes con síntomas locales aislados que entre los pacientes con síntomas sistémicos (86,7 % vs. 66,7%), aunque no encontramos esta diferencia estadísticamente significativa.

3.1.- Tipo de síntomas y tratamiento utilizado.

Estaba estadísticamente asociada la presencia de síntomas sistémicos con el uso de antihistamínicos y la asistencia a urgencias ($p < 0,05$).

Figura 30. Tipo de tratamiento utilizado por los pacientes.



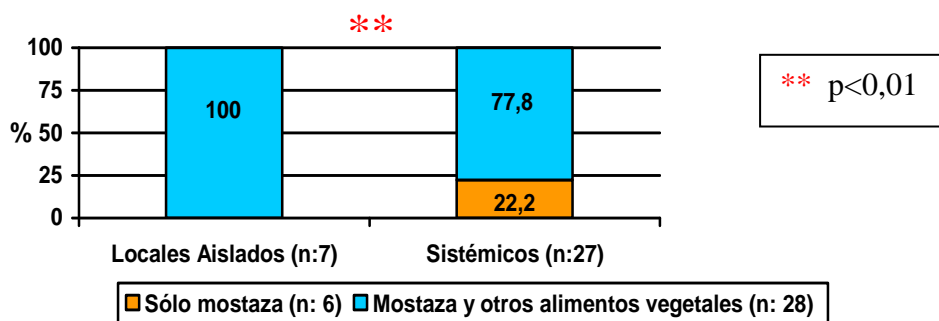
Ningún paciente con síntomas locales aislados acudió al servicio de urgencias por haber comido accidentalmente mostaza. Sin embargo, 14 de los 27 pacientes con síntomas

sistémicos tuvieron que acudir a urgencias para recibir tratamiento médico urgente. (51,9 %; IC: 32,4-70,9).

3.2.- Tipo de síntomas con mostaza y síntomas con otros alimentos vegetales.

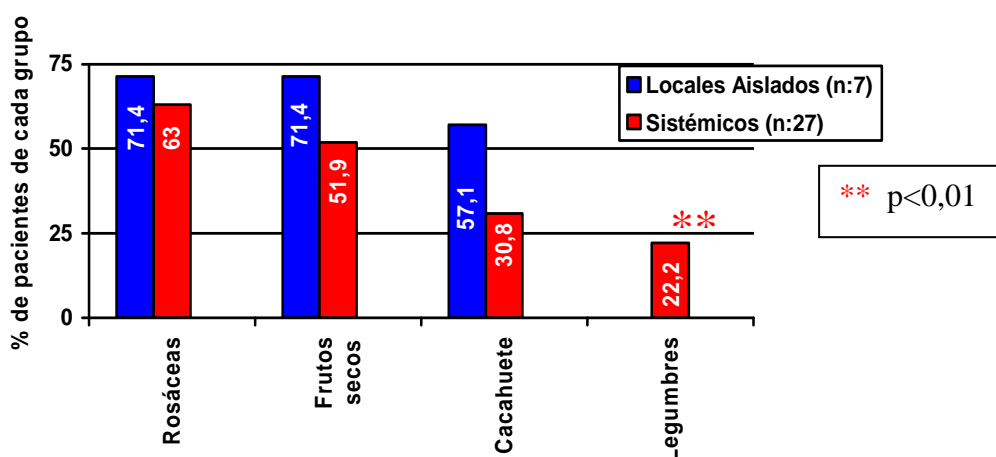
Todos los pacientes alérgicos exclusivamente a la mostaza (n: 6) presentaban síntomas sistémicos con ella. En cambio, todos los pacientes con síntomas locales aislados con mostaza (n: 7) referían síntomas con otros alimentos vegetales ($p < 0,01$). Ver figura 31.

Figura 31. Tipo de síntomas con mostaza y síntomas con otros alimentos vegetales.



En consonancia con lo anterior, el grupo de pacientes con síntomas locales exclusivamente (n: 7), presentaba con mayor frecuencia síntomas con frutas rosáceas, frutos secos y cacahuete. En cambio, los pacientes con síntomas sistémicos presentaban más frecuentemente síntomas con legumbres (22% vs. 0%) ($p < 0,01$). (Ver figura 32).

Figura 32. Proporción de pacientes con síntomas con cada alimento según el tipo de síntomas con mostaza.

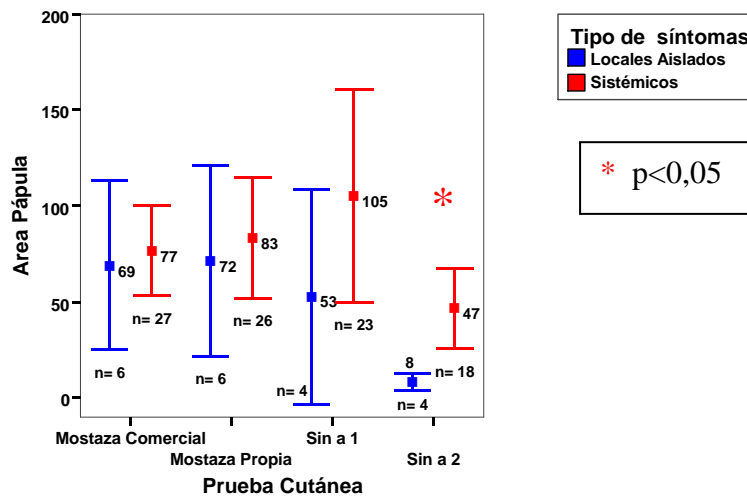


3.3.- Tipo de síntomas y pruebas cutáneas con mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.

Encontramos una mayor frecuencia de sensibilización por prueba cutánea con Sin a 1 entre los pacientes con síntomas sistémicos (88,5%) que entre los que presentaban síntomas locales exclusivamente (66,7%). No obstante, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Las diferencias para Sin a 2 fueron menores y no significativas.

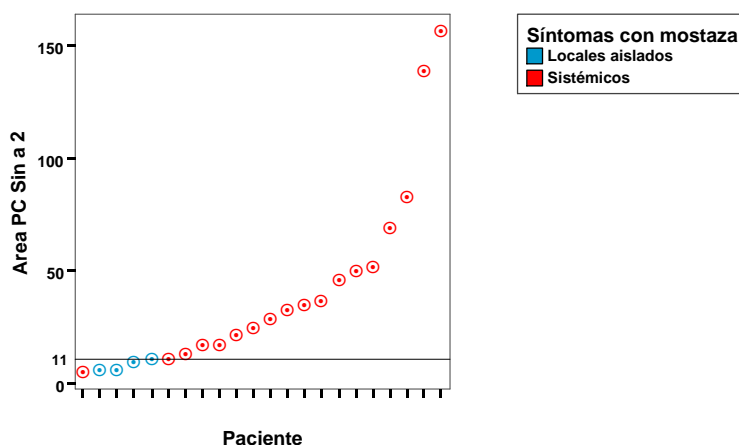
En cambio, al estudiar el área de las pruebas cutáneas, observamos que la prueba cutánea frente a Sin a 2 fue significativamente más grande en el grupo de pacientes con síntomas sistémicos ($p < 0,05$).

Figura 33. Tamaño de las pruebas cutáneas positivas frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2 según tipo de síntomas con mostaza.



Los cuatro pacientes con síntomas locales aislados y prueba cutánea positiva frente a Sin a 2 presentaban valores de área de pápula frente a este alérgeno inferior o igual a 11 mm^2 . Como se puede observar en el siguiente gráfico (figura 34), prácticamente todos los pacientes con síntomas sistémicos presentaban una pápula frente a Sin a 2 mayor de 11 mm^2 (excepto dos pacientes).

Figura 34. Tamaño de pápula frente a Sin a 2 según tipo de síntomas con mostaza.



Realizamos una curva ROC para estudiar la utilidad del tamaño de la prueba cutánea con Sin a 2 en la predicción del tipo de reacción con mostaza (reacción sistémica o no).

El área bajo la curva (ABC) fue de 0,937 (con un IC: 0,829-1,046), lo que significa que el resultado de la prueba cutánea a Sin a 2 fue un buen marcador para predecir la aparición de síntomas sistémicos.

Tabla 17. Valores de la curva ROC.

Tamaño pápula Sin a 2 (mm ²)	Sensibilidad y Especificidad
8	Ssb: 94,4 % E: 50,0 %
10,5	Ssb: 94,4 % E: 75,0 %
12	Ssb: 88,9 % E: 100 %

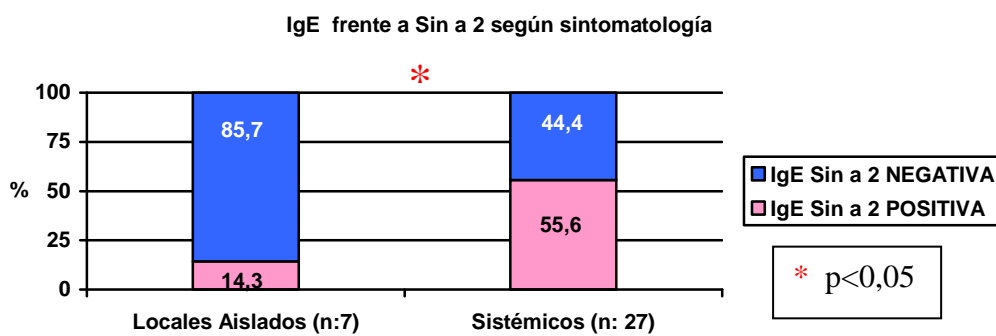
Según esta ROC, una prueba cutánea frente a Sin a 2 de 10,5 mm² predice síntomas sistémicos con mostaza con una sensibilidad de un 94% (IC: 83,9-100,0) y una especificidad del 75% (IC: 66,7-100,0).

El tener una prueba cutánea frente a Sin a 2 mayor de 10,5 mm² representa un riesgo de tener síntomas sistémicos con mostaza con un OR de 51 (IC: 2,5-1057).

3.4.- Tipo de síntomas e IgE específica frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.

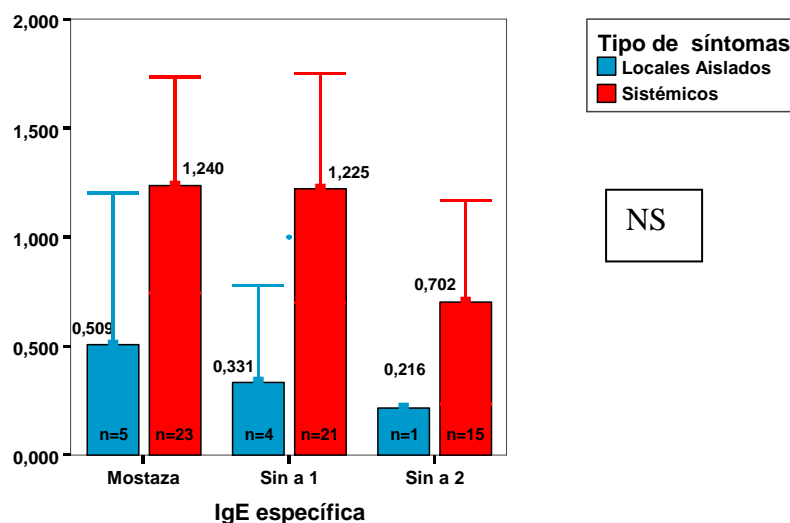
La proporción de pacientes con IgE específica a Sin a 2 positiva fue mayor entre los pacientes con síntomas sistémicos (55,6%) que entre los pacientes con síntomas locales exclusivamente (14,3%) ($p < 0,05$). La frecuencia de IgE positiva frente a mostaza y Sin a 1 no difirió entre los grupos.

Figura 35. Resultado de IgE específica frente a Sin a 2 según el tipo de síntomas.



Los pacientes con síntomas sistémicos tuvieron niveles de IgE específica frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2 más elevados, aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas. (Ver siguiente figura)

Figura 36. Niveles de IgE específica frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2 según tipo de síntomas con mostaza.



4.- Asistencia a urgencias.

Del total de 34 pacientes incluidos en la muestra, 14 acudieron al servicio de urgencias de algún hospital cercano por la ingestión de mostaza, lo que supone el 41,2% del total de la muestra (IC: 25,1-59,2). La proporción de pacientes con síntomas sistémicos que acudieron a urgencias fue de 14/27, es decir, el 51,9% (IC: 32,4-70,9).

Estaba estadísticamente asociado tener urticaria, asma y opresión faríngea por mostaza e ir a urgencias ($p < 0,05$). (Figura 37).

Figura 37. Porcentaje de pacientes que presentaban urticaria, opresión faríngea y asma por mostaza según hubiesen ido a urgencias o no.

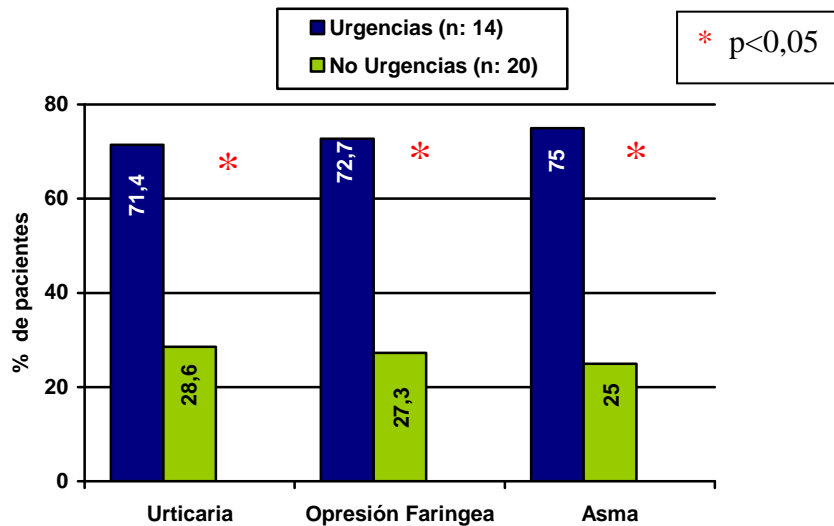
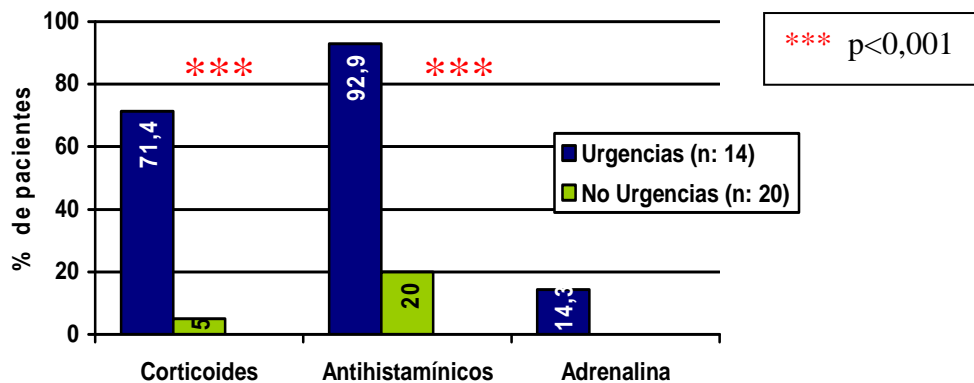


Figura 38. Porcentaje de pacientes que utilizaron antihistamínicos, corticoides y adrenalina según hubiesen ido a urgencias o no.



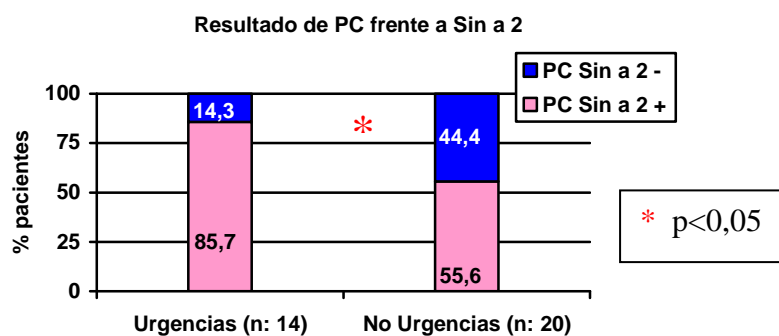
Los pacientes que necesitaron ir a urgencias también necesitaron utilizar medicación para aliviar sus síntomas. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre haber acudido a urgencias y haber utilizado antihistamínicos o corticoides (ambas $p < 0,001$).

Únicamente dos personas utilizaron adrenalina autoinyectable por el contacto accidental con mostaza. Ambas presentaban síntomas sistémicos con mostaza y necesitaron ir a urgencias en varias ocasiones por ello.

4.1.- Asistencia a urgencias y prueba cutánea frente a Sin a 2.

El 85,7% (IC: 56,2-97,5) de los pacientes que acudieron a urgencias presentaban la prueba cutánea positiva a Sin a 2, comparado con el 55,6% (IC: 31,4-77,6) de los que no precisaron acudir a urgencias. ($p < 0,05$). Sin a 2 vuelve a aparecer aquí como marcador de gravedad en la alergia a mostaza.

Figura 39. Resultado de prueba cutánea frente a Sin a 2 según hubiesen ido a urgencias o no.



No encontramos asociación estadística entre haber tenido que ir a urgencias o no y la edad, el sexo, los años de evolución de alergia a la mostaza, la presencia de síntomas con otros alimentos o con polen.

Tampoco encontramos asociación con las pruebas cutáneas frente a alimentos, pólenes, mostaza o Sin a 1, o con los niveles de IgE específica.

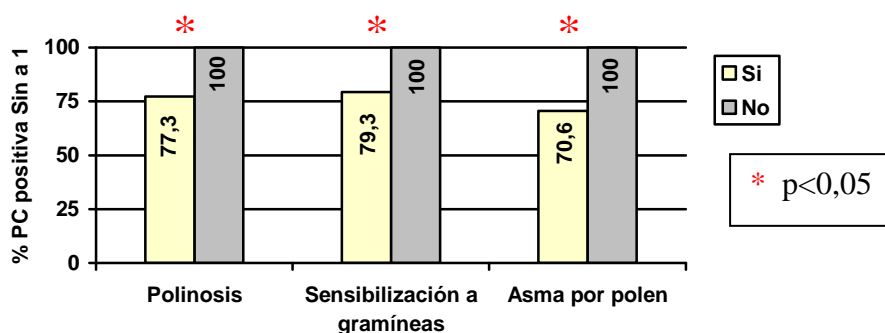
5.- Comparación según el resultado de la prueba cutánea frente a Sin a 1.

