M^a C. López Serrano¹,
A. Alonso-Gómez¹,
Á. Moreno-Ancillo¹,
Á. Daschner¹,
J. Suárez de Parga²

¹Sección de Alergia y ²Unidad de Endoscopia del Hospital General Universitario La Paz. Madrid.

Original

Anisakiasis gastro-alérgica: Hipersensibilidad inmediata debida a parasitación por *Anisakis simplex*

En España, hasta 1995 los casos de anisakiasis eran anecdóticos. Sin embargo, en 1995, los alergólogos españoles, de la mano del grupo del Dr. Fernández de Corres, llegan al *Anisakis simplex* (AS) por casos de reacciones alérgicas tras consumo de pescado "presumiblemente" bien cocinado y con pruebas cutáneas e IgE específica a AS positivas. La base de la alergia al AS parecía estar en la termoestabilidad de antígenos del AS. Tras observar algunos casos de anafilaxia con parasitación por AS, se inició un estudio prospectivo en 1997 en el Hospital Universitario "La Paz" de Madrid. Se introdujeron pacientes que acudían a urgencias con síntomas alérgicos o gastrointestinales tras ingestión de productos de mar, aceptando pacientes que hubieran tomado el alimento hasta 48 horas antes. Si el cuadro digestivo persistía se realizaba endoscopia. En 18 meses se evaluaron 120 pacientes que consultaron por síntomas alérgicos y de los cuales en 96 se implicó verdaderamente al AS. En esos 18 meses, y sobre la base de los síntomas de alergia, se detectaron 24 pacientes a los que se extrajo uno o más parásitos de su estómago (más parásitos hallados en sólo 18 meses que desde 1991 en España). El boquerón en vinagre y en algunos casos la merluza fresca, presumiblemente bien cocinada, fueron la fuente de la mayoría de las parasitaciones. Los autores denominaron a esta entidad *anisakiasis gastro-alérgica* diferenciándola de la *anisakiasis gástrica*, dado que los síntomas de hipersensibilidad tras el contacto con el parásito eran más intensos y severos que los gástricos. Parecía que en su mayoría era el parásito vivo la fuente antigénica y más aún, que necesitaba fijarse a la submucosa para producir la reacción de hipersensibilidad. El paso siguiente en estos pacientes con anisakiasis gastro-alérgica fue la provocación con parásitos congelados no infectivos. Se confirmó su tolerancia en varios pacientes y a partir de entonces al resto se les permitió comer pescado congelado sin suceder ningún problema. En ese punto, la alergia a proteínas termoestables del AS parecía menos frecuente de lo presupuesto y se intuía que la respuesta IgE mediada en la mayoría de los pacientes sensibilizados correspondía a contactos (parasitaciones en forma luminal o asintomáticas) con el parásito vivo. El antecedente dietético, la clínica, la respuesta a los test cutáneos y la medición seriada de IgE específica a AS son importantes claves para el diagnóstico. Puede que existan casos de verdadera alergia a AS, pero en vistas de este estudio prospectivo deben ser infrecuentes.

Palabras clave: *Anisakis simplex*. Anisakiasis gastro-alérgica. Estudio prospectivo.

Gastroallergic anisakiasis: immediate hypersensitivity due to *Anisakis simplex* infestation

