



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

**Importancia clínica y análisis
molecular de los parásitos marinos:
Anisakis simplex y *Gymnorhynchus gigas***

Trabajo de Fin de Grado

Presentado por Zulima Serrano Longobardo

Dirigido por Alicia Armentia Medina

Valladolid, 2016

Universidad de Valladolid

**Importancia clínica y análisis
molecular de los parásitos marinos:
Anisakis simplex y *Gymnorhynchus gigas***

Presentado por Zulima Serrano Longobardo

Dirigido por Alicia Armentia Medina

Valladolid, 2016

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría darle las gracias a la Dra. Alicia Armentia Medina, cuyos conocimientos, esfuerzo y dedicación, han sido fundamentales para la realización de este trabajo. Me alegra mucho haber tenido la oportunidad de aprender durante este tiempo de su labor como médico y docente, además de haber podido disfrutar de su gran calidez humana.

También me gustaría agradecer muy especialmente todo el trabajo realizado a Dña. Blanca Martín Armentia, una mujer luchadora y trabajadora, ya que sin ella no podría haber llevado a cabo este proyecto.

A mis abuelos, padres y hermano, pilares fundamentales de mi formación que, a pesar de la distancia, han estado a mi lado, y que sin su esfuerzo y apoyo durante todos estos años, no habría llegado hasta aquí.

A ti, por tu apoyo incondicional y tu paciencia, y por creer y confiar siempre en mí.

Índice

1. Resumen.....	3
2. Introducción	4
3. Hipótesis	7
4. Objetivos	7
5. Justificación	7
6. Material y métodos.....	8
7. Resultados.....	11
8. Discusión	14
9. Conclusión	15
10. Referencias bibliográficas.....	16
11. Anexos	17

Importancia clínica y análisis molecular de los parásitos marinos: *Anisakis simplex* y *Gymnorhynchus gigas*

Serrano Longobardo, Zulima¹ (Autora). Armentia Medina, Alicia² (Directora).

¹ Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina, Valladolid, España.

² Hospital Universitario Río Hortega, Servicios de Alergia, Digestivo y Pediatría, Valladolid, España. Diater, Laboratorio de Diagnóstico y Aplicaciones Terapéuticas S.A., Unidad I+D, Madrid, España.

Resumen

Introducción: se ha observado un reciente aumento de la prevalencia de hipersensibilidad a *Anisakis simplex* en la población, con la consecuente aparición de síntomas en nuestros pacientes. Existen, además, otros parásitos del pescado, diferentes de *Anisakis simplex*, que aún no han sido estudiados desde el punto de vista de su alergenicidad.

Objetivo: valorar la hipersensibilidad mediada por IgE a alérgenos de parásitos del pescado en pacientes con síntomas gastroalérgicos tras el consumo de pescado, marisco o cefalópodos, en comparación con sujetos sanos, alérgicos polínicos y niños alérgicos por causa no polínica sin síntomas digestivos.

Material y métodos: realizamos pruebas in vivo (pruebas cutáneas por prick) e in vitro (determinación de IgE específica y técnicas de análisis molecular por microarrays) a todos los pacientes.

Resultados: el análisis molecular por microarrays es capaz de detectar mejor la sensibilización a alérgenos de parásitos marinos en comparación con las pruebas cutáneas por prick y con la determinación por CAP de IgE específica. La sensibilización al nuevo parásito marino estudiado (*Gymnorhynchus gigas*) fue importante, afectando a un 26% de los pacientes, medido por prick, y a un 36% de los pacientes, medido por IgE.

Conclusiones: se debe estudiar la prevalencia de hipersensibilidad a alérgenos de otros parásitos marinos, distintos de *Anisakis simplex*, y la técnica más adecuada para ello sería el diagnóstico molecular por microarrays.

Palabras clave: *Anisakis simplex*. *Gymnorhynchus gigas*. Parásito. Pescado. Hipersensibilidad.

Abstract

Background: there has been an increase in the prevalence of hypersensitivity to *Anisakis simplex* in the population, with the consequent appearance of symptoms in our patients. Furthermore, there are other fish parasites, different from *Anisakis simplex*, which have not been studied yet from the point of view of its allergenicity.

Objective: to assess the IgE hypersensitivity caused by allergens from fish parasites in patients with gastro-allergic symptoms after fish consumption, shellfish or cephalopods, compared to healthy subjects, pollen allergic individuals and non pollen allergic children without digestive symptoms.

Material and methods: we executed both in vivo tests (skin prick tests) and in vitro (specific IgE determination and microarray molecular analysis techniques) on all patients.

Results: the microarray molecular analysis better detects sensitization to allergens from marine parasites than skin prick tests and determination of specific IgE by CAP. Sensitization to the new marine parasite (*Gymnorhynchus gigas*) was important because 26% of patients measured by skin prick tests and 36% measured by IgE, were affected.

Conclusions: the prevalence of hypersensitivity to other marine parasites allergens, other than *Anisakis simplex*, should be studied, and the most appropriate technique for this would be the microarray molecular diagnostic.

Key words: *Anisakis simplex*. *Gymnorhynchus gigas*. Parasite. Fish. Hypersensitivity.

2. Introducción

Actualmente, como consecuencia de la globalización y la inmigración, se están incluyendo en nuestra dieta frutas, verduras y pescados exóticos, cuyo poder alergénico conviene investigar y actualizar [1]. Entre estas numerosas fuentes alergénicas desconocidas, se encuentran diversos parásitos del pescado, diferentes del ya conocido *Anisakis simplex*, que aún no han sido estudiados desde el punto de vista de su alergenicidad y que deberíamos investigar para mantener la legislación sobre información alimentaria al día.

El pescado y los productos pesqueros ocupan un lugar destacado en la dieta humana, a la que aportan una gran variedad de proteínas, minerales y vitaminas. Sin embargo, la mayoría de los peces y moluscos destinados al consumo suelen estar infestados por determinadas especies de parásitos que pueden producir parasitosis y/o reacciones alérgicas en sus consumidores. Los principales grupos de parásitos marinos son: protozoos, helmintos (trematodos, cestodos, acantocéfalos, nematodos) y artrópodos [2].

El parásito marino mejor conocido hasta el momento e implicado en este tipo de alteraciones es el *Anisakis simplex*, un nematodo de distribución mundial, cilíndrico, alargado y puntiagudo en sus extremos, cuyas larvas son de color blanquecino y longitud variable (7-30 mm).

