

**Documentos Técnicos
de Saúde Pública**

Serie B. Nº 24



ANISAQUIOSIS Y ALERGIA

Un estudio seroepidemiológico en

la Comunidad Autónoma Gallega

2. CICLO BIOLÓGICO Y HOSPEDADORES

A. simplex es un nematodo de distribución cosmopolita (especialmente abundante en aguas moderadamente frías y polares) que alcanza la madurez sexual en el estómago de mamíferos marinos cetáceos (delfines, ballenas, marsopas, orcas, etc) y, menos frecuentemente, pinnípedos (focas, morsas, leones marinos, etc). El ciclo de este nematodo se esquematiza en la **Figura 1**.

Parásito	Enfermedad
<i>Anisakis simplex</i>	<i>Anisaquiosis</i>
<i>Anisakis physeteris</i>	<i>Anisaquiosis</i>
<i>Pseudoterranova decipiens</i>	<i>Pseudoterranovosis</i>
<i>Contracaecum spp.</i>	<i>Contracecosis</i>

Tabla 2. Principales enfermedades producidas por nematodos de la familia Anisakidae en el ser humano y agentes etiológicos responsables.

Los huevos, que son expulsados al medio marino junto con las heces del hospedador definitivo, son ligeramente ovalados (aproximadamente 45 x 50 µm), con cáscara fina, lisa y transparente, y no se encuentran embrionados. Una vez en el medio marino, se produce el desarrollo embrionario, que conlleva la sucesión de dos mudas dentro del huevo (L1-L2-L3). El período de maduración se ve influenciado por la temperatura del agua y la eclosión ocurre habitualmente a los 4-8 días cuando la temperatura del agua es de 13-18°C.

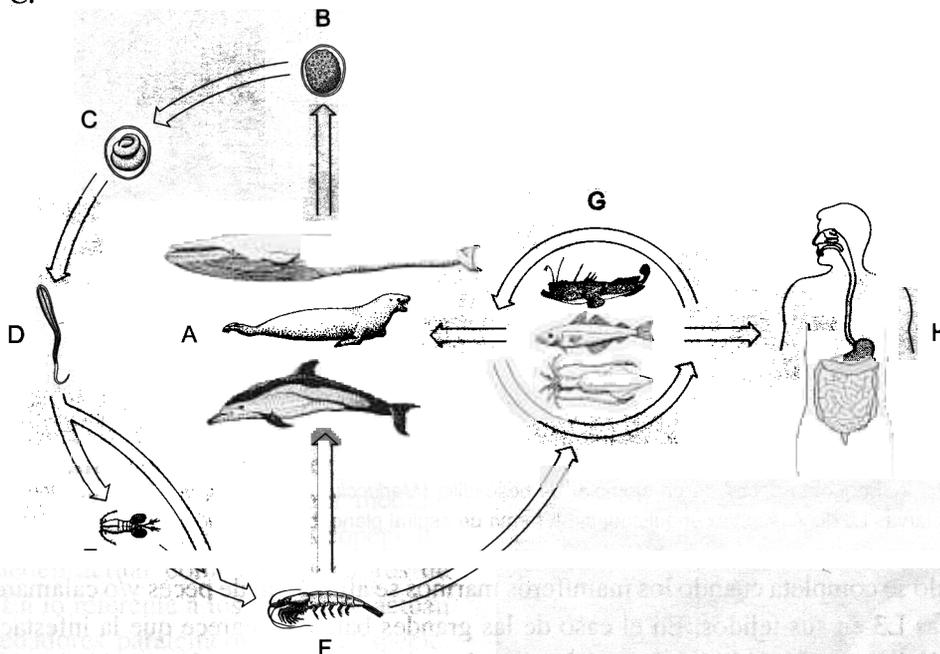


Figura 1. Esquema del ciclo biológico de *Anisakis simplex*. Los adultos parasitan el estómago de una gran variedad de mamíferos marinos que incluyen cetáceos y, en menor medida, pinnípedos (A). Los huevos sin embrionar (B) son expulsados al medio marino con las heces de los hospedadores definitivos. Una vez embrionados (C), tiene lugar la eclosión, liberándose una larva L3 de vida libre (D) que es ingerida por crustáceos eufáusidos (F). Es probable que las larvas de vida libre también lleguen a estos hospedadores intermediarios por depredación de crustáceos copépodos parasitados (E). Las larvas L3 infestantes se transmiten a los hospedadores definitivos (A) o a los peces y calamares (G; hospedadores paraténicos) cuando éstos ingieren eufáusidos contaminados u otros peces y calamares infestados. El hombre (H) adquiere la parasitación accidentalmente, cuando ingiere pescado crudo o insuficientemente cocinado. El ciclo biológico propuesto para *Pseudoterranova decipiens* es similar, aunque se diferencia básicamente en que los hospedadores definitivos son casi exclusivamente pinnípedos, los hospedadores intermediarios son, en su mayoría, crustáceos mísidos, y los calamares no suelen estar parasitados por esta especie.

Las larvas L3 que salen de los huevos nadan libremente en el medio marino y pueden sobrevivir entre una semana a 24,3°C y 8-14 semanas a 4-10°C hasta ser finalmente ingeridas por crustáceos, principalmente eufáusidos (hospedadores intermediarios), ya sea directamente o a través de un hospedador de transporte o paraténico (crustáceo copépodo) de los que se alimentan estos crustáceos. Tras ser ingeridas, las larvas L3 migran al hemocele del eufáusido donde completan su desarrollo hasta alcanzar el estadio infestante.

Los peces (mayoritariamente, teleósteos) y cefalópodos (principalmente, calamares) adquieren el tercer estadio larvario cuando ingieren eufáusidos, aunque también pueden hacerlo por depredación de otros peces y cefalópodos contaminados. Tras la ingestión, las larvas suelen perforar la pared del tracto gastrointestinal alcanzando la cavidad corporal, donde pueden aumentar de tamaño sin experimentar ningún tipo de muda (hospedadores paraténicos). En los calamares, las larvas se asientan normalmente en la pared externa del estómago y, más raramente, en la musculatura del manto, mientras que en los peces, éstas suelen distribuirse, enrolladas en forma de espiral plano, bajo el tejido conectivo de la vísceras (principalmente, el hígado, **Figura 2**) y, en muchos casos, embebidas en la musculatura. Cuando ocurre esto último, las larvas se asientan principalmente en el tejido muscular que rodea a las vísceras (musculatura hipoaxial; **Figura 3**) aunque también pueden encontrarse en la musculatura epiaxial (lomos).



