

ALERGIA A HIMENÓPTEROS

RECOMENDACIONES Y ALGORITMOS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

ACTUALIZACIÓN



seaic

2021

COMITÉ DE
ALERGIA A
HIMENÓPTEROS
DE LA SEAIC



seaic

COMITÉ DE ALERGIA A HIMENÓPTEROS

Coordinadora Berta Ruiz León

Secretaria Teresa Alfaya Arias

Miembros

Ana Alonso Llamazares

Francisco Javier Carballada González

Concepción Cordobés Durán

Federico De La Roca Pinzón

María Belén Delavalle

Carmen Domínguez Noche

Diego Gutiérrez Fernández

Susana Lizarza Mendizábal

Lluís Marqués Amat

Ana Martínez Arcediano

Mercedes Martínez San Ireneo

Estefanía Moreno Mata

Víctor Soriano Gomis

Miguel Torrecillas Toro

Arantza Vega Castro

José María Vega Gutiérrez

ALERGIA A HIMENÓPTEROS

RECOMENDACIONES Y ALGORITMOS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
ACTUALIZACIÓN

EDITORES

Berta Ruiz León

*Coordinadora del Comité de Alergia a Himenópteros de la
Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica*

Teresa Alfaya Arias

*Secretaria del Comité de Alergia a Himenópteros de la
Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica*

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2021 SEAIC

Edita: ERGON
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-18576-24-9

PRÓLOGO

- Las abejas, las avispas y sus picaduras forman parte de nuestro entorno. Hay datos que indican que el 56,6% al 94,5% de la población adulta ha sido picada al menos una vez en su vida.
- Se estima que estas picaduras pueden producir una reacción local extensa en el 2,3% a 18,6% de la población, y aunque las reacciones sistémicas graves en España son poco frecuentes, con una tasa entre el 2,3% y el 2,8% de la población rural, debemos tener en cuenta que es una enfermedad potencialmente mortal.
- En la historia de la alergia al veneno de los himenópteros, el uso del veneno purificado para diagnóstico y tratamiento mejoró de forma importante el pronóstico de estos pacientes. La inmunoterapia actual con veneno de himenópteros es probablemente la forma de inmunoterapia más eficaz.
- Para que esa eficacia se consiga, es básica la identificación del insecto responsable, la elección adecuada del veneno y del extracto, así como mantener la inmunoterapia en dosis y tiempo suficientes para lograr una protección mantenida.
- El manejo de la alergia al veneno de los himenópteros conlleva ciertas dificultades. La aparición de sensibilizaciones a varios insectos, o la negatividad de los estudios obliga a utilizar técnicas más complejas para afinar el diagnóstico. En ocasiones la tolerancia a la inmunoterapia no es óptima, y se precisan cambios en las pautas o pretratamientos que permitan continuarla durante el tiempo adecuado para obtener la protección del paciente. La falta de eficacia de la inmunoterapia en algunos pacientes supone también un reto para el alergólogo.
- En los últimos años la importante asociación entre mastocitosis y alergia al veneno de los himenópteros ha supuesto cambios en los protocolos de diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

El Comité de Alergia a Himenópteros de la SEAIC en esta revisión, actualiza las primeras *Recomendaciones y Algoritmos de práctica clínica de la Alergia a Himenópteros*, publicadas en 2010. El avance en el desarrollo del diagnóstico molecular y otras técnicas para el diagnóstico, la aparición de nuevas especies de himenópteros con potencial alergénico y la relevancia de la especie *Polistes dominula* en nuestro país, hace necesario actualizar y analizar la evidencia científica más reciente que trata los problemas mencionados anteriormente. Esperamos que los alergólogos que se enfrenten a esta patología la encuentren de utilidad y les ayude en la toma de decisiones.

Dra. Berta Ruiz León

Coordinadora del Comité de Alergia a Himenópteros de la SEAIC

ÍNDICE

ALGORITMO BÁSICO: ALERGIA AL VENENO DE LOS HIMENÓPTEROS 11

Arantza Vega Castro, Francisco Javier Carballada González,
Susana Lizarza Mendizábal

DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS EN LA ALERGIA AL VENENO DE LOS HIMENÓPTEROS 23

Lluís Marquès Amat, Federico de La Roca Pinzón, Berta Ruiz León

INMUNOTERAPIA CON VENENO DE HIMENÓPTEROS: REACCIONES ADVERSAS Y FALTA DE EFICACIA 33

Teresa Alfaya Arias, Ana Alonso Llamazares, María Belén Delavalle,
Miguel Torrecillas Toro

PICADURAS Y MORDEDURAS DE INVERTEBRADOS TERRESTRES (INSECTOS, ARAÑAS, GARRAPATAS Y CIEMPIÉS) Y MARINOS (MEDUSAS Y PECES) 41

Víctor Soriano Gomis, Diego Gutiérrez Fernández,
Carmen Domínguez Noche

ALGORITMO BÁSICO: ALERGIA AL VENENO DE LOS HIMENÓPTEROS

Arantza Vega Castro

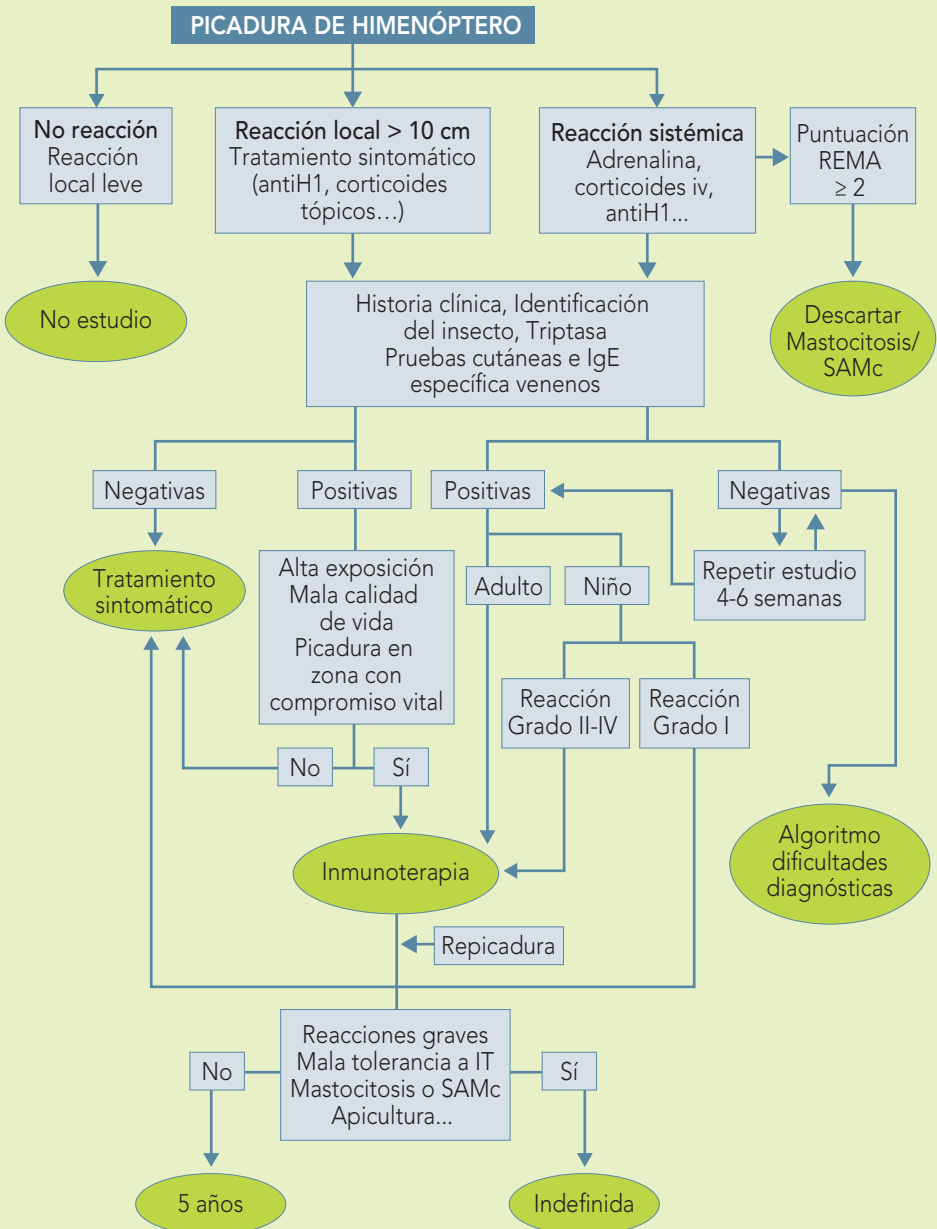
Hospital Universitario de Guadalajara

Francisco Javier Carballada González

Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

Susana Lizarza Mendizábal

Hospital Universitario Donostia, San Sebastián



❖ HIMENÓPTEROS

Los himenópteros constituyen un orden de insectos, en el que se incluyen fundamentalmente las avispas (superfamilia *Vespoideae*), las abejas (superfamilia *Apoideae*) y las hormigas (superfamilia *Formicidae*). Las hembras tienen transformado su aparato ovopositor en aguijón, que clavan como mecanismo de defensa, e inoculan el veneno contenido en su saco.

Los himenópteros responsables de la inmensa mayoría de picaduras son la abeja de la miel (*Apis mellifera*), *Polistes*, también conocidas como avispas papeleras (la especie más frecuente es *Polistes dominula*), y *Vespula*, vulgarmente conocida como avispa terriza porque sus colmenas están bajo tierra^(1,2). Más raramente otras especies: *Vespa crabro*, *Dolichovespula*, etc. *Bombus* (abejorro) tiene importancia alergológica en trabajadores de invernaderos, donde se usa como polinizador. La presencia de *Vespa velutina*, actualmente primera causa de alergia al veneno de himenópteros en algunas zonas del norte de España, y otras especies como *Vespa orientalis* y *Vespa bicolor*, detectadas en Andalucía y cuya repercusión dependerá de su capacidad de adaptación al medio, supone un nuevo reto diagnóstico y terapéutico al que el alergólogo debe dar respuesta.

❖ CLÍNICA

Reacción propia del veneno

Produce en la zona de la picadura una inflamación transitoria con eritema, edema intenso dolor y prurito debido a las propiedades del veneno inyectado. Remite espontáneamente en 24-48 horas.

Reacciones alérgicas

Entre un 3,5 y un 22% de la población general pueden sufrir una reacción alérgica tras una picadura^(3,4), aunque solo una pequeña parte de ellos experimentarán un cuadro generalizado grave que ponga en peligro su vida.

1. **Reacción local extensa:** es mayor de 10 cm de diámetro. Alcanza su máximo entre 24 y 48 horas, abarcando a veces dos articulaciones contiguas. Prevalencia entre 2,3% y 18,6%. El riesgo de desarrollar una reacción sistémica con una nueva picadura es bajo.
2. **Reacción sistémica:** prevalencia en Europa del 0,4-0,8% en niños y del 0,3-8,9% en adultos, aumentando hasta el 42% entre apicultores. Puede ser exclusivamente cutánea (urticaria) o afectar varios órganos (anafilaxia). Se puede clasificar según su gravedad. La clasificación de Müller ha sido muy utilizada⁽⁵⁾ (Tabla 1).

TABLA 1. Clasificación de Müller

Grado I	Urticaria generalizada, prurito, malestar, inquietud.
Grado II	Angioedema o reacciones anteriores más 2 de las siguientes: constricción pulmonar, náuseas, diarrea, vértigo, dolor abdominal.
Grado III	Disnea, broncoespasmo, estridor o reacciones anteriores más 2 de las siguientes: disfagia, disartria, ronquera, debilidad, confusión, miedo.
Grado IV	Reacciones anteriores más 2 de las siguientes: hipotensión, colapso, inconsciencia, incontinencia de esfínteres, cianosis.

Recientemente la Academia Europea ha propuesto un nuevo sistema de clasificación de la gravedad de las reacciones alérgicas agudas, sencillo, que incluye tanto reacciones locales como sistémicas⁽⁶⁾ (Tabla 2).

TABLA 2. Clasificación de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI)

Reacciones locales	Reacciones sistémicas	
Grado 1	Grado 2	Grado 3
Reacción alérgica local restringida a la piel o la mucosa que contacta con el alérgeno.	Reacción alérgica con afectación de piel en zona alejada del lugar de contacto con el alérgeno, de vía respiratoria superior y/o de tracto digestivo.	Reacción alérgica grave, con potencial compromiso vital, con síntomas o signos de afectación cardiovascular, neurológica, bronquial y/o laríngea.