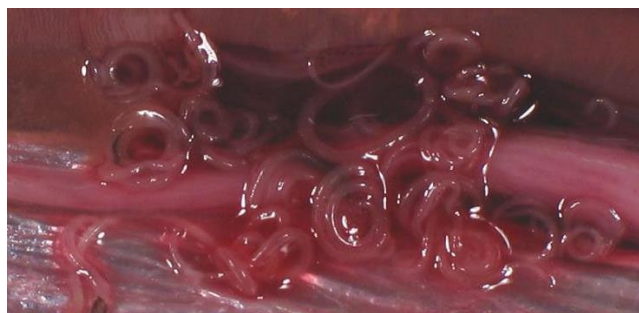


Figura 1: Anisakis simplex

Las larvas se suelen encontrar enrolladas en espiral en la musculatura de la mayoría de los peces (bacalao, bacaladilla, abadejo, merluza, caballa, atún, jurel, palometa, salmón, sardina, arenque, gallo, rape, congrio,...) [2].

Este parásito puede infectar a los consumidores de pescado parasitado crudo, insuficientemente cocinado, salado, ahumado o marinado, dando lugar a la anisakiasis, una enfermedad producida por una reacción inflamatoria de la mucosa de la pared gástrica cuando penetra en ella la larva de dicho parásito [1]. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y las alteraciones del ritmo intestinal. Afortunadamente, esto se puede evitar con el adecuado congelado y cocinado del pescado, previo a su consumo.

Así mismo, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad a *Anisakis simplex* tras un primer contacto con el parásito y la sensibilización posterior (síntesis de IgE específica frente a antígenos de las larvas de *Anisakis simplex*). Estas reacciones son de tipo inmediato y pueden cursar con prurito, urticaria, angioedema e incluso shock anafiláctico [3].

También se han descrito casos de enfermedad ocupacional (asma y conjuntivitis) en pescaderos, alergia a *Anisakis* tras la ingesta de pollo cebado con piensos procedentes de vísceras de pescados, dermatitis de contacto y artralgias tras la exposición a *Anisakis simplex* [3-6].

Además, existen casos de cuadros mixtos, caracterizados por síntomas alérgicos (urticaria y/o angioedema) y gastrointestinales, conocidos como “anisakiasis gastroalérgica”.

La mayoría de los pacientes con síntomas gastrointestinales y/o alérgicos tras la ingesta de pescado, presentan pruebas cutáneas e IgE específica positivas frente a *Anisakis simplex*.

Sin embargo, estas pruebas, a pesar de tener una elevada sensibilidad, tienen una baja especificidad, ya que no identifican la proteína causante de la reacción. Es por esto que disponemos del análisis molecular (proteómica por microarrays) para la detección de alérgenos específicos de *Anisakis simplex*, aumentando así la especificidad del diagnóstico. Los principales alérgenos recombinantes que detectamos con esta técnica son: rAni s1 (inhibidor de la serín proteasa, enzima salivar del *Anisakis simplex*) y rAni s3 (tropomiosina, enzima muscular del *Anisakis simplex*) [8,9].

En el caso de sensibilización a Ani s1, se aconseja el congelado del pescado a -20°C durante 72 horas, ya que así desaparece su alergenicidad. En cambio, si la sensibilización es a antígenos somáticos, como Ani s3, se recomienda la exclusión de pescados, mariscos y cefalópodos de la dieta, ya que se trata de una proteína termoestable y gastrorresistente que resiste al congelado y cocinado del pescado, así como a los jugos gástricos [10]. Según esto, realizaremos las recomendaciones oportunas a los pacientes alérgicos a *Anisakis simplex*, en función de la proteína a la que están sensibilizados.

No obstante, a pesar estas medidas preventivas de congelado y cocinado del pescado, se ha observado un reciente aumento de la prevalencia de hipersensibilidad a este parásito [1].

Existen, además, otros parásitos del pescado que todavía no han sido estudiados en personas desde el punto de vista de su alergenicidad y que podrían ocasionar síntomas gastroalérgicos en sus consumidores.

Este es el caso de *Gymnorhynchus gigas*, un cestodo de color blanco oscuro, casi transparente, que a medida que envejece, se hace más voluminoso y su color se vuelve blanco amarillento y más opaco. Este parásito se localiza, fundamentalmente, en la musculatura de la palometa y la merluza [7].

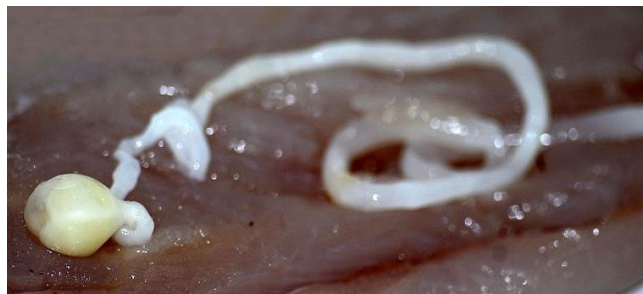


Figura 2: Gymnorhynchus gigas

Dado que las técnicas de provocación con alimentos infestados por parásitos marinos están contraindicadas, y que las medidas terapéuticas utilizadas hasta la actualidad no consiguen anular la clínica por anisakiasis gastroalérgica (que produce un grave deterioro de la calidad de vida) [11], queremos realizar un análisis alergológico amplio y un diagnóstico molecular de los alérgenos de algunos parásitos del pescado.

3. Hipótesis

La anisakiasis gastroalérgica es una patología emergente y grave, de origen inmunológico y, en ocasiones, de difícil diagnóstico etiológico. La parasitación de los peces destinados al consumo puede ser su base etiológica, pero aún no existe una técnica diagnóstica totalmente efectiva y libre de riesgos, para comprobar la sensibilización a *Anisakis simplex* y a otros parásitos marinos que infestan nuestros pescados.

Es posible que exista una respuesta molecular diferente a distintos alérgenos de estos parásitos, según sea la vía de sensibilización a los mismos, y que se puedan investigar los epítomos implicados. Es decir, podría existir un patrón de respuesta inmune específico de esta enfermedad, aún por dilucidar.