Figura 2. Paquete visceral de un ejemplar de pescadilla (*Merluccius merluccius*) donde se pueden observar varias larvas L3 de *A. simplex* enquistadas, en forma de espiral plano, bajo el tejido conectivo del hígado.

El ciclo se completa cuando los mamíferos marinos se alimentan de peces y/o calamares que albergan las larvas L3 en sus tejidos. En el caso de las grandes ballenas, parece que la infestación también puede ocurrir directamente al ingerir crustáceos eufáusidos (*krill*) en grandes cantidades. Una vez en el interior de estos animales, las larvas penetran en la mucosa del estómago, mudan dos veces y, finalmente, alcanzan el estadio adulto y la madurez sexual. Habitualmente, estos nematodos se agrupan en el centro de úlceras de 1-6 cm de diámetro (**Figura 4**) que contienen 50-100 gusanos en distintos estadios de desarrollo (L3, L4 y adultos).



Figura 3. Detalle de una larva L3 de *A. simplex* (flecha) enquistada en la musculatura hipoaxial (musculatura perivisceral o ventresca) de una pescadilla (*Merluccius merluccius*).

Las larvas L3 de *A. simplex* han sido encontradas en un gran número de especies de peces y cefalópodos decabraquios en todo el mundo. En las costas gallegas y en pescado procedente de mercados del Norte de España se ha detectado una elevada prevalencia visceral y/o muscular en diversas especies de importante valor comercial (Tabla 3). Normalmente, la carga parasitaria presente en la musculatura suele aumentar con la edad y el tamaño del hospedador, aunque en algunas especies como el bacalao se ha notificado una longitud máxima limitante a partir de la cual la intensidad de parasitación muscular disminuye. El carácter estacional de la infestación depende mucho de la especie y de los puntos de captura estudiados.

El ciclo de *P. decipiens* es similar al descrito para *A. simplex* si bien los hospedadores definitivos son pinnípedos casi exclusivamente y los hospedadores intermediarios parecen ser principalmente crustáceos mísidos y, en menor medida, anfípodos gamáridos. En este caso, los copépodos también pueden actuar como hospedadores de transporte. En lo referente a los peces que actúan como hospedadores paraténicos de esta especie, se han descrito más de 60 especies diferentes de las cuales la más importante es el bacalao, que suele contener larvas en la musculatura. Al igual que ocurre con *A. simplex*, las larvas L3 de *P. decipiens* pueden ser transmitidas de pez a pez mediante depredación entre las distintas especies. En este caso, sin embargo, la presencia de larvas L3 en calamares no es frecuente.



Figura 4. Ulcera causada por *A. simplex* en la mucosa del estómago de una marsopa (*Phocoena phocoena*) procedente de nuestras costas. Nótese el gran número de parásitos, pertenecientes a diferentes estadios de desarrollo (L3, L4, preadultos y adultos), presentes en el centro de la misma.

Especie	Nombre común	Paquete visceral		Musculatura	
		Prev.	Int. media	Prev.	Int. media
<i>Phycis blennioides</i>	Brótola de fango		20	59	11
<i>Micromesistius poutassou</i>	Bacaladilla		33	52	22
<i>Pollachius pollachius</i>	Abadejo		38	50	31
<i>Helicolenus dactylopterus</i>	Gallineta		20	40	14
<i>Pagellus cantabricus</i>	Besugo		19	36	8
<i>Merluccius merluccius</i>	Merluza		63	33	73
<i>Merlangius merlangus</i>	Merlán		18	24	18
<i>Gadus morhua</i>	Bacalao		13	21	16
<i>Serranus cabrilla</i>	Cabrilla		7	20	5
<i>Molva molva</i>	Maruca		5	20	3
<i>Scomber scombrus</i>	Caballa		7	14	3
<i>Lepidorhombus whiffjagonis</i>	Llisería		161	14	
<i>Trigloporus lastovitza</i>	Rubio		19	9	3
<i>Trachurus trachurus</i>	Jurel		47	8	2
<i>Lichia glauca</i>	Pampano pata de mula		<	4	1
<i>Trisopterus luscus</i>	Faneca		1	3	1
<i>Beryx decadactylus</i>	Palometa roja		2	0	0
<i>Mullus barbatus</i>	Salmonete de fango		6	0	0
<i>Engraulis encrasicolus*</i>	Boquerón	<	2	0	0
<i>Lophius piscatorius</i>	Rape	78	8		
<i>Conger conger</i>	Congrio	44	20		
<i>Lepidorhombus boscii</i>	Gallo	34	3		
<i>Gaidropsarus mediterraneus</i>	Bortorella	30	1		
<i>Eutrigla gurnardus</i>	Borracho	28	2		
<i>Labrus bergylta</i>	Maragota	25			
<i>Scophthalmus maximus</i>	Rodaballo	20	2		1
<i>Boops boops</i>	Boga	12	3		
<i>Sardina pilchardus</i>	Sardina	10	1		
<i>Microchirus variegatus</i>	Golleta	5			
<i>Scyliorhinus canicula</i>	Pintarroja	3			
<i>Hyperoplus lanceolatus</i>	Pion				
<i>Octopus vulgaris</i>	Pulpo	2	1,5		
<i>Illex coindetti</i>	Volador	20	10		
<i>Todaropsis eblanae</i>	Pota	25	5,6		

Tabla 3. Presencia de *Anisakis simplex* en peces y cefalópodos procedentes de diversas lonjas y mercados españoles. Las especies han sido ordenadas de mayor a menor prevalencia de parasitación muscular (**Prev.**: prevalencia (%); **Int. Media**: intensidad de parasitación media; (-): no determinado). *En un estudio reciente realizado en un mercado de Murcia, se observó una mayor prevalencia de *A. simplex* en *E. encrasicolus* procedente del Adriático (34%), respecto al procedente del Atlántico Norte (8%) y litoral del Sur y Este de la Península Ibérica (3%), sin especificar si se localizaba en la musculatura o en el paquete visceral.

