

Alergia a pescados

M^a Flora Martín-Muñoz¹, M^a Ángeles Rico Díaz², Elena Alonso Lebrero³, Antonio Martorell Aragonés⁴

¹ Servicio de Alergia Infantil, Hospital Infantil La Paz, Madrid. ² Servicio de Alergia, Hospital Juan Canalejo, A Coruña. ³ Servicio de Alergia Infantil, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. ⁴ Servicio de Alergia Infantil, Hospital General Universitario, Valencia.

Introducción

El pescado representa un importante elemento nutritivo para la mayoría de las poblaciones humanas y en determinadas comunidades es el elemento principal de la dieta. Su contenido en proteínas altamente asimilables, ácidos grasos poliinsaturados y vitaminas hacen de él un alimento de gran valor biológico. Sin embargo, el pescado es un potente alérgeno alimentario. De Besche publicó, en 1937, la primera descripción de reacciones adversas inmediatas al contacto con pescado o tras su inhalación.¹ En países como España, con alto consumo de pescado, es una de las principales causas de alergia a alimentos. Además, puede también causar otras enfermedades -infecciones, parasitosis, envenenamientos e intoxicación por tóxicos químicos-, que hay que tener en cuenta ante el estudio de una reacción adversa en relación con este alimento. La amplia distribución de las especies de pescado, los avances tecnológicos en la conservación y su consumo creciente hacen de la alergia al pescado un problema clínico relevante en todo el mundo. Este documento revisa las reacciones adversas a pescado, su etiología, patogenia tratamiento y evolución.

Definición

Una revisión de la nomenclatura para la alergia llevada a cabo por expertos de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) en 2001 define la **alergia** como “una reacción de hipersensibilidad iniciada por un mecanismo inmunológico que puede estar mediado por IgE”.² La alergia a pescado es una reacción de hipersensibilidad de mecanismo inmunológico. Se trata, por lo general, de reacciones inmediatas, media-

das por IgE, que se desarrollan tras la ingestión, el contacto o la inhalación de vapores de este alimento.³ Ocasionalmente, esta respuesta IgE puede ir dirigida a proteínas de agentes biológicos contaminantes, como sucede en el caso de pescado parasitado por el nematodo *Anisakis spp*; se trata, entonces, de alergia a *anisakis*; en estos casos, el individuo puede comer pescado no parasitado sin presentar ningún síntoma.

Epidemiología

La prevalencia de alergia a los diferentes alimentos depende en parte de los hábitos alimenticios de la población. El pescado es una de las causas más comunes de alergia a alimentos: ocupa el tercer lugar en incidencia después de la leche y el huevo.⁴ Es más frecuente entre individuos atópicos. Una gran variedad de pescados inducen este tipo de respuesta. Está presente en el 30% de los diagnósticos de hipersensibilidad a alimentos en niños de nuestra población⁵ y es el alimento responsable en el 12-14% de los casos de adultos con alergia a alimentos en España.^{6,7} Debido a su prolongada persistencia, ocupa el segundo lugar en prevalencia después del huevo.

Esta patología está favorecida por el consumo. España ocupa el segundo lugar entre los países más consumidores de pescado de la Unión Europea.⁸ Un estudio del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, publicado en 1998, señala que el consumo de pescado en España alcanza los 50 kg por persona y año.⁹ La tabla 1 muestra las especies de pescado más consumidas en nuestro país.

Etiopatogenia

Se desconocen los factores que desencadenan y conducen a la aparición de alergia a pescado. La base de la producción de IgE específica en respuesta a alimentos está relacionada con patrones hereditarios de síntesis y regulación de IgE. Múltiples factores pueden influir en la regulación de esta respuesta. En un contacto previo con el pescado (a través de la madre en el embarazo, durante la lactancia materna, tras exposición a vapores de cocinarlo, tras el contacto directo o la ingestión) el sistema inmunológico podría reconocer como extraños determinados epítomos y desarrollar una respuesta IgE específica.¹⁰ No se conoce por qué unos individuos pueden limitar o prevenir esta respuesta y otros no. La IgE específica unida a los receptores de alta afinidad de mastocitos y basófilos, en contacto con el alérgeno, desencadenaría liberación de mediadores responsables de los síntomas de alergia. Estos síntomas y su intensidad dependen de la capacidad de liberación de mediadores de mastocitos y basófilos, y de la respuesta a estos mediadores en los órganos diana. Otros tipos de respuesta inmune mediada por células son aún menos conocidos.

Alergenos y reactividad cruzada

El estudio de los alérgenos de varias especies de pescado mediante SDS-PAGE *immunoblot* muestra un característico patrón de bandas proteicas con pesos moleculares que

oscilan entre los 12-90 kd. Distintos estudios de RAST inhibición demuestran la existencia de antígenos comunes entre las diferentes especies de pescado y ésta es mayor entre las especies taxonómicamente más próximas.^{11,12,13} Los alérgenos con pH inferior a 4,7 y peso molecular de 15-20 kd corresponden a las parvalbúminas. Éstas son proteínas del sarcoplasma de peces y anfibios que están ausentes en los mamíferos. Los mayores alérgenos del pescado son parvalbúminas; todas tienen propiedades biológicas similares, pero la secuencia de aminoácidos es específica de cada especie.^{14,15} Elsayed y colaboradores caracterizaron el alérgeno mayor del bacalao M, una parvalbúmina, hoy denominado Gad c1. Es uno de los alérgenos más extensamente estudiados y se ha considerado como la referencia en el estudio de alergia a pescado. Es una proteína termoestable con un peso molecular de 12,3 kD y su actividad alérgica depende de una secuencia de aminoácidos. El alérgeno está constituido por dos tetrapéptidos (-Asp-Glu-Leu-Lys- y -Asp-Glu-Asp-Lys-) separados por una secuencia armazón que proporciona un espaciado ade-