Si conociésemos los epítomos a los que responde cada paciente, podríamos intentar una evitación dietética más dirigida y una terapia hiposensibilizante o inmunomoduladora más específica y precisa.

4. Objetivos

El objetivo fundamental de nuestro estudio es valorar la hipersensibilidad alérgica mediada por IgE a alérgenos de parásitos del pescado mediante la determinación de IgE específica y el análisis molecular por microarrays en pacientes con síntomas gastroalérgicos tras el consumo de pescado, marisco o cefalópodos, en comparación con sujetos sanos, alérgicos polínicos y niños alérgicos por causa no polínica sin síntomas digestivos.

5. Justificación

La realización de este trabajo se fundamenta en el reciente aumento de la prevalencia de la hipersensibilidad a *Anisakis simplex* en la población, así como en la existencia de diversas fuentes alérgicas desconocidas que causan síntomas en nuestros pacientes, como son los parásitos del pescado.

La mayoría de estos parásitos no han sido estudiados desde el punto de vista de su alergenidad y consideramos que deberían ser investigados debido a la gran prevalencia del consumo de pescado a nivel mundial.

Es el caso de *Gymnorhynchus gigas*, un parásito del pescado no estudiado en personas hasta el momento, pero sí en animales de experimentación.

Vázquez-López y col. concluyen, en un estudio realizado en 2001 en la Universidad de Alcalá con animales de experimentación, que las larvas pleocercoides de *Gymnorhynchus gigas* presentan un importante componente alérgico, ya que a los 20 días de la inoculación oral del extracto crudo a ratones, se produce un aumento significativo de las IgE séricas y, a las 14 y 48 horas postinoculación intraperitoneal, un acúmulo significativo de eosinófilos [7].

Es por esto por lo que la ingesta de dicho parásito podría ser la causa de algunas de las reacciones alérgicas que aparecen tras la ingesta de determinados pescados y/o mariscos.

6. Material y métodos

Pacientes

Se ha llevado a cabo un estudio observacional, de tipo casos y controles, de tres meses de duración, en el que se ha estudiado a un total de 203 pacientes, estableciéndose así las siguientes poblaciones a estudio:

- Pacientes con síntomas digestivos y alérgicos (urticaria, angioedema, asma o anafilaxia) desencadenados tras la ingesta de un alimento de origen marino. Vimos a 78 pacientes y se seleccionaron 50 por aleatorización.
- Pacientes sanos, no fumadores ni expuestos a tabaco, seleccionados de forma aleatoria de la Unidad de Hemodonación del SACyL, excluyendo a aquellos que hubiesen acudido previamente a consultas de Alergología. Se seleccionaron 50 pacientes por aleatorización.
- Pacientes asmáticos polínicos con residencia habitual en Valladolid o provincia, de ambos sexos, que desde su nacimiento hubiesen vivido en la misma casa y ambientes, y con criterios similares de severidad clínica de su asma. Se seleccionaron 50 pacientes por aleatorización.

El asma por sensibilización a pólenes se define por: pruebas cutáneas por prick positivas, IgE específica positiva o pruebas de provocación específicas positivas, y criterios espirométricos (obstrucción variable al flujo aéreo sin otra causa demostrable).

- Niños alérgicos por causas no polínicas sin síntomas digestivos, de los que se seleccionaron 53 por aleatorización.

El objetivo de nuestro estudio es valorar la hipersensibilidad alérgica mediada por IgE a alérgenos de parásitos del pescado mediante la determinación de IgE específica y el análisis molecular (técnica de microarrays) en los pacientes distribuidos en estos cuatro grupos:

- Del paciente 1 al 50: pacientes con síntomas digestivo-alérgicos desencadenados por la ingesta de un alimento de origen marino.
- Del paciente 51 al 100: pacientes sanos.
- Del paciente 101 al 150: pacientes asmáticos polínicos.
- Del paciente 151 al 203: niños alérgicos por causas no polínicas sin síntomas digestivos.

Para el cálculo del tamaño muestral se aceptó un riesgo α de 0,05 y un riesgo β de 0,2 en un contraste bilateral.

Según esto, se precisaban 48 sujetos en cada grupo para detectar una diferencia mínima de 8 entre los dos grupos, asumiendo que existen 4 grupos y una desviación estándar de 10. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 20%.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HURH y todos los pacientes que participaron en él, firmaron el consentimiento informado [Anexo 1].

Pruebas

En todos los pacientes se realizaron las siguientes pruebas:

1. Pruebas cutáneas por prick con una batería de 46 aeroalérgenos y alimentos, incluyendo extractos estandarizados de *Anisakis simplex* y *Gymnorynchus gigas*.
2. IgE específica a todos estos alérgenos.
3. Análisis molecular de 112 alérgenos incluyendo los recombinantes rAni s1 (inhibidor de la serín proteasa del *Anisakis simplex*) y rAni s3 (tropomiosina del *Anisakis simplex*).

Pruebas “in vivo”

Pruebas cutáneas por prick: tras depositar una gota de cada alérgeno en la zona volar del antebrazo, se realiza una mínima punción, que no debe alcanzar la dermis, a través de la gota con una lanceta. El exceso de extracto se retira y, tras un tiempo de espera de 15 minutos, se procede a la lectura del resultado, considerando positiva aquella prueba que produzca una pápula de diámetro ≥ 3 mm. Como controles positivo y negativo, se emplearon solución de histamina (10 mg/ml) y solución salina, respectivamente. Cada alérgeno se probó por duplicado y los resultados se registraron en una hoja de recogida de datos para su posterior digitalización.

Extractos alérgicos: batería estándar de 46 aeroalérgenos y alimentos que incluye, pólenes (gramíneas, árboles, malezas y flores), ácaros (dermatophagoides y de almacenamiento), hongos, antígenos de animales y alimentos comunes como trigo, cebada, centeno, huevo, leche, legumbres, frutos secos, pescados, mariscos, *Anisakis simplex* y profilinas (ALK-Abelló, Madrid, España). A esta batería se añadió un extracto de *Gymnorhynchus gigas*.