3. MORFOLOGÍA E IDENTIFICACIÓN DE LAS LARVAS

Aunque el hombre no es el hospedador definitivo ideal para *Anisakis* spp. y *P. decipiens*, es frecuente encontrar larvas de cuarto estadio perfectamente desarrolladas, así como larvas en estado de transición entre el tercer y el cuarto estadio larvario, parasitando el tracto gastrointestinal humano. En ocasiones excepcionales se han encontrado también algunos adultos inmaduros, si bien estos hallazgos son realmente anecdóticos.

Tanto las larvas L3 como las L4 implicadas en los casos de anisquidosis pueden ser aisladas del tracto gastrointestinal humano mediante endoscopia (véase Diagnóstico) y, a continuación, identificadas mediante microscopía óptica o electrónica de barrido en base a sus características morfológicas. Para su estudio, en el primer caso, se puede proceder a la fijación de las larvas y posterior transparentado de sus estructuras internas utilizando las técnicas habituales de estudio de nematodos (**Anexo 1**). En otras ocasiones, la morfología de las larvas tiene que ser identificada en secciones histológicas cuando se efectúa el análisis anatomopatológico de la lesión (véase Diagnóstico).

A simple vista, las larvas de tercer estadio de *A. simplex* son filiformes (20-30 mm de longitud) y con una pequeña mancha blanquecina alargada localizada en el tercio anterior del cuerpo, que corresponde al ventrículo (**Figura 5**). Sus características morfológicas más relevantes, así como las del cuarto estadio larvario se muestran en las **Figuras 6 y 7**. En la **Figura 8** se esquematiza la disposición de los diferentes órganos internos de la larva L3, tal y como se verían si seccionáramos el nematodo a nivel longitudinal y transversal. Algunas de estas estructuras internas pueden ser visualizadas mediante histología cuando se lleva a cabo el diagnóstico anatomopatológico. Desde el punto de vista funcional, la elevada capacidad de la larva L3 de *A. simplex* para invadir los tejidos del hospedador es el resultado del efecto destructivo mecánico causado por el diente de penetración y de la degradación tisular enzimática producida por las proteasas secretadas por la célula excretora y la glándula esofágica dorsal de la larva.

En cuanto a *P. decipiens*, las larvas L3 son similares a las de *A. simplex*, aunque algo más robustas (25-44 mm de longitud). En la mayoría de los casos, tiene una coloración marrón-rojiza. Esta diferencia de tonalidad con *A. simplex* puede ayudar a los endoscopistas expertos a distinguir la larva *in situ*, antes de su extracción con el forceps de biopsia. A nivel interno, la principal diferencia radica en la presencia de un ciego intestinal en la región ventricular (**Figura 9**). Los cambios morfológicos asociados al proceso de muda son similares a los de *A. simplex*.

Figura 6. Características morfológicas de las larvas L3 y L4 de *A. simplex*, tal y como se verían en un microscopio óptico tras ser fijadas en líquido de Berland y aclaradas/montadas en lactofenol (ver Anexo 1 para detalles del procedimiento). **A.** Extremo anterior de la larva L3 mostrando el característico diente de penetración oral (flecha) y el poro excretor (punta de flecha). **B.** Región caudal de la larva L3 con el mucrón (M) o espina terminal al final de la cola. La muda al cuarto estadio larvario conlleva cambios importantes tanto a nivel anterior (**C**) como a nivel posterior (**D**), caracterizados principalmente por la sustitución del diente de penetración por tres labios periorales (flechas) y la desaparición del mucrón terminal.

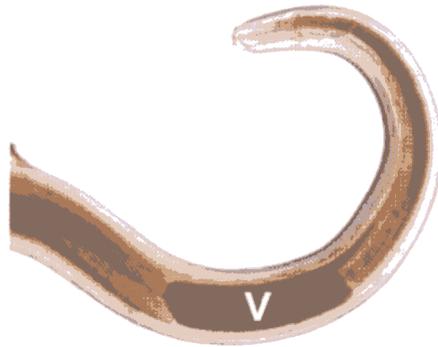


Figura 5. Detalle del extremo anterior de una larva L3 de *A. simplex* donde resalta, en oscuro, el ventrículo (V) alargado, que se une con el intestino formando un plano oblicuo. A simple vista, este órgano se visualizaría como una mancha blanquecina localizada en el tercio anterior del nematodo.

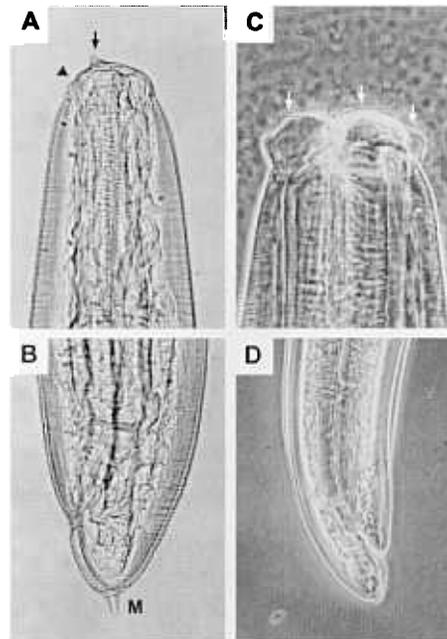


Figura 7. Estructuras morfológicas del tercer y cuarto estadio larvario de *A. simplex* observadas en un microscopio electrónico de barrido. **A.** Detalle de la región cefálica de la larva L3 donde se aprecian perfectamente la abertura oral, el diente de penetración oral (punta de flecha), el poro excretor (flecha) y las protuberancias labiales subventrales (sb) y dorsal (db). **B.** Detalle de la cola del tercer estadio larvario con el mucrón y la abertura anal (flecha) un poco más arriba. **C.** Extremo anterior de la larva L4 que muestra claramente los tres labios, uno dorsal (dl) y dos subventrales (sl), que rodean a la abertura oral. Nótese la presencia de pequeños denticulos en el borde interno de los labios y de papilas dobles en la superficie externa de los mismos (*). El poro excretor (punta de flecha) se abre al exterior entre los dos labios subventrales. **D.** Región caudal de la larva L4 donde se demuestra la ausencia de mucrón al final de la cola. Tanto en C como D puede observarse la estriación cuticular gruesa no detectable en la larva L3 (A, B).

