

Redactores: L. Fernández de Corres, M. D. Del Pozo**, F. Aizpuru*

Coordinador: E. Buendía***

Servicio de Alergología. Hospital Santiago Apóstol. *Unidad de Investigación. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. **Unidad de Alergología. Hospital San Millán-San Pedro. Logroño. ***Ex-presidente de la SEAIC

Original

Prevalencia de la sensibilización a *Anisakis simplex* en tres áreas españolas, en relación a las diferentes tasas de consumo de pescado. Relevancia de la alergia a *Anisakis simplex*

Estudio Multicéntrico de la SEAIC

Departamentos de Alergia: Marcos C, Luna I, González R. Complejo Hospitalario Xeral-Cies. Vigo; Antón E, Jerez J. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander; Jáuregui I. Hospital Basurto. Bilbao; Fernández de Corres L, Muñoz D, Fernández E, Audicana MT, Anda M. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz; Navarro JA. Hospital Nuestra Señora de la Antigua. Zumárraga; Garmendia J, Joral A, Villas F. Hospital Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián; Bernaola G, Camino E. Hospital Galdakao. Galdacano; Tabar AI, Olaguibel JM, Echechipía S, García BE. Hospital Virgen del Camino. Pamplona; Lobera T, del Pozo MD, Blasco A. Hospital San Millán-San Pedro. Logroño; Carretero P, García F, Marcos M, Juste S. Hospital General Yagüe. Burgos; Martín M, Pascual C, Díaz JM, García MC, Boyano MT, Martín MF. Hospital Infantil La Paz. Madrid; López-Serrano C. Hospital La Paz. Madrid; Alonso A, Martínez C, Chamorro M, Castellano MA. Hospital Clínico San Carlos. Madrid; Laguna R, Chivato T, Mateos JM, Gómez S, Perteguer MJ, Cuellar C. Hospital Universitario del Aire. Madrid; Rubio M, Herrero T, De Barrio M. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid; Moneo I. Instituto Carlos III. Madrid; Panadero PJ, Las Heras MP, Senent CJ, Moral AJ, Cabañes N. Hospital Virgen del Valle. Toledo; Feo F, Galindo PA, Gómez E, Borja J, Mur P. Complejo Hospitalario. Ciudad Real; Gonzalo MA. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. Bobadilla P. Hospital Comarcal Don Benito-Villanueva de la Serena. Badajoz; Guerra F, Moreno C. Hospital Regional Reina Sofía. Córdoba; Reguera R, Lara MA, Terrados S, Justicia JL. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada; Colás C, Domínguez MA, Lezaún A, Fraj J, Abós T, Segura M, Lara S. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza; Pagan JA, Alcántara M, García J, Negro JM, López JD, Hernández J. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia; Campos A, García I, Hernández MD, Basomba A, Alamar R, Giner A, Peris A. Hospital La Fe. Valencia; Elices A, Rubira N, Montoro J, Malet A. Lergo Centre. Barcelona; Corominas M, Complejo Hospitalario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona; Cruz S, Moya C. Hospital Torrecardenas. Almería; Fernández S, García JJ, Vega JM, Anguita JL. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga; De la Torre F, García-Robaina JC, De Blas C, Bonnet C, Sánchez M. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

Antecedentes y objetivos: *Anisakis simplex* causa reacciones alérgicas tras la ingesta de pescado parasitado. Nuestros objetivos son conocer la prevalencia de sensibilización y de alergia a *Anisakis simplex* en España.

Material y métodos: Estudiamos dos poblaciones: Grupo U: pacientes con un episodio de urticaria/angioedema; Grupo NU: sujetos sin historia de reacciones alérgicas. 434 sujetos en cada grupo, pareados por edad y sexo, se estudiaron mediante cuestionario, *prick-tests* con extractos de *Anisakis simplex* y pescados, y determinaciones de IgE total y específica. La muestra

Correspondencia:
Dra. M^a Dolores del Pozo
C/ Calvo Sotelo 2, 4^o izda.
26003 Logroño (La Rioja)
E-mail: ldelpozog@meditex.es

Este trabajo ha sido promovido y financiado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

fue dividida en tres áreas según su consumo de pescado. Criterio de sensibilización: *prick-test* positivo o anticuerpos IgE específicos a *Anisakis simplex*; Criterio de alergia: Urticaria/angioedema tras la ingesta de pescado, sensibilización a *Anisakis simplex* y exclusión de la sensibilización a pescado.

Resultados: La prevalencia de sensibilización fue de 38,1% en el grupo U y 13,1% en el grupo NU. El riesgo de sensibilización aumenta con la edad, la ingesta de pescado no cocinado y los títulos elevados de IgE total. El 19,2% de los pacientes del grupo U se diagnosticaron de alergia a *Anisakis simplex*. La IgE específica a *Anisakis simplex* es la única variable asociada independientemente a alergia al parásito. La prevalencia de sensibilización y alergia a *Anisakis simplex* es mayor en el área centro (consumo de pescado intermedio) donde la ingesta de pescado no cocinado es más frecuente.

Conclusiones: Se detecta una elevada frecuencia de sensibilización y alergia a *Anisakis simplex* en España. La elevada frecuencia de anticuerpos IgE específicos a *Anisakis simplex* en sujetos con y sin reacciones alérgicas supone un importante factor de confusión para el diagnóstico. Las variables asociadas a la sensibilización sugieren que la parasitación es frecuente.

Palabras clave: Anisakidosis. Alergia a *Anisakis simplex*. Anisakiasis gastroalérgica. Pescado. Urticaria. Parásito.

Prevalence of sensitization to *Anisakis simplex* in three Spanish areas, regarding the rates of fish consumption. Relevance of *Anisakis simplex* allergy

Background: *Anisakis simplex* causes allergic reactions after parasitized fish ingestion. Our objectives are to know the prevalence of sensitization and allergy to *Anisakis simplex* in Spain.

