

Moderador: M. C. López-Serrano

Hospital La Paz. Madrid

M^a C. López-Serrano

Sección de Alergia. Hospital General Universitario "La Paz". Madrid.

SESIÓN DE CONTROVERSIA

CONTROVERSIA EN EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A *ANISAKIS SIMPLEX*

Patología por *Anisakis* en los inicios del siglo XXI

Hasta 1995, la patología por *Anisakis* se diferenciaba en varias formas clínicas, dependiendo de la zona del tracto digestivo afectada:

1. *Luminal*: Adherencia asintomática; se diagnostica al identificar las larvas en el vómito o las heces. En estos casos las larvas mueren en un período de semanas y son expulsadas con las heces¹.

2. *Anisakiasis o Anisakidosis gástrica* causada por larvas en el estadio III; en ella las larvas llegan hasta la submucosa mediante la acción de peptidasas, produciendo cuadros de dolor epigástrico por la reacción de la pared²⁻⁵. Si el parásito no es extraído, evoluciona a:

3. *Anisakiasis subaguda o crónica*. Las larvas pueden atravesar la pared gástrica o intestinal, pudiendo originar granulomas o abscesos, acompañados de eosinofilia, fiebre, diarrea y abdominalgias. Pueden simular cuadros apendiculares, obstrucción y pseudoobstrucción intestinal. Se han descrito cuadros de invasión de otros órganos como pulmón, hígado, bazo y páncreas^{6,7} y casos de poliartritis^{8,9}.

En esos casos de anisakiasis, la IgE y los eosinófilos habían sido implicados en la etiopatogenia de las lesiones locales causadas por la fijación del parásito^{5,10,11}. En un primer contacto, la infestación primaria daría lugar a una reacción inflamatoria crónica leve de la mucosa. Las formas agudas serían ocasionadas por reacciones alérgicas tipos I ó III en el tracto digestivo debidas a una infestación secundaria⁵. Ocasionalmente se habían descrito lesiones maculopapulosas localizadas y urticarias generalizadas en estos pacientes^{5,6,10,11}.

En España eran anecdóticos los casos de anisakiasis hasta 1995¹²⁻¹⁴ habiéndose publicado alrededor de seis casos desde 1991 hasta entonces.

En 1995, los alergólogos españoles llegan a la patología por *Anisakis* como consecuencia de casos de reacciones alérgicas tras consumo de pescado presumiblemente bien cocinado y con hallazgo de pruebas cutáneas e IgE específica a *Anisakis simplex* positivas, según comunicación del equipo del Dr. Fernández de Corres del Hospital de Vitoria, mientras que dicho estudio resultaba negativo para el pescado implicado en la reacción¹⁵⁻¹⁸.

Se produjo un cierto desconcierto sobre qué valor dar a estos test, ya que

empezaban a multiplicarse los casos de pacientes sensibilizados a *Anisakis simplex* que no habían presentado reacción alérgica alguna ni, por supuesto, parasitación previa por *Anisakis simplex*. Para algunos autores la base de la alergia al *Anisakis* estaba en la termoestabilidad de diversos antígenos del parásito que se unirían a la IgE de los pacientes y provocarían síntomas de hipersensibilidad con la ingesta de pescado cocinado.

La Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), realizó un estudio epidemiológico, que, aunque con datos en parte sesgados, colocaba al País Vasco (donde es habitual el consumo de pescado fresco poco hecho, particularmente la merluza) y a Madrid (donde se da un intenso consumo de boquerones crudos en vinagre) a la cabeza estadística de las «sensibilizaciones», y apuntaba a esos pescados como los más frecuentemente implicados.

En 1997, tras observar algunos casos de anafilaxia en los que se confirmó parasitación por *Anisakis simplex*^{19,20} se diseñó un estudio prospectivo en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, que describirá la Dra. Alonso, en el que se practicó gastroscopia a 47 pacientes y se confirmó parasitación en 24, siendo el boquerón en vinagre y en algunos casos la merluza fresca poco hecha los alimentos más frecuentemente implicados^{21,22}.

A partir de estos resultados surge la controversia, ya que la verdadera alergia a proteínas termoestables del *Anisakis simplex* parece menos frecuente de lo presupuesto, y se intuye que la respuesta IgE mediada en la mayoría de los pacientes sensibilizados podría corresponder a contactos transitorios previos con el parásito vivo.

La respuesta inmunológica e inflamatoria al parásito podría explicar la mayor parte de los síntomas y signos de la anisakiasis.

El objetivo de esta sesión de controversia es valorar qué aportaciones *in vitro* e *in vivo* tenemos para llegar a un consenso sobre: ¿Tendremos que cambiar el concepto de Alergia a *Anisakis*?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kliks MM. Anisakiasis in the western United States: four new cases reports from California. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 526-532.
2. Sugimachi K, Inokuchi K, Ooiwa T, Fujino T, Ishii Y. Acute gastric anisakiasis. Analysis of 178 cases. *JAMA* 1985; 253: 1012-1013.
3. Muraoka A, Suehiro T, Fujii M, et al. Acute gastric anisakiasis: 28 cases during the last 10 years. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2362-2365.

4. Kakizoe S, Kakizoe H, Kakizoe K, Kakizoe Y, Maruta M, Kakizoe T, Kakizoe S. Endoscopic findings and clinical manifestation of gastric anisakiasis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 761-763.
5. Asaishi K, Nishino C, Ebata T, Totsuka M, Hayasaka H, Suzuki T. Studies on the etiologic mechanism of anisakiasis. 1) Immunological reactions of digestive tract induce by *Anisakis larvae*. *Gastroenterol Jpn* 1980; 15: 120-127.
6. Ishikura H, Kikuchi K, Nagasawa K, Ooiwa T, Takamiya H, Sato N, Sugane K. Anisakidae and anisakidosis. *Prog Clin Parasitol* 1993; 3: 43-102.
7. Bource P, Paugam A, Petithory JC. Anisakidosis: report of 25 cases and review of the literature. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1995; 18: 75-84.
8. Arenal Vera JJ, Marcos Rodríguez JL, Borrego Pintado MH, Bowakin Dib W, Castro Lorenzo J, Blanco Álvarez JI. Anisakiasis aguda como causa de apendicitis aguda y cuadro reumatológico: primer caso en la literatura médica. *Rev Esp Enferm Dig* 1991; 79: 355-358.
9. Fabresse FX, Essioux H, Meiran M, Larroque P, Celton H. Polyarthrite de l'anisakiase. Première cas. *Press Med* 1984; 13: 1004-1008.
10. Miyazato T. Studies on the eosinophilic granuloma formation in parasitic infections with special reference to the experimental gastric anisakiasis. *Med J Kuiki Univ* 1980; 5: 157-180.
11. Iglesias R, Leiro J, Ubeira FM, Santamarina MT, San Martín ML. *Anisakis simplex*: antigen recognition and antibody production in experimentally infected mice. *Parasite Immunol* 1993; 15: 243-250.
12. Mira Gutiérrez J, García Martos P, Hilario Madrid LM, Rodríguez Iglesias MA. Anisakiasis, una parasitosis emergente en nuestro medio. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 51-54.
13. Acebes Rey JM, Fernández Orcajo P, Díaz González G, et al. Dos casos de anisakiasis en el hospital Del Rio Hortega. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88: 59-60.
14. Canut Blasco A, Labora Loriz A, De Torre Ramírez JL, Romero Ramírez JA. Anisakiasis gástrica aguda causada por insuficiente cocción en microondas. *Med Clin* 1996; 106: 317-318.
15. Kasuya S, Hamano H, Izumi S. Mackerel induced urticaria and *Anisakis*. *Lancet* 1990; 335: 665.
16. Audicana MT, Fernández de Corres L, Muñoz D, et al. Recurrent anaphylaxis caused by *Anisakis simplex* parasitizing fish. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 558-560.
17. Del Pozo MD, Moneo I, Fernández de Corres L, Audicana T, Muñoz D, Fernández E, Navarro JA, García M. Laboratory findings in *Anisakis simplex* allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 977-984.
18. Moreno-Ancillo A, Caballero MT, Cabañas R, Contreras J, Martín Barroso JA, Barranco P, López Serrano MC. Allergic reactions to *Anisakis simplex* parasitizing sea food. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 246-250.
19. Alonso A, Daschner A, Moreno-Ancillo A. Anaphylaxis with *Anisakis simplex* in gastric mucosa. *N Engl J Med* 1997; 337: 350-351.
20. Daschner A, Alonso-Gómez A, Mora C, Moreno-Ancillo A, Villanueva R, López Serrano MC. Anisakiasis gastroalérgica con parasitación masiva. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1997; 12: 3 70-72.
21. Daschner A, Alonso-Gómez A, Cabañas R, Suárez de Parga JM, López Serrano MC. Gastroalérgica anisakiasis: borderline between food allergy and parasitic disease: clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 176-181.
22. López Serrano MC, Alonso-Gómez A, Daschner A, Moreno-Ancillo A, Suárez de Parga JM, Caballero T, et al. Gastro-alérgica anisakiasis: findings in 22 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 (in press).

A. Alonso Gómez,
 M^a C. López-Serrano,
 A. Moreno Ancillo,
 A. Daschner,
 J. Suárez de Parga
 Ciudad Sanitaria La Paz.
 Madrid.

Diagnóstico clínico y manejo

INTRODUCCIÓN

El *Anisakis simplex* (As) es un parásito helminto incluido en la clase de los nematodos. El primer caso descrito de parasitación fue en 1876, año en el que Leuckart comunicó el primer caso en humanos en un niño groenlandés y en 1960 se identificó el agresor como larva en estadio III de As¹⁻³.

El ciclo vital es bien conocido e incluye crustáceos del plancton que ingieren los huevos de los gusanos adultos, que son eliminados al mar con las heces de los mamíferos marinos; el ciclo continúa al ser ingerido el plancton por un pez o crustáceo y se completaría al alimentarse los mamíferos marinos con los pescados infectados¹⁻³.

La anisakiasis es la enfermedad causada por la parasitación del hombre por larvas en tercer estadio de *Anisakis simplex* al ingerir pescados parasitados poco cocinados o crudos como ahumados, semiconservas, en vinagre, ceviche y otras especialidades de pescado crudo⁴.

El hombre es un hospedador aberrante ya que la larva no consigue completar su ciclo vital y alcanzar la madurez sexual.

Las formas clínicas son variadas y pueden afectar a diversos órganos:

- Forma luminal: existe una adherencia a la mucosa de forma asintomática y las larvas mueren en semanas y son expulsadas por las heces⁵.