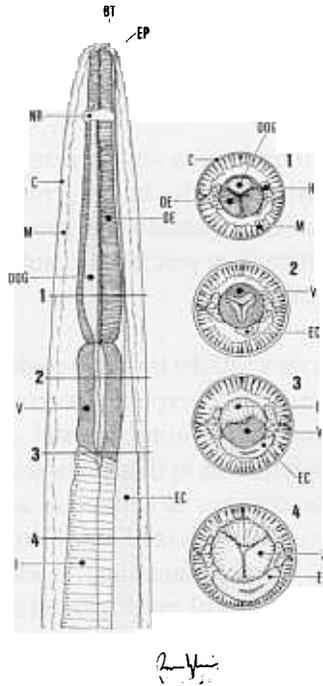


Figura 8. Representación esquemática de los diferentes órganos y estructuras de la larva L3 de *A. simplex*, tal y como se verían en sección longitudinal y en sección transversal a diferentes niveles (1-4). Este esquema puede ayudar a distinguir las partes de la larva durante el diagnóstico anatomopatológico. Nótese que la luz del canal alimentario se observa triangular a nivel transversal y rectilínea en vista longitudinal (BT: diente de penetración; EP: poro excretor; NR: anillo nervioso; C: cutícula; M: musculatura; DOG: glándula esofágica dorsal; V: ventrículo; EC: célula excretora; I: intestino; OE: esófago muscular; H: cordones hipodermes laterales).

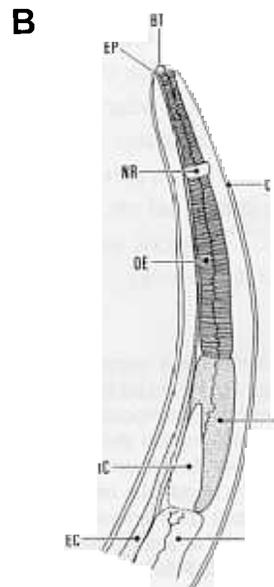


Figura 9. **A.** Fotografía del extremo anterior del tercer estadio larvario de *P. decipiens* donde se puede apreciar una proyección oscura que va del principio del intestino (I; parte más oscura, en la base de la foto) hasta casi el principio del ventrículo, y que corresponde al ciego intestinal característico de esta especie (flecha). **B.** Representación esquemática de la fotografía de la izquierda, con la identificación de las principales estructuras morfológicas de la larva (BT: diente de penetración; EP: poro excretor; NR: anillo nervioso; C: cutícula; V: ventrículo; EC: célula excretora; I: intestino; IC: ciego intestinal).

4. FORMAS CLÍNICAS

Una vez ingeridas por el hombre, las larvas pueden generar lesiones en diferentes puntos del tracto gastrointestinal o migrar a localizaciones extragastrointestinales, dando lugar a diferentes formas clínicas de la enfermedad. En ocasiones, las larvas también pueden ser expulsadas por vía anal muertas o, más raramente, vivas.

Atendiendo al lugar de asentamiento de la larva se pueden distinguir tres formas clínicas de anisakuquidosis: *anisakuquidosis gástrica* o *gastroalérgica*, cuando el tejido afectado es la pared del estómago, *anisakuquidosis intestinal*, cuando los nematodos están localizados en la pared del intestino, y *anisakuquidosis extragastrointestinal*, *heteróloga* o *ectópica*, cuando las larvas se asientan en tejidos y órganos extragastrointestinales tales como mucosas esofágica y orofaríngea, cavidades abdominal y pleural, epiplón mayor, mesenterio, hígado, ovarios, tejido subcutáneo, etc. (Figura 10). Cualquiera de las tres formas, y especialmente las dos primeras, pueden cursar de forma *aguda* o *fulminante*, cuando las manifestaciones clínicas y los cambios patológicos son severos y de evolución rápida, o de forma *crónica*, cuando los síntomas son subagudos, suaves o prácticamente inexistentes y su evolución es gradual.

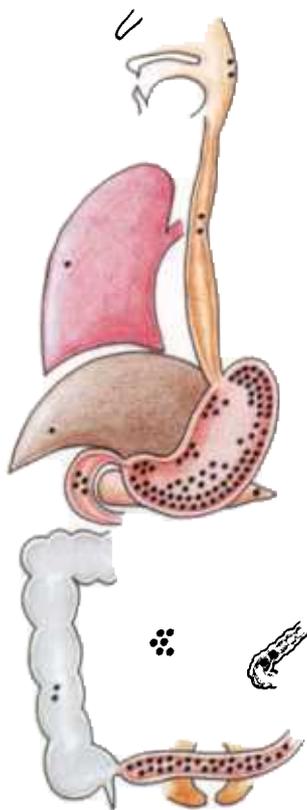


Figura 10. Representación esquemática de algunas de las localizaciones donde se suelen encontrar las larvas de *A. simplex* en los pacientes diagnosticados de anisakuquidosis. Como se puede apreciar, los parásitos se asientan preferentemente en la curvatura mayor del estómago y en la región del íleon terminal que precede a la válvula de Bauhin. Otros órganos y tejidos afectados con menor frecuencia incluyen la orofaringe, el esófago, el duodeno, el yeyuno, el colón, el pulmón, el hígado, el páncreas y los diferentes tejidos de la cavidad abdominal (mesenterio, epiplón mayor, etc.).

A las mencionadas formas clínicas, actualmente habría que añadir una cuarta forma *alérgica*, que aparece en algunos pacientes que no presentan sintomatología de enfermedad gastrointestinal asociada.

