

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)



CAPÍTULO 4

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS

ALFONSO MIRANDA PÁEZ
Alergólogo de Hospital Quirón Málaga

1. Introducción

Para entrar en materia, empezaré por decir que la alergia a veneno de Himenópteros (avispa, abeja.), es un problema relativamente frecuente, pudiendo verse afectada por reacciones sistémicas alrededor del 0,3 y 7,5% de la población europea, y teniendo en cuenta que en un porcentaje no despreciable estas reacciones pueden ser graves, incluso en algún caso, letales, el conocimiento de esta patología en Atención Primaria (AP) es importante, más aun porque con tratamiento inmunoterapico específico (vacuna de veneno), del cual en la actualidad disponemos, estas reacciones se podrían evitar, consiguiendo que los pacientes afectados, tolerasen futuras picaduras.

Se estima que entre el 56,6-94,5% de la población general, alguna vez a lo largo de toda la vida, es susceptible de padecer al menos en alguna ocasión una picadura de abeja o avispa, siempre dependiendo de vivir en áreas rurales, o urbanas. La mayoría de ellos no se sensibilizan, y solo entre 30-40 % desarrollan anticuerpos IgE contra componentes proteicos del veneno inoculado por estos animales, aunque en la mitad de los casos en los 2-3 años siguientes, esos anticuerpos desaparecen, en ausencia de nuevo estímulo (repicaduras). Conociendo estos

datos podemos decir que en la población general 1-2 de cada 10 personas que hubiesen padecido picaduras, podrían producir IgE contra veneno de himenópteros, la mayoría padecerían, reacciones locales, y una minoría reacciones sistémicas. Ahora bien, en grupos especialmente expuestos como los apicultores y sus familiares, incluso vecindario cercano, el nivel de sensibilización puede alcanzar el 36%.

En un estudio realizado en el sureste de España, en población rural, mediante cuestionario, pruebas cutáneas y determinación de IgE específica, se detecta una prevalencia del 2,3% de reacciones sistémicas, datos que no difieren mucho de lo ya mencionado para población europea. En los apicultores la tasa de reacciones sistémicas es más elevada, pudiendo llegar al 42%. (1,2,3,31)

1.1. Los Himenópteros

Son invertebrados artrópodos pertenecientes a la clase de los insectos. El nombre de este orden de insectos, Hymenoptera, procede del griego (“hymen”, membrana y “pteros”, alas) y que, en consecuencia, significa “alas membranosas”, y una característica fundamental de estos, el tener su aparato ovopositor, transformado en aguijón, utilizándolo como mecanismo para su defensa. Los himenópteros están constituidos por tres grandes superfamilias: las abejas (Apidae), las avispas (Vespinae) y las hormigas (Formicidae), todos ellos suman alrededor de 200.000 especies. Las tres superfamilias pueden provocar reacciones alérgicas graves en el ser humano. En Europa los mayoritariamente responsables de reacciones alérgicas son los véspidos (avispas) y los ápidos (abejas y abejorros), presentando notables diferencias entre si. Los véspidos son carnívoros, especialmente en la nutrición de sus larvas, mientras que los ápidos optan por la alimentación vegetariana aprovechando el néctar y el polen de las flores. El aguijón de las avispas es liso, con lo que un mismo individuo puede picar varias veces, cosa que no ocurre con las abejas, en estas es aserrado y permanece en el punto de picadura una vez clavado, aunque hay que decir que a veces las avispas también dejan clavado su aguijón, aunque es poco habitual; obviamente las hembras son las que pueden picar, los machos no. Normalmente tanto las avispas como las abejas inoculan alrededor de 50 microgramos de veneno en una picadura.

La abeja de la miel (*Apis mellifera*) es un insecto muy evolucionado que vive en sociedad, formando colmenas, donde hay una hembra conocida como reina, que es la madre de todas las abejas, unas 30.000 o 60.000 obreras, dependiendo de la época del año, y un pequeño número de machos o zanganos, que como ya se

ha comentado no tienen aguijón; las obreras tiene entre otras , la función de criar a los miembros jóvenes, para lo que producen cera con la que fabrican el panal, y miel como alimento, que elaboran recolectando polen, de flor en flor, contribuyendo además de manera importante a la polinización de las plantas.