- Anisakiasis gástrica: causadas por larvas en estadio III y se manifiestan con síntomas digestivos produciendo cuadros de dolor epigástrico, pues por acción de peptidasas, pueden llegar hasta la submucosa^{6,7}.

- Anisakiasis subaguda o crónica: cuando el parásito no es extraído, puede evolucionar a cuadros clínicos que simulen diverticulitis, apendicitis o ileitis, con dolor abdominal y alteraciones del ritmo intestinal simulando un cuadro obstructivo^{8,9}. Por la capacidad del parásito de producir proteasas pueden perforar la pared intestinal y provocar cuadros peritoneales.

- Formas extraintestinales: con hallazgos de larvas en hígado y bazo¹⁰.

- Formas extradigestivas: con hallazgos en pulmón, articulaciones, etc.¹¹

- Síntomas alérgicos: en forma de urticaria, angioedema o anafilaxia que suelen acompañar a los síntomas digestivos y que hemos definido como anisakiasis gastroalérgica¹⁶⁻²⁴. Estos síntomas alérgicos se habían descrito ocasionalmente en algunos pacientes diagnosticados de anisakiasis gástrica¹².

En 1995 se describe la alergia al *Anisakis simplex*, en pacientes con síntomas alérgicos tras la ingesta de pescado presumiblemente bien cocinado, y con pruebas cutáneas e IgE específica positiva a As y negativas al pescado implicado en la reacción¹³⁻¹⁵, basada en la termoestabilidad de los antígenos del parásito que serían capaces de unirse a la IgE de los pacientes y provocar síntomas de hipersensibilidad con la ingestión de pescado cocinado^{13,14}.

En este momento, hubo cierto desconcierto pues se dispararon los casos de pacientes sensibilizados sin reacción previa, en los que no se sabía qué valor dar a las pruebas cutáneas y qué recomendación dietética seguir.

En 1997, tras la aparición de diversos casos de anafilaxia en distintos hospitales de Madrid en los que se confirmó la parasitación¹⁶, decidimos realizar un estu-

dio prospectivo de pacientes con síntomas tras la ingesta de pescado. Con este trabajo hemos obtenido evidencias sobre la importancia de la parasitación en la alergia al As¹⁶⁻²⁴.

MATERIAL Y MÉTODOS

Incluimos, durante 18 meses, pacientes adultos que acudían a urgencias de nuestro hospital con síntomas alérgicos: urticaria, angioedema, broncoespasmo, y/o anafilaxia, acompañados o no de síntomas digestivos; náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o epigástrico; pero con el antecedente de la ingesta de cualquier tipo de pescado en las últimas 24 horas.

Se realizó:

1. Anamnesis detallada sobre el tipo de pescado ingerido y el tiempo transcurrido desde la ingesta hasta la aparición de síntomas.

2. Pruebas cutáneas: con As (laboratorio IPI) a 10 mg/ml, con el pescado implicado en la reacción y con merluza, anchoa, atún, bacalao, gamba, lenguado y calamar.

3. Gastroscoopia: a los pacientes en los que los síntomas digestivos persistían a las 8 horas, que es el tiempo de ayuno que se necesita para el vaciamiento gástrico y la adecuada visualización del parásito.

4. Test *in vitro*: IgE total e IgE específica frente e a As y frente al pescado implicado en la reacción, determinación que se repitió al mes.

5. Análisis estadístico: utilizando el programa estadístico SPSS SV.

6. Provocación con larvas no infectivas de As: se obtuvieron larvas de As de bacaladillas con un tamaño mayor de 2 cm, que nuestro servicio de Microbiología identificó como larvas en tercer estadio de *Anisakis simplex*; las congelamos en cápsulas más de 48 horas a -20° para hacerlas no infectivas. En una primera fase excluimos a los pacientes que habían presentado clínica de anafilaxia, pero fueron incluidos en la 2ª fase llegando a tomar hasta 20 larvas en el mismo día con la siguiente pauta: placebo, 4, 6 y 10 parásitos con intervalos de una hora y tras obtener su consentimiento escrito.

RESULTADOS

De los 120 pacientes incluidos, 96 presentaron pruebas cutáneas y/o Ig E específica positiva frente a As.

Los datos se detallan en la Tabla I.

Según los criterios de inclusión para la realización de

Tabla I.

Pacientes sensibilizados As	96
Sexo	51 M 45 H
Edad media	46.6 años (rango 17-85)
Pescado implicado	78 anchoas crudas, 9 merluza, 2 bacalao crudo, 6 otros
Síntomas alérgicos	63 U/AE, 27 Afx, 6 no
Síntomas digestivos	67 Ep, 19 D, 60 V, 14 no
Latencia de aparición de síntomas alérgicos	286 minutos
Latencia de aparición de síntomas digestivos	257 minutos
Pruebas cutáneas As	Todos positivas
Pruebas cutáneas e IgE al pescado implicado	Negativas en 95, 1 positivo a calamar
Media geométrica inicial de IgE total	143.6 ku/l (9-1536 ku/l)
Media geométrica inicial de IgE As	20.6 ku/l (2.14-100 ku/l)
Media geométrica el día 30 de IgE total	423.9 ku/l (26-15258 ku/l)
Media geométrica el día 30 de IgE As	51.4 ku/l (1.4-100 ku/l)

As: *Anisakis simplex*

M: mujer; H: hombre

Ep: epigastralgia, V: vómitos, D: diarrea, U/AE: Urticaria/angioedema, Afx: Anafilaxia.

No: sin síntomas.

la gastroscopia dividimos a los pacientes en tres grupos: el primero que llamamos G +, fue en el que se detectó una o más larvas de As, el grupo G- fue en el que se realizó gastroscopia pero no se detectó ninguna larva y el tercer grupo No-G fue en el que los pacientes no reunían criterios para su realización.

Los datos se pueden ver en la tabla II.

En este momento realizamos el análisis estadístico, comparando en primer lugar los dos grupos a los que se realizó la endoscopia sin obtener diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, latencia de aparición de síntomas y media geométrica de IgE total y específica para As, además hubo en los dos grupos un aumento estadísticamente significativo de los parámetros *in vitro* al mes. Fueron frecuentes los hallazgos de erosiones en mucosa gástrica en los pacientes en los que no se detectó ninguna larva, que podían haber sido debidos a parásitos que ya se han soltado y eliminado.

El grupo G + y G- se comporta de manera similar, en unos se visualiza el nematodo y en otros probablemente ya se haya soltado.

En segundo lugar comparamos los pacientes a los que se

Tabla II.

	G+	G -	No-G
Total	24 pacientes	23 pacientes	49 pacientes
Sexo	14 M 10 H	12 M 11 H	25 M 24 H
Edad media	48 años	41.6 años	50.4 años
Pescado implicado	20 anchoas crudas, 4 merluza	21 anchoas crudas, 1 merluza, 1 atún plancha	37 anchoas crudas, 4 merluza, 2 bacalao crudo, 6 otros
Síntomas alérgicos	11 U/AE, 9 Afx, 4 No	17 U/AE, 5 Afx, 1 No	35 U/AE, 13 Afx, 1 No
Síntomas digestivos	22 Ep, 8 D, 16 V	15 Ep, 8 D, 18 V, 2 No	30 Ep, 3 D, 26 V, 12 No
Latencia de aparición de síntomas alérgicos	299 minutos	287 minutos	272 minutos
Latencia de aparición de síntomas digestivos	186 minutos	300 minutos	286 minutos
Pruebas cutáneas As	Todos +	Todos +	Todos +
Pruebas cutáneas e IgE al pescado implicado	Todos -	Todos -	1 positivo a calamar, 48 -
Media geométrica inicial de IgE total	121.5 ku/l (9-1277 ku/l)	131.2 ku/l (24-663 ku/l)	178.2 ku/l (19-1536 ku/l)
Media geométrica inicial de IgE As	21.5 ku/l (2.16-100 ku/l)	16.3 ku/l (2.16-100 ku/l)	24 ku/l (2.14-100 ku/l)
Media geométrica el día 30 de IgE total	482.2 ku/l (26- 15258 ku/l)	374.6 ku/l (48-1426 ku/l)	415 ku/l (53-3853 ku/l)
Media geométrica el día 30 de IgE As	72.2 ku/l (4.5-100 ku/l)	43.8 ku/l (4.44-100 ku/l)	38.4 ku/l (1.4-100 ku/l)

As: *Anisakis simplex*

M: mujer; H: hombre

Ep: epigastralgia, V: vómitos, D: diarrea, U/AE: Urticaria/angioedema, Afx: Anafilaxia.

No: sin síntomas.

realizó la endoscopia (G+ y G-), con los que no se realizó (no-G), obteniéndose un análisis estadístico similar. Quizás en alguno de los pacientes del grupo no-G el As no sea el responsable de los síntomas en ese momento, pues cuantificamos un menor aumento de la IgE al mes y los resultados positivos obtenidos pueden ser debidos a sensibilizaciones previas.

Provocación

Tras analizar todos los datos y tener en cuenta que:

- El pescado crudo o poco cocinado estaba implicado en la mayor parte de las reacciones, 89 de 96 pacientes.
- La parasitación se confirmó en un elevado número de casos.
- Nuestros pacientes demandaban comer pescado.
- A pesar de las transgresiones y del gran número de pescados parasitados que tenemos en nuestros mercados, se presentan pocas reacciones.

Por lo anterior expuesto, decidimos provocar a nuestros pacientes con larvas no infectivas de As, para descartar la alergia a proteínas termoestables del parásito.

Provocamos a 25 pacientes de 96, 5 en una primera fase y 22 en una segunda (incluyendo 7 anafilaxias), tolerando todos perfectamente las larvas no infectivas. Permitiéndoles a partir de entonces comer pescado congelado o cocinado, que llevan tolerando más de 3 años sin problemas.

DISCUSIÓN

La anisakiasis gastroalérgica es una enfermedad recientemente descrita, consecuencia de la ingestión de pescado crudo o poco cocinado, los pacientes desarrollan síntomas alérgicos y/o digestivos al ingerir pescado contaminado con larvas en tercer estadio de As; el diagnóstico incluye: una anamnesis detallada, gastroscopia, pruebas cutáneas e IgE específica frente a As y al pescado implicado en la reacción y en ocasiones una provocación con larvas no infectivas de As¹⁶⁻²⁵.

Incluimos 96 pacientes obteniendo el hallazgo de un parásito en 24 y en el resto en un gran número de casos, hallazgos sugestivos de su anterior presencia. En 89 se recogió el antecedente de la ingesta de pescado crudo o poco hecho. En cuanto a la latencia de aparición de síntomas encontramos una media de entre 3 y 4 horas, por lo que una anamnesis precoz detallada nos ayudó a detectar el alimento supuestamente causante, pues en esas horas posteriores se han podido ingerir otros alimentos o medicamentos que dificulten el diagnóstico.