Se realizó la prueba cutánea con extracto de alérgeno purificado de Sin a 1 a 32 pacientes, obteniendo un resultado positivo en 27 pacientes (84,4%; IC: 66,5-94,1) y negativo en 5 pacientes (15,6 %; IC: 5,9-33,6). El tamaño de la pápula fue de 66,0 mm² (19,0-123,0) (mediana (Q₁-Q₃)).

Todos los pacientes sin alergia a polen presentaron la prueba cutánea positiva a Sin a 1, frente al 77,3% de los pacientes polínicos ($p < 0,05$). (Figura 41). En concordancia, todos los pacientes con prueba cutánea negativa a gramíneas tenían la prueba cutánea a Sin a 1 positiva, comparado con el 79,3% de los sensibilizados a gramíneas. ($p < 0,05$).

Al considerar únicamente los pacientes polínicos (n: 24), los cinco pacientes con prueba cutánea negativa a Sin a 1 presentaban asma polínica, es decir una polinosis más grave.

Figura 40. Porcentaje de pacientes con prueba cutánea positiva frente a Sin a 1 según polinosis, sensibilización a gramíneas y asma por polen.



En resumen, los pacientes polínicos, sensibilizados a gramíneas, o con asma polínica son los que podían tener la prueba cutánea negativa a Sin a 1.

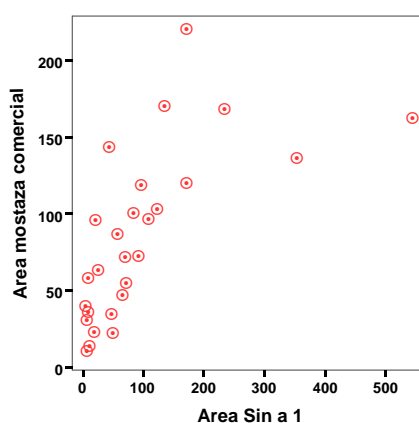
Todos los pacientes que presentaron asma, urticaria y síntomas digestivos con mostaza tenían la prueba cutánea a Sin a 1 positiva. (Asociación entre urticaria por mostaza y prueba cutánea positiva a Sin a 1, $p < 0,01$). Encontramos una tendencia entre tener síntomas sistémicos con mostaza y una prueba cutánea positiva a Sin a 1, ya expuesta anteriormente.

5.1.- Pruebas cutáneas a Sin a 1 y las pruebas cutáneas frente a mostaza y Sin a 2.

Todos los pacientes incluidos en este estudio presentaban una prueba cutánea positiva frente a mostaza (era criterio de inclusión). Observamos que cuanto mayor era la pápula con el extracto de Sin a 1, mayor era la pápula frente a mostaza, y viceversa.

Hubo correlación entre el tamaño de la pápula producido por Sin a 1 y las pruebas cutáneas con extracto comercial ($r = 0,806$, $p < 0,001$) y propio de mostaza ($r = 0,787$, $p < 0,001$).

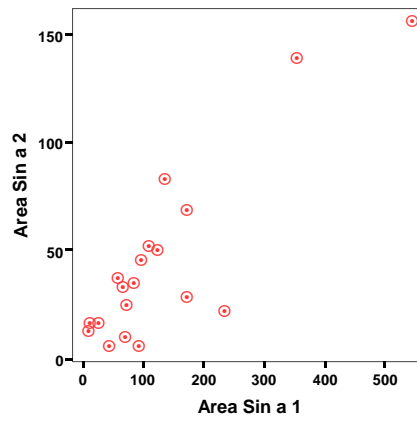
Figura 41. Diagrama de dispersión de los tamaños de prueba cutánea de Sin a 1 y mostaza.



De todos los pacientes con prueba cutánea positiva a Sin a 1 (27 pacientes), la mayoría, 19 (70,4%) tenían también la prueba cutánea positiva frente a Sin a 2. Hubo tres pacientes que teniendo la prueba cutánea negativa frente a Sin a 1, presentaron la prueba cutánea frente a Sin a 2 positiva (aunque pequeña, menor de 11 mm^2).

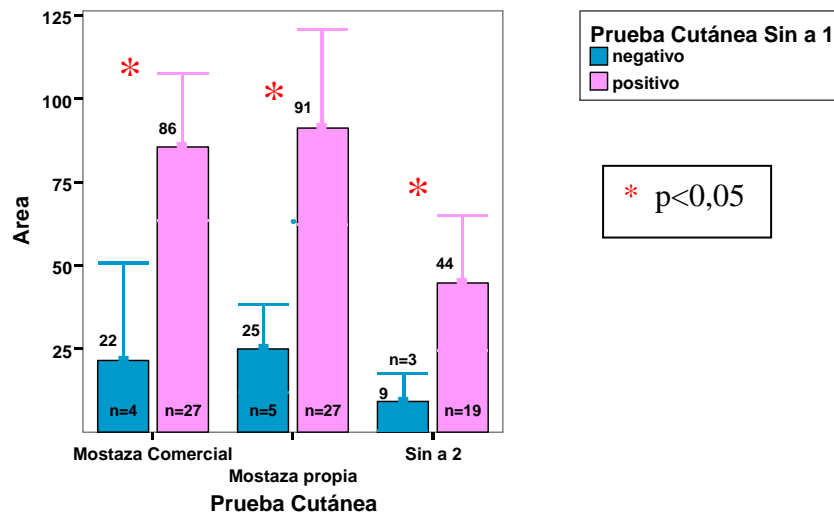
Cuanto mayor fue la prueba cutánea frente a Sin a 1, mayor fue la de Sin a 2 y viceversa ($r = 0,687$, $p < 0,01$).

Figura 42. Diagrama de dispersión de los tamaños de prueba cutánea de Sin a 1 y Sin a 2.



Los pacientes con prueba cutánea positiva a Sin a 1, tenían las pruebas cutáneas frente a mostaza propia, mostaza comercial, y Sin a 2 más grandes ($p < 0,05$).

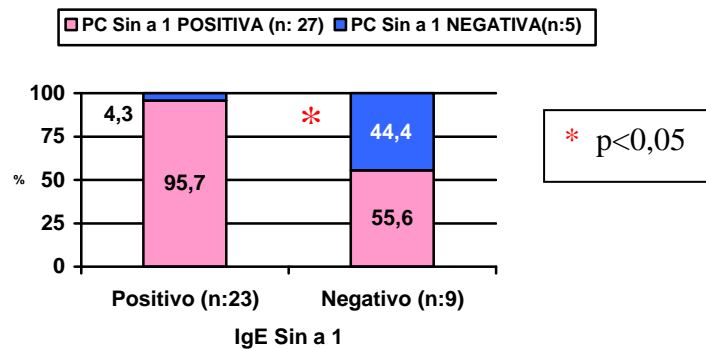
Figura 43. Diferencias en el tamaño de la pápula frente a mostaza y Sin a 2 según el resultado de Sin a 1.



5.2.- Prueba cutánea de Sin a 1 e IgE específica frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.

La mayoría de los pacientes con prueba cutánea positiva frente a Sin a 1 tenían también positiva la determinación de IgE específica frente al mismo alérgeno, estando asociado tener la prueba cutánea y la IgE específica positiva. ($p < 0,05$).

Figura 44. Resultado de IgE específica y prueba cutánea frente a Sin a 1.



Hubo mayor proporción de pacientes con prueba cutánea positiva que con IgE específica positiva, (84,4% vs. 73,5%), por lo que se deduce que la prueba cutánea con Sin a 1 es más sensible que la IgE específica.

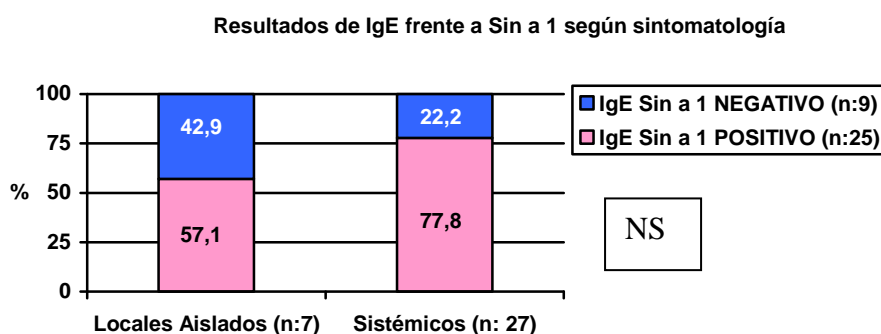
A mayor prueba cutánea frente a Sin a 1, mayor IgE específica frente a Sin a 1 ($r = 0,704$, $p < 0,001$) y frente a mostaza ($r = 0,766$, $p < 0,001$).

6.- Comparación según el resultado de IgE específica frente a Sin a 1.

De los 34 sueros analizados, 25 tenían la IgE específica a Sin a 1 positiva (73,5%; IC: 55,4-86,5) y 9 negativa (26,5%; IC: 13,5-44,7).

Hubo mayor frecuencia de IgE positiva a Sin a 1 entre los pacientes con síntomas sistémicos con mostaza que entre los que presentaron únicamente síntomas locales (77,8% vs. 57,1%) (Diferencia no fue estadísticamente significativa)

Figura 45. Resultados de IgE específica frente a Sin a 1 según tipo de síntomas con mostaza.



Todos los pacientes que referían síntomas digestivos con mostaza tenían la determinación de IgE específica (y la prueba cutánea) positiva frente a Sin a 1.

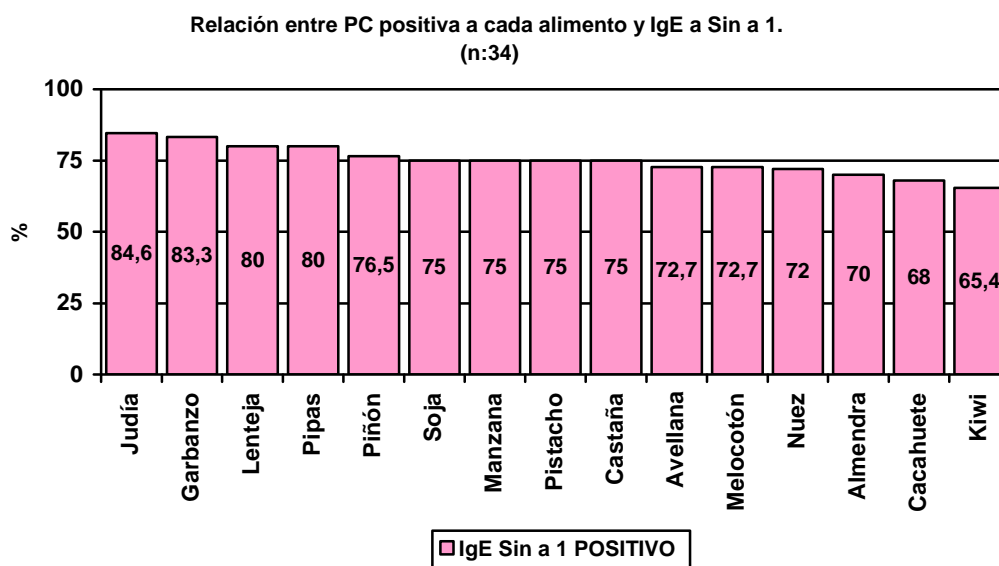
6.1.- Relación entre IgE específica frente a Sin a 1 y otros alimentos vegetales.

Todos los pacientes alérgicos exclusivamente a mostaza (n: 6) presentaban la IgE específica positiva a Sin a 1 en comparación con los pacientes alérgicos también a otros alimentos vegetales (100% vs. 67,9%) ($p < 0,001$).

El siguiente gráfico expresa el porcentaje de IgE específica a Sin a 1 positiva entre los pacientes con pruebas cutáneas positivas para cada alimento (Figura 46).

El 80% ó más de los pacientes sensibilizados a judía, garbanzo y lenteja tenían IgE específica frente a Sin a 1 positiva. En cambio, este porcentaje se reduce hasta el 65% entre los pacientes sensibilizados a kiwi.

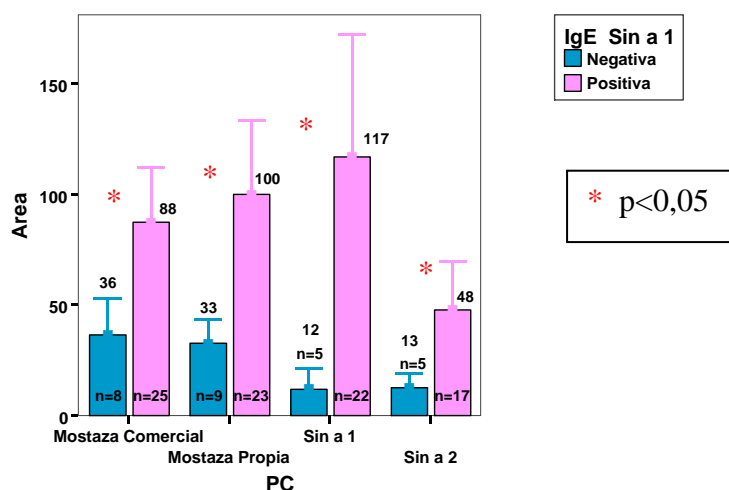
Figura 46. Porcentaje de de IgE específica positiva a Sin a 1 entre los pacientes sensibilizados a cada alimento.



6.2.- IgE específica frente a Sin a 1 y pruebas cutáneas frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.

Las pruebas cutáneas frente a mostaza (comercial y propia), Sin a 1 y Sin a 2 fueron más grandes en el grupo de pacientes con IgE específica positiva frente a Sin a 1 ($p < 0,05$).

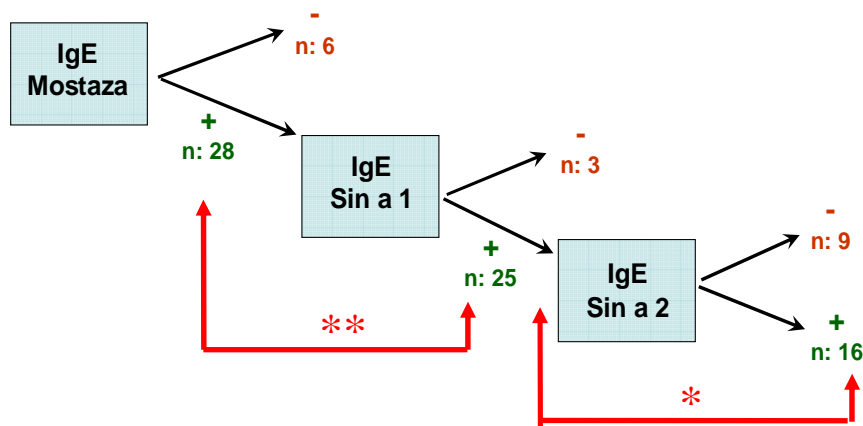
Figura 47. Tamaño de las pruebas cutáneas según el resultado de la IgE específica frente a Sin a 1.



6.3.- IgE específica frente a Sin a 1 e IgE específica frente a mostaza, Sin a 1, Sin a 2 y profilina.

Llama la atención que todos los pacientes con IgE específica positiva frente a Sin a 1 tenían la IgE específica positiva frente a mostaza, y que todos los pacientes con IgE específica positiva frente a Sin a 2, tenían la IgE específica positiva frente a Sin a 1 (y mostaza).

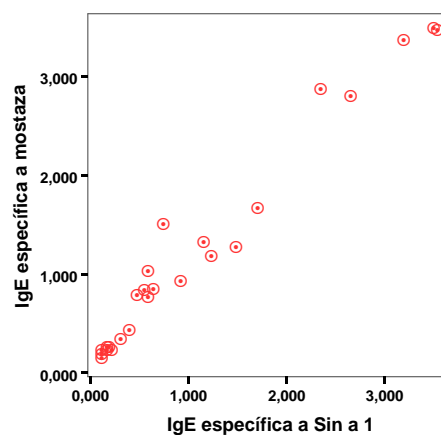
Figura 48. Resultado de las diferentes IgE específicas.



Hubo una asociación estadísticamente significativa ** ($p < 0,001$) entre tener IgE específica positiva frente a Sin a 1 y frente a mostaza, así como entre la IgE específica positiva frente a Sin a 1 y frente a Sin a 2 * ($p < 0,05$).

Hubo una clara correlación entre los niveles de IgE específicas de Sin a 1 y mostaza ($r: 0,976$, $p < 0,001$). (Ver figura 49).

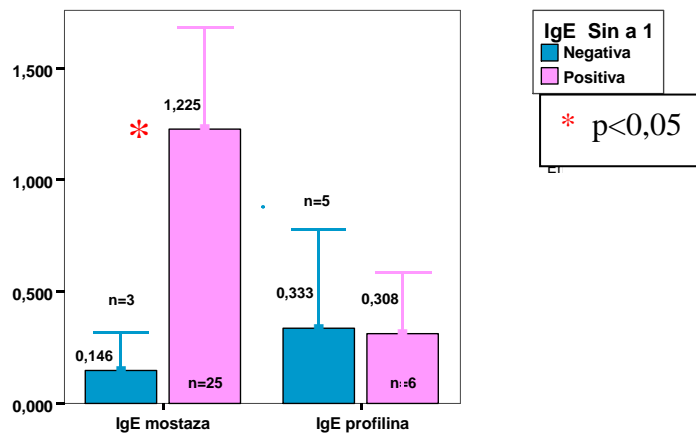
Figura 49. Diagrama de dispersión de la IgE específica frente a Sin a 1 y frente a mostaza.



Entre la IgE específica de Sin a 1 y Sin a 2, la correlación fue también significativa ($r: 0,728, p<0,001$).

Los pacientes con IgE específica positiva frente a Sin a 1 ($n: 25$) presentaron valores más elevados de IgE específica frente a mostaza ($p<0,05$). La IgE frente a profilina no fue diferente.

Figura 50. Niveles de IgE específica frente a mostaza y profilina según el resultado de la IgE frente a Sin a 1.



7.- Comparación según el resultado de la prueba cutánea frente a Sin a 2.

De los 32 pacientes a los que se les realizó la prueba cutánea con Sin a 2, 22 (el 68,8 %; IC: 49,9-83,3) presentaron un resultado positivo, y 10 (el 31,3 %; IC: 16,8-50,1) negativo.

No encontramos diferencias en cuanto a los antecedentes personales o familiares, la edad, la edad de aparición de alergia a la mostaza o la existencia de polinosis.

Como ya se expusimos previamente, encontramos una relación entre el tamaño de la prueba cutánea frente a Sin a 2 y la aparición de síntomas sistémicos con mostaza, de tal forma que a mayor prueba cutánea frente Sin a 2, mayor probabilidad de presentar síntomas sistémicos, y de tener que ir a urgencias por estos síntomas.