Tabla 1. Taxonomía del orden de insectos himenoptera.

Superfamilia	Familia	Subfamilia	Género	Subgénero	Especies	Nombre común
Apoidea	Apidae	Apinae	Apis		<i>Apis mellifera</i>	Abeja de la miel
			Bombus		<i>Bombus spp.</i>	Abejorro
		Anthophorinae	Xilocopa		<i>Xilocopa spp.</i>	Abejorro
Vespoidea	Vespidae	Vespiniae	Vespula Thomson	Véspula	<i>Véspula germanica</i> <i>Vespula vulgaris.</i>	Avispa terriza
				Dolichovéspula	<i>Dolichovéspula arenaria</i> <i>Dolichovéspula maculata.</i>	
			Vespa	<i>Vespa crabro</i> <i>Vespa orientalis</i>	Avispón	
		Polistinae	Polistes	<i>Polistes dominula</i> <i>Polistes gallicus</i> <i>Polistes exclamans</i> ...etc.	Avispa de tejado, tabarro	
Formicoidea	Formicidae	Formicinae			<i>Solenopsis invicta</i> <i>Solenopsis richteri</i>	Hormiga de fuego

Los abejorros o *Bombus* pertenecen a la superfamilia de las abejas y son de mayor tamaño (2-3 cm). Se utilizan en agricultura para la polinización de verduras en los invernaderos. Otro tipo de abejorro, más frecuente en zonas costeras, es la *Xilocopa violacea*, llamada así por su color oscuro violáceo; suelen hacer nidos de pocos individuos en cañas huecas situadas en playas o arroyos, incluso en desagües de aparatos de aire acondicionado. (4)



Abeja (*Apis mellifera*).
(Cortesía del Dr. Salvador Fernández Meléndez)



Bombus terrestris.
(Cortesía de D. Javier Rubia)

Los géneros de vespídeos más abundantes y relevantes desde el punto de vista alérgico, son el genero *Vespa* (avispones), el genero *Vespula*, y el genero *Polistes*. Dentro de los apidos, los géneros más importantes son *Bombus* (abejorros) y, sobre todo, *Apis mellifera*, abeja de la miel. Aunque hay descritas más de 15.000 especies de avispas, solo algunas son con mucho las que tenemos en nuestro entorno geográfico. A inicios de la primavera aparecen los polistes, concretamente *Polistes dominula* (PD), que podemos encontrar en charcas, fuentes, piscinas...; no son agresivos y sus picaduras son accidentales, por pisarlos en el entorno de una piscina, o cosas similares; morfológicamente se distinguen de otras avispas por estrechamiento en el abdomen; su vuelo es muy característico, lento y con las patas traseras colgando; son denominados habitualmente “tabarros”; forman pequeñas colmenas o “tabarreras” de 20-30 o más individuos, asentadas en cornisas de casas etc...



Colmena de tabarros (*Polistes dominula*).
(Cortesía del Comité de Himenópteros SEIAC).



Vespula germanica.
(Cortesía del Dr. Salvador Fernández Meléndez).

Los tabarros suelen acabar su ciclo vital, y en consecuencia desaparecer a primeros de agosto. Hay otra especie frecuente de tabarro, *Polistes gallicus*, casi indistinguible morfológicamente del anterior, incluso se sabe que a veces comparten las mismas colmenas.



Polistes dominula.
(Cortesía del Comité de Himenópteros SEAIC).



Vespula germanica.
(Cortesía de D. Alfonso Miranda Román).