El aumento de la IgE total y específica frente a As al mes fue estadísticamente significativa en todos los grupos, como sucede en otras parasitaciones agudas²².

Ante la sospecha del que el parásito vivo fuera el responsable de las reacciones, se diseñó una provocación con

parásitos no infectivos, que realizamos a 25 pacientes incluyendo 7 con clínica de anafilaxia. En todos fue negativa.

Al comprobar la buena tolerancia de estos pacientes, al resto de pacientes del estudio se les permitió comer pescado congelado y cocinado que llevan tolerando al menos 2 años sin problemas.

A la vista de los resultados obtenidos en este estudio, en el que los pacientes toleran perfectamente pescado con larvas no infectivas, se decidió en el Servicio de Alergia de La Paz dar como recomendación a cualquier paciente con una reacción compatible con una anisakiasis gastroalérgica (síntomas alérgicos y/o digestivos, tras la ingesta de pescado crudo o poco cocinado), prohibir la ingesta de pescado crudo o poco cocinado permitiendo comer pescado congelado al menos 48 horas a -20° y cocinado a 60° 10 minutos.

La respuesta inmunológica e inflamatoria al parásito podría explicar la mayor parte de los síntomas y signos clínicos en la anisakiasis. El parásito se ayuda de proteasas para fijarse en la mucosa gastro-intestinal. Posiblemente, factores locales tales como lesiones previas de la mucosa, alteraciones de la motilidad gastrointestinal o pH del medio influyan tanto en la capacidad de fijación como en el tiempo de duración de la misma e incluso en la posibilidad, más remota pero descrita, de una penetración. Una vez fijado a la submucosa, la secreción de proteínas por el parásito pone en marcha la respuesta defensiva del rico tejido linfoide digestivo. El tipo de respuesta antiparasitaria en este caso es predominantemente TH2. Así, el patrón de expresión de citoquinas como IL4, IL5 implica la atracción de eosinófilos y la hiperplasia del tejido mastoideo intestinal, así como la estimulación para producción de IgE, con la consiguiente elevación de IgE total y específica para el parásito. El alérgeno mayor del As, Ani s 1, está presente en la glándula excretora, por lo que parece que el parásito debe estar en contacto con la mucosa digestiva para desarrollar síntomas de hipersensibilidad²⁶.

En estos últimos años, en el Hospital de La Paz hay diagnosticados más de 500 pacientes de hipersensibilidad a As y todos comen pescado en las condiciones recomendadas siendo bien tolerado, por lo que proponemos el siguiente algoritmo diagnóstico:

1º: Ante un paciente que desarrolla síntomas con pescado: anamnesis detallada sobre el modo de cocinado (no descartar una AGA por el que paciente asegure que estaba bien cocinado) y sobre la presencia de síntomas alérgicos y digestivos (a veces los síntomas digestivos son leves y sólo preguntando sobre su existencia los pacientes los refieren).

2º: Si existe la posibilidad de tratar al paciente en el momento de la reacción y presenta síntomas digestivos,

dejar transcurrir unas 8 horas que es el tiempo que se necesita para un adecuado vaciamiento gástrico y visualización del parásito. Si a pesar de las 8 horas persisten los síntomas digestivos, sería conveniente realizar una gastroscopia como tratamiento de la fase aguda y para evitar una posible cronificación.

3º: Estudio alérgico con pruebas cutáneas e IgE frente a As y el pescado implicado en la reacción.

4º: Recomendación dietética: a la vista de nuestra experiencia con más de 500 pacientes estudiados, recomendamos permitir ingerir pescado congelado o bien cocinado en las condiciones antes expuestas, a los pacientes con síntomas con pescado crudo o poco cocinado, prohibiendo los pescados crudos, ahumados, marinados, cocinados en microondas, rebozados, a la plancha o fritos si no están previamente congelados.

5º: En el caso de que existan dudas sobre la posible viabilidad del parásito en el pescado implicado, o que se trate de pacientes que llevan años sin comer pescado, recomendamos realizar una provocación con larvas no infectivas, que resulta sencilla y que con gran probabilidad será negativa.

6º: A todos los pacientes en los que se detecta una prueba cutánea positiva o IgE específica frente a As, en el contexto del estudio de una urticaria o anafilaxia, se recomiendan los mismos consejos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Thiel PH. Anisakis. *Parasitology* 1960; 53: 16.
2. Van Thiel PH, Kuipers FC, Roskam RT. A nematode parasitic to herring causing acute abdominal syndromes in man. *Trop Geogr Med* 1962; 2: 97-113.
3. Gibson DI. The systematics of Ascaridoid Nematodes. A current assessment. En Stone AR, Platt HM, Khalil LF des. *Concepts in nematode systematics*. London: Academic press, 1983; 321-338.
4. Pereira Buena JM. Algunos aspectos de la epidemiología y prevención de la anisakiasis. Revisión de biología del parásito; anisakiasis, diagnóstico, tratamiento, estudio de prevalencia de parasitación de las especies de pescado de consumo en nuestro país y normativa sanitaria. Eds: Conserjería de Sanidad y Bienestar Social. Junta de Castilla y León (Government of Castile, Spain). Valladolid. 1992, 1-56.
5. Kliks MM. Anisakiasis in the western United States: four new cases reports from California. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 526-532.
6. Sugimachi K, Inokuchi K, Ooiwa T, Fujino T, Ishii Y. Acute gastric Anisakiasis. Analysis of 178 cases. *JAMA* 1985; 253: 1012-1013.
7. Kakizoe S, Kakizoe H, Kakizoe K, Kakizoe Y, Maruta M, Kakizoe T, Kakizoe S. Endoscopic findings and clinical manifestation of gastric Anisakiasis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 761-763.
8. Matsui K, Lida M, Kimura M, et al. Intestinal Anisakiasis: Clinical and radiologic features. *Radiology* 1985;157: 299-302.
9. Appleby D, Kapoor W, Karpf M et al. Anisakiasis nematode infestation producing small bowel obstruction. *Ach Surg* 1982; 117: 836-840.

10. Sakanari JA, Mckerrow JH. Anisakiasis. Clin Microbiol Rev 1989; 2: 278-284.
11. Arenal Vera JJ, Marcos Rodríguez JL, Borrego Pintado MH, Bowakin Dib W, Castro Lorenzo J, Blanco Álvarez JI. Anisakiasis aguda como causa de apendicitis aguda y cuadro reumatológico: primer caso en la literatura médica. Rev Esp Enf Digest 1991; 79: 355-358.
12. Asaishi K, Nishino C, Totsuka M, Hayasaka H, Suzuki T. Studies on the etiologic mechanism of anisakiasis. 2) Epidemiologic study of inhabitants and questionnaire survey in Japan. Gastroenterol Jpn 1980; 15: 128-134.
13. Kasuya S, Hamano H, Izumi S. Mackerel induced urticaria and anisakis. Lancet 1990; 335:665.
14. Audicana MT, Fernández de Corres L, Muñoz D, et al. *Anisakis simplex* a new sea-food allergen. Allergy 1995; 50 (sup 26): 127.
15. Moreno-Ancillo A, Caballero MT, Cabañas R, Contreras J, Martín Barroso JA, Barranco P, López Serrano MC. Allergic reactions to *Anisakis simplex* parasitizing sea food. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 246-250.
16. Alonso A, Daschner A, Moreno-Ancillo A. Anaphylaxis with *Anisakis simplex* in gastric mucosa. N Engl J Med 1997; 337: 350-351.
17. Daschner A, Alonso-Gómez A, Mora C, Moreno Ancillo A, Villanueva R, López Serrano MC. Anisakiasis gastro-alérgica con parasitación masiva. Rev Esp Alergol Inmunol Clín 1997; 12: 370-372.
18. Alonso-Gómez A, Daschner A, Moreno-Ancillo A, Barranco P, Suárez de Parga JM, López Serrano MC. Características clínicas en Anisakiasis Gastroalérgica. Revista Portuguesa de Inmunología, 1997; 5, abstract 6.
19. Daschner A, Alonso-Gómez A, Moreno-Ancillo A, Barranco P, Suárez de Parga JM, López Serrano MC. Evolución analítica en Anisakiasis Gastroalérgica. Revista Portuguesa de Inmunología 1997; 5, abstract 7.
20. Daschner A, Alonso-Gómez A, Caballero T, Barranco P, Suárez de Parga JM, López Serrano MC. Gastric Anisakiasis: an underestimated cause of acute urticaria and angioedema. Br J Dermatol 1998; 139: 822-882.
21. Daschner A, Alonso-Gómez A, Cabañas R, Suárez de Parga JM, López Serrano MC. Gastroallergic anisakiasis: borderline between food allergy and parasitic disease: Clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by *Anisakis simplex*. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 176-181.
22. Daschner A, Alonso-Gómez A, Caballero T, Suárez de Parga JM, López Serrano MC. Usefulness of early serial measurement of specific and total immunoglobulin E in the diagnosis of gastroallergic anisakiasis. Clin Exp Allergy 1999; 29: 1260-1264.
23. López Serrano MC, Alonso-Gómez A, Daschner A, Moreno-Ancillo A, Suárez de Parga JM, Caballero T, Barranco P, Cabañas R. Gastroallergic anisakiasis: findings in 22 patients. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15:503-506.
24. Alonso A, Moreno-Ancillo A, Daschner A, López Serrano MC. Dietary Assessment in five cases of allergic reactions due to gastroallergic anisakiasis. Allergy 1999; 54: 517-520.
25. López Serrano M^a C, Alonso-Gómez A, Moreno-Ancillo A, Daschner A, Suárez de Parga J. Anisakiasis gastroalérgica: Hipersensibilidad inmediata debida a parasitación por *Anisakis simplex*. Alergol Inmunol Clín 2000; 15: 230-236.
26. Moneo I, Caballero ML, Gómez F, Ortega E, Alonso MJ. Isolation and characterization of a major allergen from the fish parasite *Anisakis simplex*. J Allergy Clin Immunol 2000; 106 (1Pt): 177-182.

M. Audicana

Servicio de Alergología
e Inmunología.
Hospital Santiago Apóstol.
Vitoria - Gasteiz.