In Spain, cases of anisakiasis were anecdotic up to 1995. In that year, however, and led by Dr. Fernández de Corres, the Spanish allergologists became fully aware of *Anisakis simplex* (AS) because of cases of allergic reaction after the intake of “presumably” well-cooked fish with positive skin tests and specific IgE to AS. The fundament of AS allergy appeared to reside in the heat stability of AS antigens. Following the observation of several cases of anaphylaxis with AS infestation, a prospective study was set up in 1997 in the “La Paz” University Hospital. Patients were entered into the study that came to the Emergency Outpatient Clinic with allergic or gastrointestinal symptoms after the ingestion of seafoods or fish up to 48 hours earlier. If the gastrointestinal symptoms persisted, a gastroscopy was performed. Over a period of 18 months, 120 patients were assessed who complained of allergic symptoms; in 96 of them, AS was actually implicated. Over those 18 months, and based on the allergic symptoms, 24 patients were detected in whom one or more parasites were removed from their stomachs (more parasites detected within 18 months than in the whole of Spain since 1991). Vinegar-marinated herring and in some cases fresh hake—presumably well-cooked—were the sources in most of the cases of parasitic infestation. The authors coined for this condition the term *gastroallergic anisakiasis* in order to differentiate it from gastric anisakiasis, as the hypersensitivity symptoms after contact with the parasite were more intense and severe than the gastric ones. The antigenic source appeared to be in most cases the live parasite, and, furthermore, it appeared to require binding to the submucosa in order to trigger the hypersensitivity reaction. The next step in these patients with gastroallergic anisakiasis was to carry out challenge tests with frozen, non-infective parasites. Tolerance was confirmed in a number of patients, and from then onwards patients were allowed to eat deep-frozen fish, with no problems ensuing. At that point, allergy to heat-stable AS proteins appeared to be less frequent than previously supposed, and it was surmised that the IgE-mediated response corresponded, in most sensitized patients, to contact (luminal or asymptomatic parasitic infestations) with the live parasite. The past history of dietary intake, the clinical features, the skin test responses

and the serial quantitation of AS-specific IgE represent important key points in the diagnosis. Cases of true *Anisakis simplex* allergy may indeed exist, but in the light of the results of this prospective study they appear to be infrequent.

Key words: *Anisakis simplex*. Gastroallergic anisakiasis. Prospective study.

INTRODUCCIÓN

El *Anisakis simplex* (AS) es un parásito helminto incluido en la clase de los nematodos. En 1876, Leuckart describió por primera vez un caso de parasitación humana en un niño groenlandés. En 1960, Van Thiel identificó al parásito agresor como larva en estadio III de *Anisakis* (1-5). La taxonomía del género *Anisakis* es compleja. Se incluye en la clase *Nematoda*, subclase *Secernentea*, orden *Ascaridida*, suborden *Ascaridina*, superfamilia *Ascaridoidea*, familia *Anisakidae*. Dentro de la subfamilia *Anisakinae* se incluye el género *Anisakis*, del que se reconocen 4 especies *Anisakis simplex*, *Anisakis physeris*, *Anisakis típica* y *Anisakis schupakovi*³. Todas sus especies son habitualmente parásitos del estómago de mamíferos marinos. El ciclo vital del parásito puede incluir uno o más hospedadores intermediarios. Los huevos de los gusanos adultos son eliminados con las heces del mamífero marino en el agua, continuando su desarrollo hasta el estadio de larva infectante. Esta larva mide unos 0,35 mm, y es ingerida por un primer hospedador, que suelen ser crustáceos del placton, donde se desarrolla hasta alcanzar unos 5 mm. Al ser ingerido el crustáceo por un pez o un cefalópodo, las larvas desarrollan el tercer estadio larvario creciendo hasta unos 2-3 centímetros. Pueden tener varios pasos de un pez o cefalópodo a otro, pero no completan el ciclo hasta llegar al estómago de un mamífero marino. Allí se adhieren a la pared gástrica y evolucionan al cuarto estadio larvario, pasando después al estado adulto, con lo que se cierra el ciclo¹⁻⁵.

El hombre es un hospedador aberrante, ya que en él la larva no consigue alcanzar la madurez sexual. El hombre adquiere las larvas al ingerir pescado crudo o poco cocinado, así como ahumados, semiconservas, pescado seco o en vinagre, ceviches y variedades de cocina japonesa como sushi o sashimi a base de pescado crudo. Las especies descritas como parasitadas son muchas, incluyendo bacalao, sardina, boquerón, arenque, salmón, abadejo, merluza, pescadilla, caballa, bonito y jurel, y entre los cefalópodos el más parasitado es el calamar⁶⁻⁹.

La parasitación del hombre por la larva viva se denomina anisakiasis o anisakidosis, y es especialmente común entre la población japonesa, dados sus hábitos de consumo de pescado crudo^{10,11}.