El extracto de *Gymnorhynchus gigas* se preparó a partir de parásitos de palometa (*Brama Brama*) comprada en una pescadería local. Tras la identificación zoológica del parásito se procedió a la extracción de proteínas del mismo siguiendo el siguiente protocolo:

- Se realizó la extracción hidrosoluble en PBS (solución salina tamponada con fosfato) en cámara fría (2-8°C).
- La mezcla se centrifugó a 5.000 rpm durante 30 minutos a 4°C y el sobrenadante se dializó por agitación magnética suave durante una noche, manteniendo el pH a 7,5-8,5.
- Se filtró el sobrenadante a través de un filtro de 0,45 μm y se dializó en cassette de 3.500 daltons durante toda la noche.
- Finalmente, el material se liofilizó y se completó la realización del extracto a partir del producto intermedio obtenido del liofilizador.

Pruebas "in vitro"

- **Determinación de IgE específica:** se determinó la IgE específica para todos estos alérgenos mediante radioinmunoensayo, a través del sistema CAP. Se consideraron positivos los resultados mayores de 0,7 kU/l.
- **Técnica de microarrays:** se realizó el análisis molecular de 112 alérgenos incluyendo los recombinantes rAni s1 (inhibidor de la serín proteasa del *Anisakis simplex*) y rAni s3 (tropomiosina del *Anisakis simplex*).

7. Resultados

Estadística descriptiva

La edad media global de nuestra muestra fue de 25'94 ± 17'937 años, aunque en el grupo de niños fue de 5'92 ± 4'415.

El 64% de los pacientes con síntomas digestivos y el 77'4% de los niños asmáticos por causas no polínicas, eran varones.

Existe una comorbilidad significativa ($p < 0.0001$) con anafilaxia en pacientes con síntomas digestivos, ya que el 36% de los pacientes que comenzaron con síntomas digestivos, padecieron anafilaxia.

[Tablas 1 y 2 del Anexo 2].

Estadística analítica

1. Resultados del análisis molecular por microarrays

Los resultados del análisis molecular difirieron en los tres grupos de forma significativa, con una $p < 0'0001$.

En el grupo de pacientes con síntomas digestivos, los alérgenos más importantes fueron, por orden descendente: Ani s1 (34 positivos, 68%), grupo 1 de pólenes de gramíneas (16 positivos, 32%), Ani s3 (14 positivos, 28%), *cynodon* (11 positivos, 22%) y antígeno 5 del veneno de avispa papelera (10 positivos, 20%), de forma estadísticamente significativa con respecto a los otros grupos.

Dentro del grupo de pacientes asmáticos polínicos, los alérgenos moleculares predominantes fueron: grupos 1 (36 positivos, 72%), 2 (3 positivos, 68%), 4 (21 positivos, 42%) y 6 (14 positivos, 28%) de pólenes de gramíneas, *cynodon* (17 positivos, 34%) y profilinas (7 positivos, 14%).

En los niños asmáticos por causas no polínicas, destacaron el grupo 1 de pólenes de gramíneas (8 positivos, 15%), *artemisia* (7 positivos, 13%), Ani s3 (6 positivos, 11'3%), *alternaria* (15 positivos, 9'4%) y kiwi (5 positivos, 9'4%).

En resumen, el principal alérgeno detectado en los pacientes con clínica digestiva tras ingesta de animal marino, fue la serín proteasa del *Anisakis simplex* (rAni s1), de forma altamente significativa, en comparación con los otros grupos estudiados.

[Tabla 3 del Anexo 2].

2. Resultados de las pruebas cutáneas por prick

En el grupo de pacientes con síntomas digestivos se detectaron pruebas cutáneas positivas a *lolium* (14 positivos, 28%), *Anisakis simplex* (14 positivos, 28%), *Gymnorhynchus gigas* (13 positivos, 26%), melocotón (10 positivos, 20%) y látex (7 positivos, 14%), de forma estadísticamente significativa ($p < 0'0001$).

En el grupo de pacientes asmáticos polínicos, destacan los pólenes de *lolium* (44 pacientes, 88%), *cynodon* (20 pacientes, 40%), *phleum* (16 positivos, 32%) y *olea* (14 positivos, 28%).

En el grupo de niños asmáticos no polínicos sólo se detectó positividad a *lolium* (3 positivos, 5'7%), *cynodon* (3 positivos, 5'7%) y, a trigo, melocotón, pescado y tomate, en un único paciente para cada alérgeno.

[Tabla 4 del Anexo 2].

3. Resultados de IgE específica

La determinación de IgE en el grupo de pacientes con clínica digestiva detectó positividad de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) a *Anisakis simplex* (24 positivos, 48%), *Gymnohunchus gigas* (18 positivos, 36%) y látex (7 positivos, 14%).

En el grupo de pacientes asmáticos polínicos, se observaron positividads estadísticamente significativas a *lolium* (25 positivos, 50%), *cynodon* (12 positivos, 24%), *olea* (6 positivos, 12%) y melocotón (7 positivos, 14%).

En el grupo de niños asmáticos encontramos IgE positiva para *lolium* (4 positivos, 7'5%), *cynodon* (5 positivos, 9'4%) y *Gymnorynchus gigas* (7 pacientes, 13'2%) de forma estadísticamente significativa.

[Tabla 5 del Anexo 2].

4. Evolución tras el tratamiento etiológico

El tratamiento realizado tras estos análisis fue de evitación del alérgeno alimentario detectado (pescados, mariscos y cefalópodos en el caso de sensibilización a parásitos del pescado) y de inmunoterapia dirigida frente al resto de alérgenos que resultaron positivos.

El 74% de los pacientes con síntomas digestivos, el 72% de los asmáticos polínicos y el 52,8% de los niños asmáticos, evolucionaron favorablemente, de forma estadísticamente significativa.

[Tablas 6, 7 y 8 del Anexo 2].

5. Alimentos marinos con los que se relacionó la clínica

El pescado que más se relacionó con la clínica digestiva fue la sardina y/o anchoa (10 positivos, 20%), seguido de bacaladilla (8 positivos, 16%), panga (8 positivos, 16%), palometa (8 positivos, 16%) y atún (7 positivos, 14%).

En el grupo de niños asmáticos, los síntomas se relacionaron más con la panga (3 positivos, 5'7%) y el lenguado (5 positivos, 9'4%).

Además, destaca la coexistencia de toma de AINEs en 6 pacientes (12%) con síntomas digestivos y en 2 asmáticos polínicos (4%).

[Tabla 9 del Anexo 2].