Controversia en el diagnóstico de alergia a *Anisakis*: Diagnóstico clínico y manejo

INTRODUCCIÓN

En el contexto de la infestación gastrointestinal por *Anisakis simplex*, en 1989 se describieron los primeros cuadros de urticaria y ya en 1990 Kasuya y colaboradores sugieren que este parásito debería considerarse como un factor etiológico más a descartar en las reacciones alérgicas inducidas por pescado. Más recientemente, a partir de 1994 *Anisakis simplex* ha sido identificado como una causa de reacciones alérgicas mediadas por anticuerpos IgE.

Diversos estudios muestran la elevada frecuencia de parasitación de los pescados de consumo habitual. Las larvas en estadio L3 pueden observarse, enrolladas en espiral plana, en músculo y vísceras de los pescados o cefalópodos. Morfológicamente el cuerpo de *Anisakis simplex* es cilíndrico, blanquecino y de unos 30 mm de longitud, sin embargo cuando lo observamos “encapsulado” en la musculatura de los peces varía su aspecto adquiriendo en ocasiones un color pardo.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MANEJO

A continuación puede observarse el protocolo diagnóstico solicitado por la Sociedad Española de Alergia que fue elaborado con la colaboración de la Dra. M^a Dolores del Pozo y patrocinado por Glaxo.

En nuestro Servicio es el protocolo que seguimos, exceptuando el test de exposición, práctica controvertida por el momento, que completará la Dra. Alonso en su exposición.

HISTORIA CLÍNICA

Una historia clínica es importante en alergia alimentaria porque puede generar problemas tanto por exceso como por defecto. En los adultos, que son la población básicamente afectada por esta patología, si sobrediagnosticamos podemos dar lugar a desórdenes alimentarios, problemas psicosociales y familiares, mientras que si infradiagnosticamos podemos poner en riesgo la vida del paciente.

Estudios de exposición doble ciego sólo confirman el 40% de las historias referidas en relación con la toma de alimentos. Unos pocos alimentos son los responsables del 80 al 90% de los casos de alergia (huevo, leche, frutos secos, soja, pescado y marisco en adultos). La historia clínica tiene más valor predictivo positivo cuando sólo hay 1 alimento implicado.

Items a tener en cuenta en este caso son:

1. alimento sospechoso y cantidad ingerida
2. tipo de pescado: especie, región ingerida congelado vs fresco crudo, encurtido, marinado, salazón, ahumado, cocinado, enlatado
3. intervalo de tiempo transcurrido entre la comida y reacción
4. ¿síntomas similares en ocasiones previas?
5. otros factores: ejercicio, alcohol, gastroerosivos, patología gastrointestinal
6. intervalo de tiempo desde la última reacción.

Anisakis simplex puede inducir tres cuadros clínicos bien diferenciados:

a) Anisaquidosis: infestación del tracto digestivo humano por larvas de la familia *Anisakidae*. Se adquiere tras ingerir pescados o cefalópodos crudos o sometidos a procesos que no alteran la vida de las larvas. El término anisaquiasis hace referencia a la infestación por larvas del género *Anisakis*. Las formas de presentación más frecuentes, dependiendo de la parte de tubo digestivo afectada, son la forma gástrica e intestinal. Suele cursar con intenso dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, etc, horas después de la ingesta del pescado parasitado. Ocasionalmente se describen localizaciones ectópicas³.

b) Alergia a *Anisakis simplex*: reacción de hipersensibilidad tipo I que se produce en sujetos sensibilizados frente al parásito tras ingerir pescados o cefalópodos contaminados⁴. El cocinado del pescado no previene de estas reacciones puesto que se ha demostrado la termoestabilidad de los alérgenos.

Aunque urticaria y angioedema son la forma de presentación más frecuente la anafilaxia (afectación de más de un órgano diana) se describe en más del 20% de los pacientes⁵⁻⁸. *Anisakis simplex*, se ha demostrado en el País Vasco como un alérgeno “alimentario” tan relevante como otros de sospecha habitual (rosáceas, frutos secos y mariscos)⁸.

c) Anisakiasis gastroalérgica: Cuadro de anisakiasis asociado a reacción de hipersensibilidad tipo I por sensibilización, IgE mediada, frente a alérgenos del parásito vivo. Cursa con sintomatología alérgica y digestiva. Se produce tras ingerir de pescados o cefalópodos crudos o sometidos a procesos que no alteran la viabilidad de las larvas⁹⁻¹¹.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS CLÁSICAS: PRICK TEST E IGE ESPECÍFICA

Diferentes estudios muestran una elevada frecuencia de sensibilización frente *Anisakis simplex* (detección de anticuerpos IgE específicos) sin relevancia clínica en sujetos que toleran habitualmente el pescado⁸. Según el estudio multicéntrico realizado en nuestro país, la prevalencia de sensibilización, entre sujetos que han sufrido un episodio de urticaria/ angioedema o anafilaxia es del 38% y del 13% entre aquellos que nunca han sufrido esta sintomatología. En nuestra casuística obtuvimos un 13% de sensibilizados entre los Donantes del Banco de Sangre con media de IgE específica de 7,9 kU/l⁸. Sin embargo cuando analizamos los casos de anafilaxia, vemos que la media de IgE es de 60,4 kU/l y sólo 3/62 pacientes presentan niveles de IgE menores de clase 4¹².

La cuestión de los pacientes “sensibilizados” plantea varias hipótesis explicativas, la más plausible la reactividad cruzada, sin embargo si consideramos que la mayoría de nuestros pacientes se mueve en una franja de edades comprendida entre los 40 y 60 años y además entre un 30 a un 80% del pescado que consumen está contaminado por *Anisakis* ¿es lo ideal que nuestros pacientes sensibilizados sigan consumiendo esas larvas? En un 30% de nuestros pacientes con anafilaxia se ha constatado que tomaban AINEs o padecían enfermedades digestivas concomitantes, la pregunta es ¿estos pacientes el día anterior al episodio eran pacientes sensibilizados exclusivamente y al coincidir los dos hechos desarrollaron el cuadro?

¿QUÉ ES PESCADO CRUDO O POCO COCINADO?

Consideramos en un mismo grupo al pescado crudo y poco cocinado por la posibilidad de albergar larvas vivas. Se

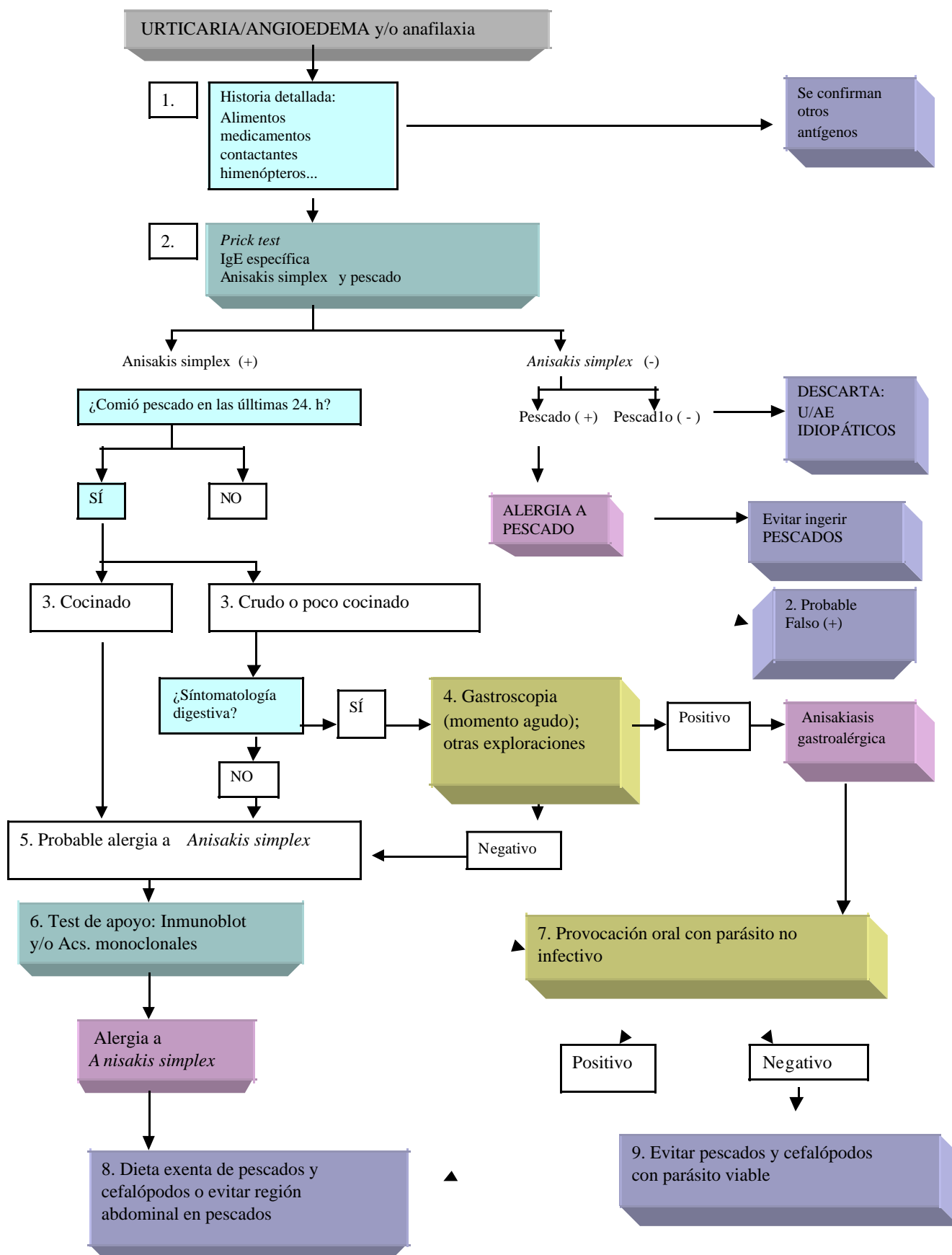


Fig. 1.

considera sin embargo suficientemente cocinado cuando es sometido a procesos que destruyen la capacidad infectiva de las larvas.

Las medidas más eficaces para que las larvas mueran son el congelado rápido a -20°C durante más de 24 horas y el cocinado a temperaturas superiores a 60°C . Se ha comprobado que las larvas presentes en el pescado sobreviven pocos minutos a temperaturas cercanas a los 50°C y se inactivan en menos de 1 minuto si la temperatura es de 60°C ¹³. La normativa Europea y la Agencia para el control de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (US-FDA) recomienda que el punto de más lento calentamiento alcance como mínimo 63°C y se mantenga durante al menos 15 segundos¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo para el cocinado al microondas este mismo organismo recomienda medidas más estrictas, ya que este calentamiento rápido es más desigual: i) mantener el pescado 15 segundos a 74°C , ii) cubrir y rotar las piezas durante su calentamiento, iii) dejar reposar el alimento durante 2 minutos una vez cocinado.