Las Véspulas son más agresivas, pudiendo acudir donde haya comida para alimentarse; entre estas y polistes hay rasgos muy fáciles de diferenciar; así, los polistes tienen en la parte de dibujo en su abdomen, fondo negro y dibujos amarillos, un estrechamiento suave y progresivo, mientras que en las véspulas es muy marcado y brusco, y el dibujo al revés, negro sobre fondo amarillo. Las dos especies más frecuentes en Europa, son *Vespula germanica* (VG) y *Vespula vulgaris* (VV), casi idénticas morfológicamente y en cuanto a componentes de sus venenos. Es una avispa menos urbana y más rural, formando colmenas en el suelo 3-4000 individuos, por lo que se las conoce como “terrizos”. Aparecen a primeros de agosto y se adaptan mejor a los cambios climatológicos, de tal manera que suelen vivir hasta entrado el invierno.

En términos generales los polistes son mucho más frecuentes en el sur de Europa, disponiendo de pocos datos a cerca de su existencia en centro y norte europeos, mientras que las véspulas sí son las avispas de esas áreas geográficas. En publicaciones anglosajonas podemos encontrar que las véspulas se las denomina “yellow jacket” y a los polistes, “wasp” o “paper wasp” (avispa papelera).

Hay otros véspidos en la Península cuya importancia clínica es de menor relevancia; así, por ejemplo, el *Sceliphron spirifex*, descrito en Málaga y provincias del

sudeste, es una especie solitaria, originaria del sudeste asiático, que se puede ver de primavera a finales de verano; realmente pese a su morfología más similar a avispas, es un apoideo. Otra avispa encontrada es el *Phylantus Triangulum*, que al igual que la anterior son depredadores de otros himenópteros. En los dos últimos años, ha aparecido otra avispa, también procedente Asia, en el norte de España, la *Vespa velutina*, depredadora de abejas, y que ha causado estragos en la apicultura de aquellas zonas. En sierras del sudeste peninsular hay *Vespa crabro*, que es una avispa de tamaño algo mayor, también conocida como “avispón”; forman colmenas pequeñas en troncos de arboles huecos; son agresivas y depredadoras de otras avispas.(5,6,7)



Sceliphron spirifex.
(Cortesía de D. Alfonso
Miranda Páez).



Vespa crabro.
(Cortesía de D. Javier Rubia).

Algunas especies de hormigas como la *Solenopsis invicta*, son responsables de reacciones graves en el continente americano. En Málaga se describió un caso de reacción sistémica grave en una empleada de un vivero que había manejado maderas importadas de Sudamérica, que traían algunas de estas hormigas, siendo por el momento el único caso de inmunoterapia con este insecto descrito en continente europeo.(8)

1.2. Mecanismos inmunopatogénicos

Las hembras de las avispas y las abejas al clavar su aguijón, inoculan su veneno, rico en aminas, enzimas y otras proteínas que, en la mayoría de casos, produce una reacción toxica no inmunológica, local y más o menos intensa y en una pequeña proporción de personas que padecieron picaduras se producen anticuerpos

(IgE), generándose una respuesta del tipo hipersensibilidad inmediata o mediada por IgE; esta IgE específica producida por las células B, previa participación en el proceso, de células presentadoras de antígeno y linfocitos T, se fija por su fracción no variable a los receptores específicos de alta afinidad localizados en mastocitos y basófilos, y en una segunda picadura, las proteínas del veneno se combinan con estos anticuerpos IgE, y ocasionan la desgranulación del mastocito, y basófilos, y la liberación de histamina, triptasa y otros muchos mediadores responsables directos o indirectos de la reacción alérgica.

El veneno de abeja fue el primero en ser estudiado, detectándose una proteína de 14 KD, contra la que más del 95% de los pacientes alérgicos, producen IgE específica, que corresponde a una Fosfolipasa A2 (Api m1) siendo considerado en consecuencia el Alérgeno mayor. (9,10). La melitina (Api m4) constituye hasta el 50% del peso en seco del veneno de abeja, siendo muy importante, porque si bien es menos alergénico, es más tóxico, dado que degrana mastocitos y plaquetas. La última proteína considerada alérgeno en el veneno de abeja es la Icarapina (Ap m10).