Methods: We study two populations: Group U: patients with an acute episode of urticaria/angioedema or anaphylax-

is; Group NU: subjects without history of allergic reactions. (group NU). 434 subjects per group, matched by age and sex, were selected. They were studied by questionnaire, prick-test with *Anisakis simplex* and fish mix extracts and total and specific IgE determinations. The sampling was split in three areas, regarding the rates of fresh fish consumption. Criteria of *Anisakis simplex* sensitization: Positive prick-test and/or specific IgE antibodies to *Anisakis simplex*; Criteria of *Anisakis simplex* allergy: Urticaria/angioedema (or anaphylaxis) after fish ingestion, sensitization to *Anisakis simplex* and exclusion of fish sensitization.

Results: Prevalence of sensitization was 38.1% in group U and 13.1% in group NU. The risk of sensitization increases with age, ingestion of non cooked fish and high titers of total IgE. 19.2% of patients in group U were diagnosed of *Anisakis simplex* allergy. Specific IgE to *Anisakis simplex* is the only variable independently associated to allergy. Prevalence of sensitization and allergy to *Anisakis simplex* were higher in Central area of Spain (average fish consumption) where ingestion of non cooked fish is more frequent.

Conclusions: We have found a high frequency of sensitization and allergy to *Anisakis simplex* in Spain. The high prevalence of specific IgE antibodies to *Anisakis simplex* in subjects with and without allergic episodes is an important disturbing factor for the diagnosis. Variables associated to sensitization suggest that parasitism by *Anisakis simplex* is frequent.

Key words: Anisakidosis. *Anisakis simplex* allergy. Gastroallergic anisakiasis. Seafood. Urticaria. Parasite.

A *nisakis simplex* es un parásito del pescado que causa infestación gastrointestinal en el hombre tras la ingesta de pescado parasitado crudo o poco cocinado (anisakiasis o anisakidosis)^{1,2}. Este parásito ha sido identificado, también, como una importante causa de reacciones alérgicas, mediadas por IgE, desde urticaria o angioedema hasta shock anafiláctico^{3,7}. En ocasiones, la anisakiasis gástrica se acompaña de sintomatología alérgica, habiéndose denominado esta patología como “anisakiasis gastroalérgica”^{8,9}. Se ha comprobado que la importancia de *Anisakis simplex* es similar a la de otros alérgenos alimentarios bien conocidos como frutas, frutos secos, pescados o mariscos¹⁰. Por tanto, este alérgeno debiera ser considerado en casos de urticaria/angioedema o anafilaxia, especialmente tras ingesta de pescado¹¹.

El diagnóstico de alergia a *Anisakis simplex* es controverti-

do por la carencia de una auténtica prueba rutinaria de confirmación (*gold standard*). Aunque algunos autores han llevado a cabo pruebas de provocación oral con larvas congeladas de *Anisakis simplex*¹², en la práctica clínica habitual, el diagnóstico se basa, generalmente, en una anamnesis compatible (urticaria/angioedema o anafilaxia tras la ingestión de pescado), detección de IgE específica mediante test *in vivo* y/o *in vitro*, y la exclusión de la implicación de proteínas de pescado u otras causas sospechosas.

Por otro lado, existen publicaciones japonesas y españolas comprobando altos porcentajes de sensibilización (definidas por la simple presencia de IgE específica) en diferentes grupos de población: 33% en pacientes con dermatitis atópica¹³, 75% en casos de urticaria después de ingestión de pescado^{11,14}, 22% en casos de urticaria/angioedema de cualquier etiología¹⁰ y 10-15% en donantes de sangre^{14,16}. España tiene una de las tasas mundiales más altas de consumo de pescado (89 g/persona/día)¹⁷, y el pescado de nuestros mercados está parasitado, con frecuencia por *Anisakis simplex*^{2,18-20}. El frecuente contacto con este nematodo, por ingestión de pescado parasitado puede inducir anticuerpos IgE específicos, aunque otras causas debieran ser consideradas: reacciones cruzadas con otros parásitos²⁰⁻²³, panalergenos como la tropomiosina^{24,25}, determinantes tipo carbohidrato²⁶, etc. La alta prevalencia de sensibilización a *Anisakis simplex*, sin sintomatología acompañante, a pesar del gran consumo de pescado, supone un importante factor de confusión en el diagnóstico.

Los objetivos de este trabajo, promovido y financiado por la SEAIC, son los siguientes: 1. Valorar la prevalencia de la sensibilización a *Anisakis simplex* en tres diferentes áreas españolas en relación con los niveles de consumo de pescado 2. Determinar la relevancia clínica de esta sensibilización. Para ello se realiza el estudio en pacientes tras un episodio de urticaria/angioedema o anafilaxia y en sujetos que nunca han presentado estos procesos. 3. Valorar y confirmar las características clínicas e inmunológicas asociadas a la sensibilización y alergia a *Anisakis simplex*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población a estudio

Veintiocho servicios y departamentos de alergología de todas las Comunidades Autónomas españolas (población total cubierta ≈ 16 millones) tomaron parte en el estudio. Para poder cumplir los objetivos se definieron dos poblaciones a estudio: a) pacientes que han sufrido un episodio agudo de urticaria, angioedema o anafilaxia de menos de una semana de duración, dentro de los últimos tres meses (grupo U); b) sujetos asintomáticos sin historia reciente, ni pa-

sada- de haber sufrido tales episodios (grupo NU). Estos grupos se eligieron de acuerdo a las siguientes razones: urticaria y angioedema son las manifestaciones más frecuentes de alergia alimentaria²⁷ y también en pacientes diagnosticados de alergia a *Anisakis simplex*^{4,7}. El estudio del grupo U se propone evaluar la prevalencia de sensibilización a *Anisakis simplex* en pacientes con síntomas alérgicos y la relevancia etiológica de este parásito en esta sintomatología. Se decidió arbitrariamente que el episodio de urticaria o angioedema fuera de menos de una semana de evolución puesto que, en nuestra opinión, la definición clásica de urticaria aguda²⁸ no es suficientemente precisa. El grupo NU se definió para conocer la prevalencia de IgE específica a *Anisakis simplex* en personas sin manifestaciones clínicas compatibles con alergia al parásito.