Algunos tratamientos convencionales del pescado que no conllevan tratamiento térmico como: ahumado a temperaturas bajas, marinado, salazón y escabechado, no se consideran métodos fiables en cuanto a alterar la viabilidad de las larvas de *Anisakis*¹³. Dentro de estos procesos inseguros desde el punto de vista parasitológico ocupan un lugar muy destacado en la gastronomía española los boquerones en vinagre¹⁷.

En nuestra experiencia son los boquerones en vinagre uno de los platos más referidos por nuestros pacientes en relación con episodios de alergia, pero en medida similar o menor que los platos de pescado sometidos al calor (cocinado, enlatado). En una serie de 67 pacientes con episodios de urticaria-angioedema y/o anafilaxia¹⁸ las especies de pescados más frecuentemente implicadas fueron en orden decreciente merluza (*Merluccius merluccius L.*), anchoa (*Engraulis encrasicolus L.*) y bacalao (*Gadus morhua L.*). El 50% de los pacientes presentaron síntomas en relación con pescado crudo. Es de destacar que al menos 3 pacientes presentaron episodios con pescado enlatado y el resto con pescado cocinado. En otra serie de 62 casos de anafilaxia, el orden de frecuencia de los pescados implicados se mantiene, suponiendo la merluza cocinada más del 40% de los episodios¹² seguida de anchoa que supone el 27%.

PROBABLE ANISAKIASIS GASTROALÉRGICA

UA/angioedema o anafilaxia + intensa sintomatología digestiva + ingestión previa (< 24-48 horas) de pescado o

cefalópodo crudo o poco cocinado + detección de anticuerpos IgE específicos frente a *Anisakis simplex*.

El país con mayor número total de casos denunciados es Japón con más de 2.000 parasitaciones por año, lo que constituye el 95% de los casos mundiales. En Europa la enfermedad es menos común, suponiendo un 3,5% del total. La endoscopia digestiva (en el momento agudo) permite la objetivación de larvas de *Anisakis simplex* en la mucosa digestiva siendo el método diagnóstico de confirmación y tratamiento de elección de una anisakiasis. En Japón la forma gástrica es la más frecuente (95% de los casos) mientras que en Europa y EE.UU. ocurre todo lo contrario. Estas diferencias se han atribuido al uso de las técnicas endoscópicas y a la mayor concienciación de la enfermedad por parte de los médicos japoneses. Previamente al desarrollo de las técnicas endoscópicas la proporción entre casos gástricos e intestinales era de 2 a 1 aproximadamente¹⁹.

Otras exploraciones que pueden apoyar un diagnóstico presuntivo son técnicas radiológicas (estudios baritados, ultrasonografía, etc.) y serológicas (anticuerpos monoclonales, determinaciones seriadas de IgE total y específica)²⁰⁻²³.

PROBABLE ALERGIA A ANISAKIS SIMPLEX

UA/angioedema o anafilaxia + ingestión previa (< 6h) de pescado o cefalópodo + detección de anticuerpos IgE específicos frente a *Anisakis simplex*.

TEST DE APOYO

La mayoría de los sujetos alérgicos a *Anisakis simplex* tienen un patrón similar de bandas en el *immunblotting* IgE (Blot tipo I) a diferencia de los sensibilizados sin manifestaciones clínicas²⁴. En nuestra casuística vimos que correlacionaba un patrón determinado de múltiples bandas con casos de alergia vs sensibilizados, así como Acs monoclonales (UA3)²⁵.

TEST DE EXPOSICIÓN

Un test de exposición doble ciego capaz de discriminar entre los casos de alergia vs sensibilización o expresión de reactividad cruzada se considera el "gold estándar" puesto que en población pediátrica se ha demostrado que correlaciona con test cutáneos y determinación de IgE²⁶. Por el momento se han descrito dos tipos de exposición oral: larvas de *Anisakis simplex* previamente congeladas a -20°C durante 48 horas y extracto liofilizado de *Anisakis simplex*^{11,27}.

En el caso de una probable alergia a *Anisakis simplex*, la buena tolerancia descartaría el diagnóstico. Si se trata de una anisakirosis gastroalérgica, la buena tolerancia, descartaría la sensibilización frente a antígenos del parásito muerto lo que conlleva una modificación en los consejos preventivos. La ventaja obtenida de un test de exposición sería plantear a los pacientes la ingesta libre de pescado previa congelación del mismo durante 1 a 7 días a menos de -20°C . Esta práctica culinaria, precisa ser evaluada en seguimientos a largo plazo.

TRATAMIENTO

Anisakirosis gastroalérgica: Tratamiento de la reacción alérgica + extracción de las larvas mediante la endoscopia digestiva (si es posible). Si las larvas no pueden extraerse un tratamiento sintomático con sueroterapia, analgesia, etc, suele ser suficiente.

Alergia a Anisakis simplex: Tratamiento de la reacción alérgica con la peculiaridad de insistir en las manifestaciones digestivas para despistar posible infestación e indicación de gastroscopia.

Tanto los episodios agudos de alergia como las anisakirosis probablemente, no las vamos a tratar los Alergólogos sino que entran en el campo de otras especialidades, fundamentalmente Servicios de Urgencias, Digestólogos y Médicos de Atención Primaria donde debería difundirse esta patología.

PREVENCIÓN = CONSEJOS DIETÉTICOS

Alergia a *Anisakis simplex*

A lo largo de estos últimos años se han planteado, por diferentes grupos de trabajo, dietas variadas.

En un principio se restringieron todos los pescados marinos, cefalópodos e incluso mariscos por la posibilidad de estar infestados por *Hysterothylacium aduncum* que presenta cierto grado de reactividad cruzada con *Anisakis*²⁷. En nuestra experiencia, hablando de anafilaxia, en una serie de 45 pacientes seguidos durante más de 3 años, solamente hemos detectado 1 caso de urticaria en relación con platos de marisco.

Si estamos convencidos de que nuestros pacientes son alérgicos la opción más prudente es evitar pescados marinos y cefalópodos en general (a excepción de pulpo). Sin embargo nuestra serie de pacientes presenta buena evolución evitando cefalópodos y la musculatura adyacente a la

región abdominal de pescados marinos. Así en la serie antes mencionada de anafilaxia, solamente 5 casos no siguieron las normas dietéticas de forma habitual de los cuales 2 han permanecido asintomáticos y 3 requirieron asistencia en Servicio de Urgencias con posterioridad a su diagnóstico (previamente un 93% de los casos fueron atendidos en Urgencias). De estos últimos 1 de ellos ingresó por angioedema persistente y otro falleció de muerte súbita mientras dormía, sin justificación por parte de su MAP, a la edad de 47 años y tras 4 años del diagnóstico. De los 40 casos que han observado las normas de ingerir pescado evitando la región abdominal, seguidos durante más de 3 años, ninguno ha requerido asistencias en Servicios de Urgencias. Comparación de porcentajes significativo para nivel de confianza 0,05 (IC 15,7% a 104,2%). Entre estos pacientes la mayoría han permanecido asintomáticos aunque se han podido registrar 2 casos de urticaria tras comer platos elaborados con pescado en un restaurante (cocochas de merluza, croquetas y paella). Una paciente refirió en una ocasión epigastralgia con plato de cola de pescado más urticaria de contacto al manipular los pescados. Estos datos apoyan la recomendación de mantenernos en las normas dietéticas, además de las medidas ya conocidas para otros cuadros de alergia alimentaria de evitar platos elaborados en restaurantes.

Siete pacientes prefirieron directamente no ingerir ningún pescado de mar y no presentaron incidencias salvo 1 caso de urticaria en relación con la toma de diclofenaco.

Anisakirosis gastroalérgica: Las normas para la prevención de nuevos episodios consistirán, al igual que la anisakirosis, en evitar comidas que han sido elaboradas a base de pescados o cefalópodos que puedan contener larvas vivas. En general se recomendará consumir los pescados y cefalópodos bien cocinados ($>$ de 60°C) y si van a ser consumidos crudos y/o ahumados seguir la normativa de la CEE y FDA de congelar previamente el pescado -20°C durante un período mínimo de 1 a 7 días.

En el aire quedan aún varias cuestiones sin resolver en relación tanto con el diagnóstico como con el manejo dietético de los pacientes sensibilizados al parásito *Anisakis simplex*. En realidad aunque se trata de un viejo conocido como parásito, como “antígeno alimentario” es bastante joven y como tal brindará aún bastante juego a nuestra especialidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ohtaki H, Ohtaki R. Clinical manifestation of gastric anisakirosis. In: Ishikura, H. & Namiki, M.(eds.) Gastric anisakirosis in Japan. Epi-