A diferencia de las larvas de *A. simplex*, que se han mostrado implicadas en los cuatro tipos de formas clínicas de anisakuquidosis, las larvas de *P. decipiens* se han encontrado asociadas exclusivamente a las formas gástrica y ectópica (en orofaringe).

ANISAKUIDOSIS GÁSTRICA AGUDA

Normalmente, la enfermedad cursa con dolor epigástrico, de severidad variable, que aparece repentinamente en las 12 h (especialmente, en las 6 primeras) que siguen a la ingestión del pescado contaminado. El dolor suele ir acompañado de náuseas y/o vómitos. Menos comunes son la presencia de diarrea (2-3 veces al día), urticaria, anorexia, pirexia (en torno a 37,5°C), hematemesis, pirosis, escalofríos, dolor suave en el pecho y distensión abdominal (en zona superior). Excepcionalmente, se ha descrito la aparición de dolor torácico severo, que remitió tras la extracción de la larva, o la presencia de una poliartritis aguda asociada.

Los estudios endoscópicos revelan que las larvas y las lesiones asociadas se localizan principalmente en la mucosa o en la submucosa del cuerpo gástrico, a lo largo de la curvatura mayor del estómago. La endoscopia suele demostrar tres tipos de lesiones asociadas al lugar de penetración de la larva: a) *lesión tipo tumor* (también llamado «tumor evanescente»), cuando la larva se detecta penetrando en el centro de una elevación de la mucosa, b) *lesión tipo pliegue engrosado*, cuando la larva se localiza en un

pliegue gástrico edematoso, y más raramente, c) *lesión plana*, cuando la larva se encuentra invadiendo una zona de mucosa aparentemente normal. Este tipo de alteraciones pueden ir acompañadas de hemorragia puntual y erosión. En la mayoría de los casos, se observa también edema difuso de grado variable en otros lugares de la mucosa gástrica.

El análisis radiológico puede revelar engrosamiento edematoso de las plicas, defecto de repleción filiforme compatible con la presencia de la larva, ampliación del ángulo gástrico y, en ocasiones, la presencia de un tumor evanescente (alrededor de 4 x 4 cm). La observación de una rigidez en el margen y la pérdida de la distensibilidad del órgano es también frecuente.

Por último, los estudios ecográficos suelen reflejar un engrosamiento de la pared del estómago con pérdida de la estructura pentalaminar. Recientemente mediante ecografía transendoscópica se ha podido demostrar que este engrosamiento se localiza principalmente a nivel de la submucosa, la cual presenta nivel de eco relativamente bajo en área de penetración y eco interno, generalmente, homogéneo y con fina estructura lamelar. La presencia de la larva puede ser detectada como un eco fuerte, corto y lineal en la superficie luminal.

ANISAQUIDOSIS GÁSTRICA CRÓNICA

En las formas subagudas puede existir dolor relativamente severo que evoluciona hacia un dolor sordo. Este síntoma genera molestias epigástricas que pueden persistir durante meses e incluso años. El dolor puede ir acompañado también de anorexia, náuseas y dispepsia. Los hallazgos radiográficos y endoscópicos suelen ser similares a los observados en casos de tumores localizados en la submucosa o en cáncer gástrico tipo IIa + tipo IIc. En concreto, la endoscopia puede revelar erosión o úlcera con edema en la superficie de una induración o nódulo tipo tumor.

ANISAQUIDOSIS INTESTINAL AGUDA

En general, esta forma clínica cursa con dolor abdominal agudo que normalmente aparece a las 24-48 h de la ingestión de las larvas. En muchos casos, el punto de dolor objetivo está localizado en el cuadrante inferior derecho (punto de McBurney y región umbilical). Sin embargo, este punto no suele coincidir con el lugar del dolor subjetivo y, con frecuencia, presenta movilidad. También se puede detectar signo de Blumberg e íleo. La presencia de vómitos y náuseas es bastante común. En la mayoría de los casos se observa distensión abdominal y, más raramente, induración suave asociada al punto de dolor, que también puede presentar movilidad. La distensión normalmente es debida a acumulación de fluido ascítico y/o presencia de meteorismo. En el primer caso, la exploración por percusión muestra ausencia de resonancia, mientras que en el segundo, se presenta timpanismo. En ocasiones puede existir ligera defensa muscular. Generalmente, se observa constipación o diarrea y, en algunos casos, se detecta la presencia de sangre o mucus en las heces, probablemente originados por la ulceración de la pared intestinal, debida a peritonitis bacteriana aguda. La fiebre no suele existir pero cuando es superior a los 38°C se supone que es debida a complicaciones por peritonitis bacteriana.

La región del intestino más afectada suele ser un segmento del íleon terminal comprendido dentro de los 50 cm que preceden a la válvula de Bauhin. La localización de la lesión en esta zona del intestino supone aproximadamente el 60-70% de los casos de anisaquiosis intestinal descritos. En la mayoría de los casos se observa la presencia de 300-500 ml de ascitis en la cavidad abdominal, de aspecto amarillento, transparente o translúcido. Este fluido suele contener alrededor de un 30% de eosinófilos. La superficie peritoneal se presenta fina y transparente. El epiplón mayor puede presentar edema suave, hiperemia, engrosamiento e inflamación supurativa y, en ocasiones, adhesiones fibrosas o fibrinosas que están asociadas a tumefacciones que contienen la larva. Muchas veces, el mesenterio local presenta edema difuso con nódulos hipertrofiados. Los cambios inflamatorios generados en el intestino están estrictamente lo-

calizados y se caracterizan por la presencia de edema severo, que muchas veces se traduce en dilatación del intestino proximal. La serosa suele mostrar también edema, dilatación de conductos linfáticos, hiperemia, petequias, tumefacción albuminoidea y, en ocasiones, necrosis y coágulos de fibrina. A veces, las larvas que han penetrado casi totalmente la pared intestinal pueden verse moviéndose en la serosa.

El examen radiográfico revela engrosamiento mural irregular con válvulas conniventes edematosas que generan una imagen en forma de valla de pinchos (*picket fence appearance*), estenosis luminal, diferente grado de dilatación preestenótica (cuando existe íleo, la dilatación es severa) y, en ocasiones, defecto de repleción filiforme derivado de la presencia del nematodo.