TABLA 1
Especies de pescado de mayor consumo en España⁹

Orden	Familia	Especie
Condrictios:		
Escualiformes	<i>Triakidae</i>	Cazón
Rayiformes	<i>Rajidae</i>	Raya
Osteictios:		
Anguiliformes	<i>Anguillidae</i> <i>Congridae</i>	Anguila Congrio
Cupleiformes	<i>Cupleidae</i> <i>Engraulidae</i> <i>Salmonidae</i>	Sardina Boquerón Salmón, trucha
Escombriformes	<i>Bramidae</i> <i>Carangidae</i> <i>Scombridae</i> <i>Xiphidae</i>	Palometa Jurel Atún blanco, atún rojo, caballa, pez espada
Gadiformes	<i>Gadidae</i> <i>Merlucciidae</i>	Bacalao, bacaladilla, faneca, merluza
Loliformes	<i>Lophiidae</i>	Rape
Perciformes	<i>Moronidae</i> <i>Mullidae</i> <i>Serranidae</i> <i>Sparidae</i>	Lubina Salmonete Mero Besugo, breca, dorada, dentón
Pleuronectiformes	<i>Scophthalmidae</i> <i>Soleidae</i>	Gallo, rodaballo Acedía, lenguado
Scorpeniformes	<i>Scorpaenidae</i> <i>Triglidae</i>	Cabracho Rubio

cuado y permite su reconocimiento al sistema inmunológico.^{16,17,18,19} Esto explica que el alérgeno pueda resistir el cocinado prolongado y el ácido y la acción enzimática intestinal. Martino y colaboradores describieron el caso de un niño alérgico a pescado que experimentaba reacciones similares tras la ingestión de carne de faisán; estos animales habían sido alimentados con pescado y en su carne y su hígado se encontraron las proteínas de éste.²⁰ Todos los pacientes alérgicos al bacalao reaccionan al antígeno Gad c1. Sin embargo, diferencias estructurales entre parvoalbúminas pueden disminuir la importancia alérgica de Gad c1 en otras especies. Pascual y colaboradores, en un estudio de reactividad cruzada llevado a cabo entre las especies de pescado más consumidas en España, observaron, mediante RAST inhibición, que aunque Gad c1 es un importante alérgeno del bacalao, no lo es tanto para otros gadiformes y aún menos para pescados planos y otras especies.¹³ Estos autores concluyeron que la merluza seguida del gallo son los pescados con capacidad para inducir mayor respuesta IgE y la caballa la menos alérgica de las especies estudiadas. Se han identificado otros alérgenos menores del bacalao que pueden ser reconocidos por sujetos alérgicos.²¹ Se ha secuenciado la parvoalbúmina de la carpa y se ha desarrollado un recombinante de la misma que, según sus investigadores, podría ser una alternativa diagnóstica y terapéutica para esta patología.²² Un alérgeno mayor del salmón, el Sal s1, es también una parvoalbúmina.²³

Por otra parte, se han identificado y caracterizado alérgenos específicos de especies que pueden ser responsables de la respuesta alérgica. Aunque los sujetos alérgicos a pescado suelen estar sensibilizados a varias familias, con o sin reactividad clínica, hay individuos con alergia a una única familia; esto puede ser debido a la existencia de respuesta IgE específica frente a alérgenos específicos de especie. Kelso publicó en 1996 el caso de un paciente monosensibilizado a pez espada que demostraba la respuesta IgE frente a una proteína de 25 kD; el suero de este individuo no reconoció la banda proteica de 13 kD correspondiente a parvoalbúmina.²⁴

Se ha descrito la gelatina de pescado (colágeno tipo I), proteína de la piel y la carne del pescado, como un alérgeno.²⁵ No se ha encontrado reactividad cruzada entre esta proteína y la gelatina de mamíferos.

En nuestro país, la mayoría de las reacciones alérgicas a pescados lo son frente a *Gadiformes* (merluza, pescadilla) y *Pleuronectiformes* (sobre todo gallo). La alergia a *Tunidae* (atún, caballa) y *Xifidae* (pez espada) es menos común y los pacientes con alergia a otras familias pueden tolerar éstas. El alérgeno mayor del pescado, de 13kD, análogo al Gad c1, se ha demostrado en varias especies, pero su presencia es menor en el atún.^{11,12,13} Estos hallazgos apoyan la impresión clínica de que estas especies de pescado azul tienen menos actividad alérgica. Un estudio llevado a cabo en nuestro país con 139 niños alérgicos a pescados demostró tolerancia para otras especies en más del 50% de los casos; el atún y el emperador eran los mejor tolerados.²⁶

Existe un alto grado de comunidad antigénica entre los alérgenos del extracto de pescado y los alérgenos presentes en el vapor de su cocción o en ambientes con este alimento;^{27,28,29} esto explica, en individuos muy sensibles, la existencia de síntomas en ambientes con pescado. Sin embargo, en el caso de algunos pescados, como sucede con el atún, distintos métodos de preparación pueden alterar su alergenidad y favorecer su tolerancia.^{30,31} Muchos individuos alérgicos a pescado refieren prurito orofaríngeo con atún fresco, pero toleran atún en conserva.

Diferentes autores han estudiado el significado clínico de la alergenicidad cruzada entre varias especies de pescado. Los resultados de estas investigaciones demuestran que los pacientes con alergia a pescado pueden tolerar otras especies y que dicha tolerancia es mayor para aquellas menos relacionadas taxonómicamente.^{1,4,11,12,26,30,32} Así pues, en pacientes con alergia a este grupo de alimentos, a pesar de la presencia de sensibilización frente a diferentes especies, hay que demostrar la existencia de una posible tolerancia mediante prueba de provocación controlada antes de recomendar su introducción en la dieta.

Aunque algunos sujetos alérgicos a pescado pueden reaccionar a crustáceos y otros mariscos, no se ha podido demostrar reactividad cruzada entre estos dos grupos de alimentos. La presencia de IgE específica frente a mariscos en sujetos alérgicos a pescado puede reflejar hipersensibilidad concomitante que frecuentemente se observa en sujetos atópicos.

Clínica

La primera manifestación clínica de alergia a pescado puede ocurrir a cualquier edad, pero una significativa proporción de pacientes inician sus síntomas en los dos primeros años de la vida, coincidiendo a veces con la introducción del alimento en la dieta, y se han descrito reacciones alérgicas a este alimento durante la lactancia materna exclusiva, cuando la madre había comido pescado.¹⁰ En niños, las reacciones alérgicas tras la primera introducción de pescado son probablemente debidas a la presencia de anticuerpos IgE específicos en respuesta a alérgenos de pescado presentes en la leche materna o a alérgenos presentes en el ambiente del niño, donde el pescado puede ser frecuentemente manipulado, cocinado o procesado. En el adulto, otros factores como los ocupacionales pueden favorecer su aparición.