Riesgo de nuevas reacciones

El riesgo de padecer una reacción generalizada depende de dos hechos: de la frecuencia de exposición a himenópteros y del tipo de reacción previa sufrida.

Hay diversos factores que se asocian a la mayor gravedad de la reacción por picadura y al mayor riesgo de muerte, y son⁽⁷⁾:

- En relación al paciente: picadura de avispa, sexo masculino, edad > 40 años, mastocitosis o síndrome de activación mastocitaria clonal, triptasa sérica elevada y déficit de PAF acetilhidrolasa. Recientes estudios demuestran una ausencia de relación entre el uso de medicación antihipertensiva y una mayor gravedad de las reacciones por picadura.
- Con relación a picadura previa: intervalo rápido entre picadura e inicio de síntomas y ausencia de síntomas cutáneos.

- Con relación al tratamiento: retardo en el uso de adrenalina y mantener al sujeto en bipedestación.

❖ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de alergia al veneno de los himenópteros se establece mediante una historia clínica de reacción alérgica tras una picadura y un estudio alergológico que demuestre la presencia de IgE específica frente al veneno del insecto responsable de la misma^(8,9).

Está indicado en pacientes que han sufrido una reacción generalizada con la picadura de un himenóptero y en algunos pacientes con reacciones locales extensas, con alta exposición y/o mala calidad de vida, con vistas a valorar la indicación de inmunoterapia. No está indicado el estudio predictivo en pacientes con miedo a reacciones, o con familiares alérgicos, ya que es frecuente la positividad de pruebas cutáneas y/o IgE específica en sangre en personas no alérgicas.

Historia clínica

Es una herramienta de primer orden. Los síntomas presentados con la picadura permiten conocer el riesgo de reacciones con futuras picaduras en un determinado individuo, decidir si este es candidato o no a inmunoterapia, el riesgo de presentar reacciones adversas con la misma y la probabilidad de recurrencia una vez terminada esta. Debe recogerse el número de picaduras, el intervalo de tiempo entre la picadura y el inicio de síntomas, tipo de síntomas presentados, tratamiento administrado e identificación, si es posible, del insecto picador. El entorno en el que se produce la picadura puede orientar sobre el insecto causante de la reacción alérgica, ya que el comportamiento de *Vespula*, *Vespa* y *Polistes* difiere en cuanto a sus costumbres y fuentes de alimentación: existencia de colmenas, persistencia de agujijón, identificación de nidos, época de picadura (normalmente los *Polistes* viven desde primavera hasta primeros de agosto; las *Vespulas* y *Vespas* están presentes en verano y otoño).

La prevalencia de mastocitosis en pacientes alérgicos al veneno de los himenópteros alcanza hasta el 7,9%⁽¹⁰⁾. La mastocitosis sistémica indolente sin lesiones cutáneas asociada a anafilaxia por picadura de himenópteros es una entidad con características propias: predominio masculino, el síntoma principal suele ser cardiovascular, con mareo, presíncope, taquicardia e hipotensión o *shock*; hasta la mitad de los pacientes presentan pérdida de conciencia y hay ausencia de urticaria. El aplicar el algoritmo de clonalidad publicado por la REMA (Red Española de Mastocitosis)⁽¹¹⁾ (Tabla 3) permite identificar a los pacientes con alta probabilidad de padecer un síndrome de activación mastocitaria clonal (SAMc). Un resultado igual o mayor de 2 es indicativo de alto riesgo de SAMc y, por tanto, de realizar una detección de mutación en sangre periférica o una biopsia de médula ósea

para confirmar el diagnóstico. El rendimiento diagnóstico de la biopsia es variable en pacientes con valores de triptasa < 20 mg/L.

TABLA 3. Algoritmo REMA de predicción de clonalidad⁽¹¹⁾

Variable		Puntuación
Sexo	Hombre	+1
	Mujer	-1
Síntomas clínicos	Ausencia de urticaria o angioedema	+1
	Urticaria y/o angioedema	-2
	Presíncope y/o síncope	+3
Triptasa sérica basal	< 15 ng/mL	-1
	≥ 25 ng/mL	+2

• Puntuación < 2: Baja probabilidad de SAMc
 • Puntuación > 2: Alta probabilidad de SAMc
 Sensibilidad: 0,92; Especificidad: 0,81; Valor predictivo positivo: 0,89;
 Valor predictivo negativo: 0,87

SAMc: Síndrome de activación mastocitaria clonal REMA: Red Española de Mastocitosis

El cuestionario de calidad de vida (HiCaVi) (www.seaic.org) permite evaluar la calidad de vida de las personas que han sufrido una reacción alérgica con la picadura de un himenóptero y plantear, en algunos casos, la indicación o no de inmunoterapia, según el grado de afectación de la misma.

Pruebas cutáneas

La prueba cutánea es el test diagnóstico de mayor sensibilidad. Según las recomendaciones de la Academia Europea⁽⁸⁾ su positividad es suficiente para llegar al diagnóstico. Se realiza mediante *prick* a 100 µg/ml y en intradermorreacción con 0,02 ml a concentraciones de 0,001, 0,01, 0,1 y 1 µg/ml. La realización simultánea de las pruebas intradérmicas con 2 venenos agiliza su realización y ha demostrado ser una práctica segura⁽¹²⁾.

Hasta el 30% de los pacientes con reacción sistémica tras una picadura presentan pruebas cutáneas negativas. Se recomienda dejar un intervalo de 4 semanas tras la picadura antes de iniciar el estudio, ya que existe un periodo de anergia en el que pueden darse falsos negativos.

Pruebas *in vitro*

IgE específica. Es una técnica menos sensible. Es positiva en un 5-10% de los pacientes con pruebas negativas. Se dispone de IgE específica frente a venenos

completos de abeja, *Vespula* spp, *Polistes* spp, *Polistes dominula*, abejorro, *Vespa crabro*, *Vespa velutina*, *Dolichovespula maculata* y *Dolichovespula arenaria*.

En el caso de pacientes con historia de reacción sistémica tras una picadura y estudio negativo hay que repetir las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica con todos los venenos disponibles 1-2 meses después⁽⁶⁾. En un 15% de los pacientes con historia de reacción tras picadura no se detecta IgE específica frente a venenos. De ellos el 6% tendrán reacción frente a una nueva picadura⁽¹³⁾. Debe considerarse la positividad con valores de IgE específica a partir de 0,1 kU_A/L en pacientes con IgE total baja. Ni las pruebas cutáneas ni la determinación de IgE específica se correlacionan con la gravedad de la picadura ni con el riesgo de reacción sistémica con repicadura.

El diagnóstico molecular permite la detección de IgE específica frente a alérgenos aislados. Es útil en caso de estudios negativos y en caso de positividad con varios venenos para diferenciar entre sensibilización primaria a un veneno, cosensibilización o reactividad cruzada⁽¹⁴⁾. Los alérgenos recombinantes están libres de grupos carbohidratados (CCD) que son la primera causa de reactividad cruzada serológica. La determinación de IgE específica frente a bromelina o MUXF3 como marcador de CCD es útil en estos casos. En la tabla 4 se especifican los alérgenos descritos de los diferentes venenos y su disponibilidad comercial.

TABLA 4. Alérgenos de los diferentes venenos y su disponibilidad			
Apis		Vespula	
Api m 1*&#	Phospholipase A2	Ves v 1**	Phospholipase A1
Api m 2*&#	Hyaluronidase	Ves v 2	Hyaluronidase
Api m 3*	Acidic phosphatase	Ves v 3	Dipeptidylpeptidase IV
Api m 4	Melittin	Ves v 5*&#	Antigen 5
Api m 5*	Dipeptidylpeptidase IV	Ves v 6	Vitellogenin
Api m 6	Protease Inhibitor	Polistes	
Api m 7	Protease	Pol d 1#	Phospholipase A1
Api m 8	Carboxylesterase	Pol d 2	Hyaluronidase
Api m 9	Carboxypeptidase	Pol d 3	Dipeptidylpeptidase IV
Api m 10*&#	Icarapin	Pol d 4	Protease
Api m 11	Major royal jelly protein	Pol d 5**	Antigen 5
Api m 12	Vitellogenin	Vespa	
		Vesp c 1	Phospholipase A1
		Vesp c 5	Antigen 5
		Vesp v 1	Phospholipase A1
		Vesp v 5	Antigen 5

*En ImmunoCAP; &Immulite; #En multiarrray (Euroline).

El uso de **CAP inhibición** permite en algunos casos identificar el veneno sensibilizante. Es relevante una inhibición igual o mayor del 70%.

El **TAB (test de activación de basófilos)** frente a venenos puede ser útil en aproximadamente 2/3 de pacientes con historia clínica compatible con reacción sistémica tras la picadura de un himenóptero que presentan pruebas cutáneas e IgE específica negativas. El uso de alérgenos recombinantes en el TAB, libres de CCD, incrementa la precisión diagnóstica⁽¹⁵⁾.

En todo paciente que haya sufrido una anafilaxia tras la picadura de un insecto debe hacerse una determinación de **triptasa basal**. Debe tenerse presente que un nivel normal no excluye una mastocitosis sistémica. Los niveles bajos del **factor de activación plaquetaria acetilhidrolasa** se correlacionan con reacciones graves o mortales por picaduras de himenópteros⁽¹⁶⁾.

La **repicadura controlada** no está indicada por motivos éticos como método diagnóstico en pacientes antes de recibir inmunoterapia (IT).

❖ TRATAMIENTO

1. Tratamiento de la reacción

Ante una picadura la primera medida es lavar la herida con agua y jabón, aplicar compresas frías o hielo⁽⁹⁾. Si la picadura es de abeja debe retirarse el aguijón lo más rápidamente posible, sin presionar sobre el saco que contiene el veneno porque se podría inocular una mayor cantidad del mismo.

En **reacciones locales** las medidas tópicas (hielo local, compresas frías...) y la administración de antihistamínicos suelen ser suficientes. Pueden requerirse esteroides tópicos u orales a dosis bajas.

En **reacciones sistémicas cutáneas** se administran antihistamínicos orales o parenterales y corticoides.

En caso de **anafilaxia** la rapidez a la hora de administrar el tratamiento adecuado determinará la eficacia del mismo⁽¹⁷⁾. El tratamiento de elección es la Adrenalina 1:1.000 (1 mg/ml) vía im en la cara externa del muslo a la dosis de 0,01 ml/kg de peso hasta un máximo de 0,5 ml, lo más precozmente posible y traslado a un centro médico para completar el tratamiento según los síntomas que presente el paciente. En segunda línea de tratamiento se encuentran los antihistamínicos de primera generación, que son útiles para el control de la clínica cutánea; y los corticoides, que ayudan a prevenir el desarrollo de reacciones bifásicas o prolongadas. Los pacientes tratados con betabloqueantes, incluso de administración tópica, pueden hacerse refractarios al tratamiento, precisando glucagón.

2. Inmunoterapia

La inmunoterapia con veneno de himenópteros (ITVH) está indicada en pacientes de cualquier edad que hayan sufrido una reacción sistémica, con afectación de varios órganos, tras la picadura de un himenóptero y en adultos con reacción sistémica exclusivamente cutánea altamente expuestos (apicultores, profesiones al aire libre...) o con mala calidad de vida⁽¹⁸⁾.

A pesar de que los niños con síntomas exclusivamente cutáneos, o los pacientes con reacciones locales extensas tienen un riesgo bajo de sufrir una reacción generalizada (10%), puede considerarse la ITVH en aquellos altamente expuestos, con alta morbilidad, alejados de atención sanitaria urgente o con mala calidad de vida.

No está recomendada la ITVH en pacientes que no han sufrido reacciones con picaduras y en aquellos con reacciones inusuales o tóxicas.

Para que la inmunoterapia sea eficaz es necesario llegar a una dosis de mantenimiento de 100 µg del veneno. Con estas dosis se llega a una protección del 98% para véspidos, y del 75-85% para abeja⁽³⁾. La eficacia disminuye si se usan dosis de 50 µg. En pacientes que no estén protegidos con dosis de 100 µg (síntomas con repicadura) debe aumentarse la dosis a 200 µg.

El inicio puede realizarse con diferentes pautas: clásica, agrupada, rápida⁽¹⁹⁾. El mantenimiento se realiza con intervalos mensuales el primer año, cada 6 semanas el segundo y cada 8 semanas del 3º al 5º año. Se recomienda una duración de la ITVH entre 3- 5 años completos⁽¹⁸⁾, obteniéndose una mejor protección a largo plazo con 5 años.