Entre junio de 1997 y mayo de 1999 se seleccionaron, de forma sistemática, 434 pacientes del grupo U y los 434 del grupo NU, pareados por edad y sexo con los primeros. Todos los sujetos dieron su consentimiento escrito a participar en el estudio. La muestra se estratificó en función del consumo de pescado -medio (área central), alto (noroeste), bajo (área mediterránea y Canarias)- registrado en distintas zonas geográficas españolas¹⁷, al considerar probable su asociación con la sensibilización a *Anisakis simplex*.

Pruebas cutáneas

Se realizaron pruebas en *prick*, en la cara flexora del antebrazo, con extractos comerciales de *Anisakis simplex* (IPI S.A., Madrid), y con mezclas de pescado blanco y azul (Ifidesa-Aristegui, Bilbao). A los pacientes del grupo U, que habían comido pescado durante las seis horas previas al episodio, se realizó, también, *prick-princk test* con el pescado sospechoso. Como controles positivo y negativo, se emplearon soluciones de histamina (10 mg/ml) y solución salina, respectivamente. Se consideraron positivas las pruebas con una pápula de diámetro mayor de 3 mm.

Determinaciones de laboratorio

Se llevó a cabo una hematimetría, con determinación del valor absoluto de eosinófilos, velocidad de sedimentación y determinaciones de IgE total y específica en todos los pacientes. Las determinaciones de IgE específica se realizaron con el sistema CAP de Pharmacia (Pharmacia & Upjohn, Uppsala, Sweden), empleando el InmunoCAP de *Anisakis simplex*. Se consideraron positivos los resultados mayores de 0,7 kU/l.

Cuestionario

A todos los sujetos se les preguntó sobre su edad,

contacto laboral con pescado y frecuencia de ingesta de pescado (veces por semana), incluyendo frecuencia de pescado fresco, congelado y poco cocinado (crudo, salado, ahumado, marinado, etc.). A los sujetos del grupo U, se les interrogó, también sobre la toma de pescado antes del episodio de urticaria y/o angioedema y sobre otros síntomas asociados (respiratorios, digestivos y/o shock).

Criterios de sensibilización a *Anisakis simplex*

Pruebas cutáneas positivas con extracto de *Anisakis simplex* y/o IgE específica frente a *Anisakis simplex* CAP>0,7 kU/l.

Criterios de sensibilización a pescado

Prick positivo frente a mezcla de pescado blanco o azul y/o *prick-prick* positivo con el pescado fresco sospechoso de desencadenar el episodio de urticaria o angioedema.

Criterios de alergia a *Anisakis simplex*

Urticaria o angioedema (o anafilaxia) en las seis horas posteriores a la toma de pescado, sensibilización a *Anisakis simplex*, y pruebas cutáneas negativas con mezclas de pescado blanco y azul, y *prick* negativo con el pescado sospechoso.

Estudio estadístico

En ambos grupos se calcularon los porcentajes de sensibilización a *Anisakis simplex* y los porcentajes de consumo alto (más de una vez a la semana) de pescado fresco, congelado y no cocinado, con los intervalos de confianza (95%) correspondientes. Los niveles de IgE total y específica se describieron usando medidas no paramétricas de tendencia central, como la mediana. Las comparaciones entre los distintos grupos a estudio -grupo U frente a grupo NU; sensibilizados frente a no sensibilizados; alérgicos a *Anisakis simplex* frente a no alérgicos- se realizaron mediante los test de χ^2 o de la *t* de Student, según la naturaleza categórica o cuantitativa de las variables.

Cuando se comparaban niveles de IgE –específica o total– se eligió el test de Mann-Whitney, ya que estas variables no siguen una distribución normal.

Un modelo logístico se construyó incluyendo como covariables todas las variables asociadas ($p < 0,15$) a sensibilización a *Anisakis simplex* y como variable dependiente la propia sensibilización (sí/no). Se utilizó el método estadístico de Wald para seleccionar variables y la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste del modelo resultante. Se utilizó una transformación logarítmica de las variables IgE total y específica para poder cumplir con los requerimientos de este procedimiento.

El mismo análisis se realizó entre los sujetos sensibilizados a *Anisakis simplex*, usando “alergia a *Anisakis simplex* (sí/no)” como variable dependiente.

Para todo el análisis se usó un nivel de significación estadística $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

En la tabla I se observa la edad y distribución de la muestra. La media de edad de las 868 personas que entraron en el estudio fue de 38,6 años. La mayoría de la población fue femenina (62,8%). Respecto al consumo de pescado, el 43,8% de la muestra vivía en la zona de alto consumo, el 36,9% en la de medio y el 19,3% en la de bajo. Debido al diseño pareado de la investigación, estos datos eran comparables entre los grupos U (sujetos con urticaria o angioedema) y el NU (asintomáticos).

Ambos grupos (U y NU) eran comparables respecto al consumo autorreferido de pescado fresco o congelado. Sin embargo, los sujetos del grupo U declaraban un mayor consumo de pescado no cocinado que los del grupo NU (contrapartes asintomáticos) (tabla II). El consumo de pescado no cocinado (media de consumo) era también mayor en la zona centro de España, en comparación con las otras dos áreas consideradas en este estudio ($p > 0,001$). Los su-

Tabla I. Características de la muestra en relación a las áreas geográficas según consumo de pescado, edad y sexo.