7.1.- Prueba cutánea frente a Sin a 2 y síntomas con alimentos vegetales.

Los pacientes que presentaban inicialmente síntomas con mostaza tendían a tener la prueba cutánea con Sin a 2 positiva con más frecuencia que aquellos que presentaban primero síntomas con otros alimentos (84,6 % vs. 57,9%) ($p < 0,1$).

La mayoría de pacientes con prueba cutánea positiva a Sin a 2 presentaron alergia a la mostaza en primer, segundo o tercer lugar. En cambio, los pacientes que presentaron síntomas con mostaza después de haber presentado síntomas con 3 ó más alimentos vegetales solían tener la prueba cutánea frente a Sin a 2 negativa.

Hubo una asociación estadísticamente significativa entre tener síntomas con mostaza en primer, segundo o tercer lugar y tener la prueba cutánea frente a Sin a 2 positiva ($p < 0,05$). (Ver tabla 18).

Tabla 18. Resultado de la prueba cutánea frente a Sin a 2 según el orden de aparición de la alergia a la mostaza.

		PC frente a Sin a 2		Total
		Negativa	Positiva	
En qué orden aparecieron los síntomas con mostaza	Primer	2	11	13
	Segundo	1	3	4
	Tercer	1	5	6
	Cuarto	2	1	3
	Quinto	2	1	3
	Octavo	2	1	3
	Total	10	22	32

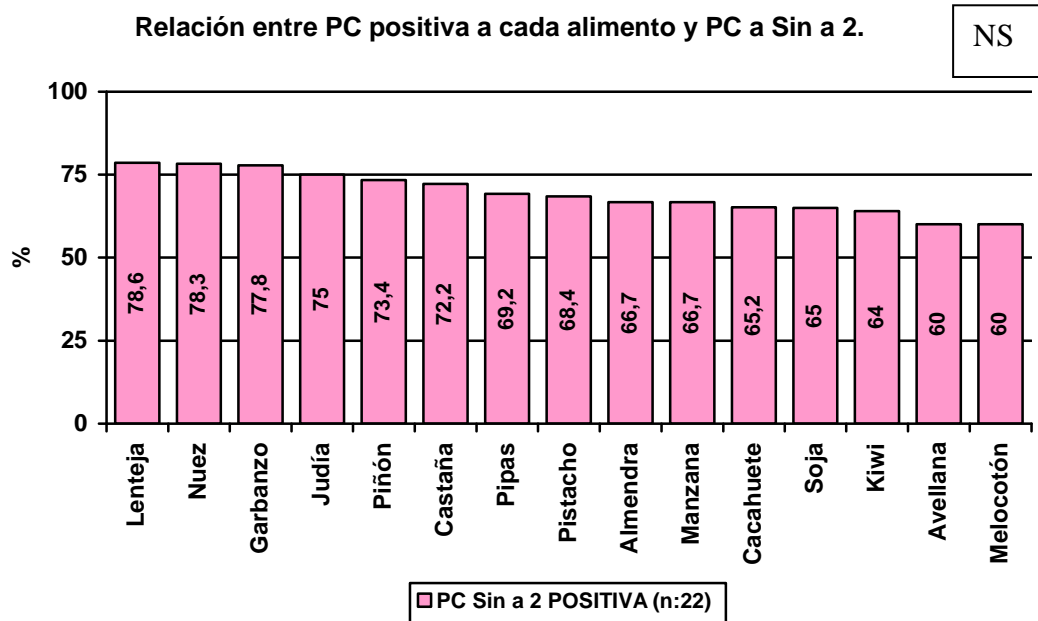
* p<0,05

7.2.- Prueba cutánea frente a Sin a 2 y pruebas cutáneas frente a alimentos y pólenes.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los resultados de las pruebas cutáneas con alimentos o pólenes.

El siguiente diagrama de barras (figura 51) resume, del total de pacientes con prueba cutánea positiva frente a cada alimento, el porcentaje con prueba cutánea positiva a Sin a 2. Los pacientes sensibilizados al melocotón tienden a tener la prueba cutánea frente a Sin a 2 negativa, en comparación con los pacientes sensibilizados a frutos secos o legumbres, aunque estas diferencias son mínimas.

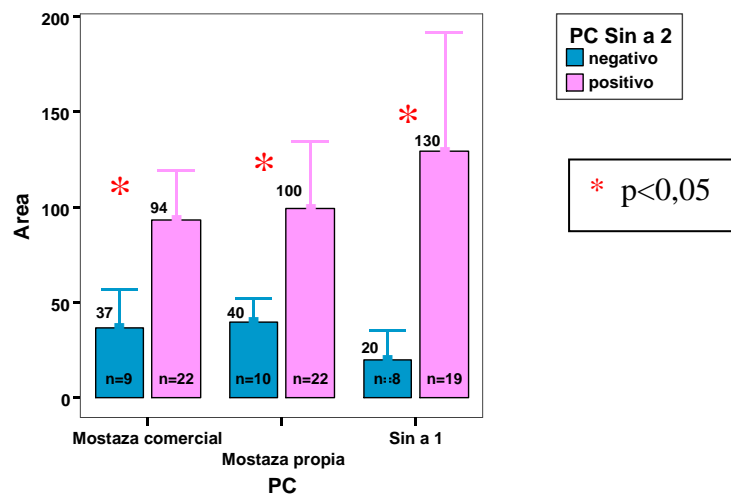
Figura 51. Porcentaje de pacientes con prueba cutánea positiva frente a Sin a 2 entre los pacientes sensibilizados a cada alimento por prueba cutánea.



7.3.- Prueba cutánea frente a Sin a 2 y pruebas cutáneas frente a mostaza y Sin a 1.

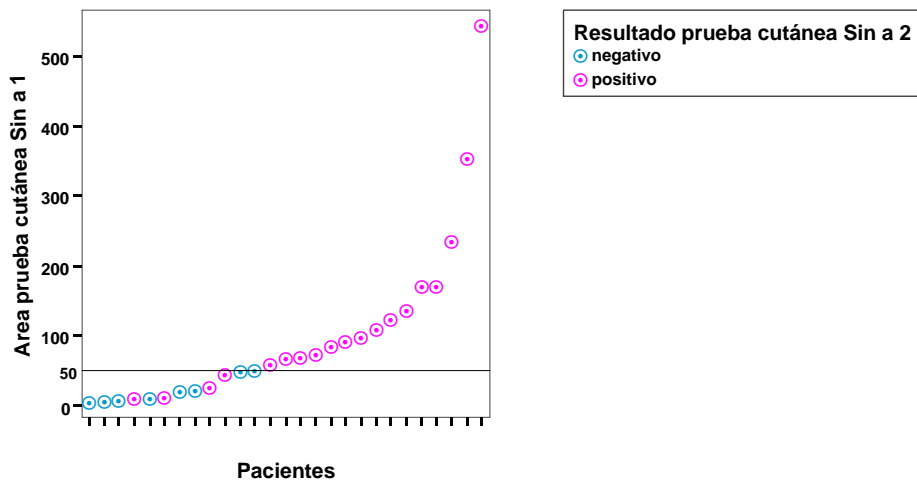
El grupo de pacientes con prueba cutánea positiva a Sin a 2 tuvo un área de la pápula mayor con mostaza (tanto comercial como propia) y con Sin a 1. ($p < 0,05$).

Figura 52. Tamaño de las pápulas frente al extracto de mostaza comercial, mostaza propia y Sin a 1, según el resultado de la prueba cutánea frente a Sin a 2.



Todos los pacientes con prueba cutánea frente a Sin a 1 mayor de 50 mm², tenían la prueba cutánea positiva a Sin a 2. (Ver siguiente figura).

Figura 53. Valor de la prueba cutánea frente a Sin a 1, según el resultado de la prueba cutánea frente a Sin a 2.

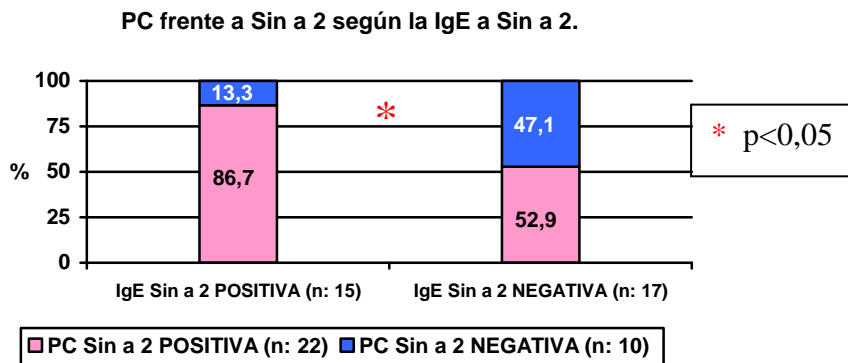


A mayor tamaño de pápula con Sin a 2, mayor pápula frente a mostaza (r: 0,618, p<0,01), y frente a Sin a 1 (r: 0,687, p<0,001).

7.4.- Prueba cutánea frente a Sin a 2 e IgE específica a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.

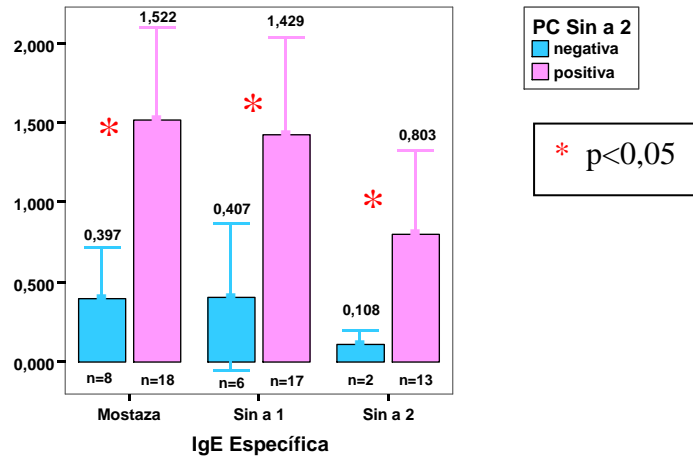
Encontramos asociación entre el resultado de la prueba cutánea y de la IgE específica frente a Sin a 2 (p<0,05).

Figura 54. Resultado de la IgE y prueba cutánea frente a Sin a 2.



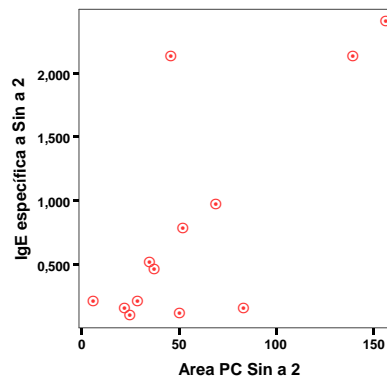
Al comparar las diferentes determinaciones de IgE específica, encontramos que el grupo de pacientes con prueba cutánea positiva a Sin a 2 tuvo mayores niveles de IgE específica para mostaza, Sin a 1 y Sin a 2 ($p < 0,05$).

Figura 55. Niveles de IgE específica frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2, según el resultado de la prueba cutánea frente a Sin a 2.



Entre el tamaño de la prueba cutánea frente a Sin a 2 y la IgE específica frente a este mismo alérgeno, hubo un índice de correlación de Pearson de 0.755 ($p < 0,01$).

Figura 56. Diagrama de dispersión de los resultados frente a Sin a 2: prueba cutánea e IgE específica.



8.- Comparación según el resultado de la IgE específica frente a Sin a 2.

De los 34 sueros analizados, en 16 se detectó IgE específica frente a Sin a 2 (47,1%; IC: 30,2-64,6). En el resto, la determinación resultó negativa (52,9%; IC: 35,4-69,8).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes (resultado positivo o negativo de la IgE específica frente a Sin a 2) en lo referente a la edad de los pacientes, edad de comienzo de los síntomas con mostaza, años de evolución de la alergia a la mostaza o existencia de polinosis.

Entre los pacientes con síntomas sistémicos con mostaza, hubo mayor proporción de determinaciones positivas frente a IgE a Sin a 2 ($p < 0,05$). La mayoría de los pacientes que presentaban asma, urticaria, urticaria de contacto, y síntomas digestivos tenían la IgE específica frente a Sin a 2 positiva.

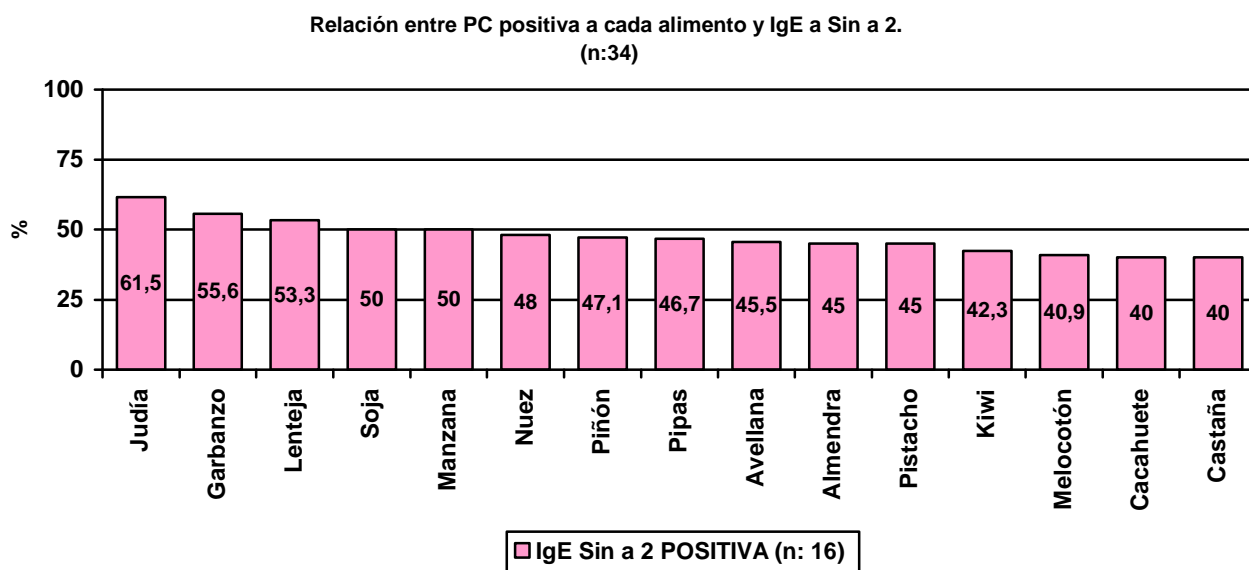
La IgE específica frente a Sin a 2 (así como la prueba cutánea frente a este mismo alérgeno) parece un claro marcador de la aparición de síntomas sistémicos.

8.1.- IgE específica a Sin a 2 y las pruebas cutáneas frente a alimentos.

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre el resultado de las pruebas cutáneas con alimentos y el resultado de la IgE específica a Sin a 2.

El siguiente diagrama de barras representa, el porcentaje de pacientes con IgE positiva frente a Sin a 2 del total de pacientes sensibilizados a cada uno de los alimentos (por prueba cutánea).

Figura 57. Porcentaje de determinaciones de IgE positiva a Sin a 2 entre los pacientes con prueba cutánea positiva a cada alimento.

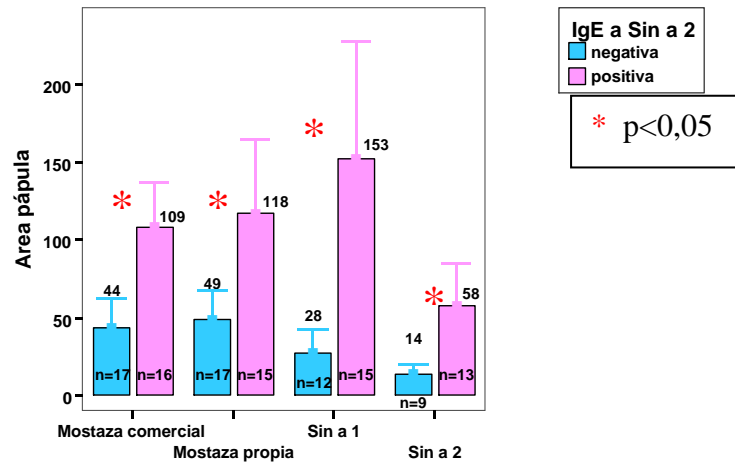


Las diferencias no fueron significativas aunque hubo una tendencia a presentar IgE específica positiva a Sin a 2 entre los pacientes sensibilizados a leguminosas y frutos secos. Esto se puede deber a que Sin a 2 es una legumina, que se encuentra en legumbres y frutos secos.

8.2.- IgE específica a Sin a 2 y las pruebas cutáneas frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.

El grupo de pacientes con IgE específica positiva frente a Sin a 2, tuvo un tamaño de la pápula con extracto de mostaza (comercial y propia), Sin a 1 y Sin a 2 estadísticamente más grande ($p < 0,05$).

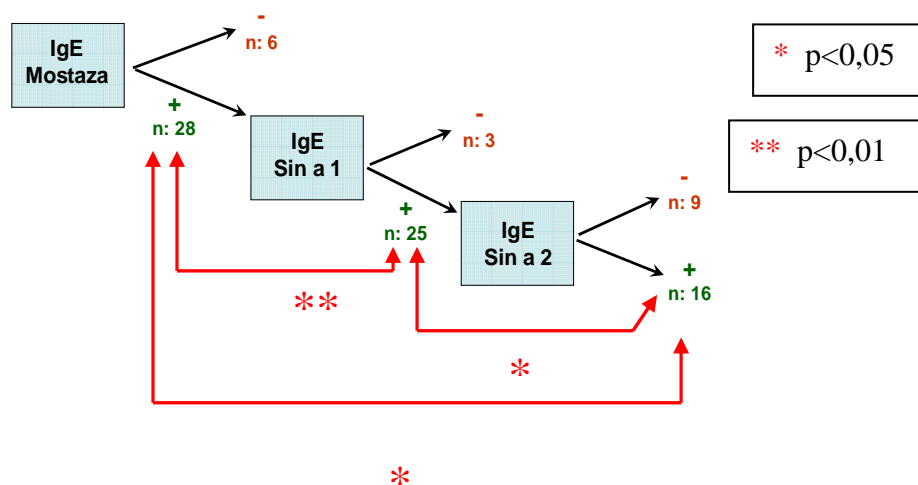
Figura 58. Tamaño de las pruebas cutáneas frente a mostaza (comercial y propia), Sin a 1 y Sin a 2 según el resultado de IgE específica frente a Sin a 2.