La sintomatología en pacientes con alergia a pescado es común a la de alergia a cualquier alimento. Los síntomas suelen aparecer en forma inmediata tras la ingestión, el contacto o la exposición a vapores de pescado, casi siempre en el transcurso de 30-60 minutos. A veces los pacientes refieren sólo prurito orofaríngeo, pero los síntomas más frecuentes son urticaria y angioedema. También pueden aparecer, asociados o aislados, síntomas digestivos -dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea- y síntomas respiratorios -rinitis, conjuntivitis, asma-. Los pacientes asmáticos tienen mayor riesgo de desarrollar reacciones graves. También pueden aparecer síntomas tras el contacto, casi siempre urticaria, y en los individuos más sensibles los síntomas cutáneos pueden desarrollarse tras exposición a ambientes con este alimento sin llegar a tocarlo. El broncoespasmo tras la inhalación de vapores suele ser habitual en pacientes muy sensibilizados y, sobre todo, si se trata de pacientes asmáticos. Individuos que manipulan habitualmente pescado pueden desarrollar asma, urticaria o dermatitis profesional.^{27,28,29,31,33} Individuos muy sensibles pueden llegar a desarrollar reacciones generalizadas con participación de varios órganos; son anafilaxias, casos graves que pueden llevar a la muerte.

Con frecuencia los pacientes con alergia tienen rechazo al alimento y lo mismo suele suceder en el caso del pescado. Sin embargo, el rechazo al pescado suele ser frecuente

entre la población infantil y, cuando es síntoma de una verdadera alergia clínica, se acompaña siempre de cualquiera de los síntomas anteriormente referidos tras la ingestión, el contacto o la exposición a sus vapores.

A veces, el desarrollo de sintomatología precisa de factores coadyuvantes coincidentes con la ingestión de pescado, como sucede en la anafilaxia inducida por ejercicio asociada con alergia a alimentos.

La dermatitis atópica y, ocasionalmente, la urticaria crónica pueden estar relacionadas con alergia a pescado. El papel de la alergia a alimentos en la patogénesis de la dermatitis atópica es controvertido, con frecuencia acompaña a esta patología que empeora coincidiendo con una reacción alérgica aguda. Sin embargo, dermatitis atópica y urticaria crónica no suelen ser manifestaciones aisladas de alergia a pescado.

Diagnóstico

El elemento principal en el estudio de posible alergia a pescado es una historia clínica detallada, acompañada de demostración de IgE específica y prueba de provocación / tolerancia controlada.^{3,10,34}

Historia clínica

Debe ser detallada recogiendo todos los datos que puedan apoyar el estudio posterior:

- Número de reacciones y relación temporal (cuántas y cuándo).
- Pescado responsable de las reacciones y su elaboración incluyendo condimentos.
- Otros alimentos ingeridos junto con el pescado.
- Periodo de latencia o tiempo entre la ingestión y la aparición de síntomas.
- Síntomas e intensidad de los mismos.
- Tratamiento requerido y duración de las reacciones.
- Posibles factores coincidentes para desencadenar los síntomas (como el tipo de elaboración o el ejercicio después de la ingestión).
- Existencia de síntomas tras el contacto o la exposición a vapores de pescado.
- Tolerancia para otras especies de pescado antes y después de la última reacción.

Demostración de IgE específica

En un paciente con historia clínica sugestiva de alergia a pescado, debemos buscar IgE específica frente a la especie sospechosa y también frente a las de más frecuente consumo, incluyendo mariscos. Los mariscos pueden ser alérgenos contaminantes responsables de reacciones tras ingestión de pescados y, por otra parte, tras una reacción alérgica a pescado, frecuentemente son retirados de la dieta sin ninguna justificación. Todo esto hace aconsejable su estudio.

Las especies de pescado que se estudien dependen de los hábitos dietéticos de la región y de los del mismo paciente. Por otra parte, no debemos olvidar la búsqueda de IgE frente a *anisakis*, que puede actuar como alérgeno responsable en reacciones frente a pescados.

• **Tests cutáneos:** Se deben realizar tests cutáneos en *prick* con extracto del pescado (1/10 P/V). Si no se dispone del extracto correspondiente y también en caso de historia clínica sugestiva con *prick* negativo, se recomienda realizar *prick-prick* con el pescado fresco y elaborado en la misma forma que desencadenó la reacción. Los tests cutáneos (*prick* y *prick-prick*) son un método excelente (seguro, cómodo, económico y sensible) para detectar presencia de IgE específica.^{3,10,34}

• **IgE sérica específica:** La determinación de IgE específica en suero es también un método sensible, aunque en menor medida que los tests cutáneos, para demostrar existencia de IgE. Sin embargo, es más caro que los tests cutáneos. La cuantificación de los niveles séricos de IgE mediante CAP permite identificar pacientes con alta probabilidad de presentar reacción clínica^{34,35,36} y, por otra parte, son muy útiles para analizar la evolución.

Ambos son métodos muy sensibles para detectar presencia de IgE específica. Sin embargo, la especificidad y el valor predictivo positivo de los dos es bajo.^{3,10,34,36} La figura 1 muestra el resultado del valor predictivo de la IgE específica para diferentes especies en un estudio de sensibilización y tolerancia llevado a cabo en el hospital infantil La Paz, en niños diagnosticados de alergia a alguna especie de pescado. Dicho estudio incluía tests cutáneos, determinación de IgE sérica específica y prueba de provocación controlada.³⁶

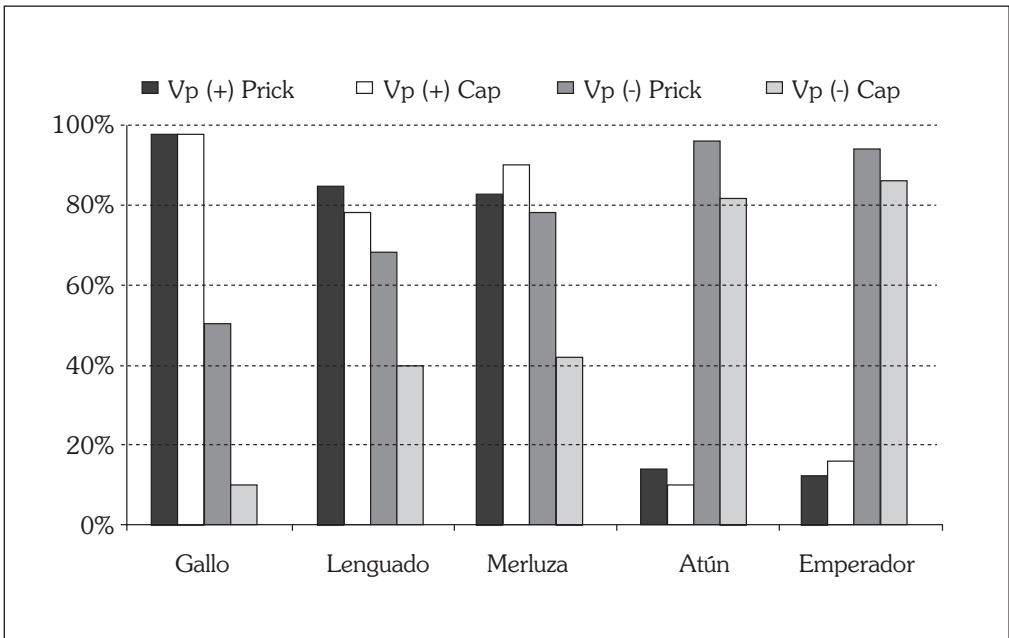


Figura 1. Valor Predictivo (VP) positivo (+) y negativo (-) de los tests de hipersensibilidad inmediata para diferentes especies en niños españoles diagnosticados de alergia a pescado.²⁶