Áreas geográficas	n	edad		hombres		mujeres	
		media	95% CI	n	%	n	%
Consumo alto	380	42,5	40,9-44,2	150	39,5	230	60,5
Consumo medio	320	36,8	35,0-38,6	121	37,8	199	62,2
Consumo bajo	168	33,0	31,2-34,9	52	31,0	116	69,0
TOTAL	868	38,6	37,5-39,6	323	37,2	545	62,8

Tabla II. Porcentaje de sujetos que consumen pescado más de una vez por semana, en relación al lugar de residencia y grupo de estudio (U=grupo U; NU=grupo NU).

	Cons. alto		Cons. medio		Cons. bajo		TOTAL		p
	U	NU	U	NU	U	NU	U	NU	NS
Fresco	74,5	71,2	65,4	55,9	54,4	60,0	67,3	63,6	NS
Congelado	31,7	27,4	33,7	30,9	28,8	54,0	31,9	33,8	NS
No cocinado	5,8	1,6	13,8	5,6	4,8	2,5	8,5	3,2	0,001

jetos del grupo NU, en las áreas de bajo consumo, presentaban consumos mayores de pescado congelado ($p>0,003$).

La mediana de la tasa de IgE total era mayor ($p>0,001$) en el grupo U, pacientes con urticaria o angioedema (112 kU/l), que en el grupo NU (47 kU/l).

Sensibilización a *Anisakis simplex*

Usando los criterios descritos en Material y Métodos, se consideraron sensibilizadas a *Anisakis simplex* a 164 personas-38,1%-entre los que habían sufrido, recientemente, un episodio de urticaria o angioedema (grupo U) y 56 personas-13,1%-del grupo asintomático. Había, también, mayor proporción de sensibilizados a pescado en el grupo U-4,6%- que en grupo NU-1,6%-($P>0,05$).

En ambos grupos, U y NU, la mayor prevalencia de sensibilización a *Anisakis simplex* se encontraba en el área central de España, con consumo de pescado medio (tabla III). En los sujetos asintomáticos de esta zona, la prevalencia era mayor que en la zona de bajo consumo ($p>0,05$).

Los resultados de los recuentos sanguíneos eran anodinos. Aunque la cifra de eosinófilos era mas elevada entre los sujetos sensibilizados, no era estadísticamente significativa.

En el grupo U, los análisis estadísticos indicaban que el riesgo de sensibilización aumentaba con el aumento de la edad y el incremento del consumo de pescado. En ambos grupos, el riesgo aumentaba en aquellas personas que comían pescado no cocinado con mayor frecuencia, y en

los que la tasa de IgE era más alta. No se observaron asociaciones, estadísticamente significativas, en relación con el sexo, contacto laboral con pescado o ingesta de pescado congelado (tabla IV).

El análisis de regresión logística confirmó que la IgE total, edad y consumo de pescado no cocinado estaban asociadas independientemente con la sensibilización a *Anisakis simplex* (tabla V).

Alergia a *Anisakis simplex*

De acuerdo con los criterios previamente establecidos, el 19,2% de los sujetos del grupo U fueron considerados alérgicos a *Anisakis simplex*, lo que representa casi la mitad de los sensibilizados de este grupo. Las especies de pescados más frecuentemente implicadas eran las anchoas (*Engraulis encrasicolus* L), con 31 episodios, y la merluza (*Merluccius merluccius* L) con 22. En 21 de estos pacientes (26,2%) se sospechó una anisakiasis gastroalérgica pues habían comido pescado crudo o poco cocinado antes de la reacción y además se evidenciaron síntomas digestivos.

La proporción de pacientes alérgicos a *Anisakis simplex* era mayor en el área central del país –tasa de consumo intermedio– que en el área de menor consumo (tabla VI). La IgE específica en los pacientes con alergia a *Anisakis simplex* era superior a la de los meramente sensibilizados ($p>0,0005$). Como ya se indicó antes, los niveles de IgE total eran mayores en sujetos sensibilizados a *Anisakis simplex* que en los no sensibilizados ($p>0,0005$). Sin embargo,

Tabla III. Prevalencia de sensibilización a *Anisakis simplex*, en relación al consumo de pescado y grupo de estudio.

	Grupo NU		Grupo U	
	Sensibilizado/total	% (95%IC)	Sensibilizado/total	% (95%IC)
Alto	27/190	14,2 (9,2-19,1)	69/190	36,3 (29,5-43,1)
Medio	25/159	15,7 (10-21,4)	73/160	45,6 (37,9-53,3)
bajo	4/78	5,1 (9,9-16,3)	22/81	27,2 (17,5-36,9)
TOTAL	56/427	13,1 (9,9-16,3)	164/431	38,1 (33,5-42,7)

Tabla IV. Factores asociados a la sensibilización a *Anisakis simplex*. Se incluyen entre paréntesis los intervalos de confianza (95%) aplicados a cada estimador