La ecografía suele mostrar engrosamiento de la pared superior a 4 mm sin pérdida de estructura laminar, dilatación del intestino, presencia de ascitis periférico y, en algunos casos, válvulas conniventes claramente diferenciables que indican enfermedad obstructiva. El engrosamiento está especialmente focalizado en la capa submucosa. En ningún caso se han observado imágenes de masas.

ANISAQUIDOSIS INTESTINAL CRÓNICA

Dado el carácter leve o subagudo de los síntomas, la mayoría de los casos suelen encontrarse accidentalmente al tratar quirúrgicamente otras molestias. Los cambios patológicos observados tanto a nivel macroscópico como microscópico, son muy similares a los descritos en la forma gástrica crónica.

En las formas más suaves, las molestias son probablemente producidas únicamente por la presencia de la larva. En los casos subagudos, los cambios granulomatosos, detectados normalmente como tumores, generan engrosamiento y estenosis luminal localizados y, como consecuencia, síntomas abdominales crónicos de progresión lenta.

ANISAQUIDOSIS EXTRAGASTROINTESTINAL

En determinadas ocasiones, las larvas pueden perforar totalmente la pared del tracto gastrointestinal, alcanzar la cavidad abdominal y, una vez en ella, migrar a diferentes localizaciones donde, finalmente, son destruidas por el sistema inmunitario del hospedador. A este respecto, se ha estimado que aproximadamente un tercio de los nematodos ingeridos son capaces de llevar a cabo estas migraciones. Otras veces, las larvas pueden remontar el canal alimentario desde el estómago y generar lesiones de mayor o menor severidad en diferentes puntos de la mucosa del canal alimentario superior (esófago y orofaringe).

Aunque las anisquidosis ectópicas están generalmente asociadas a manifestaciones clínicas leves, la diversidad de estructuras tisulares afectadas trae consigo una mayor heterogeneidad en las alteraciones patológicas observadas. Los órganos y tejidos más frecuentemente implicados parecen ser la mucosa esofágica y orofaríngea, la cavidad abdominal, el epiplón mayor y el mesenterio.

Las lesiones observadas en el epiplón mayor, mesenterio y tejido subcutáneo son de tipo tumor granulomatoso que, en ocasiones, puede alcanzar varios centímetros de diámetro. En el caso del epiplón mayor y del mesenterio, los nódulos pueden ir acompañados de reacciones severas en la pared gastrointestinal próxima, causadas por la perforación de la larva. Estas alteraciones se traducen en dolores abdominales de diferente localización que pueden ir acompañados de náuseas, vómitos, presencia de sangre oculta en heces, leucocitosis y, más raramente, fiebre ligera y eosinofilia.

Cuando el nematodo se asienta en el tejido subcutáneo, la sintomatología suele ser suave y los nódulos tumorales, algunos de ellos de tamaño considerable (3 x 4 x 8 cm), pueden ser detectados por palpación. Normalmente, en los casos que implican únicamente la formación de granulomas en la cavidad abdominal o en tejidos subcutáneos es difícil conocer el tiempo transcurrido entre la infestación y la aparición de las manifestaciones clínicas.

En los casos de afectación pulmonar, el examen radiológico revela derrame pleural, que puede ir acompañado de cavitaciones y pequeños nódulos en el pulmón. El fluido exudativo, obtenido por pleurocentesis, puede mostrar abundancia de eosinófilos o de neutrófilos. En uno de los dos casos pulmonares descritos se ha detectado disnea severa persistente a los 3 días de la ingestión de pescado crudo, leucocitosis moderada y eosinofilia (20%), esta última sólo aparente a la quinta semana tras la aparición de los síntomas. En el otro caso descrito, se ha observado tos no productiva con dolor en área torácica superior, que fue precedido de náuseas, vómitos, diarrea y urticaria. Aunque la leucocitosis también fue moderada, se detectó una eosinofilia del 30%.

En cuanto a la presencia del nematodo en la orofaringe, localización típicamente asociada a casos de pseudoterranovosis en EEUU, ésta suele causar molestias leves en la garganta que normalmente se traducen en irritación, picor, tos y, como consecuencia, expulsión de la larva.

ALERGIA A *ANISAKIS*

Hace ya una década que *A. simplex* fue considerado como un agente etiológico capaz de originar alergias de origen alimentario. Sin embargo, no ha sido hasta 1995 cuando se han detectado un número elevado de casos en España, principalmente en el País Vasco. En esta comunidad autónoma *A. simplex* se ha relacionado con aproximadamente un 8% de todos los casos de urticaria o angioedema diagnosticados entre la población alérgica.

Las manifestaciones clínicas aparecen de manera temprana (habitualmente en los primeros 60 minutos después de la ingesta de peces o calamares) siguiendo un curso clínico típico de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Su severidad varía desde una simple urticaria o angioedema hasta un choque anafiláctico. Las manifestaciones alérgicas graves se han podido constatar en el 20-60% de los casos y pueden afectar a varios órganos, incluyendo la piel (urticaria/angioedema), aparato respiratorio (disnea) y al sistema cardiovascular (choque anafiláctico). En la mayoría de los casos publicados, la edad media de los pacientes fue superior a los 50 años, lo que contrasta con otras alergias de origen alimentario, que son más frecuentes entre la población infantil o en la adolescencia y entre pacientes atópicos.

A pesar de que hasta la fecha se han realizado numerosos estudios sobre la alergia inducida por *A. simplex*, todavía no se ha podido demostrar si la alergia a este nematodo puede darse como una entidad clínica aislada, o si la misma no es más que una manifestación clínica adicional en pacientes en los cuales las alteraciones gastrointestinales son poco intensas y pasan desapercibidas para los mismos. Para resolver esta controversia, en el presente número se presentan los resultados de un estudio experimental, en el que se analiza el grado de sensibilización alérgica frente a *Anisakis* en la población gallega y los factores de riesgo implicados. A partir de los datos obtenidos se concluye que la seroprevalencia de la misma es relativamente baja (0,43%), y que el principal factor de riesgo (y casi exclusivo) es el consumo de boquerones preparados artesanalmente.