8.3.- IgE específica a Sin a 2 y la IgE específica a mostaza y Sin a 1.

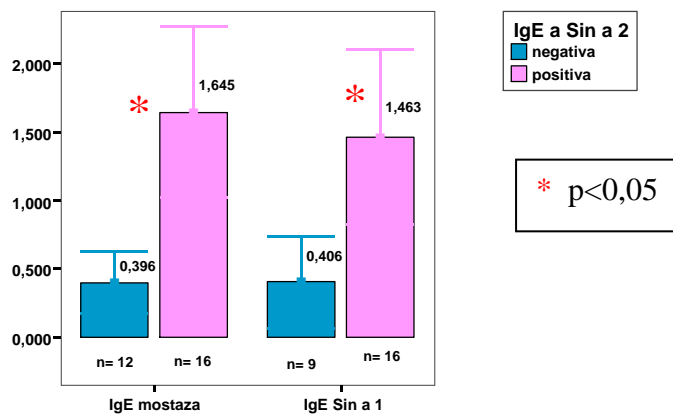
Ningún paciente tuvo IgE específica positiva a Sin a 2 aisladamente. Todos los pacientes que presentaban IgE específica positiva a Sin a 2 (16 de 34), tenían la IgE específica positiva frente a Sin a 1 y frente a mostaza.

Figura 59. Resultado de las diferentes IgE específicas.



Los pacientes con IgE específica frente a Sin a 2 positiva presentaban la IgE específica frente a mostaza y Sin a 1 más elevada ($p < 0,05$).

Figura 60. Niveles de IgE específica frente a mostaza y Sin a 1 según el resultado de IgE a Sin a 2.



Encontramos una correlación entre los valores de IgE específica frente a Sin a 2 y los niveles para mostaza y Sin a 1. A mayor valor de IgE frente a Sin a 2, mayores niveles de IgE frente a mostaza ($r = 0,804$, $p < 0,01$) y frente a Sin a 1 ($r: 0,728$, $p < 0,001$).

9.- Comparación según el resultado de la IgE específica a profilina.

De los 34 sueros analizados, hubo 11 con IgE específica positiva a profilina (32,4%; IC: 18,0-50,6), no detectándose anticuerpos IgE específicos frente a profilina en 23 (67,6%; IC: 49,4-82,0). La mediana y el rango intercuartílico de estas 11 determinaciones fueron de 0,203 DO (0,117 – 0,323) DO.

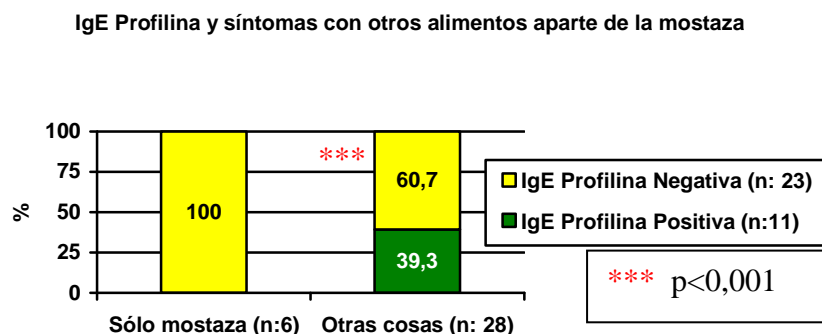
Si comparamos los pacientes con la IgE específica a profilina positiva (n: 11) con aquellos en los que no se detectó (n: 23), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sexo, antecedentes de inmunoterapia, edad, edad de aparición de alergia a la mostaza, edad de aparición del asma o de la rinoconjuntivitis o años de evolución de alergia a la mostaza.

No encontramos asociación entre el resultado de la IgE a profilina y el tipo de síntomas con mostaza.

9.1.- Relación entre IgE específica a profilina y alimentos vegetales.

Todos los pacientes con IgE específica positiva a profilina (n: 11) presentaban síntomas con otros alimentos vegetales aparte de la mostaza ($p < 0,001$).

Figura 61. Resultados de la IgE frente a profilina según se toleren o no otros alimentos vegetales.



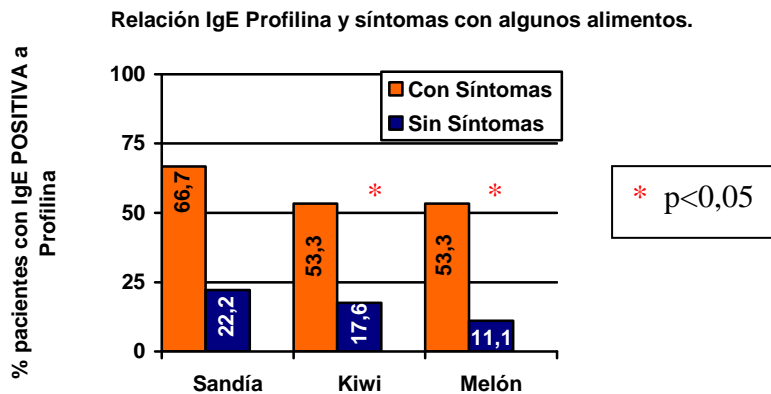
En la siguiente tabla están incluidos los alimentos con los que estos pacientes refirieron síntomas.

Tabla 19. Alimentos con los que los pacientes con IgE específica a profilina presentaban síntomas.

IgE específica a Profilina Positiva (n: 11)	
Número de pacientes que referían síntomas con cada alimento	Alimentos
8	Melón, melocotón, kiwi.
6	Piña.
5	Uva.
4	Albaricoque, paraguaya, plátano, castaña, pistacho, nuez, pipa, sandía.
3	Nectarina, fresquilla, almendra, aguacate, mango, higo, chirimoya, avellana, cacahuete, cebolla, puerro, tomate.
2	Manzana, pera, ciruela, fresa, níspero, endibia, manzanilla, brécol, repollo, ajo,
1	Cereza, anacardo, limón, pomelo, granada, coco, sésamo, lenteja, alubia, soja, alcachofa, lechuga, coliflor, remolacha, berenjena, pimiento, apio, calabaza, pepino, piñón.

El siguiente diagrama de barras representa el porcentaje de pacientes con IgE específica a profilina positiva según los pacientes presentasen o no síntomas con cada uno de los alimentos.

Figura 62. Porcentaje de pacientes con IgE positiva a profilina según la presencia o no de síntomas con cada alimento.

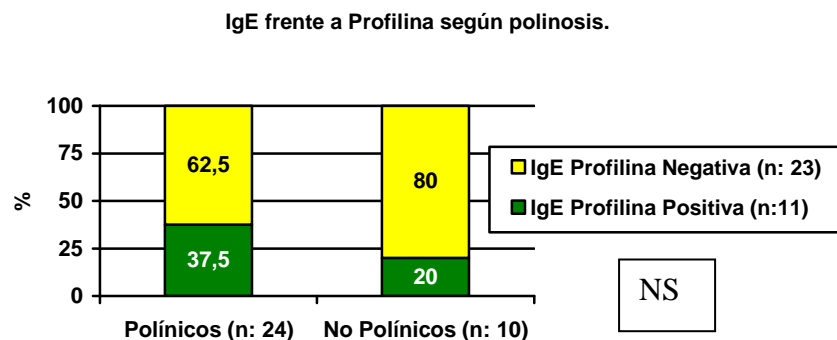


Estaba asociado tener la IgE específica positiva frente a profilina y presentar síntomas con kiwi ($p < 0,05$), melón ($p < 0,05$), y casi con sandía ($p = 0,053$).

9.2.- Relación entre IgE específica a profilina y pólenes.

No hemos encontrado asociación entre tener la IgE específica frente a profilina positiva y ser polínico. De los 11 pacientes que tienen IgE específica positiva frente a profilina, 9 eran polínicos y dos eran no polínicos (aunque tenían pruebas cutáneas positivas frente a pólenes).

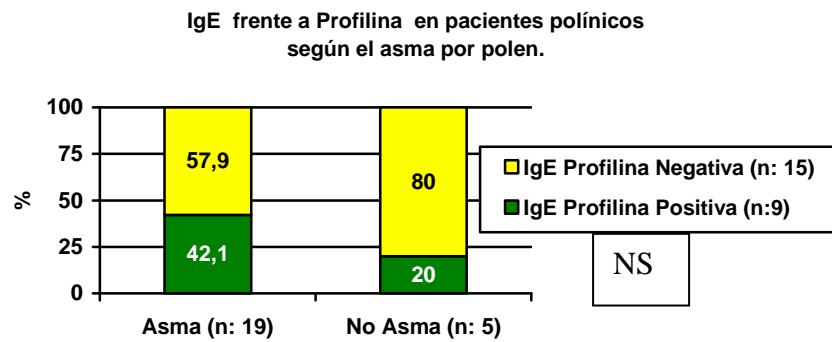
Figura 63. Resultado de IgE específica frente a profilina según polinosis.



Dentro del grupo de polínicos (n: 24), los pacientes que presentaban asma por polen (n: 19) tenían con más frecuencia la IgE específica frente a profilina positiva que los

pacientes que presentaban únicamente rinoconjuntivitis por polen (n: 5). No encontramos esta diferencia estadísticamente significativa.

Figura 64. Frecuencia de IgE específica positiva frente a profilina según se tuviera asma o no entre los pacientes polínicos.



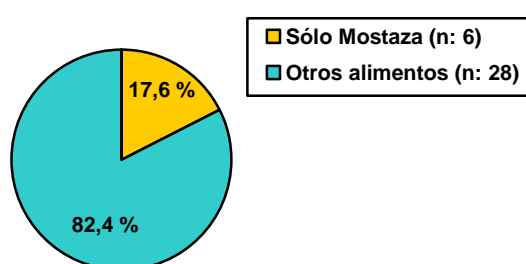
El tener síntomas con melón sí que estaba estadísticamente asociado con tener polinosis ($p < 0,01$), y asma por polen ($p < 0,01$).

Encontramos asociaciones estadísticamente significativas entre estar sensibilizado a *Betula* y a *Salsola* y tener la IgE específica positiva a profilina ($p < 0,05$). Así mismo, hubo una mayor proporción de pacientes con IgE positiva a profilina entre los sensibilizados a *Cupressus* ($p < 0,05$) y a gramíneas ($p < 0,1$).

10.- Comparación entre los pacientes alérgicos exclusivamente a la mostaza y los pacientes que presentaban síntomas con otros alimentos.

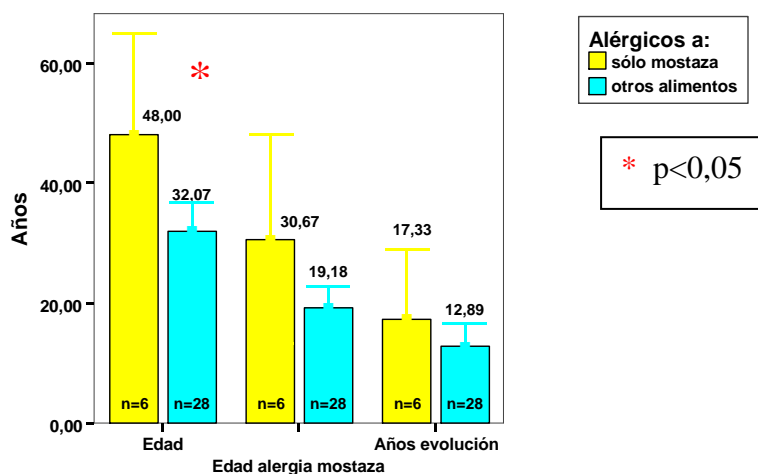
Seis pacientes (17,6 %; IC: 7,4-35,2) eran alérgicos únicamente a la mostaza en el momento del estudio, tolerando el resto de alimentos vegetales (grupo “sólo mostaza”). Los otros 28 pacientes presentaban síntomas con otros alimentos vegetales (grupo denominado “otros alimentos”) aparte de la mostaza (82,3 %; IC: 64,8-92,6).

Figura 65. Proporción de pacientes alérgicos exclusivamente a mostaza.



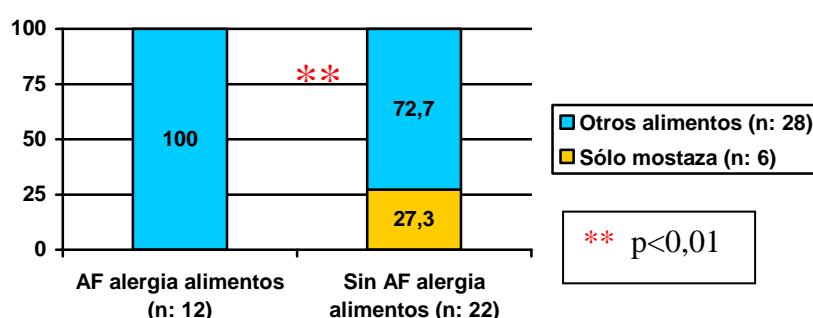
La edad media de estos seis pacientes fue $48,0 \pm 16,0$ años. Eran más mayores en el momento del estudio que el resto de pacientes ($p < 0,05$). También presentaron alergia a la mostaza siendo más mayores, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Figura 66. Edad, edad de inicio de la alergia a mostaza y años de evolución según se toleren o no otros alimentos.



Llama la atención que ningún paciente alérgico exclusivamente a la mostaza (n: 6) tuviera antecedentes familiares de alergia a alimentos. Todos los pacientes con antecedentes familiares de alergia a alimentos (n: 12) presentaban alergia a otros alimentos aparte de la mostaza. La diferencia de proporciones fue estadísticamente significativa ($p<0,01$). La mayoría de estos doce pacientes eran polínicos (11/12).

Figura 67. Antecedentes familiares de alergia a alimentos según la tolerancia de los pacientes a otros alimentos vegetales.



Como ya se expuso previamente, los pacientes que presentaban síntomas con otros alimentos tendían a ser polínicos con más frecuencia que los pacientes con síntomas exclusivamente con mostaza. (75% vs. 50%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Todos los pacientes con síntomas únicamente locales con mostaza (n: 7) presentaban también síntomas con otros alimentos vegetales, y los pacientes alérgicos exclusivamente a la mostaza (n: 6) presentaban síntomas sistémicos con ella ($p<0,01$).

10.1.- Síntomas con otros alimentos o no y pruebas cutáneas a alimentos.

Como es lógico, los pacientes con síntomas con otros alimentos vegetales tenían más frecuentemente las pruebas cutáneas positivas con alimentos. Estaba estadísticamente asociado presentar síntomas con otros alimentos y tener la prueba cutánea positiva frente a kiwi, manzana y cacahuete ($p<0,05$). En la siguiente tabla están resumidos los datos.

Tabla 20. Resultados de pruebas cutáneas frente a alimentos según la sintomatología con otros alimentos.

Pruebas cutáneas alimentos	Frecuencia e Intervalo de confianza (%) de PC positivas	Chi-cuadrado	Comparación de porcentajes
Kiwi	Sólo mostaza: 33,3 (6,0-75,9)	p<0,05	p<0,01
	Otros alimentos: 85,7 (66,4-95,3)		
Cacahuete	Sólo mostaza: 33,3 (6,0-75,9)	p<0,05	p<0,01
	Otros alimentos: 82,1 (62,4-93,2)		
Nuez	Sólo mostaza: 66,7 (24,1-94)	NS	NS
	Otros alimentos: 75,0 (54,8-88,6)		
Avellana	Sólo mostaza: 33,3 (6,0-75,9)	NS	p<0,1
	Otros alimentos: 71,4 (51,0-86,1)		
Melocotón	Sólo mostaza: 33,3 (6,0-75,9)	NS	p<0,1
	Otros alimentos: 71,4 (51,0-86,1)		
Soja	Sólo mostaza: 33,3 (6,0-75,9)	NS	NS
	Otros alimentos: 64,3 (44,1-80,7)		
Pistacho	Sólo mostaza: 33,3 (6,0-75,9)	NS	NS
	Otros alimentos: 64,3 (44,1-80,7)		
Castaña	Sólo mostaza: 50,0 (14,0-86,1)	NS	NS
	Otros alimentos: 60,7 (0,7-77,9)		
Almendra	Sólo mostaza: 50,0 (14,0-86,1)	NS	NS
	Otros alimentos: 60,7 (0,7-77,9)		
Manzana	Sólo mostaza: 0	p<0,05	p<0,01
	Otros alimentos: 59,3 (39,0-77,0)		
Piñón	Sólo mostaza: 16,7 (0,9-63,5)	NS	NS
	Otros alimentos: 57,1 (37,4-75,0)		
Garbanzo	Sólo mostaza: 50,0 (14,0-86,1)	NS	NS
	Otros alimentos: 53,6 (34,2-72,0)		
Pipas	Sólo mostaza: 16,7 (0,9-63,5)	NS	p<0,1
	Otros alimentos: 50,0 (31,1-68,9)		
Lentejas	Sólo mostaza: 16,7 (0,9-63,5)	NS	p<0,1
	Otros alimentos: 50,0 (31,1-68,9)		
Alubia	Sólo mostaza: 16,7 (0,9-63,5)	NS	NS
	Otros alimentos: 42,9 (25,0-62,6)		

Las pruebas cutáneas frente a legumbres y frutos secos en general no difirieron entre los grupos.

Al estudiar el resultado de las pruebas cutáneas entre los pacientes alérgicos exclusivamente a la mostaza, (sensibilizaciones latentes) resultó que la mayoría de estas sensibilizaciones latentes ocurrían en el subgrupo de pacientes polínicos.

10.2.- Síntomas con otros alimentos o no y pruebas cutáneas a pólenes.

Los pacientes que referían síntomas con otros alimentos vegetales presentaban más frecuentemente las pruebas cutáneas positivas frente a pólenes.

Tabla 21. Resultados de pruebas cutáneas frente a pólenes según la sintomatología con otros alimentos.