	Grupo U	p	Grupo NU	p
Sexo (%)^a:				
Hombres sensibilizados	40,3 (32,7-47,9)	0,54	17,0 (11,2-22,8)	0,07
Mujeres sensibilizadas	36,8 (31,1-42,5)		10,8 (7,1-14,5)	
Edad^b:				
Sensibilizados	45,2 (42,8-47,6)	<0,0005	41,8 (38,0-45,6)	0,09
No sensibilizados	35,1 (33,2-36,9)		37,9 (36,2-39,5)	
Contacto ocupacional (%)^c:				
Sensibilizados	12,5 (7,4-17,6)	0,08	9,6 (1,6-17,6)	0,86
No sensibilizados	7,2 (4,0-10,4)		10,4 (7,2-13,6)	
Pescado fresco > una vez/semana (%)^c:				
Sensibilizados	76,3 (69,7-82,9)	0,003	72,7 (60,9-84,5)	0,14
No sensibilizados	62,2 (56,2-68,2)		62,4 (57,3-67,5)	
Pescado congelado > una vez/semana (%)^c:				
Sensibilizados	30,3 (20,8-39,8)	0,68	30,0 (13,6-46,4)	0,66
No sensibilizados	32,9 (25,6-40,2)		34,1 (27,9-40,3)	
Pescado crudo > una vez/semana (%)^c:				
Sensibilizados	17,7 (11,9-23,5)	<0,0005	12,5 (3,8-21,2)	0,001
No sensibilizados	3,0 (0,9-5,1)		1,9 (0,6-3,3)	
IgE total:				
Sensibilizados	252	<0,0005	114	<0,0005
No sensibilizados	74		42	

^aChi-square; ^bStudent's T; ^cMann-Whitney's U.

Tabla V. Odds ratio ajustada –regresión logística– de las variables independientes con la sensibilización a *Anisakis simplex* (sí/no).

	OR ajustada (IC 95%)	p	R
Log 10 IgE total	7,0 (4,3-11,6)	<0,0005	0,34
Edad	1,04 (1,02-1,06)	<0,0005	0,20
Pesc. crudo > una vez/ semana (sí/no)	9,5 (3,4-26,4)	<0,0005	0,18
Pesc. fresco > una vez/ semana (sí/no)		0,0943	
Contacto ocupacional (sí/no)		0,9581	

Tabla VI. Pacientes alérgicos a *Anisakis simplex* según el área de consumo de pescado.

Área de consumo de pescado	% (95% IC)
Consumo alto	19,6 (13,9-25,3)
Consumo medio	23,8 (17,0-30,6)
Consumo bajo	9,8 (3,4-16,2)
TOTAL	19,2 (15,4-23,0)

no había diferencias significativas entre los sujetos alérgicos a *Anisakis simplex* y los sensibilizados, pero no alérgicos.

En relación con el consumo de pescado, los pacien-

tes del grupo U, no sensibilizados a *Anisakis simplex* comían pescado crudo con menor frecuencia que los sensibilizados (alérgicos o no). También comían pescado fresco con menor frecuencia que los diagnosticados de alergia a *Anisakis simplex*. No se comprueban diferencias significativas respecto al consumo de pescado congelado entre los grupos estudiados (tabla VII).

La urticaria o angioedema se acompañaban más frecuentemente de síntomas digestivos, respiratorios y shock en los sujetos diagnosticados de alergia a *Anisakis simplex* que en los no sensibilizados (tabla VIII). Los síntomas digestivos eran también más frecuentes en los alérgicos a *Anisakis simplex* que en los sujetos sensibilizados pero no alérgicos.

Después del ajuste de todas las variables independientes empleadas, el análisis de regresión logística revela que la IgE específica es la única variable asociada independientemente a la alergia a *Anisakis simplex*.

DISCUSIÓN

La muestra del estudio estaba formada por 868 sujetos separados en dos grupos, U y NU, en función de haber

Tabla VII. Factores asociados a alergia a *Anisakis simplex*

GRUPO U	Alérgicos a As* (n=80)	Sensibilizados a As* (no alérgicos) (n=68)	No sensibilizados (n=267)
Inmunología			
IgE total ¹	270	236	74
IgE específica ¹	29	9	<0.35
Síntomas			
Digestivos ²	48,8 (37,8-59,8)	25,0 (14,7-35,3)	14,3 (10,1-18,5)
Respiratorios ²	32,5 (22,2-42,8)	26,9 (16,3-37,5)	27,2 (21,8-32,6)
Shock ²	16,3 (8,2-24,4)	9,0 (2,1-15,9)	5,3 (2,6-8,0)
Dieta			
Pescado crudo ²	20,0 (11,2-28,8)	13,2 (5,2-21,2)	3,0 (0,9-5,1)
Pescado fresco ²	79,7 (70,8-88,6)	76,9 (66,7-87,1)	62,2 (56,2-68,2)
Pescado congelado ²	34,1 (19,6-48,6)	36,1 (20,4-51,8)	32,9 (25,6-40,2)
Contacto ocupacional ²	13,9 (6,3-21,5)	10,6 (3,2-18,0)	7,2 (4,0-10,4)

*As= *Anisakis simplex*; 1 = median; 2 = %.

Tabla VIII. Odds Ratio ajustada – regresión logística – de las variables independientes y alergia a *Anisakis simplex* (sí/no) en sujetos sensibilizados (n=134).

	OR ajustada (95% IC)	p	R
Log 10 IgE específica	6,2 (3,1-12,6)	<0,0001	0,36
Log 10 IgE total		0,9268	
Edad		0,7571	
Pescado crudo > una vez/semana		0,5275	
Pescado fresco > una vez/semana		0,7493	

padecido o no, al menos un episodio de urticaria o angioedema. De acuerdo al diseño del estudio, los pacientes del grupo NU se parearon por edad y sexo con los del grupo U, por lo que estos últimos determinaban la edad y sexo de la muestra. Encontramos un ligero predominio de mujeres (62,8%) que achacamos a una mayor predisposición a participar en este tipo de estudios. Aunque la urticaria aguda es más frecuente en niños y adultos jóvenes²⁹, la edad media fue de 38 años, quizás debido a que sólo una de las Unidades de Alergia que participaron era exclusivamente pediátrica.