La similitud entre el veneno de abeja y el de *bombus* es escasa, de tal manera que las Fosfolipasas de ambos tienen poco en común en referencia a su secuencia de aminoácidos.

Los pacientes alérgicos a veneno de *véspidos*, en su mayoría la IgE que producen va dirigida contra el antígeno 5 o la Fosfolipasa, en los alérgicos a polistes Pol d1 es responsable del 87% de sensibilizaciones, y Pol d5 del 72%, sucediendo al revés con la sensibilización a *véspula*, Ves v5 82.98% y Ves v1 39.66%.

En la Tabla 2, se describen más detalles de los alérgenos más relevantes en la actualidad, de los tres himenópteros más frecuentes causantes de reacciones alérgicas, abeja, *véspula* y polistes. (11)

En el veneno de los *véspidos* existe un importante nivel de reactividad cruzada entre sus alérgenos, aún así es fundamental intentar hacer diagnóstico molecular; las distintas especies de polistes guardan una muy intensa similitud, sobre todo si nos referimos al Antígeno 5, que es prácticamente idéntico en todas ellas, no ocurriendo lo mismo con la Fosfolipasa, que puede marcar diferencias de unos a otros polistes, siendo importante la diferencia existente entre el veneno de los polistes del continente americano, como el Polistes exclamans, probablemente el mejor caracterizado de ellos, y usado en diagnóstico e inmunoterapia, incluso en la actualidad, y el Polistes dominula, europeo por excelencia.

Tabla 2. Alérgenos de los 3 himenópteros mas relevantes .

BARBER ET AL.


 WILEY | 3645
TABLE 2 Characteristics and significance of Hymenoptera venom allergens available for routine CRD (modified according to¹³²).

Allergen	Sensitization rate ^a	Available for routine CRD	Significance
Honeybee venom (<i>Apis mellifera</i>)			
Api m 1 Phospholipase A2	57%–97%	S ¹⁻³ , M ⁴⁻⁶	Marker allergen for HBV sensitization; Allows discrimination between HBV and YJV/PDV sensitization
Api m 2 Hyaluronidase	28%–60%	S ¹⁻³ , M ⁴	Due to limited cross-reactivity with Ves v 2 and Pol d 2 in the absence of CCDs, potential marker for HBV sensitization ^{**}
Api m 3 Acid phosphatase	28%–63%	S ¹	Marker allergen for HBV sensitization; Allows discrimination between HBV and YJV/PDV sensitization; Valuable marker allergen to diagnose HBV allergy in Api m 1-negative patients
Api m 4 Melittin	17%–54%	M ⁶	Marker allergen for HBV sensitization; Allows discrimination between HBV and YJV/PDV sensitization; Putative marker allergen for severe VIT side effects
Api m 5 Dipeptidyl peptidase IV	16%–70%	S ¹	High cross-reactivity with Ves v 3 and Pol d 3 prevents its use as marker allergen ^{***}
Api m 10 Icarapin	35%–73%	S ^{1,3} , M ^{4,5}	Marker allergen for HBV sensitization; Allows discrimination between HBV and YJV/PDV sensitization; Valuable marker allergen to diagnose HBV allergy in Api m 1-negative patients; Dominant Api m 10 sensitization is a putative marker for risk of VIT failure
Yellow jacket venom (<i>Vespa vulgaris</i>)			
Ves v 1 Phospholipase A1	39%–66%	S ¹ , M ^{4,5}	Marker allergen for YJV sensitization; Allows discrimination between YJV and HBV sensitization; High cross-reactivity with Pol d 1 prevents its use as marker allergen to discriminate between YJV and PDV sensitization
Ves v 5 Antigen 5	82%–98%	S ¹⁻³ , M ^{4,5}	Marker allergen for YJV sensitization; Allows discrimination between YJV and HBV sensitization; High cross-reactivity with Pol d 5 prevents its use as marker allergen to discriminate between YJV and PDV sensitization
European paper wasp venom (<i>Polistes dominula</i>)			
Pol d 1 Phospholipase A1	87%	M ⁴	Marker allergen for PDV sensitization; Allows discrimination between PDV and HBV sensitization; High cross-reactivity with Ves v 1 prevents its use as marker allergen to discriminate between PDV and YJV sensitization
Pol d 5 Antigen 5	72%	S ¹ , M ^{4,5}	Marker allergen for PDV sensitization; Allows discrimination between PDV and HBV sensitization; High cross-reactivity with Ves v 5 prevents its use as marker allergen to discriminate between PDV and YJV sensitization