En los pacientes con riesgo de recidiva tras la suspensión (mastocitosis o síndromes mastocitarios clonales, pacientes con reacciones graves con la picadura, o que hayan sufrido reacciones con la inmunoterapia) debe mantenerse la ITVH de forma indefinida. Las dosis cada 12 semanas han demostrado ser eficaces y seguras.

Los pacientes con factores de riesgo de reacciones con la ITVH (veneno de abeja, mastocitosis) deben ser monitorizados con cuidado.

La eficacia de la ITVH con veneno de *Polistes dominula* es mayor que si se usa veneno de especies americanas (*Polistes* spp). En pacientes alérgicos a *Vespa*, la IT con veneno de *Vespula* puede proteger a una mayoría de los pacientes^(20,21). En aquellos alérgicos a *Bombus* se recomienda usar este veneno, ya que la protección con IT con veneno de abeja resulta insuficiente⁽¹⁴⁾.

La repicadura controlada con insecto vivo es la mejor prueba para evaluar la eficacia de la inmunoterapia⁽²²⁾, y además mejora la calidad de vida del paciente⁽²³⁾. El riesgo de reacción sistémica tras una repicadura negativa oscila entre un 10 y un 20%.

3. Educación del paciente

Los pacientes alérgicos al veneno de los himenópteros deben evitar exponerse a nuevas picaduras hasta que estén protegidos. Esto es especialmente importante en los apicultores, quienes deben evitar ir a las colmenas hasta entonces.

Los pacientes deben ser instruidos para reconocer los signos tempranos de anafilaxia y llevar consigo medicación de rescate. Todo paciente con riesgo de anafilaxia debe ser adiestrado en el uso de adrenalina con autoinyector⁽⁹⁾. Este se presenta en jeringa precargada de 0,15 o 0,30 mg de adrenalina para niños y de 0,30 o 0,50 mg para adultos.

Está indicada la prescripción de adrenalina en pacientes no vacunados que presenten reacciones sistémicas no limitadas a la piel o con reacciones cutáneas generalizadas con alta exposición; en pacientes que reciben ITVH en caso de protección incompleta y en pacientes con síndromes mastocitarios clonales independientemente de si están recibiendo o no ITVH. No está indicada en las reacciones locales.

Deben prescribirse 2 autoinyectores en pacientes que vivan o realicen actividades en lugares alejados de servicios de urgencias, en caso de reacciones graves con necesidad de varias dosis de adrenalina, en mastocitosis y en pacientes en los que la dosis recomendada por su peso corporal sea superior a la contenida en el autoinyector⁽⁷⁾.

❖ BIBLIOGRAFÍA

1. Miranda A, Ávila J, García J, Terrados S, Carmona J, Vega J, et al. Estudio de los vespídidos de la península ibérica. Relevancia alérgica y antigénica. *Rev Esp Alergol Clin Immunol*. 1989; 4: 57-66.
2. Fernández J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35: 179-85.
3. Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 439-47.
4. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39: 1467-76.
5. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res*. 1966; 3: 331-3.
6. Muraro A, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Cardona V, Clark A, Eller E, et al. The urgent need for a harmonized severity scoring system for acute allergic reactions. *Allergy*. 2018; 73: 1792-800.
7. Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy*. 2020; 75: 535-45.
8. Biló BM, Rueff F, Mosbeck H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005; 60: 1339-49.
9. Vega Castro A, Antolín Amerigo D, Ruiz León B. Diagnóstico y tratamiento de la alergia al veneno de los himenópteros. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera

- JM, Zubeldia Ortuño JM, editores. Tratado de Alergología, 2ª Ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 1249-65.
10. González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy*. 2011; 3: 637-51.
 11. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 157: 275-80.
 12. Strohmeier B, Aberer W, Bokanovic D, Komericki P, Sturm GJ. Simultaneous intradermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. *Allergy* 2013; 68: 542-4.
 13. Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG, Guralnick MW, Greene A, Craig TJ, et al. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 670-5.
 14. Alfaya Arias T, Soriano Gómis V, Soto Mera T, Vega Castro A, Vega Gutiérrez JM, Alonso Llamazares A, et al; Hymenoptera Allergy Committee of the SEAIC. Key issues in Hymenoptera venom allergy: An update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017; 27: 19-31.
 15. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, et al. Hymenoptera venom allergy: Management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019; 29: 180-205.
 16. Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA. Basal platelet-activating factor & acetylhydrolase: prognostic marker of severe hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1218-20.
 17. Cardona V y Grupo de trabajo de la guía GALAXIA. Guía de actuación en anafilaxia. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 349-55.
 18. Sturm GJ, Varga E, Ree GBPR Van, Spranger DRO. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018; 73: 744-64.
 19. Gutiérrez Fernández D, Moreno-Ancillo A, Fernández Meléndez S, Domínguez-Noche C, Gálvez Ruiz P, Alfaya Arias T, et al. Insect venom immunotherapy: Analysis of the safety and tolerance of 3 buildup protocols frequently used in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26: 366-73.
 20. Vidal C, Armisen M, Monsalve R, Gonzalez-Vidal T, Lojo S, Lopez-Freire S, et al. Anaphylaxis to *Vespa velutina nigrithorax*: pattern of sensitization for an emerging problem in Western countries. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 [En prensa]. doi: 10.18176/jiaci.0474.
 21. Macchia D, Cortellini G, Mauro M, Meucci E, Quercia O, Manfredi M, et al. *Vespa crabro* immunotherapy versus *Vespula*-venom immunotherapy in *Vespa crabro* allergy: a comparison study in field re-stings. *World Allergy Organ J*. 2018; 11: 3.
 22. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Seitz MJ, et al. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One*. 2013; 8: e63233.
 23. Alfaya T, Vega A, Domínguez-Noche C, Ruiz B, Marqués L, Sánchez-Morillas L. Longitudinal validation of the Spanish version of the Health-Related Quality of Life Questionnaire for Hymenoptera Venom Allergy (HRQLHA). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015; 25: 426-30.

DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS EN LA ALERGIA AL VENENO DE LOS HIMENÓPTEROS

Lluís Marquès Amat

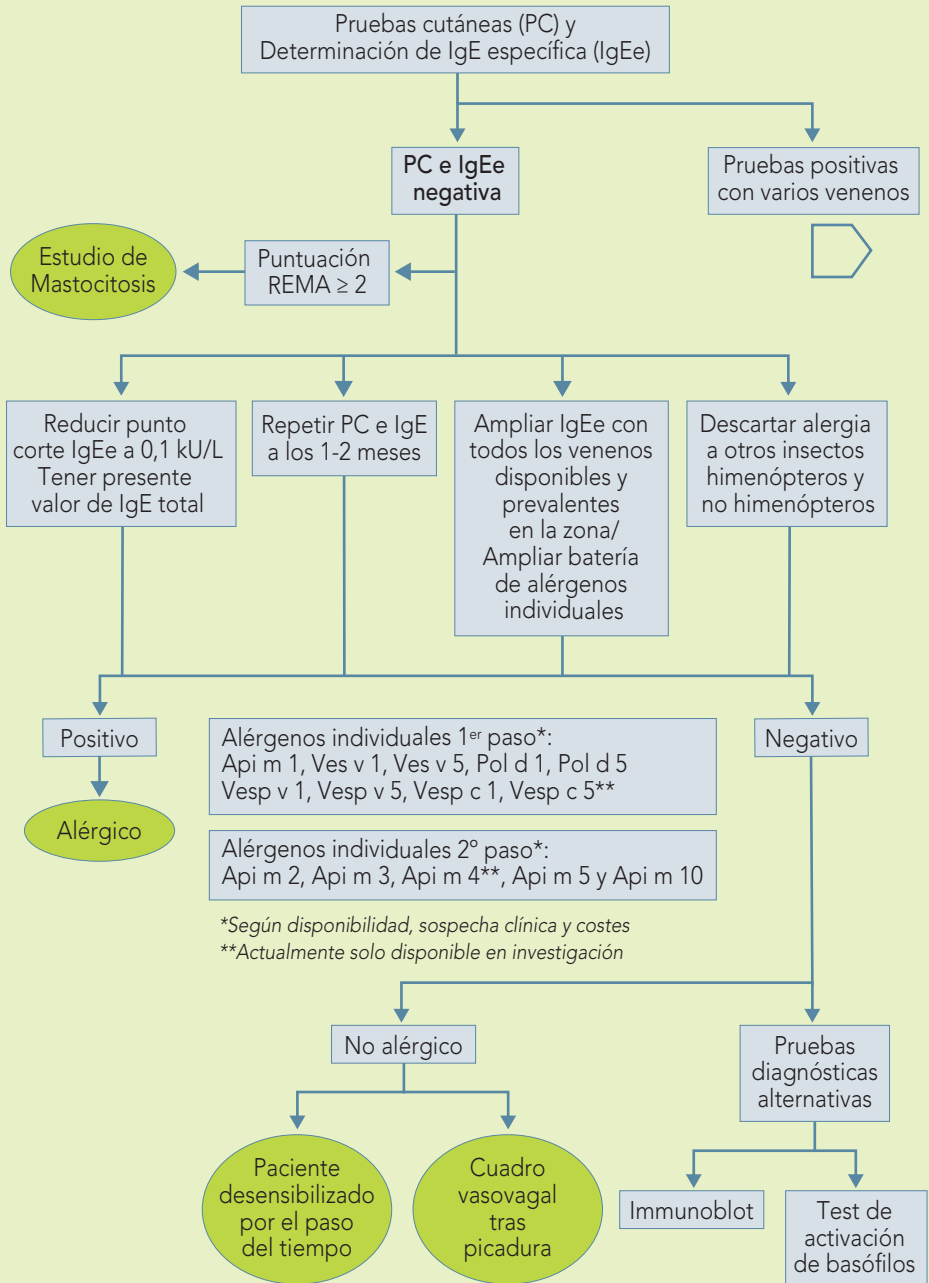
Hospitales Universitarios Santa Maria-Arnau de Vilanova, Lleida

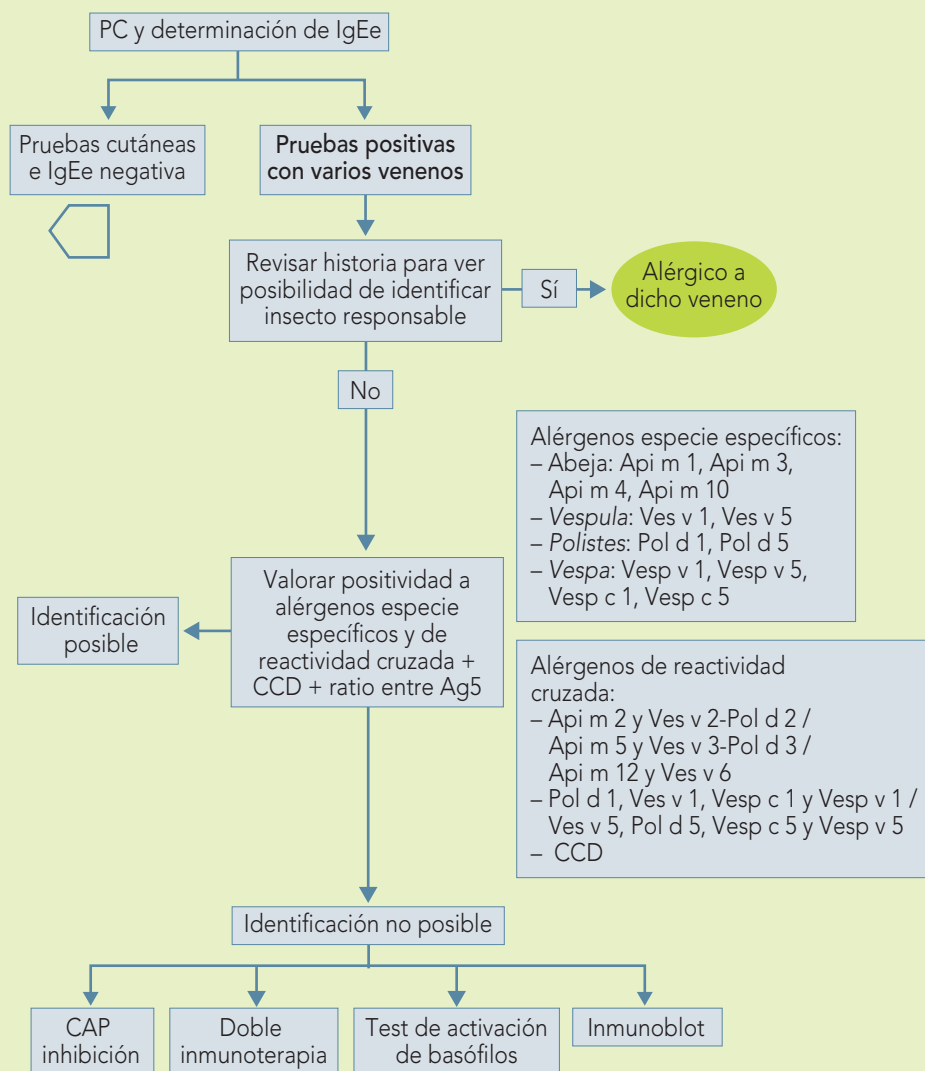
Federico de La Roca Pinzón

Hospital Clínico, Barcelona

Berta Ruiz León

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba





El diagnóstico de la alergia al veneno de los himenópteros se basa en la aparición de una reacción sistémica tras la picadura y la demostración de un mecanismo IgE mediado mediante pruebas cutáneas y/o determinación de IgE específica frente al extracto completo, o usando moléculas alergénicas aisladas del veneno del himenóptero implicado mediante el denominado “diagnóstico por componentes”⁽¹⁾.