Pruebas cutáneas positivas	Frecuencia e Intervalo de confianza (%)	Comparación de Porcentajes
Gramíneas	Sólo mostaza: 50,0% (14,0-86,1)	NS
	Otros alimentos: 82,1% (62,4-93,2)	
Olea	Sólo mostaza: 50,0% (14,0-86,1)	NS
	Otros alimentos: 64,3% (44,1-80,7)	
Plantago	Sólo mostaza: 16,7% (0,9-63,5)	p<0,01
	Otros alimentos: 71,4% (51,0-86,1)	
Platanus	Sólo mostaza: 50,0% (14,0-86,1)	NS
	Otros alimentos: 57,1% (37,4-75,0)	
Artemisia	Sólo mostaza: 50,0% (14,0-86,1)	NS
	Otros alimentos: 57,1% (37,4-75,0)	
Salsola	Sólo mostaza: 16,7% (0,9-63,5)	p<0,05
	Otros alimentos: 60,7% (0,7-77,9)	
Cupressus	Sólo mostaza: 50,0% (14,0-86,1)	NS
	Otros alimentos: 53,6% (34,2-72,0)	
Parietaria	Sólo mostaza: 50,0% (14,0-86,1)	NS
	Otros alimentos: 39,3% (22,1-59,3)	
Betula	Sólo mostaza: 16,7% (0,9-63,5)	NS
	Otros alimentos: 46,4% (28,0-65,8)	

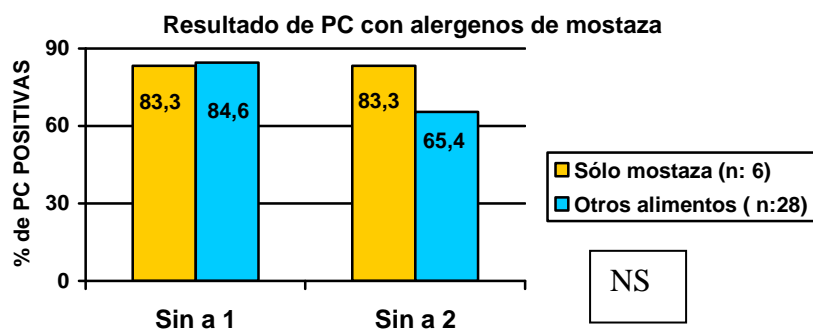
No hemos encontrado diferencias entre los dos grupos en el tamaño de estas pruebas cutáneas.

Al estudiar, dentro del grupo de pacientes no polínicos quiénes presentaban pruebas cutáneas con pólenes positivas, resultó que se trataba de pacientes con síntomas con otros alimentos vegetales. En cambio los pacientes no polínicos alérgicos exclusivamente a mostaza tenían todas las pruebas cutáneas frente a pólenes negativas (y además la IgE frente a profilina negativa).

10.3.- Síntomas o no con otros alimentos y pruebas cutáneas con Sin a 1 y Sin a 2.

El grupo de pacientes alérgicos exclusivamente a la mostaza presentaba una proporción de sensibilización a Sin a 2 por prueba cutánea levemente superior al grupo de pacientes con síntomas con otros alimentos (no estadísticamente significativa).

Figura 68. Pruebas cutáneas con alérgenos de mostaza según síntomas o no con otros alimentos.



10.4.- Síntomas o no con otros alimentos e IgE específica frente a mostaza, Sin a 1, Sin a 2 y profilina.

Los pacientes con alergia exclusivamente a mostaza (n: 6) tendían a tener las determinaciones de IgE específica frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2 positivas, en comparación con los pacientes que presentaban síntomas con otros alimentos.

La frecuencia de positividades en cada grupo fue de (“sólo mostaza” vs. “otros alimentos”): IgE mostaza: (100% vs. 78,6%, $p < 0,01$); IgE Sin a 1: (100% vs. 67,9%, $p < 0,01$); IgE Sin a 2: (66,7% vs. 42,9%, no significativo). Los niveles de estas determinaciones de IgE tendían a ser más elevados en el grupo de alérgicos exclusivamente a mostaza, sin llegar a ser estadísticamente significativo.

Todos los pacientes con IgE específica positiva frente a profilina presentaban síntomas con otros alimentos vegetales. La diferencia de proporción de IgE específica positiva frente a profilina en ambos grupos fue estadísticamente significativa (0% vs. 39,3%, $p < 0,01$).

10.5.- Comparación entre los pacientes con síntomas con otros alimentos (n: 28) según el orden cronológico de aparición de alergia a la mostaza.

Hubo 28 pacientes con alergia a mostaza y otros alimentos vegetales. De ellos, 7 presentaron primero síntomas con mostaza, y 21 presentaron primero síntomas con otros alimentos vegetales. Estos 7 pacientes refirieron síntomas con los alimentos resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 22. Alimentos con los que los pacientes referían síntomas después de presentar síntomas con mostaza.

Pacientes que debutaron con síntomas con mostaza y posteriormente presentaron síntomas con otros alimentos (n:7)	
Número de pacientes que presentaban síntomas con cada alimento	Alimentos
4	Kiwi.
3	Melón, piña.
2	Melocotón, higo.
1	Albaricoque, ciruela, paraguaya, almendra, uva, plátano, aguacate, mango, chirimoya, avellana, sésamo, berenjena

Curiosamente, los alimentos implicados en las reacciones alérgicas dependían del orden de aparición de la alergia a la mostaza. Estaba asociado presentar primero síntomas con frutas rosáceas ($p<0,01$), frutos secos ($p<0,05$) o cacahuete ($p<0,01$) y presentar posteriormente síntomas con mostaza.

De hecho, ningún paciente presentó primero síntomas con mostaza y después con cacahuete; y de los 20 pacientes con síntomas con melocotón, 18 tenían ya síntomas con melocotón antes de presentar síntomas con mostaza.

Tabla 23. Porcentaje de pacientes que cada grupo que presentaban síntomas con cada alimento.

Alimento (Síntomas)	Frecuencia e Intervalo de confianza (%)	Chi-cuadrado	Comparación de porcentajes
Frutos secos	Primero: 28,6 (5,1- 69,7)	$p<0,05$	$p<0,01$
	Después: 81,0 (57,4 - 93,7)		
Rosáceas	Primero: 28,6 (5,1- 69,7)	$p<0,01$	$p<0,001$
	Después: 90,5 (68,2 - 98,3)		
Legumbres	Primero: 0	NS	$p<0,01$
	Después: 28,6 (12,2 – 52,3)		
Cacahuete	Primero: 0	$p<0,01$	$p<0,001$
	Después: 63,2 (38,6 – 82,8)		
Kiwi	Primero: 57,1 (20,2 – 88,2)	NS	NS
	Después: 55,0 (32,1 – 76,2)		
Melón	Primero: 42,9 (11,8 – 79,8)	NS	NS
	Después: 60,0 (36,4 – 80,0)		

Estaba estadísticamente asociado presentar síntomas con melocotón y presentar síntomas con cacahuete ($p<0,05$). De hecho, todos los pacientes con síntomas con cacahuete (n: 12) presentaban también síntomas con melocotón.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre presentar sintomatología con melocotón o cacahuete y tener la prueba cutánea positiva frente a *Artemisia* ($p<0,05$).

CAPÍTULO 5: **DISCUSIÓN**

En los últimos años ha habido un gran avance en el conocimiento de la alergia a alimentos vegetales, debido en gran medida a la caracterización clínica de los pacientes y a la identificación de los alérgenos responsables. En este trabajo de investigación se estudiaron diferentes aspectos de la alergia a la mostaza: se analizaron las características clínicas de los pacientes alérgicos a la mostaza, se estudiaron las reacciones con otros alimentos y con pólenes, se definieron los patrones de sensibilización de cada paciente, tanto con pruebas *in vivo* como *in vitro* frente a diferentes alérgenos de mostaza, se combinaron los datos clínicos e inmunológicos, etc.

La importancia de este estudio radica en que por primera vez se hace un diagnóstico por componentes de la alergia a la mostaza, con los alérgenos de mostaza descritos hasta la fecha, Sin a 1 y Sin a 2. El estudio molecular combinado con los datos clínicos del mayor número de pacientes publicado hasta la fecha nos proporciona el máximo de información sobre la alergia a la mostaza.

La mostaza, hoy en día, es una de las especias más alérgicas que se conocen, tanto por su prevalencia como por su potencia alérgica y su amplio uso (Morisset y col., 2003). El primer caso de alergia a la mostaza publicado data de 1980 (Panconesi y col., 1980).

Los pacientes alérgicos a la mostaza están constantemente expuestos al riesgo de padecer una reacción alérgica grave, debido a la presencia de la mostaza como alimento oculto en salsas y platos preparados. Según un estudio reciente (Añíbarro y col., 2007), los alérgenos ocultos son responsables de una cuarta parte de las reacciones alérgicas a alimentos. Teniendo en cuenta que mínimas cantidades de mostaza son suficientes para provocar síntomas, algunos pacientes alérgicos a mostaza sufren repetidamente síntomas graves hasta que la etiología de dichas reacciones puede ser identificada.

Debido a la presencia de mostaza como alimento oculto y la gravedad de los síntomas que suele provocar, la Unión Europea obliga a incluir, desde noviembre 2005, la mostaza en el etiquetado de los productos alimenticios, aunque su cantidad sea menor del 5% del producto final (Taylor y col., 2006; directiva 2003/89/EC).

La prevalencia de sensibilización a la mostaza depende de la zona estudiada. Francia es el país europeo que más mostaza produce y consume, lo que podría justificar el incremento de la alergia a la mostaza en este país. (Rance y col., 2003 y Andre y col., 1994). La mostaza es el cuarto alimento responsable de reacciones alérgicas entre los niños franceses, después del huevo, el cacahuete y la leche (es decir, el segundo alimento de origen vegetal) (Rance y col., 1999) y es responsable del 1,1% de la alergia a alimentos entre los niños franceses (Rance y col., b), 2000).

En España, Castillo y col. (1996) estiman que alergia a la mostaza supone el 7% de las consultas por alergia a alimentos en su zona (Las Palmas de Gran Canaria). En el norte de España, este porcentaje se estimó en el 10% (Joral y col., 1995).

Nuestro estudio no fue diseñado para obtener la prevalencia de alergia a mostaza en nuestra población, sino para estudiar los pacientes alérgicos a mostaza de nuestro entorno y entender mejor las bases moleculares de esta patología. Estudiamos la posible asociación de la sensibilización a distintos alérgenos con un patrón clínico particular.

1.- Características clínicas de los pacientes.

1.1.- Sexo

Nuestro estudio incluye 14 hombres y 20 mujeres. El hecho de que hubiera más mujeres que hombres en nuestro estudio (58,8 % vs. 41,2 %) está en consonancia con varios trabajos publicados sobre alergia.

Jensen-Jarolim y col. (2008) resume en un reciente artículo las diferencias entre hombres y mujeres en el campo de la alergia: las mujeres adultas son más propensas a padecer asma, anafilaxia y alergia a alimentos.

En Alergológica (2005), que estudia las características epidemiológicas de las enfermedades alérgicas en España, demostraron mayor frecuencia de mujeres: un 57,3% de mujeres frente a un 42,7 % de hombres.

Según Schafer y col. (2001), 27,5% de las mujeres en su estudio presentaban alergia a alimentos en comparación con el 14% de hombres. Zuberbier y col. (2004) publican que en su muestra, el 60% de los alérgicos a alimentos eran mujeres. En otro estudio

español sobre alergia a alimentos, 52,8 % de las mujeres eran alérgicos a alimentos, en comparación con el 50% de hombres (Alvarado y col., 2006).

Palacín y col., (2006), en un estudio de alergia a la col, en el que el 70,6% eran también alérgicos a la mostaza, también hubo más mujeres que hombres (11:6).

Respecto a los artículos publicados de alergia a mostaza, también hay mayor porcentaje de mujeres (65,5% en estudio de Caballero y col. (2002) y 52,6% en estudio de Figueroa y col. (2005)). En nuestro estudio, este porcentaje es del 58,8%, un valor comprendido entre ambos.

1.2.- Edad

Los pacientes incluidos en este estudio presentaban edades comprendidas entre los 6 y los 72 años, con una edad media de 34,9 años y una desviación estándar de 13,9 años.

Con respecto a los artículos publicados hasta ahora sobre alergia a la mostaza llama la atención que los autores franceses incluyeron en sus estudios pacientes muy jóvenes, normalmente niños o adultos menores de 20 años. Así, la edad media de inclusión en estos estudios fue de 5,2 años (Rance y col., 2004) y de 5,9 años (Morisset y col., 2003).

Nuestro estudio se asemeja más a los trabajos publicados por otros autores españoles. La edad de los pacientes estudiados por los investigadores de Las Palmas de Gran Canaria (Figueroa y col., 2005) fue de $21,9 \pm 8,6$ años, y la de los pacientes incluidos por el grupo de Madrid (Caballero y col., 2002), de $27,3 \pm 10,0$ años.

Los hombres y mujeres de nuestro estudio difirieron tanto en la edad de inclusión como en la edad de aparición de los síntomas con mostaza: las mujeres eran más mayores que los hombres ($p < 0,05$) y además presentaron síntomas con mostaza más tarde que los hombres ($p < 0,05$).

Parece que la evolución de las enfermedades alérgicas en general no es igual en ambos sexos. En la infancia el asma y la alergia a alimentos son más frecuentes entre los varones, y en cambio entre los adultos, las mujeres tienen más asma, alergia a alimentos o urticaria que los hombres. Este es un hecho observado en la práctica clínica diaria,

aunque no existen trabajos prospectivos suficientemente extensos para demostrarlo, sí que se observa esta tendencia en trabajos transversales (Alergológica, 2005).

1.3.- Edad de alergia a la mostaza

Los pacientes incluidos en este estudio iniciaron los síntomas con mostaza a los $21,2 \pm 11,4$ años, con un claro predominio entre los 12 y los 28 años.

Este dato difiere con lo anteriormente publicado por Rance, ya que la mayoría de sus pacientes presentaban síntomas con mostaza antes de los 3 años de edad (Rance y col., a), 2000). Esto puede deberse a los diferentes hábitos alimentarios: Francia es el país europeo que más mostaza produce y consume (Rance y col., 2003), y no es infrecuente encontrar mostaza en ciertos alimentos infantiles como potitos preparados para bebés (Rance y col., b), 2000).

La edad de comienzo de los síntomas con mostaza es un dato que no está reflejado en el resto de trabajos publicados sobre la alergia a la mostaza. En nuestro estudio observamos que las mujeres presentaban alergia a mostaza más tarde que los hombres ($p < 0,05$), como ya hemos comentado en el apartado anterior.

1.4.- Antecedentes de atopia

Más de la mitad de los pacientes alérgicos a la mostaza incluidos en este estudio presentaban antecedentes tanto personales como familiares de asma y/o rinoconjuntivitis. Esta frecuencia fue similar a la publicada por el grupo de Caballero y col. (2002), de Madrid: de los 29 alérgicos a la mostaza, el 55,2% presentaban antecedentes familiares de atopia.

En cambio en otros trabajos, la frecuencia de atopia fue mayor: el 92,1% de los pacientes alérgicos a mostaza eran atópicos según Figueroa y col. (2005) y el 80,5% presentaban antecedentes familiares de atopia (Rance y col., 2000).

2.- Tipo de síntomas con la mostaza

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio (casi el 80%) presentaron síntomas sistémicos con mostaza. Entre los síntomas sistémicos, los más frecuentes fueron la urticaria generalizada y el angioedema. Conviene destacar que casi un tercio de los pacientes presentaron opresión faríngea, y casi un cuarto, asma. La alergia a la mostaza, es pues, una enfermedad grave que puede poner en peligro la vida de los pacientes. Por esta razón, se debe considerar la alergia a la mostaza al realizar el estudio etiológico de anafilaxia, angioedema y/o urticaria, al consumirse la mostaza a menudo como alimento oculto.

Según Caballero y col. (2002) el 66% de los pacientes alérgicos a mostaza presentaron síntomas sistémicos, cursando con anafilaxia casi la mitad de los pacientes (el 48,3%). Los síntomas más frecuentemente presentados fueron angioedema (55,2%), disnea (37,9%) y urticaria generalizada (34,5%). En el estudio de Figueroa y col., (2005), el 42,1% presentaron urticaria y/o angioedema y el 10,5 %, anafilaxia.

Rance y col. (2000), describen que los síntomas provocados por la mostaza entre sus pacientes pediátricos fueron sistémicos: el 93% de los pacientes tuvieron urticaria generalizada entre sus síntomas, y el único paciente que no presentó urticaria cursó con angioedema (sin quedar clara la localización de dicho angioedema). No observaron ninguna anafilaxia.

Morisset y col. (2003), incluyeron niños y adolescentes y los síntomas más frecuentemente presentados fueron: rinoconjuntivitis (4/7), cutáneos (rash, urticaria o exacerbación de la dermatitis atópica: 3/7), digestivos (1/7), asma (1/7), y SAO (1/7).

Una quinta parte de nuestros pacientes, (el 20,6%) presentaron con la mostaza síntomas locales exclusivamente. Este porcentaje fue inferior a lo publicado previamente: 34% (Caballero y col., 2002) ó 47,4% (Figueroa y col., 2005), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Respecto al tiempo necesario para la aparición de los síntomas, conviene destacar que el 55,9 % de los pacientes de nuestro estudio presentaron síntomas en los primeros 5

minutos, y que prácticamente todos los pacientes, el 94,1 %, refirieron síntomas en los primeros 30 minutos. Estos resultados coinciden con lo publicado por otros autores (Caballero y col., 2002), ya que los pacientes incluidos en su estudio presentaban síntomas en menos de 60 minutos.

Esta información es de gran utilidad práctica, tanto para el alergólogo como para el paciente. En caso de ingestión accidental de mostaza, conviene extremar las precauciones durante los primeros 30 minutos, ya que las reacciones pasados los primeros 30 minutos son improbables.

2.1.- Tratamiento utilizado para tratar los síntomas

Respecto al tratamiento utilizado para aliviar los síntomas producidos por la mostaza, la mitad de los pacientes de nuestro estudio utilizaron alguna vez antihistamínicos, y un tercio, corticoides. Entre los pacientes que presentaban exclusivamente síntomas locales con mostaza, únicamente una persona utilizó tratamiento: antihistamínico y corticoide para aliviar el prurito oral y el angioedema de labio.

A pesar de que la mayoría de los pacientes (casi el 80%) presentaban síntomas sistémicos con la mostaza (como asma, rinoconjuntivitis o urticaria generalizada), únicamente la mitad de estos pacientes acudieron a urgencias, aunque algunos de ellos en varias ocasiones. Ningún paciente con síntomas locales aislados acudió a urgencias.

Llama la atención que sólo dos personas utilizaron adrenalina autoinyectable. Estas dos personas habían acudido a urgencias en alguna otra ocasión por sintomatología relacionada con la mostaza. Nos parece curioso que hubiera tan poca utilización de adrenalina autoinyectable, teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas. La causa de esta infrautilización de la adrenalina es algo que se escapa al objetivo de este estudio, pero queremos llamar la atención sobre este hecho. Creemos que una de nuestras más importantes funciones como médicos alergólogos es garantizar el correcto tratamiento a estos pacientes.

3.- Pruebas cutáneas con mostaza, Sin a 1 y Sin a 2

Todos los pacientes incluidos en este estudio presentaban la prueba cutánea positiva frente a mostaza, ya que era uno de los criterios de inclusión.