Abbreviations: CCDs, cross-reactive carbohydrate determinants; CRD, component-resolved diagnostics; HBV, honeybee venom; M, multiplex sIgE assay system; PDV, *Polistes dominula* venom; S, singleplex sIgE assay system; YJV, yellow jacket venom.

¹Thermo Fisher Scientific.

²Siemens Healthcare Diagnostics.

³Dr. Fooke Laboratories.

⁴Euroimmun.

⁵Macro Array Diagnostics.

⁶Faber test (different suppliers).

^aDefined by different immunossays and in different patient populations. Sensitization rates are referenced in the main text.: **Cross-reactivity with Ves v 2 and Pol d 2 is possible.; ***Api m 5 monosensitization may occur in HBV-allergic patients.

Entre las proteínas de veneno de *Dolicovéspula*, *Polistes* y *Vespula* hay un importante parecido (entre 60 -70 %) alérgico entre su Antígeno 5, la Hialuronidasa, y también menos en lo referente a las Fosfolipasas. Entre *Vespa crabro*, *Polistes dominula* y *Véspula germanica* hay menor grado de reactividad cruzada. Aunque no es lo más habitual, hay pacientes que son monosensibles a un solo véspido. (11,12,13,14)

Puede coexistir en el mismo paciente sensibilidad a veneno de abeja y véspidos, pero reactividad cruzada entre ambos no. Como ya he comentado uno de los componentes del veneno de avispas y abejas, son los azucres, como la fucosa, que hoy día sabemos que generan respuesta inmune, con producción de IgE contra estos carbohidratos que son comunes en estos venenos. Es un notable factor de confusión a veces. (15,16,17)

1.3. Manifestaciones clínicas y Diagnóstico

Como ya ha sido comentado, en la mayor parte de los individuos alérgicos a estos venenos, lo habitual suele ser una inflamación local (RL); aparece una gran hinchazón en la zona de la picadura de más de 10 centímetros de diámetro, aunque a veces se extienden a todo un miembro; sus signos y síntomas son intenso dolor, picor, y enrojecimiento, todo esto de forma inmediata a la picadura (RL Inmediatas) aunque a veces sucede a las pocas horas después, pudiendo durar a veces hasta una semana entre 2 y 7 días (RL tardías).

En las reacciones sistémicas (RS), los síntomas se inician a los pocos minutos de producirse la picadura; en muchos casos revisten poca gravedad, serían las urticarias generalizadas, que se pueden acompañar de angioedema, es decir hinchazón de cualquier área facial (párpados, labios, etc.); aunque otras veces pueden llegar a poner en riesgo la vida del paciente (reacciones anafilácticas afectan a varios órganos y sistemas) cuyos primeros síntomas son, por lo general, cutáneos (intenso picor, calor generalizado, eritema, urticaria con o sin angioedema), asociándose con frecuencia a cuadros de ansiedad, seguidos de tos, dificultad respiratoria, opresión torácica,, dolor abdominal, náuseas, vómitos, relajación de esfínteres (incontinencia de orina y diarrea), palpitaciones y colapso circulatorio o edema pulmonar. En algunas personas se presenta siempre el mismo cuadro clínico anafiláctico en picaduras futuras; sin embargo, en otras la gravedad es creciente. Se ha utilizado mucho, y se sigue haciendo la clasificación de distintos

grados de gravedad de RS (Tabla 3, Clasificación de RS, Müller), empezando por lo que he descrito como casos no graves (Grado I), llegando shock anafiláctico (Grado IV). No es demasiado practica; hace años, tras evaluar varios cientos de RS, se podía apreciar. Que como he dicho la mayoría no revestían gravedad, pero otras sí, por lo que es más real, distinguir entre reacciones sistémicos con riesgo vital, (RSRV) o RS sin riesgo vital.(18)