❖ LIMITACIONES PRÁCTICAS DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN LA ALERGIA A HIMENÓPTEROS

El diagnóstico por componentes en la alergia al veneno de los himenópteros puede ayudar a identificar con precisión el alérgeno o alérgenos que producen la enfermedad. En los últimos años se ha avanzado significativamente en la identificación de nuevos alérgenos del veneno de himenópteros. Sin embargo, en algunos pacientes es difícil llegar a un diagnóstico concreto para la selección de inmunoterapia.

Para alcanzar un buen rendimiento diagnóstico con el panel alergénico disponible actualmente es imprescindible conocer el papel de cada componente del veneno en particular y las características de las técnicas usadas. A continuación se exponen algunas limitaciones y particularidades que pueden complicar el diagnóstico molecular:

- Existen diferentes técnicas para el estudio molecular: a alérgenos de forma individual (*singleplex*) o mediante sistemas *múltiplex* (determinación simultánea de IgE específica frente a múltiples extractos o alérgenos individuales). Estas técnicas detectan diferentes porcentajes de sensibilización y no son comparables entre ellas en términos de sensibilidad y especificidad^(2,3).
- El uso de proteínas recombinantes (libres de carbohidratos) frente a nativas purificadas, ayuda a diferenciar la reactividad cruzada de la verdadera sensibilización en el caso de alérgenos glicoproteicos. Sin embargo, a veces, a costa de su sensibilidad, como ocurre con el alérgeno recombinante de Api m 1. Su sensibilidad diagnóstica varía del 58 al 80% dependiendo de los criterios de selección de la población, técnica utilizada y tipo de molécula empleada⁽⁴⁻⁶⁾.

Para optimizar la sensibilidad es necesaria la incorporación de los demás alérgenos recombinantes disponibles del veneno de abeja (Api m 2, Api m 3, Api m 4, Api m 5, Api m 10) pudiendo alcanzar una sensibilidad hasta del 95%⁽⁷⁾. También se han puesto de manifiesto diferencias regionales de sensibilización, detectándose Api m 4 (alérgeno considerado poco prevalente) como un alérgeno mayoritario para una población concreta⁽⁸⁾. La limitación de disponibilidad de los alérgenos de vespídos, sobre todo de *Polistes dominula* (Pol d 1 solo disponible en una plataforma), el cual se ha comportado como un alérgeno principal en diferentes regiones de nuestro país, supone una mayor dificultad para el diagnóstico^(9,10).

- Otro punto a tener en cuenta es la sensibilidad analítica con la cuantificación del límite inferior detectable. El clínico debe considerar e interpretar los niveles de anticuerpos IgE específica entre 0,1 kU_A/L y el límite clásico internacional establecido de 0,35 kU_A/L, dentro del contexto del historial del paciente, los síntomas clínicos y las concentraciones séricas totales de IgE⁽¹¹⁾. Se ha demostrado que el punto de corte es importante en los pacientes con mastocitosis sistémica indolente, los cuales presentan niveles más bajos de IgE⁽¹²⁾. En estos pacientes se ha sugerido que el umbral deberá reducirse a 0,1 kU_A/L con el fin de lograr una mejor precisión diagnóstica, en términos de sensibilidad y especificidad⁽¹³⁾.
- Cuando en la práctica clínica, ante un panel alergénico incompleto (no es posible determinar todos los alérgenos disponibles), es imprescindible conocer los alérgenos genuinos y los marcadores de reactividad cruzada de los venenos. Así, sabemos que no debería excluirse una sensibilización a veneno de abeja sin realizar determinaciones de IgE frente a veneno completo de *Apis mellifera*, Api m 1, Api m 4, Api m 3 y Api m 10, como proteínas inequívocas del veneno de *Apis mellifera*⁽¹⁴⁾. En el estudio de la sensibilización a *Vespula* y *Polistes* resulta obligado, para garantizar un buen diagnóstico diferencial, incluir alérgenos del grupo 1 y grupo 5, que son a la vez marcadores genuinos de sensibilización a vespídidos y marcadores de reactividad cruzada entre ellos. En nuestro medio los alérgenos disponibles (Ves v 1, Ves v 5 y Pol d 1, Pol d 5) actualmente nos ayudan a diagnosticar la sensibilización a vespídidos, pero aportan escaso valor en la selección del veneno relevante para inmunoterapia⁽¹⁵⁾. Existe reactividad cruzada entre *Vespa velutina* y otros vespídidos (*Vespula* spp, *Polistes dominula*, *Dolichovespula maculata* y *Vespa crabro*)⁽¹⁶⁾. Una situación excepcional pero no imposible sería que existiera IgE frente a extracto completo y no frente a los alérgenos individuales disponibles. En este caso habría que valorar a los componentes de reactividad cruzada, actualmente muy escasos sobre todo en vespídidos y, si la respuesta no está en ellos, asumir el efecto incierto de una inmunoterapia sobre una sensibilización de perfil atípico. La reducción de los niveles de IgE frente al veneno no incluido en la vacuna, en paralelo a los del veneno sí incluido, confirmarían el acierto del extracto elegido⁽¹⁷⁾.

❖ REACCIONES SISTÉMICAS CON PRUEBAS NEGATIVAS

Entre un 4% y un 14% de pacientes con reacciones sistémicas inmediatas tras la picadura de himenópteros presentan pruebas cutáneas e IgE específica negativas^(11,18). En el caso de la alergia al veneno de abeja, hasta en un 5% de los pacientes las pruebas resultan negativas⁽⁷⁾.

Ante esta situación se plantean diversas posibilidades^(18,19):

- Las pruebas se han realizado en período refractario.
- La reacción es antigua y se ha producido una desensibilización espontánea. La tasa de pérdida de sensibilización a himenópteros es del 12% por año, con un 33% de pruebas cutáneas negativas en 2,5 años⁽²⁰⁾.
- Las pruebas se han realizado con los venenos inadecuados.
- El paciente no sufrió una reacción alérgica sino un cuadro vasovagal o tóxico.
- El alérgeno al que el paciente está sensibilizado se halla infrarrepresentado o ausente en el extracto usado.
- El paciente sufre una mastocitosis sistémica (el 15% de mastocitosis sistémicas presentan resultados negativos)⁽²¹⁾.

Las soluciones que se deben adoptar son^(18,19):

- Repetir las pruebas cutáneas e *in vitro* entre 1 y 2 meses tras la reacción.
- Extender dichas pruebas a otros venenos: es importante recoger las circunstancias de la picadura y hay que tener especialmente presente a los insectos del género *Vespa* o *Bombus*; así como la infrecuente posibilidad de reacción por picaduras de hormigas o por insectos no himenópteros.
- El diagnóstico molecular nos permitirá detectar IgE específica a alérgenos minoritarios como Api m 10 en abeja. Los extractos completos del veneno de *Vespula*, y por extensión de *Polistes*, pueden contener cantidades limitadas de antígeno 5. Por ello algunos fabricantes de pruebas diagnósticas los han enriquecido con este alérgeno⁽¹¹⁾.
- Usar un punto de corte de 0,10 kU_A/L incrementa la sensibilidad en este tipo de pacientes, especialmente cuando los niveles de IgE total son bajos (< 20 kU_A/L)⁽²²⁾. Esto sucede con frecuencia en los pacientes con mastocitosis sistémica⁽¹³⁾.
- El uso del test de activación de basófilos es una alternativa a valorar: es capaz de diagnosticar 2/3 de los casos con pruebas convencionales negativas⁽²³⁾.
- Descartar la existencia de un síndrome de activación mastocitaria clonal. La puntuación de la REMA tiene una gran sensibilidad para levantar dicha sospecha y plantear otras exploraciones para confirmarla⁽²⁴⁾.

❖ POLISENSIBILIZACIÓN

En el caso de los pacientes que presenten resultados positivos para 2 o más venenos es necesario, para un correcta indicación de inmunoterapia específica, identificar si se trata de una doble (o triple) sensibilización verdadera o, por el contrario, se debe a una reactividad cruzada entre los diferentes venenos⁽¹⁰⁾. Hay que tener siempre presente la clínica y no obviar que los pacientes pueden haber presentado reacciones con más de un insecto: algunas veces los apicultores con reacciones sistémicas por picadura de abeja, sufren reacciones locales gigantes por alergia a avispa.

1. Reactividad cruzada por determinantes carbohidratados (CCD)

Existe la posibilidad de que la IgE reconozca la porción glicosilada de las proteínas del veneno (CCD). Esto dificulta el diagnóstico, ya que se pueden presentar múltiples resultados positivos al reconocer cualquier fuente alergénica que exprese CCD⁽¹⁴⁾. Los CCD son los principales responsables de la doble sensibilización a venenos^(11,14,22,24). Están presentes en el veneno de *Apis mellifera* y *Vespula*^(14,25); por el contrario, el veneno de *Polistes dominula* no parece expresar CCD⁽²⁵⁻²⁷⁾. Dependiendo de la población estudiada, en más del 75% de casos con doble sensibilización a veneno de *Apis mellifera* y *Vespula* esta se debe a la presencia de CCD^(11,22). Se ha demostrado que los anticuerpos IgE dirigidos contra CCD presentan alta afinidad, pero su relevancia clínica es baja^(11,14,27).

La sensibilización a CCD se puede identificar empleando anticuerpos IgE específicos frente a moléculas de señalización como MUXF, bromelina o peroxidasa^(11,14,18,27). No obstante, la detección de CCD no descarta la relevancia clínica de la sensibilización a los epítomos proteicos de los diferentes venenos^(11,14).

El avance del diagnóstico por componentes (CRD) permite emplear alérgenos recombinantes que expresan epítomos proteicos sin CCD⁽¹⁴⁾, mejorando la precisión diagnóstica al permitir el reconocimiento de alérgenos específicos de especie libres de CCD^(14,22).

2. Reactividad cruzada por alérgenos homólogos

Apis/véspidos

La causa de resultados positivos frente al veneno de *Apis mellifera* y véspidos, descartando la sensibilización a CCD, puede deberse a la presencia de alérgenos homólogos de reactividad cruzada o a doble sensibilización genuina^(11,22,25,27).

Se han identificado como alérgenos homólogos entre veneno de *Apis mellifera* y *Vespula* las hialuronidasas (Api m 2 y Ves v 2), dipeptidilpeptidasas IV (Api m 5 y Ves v 3) y vitelogeninas (Api m 12 y Ves v 6)^(10,11,14,18,22,25,27). La relevancia clínica de estas reacciones cruzadas es desconocida, siendo necesarios más estudios para clarificarla⁽¹⁸⁾.

Las hialuronidasas son alérgenos minoritarios, con baja capacidad alergénica en el veneno de *Vespula*, pero se las considera un alérgeno mayoritario en el veneno de *Apis mellifera*^(18,24). La similitud de las hialuronidasas entre los diferentes venenos es aproximadamente del 50%^(24,25). En la mayoría de casos de reactividad cruzada por hialuronidasas, esta se debe a la presencia de epítomos de CCD^(10,18,22).

Al evaluar pacientes con resultados positivos a los venenos de *Apis mellifera* y *Vespula* se ha observado que los niveles de IgE específica eran menores en los casos de reactividad cruzada que en aquellos con doble sensibilización genuina⁽²²⁾.

Entre vespídos

La composición alergénica del veneno de *Vespula* y *Polistes dominula* es muy similar^(10,14). Ambos contienen alérgenos homólogos como las fosfolipasas A1 (Ves v 1 y Pol d 1), hialuronidasas (Ves v 2 y Pol d 2), dipeptidilpeptidasas IV (Ves v 3 y Pol d 3) y antígeno 5 (Ag-5) (Ves v 5 y Pol d 5)^(10,11,14,22,28). Debido a esta gran similitud, la reactividad cruzada es muy frecuente^(10,26).