La prevalencia de sensibilización a *Anisakis simplex* fue de 38,1% en los pacientes del grupo U y 13,1% en los del grupo NU. Múltiples estudios han detectado elevadas cifras de sensibilización en diferentes poblaciones: un estudio previo, realizado en el País Vasco, encontró un 22% de sensibilización entre sujetos con urticaria o angioedema¹⁰; otros autores encontraron cifras superiores al 75% entre sujetos con urticaria o angioedema tras ingesta de pescado^{11,14}. Comparativamente, nos parece interesante señalar la baja sensibilización a pescado detectada en ambos grupos, 4,6% en el grupo U y 1,6% en el NU. Kimura y

col.³² refiere cifras de sensibilización a *Anisakis simplex* de un 29,8% frente a un 4,0% de sensibilización a pescado, en una población alérgica japonesa.

La elevada proporción de sujetos sensibilizados a *Anisakis simplex* (13,1%) que nunca han padecido un episodio de urticaria o angioedema supone un importante factor de confusión para el diagnóstico de alergia a *Anisakis simplex*. Otros estudios han referido cifras en torno al 15% entre donantes de sangre^{15, 16} usando como criterio de sensibilización niveles de IgE específica por encima de 0,35 kU/l (CAP-system). Otro estudio japonés detectó anticuerpos IgE específicos frente a *Anisakis simplex*, mediante AlaSTAT, en el 10% de controles sanos¹⁴. Sin embargo, ninguno de estos estudios descartó la existencia de un episodio de urticaria o angioedema en el pasado que pudiera haber sido, hipotéticamente, debido al parásito.

España es uno de los países con más alto consumo de pescado (89 g/ persona/día)¹⁷. Todos los individuos incluidos en el estudio referían comer pescado, al menos, una vez por semana. No encontramos diferencias significativas en la frecuencia de ingesta de pescado fresco o congelado entre los grupos U y NU. Aunque no podemos considerar el pescado no cocinado como un hábito culinario en nuestro país, sí es frecuente su ingesta ocasional. Aproximadamente un 8% de los pacientes referían comer pescado no cocinado al menos una vez por semana, siendo el plato más frecuente los boquerones en vinagre. Creemos que este plato debe ser considerado de alto riesgo para la infestación por *Anisakis* spp., al igual que el sushi o sashimi japones, puesto que las larvas de *Anisakis* pueden sobrevivir hasta 35 días en sal y vinagre³⁵. Es interesante señalar que la ingesta de pescado crudo

resultó significativamente superior entre los sujetos que habían sufrido un episodio de urticaria o angioedema (grupo U).

Los niveles de IgE total fueron significativamente superiores en el grupo U, probablemente debido a que los sujetos atópicos tienen una mayor incidencia de urticaria aguda que el resto de la población³¹. Además, la IgE total fue significativamente más elevada ($p < 0,0005$) en los sujetos sensibilizados a *Anisakis simplex* (incluso aquellos que no cumplían criterios de alergia al parásito) que en los no sensibilizados, aunque hubieran sufrido un episodio de urticaria o angioedema. Quizás la mayor prevalencia de sensibilización a *Anisakis simplex* en el grupo U también puede explicar los niveles más elevados de IgE total. Por otro lado, entre los pacientes del grupo U sensibilizados a *Anisakis simplex* se observa una mayor frecuencia de ingesta de pescado crudo que entre los no sensibilizados.

Encontramos la mayor prevalencia de sensibilización en el área de nivel de consumo de pescado intermedio (área central), significativamente superior que la observada en el área de bajo consumo de pescado. Creemos que esta diferencia se debe a la mayor frecuencia de ingesta de pescado crudo en el área central de España, puesto que el análisis estadístico confirma que la ingesta de pescado crudo está asociada independientemente a la sensibilización a *Anisakis simplex*.

Además de la ingesta de pescado crudo, las variables IgE total y edad mostraban una asociación independiente a la sensibilización al parásito. Estos datos sugieren que los sujetos sensibilizados podrían haber sido parasitados por *Anisakis simplex*, aunque, en algunos casos, de forma asintomática. En primer lugar la parasitación precisa de la ingesta de pescado crudo o insuficientemente cocinado. En segundo lugar, los valores elevados de IgE total concuerdan con una estimulación inmunológica policlonal de una infestación por helmintos. Finalmente, en otros modelos de parasitación por helmintos se considera que la respuesta IgE tiene un fin protector y aumenta con la edad. Hagan y col.³³, en un estudio realizado en Gambia, refiere que la IgE específica frente a *Schistosoma haematobium* aumenta con la edad, con títulos máximos a la edad de 15 años. Curiosamente la reinfestación por este parásito tras tratamiento con praziquantel es menos frecuente y más leve en individuos mayores de 15 años. Otros autores han referido respuestas humorales similares en infestación por *Schistosoma mansoni*³⁴, *Trichuris trichiura*³⁵, etc. Un perfil similar en la respuesta IgE a *Anisakis simplex* podría explicar la asociación entre edad y frecuencia de sensibilización. En

nuestra opinión, la infestación por *Anisakis simplex* es el factor principal que explica la alta frecuencia de sensibilización, teniendo en cuenta el elevado consumo de pescado en España y la alta prevalencia de contaminación de este que ha sido detectada en diversos estudios: así, se ha encontrado parasitación por estos nematodos en el 36,6% del pescado comercializado en Madrid¹⁸ y Sanmartin y col.²⁰ encontraron parasitadas, en las costas gallegas, 17 de las 19 especies analizadas, siendo el *Lophius piscatorius* (rape) y el *Micromesistius poutassou* (bacaladilla) los pescados con mayor tasa de infestación (78 y 70%, respectivamente).