Es importante resaltar que en ningún caso se ha podido establecer la existencia de alergia a los antígenos de *A. simplex* sin hallarse asociada a factores de riesgo de parasitación ni tampoco en sujetos que consumen boquerones elaborados industrialmente (previamente congelados).

Teniendo en cuenta esta última consideración, la presencia de anticuerpos IgE específicos en un paciente debe interpretarse, mientras no se demuestre lo contrario, como una parasitación que ha pasado desapercibida. La discrepancia de este estudio con los trabajos publicados hasta la fecha puede explicarse en base a la diferente metodología analítica empleada, que hasta el desarrollo del ensayo UA3-ELISA (ver Diagnóstico) no aportaba la suficiente especificidad.

5. PATOGÉNESIS

En los últimos años, los estudios llevados a cabo sobre los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de la anisakirosis han permitido comprobar que, al igual que sucede en otras helmintosis, los cambios patológicos generados durante el transcurso de la enfermedad son el resultado de la combinación de al menos dos factores: a) la acción directa de la larva durante la invasión de los tejidos y b) las interacciones complejas entre el sistema inmunitario del hospedador y las sustancias liberadas o contenidas en el parásito.

MECANISMOS DE INVASIÓN

Hoy en día se cree que para llevar a cabo la invasión de la mucosa intestinal, las larvas L3 de *A. simplex* se ayudan de la acción mecánica del diente de penetración junto con la secreción de enzimas proteolíticas, capaces de degradar la matriz extracelular de los tejidos. En este sentido, se ha podido determinar que las larvas de este parásito son capaces de digerir *in vitro* determinados componentes de la matriz extracelular que integra la pared gastrointestinal tales como fibronectina, laminina o colágeno. La glándula esofágica dorsal y la célula excretora de la larva son probablemente los órganos implicados en la secreción de dichas enzimas.

Por otro lado, la demostración de sustancias anticoagulantes en los productos de excreción/secreción de las larvas puede explicar la presencia de los focos hemorrágicos que se observan en las inmediaciones de las lesiones provocadas por las mismas.

MECANISMOS INMUNOPATOLÓGICOS

La participación de los mecanismos inmunológicos en la patogénesis de la forma aguda de la anisakirosis fue inicialmente sugerida cuando se observó que en conejos se producían cambios patológicos menos severos en infestaciones primarias que en las reinfestaciones. Utilizando como antígeno la hemoglobina del parásito, los primeros estudios humanos llevados a cabo entre la población japonesa mostraron la existencia de individuos que presentaban sólo anticuerpos reagínicos, anticuerpos no reagínicos o patrones mixtos con ambos tipos de anticuerpos. Bajo estas circunstancias, cabría suponer que las reacciones inmunopatológicas mediadas por anticuerpos en pacientes con anisakirosis podrían estar producidas por reacciones de hipersensibilidad de tipo I (patrón de anticuerpos reagínicos), tipo III (patrón de anticuerpos no reagínicos) o tipo I/III (patrón de anticuerpos mixto). La existencia de reacciones de hipersensibilidad de tipo I en la anisakirosis aguda es sugerida también por el hecho de que los niveles de IgE anti-*Anisakis* en el suero se incrementan rápidamente en los primeros días postinfestación y se mantienen elevados durante muchos meses.

Más recientemente, sin embargo, utilizando pruebas para la determinación de anticuerpos frente a antígenos específicos reconocidos por anticuerpos monoclonales, hemos podido constatar que tanto los pacientes con anisakirosis confirmada como los que presentan sólo manifestaciones alérgicas, presentan habitualmente un patrón mixto compuesto por anticuerpos IgG1 (70-85% de los pacientes) e IgE (100% de los pacientes) (Figura 11). Ello hace suponer que los patrones de anticuerpos no reagínicos sólo, descritos para la población japonesa, pueden deberse a reacciones cruzadas con cualquiera de los numerosos antígenos (glucoproteínas) que presenta este nematodo. Tales reacciones son especialmente frecuentes en lo referente a los isotipos IgM e IgG2. Como consecuencia, la hipótesis de que se induzcan reacciones de tipo III de manera aislada por parte de *Anisakis* debería ser reevaluada.

El hecho de que todos los pacientes estudiados por nuestro grupo presentasen anticuerpos IgE es indicativo de que *Anisakis* contiene alérgenos muy potentes como ocurre con otros nematodos relacionados (ej. *Ascaris lumbricoides*). No está claro, no obstante, si los niveles de anticuerpos IgE detectados son

consecuencia de la exposición continua a los alérgenos del parásito que se liberan de manera paulatina a medida que se va degenerando la larva en el organismo parasitado, o si, por el contrario, se requieren dos o más contactos independientes en el tiempo (como ocurre con los alérgenos en general). En cualquier caso, se ha constatado que en los cuadros de anisakirosis gastroalérgica aguda se produce una elevación de los niveles de IgE específica y total en el suero de los pacientes aproximadamente un mes después del cuadro clínico.

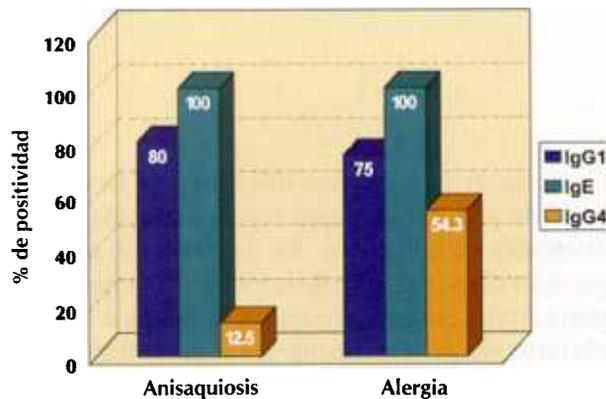


Figura 11. Porcentaje de sujetos españoles con anisakirosis confirmada (N=20) y alergia a *Anisakis* (N=24) con resultado positivo en un ensayo ELISA captura para la determinación de anticuerpos IgG1, IgG4 e IgE, basado en el anticuerpo monoclonal UA3 que reconoce un antígeno específico de *A. simplex* (ensayo ELISA-UA3).