El veneno de *Polistes dominula* está libre de CCD por lo que la reactividad cruzada con el veneno de *Vespula* se debe en su mayoría a los alérgenos homólogos⁽²²⁾.

Las fosfolipasas A1 y el Ag-5 son los alérgenos homólogos que con mayor frecuencia se relacionan con la reactividad cruzada entre estos venenos.

El Ag-5 se encuentra en grandes cantidades en el veneno de vespídos^(26,27). Es el alérgeno más potente en estos venenos⁽²⁶⁾. Es un marcador de sensibilización primaria tanto para el veneno de *Vespula* como para el de *Polistes dominula*^(10,22). Debido a su propiedad especie-específica, el Ag-5 es el responsable de la diferencia en la respuesta inmunológica entre los extractos del veneno de *Polistes* americano y europeo⁽²⁴⁾. La función de este antígeno es aún desconocida^(26,27).

Las hialuronidasas de los venenos de *Vespula* y de *Polistes dominula* son considerados alérgenos minoritarios entre el veneno de los vespídos^(14,18). Se desconoce la importancia clínica de estos alérgenos homólogos en ambos venenos⁽¹⁴⁾.

La dipeptidilpeptidasa IV está presente en el veneno de *Vespula*, *Polistes dominula* y *Apis mellifera*^(18,22). Actualmente esta proteína es reconocida como alérgeno mayoritario en veneno de *Polistes dominula* (Pol d 3)^(22,28). La reactividad cruzada entre Pol d 3 y Ves v 3 es mucho mayor que entre Pol d 3 y Api m 5⁽⁸⁾.

Los alérgenos disponibles actualmente para el estudio de doble positividad entre vespídos son Ag-5 (Ves v 5/Pol d 5), que presentan una similitud hasta de un 56,8% y fosfolipasa A1 (Ves v 1/Pol d 1) cuya semejanza es menor^(18,22,27).

Dependiendo de la población estudiada y la técnica utilizada, la determinación de Ves v 1/Pol d 1 y Ves v 5/Pol d 5 permite identificar la especie sensibilizante primaria en el 69 al 75% de pacientes con doble sensibilización^(14,22).

Algunos autores han propuesto la determinación de la ratio Ves v 5/Pol d 5 para diferenciar los pacientes con doble sensibilización genuina de aquellos que presentan reactividad cruzada por Ag-5⁽¹⁴⁾. Según los resultados de estos estudios existe buena correlación si los niveles de Ves v 5 son el doble o más que los de Pol d 5. Similares resultados se obtuvieron cuando se cuantificó el ratio Pol d 5/Ves v 5^(14,25).

La reactividad cruzada entre *Vespa velutina* y otros *Vespidae* parece ser importante. Se encuentra una correlación significativa entre IgE específica con *V. velutina* e IgE específica con *Vespula* spp, *Polistes dominula*, *Dolichovespula maculata* y *Vespa crabro*. También existe una importante correlación entre la IgE específica frente a

nVesp v 5 e IgE específica frente a rVes v 5 y rPol d 5⁽¹⁶⁾. Y se demuestra, mediante estudios de ensayo inhibición, que *Vespula* parece ser el sensibilizante primario en la mayoría de los pacientes alérgicos a *V. velutina*⁽²⁹⁾.

La inhibición de IgE específica (CAP inhibición) y el test de activación de basófilos se pueden usar, cuando estén disponibles, como técnicas para identificar el sensibilizante primario, aunque tienen sus limitaciones⁽¹⁸⁾.

❖ BIBLIOGRAFÍA

1. Müller U, Mosbech H, editores. Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy*. 1993; 48: 37-46.
2. Arzt L, Bokanovic D, Schrautzer C, et al. Questionable diagnostic benefit of the commercially available panel of bee venom components. *Allergy*. 2017; 72: 1419-22
3. Sturm GJ, Jin C, Kranzelbinder B, Hemmer W, Sturm EM, Griesbacher A, et al. Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. *PLoS One*. 2011; 6: e20842.
4. Korosec P, Valenta R, Mittermann I, Celesnik N, Erzen R, Zidarn M, et al. Low sensitivity of commercially available rApi m 1 for diagnosis of honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 671-3.
5. Sturm GJ, Hemmer W, Hawranek T, Lang R, Ollert M, Spillner E, et al. Detection of IgE to recombinant Api m 1 and rVes v 5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 247-8.
6. Hofmann SC, Pfender N, Weckesser S, Huss-Marp J, Jakob T. Added value of IgE detection to rApi m 1 and rVes v 5 in patients with Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 265-7.
7. Köhler J, Blank S, Müller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1383-9.
8. Ruiz B, Serrano P, Verdú M, Moreno C. Sensitization to Api m 1, Api m 2, and Api m 4: association with safety of bee venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 114: 350-2.
9. Monsalve RI, Vega A, Marquès L, Miranda A, Fernandez J, Soriano V, et al. Component-resolved diagnosis of vespid venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify *Vespula* or *Polistes* sensitization. *Allergy*. 2012; 67: 528-36.
10. Galindo-Bonilla PA, Galán-Nieto A, Alfaya-Arias T, García-Rodríguez C, de la Roca-Pinzón F, Feo-Brito F. Component-resolved diagnosis in vespid venom-allergic individuals. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015; 4: 398-402.
11. Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int*. 2017; 26: 93-105.
12. Vos BJPR, van Anrooij B, van Doormaal JJ, Dubois AEJ, Oude Elberink JNG. Fatal anaphylaxis to yellow jacket stings in mastocytosis: Options for identification and treatment of at-risk patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 1264-71.
13. Michel J, Brockow K, Darsow U, Ring J, Schmidt-Weber CB, Grunwald T, et al. Added sensitivity of component resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy*. 2016; 71: 651-60.

14. Blank S, Bilò MB, Ollert M. Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: Important steps towards precision medicine. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48: 354-64.
15. Bilò MB, Ollert M, Blank S. The role of component-resolved diagnosis in Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19: 614-22.
16. Vidal C, Armisen M, Monsalve R, Gonzalez-Vidal T, Lojo S, Lopez-Freire S, et al. Anaphylaxis to *Vespa velutina nigrithorax*: pattern of sensitization for an emerging problem in Western countries. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 [En prensa]. doi: 10.18176/jiaci.0474.
17. Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kränke B, Aberer W. Hymenoptera venom allergy: time course of sIgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch All Immunol*. 1999; 120: 166-8.
18. Alfaya T, Soriano V, Soto T, Vega A, Vega JM, Alonso A, et al; Hymenoptera Allergy Committee of the SEAIC. Key issues in hymenoptera venom allergy: An update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017; 27: 19-31.
19. Golden D, Kagey-Sobotka A, Norman P, Hamilton R, Lichtenstein L. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 897-901.
20. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwitrovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 760-6.
21. Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Esteban-López MI, Vega A, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 1269-78.
22. Jakob T, Muller U, Helbling A, Spillner E. Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017, 17: 363-72.
23. Korošec P, Šilar M, Eržen R, Celesnik N, Bajrovic N, Zidarn M, et al. Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 161: 363-8.
24. Antolín-Amérigo D, Ruiz-León B, Boni E, Alfaya-Arias T, Álvarez-Mon M, Barbarroja-Escudero J, et al. Component-resolved diagnosis in hymenoptera allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018; 46: 253-62.
25. Bilò MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019; 51: 244-58.
26. Schiener M, Eberlein B, Moreno-Aguilar C, Pietsch G, Serrano P, McIntyre M, et al. Application of recombinant antigen 5 allergens from seven allergy-relevant Hymenoptera species in diagnostics. *Allergy*. 2017; 72: 98-108.
27. Schiener M, Graessel A, Ollert M, Schmidt-Weber CB, Blank S. Allergen-specific immunotherapy of Hymenoptera venom allergy - also a matter of diagnosis. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13: 2467-81.
28. Schiener M, Hilger C, Eberlein B, Pascal M, Kuehn A, Revets D, et al. The high molecular weight dipeptidyl peptidase IV Pol d 3 is a major allergen of *Polistes dominula* venom. *Sci Rep*. 2018; 8: 1318.
29. Vidal C, Armisen M, Monsalve R, et al. Vesp v 5 and glycosylated Vesp v 1 are relevant allergens in *Vespa velutina nigrithorax* anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50: 1424-7.

INMUNOTERAPIA CON VENENO DE HIMENÓPTEROS: REACCIONES ADVERSAS Y FALTA DE EFICACIA

Teresa Alfaya

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón (Madrid)

Ana Alonso

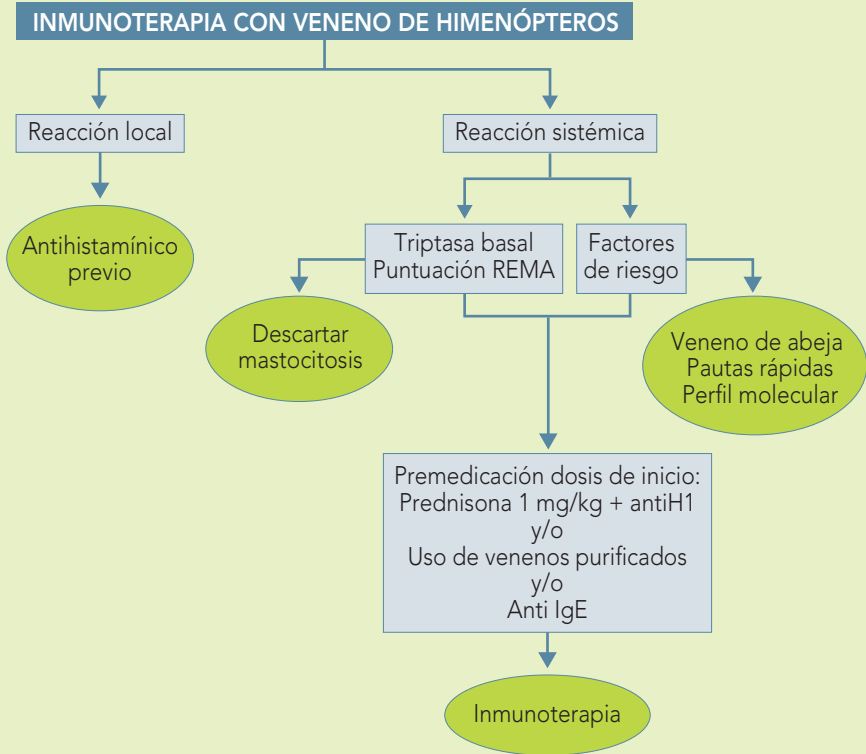
Hospital Universitario Basurto, Bilbao

Belén Delavalle

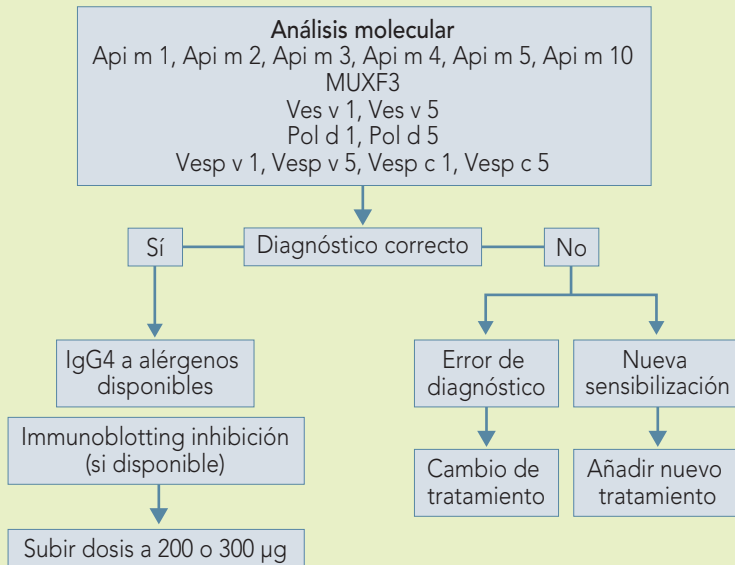
Hospital de Terrassa, Terrassa (Barcelona)

Miguel Torrecillas

Complejo Univesitario Hospitalario de Albacete, Albacete



FALLO DE IT CON VENENO DE HIMENÓPTEROS



❖ FACTORES DE RIESGO

Se estima que entre el 6-20% de los pacientes pueden presentar reacciones sistémicas (RS) con la inmunoterapia de veneno de himenópteros (ITVH)^(1,2). De ellas, solo el 6-8% necesitan tratamiento⁽¹⁾. Una serie de factores influyen en la mayor o menor aparición de dichas reacciones adversas:

1. Factores de riesgo relacionados con el veneno

- **Pautas de iniciación.** Según la rapidez con que se alcance el mantenimiento, las pautas se clasifican en ultrarrápidas o *ultrarush*, rápidas o *rush*, agrupadas o *cluster*, y convencionales. La pauta convencional parece ser la mejor tolerada; mientras que la rápida y la ultrarrápida están asociadas más frecuentemente a reacciones adversas^(1,3).
- **Dosis.** Las reacciones son mayores en la fase de inicio que en la de mantenimiento. Las reacciones se asocian a dosis entre 1 y 50 µg. Las dosis con mayor riesgo de producir RS son las de 40-60 µg⁽¹⁾.
- **Tipo de veneno.** La inmunoterapia (IT) con veneno de abeja es el principal factor de riesgo^(4,5). De hecho ha sido descrita como la variable independiente más influyente en la aparición de reacciones adversas. Los extractos depot parecen estar asociados con menos efectos secundarios locales que las preparaciones acuosas, pero los resultados pueden haber sido sesgados por ser la fase de inicio más lenta con las preparaciones depot⁽⁶⁾. Con respecto a extractos acuosos *versus* depot, se ha visto que no hay diferencias en cuanto a RS, pero sí en cuanto a reacciones locales (RL), más frecuentes en extractos acuosos⁽⁷⁾. Un estudio comparativo en pacientes alérgicos al veneno de abejas indica la superioridad de las preparaciones acuosas purificadas sobre la correspondiente preparación acuosa no purificada bajo el mismo protocolo rápido en términos de RS durante la fase de inicio^(8,9).