En 1995, la patología por *Anisakis* se diferenciaba en varias formas clínicas, dependiendo de la zona del tracto digestivo afectada. La *forma luminal* de anisakiasis se pensaba que se debía sólo a larvas de *Phocanema*, como un estadio menor, donde sólo había adherencia asintomática. En estos casos las larvas mueren en un período de semanas y son expulsadas con las heces¹². Otra forma sería la *anisakiasis gástrica* causada por larvas en el estadio III; produciendo cuadros de dolor epigástrico¹³⁻¹⁶. Si el parásito no era extraído, podía evolucionar a unas formas invasivas de *anisakiasis subaguda o crónica*¹⁷⁻²⁰. También se habían descrito casos de poliartritis^{21, 22} y algunos casos raros de invasión de otros órganos como pulmón, hígado, bazo y páncreas²³. En esos casos de anisakiasis, la IgE y los eosinófilos habían sido implicados en la etiopatogenia de las lesiones locales causadas por el parásito^{16, 24-29}. Sólo ocasionalmente, se habían descrito lesiones máculopapulosas localizadas y urticarias generalizadas en estos pacientes^{13, 23, 30}.

En ese momento, hasta 1996, ya se habían publicado muchos casos en Holanda y ocasionalmente en Francia, Reino Unido y EE.UU.^{3, 4, 11, 20, 31, 32}. En España, desde 1991 a 1996 se habían publicado casos de anisakiasis anecdóticos^{21, 33-35}.

En 1995, los alergólogos españoles llegan a la patología por *Anisakis* por casos de reacciones alérgicas tras consumo de pescado presumiblemente bien cocinado y con hallazgo de pruebas cutáneas e IgE específica a *Anisakis simplex* positivas, mientras que dicho estudio resultaba negativo para el pescado implicado en la reacción³⁶⁻⁴¹. Para algunos autores, la base de la alergia al *Anisakis simplex* estaba en la termoestabilidad de diversos antígenos del parásito que serían capaces de unirse a la IgE de los pacientes y provocar síntomas de hipersensibilidad con la ingestión de pescado cocinado³⁸⁻⁴⁰.

Tras observar algunos casos de anafilaxia con parasitación por *Anisakis simplex*⁴², se inició en 1997 un estudio prospectivo en el Hospital Universitario "La Paz" de Madrid.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se introdujeron pacientes que acudían a urgencias

con síntomas alérgicos o gastrointestinales tras la ingestión de pescado o producto de mar preparado de cualquier forma, incluyéndose pacientes que hubieran tomado el alimento hasta 48 horas antes. Si el cuadro digestivo persistía más de 6-8 horas se realizaba endoscopia. En todos se hacían pruebas cutáneas a *Anisakis simplex*, a una batería de pescados y al producto de mar implicado en la reacción. Del mismo modo se determinaba la IgE total y específica a *Anisakis simplex* y a pescados en el momento agudo, y de nuevo IgE total y específica a *Anisakis simplex* transcurrido un mes de la reacción.

RESULTADOS

En 18 meses se evaluaron 120 pacientes que consultaron por síntomas alérgicos y de los cuales en 96 se implicó verdaderamente al *Anisakis simplex*. Los síntomas digestivos acompañantes eran moderados o leves en la mayoría de los pacientes, por ello sólo se realizó endoscopia en 47 de los pacientes.

En esos 18 meses se detectaron 24 pacientes a los que se extrajo uno o más parásitos de su estómago.

Se dividieron los pacientes en 3 grupos:

- 1) Pacientes sometidos a endoscopia y parasitados.
- 2) Pacientes sometidos a endoscopia y no parasitados.
- 3) Pacientes no sometidos a endoscopia.

El boquerón en vinagre y en algunos casos la merluza fresca, presumiblemente bien cocinada, fueron la fuente de la mayoría de las parasitaciones.

La latencia de los síntomas de alergia era variable con una media alrededor de las 6 horas, pero con un rango entre minutos y más de 24 horas, y sin diferencias entre los tres grupos.

La latencia media de síntomas digestivos era similar aunque discretamente más precoz, y también sin diferencias entre los 3 grupos.

En muchos casos los síntomas digestivos ya habían desaparecido y no se realizó endoscopia.

La IgE total y la IgE específica se elevaban significativamente al mes tras el contacto en los 3 grupos.

Las comparaciones estadísticas entre los grupos de pacientes del estudio permitieron postular que se trataban de pacientes similares.