Algunos trabajos comparan la prueba cutánea con extracto de mostaza entre un grupo de pacientes alérgicos y un grupo de tolerantes a mostaza. Rance y col., (2004), encontraron que el grupo de pacientes alérgicos a mostaza presentaba una prueba cutánea a un extracto propio de mostaza más grande que el grupo de tolerantes pero sensibilizados (8.8 mm vs. 5.3 mm) ($p < 0.01$).

En ese mismo sentido, Figueroa y col. (2005) comentan que los pacientes alérgicos a mostaza presentan unas pruebas cutáneas frente a mostaza más grandes que los tolerantes ($p < 0,05$). Al hacer la curva ROC, establecen que una prueba cutánea frente al extracto comercial de mostaza (Bial-Arístegui) de 8 mm de diámetro medio predice la reacción alérgica con mostaza con una especificidad del 90% y una sensibilidad del 50%.

Para la realización del diagnóstico molecular *in vivo*, utilizamos los extractos de los alérgenos purificados de mostaza identificados hasta la fecha, Sin a 1 y Sin a 2, para hacer pruebas cutáneas. El 84,4% de los pacientes presentaban la prueba cutánea positiva frente a Sin a 1, y el 68,8% frente a Sin a 2.

Gracias a la utilización de estos extractos para pruebas cutáneas, pudimos deducir una valiosa aplicación clínica: un área de prueba cutánea frente al extracto de Sin a 2 de 10,5 mm² tiene un 94,4% de sensibilidad y un 75% de especificidad para predecir reacciones sistémicas al comer mostaza. De hecho, en nuestro estudio estuvo asociado tener la prueba cutánea frente a Sin a 2 positiva y acudir a urgencias por la gravedad de síntomas provocados por la mostaza.

Este es un hecho que tiene gran importancia para la práctica diaria en la consulta de alergología, ya que las pruebas cutáneas son fáciles de hacer, baratas y ofrecen un resultado rápidamente. Se podría utilizar Sin a 2 como marcador de gravedad.

4.- Polinosis y alergia a mostaza

En este estudio, el 70,6 % de los pacientes alérgicos a mostaza eran polínicos. Esta proporción de polinosis fue similar a la proporción de polinosis entre los alérgicos a melocotón (80%, Cuesta-Herranz y col., 1999) o los alérgicos al kiwi (79%, Alemán y col., 2004), pero claramente inferior a los alérgicos al melón (100%, Figueredo y col., 2003).

En otros estudios de alergia a la mostaza se observaron distintas frecuencias de polinosis, entre el 26,7% (Rance y col., 2000) y más del 90% (Figuroa y col., 2005). Este último trabajo, realizado en Canarias, presenta la mayor proporción de polinosis, la mayor proporción de síntomas locales con mostaza (47,7%) y la mayor proporción de síntomas con otros alimentos (78,9%), como se verá más adelante. (Figuroa y col., 2005).

4.1.- Polen de *Artemisia*

Llama la atención la alta sensibilización de nuestros pacientes polínicos frente al polen de *Artemisia*, (un 66,7%) teniendo en cuenta que es un polen poco prevalente en nuestra ciudad. La tasa de sensibilización a *Artemisia* entre los polínicos madrileños no alcanza el 30% (Cuesta-Herranz y col., 1999; Belver y col., 2007).

La relación entre la sensibilización frente a mostaza y la del polen de *Artemisia* ha sido descrita por varios autores, denominándose “síndrome mostaza-*Artemisia*” (Caballero y col., 1994; Caballero y col., 2002; Figuroa y col., 2005; Leiner y col., 1998).

En el trabajo de Figuroa y col. (2005), el 97,4% de los pacientes estaban sensibilizados al polen de *Artemisia* por prueba cutánea, y 89,5% por CAP. Estos autores, mediante un ensayo de inhibición in vitro entre el polen de *Artemisia* y la mostaza, demostraron una gran reactividad cruzada (entre un 19 y un 100%).

Llama la atención la alta tasa de sensibilización al polen de *Artemisia* entre los pacientes alérgicos a mostaza descrita por este grupo (Figuroa y col., 2005). Es conveniente destacar que en Canarias, donde se realizó este trabajo, el polen más prevalente es el de

Artemisia. En cambio en Madrid, el polen de *Artemisia* es prácticamente inexistente (Subiza y col., 1995; www.polenes.com).

Al estudiar nuestro grupo de pacientes alérgicos a mostaza, la alta sensibilización al polen de *Artemisia*, la gran proporción de pacientes con síntomas con melocotón (el 62%), y el hecho de que algunos pacientes no tuviesen valores detectables de IgE específica frente a Sin a 1 ni Sin a 2 nos incitó a pensar que había otros alérgenos en la mostaza implicados en este proceso. Gracias a estudios realizados en colaboración con el grupo de la Dra. Rosalía Rodríguez de la Facultad de Química de la UCM se pudieron identificar Sin a 3 (LTP) y Sin a 4 (profilina) como nuevos alérgenos en los extractos de semillas de mostaza. (Sirvent y col., 2008).

4.2.- Otros pólenes

Entre los pacientes polínicos alérgicos a la mostaza de este estudio, el 100% estaban sensibilizados a gramíneas, el 79,2% al polen de *Olea* y el 75% al de *Plantago*. Los pacientes alérgicos a mostaza estaban polisensibilizados a diferentes pólenes, ningún paciente estaba sensibilizado únicamente a un polen en concreto. En el estudio de Figueroa y col. (2005), el 92,1% de los alérgicos a mostaza estaban sensibilizados a otros pólenes aparte del de *Artemisia*. En el estudio de Caballero y col. (2002), el 93,3% de los pacientes alérgicos a mostaza y polínicos estaban sensibilizados a *Lolium* y el 66,7% a *Olea*.

En nuestro estudio, los pólenes de *Parietaria* y de *Betula*, poco frecuentes en nuestra zona fueron los que produjeron menos frecuencia de sensibilización entre los pacientes polínicos (54,2 y 50,0 % respectivamente). Aún así, esta frecuencia fue mayor que la descrita entre los polínicos madrileños: la frecuencia de sensibilización frente a *Betula*, por ejemplo, fue del 50% en nuestro estudio y del 17% entre los polínicos madrileños (Belver y col., 2007).

Rance y col. (2000) no encontraron relación entre tener síntomas con mostaza y presentar polinosis o alergia con algún polen en particular, pero conviene resaltar que en este estudio, únicamente se realizaron pruebas cutáneas frente a gramíneas y los pacientes eran niños muy jóvenes.

4.3.- Orden de aparición de la polinosis y la alergia a mostaza

El 70,4 % de los pacientes alérgicos a la mostaza fueron además alérgicos a pólenes. El 75% de estos pacientes polínicos con alergia a la mostaza presentaron primero síntomas con polen y después con mostaza. El resto presentaron síntomas en el orden cronológicamente inverso.

En el grupo de pacientes que primero presentaron síntomas con polen hubo mayor proporción de asma por pólenes que los que comenzaron presentando síntomas con mostaza (60% vs. 15,8%, $p < 0,1$). Posibles explicaciones para ese hecho podrían ser: a) que los pacientes que presentaron primero síntomas con polen fueran más atópicos, b) que estuvieran polisensibilizados o c) que tuvieran un mayor tiempo de evolución de su polinosis.

Este hallazgo también se ha observado en otros estudios de alergia a alimentos vegetales (Lázaro, 1997; Fernández-Rivas, 1995; Asero y col., 1997), pero no ha sido comentado nunca en los estudios sobre alergia a la mostaza.

5.- Frecuencia de asma y alergia a alimentos.

En este estudio de alergia a mostaza, el 79,2% de los pacientes polínicos presentaron asma por pólenes, aparte de la rinoconjuntivitis. En otros estudios de alergia a la mostaza, el porcentaje de asma entre los polínicos fue del 61,3% (Figuroa y col., 2005), y del 47% (Caballero y col., 2002).

Varios estudios han demostrado la asociación de la alergia a alimentos vegetales con una mayor gravedad de la polinosis, expresada por una mayor frecuencia de asma.

Los pacientes alérgicos a polen de *Betula* que presentan síndrome de alergia oral con frutas, tienen una polinosis más grave, con mayor frecuencia de asma (Asero y col., 1996)

En el estudio de Cuesta-Herranz y col. (1999) se demuestra que los pacientes polínicos con alergia a melocotón presentaron asma con mayor frecuencia que los pacientes

polínicos sin alergia a alimentos (73,3% vs. 48%). Los pacientes polínicos tenían casi tres veces más probabilidades de ser asmáticos si presentaban alergia a alimentos que si no (OR: 2,98).

También en el estudio multicéntrico de Vegetalia (la Red Temática de investigación de alergia a alimentos en España), en el que participaron 800 pacientes, se confirmaron estos datos. Se encontró que el 59% de los pacientes polínicos con alergia a alimentos presentaron asma frente al 47% de los pacientes polínicos sin alergia a alimentos ($p < 0,01$) (datos no publicados).

6.- IgE específica a profilina

En nuestro estudio de alergia a la mostaza, todos los pacientes con IgE específica positiva frente a profilina presentaban síntomas al comer otros alimentos vegetales aparte de la mostaza. Encontramos una asociación estadística entre estar sensibilizado a profilina y presentar síntomas con melón y con kiwi (ambas $p < 0,05$). La profilina ha sido descrita como un alergeno principal de melón, Cuc m 2 (López-Torrejón, y col., 2005), y como alergeno principal de kiwi (Rudeschko y col., 1998).

Cuesta-Herranz y col. (1999) demuestran que la profilina participa en la reactividad cruzada entre el melocotón y diversos pólenes, y que estar sensibilizado a profilina se asocia con tener una polinosis más grave. Otros autores han llegado a la misma conclusión: estar sensibilizado a la profilina es un factor de riesgo para padecer asma por pólenes (Quiralte y col., 2005). En el estudio de la Red Vegetalia, el 73% de los pacientes polínicos con alergia a alimentos sensibilizados a profilina cursaron con asma, mientras que los no sensibilizados a profilina presentaron asma en un 50% de los casos ($p < 0,001$) (datos no publicados).

Los síntomas provocados por los alimentos en los pacientes sensibilizados a profilina suelen ser los incluidos dentro del término síndrome de alergia oral, SAO (Asero y col., 2008; Quiralte y col., 2007; González Mancebo, Tesis Doctoral ,2004), pero en nuestro estudio, únicamente el 18,2% de los pacientes sensibilizados a profilina presentaban SAO con mostaza. En nuestro estudio, cinco pacientes tenían IgE positiva a profilina y negativa frente a Sin a 1 y Sin a 2, de los cuales, únicamente uno refirió síntomas

locales aislados por mostaza. No obstante, la LTP de mostaza ha sido descrita (Sirvent y col., 2008) y puede ser la responsable de la sintomatología de estos pacientes.

7.- Alergia a otros alimentos de origen vegetal en los pacientes con alergia a mostaza

En nuestro estudio de alergia a la mostaza, únicamente el 17,6% del total de pacientes incluidos fueron alérgicos exclusivamente a la mostaza, tolerando la ingestión del resto de alimentos vegetales. En otros estudios de alergia a la mostaza, este porcentaje varía entre el 100% (Morisset y col., 2003: todos los niños incluidos en su estudio eran tolerantes al resto de alimentos) y el 6,9 % (Caballero y col., 2002).

7.1- Alimentos que producen síntomas.

El 82,4% de nuestros pacientes referían síntomas al comer otros alimentos vegetales. En otros estudios de alergia a la mostaza, este porcentaje fue del 79% (Figuroa y col., 2005), del 53% (Rance y col., 2000) y del 52% (Caballero y col., 2002).

Más de la mitad de nuestros pacientes referían síntomas con frutas Rosáceas (62%) y con frutos secos (56 %). La misma proporción de pacientes referían síntomas con melón y con kiwi (44 %) y el cacahuete producía síntomas en más de un tercio de nuestros pacientes (35 %).

Al analizar los resultados de los artículos de alergia a la mostaza observamos que la proporción de pacientes alérgicos a las frutas Rosáceas fue del 37,9% (Caballero y col., 2002) y del 68,4% (Figuroa y col., 2005). Con respecto a los frutos secos (excluyendo el cacahuete y la almendra) esta proporción fue del 41,4 % (Caballero y col., 2002) y del 78,9 % (Figuroa y col., 2005).

En nuestro estudio observamos que los pacientes que primero presentaron síntomas con otros alimentos vegetales y posteriormente con mostaza fueron los que referían síntomas con melocotón, cacahuete y frutos secos. De hecho, ningún paciente presentó síntomas con cacahuete después de presentar síntomas con mostaza, y únicamente el 10% de los alérgicos a melocotón presentaron síntomas con melocotón después de tener

alergia a mostaza. En cambio, los pacientes que presentaron primero síntomas con mostaza y posteriormente con otros alimentos fueron los que presentaron síntomas con melón y/o kiwi. Esta observación es interesante, ya que probablemente los alérgenos implicados en las reacciones entre la mostaza y estos alimentos sean diferentes.

Otra observación importante de este estudio es que todos los pacientes alérgicos a la mostaza que referían síntomas con cacahuete referían síntomas también con melocotón. Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre tener síntomas con melocotón y con cacahuete ($p < 0,05$) así como tener la prueba cutánea positiva frente a estos dos alimentos ($p < 0,05$).

En un principio sería correcto pensar que el melocotón no posee en su pulpa o piel proteínas de almacenamiento (2S, 11S o 7S) por lo que las reacciones entre la mostaza, el cacahuete y el melocotón podrían ser debidas a otras proteínas, como la LTP o la profilina.

7.2- LTP.

Encontramos una asociación entre tener síntomas con melocotón o con cacahuete y la prueba cutánea positiva frente a *Artemisia* ($p < 0,05$). Esto puede deberse a la reactividad cruzada en la LTP del melocotón (Pru p 3), la LTP del cacahuete (Ara h 9) y la LTP del polen de *Artemisia* (Art v 3).

Además, de los pacientes de nuestro estudio con prueba cutánea positiva a *Artemisia*, sólo el 36,8% tenían niveles detectables de IgE específica frente a profilina, por lo que suponemos que el resto estaban sensibilizados a otra/otras proteínas distintas de la profilina.

Díaz Perales y col., (2000) describen Art v 3, una LTP de *Artemisia*, que tiene un 53% de identidad con la LTP del melocotón. El mismo grupo, publica más tarde (García Sellés y col., 2002) un estudio demostrando la reactividad cruzada entre las frutas Rosáceas, la castaña y el polen de *Artemisia*.

Hace unos meses se identificó la LTP de cacahuete, Ara h 9. (Mari y col., 2008) y se estudió la reactividad cruzada de Ara h 9 y Pru p 3, que poseen un 59,6% de identidad, encontrándose una gran reactividad cruzada entre ambas proteínas (Lauer y col., 2008). Este hecho podría justificar la asociación que hemos observado entre ser alérgico a cacahuete y melocotón y estar sensibilizado a *Artemisia* en este estudio.

Que en nuestro trabajo hubiese mayor proporción de pacientes con IgE específica negativa frente a Sin a 1 en el grupo de alérgicos a melocotón que en el grupo de tolerantes a melocotón ($p < 0,05$), y que los tres pacientes que presentaban todas las determinaciones de IgE específicas negativas (mostaza, Sin a 1, Sin a 2 y profilina) refirieran síntomas con melocotón nos animó a estudiar otros alérgenos de mostaza. Siguiendo la colaboración con el grupo de la Facultad de Químicas de la Universidad Complutense de Madrid hemos descrito una nueva proteína alergénica en mostaza, Sin a 3, que resultó ser una LTP (Sirvent y col (2008).

Puede que la LTP sea la responsable de la reactividad cruzada entre la mostaza y otros vegetales de la familia *Brassicaceae* (Palacín y col., 2006). Algunos autores sugirieron pero no confirmaron la reactividad cruzada entre los alimentos de la familia *Brassicaceae* (Jorro y col., 1995; Kanny y col., 1995).

Caballero y col. (2002), en su estudio de 29 alérgicos a mostaza comentan que todos sus pacientes toleraban los vegetales de la familia *Brassicaceae*, excepto un paciente, que refería síntomas con col. Postulan que esto se puede deber a que las proteínas de la mostaza son termoestables, en comparación con las proteínas de la col, y que en principio no habría que prohibir estos vegetales en los alérgicos a mostaza. También Rance y col. (2003) comentan la poca reactividad cruzada entre la mostaza y otros elementos de la familia *Brassicaceae*.

En el trabajo de Figueroa y col. (2005) todos los pacientes alérgicos a mostaza estaban sensibilizados a otros alimentos de la familia *Brassicaceae*, presentando síntomas el 39,5% de los pacientes. Al realizar un ensayo de CAP inhibición, demostraron reactividad cruzada entre el polen de *Artemisia*, la mostaza, la coliflor, el brécol y la col (entre un 30 y un 90% de inhibición).

Palacín y col. (2006), estudiaron un grupo de 17 pacientes alérgicos a la col. El 70,6% de sus pacientes alérgicos a la col son alérgicos a la mostaza, el 58,8% al melocotón y el 58,8% a la coliflor. Estos autores demuestran que la LTP de la col, que tiene un 50% de homología con la LTP del melocotón, inhibe la unión mediante CAP a la col, el polen de *Artemisia*, el melocotón, el brócoli y la coliflor.

En nuestro estudio, no encontramos esa reactividad clínica tan marcada entre la mostaza y otros alimentos de la familia *Brassicaceae*. Únicamente cuatro pacientes refirieron síntomas con repollo, brécol y/o coliflor. Quizás esto se deba a diferencias en los hábitos culinarios, la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio no habían comido nunca estos alimentos.

7.3- Albúminas 2S y Globulinas 11S.

Estas proteínas de almacenamiento se encuentran en las semillas, como ya comentamos en la introducción. Del total de pacientes incluidos en este estudio, más de la mitad presentaban síntomas con frutos secos (55,9%), siendo los más frecuentemente implicados la avellana, la nuez y la almendra.

Caballero y col. (2002) relacionan la alta frecuencia de síntomas con frutos secos en los alérgicos a mostaza con la reactividad cruzada entre semillas, por albúminas 2S.

Nuestra opinión es que tanto las albúminas 2S como las globulinas 11S pueden ser responsables de la reactividad cruzada entre estas semillas (mostaza y frutos secos).

Asero y col. (2002) también demuestran reactividad cruzada entre las albúminas 2S de mostaza y pipa de girasol.