2. Factores de riesgo relacionados con datos analíticos

- **Triptasa basal.** Se han correlacionado los niveles elevados de triptasa (> 11,4 µg/L) con una mayor gravedad en las reacciones por picadura (grado III-IV de Müller) y con la edad de los pacientes⁽⁷⁾. Debe tenerse precaución con niveles de triptasa basal > 8 µg/L^(10,11). Diversos estudios han relacionado los niveles elevados de triptasa basal, existencia de mastocitosis o probabilidad de la misma (puntuación del algoritmo REMA > 2), con una mayor frecuencia de reacciones adversas con ITVH⁽¹²⁾. Un estudio señala que la mutación del C-kit, y no el nivel basal de triptasa sérica, parece ser el biomarcador preferible para predecir que ocurran RS durante la inmunoterapia con veneno de abeja⁽¹³⁾.

- **Valores de IgE específica.** En algunos estudios se ha objetivado una peor tolerancia a IT con veneno de abeja en pacientes sensibilizados a Api m 4^(14,15).

3. Mastocitosis

Está descrito que los pacientes con mastocitosis presentan un mayor número de RS con ITVH⁽¹⁶⁾ y que esta debe mantenerse de por vida, ya que se han comunicado casos de recurrencia y de muerte por picadura tras su suspensión⁽¹⁷⁾. Aunque algunos estudios encuentran hasta un 29% de RS^(18,19) con ITVH, otros estudios consideran que esta IT es bien tolerada en estos pacientes con tan solo un 4,7% de RS⁽²⁰⁾.

4. Factores relacionados con el uso de medicación concomitante

Aunque todavía es un tema debatido, los inhibidores de la ECA y los betabloqueantes no se consideran factores de riesgo independientes de eventos adversos. En un reciente estudio multicéntrico europeo, que incluía más de 1.400 pacientes, se demostró que los inhibidores de la ECA y los betabloqueantes no aumentaban el riesgo de efectos adversos durante la ITVH ni se asociaban a reacciones sistémicas más severas tras picadura. Además, estos fármacos tampoco reducían la eficacia de la ITVH⁽²¹⁻²³⁾.

❖ PRETRATAMIENTOS

Puede usarse pretratamiento con diversos fármacos para mejorar la tolerabilidad de la ITVH⁽²⁴⁾.

- **Antihistamínicos H₁.** Según los estudios, la levocetirizina disminuye la tasa de RS y la fexofenadina disminuye la tasa de RL y urticaria. Habitualmente se administran 1-2 horas antes del inicio de la ITVH y a veces hasta 2 veces al día. Deberían mantenerse hasta que se hayan tolerado 3 dosis de mantenimiento⁽²⁴⁻²⁶⁾.
- **Montelukast.** En un estudio, el pretratamiento con montelukast fue capaz de disminuir la incidencia de RL⁽²⁷⁾.
- **Corticoides.** El uso asociado de antihistamínicos + corticoides previo a las dosis de ITVH se ha empleado para aumentar la tolerancia en pacientes con mastocitosis, aunque no hay ningún estudio que avale su eficacia.
- **Omalizumab.** Se ha administrado en pacientes con RS por ITVH para mejorar la tolerancia a esta última, a dosis más altas que las usadas en el tratamiento del asma⁽²⁸⁻³⁰⁾. Hay descritos casos aislados, algunos con buen resultados, y alguno en el que no ha resultado eficaz⁽³¹⁾.

En caso de ocurrir una reacción adversa durante la fase de inicio se recomienda premedicar y repetir la última dosis. El cambio a extractos purificados donde se

hayan eliminado las aminas vasoactivas mejora la tolerancia⁽¹⁸⁾ y disminuye las reacciones tanto locales extensas como sistémicas⁽³²⁾.

❖ FACTORES DE RIESGO PARA FALTA DE EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA CON VENENOS

La ITVH es el único tratamiento capaz de prevenir las RS ante nuevas picaduras y la eficacia de esta depende, sobre todo, de un correcto diagnóstico y de la elección del veneno adecuado. A pesar de su elevada eficacia^(23,33,34), hay entre un 5 y un 25% de pacientes que no están protegidos frente a nuevas picaduras^(6,11,35).

No se dispone de marcadores de laboratorio para predecir la eficacia de la IT. No se han observado diferencias entre los pacientes que responden y los que no lo hacen en cuanto al aumento de los niveles de IgG4, la liberación de leucotrienos o los cambios en la expresión de CD63⁽³⁶⁾.

La IT con veneno de abeja se relaciona con un mayor riesgo de fallo de tratamiento que la IT con veneno de vespídos.

No se ha encontrado relación entre la falta de eficacia y:

- El tipo de pauta utilizado durante el inicio (convencional o agrupada).
- Haber presentado reacciones con la ITVH.
- Los niveles de triptasa basal, aunque esto si se relacione con un mayor riesgo de RS durante la ITVH⁽³⁷⁾.
- La duración del tratamiento: hay estudios que demuestran que con ITVH se obtiene protección 1 semana después de alcanzar la dosis de mantenimiento⁽³⁸⁾.

Se ha especulado que la causa del fallo de la ITVH podría ser la administración de una dosis insuficiente del veneno y que el aumento de esta, a 200 o incluso hasta 300 µg, podría aumentar la eficacia, como se ha visto en apicultores y en pacientes con mastocitosis^(39,40).

La dosis de mantenimiento administrada es la misma en el caso de IT con veneno de abeja que con veneno de avispa, pero los pacientes alérgicos al veneno de abeja sufren un mayor número de picaduras. Además, la cantidad de veneno que recibe un paciente tras una picadura de abeja también es mayor (50-100 µg) que la que recibe tras una picadura de avispa. Esto podría tener relación con la mayor protección obtenida con la IT de veneno de avispa.

En el veneno de abeja se han sido identificado 12 alérgenos. Api m 1, Api m 2 y Api m 4, que constituyen el 10%, 3% y 40% del peso seco del veneno respectivamente⁽⁴¹⁾ y por el contrario, alérgenos como Api m 3, Api m 5 y Api m 10 representan < 1% del total del veneno de abeja. Esto puede justificar que haya pacientes en tratamiento con IT de veneno de abeja que muestran un aumento de la IgG4 frente a Api m 1,

Api m 2 y Api m 4 pero no se detecta este aumento para Api m 3 y Api m 10 debido a que estos alérgenos pueden estar infrarrepresentados en algunos extractos comerciales. En el caso de Api m 10, a pesar de no conocerse el papel que desempeña, se ha sugerido en estudios retrospectivos que una sensibilización predominante a Api m 10 (IgE específica a Api m 10 representa > 50% de la IgE frente al veneno completo de abeja) podría ser un factor de riesgo para el fallo de la IT⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Sin embargo, en un grupo de pacientes con niveles más elevados de IgE específica a Api m 10 que a Api m 1, aunque no se observó un aumento de los niveles de IgG4 para Api m 10, tras 1 año de IT con veneno de abeja, los pacientes toleraron repicadura⁽⁴³⁾.

En otro estudio unicéntrico la sensibilización a Api m 4 se comportó como un biomarcador de mala tolerancia durante la fase de inicio en pacientes con inmunoterapia con veneno de abeja⁽¹⁴⁾.

❖ BIBLIOGRAFÍA

1. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy.* 2000; 55: 1005-10.
2. Gutiérrez Fernández D, Moreno-Ancillo A, Fernández Meléndez S, Domínguez-Noche C, Gálvez Ruiz P, Alfaya Arias T. Insect venom immunotherapy: Analysis of the safety and tolerance of 3 buildup protocols frequently used in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26: 366-73.
3. Gorska L, Chelminska M, Kuziemski K, Skrzypski M, Niedoszytko M, Damps-Konstanska I, et al. Analysis of safety, risk factors and pretreatment methods during rush hymenoptera venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 147: 241-5.
4. Sturm G, Kränke B, Rudolph C, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 928-33.
5. Roumana A, Pitsios C, Vartholomaios S, Kompoti E, Kontou-Fili K. The safety of initiating Hymenoptera immunotherapy at 1 microg of venom extract. *J Allergy Clin Immunol.* agosto de 2009; 124: 379-81.
6. Ruëff F, Wolf H, Schnitker J, Ring J, Przybilla B. Specific immunotherapy in honeybee venom allergy: a comparative study using aqueous and aluminium hydroxide adsorbed preparations. *Allergy.* junio de 2004; 59: 589-95.
7. Quercia O, Emiliani F, Pecora S, Burastero SE, Stefanini GF. Efficacy, safety, and modulation of immunologic markers by immunotherapy with honeybee venom: comparison of standardized quality depot versus aqueous extract. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27: 151-8.
8. Bilò MB, Cinti B, Brianzoni MF, Braschi MC, Bonifazi M, Antonicelli L. Honeybee venom immunotherapy: a comparative study using purified and nonpurified aqueous extracts in patients with normal Basal serum tryptase concentrations. *J Allergy.* 2012; 2012: 869243.
9. Bilò MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019; 51: 244-58.

10. Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczo B, Szmitkowski M. Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17: 65-9.
11. Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1216-20.
12. González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy*. 2011; 3: 637-51.
13. Rosman Y, Nashef F, Cohen-Engler A, Meir-Shafir K, Lachover-Roth I, Confino-Cohen R. Exclusive bee venom allergy: Risk factors and outcome of immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 180: 128-34.
14. Ruiz B, Serrano P, Verdú M, Moreno C. Sensitization to Api m 1, Api m 2, and Api m 4: association with safety of bee venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 114: 350-2.
15. Ruiz B, Serrano P, Moreno C. IgE-Api m 4 is useful for identifying a particular phenotype of bee venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26: 355-61.
16. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008; 63: 226-32.
17. Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M, Bonifacio M, Scaffidi L, Olivieri E, et al. Anaphylactic reactions after discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy: A clonal mast cell disorder should be suspected. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 1368-72.
18. González de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, Sánchez-Muñoz L, de Durana MDAD, Vega A, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 519-26.
19. Niedoszytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Golden DBK. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34: 365-81.
20. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1: 474-8.
21. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70: 897-909.
22. Sturm GJ, Herzog SA, Aberer W, Alfaya Arias T, Antolín-Amérigo D, Bonadonna P, et al. β -blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. *Allergy*. 2021 [En prensa]. doi: 10.1111/all.14785.
23. Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018; 73: 744-64.
24. Müller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C, et al. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 1001-1007.e4.
25. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005; 60: 1459-70.