Prueba de provocación / tolerancia controlada

La provocación oral es el test de referencia en el diagnóstico de alergia a alimentos.^{3,10,34} Se llevará a cabo antes de instaurar una dieta de exclusión. Debe ser realizada por personal médico entrenado y con los medios necesarios para tratar adecuadamente posibles reacciones.

En caso de reacciones graves o sucesivas y recientes, la demostración de IgE específica puede ser suficiente para establecer el diagnóstico.

• **Provocación abierta:** Es la más fácil y económica de realizar. Es muy útil para asegurar la existencia de tolerancia frente a otros pescados y para establecer el diagnóstico en niños con reacción inmediata y síntomas claros de hipersensibilidad.

• **Provocación simple ciego:** Puede ser útil en caso de rechazo, sugestión o existencia de síntomas inespecíficos.

• **Provocación doble ciego:** Es el método de elección para el diagnóstico, imprescindible en caso de síntomas crónicos y en pacientes con alto grado de sugestión, y la única admitida en trabajos de investigación. En el caso de síntomas crónicos -dermatitis atópica o urticaria crónica-, la prueba de provocación debe ir precedida de un periodo de 15 días de dieta de exclusión, con recogida de síntomas y medicación requerida. La aparición de eccema, o en su caso urticaria, tras la introducción de pescado podría ser diagnóstica. Una vez comprobada tolerancia en provocación controlada, debe continuar la recogida de síntomas y medicación requerida para controlarlos al menos 15 días más con el pescado incluido en la dieta.

• **Provocación inhalativa:** Ésta y la provocación de contacto con pescado son métodos diagnósticos útiles en pacientes que presentan síntomas tras el contacto o la inhalación de vapores; en estos casos, sustituyen a la provocación oral.

La prueba de provocación debe llevarse a cabo en las siguientes situaciones:

1. Siempre que no se demuestra IgE específica frente a la especie de pescado implicada en una reacción.
2. Con demostración de IgE específica:
 - En caso de reacciones dudosas o antiguas con el pescado implicado.
 - Con otras especies no implicadas en la reacción en las que existe duda de tolerancia después de la misma.

La existencia de reactividad cruzada entre las distintas especies de pescado da lugar a la detección de IgE específica, que no siempre se acompaña de alergia clínica. Los individuos con alergia a pescado con frecuencia presentan sensibilización a múltiples especies. En caso de duda sobre su tolerancia, es preciso realizar prueba de provocación controlada. El estudio de nuestro grupo, anteriormente citado,³⁶ valoraba tolerancia para otras especies en niños diagnosticados de alergia a algún pescado; la prueba de provocación controlada demostró tolerancia para alguna otra especie de pescado en más de la mitad de los casos; más del 80% de los pacientes con tests cutáneos o IgE sérica específica frente a atún, sardina o emperador sometidos a prueba de provocación controlada con estos alimentos mostraron tolerancia para alguno de ellos (tabla 2). Se aconseja comenzar a valorar tolerancia con aquellas especies taxonómicamente más alejadas y con los niveles más bajos de IgE sérica específica. Siempre que se demuestre existencia de sensibilización, sin tolerancia clínica demostrada, se llevará a cabo prueba de provocación controlada antes de aconsejar su introducción en la dieta.

TABLA 2

Estudio de sensibilización y tolerancia a diferentes especies de pescado en niños con alergia a este alimento

Las tablas muestran el porcentaje de pacientes con *prick* y CAP positivo para cada una de las especies estudiadas. Además, se indica el porcentaje de pacientes que mostraban tolerancia y el correspondiente en el caso de *prick* o CAP positivo. En cada uno de los datos, el denominador indica el total de pacientes a los que se les realizó la prueba con cada especie de pescado y el numerador, los pacientes que tenían dicha prueba (*prick*, CAP o tolerancia) positiva. Las dos últimas filas muestran en el denominador los pacientes con *prick* o CAP positivo para cada especie que habían probado tolerancia y en el numerador, aquellos que la mostraron positiva

PESCADO BLANCO

	Gallo	Merluza	Lenguado	Bacalao
Prick (+)	108/121 (89%)	92/120 (77%)	68/109 (62%)	55/77 (71%)
CAP (+)	84/106 (79%)	72/99 (73%)	28/40 (70%)	43/52 (83%)
Tolerancia (+)	9/96 (9,3%)	31/100 (31%)	24/55 (44%)	9/14 (64%)
Tolerancia / prick (+)	2/84 (2,4%)	13/78 (16,7%)	4/26 (15,4%)	2/6 (33%)
Tolerancia / CAP (+)	1/64 (1,6%)	6/59 (10%)	3/13 (23%)	1/5 (20%)

PESCADO AZUL

	Atún	Sardina	Emperador	Salmón
Prick (+)	67/108 (62%)	48/75 (64%)	51/89 (57,3%)	17/26 (65,4%)
CAP (+)	44/71 (62%)	36/44 (82%)	28/60 (47%)	14/17 (82%)
Tolerancia (+)	64/70 (91%)	28/32 (87,5%)	58/65 (89%)	18/22 (82%)
Tolerancia / prick (+)	32/37 (86,5%)	13/16 (81,3%)	29/33 (88%)	4/8 (50%)
Tolerancia / CAP (+)	18/20 (90%)	8/11 (72%)	16/19 (84%)	5/8 (62,5%)

Diagnóstico diferencial

Existen otras reacciones adversas relacionadas con el pescado que han de tenerse en cuenta cuando se estudian reacciones que siguen a la ingestión de este alimento:

Reacciones adversas por *Anisakis spp*

El *Anisakis* es un parásito del pescado de la familia de los nemátodos, con una amplia distribución. El gusano adulto típicamente parasita mamíferos marinos. El tercer estadio de larva se encuentra enquistado en las vísceras, cavidades corporales y músculos de muchas especies de pescados marinos y cefalópodos. La larva permanece viva en el pescado crudo o parcialmente cocinado, y puede llegar a producir patología en el hombre tras su ingestión y dar lugar a:

Anisakiasis: Se trata de una infestación humana por el *Anisakis simplex*. Cuando pescados marinos parasitados por este nemátodo son ingeridos por el hombre, crudos, ahumados o parcialmente cocinados, sus larvas pueden penetrar la pared intestinal, producir una infestación y dar lugar a dolor abdominal agudo, náuseas y vómitos. Raramente, pueden existir manifestaciones extraintestinales. Este cuadro clínico puede ser confundido con abdomen agudo debido a apendicitis, esofagitis u otros cuadros de inflamación intestinal. Endoscópicamente, puede observarse inflamación, edema, erosiones y ulceraciones. Histológicamente, existe una típica inflamación eosinofílica local.^{37,38}

Anisakiasis gastroalérgica: Más recientemente se han descrito reacciones alérgicas tras la ingestión o el contacto con pescado parasitado por *Anisakis*, con manifestaciones como urticaria, anafilaxia e incluso asma.^{39,40} Estos cuadros se han denominado anisakiasis gastroalérgica. Existe una respuesta IgE específica frente a alérgenos del *Anisakis* responsable de esta respuesta. La reacción aparece tras la ingestión de pescado crudo o poco cocinado, y los síntomas de hipersensibilidad se desarrollan en un intervalo de hasta 26 horas después de la ingestión.⁴¹ Se ha llegado a demostrar en ocasiones la presencia de *Anisakis* en el tracto gastrointestinal coincidiendo con estas reacciones.⁴¹ En estos casos, la demostración de IgE específica frente a antígenos de *Anisakis* es diagnóstica. Parece que son los antígenos del parásito vivo (antígeno secretor excretor) los responsables de la reacción alérgica que da lugar a los síntomas.⁴² Se ha demostrado una elevación en la IgE total y específica en el primer mes después de una reacción alérgica frente a *Anisakis*. Este hallazgo se ha demostrado útil en el diagnóstico de la anisakiasis gastroalérgica cuando no ha podido identificarse el parásito por endoscopia.⁴³ Sin embargo, la especificidad de la IgE frente a *Anisakis* en el diagnóstico de alergia es baja, ya que puede estar presente en individuos asintomáticos.

Estos cuadros por *Anisakis* pueden prevenirse por el cocinado del pescado a temperatura superior a 60°C o el congelado por debajo de -22°C, al menos 48 horas antes de su consumo.

Ictiosarcotoxemias

Se trata de cuadros de envenenamiento producidos por agentes tóxicos presentes en el pescado. Pueden ser toxinas producidas por microbios o algas que contaminan el pes-

cado (histamina, ciguatoxinas y clupeotoxinas), o toxinas endógenas del pescado, como en el caso de la tetrodotoxina y ciclostomotoxinas, entre otras.^{44,45} Las reacciones tóxicas más frecuentes son:

Escombroidosis: Son cuadros de envenenamiento producidos por la ingestión de pescado con alto contenido de histamina. Esta forma de intoxicación por pescado ocurre en aguas tropicales y templadas de todo el mundo. Los peces responsables de estos cuadros pertenecen a la familia de los escómbridos e incluyen el pez delfín, el atún blanco, el atún rojo y el rabil, la caballa y las sardinas. Estos pescados tienen elevadas cantidades de histidina y, como resultado de una inadecuada refrigeración o conservación, las bacterias que contaminan el pescado decarboxilan la histidina y se produce la histamina, sustancia responsable de la reacción.

Los síntomas normalmente aparecen en el plazo de minutos o una hora después de comer el pescado. Se trata de una reacción de tipo anafilactoide, producida por la histamina sin mediación de un mecanismo inmunológico.⁴⁶ Los síntomas mimetizan una reacción alérgica a alimentos mediada por IgE con *flushing*, cefalea, diarrea, urticaria o palpitaciones. Normalmente sólo duran unas cuantas horas y raramente ponen en peligro la vida, pero se han descrito casos con compromiso cardiovascular e hipotensión severa.⁴⁷

También se ha implicado la histamina del pescado como responsable de urticaria ocupacional, que puede manifestarse sólo al contacto con pescados con gran contenido de histamina.⁴⁸

El tratamiento de la escombroidosis incluye antihistamínicos, tales como la difenhidramina y la cimetidina, y las medidas de soporte necesarias en cada caso.

Ciguatera: Intoxicación muy grave originada por la ingestión de pescado contaminado con ciguatoxina, la toxina fotosintética del dinoflagelado *Gambierdicus toxicus*, que se almacena en los tejidos, sobre todo las vísceras, de los peces que han comido el dinoflagelado y a través de la cadena alimenticia se acumula en cantidades considerables en los grandes peces carnívoros.⁴⁹ Se trata de una toxina estable al calor a las temperaturas usuales para el cocinado y es también estable al menos seis meses a temperaturas de congelado comercial. Tiene efectos tóxicos a partir de concentraciones de 0,1 ppb y ejerce su acción a través de la activación de canales del sodio de los nervios somáticos y autonómicos al unirse a sus receptores e inactivándolos permanentemente. Los efectos que produce pueden incluir náuseas, vómitos y diarrea acuosa; en el 80% de los casos se asocian síntomas neurotóxicos. Comienzan a las cinco horas de la ingestión y son características las parestesias, disestesias clásicamente definidas como sensación térmica invertida y las alteraciones de la nocipercepción, debilidad, insomnio o hipersomnolencia, entre otros. Estos síntomas con frecuencia se suelen cronificar.⁵⁰ El pescado que causa la intoxicación por ciguatera más frecuentemente es la barracuda. Otras especies que pueden contener la toxina incluyen el pargo, el mero, el medregal coronado, la corvina y una amplia gama del pescado tropical de arrecife. El riesgo de intoxicación por ciguatera existe en todas las aguas tropicales y subtropicales de las Indias Orientales, el Océano Pacífico y el Océano Índico, pero el extensivo comercio internacional de pescado congelado puede acercar esta intoxicación a cualquier lugar del mundo.⁵⁰