8. Discusión

En esta investigación se ha llevado a cabo un análisis alergológico amplio y un diagnóstico molecular de posibles alérgenos de parásitos del pescado. Además de los alérgenos del conocido *Anisakis simplex*, realizamos un extracto y probamos en diferentes grupos, de riesgo y controles, otro parásito frecuente, el de la palometa, *Gymnorhynchus gigas*.

Nuestros resultados indican que el análisis molecular por microarrays es capaz de detectar mejor la sensibilización a alérgenos de parásitos marinos. Con esta técnica detectamos 20 pacientes más que con las pruebas cutáneas por prick y 10 pacientes más que con la medición por CAP de IgE específica.

Las técnicas de provocación con alimentos infestados por parásitos marinos están contraindicadas. Tampoco las medidas terapéuticas utilizadas hasta la actualidad habían logrado anular la clínica por anisakiasis gastroalérgica, que produce un grave deterioro de la calidad de vida. Sin embargo, con el diagnóstico etiológico realizado y las medidas de evitación e inmunoterapia dirigida frente a los alérgenos que resultaron positivos, hemos logrado en pocos meses la mejoría clínica del 74% de los pacientes con síntomas digestivos.

También es de destacar que un porcentaje muy importante de pacientes que sufre clínica gastroalérgica tras la ingesta de pescado, presenta hipersensibilidad a parásitos marinos, y que la sensibilización no es sólo a alérgenos termosensibles, como la serín proteasa del *Anisakis simplex* (Ani s1), sino también a alérgenos termoestables, como Ani s3, que no se altera por la congelación, por lo que la medida sanitaria de congelar el pescado no es suficiente.

Además, se ha visto que en niños, la sensibilidad se produce sobre todo a Ani s3 y se relaciona con la ingesta de panga y lenguado, pescados sin espinas de carne blanca que parecen muy suaves y apetecibles para la dieta infantil. En adultos, las fuentes más frecuentes son la sardina y/o anchoa, la bacaladilla y la palometa.

Así mismo, en los pacientes polimedicados se tiende a atribuir la clínica a un efecto de los fármacos, en lugar de a una reacción de hipersensibilidad producida por alérgenos del pescado, por lo que el consumo del mismo incluso se incrementa, ya que popularmente se le atribuye una mayor digestibilidad ante cualquier enfermedad.

Las reacciones anafilácticas observadas se siguieron de la toma de un AINE en el 12% de pacientes, lo que sugiere que éste actuaría posiblemente como cofactor. Estas reacciones tuvieron lugar siempre en pacientes que sufrían previamente clínica digestiva.

La sensibilización a *Gymnorhynchus gigas* fue importante, afectando a un 26% de los pacientes con síntomas digestivos, medido por prick, y a un 36% de los pacientes, medido por IgE, aunque esta medida no descarta una posible sensibilización cruzada por secuencia de aminoácidos comunes.

En todo caso, el pescado donde más se encontró el nuevo parásito marino estudiado (*Gymnorhynchus gigas*) fue la palometa, mientras que *Anisakis simplex* se encontró sobre todo en anchoas y bacaladilla. Por ello, una medida útil de prevención en pacientes con esta clínica sería, al menos, evitar estos pescados.

9. Conclusión

En esta investigación se ha estudiado por primera vez el poder alergénico de *Gymnorhynchus gigas*, parásito de la palometa (*Brama Brama*), resultando positivo en el 26% de los pacientes con síntomas digestivos, medido por prick, y en un 36% de los pacientes, medido por IgE.

Como conclusión, nuestra investigación aporta que, debido al gran número de pacientes con síntomas gastroalérgicos tras la ingesta de pescado, se debería estudiar la hipersensibilidad a alérgenos de diversos parásitos marinos, distintos de *Anisakis simplex*, y que la técnica más adecuada para el diagnóstico, sería el análisis molecular por microarrays.

10. Referencias bibliográficas

1. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre la incidencia de la eliminación del pescado o partes del mismo en relación con la reducción de la prevalencia de la anisakiosis humana. 2009-008. Sesión del 13 de mayo de 2009.
2. Pereira Bueno J M, Ferre Pérez I. Parásitos del pescado. Junta de Castilla y León. Conserjería de Sanidad y Bienestar Social. 1997.
3. Armentia A, Lombardero M, Martínez C, Barber D, Vega JM, Callejo A. Occupational asthma due to grain pests *Eurygaster* and *Ephestia*. *J Asthma*. 2004; 41(1):99-107.
4. Armentia A, Martínez A, Castrodeza R, Martínez J, Jimeno A, et al. Occupational allergic disease in cereal workers by stores grain pests. *J Asthma* 1997;34(5):369-78
5. Armentia A, Lombardero M, Callejo A, Martín Santos JM, Gil FJ et al. Occupational asthma by *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(5):831-4.
6. Armentia A, Martín Gil FJ, Pascual C, Martín-Esteban M, Callejo A et al. *Anisakis simplex* allergy after eating chicken meat. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006;16(4): 258-63
7. Vázquez-López C. et al. *Gymnorhynchus gigas*: taxonomía, morfología, biología y aspectos sanitarios. *Analecta Veterinaria*. 2001;21(2):38-49.
8. Gamboa PM, Asturias J, Martínez R, Antépara I, Jauregui I, Urrutia I, Fernández J, San ML. Diagnostic utility of components in allergy to *Anisakis simplex*. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012; 22(1):13-9.
9. Caballero ML, Umpierrez A, Pérez Piñar T, Moneo I, De Burgos C, Asturias JA, Rodríguez-Pérez R. *Anisakis simplex* recombinant allergens increase Diagnosis specificity preserving high sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158(3):232-40.
10. Vidacek S, De las Heras C, Solas MT, García ML, Mendizábal A, Tejada M. Viability and antigenicity of *Anisakis simplex* after conventional or microwave heating at fixed temperatures. *J Food Prot* 2011;74:2119-26.
11. Ubeira FM, Anadón AM, Salgado A, Carvajal A, Ortega S, et al. Synergism between prior *Anisakis simplex* infections and intake of NSAIDs, on the risk of upper digestive bleeding: a case-control study. *PloS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1214.
12. Arenal-Vera JJ, Marcos Rodríguez JL, Borrego Pindado MH, Bowakin Did W, Castro Lorenzo J, Blanco Álvarez JI. Anisakiasis como causa de apendicitis aguda y cuadro reumatológico: primer caso en la literatura médica. *Rev Esp Enferm Dig*. 1991;79:355-8.
13. Dueñas-Laita A, Pineda F, Armentia A. Hypersensitivity to generic drugs with soybean oil. *N Engl J Med* 2009; Sep 24;361(13):1317-8.
14. Armentia A, Dueñas-Laita A, Pineda F, Herrero M, Martín B. Viniegra decreases allergenic response in gentian and egg food allergy. *Allergol Immunopathol* 2010;38:74-7.
15. Fernández de Corres L, Del Pozo MD, Aizpuru F. 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*. *Alerg Immunol Clin* 2001;16:337-346.