PROVOCACIONES Y DIETA POSTERIOR

En ese período de estudio no se observaron casos claros de pacientes que hubieran tenido síntomas con pescado congelado industrial o piezas con suficiente cocción. En Alergología, cuando se duda de un antígeno como causante de una reacción, aparte de los test *in vitro* y las pruebas cutáneas, se plantea la provocación con ese antígeno como método diagnóstico.

Se congelaron parásitos vivos hasta hacerlos no infectivos y se administraron entre 11 y 20 parásitos inicialmente a un total de 20 pacientes de los 96, con resultado negativo. A partir de ahí, al resto se le permitió la ingestión de pescado o producto de mar congelado no infectivo, y se comprobó si era tolerado en entrevistas sucesivas cada 6 meses desde entonces hasta la actualidad. En un total de 76 pacientes no ha sucedido ningún problema alérgico derivado de la dieta con pescado bien congelado hasta ahora. Veinte pacientes no acudieron a las sucesivas revisiones.

DISCUSIÓN

En 1995, la patología por *Anisakis simplex* se diferenciaba en varias formas clínicas, dependiendo de la zona del tracto digestivo afectada. La *anisakiasis gástrica* causada por larvas en el estadio III; en ella las larvas mediante la acción de peptidasas llegan hasta la submucosa, produciendo cuadros de dolor epigástrico por la reacción de la pared¹³⁻¹⁶. Si el parásito no era extraído, evolucionaba a unas formas de *anisakiasis subaguda o crónica*. Las larvas podrían atravesar la pared gástrica o intestinal. La forma de invasión parenteral podría originar granulomas o abscesos, acompañados de eosinofilia, fiebre, diarrea y abdominalgias. Podrían simular cuadros apendiculares, pero también se habían descrito verdaderas apendicitis y cuadros de obstrucción intestinal¹⁷⁻²⁰. Se habían descrito casos de poliartritis^{21,22} y algunos casos raros de invasión de otros órganos como pulmón, hígado, bazo y páncreas²³.

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^{16, 24-29}. 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 tipo I o III en el tracto digestivo debidas a una infestación secundaria^{16, 29, 30}. Sólo ocasionalmente, se habían descrito

lesiones máculopapulosas localizadas y urticarias generalizadas en estos pacientes^{13, 23, 30}.

En ese momento, hasta 1996, ya se habían publicado más de 100 casos desde 1955 a 1968 en Holanda^{3, 4, 11}. Ocasionalmente se habían publicado casos en Francia, Reino Unido y en EE.UU. desde 1975^{11, 20, 31, 32}. En España, desde 1991 a 1996 se habían publicado alrededor de 6 casos. Entonces, los casos de anisakiasis en España eran anecdóticos^{21, 33-35}, aunque a partir de entonces se comenzaron a comunicar con más frecuencia.

En 1995, los alergólogos españoles llegan a la patología por *Anisakis* por casos de reacciones alérgicas tras consumo de pescado presumiblemente bien cocinado y con hallazgo de pruebas cutáneas e IgE específica a *Anisakis simplex* positivas, mientras que dicho estudio resultaba negativo para el pescado implicado en la reacción³⁶⁻⁴¹. Los casos de pacientes sensibilizados a *Anisakis simplex* se multiplicaban y hubo cierto desconcierto acerca del valor que se debían dar a algunos test positivos en pacientes que no referían reacción alérgica alguna ni, por supuesto, parasitación previa por *Anisakis simplex* (un 13%). Para algunos autores, la base de la alergia al *Anisakis simplex* estaba en la termoestabilidad de diversos antígenos del parásito que serían capaces de unirse a la IgE de los pacientes y provocar síntomas de hipersensibilidad con la ingesta de pescado cocinado³⁸⁻⁴⁰.

Tras observar algunos casos de anafilaxia con parasitación por *Anisakis simplex*⁴², se inició en 1997 un estudio prospectivo en el Hospital Universitario "La Paz" de Madrid.