Fuguismo: Otras formas de intoxicación pueden ocurrir a través de toxinas naturales del pescado, la más conocida de todas la tetrodotoxina. Se trata de un envene-

namiento por la toxina endógena neurotoxina del pez globo. Es un cuadro raro observado más frecuentemente en Taiwán, Japón y sudeste de Asia, pero se han comunicado casos de intoxicaciones, incluyendo muertes, por pez globo procedente del Océano Atlántico, el Golfo de México y el Golfo de California. Los síntomas suelen comenzar entre dos y tres horas después de la ingestión de este pescado, pero pueden comenzar hasta 20 horas después. Cada individuo puede experimentar los síntomas de una forma diferente con entumecimiento de los labios y la lengua, la cara y las extremidades, sensación de luminosidad o de estar flotando, mareos, cefalea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, lenguaje bulbar o debilidad muscular, y manifestaciones respiratorias y cardiovasculares. La mayoría de los pacientes sobreviven sin secuelas significativas, pero en pacientes con problemas respiratorios debe proporcionarse un soporte ventilatorio adecuado. Se ha descrito un caso de muerte por bradicardia intratable debida a bloqueo atrioventricular. Existe una susceptibilidad individual para la intoxicación por tetrodotoxina, por eso es necesaria la monitorización de los pacientes al menos durante 24 horas.⁵¹

Reacciones de probable mecanismo inmunológico no mediadas por IgE

Raramente el pescado puede ser responsable de un cuadro clínico, observado con más frecuencia en niños, que se inicia 60-90 minutos después de la ingestión de pescado y está caracterizado por vómitos repetidos e incoercibles que, a veces, se acompañan de diarrea y de afectación del estado general con quejido, distensión abdominal y signos clínicos de hipotensión, que ceden lentamente a lo largo de varias horas. Este tipo de reacción suele aparecer en los primeros años de vida, casi siempre al introducir el pescado en la dieta. Si no se repite la exposición, el niño queda asintomático y se reanudan los síntomas con el mismo patrón agudo si se produce una nueva ingestión. Este cuadro de probable patogenia inmunológica no se acompaña de IgE específica. Es superponible a la denominada intolerancia a leche de vaca, una situación transitoria que suele desaparecer a lo largo del primer año de vida. En el caso de intolerancia al pescado, se tienen pocos datos sobre su evolución, pero en nuestra experiencia suele ser más prolongada que la intolerancia a la leche de vaca.

Muy raramente el pescado puede producir una enteropatía por proteínas, que cursa con diarreas.^{52,53,54,55,56} Cuando existe enteropatía, el análisis histológico de biopsia duodeno-yeyunal muestra lesiones de la mucosa de características variables e inespecíficas. Mediante análisis inmunohistoquímico, se ha observado aumento en la lámina propia de la mucosa del intestino delgado de células CD4+ activadas y CD8+ intraepiteliales, que se normalizan con la dieta de exclusión y vuelven a manifestarse tras la provocación.⁵⁷

Tratamiento

El tratamiento de la alergia a pescado se basa en una dieta de eliminación adecuada^{2,10,34} de los pescados responsables y sus derivados, evitando además el contacto o la exposición a olores o vapores de estos alimentos.

Hay tres reglas esenciales para llevar a cabo una dieta de exclusión correcta:

- Evitar comidas fuera de casa.
- Evitar la ingestión de alimentos preparados.
- Leer cuidadosamente la composición de los alimentos antes de ingerirlos.

En el caso de pacientes muy sensibles, es imprescindible la utilización de utensilios de cocina y vajilla personales.

Las proteínas de pescado pueden formar parte de alérgenos ocultos en alimentos que llevan en su composición gelatina de pescado, caldo de su cocción, aceite previamente en contacto con estos alimentos e incluso alimentos de otro tipo que hayan estado en contacto con ellos. Hay que tener en cuenta que otros animales alimentados con pescado pueden ser una fuente de alérgenos ocultos para estos pacientes.²⁰

Los medicamentos y los cosméticos pueden ser también fuentes potenciales de alérgenos de pescado. Los complejos vitamínicos obtenidos de hígado de bacalao pueden contener proteínas alérgicas de pescado. El sulfato de protamina, producto del esperma de la familia *salmonidae* o *clupeidae*, puede ser por sí mismo un alérgeno; además, puede estar contaminado con otras proteínas alérgicas del pescado y ser responsable de alergia en individuos previamente alérgicos a este alimento cuando se utiliza para revertir la anticoagulación. Las reacciones alérgicas a preparados de insulina pueden estar mediadas por este compuesto.⁵⁸

Se ha realizado tratamiento con inmunoterapia e hiposensibilización con pescado en casos aislados con buenos resultados.^{59,60} La inmunoterapia ha dado lugar a reacciones adversas más importantes que la hiposensibilización. Son necesarios más estudios para confirmar la utilidad de estos tratamientos.

Los pacientes deben conocer las medidas de tratamiento necesarias en caso de reacciones inesperadas; en el caso de niños, si tienen la edad adecuada ellos mismos y además sus padres, cuidadores y maestros estarán entrenados para instaurar el tratamiento indicado con antihistamínicos (H1) y adrenalina si fuera necesario.^{34,61,65}

Evolución

La alergia a alimentos, al menos en niños, es un proceso evolutivo que tiende a desaparecer después de un periodo variable dependiendo de factores muy diversos, como edad, exposición y tipo de alérgenos. La alergia a pescado suele ser más duradera que la alergia a leche o huevo, pero a veces puede desaparecer, sobre todo en niños y jóvenes. Varios análisis de supervivencia llevados a cabo en nuestro país demuestran, después de una evolución media de nueve años, que en el 13-25% de los niños había desaparecido la alergia a pescado. No se encontró relación entre la gravedad del cuadro clínico presentado y la persistencia de alergia.^{36,62}

Debe realizarse revisión cada uno o dos años según edad, intensidad de la reacción alérgica y evolución del nivel de IgE específica. En niños la revisión debe ser anual, en adultos puede ser aceptable cada dos años. En general, los descensos apreciables en los niveles de IgE específica pueden indicar instauración de tolerancia y se han demostrado como un factor predictivo de su aparición.³⁶

Prevención

Varios estudios no han demostrado un efecto preventivo de la dieta de eliminación durante el embarazo y la lactancia en madres de niños de alto riesgo para el desarrollo de alergia a alimentos (ambos padres con enfermedades atópicas o hermanos con alergia a alimentos).⁶³ Algunos investigadores apoyan la dieta materna restringida en alimentos alergénicos, combinada con un retraso en la introducción de éstos en la alimentación del niño (el pescado a partir de los 36 meses de vida). Estas medidas dietéticas son muy restringidas y necesitan una valoración exhaustiva antes de ser aconsejadas.

Otro planteamiento preventivo es un retraso en la introducción del pescado al menos después de los 12 meses de vida; no existe evidencia sobre la efectividad de esta recomendación habitual en la práctica diaria. Se necesitan nuevos estudios para determinar los resultados de estas medidas.