Si se comparan Sin a 2 y otras globulinas 11S a nivel molecular, se observa que Sin a 2 presenta mayor identidad con Ana o 2 (anacardo) y Cor a 9 (avellana), 38% en ambos casos (Palomares, Tesis Doctoral, 2005).

En nuestro estudio los frutos secos responsables de la mayor parte de las reacciones alérgicas fueron la avellana y la nuez. Únicamente un paciente refirió síntomas con

anacardo, y al no realizarse pruebas cutáneas con este fruto seco sistemáticamente, no pudimos analizar las sensibilizaciones asintomáticas.

7.4- Pruebas cutáneas con alimentos.

Si tenemos en cuenta las sensibilizaciones a distintos alimentos vegetales, por prueba cutánea, de los pacientes alérgicos a mostaza de este estudio, el alimento con mayor frecuencia de resultados positivos fue el kiwi (prick-prick), seguido por la nuez y el cacahuete.

Figuroa y col. (2005), obtuvieron las siguientes proporciones de sensibilización por prueba cutánea entre sus pacientes alérgicos a mostaza: familia *Brassicaceae* (100%), frutos secos excluyendo cacahuete y almendra (97,4%), legumbres incluyendo el cacahuete (94,7%), frutas rosáceas (89,5%) y maíz (78,9%).

En el artículo de Palacín y col. (2006), las pruebas cutáneas en sus pacientes alérgicos a la col resultaron positivas con mostaza (94,1%) y con melocotón (88,2%).

En nuestro estudio hubo, como es lógico, más pruebas cutáneas positivas frente a alimentos que pacientes sintomáticos con ellos. Las sensibilizaciones asintomáticas fueron más frecuentes en el grupo de pacientes polínicos. En el grupo de pacientes no polínicos, las sensibilizaciones asintomáticas aparecieron sobre todo con frutos secos y legumbres, donde las proteínas de almacenamiento pueden estar jugando un papel importante.

8.- Determinación de IgE específicas frente a mostaza, Sin a 1 y Sin a 2.

Nuestro grupo ha sido el primero en realizar el diagnóstico molecular de alergia a la mostaza. Para ello se estudió la implicación de los distintos alergenos de la mostaza por separado, tanto *in vivo* (mediante prueba cutánea) como *in vitro* (mediante medición de IgE específica). Los alergenos incluidos fueron los identificados al comienzo del trabajo, Sin a 1 y Sin a 2.

El diagnóstico por componentes nos permitió diferenciar los pacientes según su patrón de sensibilización y evaluar el uso de los diferentes alérgenos como marcadores diagnósticos, de sensibilización o de gravedad, de identificación de fenotipos, etc.

Los trabajos publicados hasta ahora utilizaban la IgE específica frente a mostaza (disponible a nivel comercial), y los extractos completos de mostaza (tanto comercial como propios), sin analizar cada alérgeno por separado.

En nuestro estudio hubo pacientes con prueba cutánea positiva pero con IgE negativa al mismo extracto. Hubo 6 pacientes con IgE específica indetectable frente a mostaza, por ejemplo, teniendo todos la prueba cutánea positiva a mostaza (era uno de los criterios de inclusión). Figueroa y col. (2005) en su trabajo exponen unos resultados parecidos, ya que aunque todos sus pacientes tenían la prueba cutánea positiva frente a mostaza, los pacientes con IgE específica a mostaza suponían el 92,1% de la muestra.

Las pruebas cutáneas suelen ser más sensibles (Bock y col., 1988, Blanco y col., 1998), debido probablemente a una menor alteración conformacional de los antígenos, sin excluir que los extractos para prueba cutánea puedan contener mayor concentración proteica que el utilizado para los ensayos *in vitro*, etc.

Este estudio demuestra no sólo la asociación entre los resultados de las pruebas cutáneas y las determinaciones de IgE sino también la existencia de una buena correlación entre ambos. A mayor prueba cutánea, mayor nivel de IgE específica frente al mismo extracto (mostaza, Sin a 1 y Sin a 2).

En nuestro estudio la mediana de la IgE específica frente a mostaza fue de 0,823 DO con un rango intercuartílico de (0,234-1,463) DO. Figueroa y col. (2005) comentan que la media geométrica de la IgE específica a mostaza en su estudio fue de 1,7 kU/l, con un rango de <0,35 a 24,0 kU/l. En el estudio de Caballero y col. (2002), la media geométrica de IgE específica frente a mostaza fue 6,3 kU/l, con un rango de 0,7 a >100 kU/l.

En el estudio de Morisset y col. (2003), la media de IgE específica a mostaza de los pacientes alérgicos a mostaza fue de 12,3 kU/l, y en el trabajo de Rance y col. (2000), esta media fue de 23.8 UI/mL.

Todos los pacientes que tenían valor detectables de IgE específica frente a Sin a 2, tenían valores detectables frente a Sin a 1, y a su vez, frente al extracto completo de mostaza. Sin a 1 fue el alergeno principal que más sensibilizaciones produjo a nivel tanto de prueba cutánea como en ELISA.

Además, la IgE específica frente a Sin a 1 y la IgE frente al extracto completo de mostaza presentaban una regresión lineal casi perfecta ($r: 0,976$, $p < 0,001$).

Nuestro grupo (Palomares y col., 2005), estudió previamente la contribución de cada uno de los alergenos (Sin a 1 y Sin a 2) al reconocimiento del extracto completo de mostaza. Para ello se utilizó ELISA inhibición. Sin a 1 inhibió la unión de la IgE frente al extracto completo de mostaza en un 66,5% de media. Sin a 2 inhibió la unión al extracto de mostaza un 36,5% y una mezcla equimolar de ambos alergenos (Sin a 1 y Sin a 2) un 94,5%. Según estos datos, ambos alergenos (Sin a 1 y Sin a 2) podrían ser responsables de la mayoría de la alergenidad de la mostaza en algunos pacientes. En otros pacientes, la alergia a la mostaza tendría que ser explicada por la alergia frente a otros alergenos de mostaza.

9.- Perfil de sensibilización a alergenos y su relación con la clínica.

La identificación y caracterización de nuevos alergenos ha sido unas de las prioridades en el estudio de alergia a alimentos, ya que ayudará a la producción de extractos alérgicos bien caracterizados, así como al entendimiento de los diferentes patrones clínicos y la reactividad cruzada a nivel molecular. Después de la identificación y caracterización de un nuevo alergeno, el siguiente paso sería estudiar la relevancia clínica de dicho alergeno.

Según los datos obtenidos en este trabajo, Sin a 1 (albúmina 2S) se podría utilizar como marcador de sensibilización a la mostaza. Tanto la prueba cutánea como la IgE

específica frente a Sin a 1 tienen buena correlación con las mismas determinaciones frente a mostaza.

Los pacientes que tuvieron las determinaciones a Sin a 1 negativas eran pacientes que presentaban síntomas con otros alimentos (como con frutas rosáceas: melocotón), y eran polínicos con alta frecuencia de asma por polen.

En cambio, Sin a 2 (globulina 11S) se podría utilizar como marcador de gravedad en la alergia a mostaza. Una prueba cutánea mayor de 11 mm² estuvo claramente asociada con la presencia de síntomas sistémicos por mostaza, que requieren acudir a urgencias para su tratamiento. Creemos que es un hallazgo muy prometedor, ya que puede ayudarnos a identificar los pacientes que probablemente tengan síntomas más severos con mostaza.

Este estudio de alergia a la mostaza proporciona información importante sobre las características clínicas de los pacientes alérgicos a la mostaza, así como la relación entre los parámetros clínicos y de laboratorio que nos pueden ayudar a comprender mejor esta patología. Los resultados obtenidos para la mostaza suponen un modelo de validación de pruebas diagnósticas que luego pueden generalizarse, para ofrecer al alergólogo mejores herramientas de diagnóstico y tratamiento en la consulta clínica.

Es la primera vez que se realiza un trabajo de esta envergadura de alergia a la mostaza, incluyendo tantos pacientes y tanta información clínica para estudiar la relevancia y repercusión clínica de cada alérgeno.

CAPÍTULO 6: **CONCLUSIONES**

1. La alergia a la mostaza se inicia con mayor frecuencia en la segunda y tercera década de la vida. La razón entre mujeres y hombres fue 10:7, iniciándose la alergia a la mostaza en los varones a una edad más temprana que en las mujeres.
2. La alergia a la mostaza es una enfermedad grave, ya que casi un 80% de los pacientes cursaron con reacciones sistémicas. Estas reacciones fueron más frecuentes entre los pacientes con alergia exclusiva a la mostaza.
3. Hasta un 71% de los pacientes alérgicos a mostaza presentaron alergia a polen, con sensibilización a múltiples pólenes. En estos pacientes la polinosis cursó con una mayor gravedad expresada por una mayor frecuencia de asma.
4. Los pólenes que con mayor frecuencia produjeron sensibilización fueron los pólenes de gramíneas (77%), *Olea* (62%) y *Plantago* (62%). Es de destacar la frecuente sensibilización a múltiples pólenes no relacionados taxonómicamente, así el polen de *Artemisia* produjo sensibilizaciones hasta en un 56% de los pacientes.
5. Los pacientes alérgicos a la mostaza presentaron con frecuencia (82%) síntomas al ingerir otros alimentos de origen vegetal, siendo por orden de frecuencia: frutas rosáceas (62%), frutos secos (56%), kiwi (44%), melón (44%) y cacahuete (35%).
6. La alergia a otros alimentos vegetales en los pacientes alérgicos a mostaza permite definir varios grupos de pacientes:
 - a) Pacientes alérgicos exclusivamente a la mostaza, que presentaron síntomas graves con ella y la IgE específica frente a profilina negativa.

- b) Pacientes que presentaron síntomas con otros alimentos, pudiendo presentar síntomas locales con la mostaza y la IgE frente a profilina positiva.
- Pacientes que presentaron previamente síntomas con melocotón, frutos secos y/o cacahuete y posteriormente con mostaza.
 - Pacientes que presentaron primero síntomas con mostaza, y posteriormente con otros alimentos, como el kiwi o el melón.
7. Sin a 1, albúmina 2S de la mostaza, fue el alérgeno principal de la mostaza que con mayor frecuencia produjo sensibilización en los pacientes con alergia a mostaza, tanto *in vivo* como *in vitro*. Además, los anticuerpos IgE específicos frente a Sin a 1 guardaron una relación directa con los dirigidos frente al extracto completo de mostaza.
8. Aunque Sin a 2, globulina 11S de mostaza, produjo sensibilización con menor frecuencia que Sin a 1, también fue un alérgeno principal de la mostaza. Se asoció con el desarrollo de reacciones sistémicas con mostaza. Una respuesta cutánea frente a Sin a 2 superior a 11 mm² se asoció con una reacción sistémica con mostaza con una buena sensibilidad y especificidad.
9. Todos los pacientes con IgE específica detectable frente a Sin a 2 presentaron IgE específica frente a Sin a 1, y estos a su vez, frente a mostaza.
10. En el futuro, al llevar a cabo el diagnóstico por componentes en los pacientes con sospecha de alergia a mostaza, Sin a 1 sería el marcador de sensibilización y Sin a 2 el marcador de gravedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Alemán A, Sastre J, Quirce S, de las Heras M, Carnés J, Fernández-Caldas E, Pastor C, Blázquez AB, Vivanco F, Cuesta-Herranz J. Allergy to kiwi: a double-blind, placebo-controlled food challenge study in patients from a birch-free area. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:543-50
- Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Luzán 5, S.A. de ediciones.
- Alvarado MI, Pérez M. Study of food allergy in the Spanish population. *Allergol Immunopathol*. 2006; 34:185-93
- 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
- Anguita JL, Palacios L, Ruiz-Valenzuela L, Bartolomé B, López-Urbano MJ, Saenz de San Pedro B, Cano E, Quiralte J. An occupational respiratory allergy caused by *Sinapis alba* pollen in olive farmers. *Allergy*. 2007; 62:447-50
- Añíbarro B, Seoane FJ, Múgica MV. Involvement of hidden allergens in food allergic reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17:168-72
- Asero R, Massironi F, Velati C. Detection of prognostic factors for oral allergy syndrome in patients with birch pollen hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 97:611-6
- Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, Amato S. Allergenic similarities of 2S albumins. *Allergy*. 2002; 57:62-3
- Asero R, Monsalve R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38:1033-7

- Asero R. Detection and clinical characterization of patients with oral allergy syndrome caused by stable allergens in Rosaceae and nuts. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83:377-83
- Astwood JD, Leach JN, Fuchs RL. Stability of food allergens to digestion in vivo. *Nat biotechnol.* 1996; 14: 1269-73
- Bashir ME, Hubatsch I, Leinenbach HP, Zeppezauer M, Panzani RC, Hussein IH. Ric c 1 and Ric c 3, the allergenic 2S albumin storage proteins of *Ricinus communis*: complete primary structures and phylogenetic relationships. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998; 115:73-82
- Belver MT, Caballero MT, Contreras J, Cabañas R, Sierra E, Madero R, López Serrano MC. Associations among pollen sensitizations from different botanical species in patients living in the northern area of Madrid. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17:157-9
- Blanco C, Carrillo T, Ortega N, Alvarez M, Dominguez C, Castillo R. Comparison of skin-prick test and specific serum IgE determination for the diagnosis of latex allergy. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28:971-6
- Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe D. Double-blind ,placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: A manual. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82:986-97
- Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy.* 2007; 62:3-10
- Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Estaban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110:304-9

- Breiteneder H, Mills EN. Plant food allergens: structural and functional aspect of allergenicity. *Biotechnol Adv.* 2005; 23: 395-99
- Breiteneder H, Radauer C. A classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:821-30
- Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy.* 1995; 50:623-35
- Burr ML, Merrett TG. Food intolerance. A community survey. *Br J Nutr.* 1983; 49:217-9
- Caballero T, Martin-Esteban M, Garcia-Ara C, et al. Relationship between pollinosis and fruit or vegetable sensitization. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5:218-222
- Caballero T, San-Martin MS, Padial MA, Contreras J, Cabañas R, Barranco P, Lopez-Serrano MC. Clinical characteristics of patients with mustard hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89:166-71
- Castillo R, Delgado J, Quiralte J, Blanco C., Carrillo T. Food hypersensitivity among adult patients: epidemiological and clinical aspects. *Allergol Immunopathol.* 1996; 24: 93-97
- Chua YY, Bremner K, Lakdawalla N, Llobet JL, Kokubu HL, Orange RP, Collins-Williams C. In vivo and in vitro correlates of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1976; 58:299-307
- Clare Mills EN, Jenkins JA, Bannon GA, Plant seed Globulin allergens. En: *Plant food allergens.* Eds. Clare Mills EN and Shewry PR. Blackwell Science, Oxford, UK, 2004. p. 141

- Comité de reacciones adversas a alimentos. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol Inmunol Clin.* 1999; 14:50-62
- Court WE. A history of mustard in pharmacy and medicine. *Pharm Hist (Lond).* 1986; 16:4-7
- Cuesta-Herranz J, Lázaro M, Figueredo E, Igea JM, Umpierrez A, De las Heras M. Allergy to plant-derived fresh foods in a birch- and ragweed-free area. *Clinical and experimental allergy.* 2000; 30: 1411-6
- Cuesta-Herranz J, Lázaro M, Martínez A, Figueredo E, Palacios R, De las Heras M, Martínez J. Pollen allergy in peach-allergic patients: sensitization and cross-reactivity to taxonomically unrelated pollens. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104:688-94
- Díaz-Perales A, Lombardero M, Sánchez-Monge R, García-Selles FJ, Pernas M, Fernández-Rivas M, Barber D, Salcedo G. Lipid-transfer proteins as potential plant panallergens: cross-reactivity among proteins of *Artemisia* pollen, *Castanea* nut and *Rosaceae* fruits, with different IgE-binding capacities. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1403-10
- Diccionario de botánica. Dr. P.Font Quer. Ed Labor S.A., 1977
- Domínguez J, Cuevas M, Ureña V, Muñoz T, Moneo I. Purification and characterization of an allergen of mustard seed. *Ann Allergy.* 1990; 64:352-7
- Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot, and potato in children with birch pollen allergy. *Allergy.* 1983; 38: 167-72
- Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy.* 2006; 61:461-76

- Eriksson NE, Formgren H, Svenonius E. Food hypersensitivity in patients with pollen allergy. *Allergy*. 1982; 37:437-43
- Fernández-Rivas M. Alergia a frutas de la familia Rosaceae y polinosis. Estudio de alergenidad y comunidad antigénica (Tesis doctoral). Universidad de Alcalá de Henares, 1995
- Fernández-Rivas M. Alergia a frutas y hortalizas. En: *Alergia a alimentos*. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Ediciones médicas S.L. 2004; 143-68
- Fernandez-Rivas M, van Ree R, Cuevas M, Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 728-33
- Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from the gene to the clinic. *Allergy*. 2004; 59:243-67
- Figueredo E, Cuesta-Herranz J, De-Miguel J, Lázaro M, Sastre J, Quirce S, Lluch-Bernal M, De las Heras M. Clinical characteristics of melon (*Cucumis melo*) allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91:303-8
- Figueroa J, Blanco C, Dumpierrez AG, Almeida L, Ortega N, Castillo R, Navarro L, Perez E, Gallego MD, Carrillo T. Mustard allergy confirmed by double-blind placebo-controlled food challenges: clinical features and cross-reactivity with mugwort pollen and plant-derived foods. *Allergy*. 2005; 60: 48-55
- Fiorini G, Rinaldi G, Bigi G, Sironi D, Cremonini LM. Symptoms of respiratory allergies are worse in subjects with coexisting food sensitization. *Clin Exp Allergy*. 1990; 20: 689-92
- Flinterman AE, Akkerdaas JH, Knulst AC, van Ree R, Pasmans SG. Hazelnut allergy: from pollen-associated mild allergy to severe anaphylactic reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8:261-5

- García-Sellés FJ, Díaz-Perales A, Sánchez-Monge R, Alcántara M, Lombardero M, Barber D, Salcedo G, Fernández-Rivas M. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and *Artemisia* pollen: an in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 128:115-22
- González de la Peña M, Monsalve R, Batanero E, Villalba M, Rodríguez R. Expression in *Escherichia coli* of Sin a 1, the mayor allergen from mustard. *Eur J Biochem.* 1996; 237: 827-32
- González de la Peña M, Villalba M, Garcia-Lopez JR, Rodríguez R. Cloning and expression of the mayor allergen from yellow mustard seeds, Sin a 1. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 190:648
- González Mancebo, E. Alergia a melocotón. Utilidad diagnóstica de su alergeno mayor, Pru p 3, en pruebas cutáneas y en determinación de IgE específica sérica. (Tesis doctoral), Universidad de Alcalá de Henares, 2004
- Hannuksela M, Lahti A. Immediate reaction to fruits and vegetables. *Contact Dermat.* 1977; 3:79-84
- HernándezJ, García-Selles F, Pagán J, Negro J. Hipersensibilidad a frutas y verduras y polinosis. *Allergol Immunopathol.* 1985; 13:197-211
- http://eur_lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:308:0015:0018:EN:PDF (Directive 2003/89/EC of the European Parliament and of the council of November 2003, amending directive 2000/13/EC as regards indication of the ingredients present in foodstuffs. Brussels: European Parliament).
- <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi> (Datos demográficos de la comunidad de Madrid de enero 2006)