En 18 meses se evaluaron 120 pacientes que consultaron por síntomas alérgicos (muchos pacientes con anafilaxia o shock anafiláctico que pusieron en peligro sus vidas) y de los cuales en 96 se implicó verdaderamente al *Anisakis simplex*⁴³⁻⁴⁹. Los síntomas digestivos acompañantes eran moderados o leves en la mayoría de los pacientes, por ello sólo se realizó endoscopia en 47 de los pacientes. La sorpresa fue que en esos 18 meses y sobre la base de síntomas de alergia, se detectaron 24 pacientes a los que se extrajo uno o más parásitos de su estómago (casi más parásitos hallados en sólo 18 meses que desde 1991 hasta entonces en la literatura en España). El típico boquerón en vinagre y en algunos casos la merluza fresca, presumiblemente bien cocinada, fueron la fuente de la mayoría de las parasitaciones. La latencia de los síntomas de alergia era variable con un rango entre minutos y más de 24 horas. La media de síntomas digestivos era similar aunque discretamente más precoz. Cuando los síntomas digestivos ya habían desaparecido no se realizó endoscopia. La IgE total

y la IgE específica se elevaban significativamente al mes tras el contacto^{45, 47, 48}.

Las comparaciones estadísticas entre los pacientes de ese estudio permitieron postular que se trataban de pacientes similares, donde en algunos el parásito se fija en la pared gástrica el tiempo suficiente para desencadenar la reacción alérgica, pero su tendencia a soltarse después no permite detectarle a tiempo en la endoscopia. Los autores denominaron a esta entidad *anisakiasis gastro-alérgica*⁴²⁻⁵¹ diferenciándola de la anisakiasis gástrica, dado que los síntomas de hipersensibilidad tras el contacto con el parásito eran más intensos y severos que los gástricos. Sin embargo, en ese período de estudio, y revisando además los casos previos de este hospital, no se observaron casos claros de pacientes que hubieran tenido síntomas con pescado congelado industrial o piezas con suficiente cocción. Parecía que en su mayoría era el parásito vivo la fuente antigénica y más aún, que necesitaba fijarse a la submucosa para producir la reacción de hipersensibilidad.

En ese punto, la verdadera alergia a proteínas termoestables del *Anisakis simplex* parecía menos frecuente de lo presupuesto y se intuía que la repuesta IgE mediada en la mayoría de los pacientes sensibilizados correspondía a contactos (parasitaciones transitorias en forma luminal o asintomáticas) con el parásito vivo en otras ocasiones.

Siguiendo la sistemática diagnóstica que se emplea habitualmente en alergología cuando se duda de un alérgeno como causante de una reacción, el paso siguiente en estos pacientes con anisakiasis gastro-alérgica confirmada o con sospecha de ser luminal fue la provocación con parásitos congelados no infectivos⁵⁰. Se confirmó su tolerancia en varios pacientes y a partir de entonces al resto se les permitió comer pescado congelado sin suceder ningún problema.

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 atrac-

ción 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^{16, 24-29, 48}. Existe una producción de otras inmunoglobulinas que en algún caso puede condicionar respuestas mediadas por inmunocomplejos.

La sintomatología de la anisakiasis estaría mediada principalmente por esta inflamación y en algunos casos por la penetración del parásito. Si la respuesta se mantiene únicamente en un marco local gástrico, se producirá la *anisakiasis gástrica aguda*. Además, la respuesta inmune iniciada puede provocar síntomas de hipersensibilidad a distancia, mediados por IgE –alérgicos– que parecen bastante frecuentes: anisakiasis gastro-alérgica. Los inmunocomplejos pueden explicar las manifestaciones articulares en algún caso, pero según lo publicado son poco frecuentes. La *anisakiasis subaguda o crónica*, se suele observar a nivel intestinal; y la inflamación (incluso aunque el parásito ya haya sido eliminado por las heces) puede provocar alteraciones de la mucosa que lleven a un abdomen agudo. Si además el parásito sigue en la pared o la penetra se necesitará, en la mayoría de esos casos, cirugía. En pocos casos su penetración da lugar a la aparición del parásito en lugares excepcionales como pulmón, páncreas, bazo o hígado.

En los casos de anisakiasis subaguda o crónica las manifestaciones de hipersensibilidad a distancia son poco frecuentes.

El antecedente dietético, la clínica, la exploración endoscópica y radiológica, la respuesta a los test cutáneos y la medición seriada de IgE específica a *Anisakis simplex* son importantes claves para el diagnóstico.