Otra posible explicación a la alta prevalencia de sujetos con IgE específica frente a *Anisakis simplex* podría ser la existencia de reacciones cruzadas con otros parásitos presentes en pescados de consumo en nuestro país²⁰ como *Hysterothylacium aduncum*, *Capillaria gracilis*, *Cucullianus hians*, etc, o con otros nematodos como *Ascaris lumbricoides*, *Toxocara canis*, *Echinococcus granulosus*, etc.²¹⁻²³. Por otro lado, el fenómeno de reacciones cruzadas puede ser debido a panalergenos como la tropomiosina, encontrada en insectos, crustáceos, ácaros²⁴ y probablemente también en *Anisakis simplex*²⁵. Finalmente, residuos de carbohidratos^{26,36} o moléculas conservadas filogenéticamente como enzimas biotinizadas³⁷ pueden dar lugar a reacciones cruzadas inespecíficas.

De acuerdo a los criterios previamente fijados, un 19,2% de los sujetos del grupo U se diagnosticaron de alergia a *Anisakis simplex*. Un estudio previo, de similares características, llevado a cabo en el norte del país¹⁰ detectó una prevalencia de alergia a *Anisakis simplex* del 8%, claramente inferior, discordancia para la que carecemos de explicación. La prevalencia de alergia a *Anisakis simplex* fue más alta en el área de consumo medio de pescado, donde la frecuencia de sensibilización era también más alta. Los niveles de IgE específica resultaron mayores en los sujetos diagnosticados de alergia a *Anisakis simplex* que en los sujetos sensibilizados al parásito pero no alérgicos, siendo la variable IgE específica la única asociada independientemente a alergia a *Anisakis simplex*. De todos los sujetos sensibilizados a *Anisakis simplex* en el grupo U, sólo el 50 % los sujetos sensibilizados cumplían criterios de alergia al parásito.

Dentro de las reacciones alérgicas IgE mediadas por *Anisakis simplex* podemos diferenciar dos tipos: una reacción anafiláctica inducida por antígenos termoestables y desarrollada pese al cocinado o congelado del pescado y por tanto sin larvas viables en su interior, y una parasita-

ción digestiva aguda acompañada de síntomas alérgicos. Esta última, también conocida como anisakiasis gastroalérgica^{8,9,12} se desencadena por la ingesta de pescado parásitado crudo o insuficientemente cocinado. Daschner y col.³⁸ sugieren que la primera forma, alergia a *Anisakis simplex* sin parasitación, es menos frecuente que la segunda, y que su diagnóstico debería ser realizado por un test de provocación oral con larvas no viables. La negatividad de este test descartaría el cuadro pero no descartaría una anisakiasis gastroalérgica provocada por antígenos del parásito vivo. El desarrollo de sintomatología digestiva y alérgica tras la ingesta de pescado crudo debe hacer sospechar una anisakiasis gastroalérgica. La identificación de las larvas en una fibrogastroscoopia confirmaría el diagnóstico. La elevación de la IgE total e IgE específica frente a *Anisakis simplex* un mes después del proceso agudo apoyaría el diagnóstico, incluso en los casos en los que no se pudo confirmar la parasitación³⁸. Aunque el immunoblotting IgE^{39,40} o el desarrollo de anticuerpos monoclonales como el UA3⁴¹ parecen ser herramientas útiles ninguna de ellas puede ser usada rutinariamente para un diagnóstico definitivo. En nuestro estudio, 21 de los 80 pacientes (26,2%) diagnosticados de alergia a *Anisakis simplex* habían comido pescado crudo y además padecieron síntomas digestivos. Estos sujetos son sospechosos de haber padecido una anisakiasis gastroalérgica. La diferencia de ambos cuadros, alergia y alergia con parasitación, es importante porque supone muy diferentes consejos para su prevención. Mientras en el primer caso es necesaria una dieta totalmente exenta de pescado, en el segundo caso basta con evitar el pescado crudo o no congelado.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se detecta una elevada frecuencia de sensibilización a *Anisakis simplex*.

La IgE total, edad y frecuencia de ingesta de pescado crudo son las variables asociadas independientemente con la sensibilización al parásito, lo que, en nuestra opinión, sugiere un proceso de infestación.

El 19,2% de los sujetos del grupo se diagnosticaron de alergia a *Anisakis simplex*.

La IgE específica es la única variable asociada independientemente a alergia a *Anisakis simplex*.

La elevada frecuencia de anticuerpos IgE específicos detectada entre los sujetos con y sin sintomatología alérgica es un factor de confusión importante para el diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- Pereira Buena JM. Algunos aspectos de la epidemiología y prevención de la anisakiosis. Junta de Castilla-León. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Valladolid, 1992.
- Audicana MT, 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.
- Fernández de Corres L, Audicana M, Del Pozo MD, Muñoz D, Fernández E, Navarro A, 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.
- Marcos M, Juste S, Alonso L. Sensibilización a *Anisakis simplex*: nuestra casuística. Características clínicas y evolución (resumen). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996; 11: 199-200.
- Moreno-Ancillo A, Caballero MT, Cabanas R, Contreras J, Martín-Barrojo JA, Barranco P, et al. Allergic reactions to *Anisakis simplex* parasitizing sea food. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 246-250.
- Mendizabal-Basagoiti L. Hypersensitivity to *Anisakis simplex*: a propos of 36 cases. *Allerg Immunol (Paris)* 1999; 31:15-17.
- Alonso A, Daschner A, Moreno-Ancillo A. Anaphylaxis with *Anisakis simplex* in the gastric mucosa. *NEJM* 1997; 337: 351-352.
- Daschner A, Alonso-Gómez A, Mora C, Moreno-Ancillo A, Villanueva R, López-Serrano C. Anisakiasis with masive parasitation. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1997; 12: 370-372
- 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.
- Montoro A, Perteguer MJ, Chivato T, Laguna R, Cuellar C. Recidivous acute urticaria caused by *Anisakis simplex*. *Allergy* 1997; 52: 985-991.
- Alonso A, Moreno-Ancillo A, Daschner A, López-Serrano C. Dietary assessment in five cases of allergic reactions due to gastroallergic anisakiasis. *Allergy* 1999; 54: 517-520.
- Lindqvist A, Izezawa Z, Tanaka A, Yman L. Seafood specific IgE in atopic dermatitis. Abstract book, Amer Coll Allergy Immunol; Nov 14-18, 1992; Chicago: N° 57.
- Kasuya S, Koga K. Significance of detection of specific IgE in *Anisakis*-related diseases. *Arerugi* 1992; 41: 106-110.
- Del Pozo MD, Díez JM, Fernández E, Audicana M, Muñoz D, Fernández de Corres L. Prevalence of sensitization to *Anisakis simplex* (abstract). *Allergy* 1996; 51: 53.
- Muñoz M, San Martín M, Ornia N, Ortega N, Pascual C, Martín Esteban M. Incidencia de IgE específica frente a *Anisakis simplex* y *Ascaris lumbricoides* en población normal y atópica (abstract). *Rev Esp Alergol Inmunol* 1996; 11: 197-198.