Tabla 3. Clasificación de Müller de las reacciones sistémicas por picaduras de himenópteros.

<p>Grado I: prurito generalizado, urticaria generalizada, malestar, ansiedad.</p> <p>Grado II: I + dos o más de: Angioedema¹, opresión torácica, nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos.</p> <p>Grado III: II + dos o más de: Disnea², sibilancias, estridor, disfagia, disartria, afonía, disfonía, sensación de muerte.</p> <p>Grado IV: Cualquiera de arriba más dos de: ↓TA, Shock, pérdida conocimiento, relajación esfínteres, cianosis.</p>
--

Hay también descritas RS con síntomas similares a la Enfermedad del Suero, aunque son muy raras. En Málaga se describió un caso, desencadenando por veneno de abeja, pero no tras picadura sino en los primeros estadios de inicio de inmunoterapia, en un paciente alérgico y con RS comprometedoras tras picadura; se volvió a administrar unos pocos mcg de veneno y se reprodujo el cuadro clínico.

En general la historia natural del paciente alérgico a veneno de himenópteros en picaduras posteriores, en cuanto a padecer mayor gravedad es variable y depende de la gravedad de la reacción inicial. Hay pocos estudios al respecto, pero en la mayoría de los casos podemos decir que la tendencia mas habitual es a padecer igual o menor gravedad, pero siempre existe un riesgo de padecer reacciones mas graves en futuras picadura entre el 10-15 % de los casos.

Aunque no es lo más habitual, las RS pueden llegar a ser mortales; así, en EE. UU. se producen al menos 40 muertes por año debidas a esta causa, y en Francia entre 16 y 38 muertes por año. En general, se estima una mortalidad en torno a 0,03-0,48 fallecidos por millon de habitantes y año. Estas RS fatales, gran parte se produce en los primeros 30 minutos tras la picadura, sin que, en la mayoría de los casos, se haya dispuesto de adrenalina ni atención medica. En un estudio reciente llevado a cabo en Italia sobre “anafilaxias fatales “en un periodo de 4 años, de una tasa estimada de 0,51 muertes por millón de habitantes y año, la tercera causa eran las picaduras de himenópteros, tras medicamentos, y de causa

desconocida. La mortalidad por estas reacciones alérgicas esta infraestimada, debido a que no se llegan a reconocer las picaduras entre los casos descritos con causas de muerte inexplicables.(19,32)

El diagnóstico de este tipo de alergias basa en una detallada historia clínica y unos test diagnósticos que demuestren la existencia de una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE. Es importante la recogida de síntomas, su inicio etc. así mismo la identificación del insecto, la morfología del mismo, el lugar de la picadura, si era urbano o rural, la época del año, la existencia de colmenas en cercanía, si dejó aguijón clavado o no, de tal manera que una picadura en una piscina en mayo o junio muy probablemente fuese un polistes. Los test diagnósticos incluyen unas pruebas cutáneas intradérmicas realizadas con concentraciones apropiadas de venenos de vespídeos o abeja; estas serían 0,1 -0,01 microgramos / ml para venenos de abeja o vespula y 0,1-1 para polistes, teniendo en cuenta que a concentraciones superiores hay falsos positivos, y a inferiores, falsos negativos; decir que hay posibilidad de hacerlos con veneno de abeja, de vespula, o de polistes. La determinación de IgE específica en suero (CAP), para veneno de abeja, vespula, polistes, Dolicóvespula, y con *Vespa crabro*; además en el caso de las avispa, diagnóstico molecular (*Pol d1* ,*Pol d5*, *Ves v1* y *Ves v5*).