- <http://www.polenes.com> (página web oficial del comité de aerobiología de la SEAIC)
- Jensen-Jarolim E, Leitner A, Hirschwehr R, Kraft D, Wüthrich B, Scheiner O, Graf J, Ebner C. Characterization of allergens in Apiaceae spices: anise, fennel, coriander and cumin. *Clin Exp Allergy*. 1997; 27:1299-306
- Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Gender-medicine aspects in allergology. *Allergy*. 2008; 63:610-5
- Joral A, Villas F, Garmendia J, Villareal O. Adverse reactions to food in adults. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1995; 5:47-49
- Jorro G, Morales C, Braso JV, Pelaez A. Mustard allergy: three cases of systemic reaction to ingestion of mustard sauce. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1995; 5: 54-6
- 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; 75:340-2
- Lauer I, Dueringer N, Pokoj S, Foetisch K, Reese G, San Miguel-Moncin M, Malet A, Cistero-Bahima A, Enrique E, Vieths S, Scheurer S. Peanut lipid transfer protein (Ara h 9), expression, characterisation and its biological activity in comparison to the peach LTP, Pru p 3. Abstract, XXVII Congress EAACI, June 2008
- Lázaro Sastre, M. Alergia al melocotón: estudio epidemiológico, clínico e inmunológico. (Tesis doctoral). Universidad de Salamanca, 1997
- Leanizbarrutia I, Muñoz D, Bernaola G et al. Sensibilizaciones cutáneas a mostaza: frecuencia e implicación clínica. *Rev. Esp. Alergol Immunol Clin*. 1988; 3: 113-9

- Leitner A, Jensen-Jarolim E, Grimm R, Wüthrich B, Ebner H, Scheiner O, Kraft D, Ebner C. Allergens in pepper and paprika. Immunologic investigation of the celery-birch-mugwort-spice syndrome. *Allergy*. 1998; 53:36-41
- Lombardero M, García-Sellés FJ, Polo F, Jimeno L, Chamorro MJ, García-Casado G, Sánchez-Monge R, Díaz-Perales A, Salcedo G, Barber D. Prevalence of sensitization to *Artemisia* allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34:1415-21
- López-Torrejón G, Crespo JF, Sánchez-Monge R, Sánchez-Jiménez M, Alvarez J, Rodríguez J, Salcedo G. Allergenic reactivity of the melon profilin Cuc m 2 and its identification as major allergen. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:1065-72.
- Malling HJ. Methods of skin testing.en: Dreborg S, Frew A, eds. Allergen standardization and skin tests. Position paper. *Allergy*. 1993; 48: 55-6
- Mari A, Riecken S, Quarantino D, Zennaro D, Reese G, Petersen A, Vieths S, Becker W Identification of a Lipid Transfer Protein (LTP) in Peanut Extract and Cloning of Two LTP Isoallergens . *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:S212
- Menendez-Arias L, Dominguez J, Moneo I, Rodriguez, R. Epitope mapping of the major allergen of yellow mustard seeds, Sin a 1. *Mol Immunol*. 1990; 27: 143-50
- Menendez-Arias L, Moneo I, Domínguez J, Rodríguez R. Primary structure of the major allergen of yellow mustard (*Sinapis alba* L) seed, Sin a 1. *Eur J Biochem*. 1988; 177:159-66
- Menendez-Arias L, Monsalve R, Gavilanes J, Rodríguez R. Molecular and spectroscopic characterization of a low molecular mass seed storage protein from yellow mustard (*Sinapis alba* L.). *Int J Biochem*. 1987; 10: 899-907

- Mills EN, Breiteneder H. Food allergy and its relevance to industrial food proteins. *Biotechnol Adv.* 2005; 23:409-14
- Mills EN, Jenkins JA, Bannon GA. Plant seed Globulin Allergens. En: *Plant food allergens*. Eds. Clare Mills EN and Shewry PR. Blackwell Science, Oxford, U.K., 2004
- Monreal P, Botey J, Pena M, Marin A, Eseverri JL. Mustard allergy. Two anaphylactic reactions to ingestion of mustard sauce. *Ann Allergy.* 1992; 69:317-20
- Monsalve R, Gonzalez de la Peña M, López-Otín C, Fiandor A, Fernández C, Villalba M, Rodríguez R. Detection, isolation and complete amino acid sequence of an aeroallergenic protein from rapeseed flour. *Clin Exp Allergy.* 1997; 27:833-41
- Monsalve R, Gonzalez de la Peña M, Menendez-Arias L, Lopez-Otin C, Villalba M, Rodriguez R. Characterization of a new oriental-mustard (*Brassica juncea*) allergen, Bra j IE: detection of an allergenic epitope. *Biochem J.* 1993; 293: 625-32
- Moreno J, Mellon F, Wickham M, Bottrill A, Mills E. Stability of the mayor allergen Brazil nut 2S albumin (Ber e 1) to physiologically relevant in vitro gastrointestinal digestion. *FEBS Journal.* 2005; 272:341-52
- Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Maadi F, Fremont S, Guenard L, Croizier A, Kanny G. Prospective study of mustard allergy: first study with double-blind placebo-controlled food challenge trials (24 cases). *Allergy.* 2003; 58: 295-99
- Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin N Am.* 2006; 90: 97-127
- Ortolani O, Ispano M, Ansaloni R, Rotondo F, Incorvaia C, Pastorello EA. Diagnostic problems due to cross-reactions in food allergy. *Allergy.* 1998; 53:58-61
- Osborne Y. B. *The vegetable proteins*. 1924. Longmans, Green & Co., London.

- Palacín A, Cumplido J, Figueroa J, Ahrazem O, Sánchez-Monge R, Carrillo T, Salcedo G, Blanco C. Cabbage lipid transfer protein Bra o 3 is a major allergen responsible for cross-reactivity between plant foods and pollens. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:1423-9
- Palomares García, O. Proteínas de reserva de mostaza amarilla y de 1,3- β -glucanasa de polen de olivo como modelos de estudio de proteínas alergénicas. (Tesis Doctoral.) Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Químicas. Madrid 2005
- Palomares O, Cuesta-Herranz J, Rodríguez R, Villalba M. A recombinant precursor of the mustard allergen Sin a 1 retains the biochemical and immunological features of the heterodimeric native protein. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005; 137:18-26
- Palomares O, Cuesta-Herranz J, Vereda A, Sirvent S, Villalba M, Rodríguez R. Isolation and Identification of an 11S globulin as a new major allergen in mustard seeds. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94:586-92
- Palomares O, Monsalve R, Rodríguez R, Villalba M. Recombinant pronapin precursor produced in *Pichia pastoris* displays structural and immunologic equivalent properties to its mature product isolated from rapeseed. *Eur J Biochem.* 2002; 269: 2538-45
- Palomares O, Vereda A, Cuesta-Herranz J, Villalba M, Rodríguez R. Cloning, sequencing and recombinant production of Sin a 2, an allergenic 11S globulin from yellow mustard seeds. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119:1189-96
- Panconesi E, Sertoli A, Fabbri P, Giorgini S, Spallanzani P. Anaphylactic shock from mustard after ingestion of pizza. *Contact Dermatitis.* 1980; 6:294

- Pasini G, Simonato B, Giannattasio M, Germignani C, Curioni A. IgE binding to almond proteins in two CAP-FEIA-negative patients with allergic symptoms to almond as compared to three CAP-FEIA-false-positive subjects. *Allergy* 2000; 55: 955
- Pastorello EA, Pompei C, Pravettoni V, Brenna O, Farioli L, Trambaioli C, Conti A. Lipid transfer proteins and 2S albumins as allergens. *Allergy*. 2001; 56: 45-7
- Pastorello EA, Pravettoni V, Farioli L, Rivolta F, Conti A, Ispano M, Fortunato D, Bengtsson A, Bianchi M. Hypersensitivity to mugwort (*Artemisia vulgaris*) in patients with peach allergy is due to a common lipid transfer protein allergen and is often without clinical expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110:310-7
- Poikonen S, Puumalainen TJ, Kautiainen H, Palosuo T, Reunala T, Turjanmaa K. Sensitization to turnip rape and oilseed rape in children with atopic dermatitis: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 22: 1-4
- Quiralte J, Llanes E, Barral P, Arias de Saavedra JM, Sáenz de San Pedro B, Villalba M, Florido JF, Rodríguez R, Lahoz C, Cárdbaba B. Ole e 2 and Ole e 10: new clinical aspects and genetic restrictions in olive pollen allergy. *Allergy*. 2005; 60:360-5
- Quiralte J, Palacios L, Rodríguez R, Cárdbaba B, Arias de Saavedra JM, Villalba M, Florido JF, Lahoz C. Modelling diseases: the allergens of *Olea europaea* pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17:24-30
- Radauer C, Willeroider M, Fuchs H, Hoffmann-Sommergruber K, Thalhamer J, Ferreira F, Scheiner O, Breiteneder H. Cross-reactive and species-specific immunoglobulin E epitopes of plant profilins: an experimental and structure-based analysis. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36:920-9

- Rance F, Abbal M, Dutau G. Mustard Allergy in children: Clinical Aspects, Specific IgE and Food Challenge about 50 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; Abstract 430
- Rance F, Dutau G, Abbal M. Mustard allergy in children. *Allergy.* 2000; 55: 496-500
- Rance F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food allergens in children. *Arch Pediatr.* 1999; 6: 61-6
- Rance F, Micheau P, Janka D, Abbal M, Söderström. Specific IgE Level and Prediction of Tolerance in Mustard Allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; Abstract 481
- Rance F. Mustard allergy as a new food allergy. *Allergy.* 2003; 58:287-8
- Rodríguez R, Villalba M, Monsalve RI, Batanero E. Alergenos: del estudio molecular a la clínica. *Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15: 114-34
- Rudeschko O, Fahlbusch B, Steurich F, Schlenvoigt G, Jäger L. Kiwi allergens and their cross-reactivity with birch, rye, timothy, and mugwort pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1998; 8:78-84
- Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 805-19
- Sampson HA. Utility of food –specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107:891-6
- Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy.* 2001; 56:1172-9

- Shewry PR, Jenkins JA, Beaudoin F, Mills EN. The Classification, Functions and Evolutionary Relationships of Plant Proteins in Relation to food Allergies. En: Plant food allergens. Eds. Clare Mills EN and Shewry PR. Blackwell Science, Oxford, U.K., 2004. p.24
- Shim YY, Wanasundara JP. Quantitative detection of allergenic protein Sin a 1 from yellow mustard (*Sinapis alba* L.) seeds using enzyme-linked immunosorbent assay. *J Agric Food Chem.* 2008; 56:1184-92
- Shreffler W, Lencer DA, Bardina L, Sampson HA. IgE and IgG4 epitope mapping by microarray immunoassay reveals the diversity of immune response to the peanut allergen, Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 893-9
- Shreffler WG, Beyer K, Chu THH, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:776-82
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:S470-5
- Sirvent S, Palomares O, Vereda A, Castro L, Prado N, Batanero E, Cuesta-Herranz J, Villalba M, Rodríguez R. Sin a 3, an allergenic LTP from yellow mustard seeds: cloning, recombinant production and immunological characterization. Abstract, XXVII Congress EAACI, June 2008
- Subiza J, Jerez M, Jiménez JA, Narganes MJ, Cabrera M, Varela S, Subiza E. Allergenic pollen pollinosis in Madrid. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96:15-23
- Taylor SL, Hefle SL. Food allergen labelling in the USA and in Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6:186-90

- Teuber SS, Peterson WR. Systemic allergic reaction to coconut (*Cocos nucifera*) in 2 subjects with hypersensitivity to tree nut and demonstration of cross-reactivity to legumin-like seed storage proteins: new coconut and walnut food allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103:1180
- Tuft L, Blumstein G. Studies in food allergy. II. Sensitization to fresh fruits: clinical and experimental observations. *J Allergy.* 1942; 13: 574-82
- Valenta R, Kraft D. type I allergic reactions to plant-derived food: A consequence of primary sensitization to pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 893-5
- Vegetalia: Red Temática de Alergia a Alimentos de Origen Vegetal en España. Sin publicar
- Verhoeven D, Goldbohm R, van Poppel G, Verhagen H, van den Brandt P. Epidemiological Studies on Brassica Vegetables and Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention,* 1996; 5: 733-48
- Weber RW. Wild mustard. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97:A6
- Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr CC, Bergmann KE, Niggemann B. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy.* 2004; 59:338-45

ANEXOS

Anexo I.

Cuestionario de alergia a mostaza.

Nombre del paciente: _____ Iniciales: _____

Edad: _____ Número: _____

Sexo: Homb Mujer

Teléfono: _____

NHC: _____ Fecha: _____

1. ALIMENTO/S VEGETALES CON LOS QUE TIENE SÍNTOMAS:

1		6		11	
2		7		12	
3		8		13	
4		9		14	
5		10		15	

2. ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALERGIA:

	Sí	No
rinitis		
asma		
Dermatitis atópica		
Alergia alimentos		

3. ANTECEDENTES PERSONALES DE ALERGIA:

	Sí	No
Dermatitis atópica		
Rinitis extrínseca		
Asma extrínseco		

4. ALERGIA RESPIRATORIA:

a. ¿Tiene alergia al polen?

Sí No

b. ¿Tiene síntomas oculonasales?

Sí, época del año: _____ No

enero	febrero	marzo	abril	mayo	junio	julio	agosto	septiembre	octubre	noviembre	diciembre
-------	---------	-------	-------	------	-------	-------	--------	------------	---------	-----------	-----------

Año de inicio: _____

b. ¿Tiene también asma?

Sí, época del año: _____ No

enero	febrero	marzo	abril	mayo	junio	julio	agosto	septiembre	octubre	noviembre	diciembre
-------	---------	-------	-------	------	-------	-------	--------	------------	---------	-----------	-----------

Año de inicio: _____

c. ¿Ha recibido inmunoterapia?

Sí No

¿Con qué alérgenos?:

gram	olea	Cupresá ceas	platanus	parietaria	Chenoama rantáceas	ácaros	epitelios	hongos
------	------	-----------------	----------	------------	-----------------------	--------	-----------	--------

Duración IT: _____

Ultimo año IT: _____

5. ¿TIENE PROBLEMAS AL CONTACTO CON EL LÁTEX?

Sí Urticaria de contacto dermatitis de contacto RC asma
 No

Alimento: MOSTAZA

Número: _____ NHC: _____

1. ¿Qué tipo de síntomas tiene con este alimento?

a. Síntomas orales

Síndrome de alergia oral

b. Síntomas cutáneos

Urticaria

Angioedema

Urticaria de contacto

c. Síntomas digestivos

Náuseas

Vómitos

Epigastralgia / pirosis

Dolor abdominal

Diarrea

d. Síntomas respiratorios

Asma

Rinoconjuntivitis

e. Anafilaxia

Anafilaxia (dos o más órganos implicados)

AIE (anafilaxia inducida por ejercicio)

Shock anafiláctico

1. A. Clasificar los síntomas:

sólo local

local + sistémico

sólo sistémico

f. Otros síntomas

Explicar: _____

2. Hace cuantos años: _____

3. Tiempo transcurrido desde la última reacción:

Días

Meses

Años

4. ¿Cuánto tiempo tardan los síntomas en aparecer tras la ingesta?

<input type="checkbox"/> < 5 minutos	<input type="checkbox"/> 5-30 minutos	<input type="checkbox"/> 30-60 minutos	<input type="checkbox"/> > 60 minutos
--------------------------------------	---------------------------------------	--	---------------------------------------

5. ¿Ha necesitado alguna vez medicación tras las reacciones?

Sí

En caso afirmativo: antihistamínicos corticoides adrenalina otros

No

6. ¿Ha necesitado alguna vez tratamiento de urgencia u hospitalización tras las reacciones?

Sí

No

7. ¿Qué mínima cantidad necesita ingerir para tener síntomas?

Un bocado

½ pieza o ½ ración

1 pieza o 1 ración

8. Alergeno oculto. ¿Con cuales alimentos o platos preparados ha tenido síntomas?

9. ¿Tiene síntomas con los siguientes alimentos? (rellenar una sola hoja por paciente)

	sí	no	no sabe
Melocotón			
Manzana			
Pera			
Albaricoque			
Ciruela			
Cereza			
Fresa			
Nectarina			
Fresquilla			
Paraguaya			
Níspero			
Membrillo			
Almendra			
Uva			
Kiwi			
Plátano			
Aguacate			
Piña			
Castaña			
Mango			
Pistacho			
Anacardo			
Naranja			
Mandarina			
Limón			
Pomelo			
Higo			
Granada			
Chirimoya			
Coco			
Avellana			
Nuez			
Sésamo			

	sí	no	No sabe
Garbanzo			
Lenteja			
Alubia			
Guisante			
Cacahuete			
Soja			
Alcachofa			
Endivia			
Pipa girasol			
Lechuga			
Manzanilla			
Brécol			
Coliflor			
Mostaza			
Repollo			
Acelga			
Espinaca			
Remolacha			
Ajo			
Cebolla			
Puerro			
Berenjena			
Patata			
Pimiento			
Tomate			
Apio			
Zanahoria			
Calabacín			
Calabaza			
Pepino			
Melón			
Sandía			
Piñón			

Anexo II. Plantilla de pruebas cutáneas.

Nombre paciente:

NH:

Fecha:

	Melocotón
	MOSTAZA (extracto comercial)
	Almendra
	Avellana
	Cacahuete
	Castaña
	Nuez
	Piñón
	Pipas girasol
	Pistacho

	MOSTAZA (extracto propio)
	Sin a 1
	Sin a 2
	Garbanzo
	Judía blanca
	Lenteja
	Soja
	Prick-prick kiwi
	Prick-prick manzana
	HISTAMINA

Nombre:

NH:

			Platanus
	Gramíneas		Artemisia
	Cupressus		Parietaria
	Betula		Plantago
	Olea		Salsola
			Histamina