En pacientes con sensibilización a pescados (pruebas cutáneas o IgE sérica específica) y clara tolerancia, la instauración de una dieta de restricción de este alimento puede seguirse de síntomas alérgicos graves en una posterior exposición.⁶⁴

Bibliografía

1. DE BESCHE A. On asthma bronchiale in man provoked by cat, dog and different other animals. *Acta Med Scand* 1937; 42: 237-55.
2. JOHANSSON SGO, HOURRICANE JOB, BOUSQUET J, BRUIJNZEEL-KOOMEN C, DREBORG S, HAAHTELA T ET AL. Position Paper. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
3. BRUIJZEEL-KOOMEN C, ORTOLANI C, AAS K, BINDSLEV-JENSEN C, BJÖRKSTEN B, MONERET-VAUTRIN D ET AL. Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
4. AAS K. Studies of hypersensitivity to fish: a clinical study. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1966; 29: 346-63.
5. CRESPO JF, PASCUAL C, BURKS AW, HELM RM, ESTEBAN MM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 39-43.
6. RODRÍGUEZ J, LÓPEZ RUBIO MA, CRESPO JF. Aspectos epidemiológicos clínicos y diagnósticos de la alergia a alimentos en adultos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996; 11 (supl 2): 42-47.
7. CASTILLO R ET AL. Food hypersensitivity among adult patients: epidemiological and clinical aspects. *Allergol Immunopathol* 1996; 24 (3): 93-95.
8. FOOD FOR THOUGHT FFT. Geneva. 1993.
9. Guía de las principales especies pesqueras de interés comercial en España. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Secretaría General de Pesca Marítima, 1998.
10. JEAN BOUSKET, DEAN D METCALFE, JOHN O WARNER. Food Allergy Possition Paper of The Codex Alimentariux. *ACI International* 1997; 9: 10-21.
11. AAS K. Studies of hypersensitivity to fish: Allergological and serological differentiation between various species of fish. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1966; 30: 257-67.
12. DE MARTINO, M, NOVEMBRE E, GALLI L ET AL. Allergy to different fish species in cod allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 909-14.
13. CRISTINA PASCUAL MD PHD, M MARTÍN ESTEBAN MD PHD, J FERNÁNDEZ CRESPO MD PHD. Fish allergy: Evaluation of the importance of cross-reactivity. *J Pediatr* 1992; 121: S21-S34.
14. A HELBLING MD, ML MACCANTS, JJ MUSMAND MD, HJ SCHWARTZ MD, AND SB LEHRER. Immunopathogenesis of fish allergy: identification of fish-allergic adults by skin test and

- radioallergosorbent test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 48-54.
15. ASS K, JEBSEN J. Studies of hypersensitivities to fish. Partial purification and crystallization of a major allergenic component of cod. *Int Arch Allergy* 1967; 32:1.
 16. ELSAYED S, AAS K. Isolation of purified allergen (cod) by isoelectric focusing. *Int Arch Allergy* 1971; 40: 428.
 17. ELSAYED S, BERNICH H. The primary structure of allergen M from cod. *Scand J Immunol* 1975; 4: 203-208.
 18. ELSAYED S, TITLESTAD K, APOLD J, AAS K. A synthetic hexadecapeptide derived from allergen M imposing allergenic and antigenic reactivity. *Scand J Immunol* 1980; 12: 171-5.
 19. ELSAYED S, APOLD J. Immunochemical analysis of cod fish allergen M. Locations of the immunoglobulin binding sites as demonstrated by the native and synthetic peptides. *Allergy* 1983; 38: 449-459.
 20. MAURIZIO DE MARTINO, MD; MARTA PERUZZI, MD; MARCO DE LUCA, MD; ET AL. Fish allergy in children. *Ann Allergy*; 71: 159-65.
 21. AUKRUST L, GRIMMER O, AAS K. Demonstration of distinct allergens by means of immunological methods. Comparison of crossed radioimmuno-electrophoresis (CRIE), radioallergosorbent test (RAST) and in vivo passive transfer test (PK-test). In *Arch Allergy Appl Immunol* 1978; 57: 183-92.
 22. SWOBODA I, BUGAJSKA-SCHRETTNER A, VALENTA R, SPITZAUER S. Recombinant fish parvalbumins: Candidates for diagnosis and treatment of fish allergy. *Allergy* 2002; 57 Suppl 72: 94-6.
 23. LINDSTROM CD, VAN DO T, HORDVIK I, ENDRESEN C, ELSAYED S. Cloning of two distinct cDNAs encoding parvalbumin, the major allergen of Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Scand J Immunol* 1996; 44: 335-44.
 24. KELSO JM, JONES RT, YUNGINGER JW. Monospecific allergy to swordfish. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 227-28.
 25. HAMADA Y, NAGASHIMA Y, SHIOMI K. Identification of collagen as a new fish allergen. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001; 65 (2): 285-91.
 26. MARTÍN-MUÑOZ F, GONZÁLEZ PÉREZ P, DÍAZ PENA J, GARCÍA ARA C, OJEDA CASAS JA. Alergia a pescados en niños. *Allergol et Immunopathol* 1998; 26 (3), 148.
 27. CRESPO JF, PASCUAL C, DOMÍNGUEZ C, OJEDA I, MUÑOZ FM, ESTEBAN MM. Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitive patients. *Allergy* 1995; 50: 257-261.
 28. ROBERTS G, GOLDBERGER N, LACK G. Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children. *Allergy* 2002; 57 (8): 659-60.
 29. TAYLOR AV, SWANSON MC, JONES RT, VIVES R, RODRÍGUEZ J, YUNGINGER JW, CRESPO JF. Detection and quantitation of raw fish aeroallergens from an open-air fish market. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (1 pt 1): 166-9.
 30. BERNHISEL-BROADBENT J, STRAUSE D, SAMPSON HA. Fish hypersensitivity. II. Clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 622-9.
 31. PORCEL S, LEÓN F, CUMPLIDO J, CUEVAS M, GUIMARAENS D, CONDE SALAZAR L. Contact urticaria caused by heat-sensitive raw fish allergens. *Contact Dermatitis* 2001; 45 (3): 139-42.
 32. BERNHISEL-BROADBENT J, SAMPSON HA. Oral challenge and in vitro study results in fish hypersensitivity patients. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 270.
 33. DOMÍNGUEZ C, OJEDA I, CRESPO JF, PASCUAL C, OJEDA A, MARTÍN-ESTEBAN M. Allergic reactions following skin contact with fish. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17 (2): 83-7.
 34. Comité de Reacciones Adversas a Alimentos. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1999; 14: 50-62.
 35. HUGH A SAMPSON, MD, AND DEBORAH G. Ho, BS. Relationship between food-specific IgE con-

- centrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-51.
36. MF MARTÍN-MUÑOZ, JM DÍAZ PENA, C GARCÍA ARA, T BOYANO MARTÍNEZ, C PASCUAL MARCOS, M BLANCA GÓMEZ, M MARTÍN ESTEBAN. Factores predictivos de tolerancia en niños con alergia a alimentos. *Alergol Inmunol Clín*, 2001; 16 (2): 126-33.
 37. OTSURU M. Saishin Igaku. Anisakiasis. *Introduction* 1968 Feb 10; 24 (2): 355-7.
 38. YOKOGAWA M, YOSHIMURA H. Clinicopathologic studies on larval anisakiasis in Japan. *Am J Tro Med Hyg.* 1967 Nov; 16 (6): 723-8.
 39. AUDICANA M, FERNÁNDEZ DE CORRES L, MUÑOZ D ET AL. Anisakis simplex: una nueva fuente de antígenos alimentarios. Estudio de sensibilización a otros parásitos del orden Ascaridoidae. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1995; 10: 325-331.
 40. MORENO ANCILLO A, CABALLERO MT, CABAÑAS R, CONTRERAS J, MARTÍN BARROSO JA, BARRANCO P, LÓPEZ SERRANO MC. Allergy reactions to anisakis simplex parasitizing seafood. *Ann Allerg Asthma Immunol*, sept 1997, 79: 246-50.
 41. DASCHNER A, ALONSO GA, CABANAS R, SUÁREZ DE PARGA JM, L SERRANO MC. Gastroalergic anisakiasis: borderline between food allergy and parasitic disease-clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by Anisakis simplex. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (1 pt 1): 176-81.
 42. ALONSO A, MORENO-ANCILLO A, DACHNER A, LÓPEZ SERRANO MC. Dietary assesment in five cases of allergic reactions due to gastro-allergic anisakiasis. *Allergy* 1999; 54 (5): 517-20.
 43. DACHNER A, ALONSO-GÓMEZ A, CABALLERO T, SUÁREZ DE PARGA JM, LÓPEZ-SERRANO MC. Usefulness of early serial measurement of specific and totalimmunoglobulin E in the diagnosis of gastro-allergic anisakiasis. *Clin Exp Alergy* 1999; 29 (9): 1161-3.
 44. SOUTHCOTT RV. Marine toxins. In: PJ Vinken, GN Bruyn, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol 37. Part II. Amsterdam: North-Holland, 1979: 78-106.
 45. REPETTO M, CAMEAN A. Venenos naturales en los alimentos. *Alim Nutri Salud* 1996; 3: 78-86.
 46. MORROW JD, MARGOLIES GR, ROWLAND J, ROBERTS LJ. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med* 1991; 324: 716-720.
 47. TURSÍ A, MODEO ME, CASCELLA AM, CUCCORESE G, SPINAZZOLA AM, MIGLIETTA A. Scombroid syndrome with severe and prolonged cardiovascular involvement. *Recenti Prog Med* 2001; 92 (9): 537-9.
 48. HARVIMA RJ, TUOMISTO L, HUSMAN T. Repeated hand urticaria due to contact with fishfood. *Scand J Work Environ Healt* 1999; 25 (2): 151-2.
 49. LEWIS RJ. Ciguatoxins are potent ichthyotoxins. *Toxicol* 1992; 30: 207-11.
 50. J PEARN. Neurology of ciguatera. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 4-8.
 51. HOW CK, CHERN CH, HUANG YC, WANG LM, LEE CH. Tetrodotoxin poisoning. *Am J Emerg Med.* 2003 Jan; 21 (1): 51-4.
 52. VICTORIA JC, CAMARERO C, SOJO A, RUIZ A, RODRÍGUEZ SORIANO J. Enteropathy related to fish, rice and chicken. *Arch Dis Child* 1982; 57: 44-48.
 53. VITORIA JC, DALMAU J, ROS L, OLIVERA JE, SÁNCHEZ- VALVERDE. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la AEP. Enteropatía sensible a proteínas de leche de vaca. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 355-360.
 54. SAMPSON H, ANDERSON J. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J. Pediat. Gastroenterol.* 2000; 30: (suppl 1) 87-94.
 55. DUPONT C, HEYMAN M. Food protein-induced enterocolitis syndrome: laboratory perspectives. *J. Pediat Gastroenterol Nutr* 2000; 30: suppl 1: 50-5.
 56. MARTIN ESTEBAN M, POLANCO ALLUÉ. I Gastroenteropatías inducidas por alimentos. Enfermedades alérgicas inducidas por alimentos no exclusivamente mediadas por IGE.

- Alergol Immunol Clin 2001; 16 (extr. n° 2) 79-94.
57. NAGATA S, YAMASHIRO Y, OHTSUKA Y, SHIOYA T, OGUCHI S, SHIMIZU T ET AL. Quantitative analysis and immunohistochemical studies on small intestinal mucosa of food-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 44-48.
 58. PORSCHE R, BRENNER ZR. Allergy to protamine sulfate. *Heart lung* 1999; 28 (6): 418-28.
 59. CASIMIR G, CUVELIER P, ALLARD S, DUCHATEAU J. Life-threatening fish allergy successfully treated with immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997 May; 8 (2): 103-5.
 60. PATRIARCA G, SCHIAVINO D, NUCERA E, SCHINCO G, MILANI A, GASBARRINI GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology*, 1998; 45 (19): 52-58.
 61. ALONSO E, ZAPATERO L, MARTÍNEZ MI. *Anales de Pediatría. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría (en prensa)*.
 62. GARCÍA ARA MC, BOYANO MT, MARTÍN ESTEBAN M, MARTÍN MUÑOZ F, DÍAZ PENA JM, OJEDA JA. Actitud terapéutica y pronóstico en la alergia a alimentos. *Allergol Immunopathol* 1996; 24 (supp 1): 31-35.
 63. KRAMER MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 1999*.
 64. LARRAMENDI CH, MARTÍN ESTEBAN M, PASCUAL MARCOS C, FIANDOR A, DÍAZ PENA JM. Possible consequences of elimination diets in asymptomatic immediate hypersensitivity to fish. *Allergy* 1992; 47: 490-494.
 65. ALONSO E, ZAPATERO L, MARTÍNEZ M I. Educación del paciente alérgico: prevención de riesgos y tratamiento. *Anales de Pediatría. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. Cap. 8: 83-94*. Ed. Asociación Española de Pediatría. España 2003.