- demiology, diagnosis, treatment. Springer-Verlag, Tokyo, 1989; pp 37-46.
2. Kasuya S, Hamano H, Izumi S. Gastric anisakiasis with anaphylactoid reactions. *Allergy and Clinical Immunology News* 1989; 1: 13-14.
 3. Ishikura H, Kikuchi K, Nagasawa K, Ooiwa T, Takamiya H, Sato N, et al. Anisakiasis and anisakidosis. *Progress in Clinical Parasitology* 1993; 3: 43-102.
 4. Fernández de Corres L, Muñoz D, Fernández E, Navarro JA, Del Pozo MD. Recurrent anaphylaxis due to *Anisakis simplex* parasitizing sea-fish. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 558-560.
 5. Fernández de Corres L, Audicana M, Del Pozo MD, Muñoz D, Fernández E, Navarro JA, et al. *Anisakis simplex* induces not only anisakiasis: report on 28 cases of allergy caused by this nematode. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 315-319.
 6. Montoro A, Perteguer MJ, Chivato T, Laguna R, Cuellar C. Recidivous acute urticaria caused by *Anisakis simplex*. *Allergy* 1997; 52: 985-991.
 7. Moreno-Ancillo A, Caballero MT, Cabanas R, Contreras J, Martín Barroso JA, Barranco P, et al. Allergic reactions to *Anisakis simplex* parasitizing sea food. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 246-250.
 8. Del Pozo MD, Audicana A, Díez JM, Muñoz D, Ansótegui IJ, Fernández E, et al. *Anisakis simplex*, a relevant etiologic factor in acute urticaria. *Allergy* 1997; 52: 576-579.
 9. Kasuya S, Hamano H, Izumi S. Gastric anisakiasis with anaphylactoid reactions. *ACI News* 1989; 1: 13-14.
 10. Daschner A, Alonso-Gómez A, Caballero T, Barranco P, Suárez-De Parga JM, López Serrano MC. Gastric anisakiasis: an underestimated cause of acute urticaria and angio-edema? *Br J Dermatol* 1998; 139: 822-828.
 11. Alonso A, Moreno-Ancillo A, Daschner A, López-Serrano MC. Dietary assesment in five cases of allergic reactions due to gastroallergic anisakiasis. *Allergy* 1999; 54: 517-520.
 12. Audicana M. *Anisakis*: su papel en la anafilaxia. *Alergología e Inmunología Clínica* 2000; 15 (extraordinario nº2): 65-73.
 13. González I, García T, Pablo E, Hernández E, Martín R. Aspectos higiénico-sanitarios relacionados con la presencia de parásitos en los productos de la pesca. II Prevención y control. *Alimentaria* 1999; 61-70.
 14. ECOD. Directive 91/493/EC. September 24, 1991, L 268: 15.
 15. ECOD. Decission 93/140/EC. March 9, 1993, L 56: 42.
 16. USFDA (1999): Compendium of Fish and Fishery Product Processing Methods, Hazards and Controls. National Seafood HACCP Alliance of Training and Education. (<http://www-seafood.ucdavis.edu/haccp/compendium/compend.htm>).
 17. Daschner A, Alonso A, Vicente J, Suarez de Parga JM, López-Serrano MC. Anisakiasis gástrica ¿Son siempre inocuos los boquerones en vinagre? *Emergencias* 1997; 9: 3.
 18. Audicana M, García M, Del Pozo MD, Moneo I, Díez J, Muñoz D, Fernández E, Echenagusia M, Fernández de Corres L, Ansotegui IJ. Clinical manifestations of allergy to *Anisakis simplex*. *Allergy* 2000; 55 Suppl: 28-33.
 19. Namiki N, Yazaki Y. Endoscopic findings of gastric anisakiasis with acute symptoms. In: H Ishikura, M Namiki, eds. *Gastric anisakiasis in Japan. Epidemiology, diagnosis, treatment*. Tokyo: Springer-Verlag 1989; pp 47-51.
 20. Okai T, Mouri I, Yamaguchi Y, Ohta H, Motoo Y, Sawabu N. Acute gastric anisakiasis: observations with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endos* 1993; 39:450-452.
 21. Yagihashi A, Sato N, Takahashi S, Ishikura H, Kikuchi K. A serodiagnostic assay by microenzyme-linked immunosorbent assay for human anisakiasis using a monoclonal antibody specific for *Anisakis* antigen. *J Infect Dis* 1990; 161: 995-998.
 22. Lorenzo S, Iglesias R, Audicana MT, García-Villaescusa R, Pardo F, Sanmartín ML, Ubeira FM. Human immunoglobulin isotype profiles produced in response to antigens recognized by monoclonal antibodies specific to *Anisakis simplex*. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1095-1101.
 23. Daschner A, Alonso A, Caballero T, Suárez de Parga JM, López Serrano MC. Usefulness of early serial measurement of specific and total immunoglobulin E in the diagnosis of gastroallergic anisakiasis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1260-1264.
 24. García M, Moneo I, Audicana MT, Del Pozo MD, Muñoz D, Fernández E, Díez J, Etxenagusia M, Ansotegui I, Fernández de Corres L. The use of IgE immunoblotting as a diagnostic tool in *Anisakis simplex* allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 497-501.
 25. Lorenzo S, Iglesias R, Audicana MT, García-Villaescusa R, Pardo F, Sanmartín ML, Ubeira FM. Human immunoglobulin isotype profiles produced in response to antigens recognized by monoclonal antibodies specific to *Anisakis simplex*. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1095-1101.
 26. Metcalfe DD, Sampson HA. Workshop on Experimental Methodology for Clinical Studies of Adverse Reactions to Foods and Food Additives. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 421-442.
 27. García F, Blanco J, Garcés M, Juste S, Fuentes M, Herrero D. Freezing protect against allergy to *Anisakis simplex*. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 49-52.
 28. Fernández-Caldas E, Quirce S, Marañón F, Díez Gómez ML, Gijón H, López Román R. Allergenic cross-reactivity between third stage larvae of *Hysterothylacium aduncum* and *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 554-555.

M. L. Caballero,
I. Moneo

Centro de Investigación Clínica
y Medicina Preventiva.
Instituto de Salud Carlos III.
Madrid.

Controversia en el diagnóstico de alergia a *Anisakis simplex*

PREVALENCIA DE SENSIBILIZACIÓN

Anisakis simplex es un parásito nematodo frecuentemente encontrado en gran diversidad de especies de peces y cefalópodos de consumo humano. En pacientes infectados, este parásito produce sintomatología gastrointestinal o mani-

festaciones clínicas de alergia como urticaria, angioedema o reacción anafiláctica¹. A pesar de la relevancia de *Anisakis simplex* tanto por su amplia distribución geográfica como por la patología que es capaz de provocar, no se conoce con exactitud la prevalencia actual de esta infección. Los estudios realizados hasta el momento se han llevado a cabo mediante cuantificación de anticuerpos IgE específicos con sistemas comerciales elaborados con extractos crudos del parásito. El estudio más amplio se ha realizado en Japón por Kimura y colaboradores²; analizando 34.400 pacientes con urticaria o alergia alimentaria se detectó IgE específica frente a *Anisakis simplex* en 29,8% de los individuos analizados (CAP con valores superiores a 0,7 kU1). Esta alarmante cifra no se corresponde con el estudio de 100 pacientes con urticaria, angioedema o anafilaxia, en el que se encontró IgE específica frente a *Anisakis simplex* mediante CAP en 22 pacientes, pero sólo 8 de ellos se diagnosticaron como anisakiasis por su sintomatología clínica tras la ingesta de pescado³. En un estudio desarrollado en Italia mediante la prueba cutánea en un total de 805 niños con síntomas alérgicos, la prevalencia de sensibilización frente a *Anisakis simplex* fue del 6,1%⁴. Por otro lado, se ha descrito la obtención de resultados positivos mediante prueba cutánea y CAP frente a *Anisakis simplex* en sujetos asintomáticos, población normal, así como entre pacientes con urticaria y angioedema sin una clara relación con el consumo de pescado⁵.

Estos datos sugieren que el resultado de prevalencia obtenido mediante este tipo de estimaciones podría estar falseado y ser sensiblemente más bajo. Los sistemas actuales que utilizan extractos crudos, tanto *in vivo* como *in*

Tabla I. Distribución de perfiles de reconocimiento de proteínas de *Anisakis simplex* mediante *immunoblotting* en 356 sueros de pacientes con sospecha de infección por *Anisakis simplex*.

	%
Perfiles compatibles con alergia a <i>Anisakis simplex</i>	52
Perfiles no compatibles:	
Una única banda de 45 kDa	20
Dos bandas de 35 y 25 kDa	16
Otros	12

vitro, carecen de la especificidad requerida para el diagnóstico preciso de la anisakiasis^{5,6}.

CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA IGE

Actualmente, la detección de IgE específica mediante *immunoblotting* es un importante acercamiento para el diagnóstico de la infección por *Anisakis simplex*⁸. Este método ofrece la ventaja de aportar información sobre la presencia de IgE específica dirigida a los diferentes antígenos del parásito, permitiendo una mejor clasificación de los pacientes. A pesar de que en el momento presente no se dispone de un marcador de referencia que proporcione la especificidad necesaria para el diagnóstico preciso de esta infección, en los estudios recientes se han encontrado dos características decisivas en el reconocimiento de antígenos por IgE específica entre pacientes con una clara sensibilización frente a *Anisakis simplex*. La detección de múltiples bandas de diferentes pesos moleculares^{8,9} y/o la presencia de IgE específica frente a Ani s 1, un alérgeno principal del parásito localizado en su glándula excretora⁷, parecen tener una alta relevancia clínica. Estos perfiles de *immunoblotting* fueron capaces de discriminar entre pacientes sintomáticos y sujetos con respuestas inespecíficas. En el primer estudio, el 80% de los pacientes (20 de 25) con sospecha de alergia frente a *Anisakis simplex* presentó estas características, mientras que sólo el 1,9% (1 de 51) de los donantes sanos incluidos en el estudio como grupo de control presentaban este tipo de perfil⁸. En un reciente estudio llevado a cabo con amplia representación geográfica, este tipo de perfil se encontró sólo en un 3,16% (7 de 221) de los individuos del grupo control⁹. Ambos estudios demostraron la existencia de perfiles con múltiples bandas o la presencia de IgE específica frente a Ani s 1 en el grupo de pacientes con algún tipo de reacción alérgica tras la ingesta de pescado en contraste con el grupo control ($p < 0,001$).

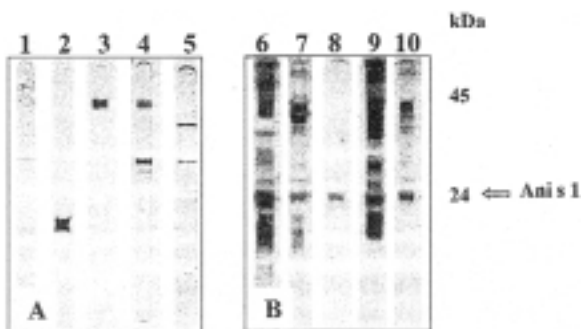


Fig. 1. Perfiles de reconocimiento de proteínas encontrados al realizar *immunoblotting* sobre un extracto crudo de *Anisakis simplex*. (A) Sueros de pacientes inicialmente diagnosticados de alergia a *Anisakis simplex* por prueba cutánea y/o CAP positivo y posteriormente diagnosticados de hipersensibilidad frente a cangrejo (1), bacalao (2), *Onchocerca volvulus* (3), gamba (4) y *Ascaris lumbricoides* (5). (B) Sueros de pacientes con manifestaciones clínicas de hipersensibilidad frente a *Anisakis simplex* (6-10).