11. Anexos

Anexo 1: Consentimiento informado

Se está realizando una investigación de alergia alimentaria y le rogamos su consentimiento para realizar en una muestra de suero la determinación de anticuerpos (IgE específica) a diferentes alérgenos (pólenes, trigo, vegetales) que pueden estar provocando su enfermedad. Para ello, se le citará en consulta de Alergia (Dra. Armentia, Hospital Río Hortega, puerta 211, teléfono de contacto 983420400, ext. 84211) para la realización de pruebas cutáneas.

Estas pruebas se realizarán depositando una gota de extracto de los alérgenos sospechosos en la superficie de la piel de su antebrazo. Posteriormente, se realizará una micropunción para, una vez transcurridos 15 minutos, comprobar la presencia de un habón que indicaría una respuesta al alérgeno probado.

En el caso de que la respuesta fuera positiva, se le pedirá consentimiento para realizar una extracción de sangre para realizar un estudio molecular a 112 alérgenos en su suero.

Esta prueba le beneficiará en el conocimiento del alimento al que puede ser alérgico y podrían mejorar sus síntomas tras su evitación. Las molestias que puede sufrir son locales y leves: picor en el punto de punción que desaparecerá en 30 minutos. En pocas ocasiones aparece un hematoma en el lugar de extracción. Debe comunicar si ha tomado alguna medicación que puede modificar la prueba cutánea.

Este documento sirve para que usted o quien lo represente, dé su consentimiento para estas pruebas y nos autorice a realizarlas. Puede retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a seguir la investigación si no lo desea ya.

De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida.

Yo _____ doy mi consentimiento para la realización de estas pruebas, tras ser informado verbalmente y por escrito por el Dr/Dra.

En Valladolid a ____ de _____ de _____ Fdo: _____

Anexo 2: Tablas

Tabla 1. Tamaño muestral y edad media de los pacientes.

	Síntomas digestivos	Sanos	Asmáticos polínicos	Niños asmáticos por causas no polínicas	Total
Number	50	50	50	53	203
Age (DS)	41,60±18,761	31,62±11,482	25,82±10,261	5,92±4,415	25,94±17,937

Tabla 2. Distribución de los pacientes por grupos según el sexo y los síntomas.

		Síntomas digestivos	Sanos	Asmáticos polínicos	Niños asmáticos por causas no polínicas	p-value
Sexo	Mujer	18 (36%)	15 (30%)	23 (46%)	12 (22,6%)	0,081
	Varón	32 (64%)	35 (70%)	27 (54%)	41 (77,4%)	
Rinitis	Negativo	24 (48%)	50 (100%)	20 (40%)	18 (34%)	0,000
	Positivo	26 (32%)	0 (0%)	30 (60%)	35 (66%)	
Asma	Negativo	45 (90%)	50 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,000
	Positivo	5 (10%)	0 (0%)	50 (100%)	53 (100%)	
Digestiva	Negativo	0 (0%)	50 (100%)	50 (100%)	51 (96,2%)	0,000
	Positivo	50 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,8%)	
Polínico	Negativo	42 (84%)	50 (100%)	0 (0%)	51 (96,2%)	0,000
	Positivo	8 (16%)	0 (0%)	50 (100%)	2 (3,8%)	
Anafilaxia	Negativo	32 (64%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	18 (36%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Sano	Negativo	50 (100%)	0 (0%)	50 (100%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	0 (0%)	50 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 3. Resultados del análisis molecular por microarrays.

		Síntomas digestivos	Sanos	Asmáticos polínicos	Niños asmáticos por causas no polínicas	p-value
Pol1	Negativo	34 (68%)	49 (98%)	14 (28%)	45 (84,9%)	0,000
	Positivo	16 (32%)	1 (2%)	36 (72%)	8 (15,1%)	
Pol2	Negativo	46 (92%)	50 (100%)	16 (32%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	4 (8%)	0 (0%)	34 (68%)	0 (0%)	
Pol4	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	29 (58%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	21 (42%)	0 (0%)	
Pol5	Negativo	47 (94%)	50 (100%)	44 (88%)	49 (92,5%)	0,031
	Positivo	3 (6%)	0 (0%)	6 (12%)	4 (7,5%)	
Pol6	Negativo	47 (94%)	50 (100%)	36 (72%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	3 (6%)	0 (0%)	14 (28%)	0 (0%)	
Cynd1	Negativo	39 (78%)	50 (100%)	33 (66%)	52 (98,1%)	0,000
	Positivo	11 (22%)	0 (0%)	17 (34%)	1 (1,9%)	
Dp1	Negativo	43 (86%)	50 (100%)	49 (98%)	50 (94,3%)	0,007
	Positivo	7 (14%)	0 (0%)	1 (2%)	3 (5,7%)	
Dp2	Negativo	43 (86%)	49 (98%)	49 (98%)	50 (94,3%)	0,046
	Positivo	7 (14%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (5,7%)	
Alt1	Negativo	42 (84%)	50 (100%)	48 (96%)	48 (90,6%)	0,004
	Positivo	8 (16%)	0 (0%)	2 (4%)	5 (9,4%)	
Apim1	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
FAv5	Negativo	45 (90%)	50 (100%)	50 (100%)	53 100(%)	0,002
	Positivo	10 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Dog	Negativo	47 (94%)	50 (100%)	50 (100%)	51 (96,2%)	0,066
	Positivo	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,8%)	
Cat	Negativo	41 (82%)	50 (100%)	49 (98%)	49 (92,5%)	0,001
	Positivo	9 (18%)	0 (0%)	1 (2%)	4 (7,5%)	
Anis1	Negativo	16 (32%)	48 (96%)	47 (94%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	34 (68%)	2 (4%)	3 (6%)	0 (0%)	
Anis3	Negativo	35 (70%)	50 (100%)	49 (98%)	47 (88,7%)	0,000
	Positivo	14 (28%)	0 (0%)	1 (2%)	6 (11,3%)	
	3	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Art3	Negativo	44 (88%)	50 (100%)	48 (96%)	46 (86,8%)	0,007
	Positivo	6 (12%)	0 (0%)	2 (4%)	7 (13,2%)	
ProfT	Negativo	47 (94%)	50 (100%)	48 (96%)	51 (96,2%)	0,224
	Positivo	3 (6%)	0 (0%)	2 (4%)	2 (3,8%)	
ProfL	Negativo	43 (86%)	50 (100%)	48 (96%)	51 (96,2%)	0,011
	Positivo	7 (14%)	0 (0%)	2 (4%)	2 (3,8%)	
ProfG	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	43 (86%)	52 (98,1%)	0,004
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	7 (14%)	1 (1,9%)	
PolT	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	52 (98,1%)	0,434
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1,9%)	
PolG	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	47 (94%)	52 (98,1%)	0,081
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	1 (1,9%)	
CCD	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	50 (100%)	51 (96,2%)	0,138
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,8%)	
PR_hazel	Negativo	45 (90%)	50 (100%)	47 (94%)	53 (100%)	0,007
	Positivo	5 (10%)	0 (0%)	3 (6%)	0 (0%)	
PR_apele	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
PR_pea	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	52 (98,1%)	0,440
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
Soy	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	52 (98,1%)	0,440
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
PR_peanut	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	52 (98,1%)	0,434
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1,9%)	
Kiwi	Negativo	48 (96%)	49 (98%)	49 (98%)	48 (90,6%)	0,245
	Positivo	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	5 (9,4%)	
Walnut	Negativo	43 (86%)	50 (100%)	47 (94%)	50 (94,3%)	0,016
	Positivo	7 (14%)	0 (0%)	3 (6%)	3 (5,7%)	
Egg	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,129
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Milk	Negativo	47 (94%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,077
	Positivo	3 (6%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	