26. Reimers A, Hari Y, Müller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2000; 55: 484-8.
27. Wöhrl S, Gamper S, Hemmer W, Heinze G, Stingl G, Kinaciyan T. Premedication with montelukast reduces local reactions of allergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 144: 137-42.
28. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy*. 2007; 62: 963-4.
29. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy*. 2008; 63: 376-8.
30. Stretz E, Oppel EM, Räwer H-C, Chatelain R, Mastnik S, Przybilla B, et al. Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47: 1631-9.
31. Soriano Gomis V, Gonzalez Delgado P, Niveiro Hernandez E. Failure of omalizumab treatment after recurrent systemic reactions to bee-venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18: 225-6.
32. Bilò MB, Severino M, Cilia M, Pio A, Casino G, Ferrarini E, et al. The VISYT trial: Venom Immunotherapy Safety and Tolerability with purified vs nonpurified extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103: 57-61.
33. Elremeli M, Bulsara MK, Daniels M, Boyle RJ. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD008838.
34. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2000; 22: 351-8.
35. Hockenhull J, Elremeli M, Cherry MG, Mahon J, Lai M, Darroch J, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of Pharmedin® for the treatment of bee and wasp venom allergy. *Health Technol Assess*. 2012; 16: III-IV, 1-110.
36. Ruëff F, Przybilla B. Venom immunotherapy: adverse reactions and treatment failure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4: 307-11.
37. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Seitz MJ, et al. Clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy: A prospective observational multicenter study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *PLoS One*. 2013; 8: e63233.
38. Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy - how early is it effective? *Allergy*. 2010; 65: 391-5.
39. Ruëff F, Kroth J, Przybilla B. Risk factors in Hymenoptera venom allergy. *Allergol Sel*. 2017; 1: 53-8.
40. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 1027-32.
41. Spillner E, Blank S, Jakob T. Hymenoptera allergens: from venom to «venome». *Front Immunol*. 2014; 5: 77.
42. Frick M, Fischer J, Helbling A, Ruëff F, Wiczorek D, Ollert M, et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138: 1663-1671.e9.
43. Pereira Santos MC, Lourenco T, Pereira Barbosa M, Branco Ferreira M. Evolution of Api m10 specific IgE and IgG4 after one year of bee venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020; 52: 175-81.

PICADURAS Y MORDEDURAS
DE INVERTEBRADOS TERRESTRES
(INSECTOS, ARAÑAS, GARRAPATAS
Y CIEMPIÉS) Y MARINOS
(MEDUSAS Y PECES)

Víctor Soriano Gomis

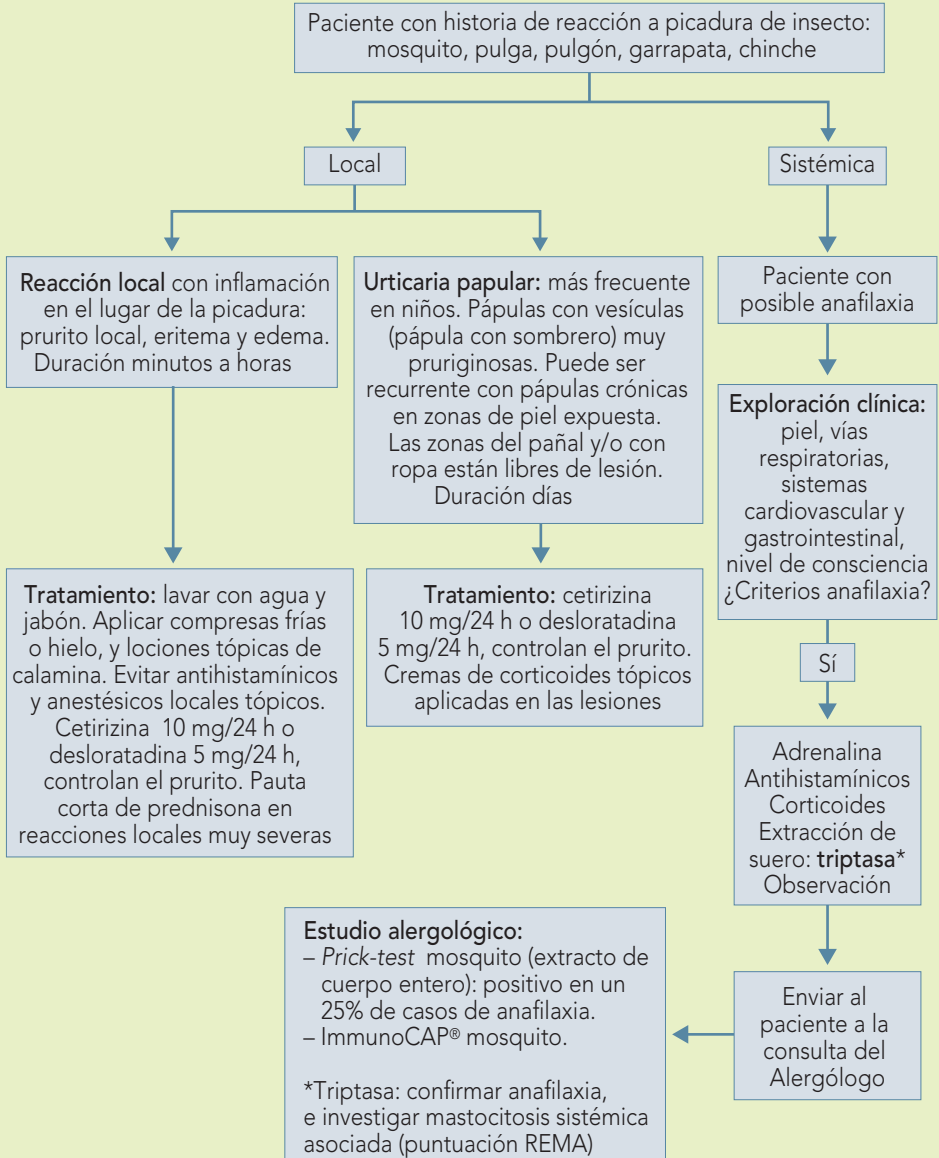
Hospital Universitario General de Alicante, Alicante

Diego Gutiérrez Fernández

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Carmen Domínguez Noche

Hospital Virgen del Puerto, Plasencia



❖ DEFINICIÓN

Una picadura es la acción (mordedura, aguijón) que ejercen algunos insectos o invertebrados sobre la piel, a través de la inyección de diferentes sustancias propias de cada uno de ellos. Producen una lesión cutánea inmediata, manifestándose con picor (mosquitos, tábanos, pulgas) o dolor (himenópteros, arañas, escorpiones).

Los invertebrados terrestres que producen con más frecuencia este tipo de lesiones son los descritos en la Tabla 1. Su identificación es muy importante para poder establecer el tratamiento adecuado y medidas preventivas de cara a futuras picaduras (Tabla 2). Generalmente producen reacciones locales (Tabla 3).

TABLA 1. Principales invertebrados terrestres

Clase <i>Insectae</i> (Insectos)	Himenópteros	Abejas
		Avispas
		Abejorros
	Dípteros (moscas y mosquitos)	
	Lepidópteros (orugas)	
Clase <i>Arachnidae</i> (Arañas)	Escorpiones	
	Arañas	
	Garrapatas	
Clase <i>Quilipode</i> (Ciempiés)	Escolopendra	

TABLA 2. Identificación del insecto

Identificación del invertebrado		
Directa	Recoger el invertebrado o insecto ofensor y llevarlo a urgencias si hace falta.	
Indirecta	Por la zona del cuerpo	Partes expuestas
		Partes cubiertas
	Por la picadura	Con aguijón
		Sin aguijón
	Por el hábitat	Campo o aire libre
		Animales de compañía
		Pinares o arboledas con orugas
		Casas cerradas o establos
	Pedregales o al levantar piedras	

TABLA 3. Reacciones por picaduras y mordeduras de invertebrados terrestres**Habitualmente reacciones locales**

Dípteros: moscas y mosquitos Picaduras múltiples con punto central.	Lepidópteros: orugas Lesiones urticariantes diseminadas en zonas expuestas.	Arañas Mordeduras únicas en lugares cerrados o establos.
---	---	--

Reacciones locales con persistencia de la garrapata adherida

Garrapatas
Mordeduras con la garrapata adherida. Visualizarla y extraerla antes de aplicar tratamiento.

Reacciones locales severas y tóxicas

Escorpiones
Sospecha por dolor intenso.
Pedregales o al trabajar con la manos o pies descalzos.
Se puede confundir con avispas o abejas que se pisan en terrenos pedregosos cerca de albercas o charcos.

❖ **PICADURA DE HIMENÓPTEROS**

Se comenta ampliamente en otro capítulo de esta monografía.

❖ **PICADURAS DE DíPTEROS**

Las picaduras de mosquitos suelen ser extractivas de sangre con inoculación del veneno de la saliva. Puede producir reacciones locales y ocasionalmente sistémicas.

Reacciones locales: la mayoría son leves, y se caracterizan por una pápula de aparición inmediata rodeada de eritema, alcanzando el máximo diámetro a los 20 minutos seguido de una reacción tardía con un pico a las 24-36 horas y desaparición entre 7-10 días⁽¹⁾. A veces, algunas de estas reacciones locales pueden ir asociadas a la aparición de vesículas o ampollas y también al síndrome de Wells (celulitis eosinofílica)⁽²⁾. Con mucha frecuencia las picaduras son múltiples. El tratamiento de las reacciones locales consiste en utilizar lociones antipruriginosas de calamina más antihistamínicos de 2ª generación. En caso de viajar a países tropicales es muy importante impregnar la ropa con permetrina para evitar su presencia en la ropa, pero sin contacto con la piel. Existen diferentes repelentes tópicos para evitar sus picaduras, pero los más efectivos son el DEET (N,N-dietil-m-toluamida) y la picaridina.

Reacciones sistémicas (RS): Muy raras, incluyen urticaria papular, urticaria aguda generalizada y excepcionalmente anafilaxia⁽³⁾, siendo en este caso muy conve-

niente descartar una mastocitosis subyacente aplicando la puntuación REMA. Se han identificado alérgenos en la saliva del mosquito. Además, la enfermedad del suero, fiebre o necrosis cutánea en la picadura, también han sido descritos⁽⁴⁾.

❖ PICADURA DE LEPIDÓPTEROS

Las picaduras de orugas suelen ser por contacto directo o por dispersión en el aire de fragmentos del insecto desde los árboles que las contienen, como por ejemplo la procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*). En el caso de esta oruga, los efectos urticantes se deben a un mecanismo inespecífico de desgranulación de basófilos provocado por los pelos urticantes de la oruga, capaces de ser transportados por el aire, con forma de arpón y que, al clavarse y romperse en la piel, inoculan sustancias histaminoliberadoras⁽⁵⁾. Suelen producir reacciones muy pruriginosas que luego se hacen maculo-papulosas por el rascado. Algunos trabajos han demostrado un mecanismo mediado por IgE⁽⁶⁾. Además, ha sido identificado un alérgeno mayor en el pelo de la procesionaria, Tha p 2, que ha sido utilizado para diagnóstico *in vitro* como alérgeno recombinante en casos graves de hipersensibilidad inmediata a este lepidóptero⁽⁷⁾.

❖ PICADURAS DE ESCORPIONES

El más común es el *Buthus occitanus* distribuido por toda la península. El veneno del escorpión contiene una compleja mezcla de mucopolisacáridos, hialuronidasa, fosfolipasa, acetilcolinesterasa, serotonina, histamina, inhibidores de proteasas, liberadores de histamina y neurotoxinas. La picadura suele ser en el pie o en las manos al levantar piedras donde se cobijan y la gravedad depende del propio escorpión, de la cantidad de veneno inyectada y del estado de la víctima. Suele haber un intenso dolor local, con un edema con punto de inoculación, seguido de edema y dolor loco-regional progresivo. Los síntomas suelen empezar inmediatamente después de la picadura y alcanzan su máxima intensidad a las 5 horas. A veces se presentan síntomas generales entre pocos minutos y una hora, con efectos serotoninérgicos y neurotóxicos de forma excepcional. El tratamiento de una picadura de escorpión consiste en limpiar con antisépticos la picadura y tratar el dolor con un AINE (ibuprofeno). En caso de dolor muy importante, se debe infiltrar la picadura con anestésicos locales y utilizar opiáceos para controlarlo⁽⁸⁾. La profilaxis antitetánica debe ser considerada.

❖ MORDEDURAS DE ARAÑAS

El veneno de las arañas tiene componentes hemolíticos, proteolíticos y neurotóxicos.

La mayoría de las especies distribuidas por España solo suelen causar dolor y molestias locales. Y solo *Latrodectus tredecimguttatus* o viuda negra puede producir una toxicidad sistémica neurotóxica y espasmódica en niños y ancianos⁽⁹⁾.

❖ MORDEDURAS DE GARRAPATAS

Son arácnidos hematófagos que no solo producen la lesión de la picadura/mordedura, sino que pueden transmitir enfermedades desde los animales.