Además de los isotipos mencionados, en nuestros estudios también hemos podido detectar IgG4 en aproximadamente el 50% de los pacientes con alergia a *Anisakis* y en el 10% de los pacientes con anisakirosis confirmada. A pesar de tratarse de un parásito que se asienta frecuentemente en el tracto gastrointestinal, las determinaciones de IgA específicas sólo fueron positivas en un bajo número de pacientes. Finalmente, los anticuerpos IgM se detectaron en un porcentaje amplio de pacientes con alergia o anisakirosis confirmada; sin embargo, por tratarse de moléculas que están involucradas frecuentemente en problemas de reactividades cruzadas, los estudios existentes sobre seroprevalencia son poco fiables.

Otro de los hechos más característicos de la anisakirosis es la presencia de un fuerte infiltrado eosinófilo en las lesiones inflamatorias que genera la larva. Paradójicamente, sin embargo, estas células no son capaces de destruir *in vitro* la cutícula de las larvas de *Anisakis*, aunque es probable que algunas de las sustancias tóxicas liberadas por estas células en el tejido que rodea a la larva contribuyan también al daño tisular observado en la lesión. A pesar de la elevada concentración de eosinófilos existente alrededor del parásito, la eosinofilia periférica, que es muy común en otras helmintosis, aparece sólo en un tercio de los casos de anisakirosis en el momento del diagnóstico, es decir, en la primera semana de parasitación.

Con relación a la inmunidad mediada por células, en las formas crónicas o ectópicas de la anisakirosis es habitual encontrar reacciones granulomatosas, típicas de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV. La implicación de la inmunidad celular en estos procesos fue sugerida por la ausencia de lesiones granulomatosas en pacientes que presentaban anisakirosis y SIDA.

En los pacientes que sólo presentan síntomas alérgicos, el único hallazgo relevante es el incremento de los niveles de IgE sérica específica. Esta respuesta es típica de las infestaciones por helmintos en las cuales existe un predominio de la respuesta dependiente de células T_H2 mediada por IL-4.

Cuando se produce una infección bacteriana secundaria a la penetración de la larva, como es lógico, se producen cambios inflamatorios mucho más severos. Sin embargo, no se han descrito diferencias importantes en la patología observada en infestaciones múltiples y simples ni en lesiones causadas por las distintas especies de anisáquidos que pueden parasitar al ser humano. En relación con este último aspecto, sin embargo algunos autores han sugerido que las larvas de *Pseudoterranova* son menos invasivas y menos patógenas que las de *Anisakis*.

10. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Audicana, M.T.; del Pozo, M.D.; Iglesias, R. y Ubeira, F.M.** (2000). *Anisakis simplex* and *Pseudoterranova decipiens*. En: International Handbook on Food Borne Pathogens. (Eds. Miliotis, M. y Bier, J.) Marcell Dekker, Columbia (en prensa).
- García, M.; Moneo, I.; Audicana, M.T.; del Pozo, M.D.; Muñoz, D.; Fernández, E.; Díez, J.; Etxenagusia, M.; Ansotegui, I. y Fernández de Corres, L.** (1997). The use of IgE immunoblotting as a diagnostic tool in *Anisakis simplex* allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 99: 497-501.
- Iglesias, R.** (1998). La anisakirosis y su diagnóstico. Tesis doctoral. (Ed. Ubeira, F.M.) Imprenta Universitaria, Santiago de Compostela, 144 pp.
- Ishikura, H. y Kikuchi, K.** (1990). Intestinal anisakiasis in Japan. Infected fish, sero-immunological diagnosis, and prevention. (Eds. Ishikura, H. y Kikuchi, K.) Springer-Verlag, Tokyo, 265 pp.
- Ishikura, H.; Kikuchi, K.; Nagasawa, K.; Ooiwa, T.; Takamiya, H.; Sato, N. y Sugane, K.** (1993). Anisakidae and anisakidosis. En: Progress in clinical parasitology. Vol. III. (Ed. Sun, T.) Springer-Verlag, New York, pp.: 43-102.
- Ishikura, H. y Namiki, M.** (1989). Gastric anisakiasis in Japan. Epidemiology, diagnosis, treatment. (Eds. Ishikura, H. y Namiki, M.) Springer-Verlag, Tokyo, 144 pp.
- Lorenzo, S.; Iglesias, R.; Leiro, J.; Ubeira, F.M.; Ansotegui, I.; García, M. y Fernández de Corres, L.** (2000). Usefulness of currently available methods for the diagnosis of *Anisakis simplex* allergy. *Allergy* 55: 627-633.
- Lorenzo, S.; Iglesias, R.; Audicana, M.T.; García-Villaescusa, R.; Pardo, F.; Sanmartín, M.L. y Ubeira, F.M.** (1999). Human immunoglobulin isotype profiles produced in response to antigens recognized by monoclonal antibodies specific to *Anisakis simplex*. *Clinical and Experimental Allergy* 29: 1095-1101.
- Lorenzo, S.; Romarís, F.; Iglesias, R.; Audicana, M.T.; Alonso, J.M.; Leiro, J. y Ubeira, F.M.** (2000). O-glycans as a source of cross-reactivity in determinations of human serum antibodies to *Anisakis simplex* antigens. *Clinical and Experimental Allergy* 30: 551-559.
- Pereira Bueno, J.M.** (1992). Algunos aspectos de la epidemiología y prevención de la anisakirosis. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Dirección General de Salud Pública, 64 pp.
- Sanmartín, M.L.; Quinteiro, P.; Iglesias, R.; Santamarina, M.T.; Leiro, J. y Ubeira, F.M.** (1994). Nematodos parásitos en peces de las costas gallegas. Ediciones Díaz de Santos, Madrid, 80 pp.
- Sugane, K. y Sun, S.** (1994). Detection of anti-helminth antibody by microenzyme-linked immunosorbent assay using recombinant antigen and anti- β -galactosidase monoclonal antibody. *Journal of Immunological Methods* 168: 55-60.