Tabla 4. Resultados de las pruebas cutáneas por prick.

		Síntomas digestivos	Sanos	Asmáticos polínicos	Niños asmáticos por causas no polínicas	p-value
Pricklolium	Negativo	36 (72%)	48 (96%)	6 (12%)	50 (94,3%)	0,000
	Positivo	14 (28%)	2 (4%)	44 (88%)	3 (5,7%)	
Prickcynodon	Negativo	41 (82%)	49 (98%)	30 (60%)	50 (94,3%)	0,000
	Positivo	9 (18%)	1 (2%)	20 (40%)	3 (5,7%)	
Prickolea	Negativo	45 (90%)	50 (100%)	36 (72%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	5 (10%)	0 (0%)	14 (28%)	0 (0%)	
Prickplatanus	Negativo	47 (94%)	50 (100%)	38 (76%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	3 (6%)	0 (0%)	12 (24%)	0 (0%)	
Prickarizónica	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	46 (92%)	53 (100%)	0,024
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	4 (8%)	0 (0%)	
Prickphleum	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	34 (68%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	16 (32%)	0 (0%)	
Prickartemisia	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	43 (86%)	53 (100%)	0,001
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	7 (14%)	0 (0%)	
Prickchenopodium	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	41 (82%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	9 (18%)	0 (0%)	
Prickdog	Negativo	49 (98%)	49 (98%)	50 (100%)	52 (98,1%)	0,634
	Positivo	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
Prickcat	Negativo	47 (94%)	50 (100%)	48 (96%)	52 (98,1%)	0,198
	Positivo	3 (6%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (1,9%)	
Prickrabit	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Prickhorse	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
Prickpteroniy	Negativo	45 (90%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,008
	Positivo	5 (10%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Prickdfarinae	Negativo	46 (92%)	49 (98%)	49 (98%)	53 (100%)	0,086
	Positivo	4 (8%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	
Prickpidoglyph	Negativo	43 (86%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,001
	Positivo	7 (14%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	

Prickalternaria	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,125
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
Prickcladospo	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
Prickaspergill	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
Prickwheat	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	48 (96%)	52 (98,1%)	0,334
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (1,9%)	
Prickbarley	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,125
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
Prickrye	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,125
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
Prickwhiteegg	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
Prickyolk	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
Prickmilk	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,200
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Prickpea	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Prickpeanut	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,129
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
Prickhazelnut	Negativo	45 (90%)	50 (100%)	47 (94%)	53 (100%)	0,007
	Positivo	5 (10%)	0 (0%)	3 (6%)	0 (0%)	
Prickchestnut	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Prickpinenut	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,200
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
Pricklegume	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,200
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
Prickmustard	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Prickpeach	Negativo	40 (80%)	50 (100%)	47 (94%)	52 (98,1%)	0,000
	Positivo	10 (20%)	0 (0%)	3 (6%)	1 (1,9%)	
Prickfish	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	50 (100%)	52 (98,1%)	0,434
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
Prickanisakis	Negativo	36 (72%)	47 (94%)	48 (96%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	14 (28%)	3 (6%)	2 (4%)	0 (0%)	
PrickGymnor	Negativo	37 (74%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	13 (26%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Prickshell	Negativo	47 (94%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,036
	Positivo	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Pricktomato	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	48 (96%)	52 (98,1%)	0,210
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (1,9%)	
Prickmelon	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,415
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Prickbanana	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Prickalmond	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,129
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
Prickapple	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,129
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
Prickchicken	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
Prickpersil	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Prickpistace	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,129
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Prickcashew	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,415
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Pricklatex	Negativo	43 (86%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	7 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 5. Resultados de IgE específica.