La picadura por garrapatas pueden provocar reacciones alérgicas por la propia picadura de la garrapata, y de forma indirecta reacciones alérgicas por cetuximab, carne roja y gelatina, transmisión de infección o parálisis secundaria⁽¹⁰⁾.

Las reacciones más habituales suelen ser de dolor local, edema y picor en el punto de anclaje de la garrapata. No se deben a un mecanismo alérgico. Si la reacción local es muy grande podría tener base inmunoalérgica. Y si no se extrae pueden aparecer cuadros de tipo anafiláctico (RS anafilácticas por alergia a componentes de la saliva al retirarla bruscamente de la piel) o de parálisis tóxica. Hay que matar la garrapata antes de retirarla y evitar manipularla⁽¹⁰⁾.

La confirmación del diagnóstico de alergia a la garrapata es complicado; es necesario una buena historia clínica, pruebas diagnósticas y estudios *in vitro* de la respuesta sérica a extractos derivados de arácnidos⁽¹⁰⁾.

El síndrome de alergia a alfa-gal es un síndrome de reactividad cruzada⁽¹¹⁾ que incluye reacciones anafilácticas tardías tras la ingestión de carnes de mamíferos, antecedentes de picadura de garrapata y riesgo de anafilaxia con la primera infusión de cetuximab⁽¹⁰⁾. La mayoría de estos casos se relacionan con la presencia de IgE específica frente a galactosa- α -1,3-galactosa (alfa-gal), un oligosacárido de mamíferos no primates. El mecanismo de sensibilización se relaciona con las picaduras de ciertas garrapatas y las reacciones clínicas a parecen de 3 a 6 horas después de la ingesta⁽¹²⁾.

El alfa-gal es una sustancia presente en grupos sanguíneos de los mamíferos no primates, asociados al grupo B; los individuos inmunocompetentes presentan de forma fisiológica IgG específica frente a alfa-gal, e interviene en el rechazo de trasplantes heterólogos. Existe una asociación significativa entre grupo sanguíneo B y alergia a alfa-gal. Debido a que alfa-gal está presente en músculos, células sanguíneas, tejido parenquimatoso y secreciones de mamíferos no primates, pueden producirse reacciones alérgicas tras la exposición a una serie de productos de mamíferos (por ejemplo, carne, riñones, leche, gelatina, productos sanguíneos)⁽¹³⁾.

Existen varias especies de garrapatas (*Amblyomma americanum* y garrapata europea *Ixodus ricinus*)⁽¹²⁻¹⁵⁾ que contienen epítomos alfa-gal en el tracto gastro-intestinal y posiblemente adyuvantes salivales que promueven una alta sensibilización y reactividad clínica. Los factores de riesgo para el síndrome de alfa-gal incluyen

la exposición a garrapatas de especies particulares. Por lo tanto, las garrapatas pueden generar un microambiente que apoya la producción de anticuerpos IgE reactivos a alfa-gal. Se ha encontrado una alta prevalencia de sensibilización alfa-gal en las zonas donde el parasitismo crónico es común. Algunos pacientes experimentan urticaria en el sitio de picaduras de garrapatas previas después de la exposición a carne rica en alfa-gal (urticaria de recuerdo), lo que implica que hay una respuesta de memoria en el sitio de exposición percutánea a proteínas que contienen alfa-gal⁽¹⁶⁾.

El diagnóstico se realiza con *prick-test* con extractos comerciales de carnes de mamíferos o *prick by prick* con carnes frescas. Las pruebas cutáneas positivas con cetuximab indican sensibilización a alfa-gal. A nivel *in vitro* puede resultar útil la determinación de IgE específica a carne de mamíferos y también está comercializada IgE específica a alfa-gal.

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-múrido IgG1 dirigido contra el factor de crecimiento epidermoide, utilizado en el tratamiento del cáncer de colon y carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. El epítipo alfa-gal está presente en la porción variable de las cadenas pesadas, haciendo que las pruebas cutáneas con cetuximab sean positivas en pacientes con anticuerpos alfa-gal. Los pacientes con alergia a cetuximab reaccionan con la primera dosis por anticuerpos preformados⁽¹¹⁾.

Algunas gelatinas, productos médicos derivados de gelatina (expansores plasma, válvulas cardíacas origen porcino/bovino) pueden contener alfa-gal y provocar reacciones similares al cetuximab. Existe relación entre carne roja, alergia a gelatina, sensibilización alfa-gal y exposición a garrapata. Es de posible utilidad la prueba cutánea con gelatina como marcador de sensibilización alfa-gal⁽¹⁰⁾.

❖ MORDEDURAS DE ESCOLOPENDRAS

Las mordeduras de escolopendras o ciempiés suelen ser venenosas. Se encuentran esparcidas por todo el mundo, principalmente en climas cálidos. Se les puede encontrar entre la corteza de los árboles o debajo de las piedras.

Las escolopendras inyectan el veneno desde un par de uñas o colmillos en la zona bucal. Sus mordeduras son muy dolorosas, con dos punciones hemorrágicas, edema e inflamación local y, en ocasiones, necrosis en el área afectada, con dolor intenso⁽¹⁷⁾.

❖ PICADURAS DE MEDUSAS

Las medusas marinas tienen largos tentáculos donde se ubican los nematocistos (especie de cápsulas rellenas de veneno y dotadas de un filamento en forma

de arpón). Al contacto con la piel humana el nematocisto se abre y el arpón se dispara depositando sus toxinas en la microvasculatura de la dermis. En una sola picadura de medusa se descargan miles de nematocistos, lo que explica su gran efecto⁽¹⁸⁾.

La mayoría de las medusas solo causan síntomas locales. La víctima nota un dolor y/o ardor intenso en la zona de la picadura seguido de lesiones lineales o serpiginosas eritematosas o urticariales con la impronta de los tentáculos⁽¹⁹⁾. En casos más graves aparecen vesículas, equimosis y necrosis cutánea.

Las manifestaciones sistémicas incluyen debilidad, náuseas, cefaleas, mialgias, hiperhidrosis, alteración de la frecuencia cardíaca y dolor torácico o pleurítico. Los casos mortales con hemólisis, *shock* y paro cardiorrespiratorio son poco frecuentes. También en medusa se ha descrito algún alérgeno mayoritario como el colágeno⁽²⁰⁾.

La carabela portuguesa (*Physalia physalis*), es una especie de medusa que tiene una peligrosidad muy alta y el contacto con sus tentáculos puede tener consecuencias muy graves por la aparición de síntomas sistémicos: gastrointestinales, neurológicos, musculares y cardiorespiratorios, con el consiguiente peligro de ahogamiento. En cualquier caso, pueden producir quemazón, dolor intenso y laceraciones en la piel, siendo habitual que los tentáculos queden adheridos a la misma. Esta especie se mueve a merced de las corrientes superficiales y del viento cuyo cuerpo en donde se localizan los tentáculos flota y tiene forma de vela (flotador).

El tratamiento de las reacciones locales leves por picadura de medusa consiste en evitar la fricción en la zona, eliminar los restos de los tentáculos que puedan quedar adheridos, aclarar con agua salina y sumergir la zona afectada en agua caliente para aliviar el dolor.

❖ PICADURAS DE RAYAS

Las rayas (orden rajiformes) poseen una cola en forma de látigo. El aguijón venenoso de lados aserrados se sitúa en el primer tercio de la cola y contiene las células secretoras y los sacos de veneno. Solo dos familias de rayas poseen un aguijón venenoso.

Cuando una persona se adentra en aguas poco profundas y pisa una raya, el animal, como mecanismo de defensa, reacciona curvando su cola hacia arriba y hacia adelante, incrustando la espina o aguijón en la víctima y liberando el veneno. La herida resultante es una combinación de punción y laceración irregular, generalmente de una extremidad⁽²¹⁾.

En general, la herida que produce la púa es irregular y sangra abundantemente. El dolor es inmediato e intenso, si bien disminuye gradualmente en un periodo de 6 a 48 horas. Muchas personas que sufren este tipo de herida manifiestan desvanecimiento, debilidad, náuseas y ansiedad por la intensidad del dolor. Son

menos frecuentes los vómitos, diarrea, sudoración, espasmos generalizados y la dificultad respiratoria.

El tratamiento de los síntomas locales producidos por picadura de raya consiste en eliminar los residuos si los hay, aclarar con agua salina, inmersión en agua caliente para alivio del dolor, medicación analgésica si precisa y cura de la herida abierta favoreciendo el cierre por segunda intención siempre que sea posible.

❖ BIBLIOGRAFÍA

1. Kulthanan K, Wongkamchai S, Triwongwanat D. Mosquito allergy: clinical features and natural course. *J Dermatol.* 2010; 37: 1025-31.
2. Tatsuno K, Fujiyama T, Matsuoka H, Takatoshi S, Taisuke I, Yoshiki T. Clinical categories of exaggerated skin reactions to mosquito bites and their pathophysiology. *J Dermatol Sci.* 2016; 82: 145-152.
3. Reiter N, Reiter M, Altrichter S, Becker S, Kristensen T, Broesby-Olsen S, et al. Anaphylaxis caused by mosquito allergy in systemic mastocytosis. *Lancet.* 2013; 382: 1380.
4. Engler RJ. Mosquito bite pathogenesis in necrotic skin reactors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001; 1: 349-52.
5. Lamy M, Pastureaud MH, Novak F, Ducombs G, Vincendeau P, Maleville J, et al. Thaumetopoein: an urticating protein from the hairs and integument of the pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff., Lepidoptera, Thaumetopoeidae). *Toxicon.* 1986; 24: 347-356.
6. Vega JM, Moneo I, Armentia A, Vega J, de la Fuente R, Fernández A. Reacciones ocupacionales de hipersensibilidad inmediata a procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*). *Rev Esp Alergol Inmunol Clín.* 1999; 14: 19-22.
7. Rodríguez-Mahillo AI, Carballeda-Sangiao N, Vega JM, García-Ortiz JC, Roques A, Moneo I, et al. Diagnostic use of recombinant Tha p 2 in the allergy to *Thaumetopoea pityocampa*. *Allergy.* 2015; 70: 1332-15.
8. Isbister GK, Bawaskar HS. Scorpion envenomation. *N Engl J Med.* 2014; 371: 457-463.
9. Vetter RS, Isbister GK. Medical aspects of spider bites. *Annu Rev Entomol* 2008; 53: 409-29.
10. Gutiérrez Fernández D, Sánchez Morillas L, Moreno Ancillo A. Alergia a otros insectos y artrópodos. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, editores. *Tratado de Alergología*, 2ª Ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 1267-77.
11. Blanco Guerra C, Ramos García T, Díaz Perales A. Síndrome reactividad cruzada en alergia alimentos. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, editores. *Tratado de Alergología*, 2ª Ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 1049-65.
12. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Red meat allergy in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019; 19: 229-35.
13. Levin M, Apostolovic D, Biedermann T, Commins SP, Iweala OI, Platts-Mills TAE, et al. Galactose α -1,3-galactose phenotypes: Lessons from various patient populations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122: 598-602.
14. Nuñez R, Carballeda F, Gonzalez Quintela A, Gomez Rial J, Boquete M, Vidal C. Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis due to galactose alfa 1,3 galactose in 5 european patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 1123-4.

15. Venturini M, Lobera T, Sebastián A, Portillo A, Oteo J. IgE antibodies to alpha-gal in foresters and forest workers from La Rioja, North of Spain *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28: 106-12
16. Schmidle P, Reidenbach K, Kugler C, Eberlein B, Biedermann T, Darsow U. Recall urticaria—a new clinical sign in the diagnosis of alpha-gal syndrome *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 685-6
17. Klotz JH, Klotz SA, Pinnas JL. Animal bites and stings with anaphylactic potential. *J Emerg Med*. 2009; 36: 148-56.
18. Marcus EN, Isbister GK. Jellyfish stings. En: UpToDate. Danzl DF, Wiley JF (editores). Waltham, MA. [Acceso 10 de Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
19. Pereira JCC, Szpilman D, Haddad Junior V. Anaphylactic reaction/angioedema associated with jellyfish sting. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018; 51: 115.
20. Cañas JA, Rodrigo-Muñoz JM, Rondon-Cepeda SH, Bordehore C, Fernández-Nieto M, Del Pozo V. Jellyfish collagen: A new allergen in the beach. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120: 430-1.
21. Isbister GK. Marine envenomations from corals, sea urchins, fish, or stingrays. En: UpToDate. Danzl DF, Traub SJ, Burns MM (editores). UpToDate, Waltham, MA [Acceso 10 de Mayo de 2020]. Disponible en <https://www.uptodate.com>



seaic