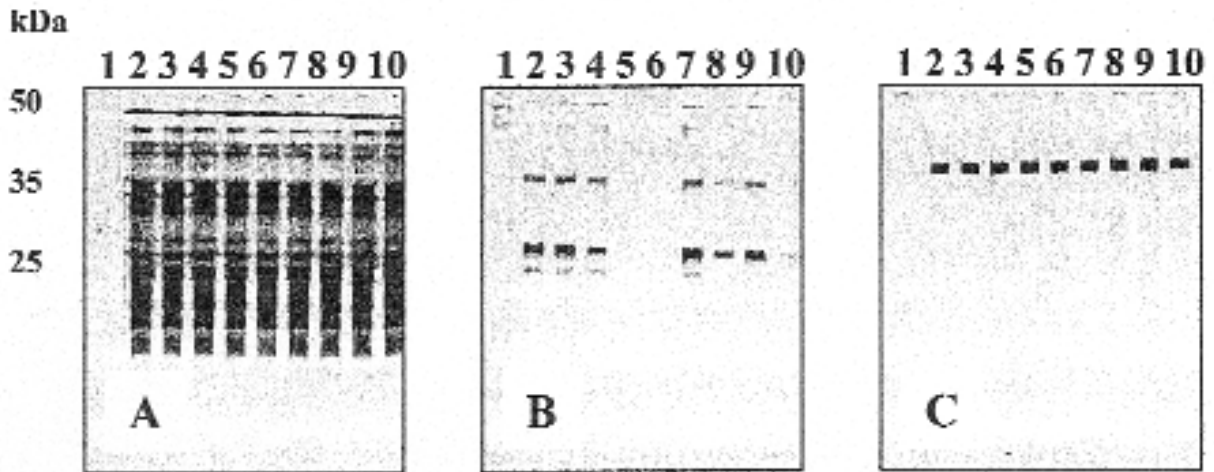


Fig. 2. Estudio de inhibición antigénica mediante *immunoblotting* sobre el extracto crudo de *Anisakis simplex*. (A) Mezcla de sueros de pacientes sensibilizados frente a *Anisakis simplex*, (B) mezcla de sueros con reconocimiento de dos bandas de 35 y 25 kDa y (C) mezcla de sueros de pacientes con reconocimiento a una única banda de 45 kDa, incubados con extractos de *Anisakis simplex* (1), almeja (2), bacalao (3), calamar (4), gamba (5), pulpo (6), *Lolium perenne* (7), ácaro (8), cucaracha (9) y *Ascaris lumbricoides* (10).

La figura 1 muestra algunos ejemplos de los principales perfiles de reconocimiento de proteínas encontrados al estudiar 356 sueros de pacientes con sospecha de anisakiasis mediante *immunoblotting* con extracto crudo de *Anisakis simplex*. Los sueros de la figura 1A, pertenecientes a pacientes sin manifestaciones clínicas compatibles con anisakiasis, fueron capaces de reconocer varias proteínas del extracto crudo de *Anisakis simplex*, pero los perfiles de reconocimiento fueron considerablemente diferentes a los encontrados en sueros pertenecientes a pacientes con una clara hipersensibilidad frente a *Anisakis*

simplex (figura 1B). Además, cabe destacar que los pacientes 1-5 habían sido inicialmente diagnosticados de hipersensibilidad frente a *Anisakis simplex* por un resultado positivo obtenido mediante prueba cutánea y/o CAP a *Anisakis simplex* pudiéndose demostrar más tarde una sensibilización frente a cangrejo, pescado, *Onchocerca volvulus*, gamba y *Ascaris lumbricoides* respectivamente. Incluso pacientes con hipersensibilidad frente a pescado dieron valores positivos en ensayos *in vivo* e *in vitro* de *Anisakis simplex* debido a la presencia de alguna proteína de pescado por contaminación producida en la prepara-

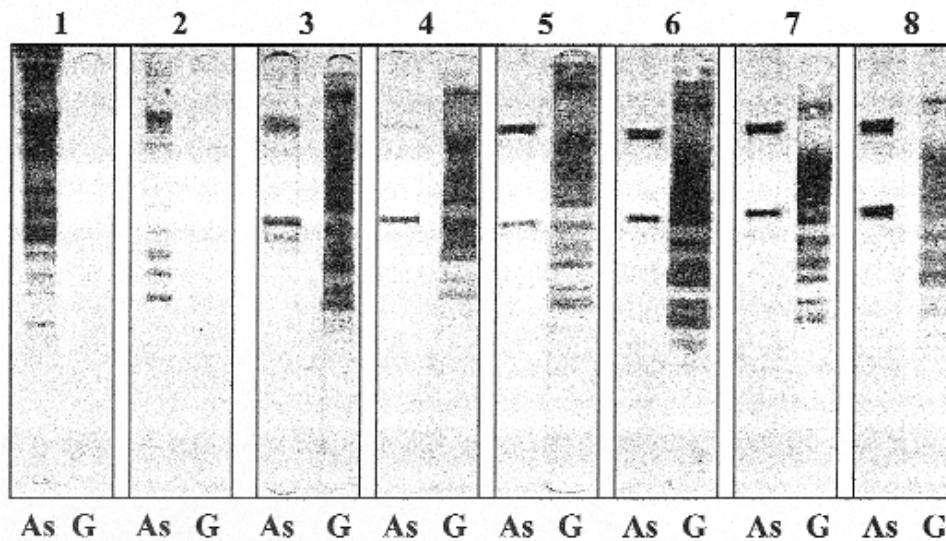


Fig. 3. *Immunoblotting* sobre extractos crudos de *Anisakis simplex* (As) y gamba (G). (1 y 2) Pacientes con clínica de *anisakiasis*, (3-8) pacientes sensibilizados frente a gamba.

ción del extracto como se muestra en la calle 2 de la figura 1.

Sobre la base de estas observaciones, al análisis mediante *immunoblotting* de sueros de pacientes con sospecha de infección por *Anisakis simplex* recibidos en nuestro laboratorio durante el último año mostró el resultado resumido en la tabla I. De 356 sueros estudiados, sólo el 52% presentó un perfil compatible con una infección por *Anisakis simplex*. Los dos perfiles que mostraron mayores diferencias respecto a los pertenecientes a pacientes con claras manifestaciones clínicas fueron el reconocimiento de una única banda de aproximadamente 45 kDa (20% de los pacientes) y el reconocimiento de dos bandas principales de 35 y 25 kDa (16% de los pacientes).

ANÁLISIS DE REACTIVIDADES CRUZADAS

Para verificar la existencia de reactividad cruzada entre *Anisakis simplex* y antígenos de otra naturaleza, se realizó un ensayo de inhibición cuyos resultados se muestran en la figura 2. El estudio se llevó a cabo mediante *immunoblotting* sobre un extracto crudo de *Anisakis simplex* incubando con mezclas de sueros agrupados en función de su reconocimiento de alérgenos: sueros pertenecientes a pacientes con clínica compatible con la infección por *Anisakis simplex* con reconocimiento de múltiples bandas así como de *Ani s 1*, sueros con reconocimiento de dos bandas 35 y 25 kDa y sueros con reconocimiento de una única banda de 45 kDa.

Analizando el resultado del ensayo de inhibición obtenido con la mezcla de sueros con reconocimiento de dos bandas de 35 y 25 kDa se puede comprobar que los extractos de *Anisakis simplex*, gamba, pulpo y *Ascaris lumbricoides*, producen inhibición de antígenos de *Anisakis simplex* (Figura 2B). Por el contrario, al incubar una mezcla de sueros de pacientes con una clara sensibilización frente a *Anisakis simplex* con los mismos extractos antígenicos se observa que sólo se produce inhibición por *Anisakis simplex* (figura 2A). Finalmente, en el estudio de inhibición realizado con la mezcla de sueros con reconocimiento de una única banda de 45 kDa sólo se observa inhibición al incubar con el extracto de *Anisakis simplex* (figura 2C).

Un estudio más detallado de la reactividad cruzada entre *Anisakis simplex* y gamba se muestra en la figura 3. Como se puede observar, los pacientes con clínica de anisakiasis (calles 1 y 2) no muestran IgE específica frente a antígenos de gamba, lo que demostraría que la reacción

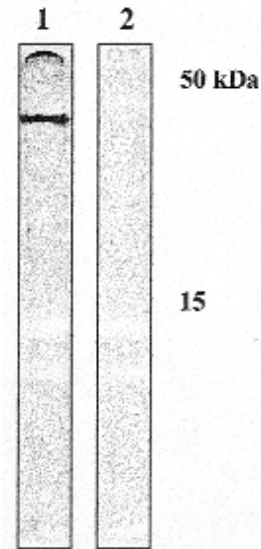


Fig. 4. *Immunoblotting* sobre extracto crudo de *Ascaris lumbricoides*. (1) Paciente sensibilizado a gamba, (2) paciente con sensibilización frente a *Anisakis simplex*.

cruzada no se debe a una parasitación de la gamba por *Anisakis simplex*, como sugieren Pascual y colaboradores¹⁰.

En el estudio por *immunoblotting* sobre extracto de *Ascaris lumbricoides* de sueros de pacientes con clínica de anisakiasis y pacientes sensibilizados frente a gamba (figura 4), se puede observar el reconocimiento por parte de los sueros de pacientes sensibilizados frente a gamba de una única banda de alrededor de 45 kDa, que no es reconocida por los sueros de pacientes con anisakiasis. Estos últimos parecen estar reconociendo débilmente un alérgeno de 14 kDa.

La existencia de reactividad cruzada entre nematodos es uno de los problemas más importantes que se plantean en el diagnóstico serológico de las parasitosis. *Anisakis simplex* produce una proteína similar al alérgeno de *Ascaris* ABA-1, de 14 kDa¹¹. Homólogos de esta proteína se están encontrando ampliamente entre los parásitos nematodos¹². Un trabajo reciente describe la homología en las secuencias de aminoácidos de la paramiosina de varios nematodos. La paramiosina de *Anisakis simplex* muestra un 89% de homología con la paramiosina de la filaria *Onchocerca volvulus* y un 87% con la de *Caenorhabditis elegans*¹³. Además, la infección con una especie podría potencialmente afectar la naturaleza de la respuesta inmune con otra. *Toxocara canis* podría inducir reacciones cruzadas frente a alérgenos de *Anisakis simplex*, con la aparición de falsos positivos en los ensayos de anticuerpos frente a *Anisakis simplex*¹².

Además de la existencia de reacciones cruzadas entre

nematodos, se ha descrito la reactividad cruzada entre proteínas de *Anisakis simplex* y artrópodos. Moléculas de tropomiosina (30-45 kDa) podrían ser las responsables de la reactividad entre alérgenos de tan diferente origen¹⁰. Ante estos hechos, la tendencia en el diagnóstico serológico de otras parasitosis está siendo el desarrollo y uso de antígenos recombinantes o, en su ausencia, de reactivos puros con alta especificidad como son los antígenos de excreción / secreción¹⁴⁻¹⁷.