		Síntomas digestivos	Sanos	Asmáticos polínicos	Niños asmáticos por causas no polínicas	p-value
IgEliolium	Negativo	46 (92%)	50 (100%)	25 (50%)	49 (92,5%)	0,000
	Positivo	4 (8%)	0 (0%)	25 (50%)	4 (7,5%)	
IgEcynodon	Negativo	45 (90%)	50 (100%)	38 (76%)	48 (90,6%)	0,002
	Positivo	5 (10%)	0 (0%)	12 (24%)	5 (9,4%)	
IgEolea	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	44 (88%)	52 (98,1%)	0,012
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	6 (12%)	1 (1,9%)	
IgEplatanus	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	44 (88%)	53 (100%)	0,001
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	6 (12%)	0 (0%)	
IgEarizónica	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEphleum	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	49 (98%)	52 (98,1%)	0,000
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1,9%)	
IgEartemisia	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	46 (92%)	53 (100%)	0,009
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	4 (8%)	0 (0%)	
IgEchenopodium	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	46 (92%)	53 (100%)	0,009
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	4 (8%)	0 (0%)	
IgEdog	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	52 (98,1%)	0,440
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
IgEcat	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	51 (96,2%)	0,221
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	2 (3,8%)	
IgErabit	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEhorse	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
IgEpteronny	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,415
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEfarinae	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEpidoglyph	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,200
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEalternaria	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	48 (96%)	52 (98,1%)	0,334
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (1,9%)	
IgEcladosporium	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
IgEasperg	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
IgEwheat	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	52 (98,1%)	0,434
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1,9%)	
IgEbarley	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
IgErye	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
IgEwhite	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
IgEyolk	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
IgEmilk	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,200
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEpea	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
IgEpeanut	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEhazelnut	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	46 (92%)	53 (100%)	0,026
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	4 (8%)	0 (0%)	
IgEchestnut	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,415
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEpinenut	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,129
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
IgElegume	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEmustard	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	52 (98,1%)	0,434
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (1,9%)	
IgEpeach	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	43 (86%)	52 (98,1%)	0,006
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	7 (14%)	1 (1,9%)	
IgEfish	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					

IgEanissakis	Negativo	26 (52%)	48 (96%)	48 (96%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	24 (48%)	2 (4%)	2 (4%)	0 (0%)	
IgEGymnor	Negativo	32 (64%)	50 (100%)	50 (100%)	46 (86,8%)	0,000
	Positivo	18 (36%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (13,2%)	
IgEshellfish	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,129
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IgElettuce	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEtomato	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEmelon	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEbanana	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IgEalmond	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,129
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
IgEapple	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	49 (98%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
IgEchicken	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
IgEpersil	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	48 (96%)	53 (100%)	0,129
	Positivo	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
IgEpistace	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
IgElatex	Negativo	43 (86%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,036
	Positivo	7 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 6. Evolución tras la evitación del alérgeno.

	Evolución		p-valor
	Desfavorable	Favorable	
Síntomas digestivos	13 (26%)	37 (74%)	0,000
Sanos	0 (0%)	50 (100%)	
Asmáticos polínicos	14 (28%)	36 (72%)	
Niños asmáticos no polínicos	25 (47,2%)	28 (52,8)	
Total	52 (25,6)	151 (74,4%)	

Tabla 7. Evitación de alérgenos dirigida por análisis molecular.

Tratamevitar	Síntomas digestivos	Sanos	Asmáticos polínicos	Niños asmáticos por causas no polínicas	p-valor
0	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,000
AINES	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Eggmilk	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Fish	12 (24%)	0 (0%)	3 (6%)	0 (0%)	
Fish-win	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Fruit	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	
Fruitnut	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	0 (0%)	
Fruits	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Fruitwhe	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Hazel	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Hazelnut	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Lettuce	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Milk	2 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Milwheat	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
No	12 (24%)	50 (100%)	38 (76)	0 (0%)	
Nutegg	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nutpeach	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nuts	4 (8%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Nutwheat	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Peach	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
Pistace	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Shrimp	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Si	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	50 (94,3%)	
Spices	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	
Tomato	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
Wheat	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	

Tabla 8. Tratamientos indicados.

	Síntomas digestivos	Sanos	Asmáticos polínicos	Niños asmáticos por causas no polínicas	Total	p-valor
AntiH1	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0,000
IT	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	
IT acaro	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	1 (0,5%)	
IT alt	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	
IT alter	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	
IT pole	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	
IT polen	9 (18%)	0 (0%)	37 (74%)	7 (13,2%)	53 (26,1%)	
IT cat	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	
IT mites	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	
IT molds	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	1 (0,5%)	
ITpolen	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,5%)	
No	23 (46%)	50 (100%)	13 (26%)	44 (83%)	130 (64%)	
Omeprazol	7 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (3,4%)	

Tabla 9. Tipo de pescado con el que se relacionó la clínica.

		Síntomas digestivos	Sanos	Asmáticos polínicos	Niños asmáticos por causas no polínicas	p-valor
Merluza	Negativo	45 (90%)	49 (98%)	49 (98%)	53 (100%)	0,032
	Positivo	5(10%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	
Bacaladilla	Negativo	42 (84%)	49 (98%)	50 (100%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	8 (16%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Lenguado	Negativo	48 (96%)	49 (98%)	50 (100%)	48 (90,6%)	0,053
	Positivo	2 (4%)	1 (2%)	0 (0%)	5 (9,4%)	
Panga	Negativo	42 (84%)	49 (98%)	50 (100%)	50 (94,3%)	0,002
	Positivo	8 (16%)	1 (2%)	0 (0%)	3 (5,7%)	
Sardina	Negativo	40 (80%)	48 (96%)	50 (100%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	10 (20%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	
Atún	Negativo	43 (86%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	7 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Besugo	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	
	Positivo					
Trucha	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Salmón	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,421
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Palometa	Negativo	42 (84%)	50 (100%)	50 (100%)	53 (100%)	0,000
	Positivo	8 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Langostino	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	50 (100%)	6 (100%)	0,203
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Gamba	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	6 (100%)	
	Positivo					
Nécora	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	6 (100%)	
	Positivo					
Bogavante	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	6 (100%)	
	Positivo					
Mejillón	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	6 (100%)	
	Positivo					
Almeja	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	6 (100%)	
	Positivo					
Ostra	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	6 (100%)	
	Positivo					
Calamar	Negativo	49 (98%)	50 (100%)	50 (100%)	6 (100%)	0,515
	Positivo	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Sepia	Negativo	48 (96%)	50 (100%)	50 (100%)	6 (100%)	0,203
	Positivo	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Pulpo	Negativo	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)	6 (100%)	
	Positivo					
AINEs	Negativo	44 (88%)	50 (100%)	48 (96%)	5 (93,3%)	0,019
	Positivo	6 (12%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (5,8%)	