Pueden existir casos de verdadera alergia a *Anisakis simplex*, pero en vistas de este estudio prospectivo, no deben ser excesivamente frecuentes. La provocación con parásitos no infectivos debe ser clave para llegar al diagnóstico en ese caso, dada la importancia de la dieta a seguir^{50, 52}.

El mejor tratamiento frente a la anisakiasis es la profilaxis, evitando tomar pescado crudo o cocinado en las formas que no acaben con la viabilidad de la larva. El ahumado industrial debe alcanzar los 60°C, al menos 10 minutos, para poder ser considerado seguro. Las larvas resisten condiciones como 50 días a 2°C, 2 meses en vinagre, 6 días en formol, y 2 horas a -20°C. No resisten más de 2 minutos a temperaturas superiores a 60°C.

Las tasas de parasitación de los pescados son altas, entre el 40 y el 80% de las piezas en función de las espe-

cies^{6,9}. Las medida profiláctica que por ley ha sido implantadas en la Comunidad Económica Europea, como es la obligatoriedad de congelar a -20°C durante más de 24 horas todo el pescado que deba comercializarse para consumirse crudo⁵², ha disminuido drásticamente la incidencia de anisakiasis en muchas zonas de Europa. En España, el problema está en la falta de información de amas/os de casa y establecimientos de restauración donde el pescado que se compra y se prepara crudo o poco cocinado no ha seguido esa norma.

La observación de los alergólogos sólo ha puesto de manifiesto (y ha dado un nombre) a una enfermedad que existe desde siempre⁴²⁻⁵¹. Debido a esta nueva vigilancia cada vez son más abundantes los casos comunicados en España, donde no se cumple adecuadamente una legislación que sí existe al respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gibson DI. The systematics of Ascaridoid Nematodes. A current assessment. En Stone AR, Platt HM, Khalil LF eds. Concepts in nematode systematics. London: Academic press, 1983; 321-338.
- Cocheton JJ, Cabou I, Lecomte I. Anisakiase et infections par les Anisakidés. Ann Med Interne 1991; 142: 121-31.
- Van Thiel PH. Anisakis. Parasitology 1960; 53: 16.
- 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.
- Cheng TC. Parasitología general. Superfamilia Heterocheloidea. Madrid. Ed. AC 1978; 6411-6451.
- 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: Consejería de de Sanidad y Bienestar Social. Junta de Castilla y León (Government of Castile, Spain). Valladolid. 1992, 1-56.
- Orecchia P, Paggi L, Mattiuc S, Di Cave D, Catalini N. Infestazione da larva di *Anisakis simplex* e *Anisakis physeteris* in specie ittiche dei mari italiani. Parassitologia 1989; 31: 37-43
- Huang W. Anisakidés et anisakidoses humaines: enquête sur les anisakidés des poissons commerciaux du marché parisien. Ann Parasitol Hum Comp 1988; 63: 197-208.
- Sanmartín ML, Quintero P, Iglesias, et al. Nematodos parásitos en peces de las costas gallegas. Madrid: Díaz de Santos 1994.
- Ishikura H, Kikuchi K, Nagasawa K, Ooiwa T, Takamiya H, Sato N, Sugane K. Anisakidae and anisakidosis. Progress in clinical Parasitology 1994; 3: 43-101.
- Bouree P, Paugam A, Petithory JC. Anisakidosis: report of 25 cases and review of the literature. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 1995; 18: 75-84.
- Kliks MM. Anisakiasis in the western United States: four new cases reports from California. Am J Trop Med Hyg 1983; 32: 526-532.
- Sugimachi K, Inokuchi K, Ooiwa T, Fujino T, Ishii Y. Acute gastric Anisakiasis. Analysis of 178 cases. JAMA 1985; 253: 1012-1013.
- Muraoka A, Suehiro I, Fujii M, et al. Acute gastric Anisakiasis : 28 cases during the last years. Dig Dis Sci 1996; 41: 2362-2365.
- 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.
- 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.
- Matsui K, Lida M, Kimura M, et al. Intestinal Anisakiasis: Clinical and radiologic features. Radiology 1985; 157: 299-302.
- Appleby D, Kapoor W, Karpf M, et al. Anisakiasis nematode infestation producing small bowel obstruction. Ach Surg 1982; 117: 836-840.
- Kim LS, Lee YH, Kim S, Park HR, Cho SY. A case of anisakiasis causing intestinal obstruction. Kisaengchunghak Chapchi 1991; 29: 93-96.
- Pinkus GS, Coodlidge C. Intestinal Anisakiasis. First case report from North America. Am J Med 1975; 59:1: 114-120.
- 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.
- Fabresse FX, Essioux H, Meiran M, Larroque P, Celton H. Polyarthrite de l'anisakiase. Première cas. Press Med 1984; 13: 1004-1008.
- Sakanari JA, Mckerrow JH. Anisakiasis. Clin Microbiol Rev 1989; 2: 278-284.
- Miyazato I. 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.
- Kuipers FC. Eosinophilic phlegmonous inflammation of the alimentary tract caused by a parasite from the herring. Path Microbiol (Basel) 1964; 27: 295-301.
- Huang W, Camus D, Levy D, Bussiepas J. Les anisakidoses humaines: identification d'antigènes parasitaires spécifiques et production d'anticorps monoclonaux. Proceedings of the 7th International congress of Parasitology. Bull Soc Fr Parasitol 1990; 8: 1011.
- 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.
- Akao N, Ohyama T, Kondo K. Immunoblot analysis of serum IgG, IgA and IgE responses against larval excretory-secretory antigens of *Anisakis simplex* in patients with gastric anisakiasis. J Helminthol 1990; 64: 310-318.
- Petithory JC, Lapiere J, Rousseau M, Clique MT. Diagnostic serologique de l'anisakiase (granulome eosinophile digestif par precipitation en milieu gelifié (Ouchterlony, électrosynérèse, immunoelectrophorèse). Med Mal Infect 1986; 3: 157-162.
- 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.
- Mudryj, Lefebvre P, Dei-Cas E, et al. Anisakiae humaine: 5 cas dans le nord de la France. Gastroenterol Clin Biol 1986; 10: 83-87.