Por último, decir que en determinadas circunstancias se puede producir un cuadro sintomático indistinguible de una RS alérgica sin serlo; esto ocurre cuando hay picaduras masivas, liberándose una gran cantidad de mediadores vasoactivos; otra circunstancia en la que puede suceder algo similar es en paciente afecto de Mastocitosis Sistémica, enfermedad de prevalencia muy baja; lo veremos más adelante en situaciones especiales.

1.4. Tratamiento

Lo primero que se debe hacer, en caso de picaduras, que dejan aguijón clavado, es intentar extraerlo, sin exprimirlo y alejarse del lugar, si hay colmenas cerca.

Las RL se pueden tratar de manera inmediata, aplicando compresas de agua fría, o hielo, en la zona de la picadura; en medio rural la aplicación de barro húmedo es un remedio extendido, y ciertamente exitoso, sobre todo si se trata de barro arcilloso, que como se sabe tiene acción antiinflamatoria. Como medicación, bajas dosis de corticoides orales, como Deflazacort 15 mgr, dos o tres días, y algún antihistamínico, suelen ser suficientes.

En paciente alérgico, que padece RS, por las picaduras, el tratamiento de elección es el etiológico, es decir la inmunoterapia con veneno puro del Himenóptero causante (IV). Las RL, no tienen indicación de este tipo de tratamiento.

Las reacciones sistémicas sin riesgo vital (urticarias) se pueden tratar de igual manera que las RL intensas, es decir con antihistamínicos y corticoides sistémicos durante varios días. En todas las demás RS, que cursen con riesgo vital, la primera medida es la administración de adrenalina. En la actualidad disponemos de un preparado comercial de adrenalina autoinyectable (0.3 ml, para adultos, y 0.15 ml para niños de menos de 30 kilos de peso), que se le suele recomendar al paciente, mientras se inicia el tratamiento inmunoterapico; el efecto es casi inmediato, dado que la administración es vía intramuscular. Con anterioridad a la existencia de estos dispositivos se recomendaba y adiestraba a los pacientes al uso de la adrenalina vía subcutánea, cuya eficacia, siempre fue buena, aunque el inicio del efecto terapéutico fuese de varios minutos más, pero también los efectos colaterales del fármaco en cuestión son menores por esta vía.

Tabla 4. Tratamiento de las Reacciones sistémicas.

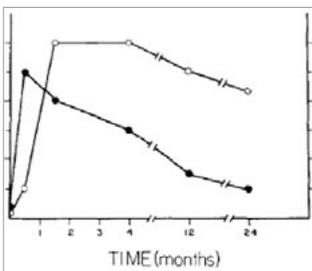
Tratamiento de las Reacciones sistémicas severas
1-Adrenalina: 0.3-0.5 c.c. i.m. , sbc. o en perfusión (1 ampolla en 250 c.c. de suero salino a 20-30 gotas/minuto).
2-Canalizar vía i.v. Fluido terapia, monitorización de constantes vitales, Posibles medidas de reanimación.
3- Hidrocortisona: 500 mg i.v. (diluidos)
4-Antihistamínico de acción rápida: dextroclorfeniramina 1 ampolla i.v

El tratamiento inmunoterapico específico con extracto veneno tiene una eficacia ampliamente demostrada, a medio y largo plazo disminuye la producción de IgE específica y aumenta la de anticuerpos IgG4 bloqueantes contra las proteínas del veneno; es el único tratamiento capaz de prevenir futuras RS. Y es conocido desde hace muchos años. En los años 30 se realizaron los primeros tratamientos inmunoterapicos, con extracto de cuerpo total de abejas, con resultados no demasiado alentadores (20) y fue en 1978 Lichtenstein, quien en la prestigiosa revista de medicina New England Journal Medicine, publicó un estudio definitivo en el que demuestra que la inmunoterapia con veneno de abeja (y también

algunos casos con veneno de avispa), prevenía en el 95% de los casos, la aparición de RS tras nuevas picaduras por estos himenópteros, frente al placebo que lo hacía en un 36%, o la inmunoterapia con extracto de cuerpo total de abeja, que lo hacía solo en el 42% de los pacientes tratados (21). En principio está indicado en los pacientes alérgicos que han padecido RS.