17. La alimentación en España. 1992. Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, 1993: 346.
18. Gómez A, Merchante E, Moreno JC, Fente P, Izquierdo R. Parasitación por nematodos de la familia *Anisakidae* en pescados comercializados en el Municipio de Madrid. Laboratorio Municipal de Higiene de Madrid, 1990.
19. Adroher FJ, Valero A, Ruiz-Valero J, Iglesias L. Larval anisakids (Nematoda: *Ascaridoidea*) in horse-mackerel (*Trachurus trachurus*) from the fish market in Granada, Spain. *Parasitol Res* 1996; 82: 319-322.
20. Sanmartín ML, Quintero P, Iglesias R, Santamaría MT, Leiro J, Ubeira FM. Nematodos parásitos en peces de las costas gallegas. Díaz de Santos, Madrid, 1994.
21. Kennedy MW, Tierney J, Ye P, McManagle FA, McIntosh A, McLaughlin, 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.
22. Iglesias R, Leiro J, Ubeira FM, Santamarina MT, Navarrete I, Sanmartín ML. Antigenic cross-reactivity in mice between third stage larvae of *Anisakis simplex* and other nematodes. *Parasitol Res* 1996; 82: 378-381.
23. Arduso DD, Quirce S, Díez ML, Cuevas M, Eiras P, Sánchez M, et al. Hipersensibilidad inmediata al parásito del pescado *Anisakis simplex*. Estudio de reactividad cruzada. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996; 11: 280-286
24. Witteman AM, Akkerdaas JH, van Leeuwen J, van der Zee JS, Aalberse RC. Identification of a cross-reactive allergen (presumably tropomyosin) in shrimp, mite and insects. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1994; 105: 56-61.
25. Pascual CY, Crespo FJ, San Martín S, Ornia N, Ortega N, Caballero T, et al. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from *Anisakis*, German cockroach, and chironomids. *Allergy* 1997; 52: 514-520.
26. Moneo I, Audicana M, Alday E, Curiel G, Del Pozo MD, García M. Periodate treatment of *Anisakis simplex* allergens. *Allergy* 1997; 52: 565-569.
27. Golbert TM. Food allergy and immunologic diseases of the gastrointestinal tract. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Reiss CR, eds. *Allergic Diseases. Diagnosis and Management*. 4th ed. Lippincot, Philadelphia, 1993; 353-385.
28. Metzger WJ. Urticaria, angioedema and hereditary angioedema. En: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Reiss CR, eds. *Allergic Diseases. Diagnosis and Management*. 4th ed. Lippincot, Philadelphia, 1993; 331-351.
29. Charlesworth E. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 484-495.
30. Karl H, Roepstorff A, Huss HH, Bloemsma B. Survival of *Anisakis larvae* in marinated herring fillets. *Int J Food Ci Technol* 1995; 29: 661-670.
31. Czarnetzky BN. *Urticaria*. Springer, Berlin, 1986.
32. Kimura S, Takagi Y, Gomi K. IgE response to *Anisakis* compared to seafood. *Allergy* 1999; 54: 1225-1226.
33. Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, Simpson AJG, Wilkins HA. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature* 1991; 349: 243-245.
34. Demeure CE, Rihet P, Abel L, Ouattara M, Bourgois A, Dessein AJ. Resistance to *Schistosoma mansoni* in humans: Influence of the IgE/IgG4 balance and IgG2 in immunity to reinfection after chemotherapy. *J I D* 1993; 168: 1000-1008.
35. Needham CS, Bundy DAP, Lillywhite JE, Didier JM, Simmons I, Bianco AE. The relationship between *Trichuris trichiura* transmission intensity and the age-profiles of parasite-specific antibody isotypes in two endemic communities. *Parasitology* 1992; 105: 273-283.
36. Chandrashekar R, Curtis KC, Ramzy RM, Liftis F, Li BW, Weil GJ. Molecular cloning of *Brugia malayi* antigens for diagnosis of lymphatic filariasis. *Mol Biochem Parasitol* 1994; 64: 261-271.
37. Romaris F, Iglesias R, García LO, Leiro J, Santamarina MT, Paniagua E, et al. Free and bound biotin molecules in helminths: a source of artefacts for avidin biotin-based immunoassays. *Parasitol Res* 1996; 82: 612-622.
38. 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.
39. Del Pozo MD, Moneo I, Fernández de Corres L, Audicana MT, Muñoz D, Fernández E, et al. Laboratory determinations in *Anisakis simplex* allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 977-984.
40. García M, Moneo I, Audicana M, 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.
41. Lorenzo S, Iglesias R, Audicana MT, García-Villaescusa R, Pardo F, Sanmartín ML, et al. Human immunoglobulin isotype profiles produced in response to antigens recognized by monoclonal antibodies specific to *Anisakis simplex*. *Clin Exp Allergy* 2000; 29: 1095-1101.