32. Lucas SB, Cruse JB, Lewis AAM. Anisakiasis in the United Kingdom. *Lancet* 1985; 1: 843-844.
33. Mira Gutiérrez J, García Martos P, Hilario Madrid LM, Rodríguez Iglesias MÁ. Anisakiasis, una parasitosis emergente en nuestro medio. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 51-54.
34. Acebes Rey JM, Fernández Orcajo P, Díaz González G, et al. Dos casos de anisakiasis en el hospital Del Río Hortega. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88: 59-60.
35. Canut Blasco A, Labora Loriz A, de Torre Ramírez JL, Romeo Ramírez JA. Anisakiasis gástrica aguda causada por insuficiente cocción en microondas. *Med Clin* 1996; 106: 317-318.
36. Kasuya S, Hamano H, Izumi S. Mackerel induced urticaria and anisakis. *Lancet* 1990; 335:665.
37. Audicana MT, Fernández de Corres L, Muñoz D et al. *Anisakis simplex*: una nueva fuente de antígenos "alimentarios". Estudio de sensibilización a otros parásitos del orden ascarididae. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1995; 10:325-331.
38. Audicana MT, Fernández de Corres L, Muñoz D, et al. *Anisakis simplex* a new sea-food allergen. *Allergy* 1995; 50 sup 26:127.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Alonso A, Daschner A, Moreno-Ancillo A. Anaphylaxis with *Anisakis simplex* in gastric mucosa. *N Engl J Med* 1997; 337: 350-351.
43. 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 Clin* 1997; 12: 370-272.
44. 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 Inmunoalergología* 1997; 5: 2, abstract 6.
45. 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 Inmunoalergología* 1997; 5, 2, abstract 7.
46. 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: 822-828.
47. 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.
48. 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.
49. López Serrano MC, Alonso-Gómez A, Daschner A, Moreno-Ancillo A, Suárez de Parga JM, Caballero T, Barranco P, Cabañas R. Gastro-allergic anisakiasis: findings in 22 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 503-506.
50. 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.
51. López Serrano MC, Moreno-Ancillo A, Alonso-Gómez A, Daschner A. Anisakiasis en el año 2000. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92: 127-131.
52. ECOD. Directive 93/140/EC. March 9, 1993, I 56:42.