CONCLUSIÓN

En el momento presente, la falta de un marcador específico para el diagnóstico de la infección por *Anisakis simplex* haría adecuado contrastar un resultado positivo obtenido por un sistema comercial, basado en un extracto crudo del parásito, con una detección de IgE específica por *immunoblotting*, para poder descartar cualquier reactividad cruzada o reacción inespecífica.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado con una ayuda de la Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ishikura H, Kikuchi K, Nagasawa K, Ooiwa T, Takamiya H, Sato N, et al. Anisakidae and Anisakidosis. *Prog Clin Parasitol* 1993; 3: 43-102.
- Kimura S, Takagi Y, Gomi K. IgE response to *Anisakis* compared to seafood. *Allergy* 1999; 54: 1225-1226.
- Del Pozo MD, Audicana M, Díez JM, Muñoz D, Ansotegui IJ, Fernández E, et al. *Anisakis simplex*, a relevant etiologic factor in acute urticaria. *Allergy* 1997; 52: 576-579.
- Bernardini R, Lombardi E, Novembre E, Ingargiola A, Pucci N, Favilli T, et al. Predictors of *Anisakis simplex* symptoms. *Allergy* 2000; 55: 979-980.
- Moneo I, Audicana MT, Alday E, Curiel G, Del Pozo MD, García M, et al. Periodate treatment of *Anisakis simplex* allergens. *Allergy* 1997; 52: 565-569.
- García-Palacios L, González ML, Esteban MI, Mirabent E, Perreguer MJ, Cuellar C. Enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblot analysis and RAST fluoroimmunoassay analysis of serum responses against crude larval antigens of *Anisakis simplex* in a Spanish random population. *J Helminthol* 1996; 70:281-589.
- Moneo I, Caballero ML, Gómez F, Ortega E, Alonso MJ. Isolation and characterization of a major allergen from the fish parasite *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 177-182.
- García M, Moneo I, Audicana MT, Del Pozo MD, Muñoz D, Fernández E, et al. The use of IgE immunoblotting as a diagnostic tool in *Anisakis simplex* allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 497-501.
- Moneo I, Caballero ML, Jiménez S. Inmunodetección de IgE específica (*immunoblotting*) en el estudio de prevalencia de sensibilización a *Anisakis simplex* en España. *Alergol Immunol Clin* 2000; 15: 255-261.
- Pascual CY, Crespo JF, San Martín S, Ornia N, Ortega N, Caballero T, et al. Crossreactivity between IgE-binding proteins from *Anisakis*, German cockroach, and chironomids. *Allergy* 1997; 52: 514-520.
- Kennedy MW, Tierney J, Ye P, McMonagle FA, McIntosh A, McLaughlin D, et al. The secreted and somatic antigens of the third stage larva of *Anisakis simplex*, and antigenic relationship with *Ascaris suum*, *Ascaris Lumbricoides*, and *Toxocara canis*. *Mol Biochem Parasitol* 1988; 31: 35-46.
- Kennedy MW. Immune response to *Anisakis simplex* and other ascarid nematodes. *Allergy* 2000; 59: 7-13.
- Pérez-Pérez J, Fernández-Caldas E, Marañón F, Sastre J, Lluç M, Rodríguez J, et al. Molecular cloning of paramyosin, a new allergen of *Anisakis simplex*. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 120-129.
- Dissanayake S, Xu M, Piessens WF. A cloned antigen for serological diagnosis of *Wuchereria bancrofti* microfilaremia with daytime blood samples. *Mol Biochem Parasitol* 1992; 56: 269-278.
- Ogunrinade AF, Chandrashekar R, Weik GJ, Kale OO. Use of a recombinant antigen (OC 3.6) cDNA for the serological diagnosis of onchocerciasis in exposed nigerian children. *J Trop Pediatrics* 1992; 38: 103-105.
- Bradley JE, Atogho BM, Elson L, Stewart GR, Boussinesq M. A cocktail of recombinant *Onchocerca volvulus* antigens for serologic diagnosis with the potential to predict the endemicity of onchocerciasis infection. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 877-882.
- Yamasaki H, Araki K, Lim PK, Zasmy N, Mak JW, Taib R, et al. Development of a highly specific recombinant *Toxocara canis* second-stage larva excretory-secretory antigen for immunodiagnosis of human toxocariasis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1409-1413.

J. Sastre

Servicio de Alergia.
Fundación Jiménez Díaz.
Madrid.

Diagnóstico *in vivo* de la hipersensibilidad a *Anisakis*

Nuestro grupo fue el primero en realizar un estudio prospectivo doble ciego para valorar la prueba de provocación oral en el diagnóstico de alergia a *Anisakis simplex* (A.s.)¹. Tanto en los doce pacientes con alta sospecha de haber presentado una reacción alérgica sistémica por A.s. como en sujetos con IgE a A.s. sin historia las provocaciones fueron negativas. De este trabajo se concluyó

que el parásito debería estar vivo para inducir reacciones alérgicas. A esta conclusión también ha llegado el grupo de trabajo, que encontró larvas unidas a la mucosa gástrica durante reacciones alérgicas inducidas por *A.s.*².

Ya que conocemos en parte como se producen las manifestaciones clínicas de la hipersensibilidad a *Anisakis simplex* tendremos que diferenciar si la/s prueba/s *in vivo* van a ser útiles para demostrar una IgE específica exclusivamente, van a confirmar una reacción alérgica previa producida por *A.s.*, o van a predecir una futura reacción alérgica a este parásito.

Para demostrar una IgE específica mediante pruebas *in vivo* disponemos de varias técnicas. La prueba cutánea en *prick* o intradermoreacción es un método con gran sensibilidad y especificidad. La prueba intradérmica no aumenta la sensibilidad y por el contrario es una prueba que puede producir reacciones alérgicas sistémicas. Si bien, se ha descrito un caso de anafilaxia tras una prueba de *prick*. La especificidad se puede ver disminuida por la posible reacción cruzada con otros parásitos, ácaros, moluscos o cucarachas. Parte de esta reactividad cruzada sabemos que se debe a la tropomiosina que contienen todos estos animales⁴. Su sensibilidad y especificidad pueden ser similares a la determinación de IgE específica en suero, si bien ésta al ser una prueba semicuantitativa nos puede orientar sobre la cantidad de IgE específica, que se ha podido relacionar en parte con el haber padecido una reacción alérgica sistémica⁵.

En un estudio realizado en nuestro servicio⁴, la prueba de provocación conjuntival con extracto de *Anisakis simplex* tiene un valor predictivo positivo del 67% y negativo del 75,9% con respecto a un grupo de pacientes con historia previa muy sugestiva de reacción alérgica sistémica por *A.s.* con respecto a un grupo de pacientes con *prick* e IgE positiva a *A.s.* sin reacciones previas o frente a sanos. Aunque los valores son relativamente altos, una prueba sobre mucosa no implica el haber presentado una reacción previa. Se ha descrito⁵ una prueba de provocación conjuntival en un pescadero con una conjuntivitis ocupacional presumiblemente causada por *A.s.*, si bien no tiene un estudio ambiental en el que demuestre el alérgeno en el ambiente. Aunque se podía tratar de un arrastre por la manipulación manual a los ojos. Hay algunos casos descritos de provocación bronquial con *A.s.*^{6,7} en casos de asma ocupacional con resultados positivos. No se han realizado provocaciones en pacientes controles sanos ni en sujetos con IgE positiva con o sin asma pero no relacionado con la manipulación de pescado, por tanto no conocemos la especificidad de la prueba.

Según la experiencia comentada se puede decir que las pruebas *in vivo* como las pruebas cutáneas o sobre mucosas como la provocación bronquial o conjuntival pueden ser sensibles para detectar una sensibilidad a *A.s.* Sin embargo, la especificidad de éstas es más discutible. Primero, por la posible reactividad cruzada por alergia a otros productos animales y, segundo, porque una prueba positiva no siempre implica el haber presentado una reacción alérgica previa. Tampoco sabemos si son capaces de predecir una futura reacción. La predicción de una posible reacción es muy difícil de valorar, ya que por lo que conocemos en este momento parece que el parásito debe morder la mucosa gástrica o intestinal para inducir la reacción sistémica. Esta es una posibilidad que puede suceder o no en el caso de ingerir un pescado con *A.s.* vivo. Hemos tenido la oportunidad de tener algunas experiencias que puede dar algo de luz a este problema. Se trata de algunos pacientes diagnosticado de un proceso alérgico ajeno a patología por *A.s.* pero que presentaba una prueba cutánea positiva a *A.s.* y que al cabo de un tiempo tras la toma de boquerones en vinagre tuvieron un cuadro clínico de anafilaxia sistémica muy sugestivo de haber sido inducido *A.s.* Estos casos nos pueden sugerir que cualquier paciente con IgE frente a *A.s.* puede potencialmente padecer una patología alérgica si se dan las condiciones oportunas.

La patología alérgica por *A.s.* se puede parecer a la inducida por picadura de himenópteros. Un paciente con IgE positiva a veneno puede tener el riesgo de padecer una reacción alérgica de mayor o menor grado al ser picado por el insecto. La ventaja de esta patología es que se conoce en gran parte su historia natural, al contrario que la alergia a *A.s.* ¿Se realizarán en el futuro pruebas de provocación por picadura con *A.s.* para valorar el riesgo de padecer una reacción alérgica como en el caso de los himenópteros?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sastre J, Lluch-Bernal M, Quirce S, Arrieta I, Lahoz C, Del Amo C, et al. A double-blind placebo-controlled oral challenge study with lyophilized larvae and antigens of the fish parasite, *Anisakis simplex*. *Allergy* 2000;55:560-564.
2. Daschner A, Alonso-Gómez A, Cabañas R, Suárez de Parga JM, López-Serrano C. Gastro-allergic anisakiasis. Borderline between food allergy and parasitic disease- Clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 178-181.
3. Pérez-Pérez J, Fernández-Caldas E, Marnon F, Sastre J, Bernal ML, Rodríguez J, et al. Molecular cloning of paramyosin, a new allergen of *Anisakis simplex*. *Int Arch Allergy Apply Immunol* 2000;123:120-129.

4. Lluch-Bernal M, Sastre J, Fernández-Caldas E, et al. The usefulness of conjunctival provocation tests in the diagnosis of *Anisakis simplex* hypersensitivity. *J Inves Allergol Clin Immunol* (in press)

5. Añibarro B, Seoane FJ. Occupational conjunctivitis caused by sensitization to *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:331-332.

6. Armentia A, Lombardero M, Callejo A, Martín Santos JM, Gil FJ, Vega J, et al. Occupational asthma induced by *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:831-834.

7. Pulido-Marrero Z, González-Mancebo E, Alfaya-Arias T, De la Hoz B, Cuevas-Agustín M. Unusual sensitization to *Anisakis simplex*. *Allergy* 2000; 55: 586-587.