Los mecanismos por los que consigue este efecto terapéutico son varios; el primero que se investigó y demostró, fue la inducción de respuesta IgG (“Anticuerpos Bloqueantes”), así Lessof transfiriendo suero con niveles altos de anticuerpos IgG anti Fosfolipasa A2 de abeja, a pacientes alérgicos no vacunados, vió que no padecían ninguna reacción tras ser picados. (22) Hay muchos otros mecanismos, siendo el más importante tal vez la disminución de la respuesta IgE, llegando los pacientes en muchos de los casos a dejar de ser alérgicos al veneno (23,24).

Figura 1. Anticuerpos IgG e IgE (puntos negros) antifosfolipasa A2 de abeja como respuesta a la inmunoterapia con veneno de abeja.



El tratamiento inmunoterápico debe durar entre 3 y 5 años dependiendo de cada caso, realizándose mediante inyecciones mensuales subcutáneas, y siendo persistente el efecto terapéutico una vez cesado el mismo, según sabemos en la actualidad (25,26,27,28). Hoy día hay estudios de seguimiento que han demostrado que el efecto de la inmunoterapia con veneno de himenópteros es duradero y persistente, de tal manera que pasados 10 años de haber suspendido la vacuna, en el 90% de los casos no hay reacción sistémica tras picadura.(29)

En algún estudio realizado valorando la relación entre sensibilización a componentes del veneno de abeja y eficacia del tratamiento IV, se apreció que había cierta relación entre discreto aumento de IgE específica a Api m10 (Icarapina) y menor respuesta terapéutica.(30)

2. Manejo inicial en Atención Primaria

Aparte de recomendar o llevar a cabo el tratamiento sintomático en cada caso, se debe intentar conseguir la mayor información posible. Con una detallada historia clínica se puede ya sospechar el tipo de reacción, incluso de insecto causante.

El diagnóstico se completaría en una Unidad de Alergología, con la realización, como hemos visto de pruebas diagnósticas pertinentes ya comentadas.

La prescripción de Adrenalina autoinyectable en las RS, es la medida fundamental, dando al menos instrucciones mínimas acerca de su uso. Hay una serie de recomendaciones e informaciones que son útiles de realizar a los pacientes. La mayoría de las picaduras se producen entre los meses de abril y octubre. Estos insectos se ven atraídos por las fragancias de las flores, colonias, así como colores brillantes e intensos; se puede recomendar que, en caso de acudir estos pacientes a parques, jardines etc., eviten el uso de ropa de colores vivos (amarillo, rojo, naranja...) y de perfumes o colonias de olor intenso. Como ya se ha comentado avispa como los “terrizos” se ven atraídos por la comida, líquidos azucarados, zumos. Hay que procurar no acercarse a colmenas de abejas o colmenillas de polistas, o nidos subterráneos de vespulas. En las piscinas, tener la precaución de no caminar descalzos, por el riesgo de pisar estos insectos, sobre todo en los alrededores de las duchas, donde normalmente se acercan a beber. Un detalle importante es no hacer movimientos bruscos ni intentar espantarlas cuando están cerca, o se posan en alguna parte de nuestra anatomía, es mejor hacer movimientos leves.

Se puede recomendar repelentes de insectos, en población de riesgo, pueden tener cierta utilidad, aunque en este caso de los himenópteros, no hay estudios realizados al respecto.

3. Criterios de derivación

Siempre que se sospeche que un paciente que consulta por haber sido picado por una avispa o abeja, sea alérgico se debe consultar a un Alergólogo; esto sería siempre que haya habido una RS o una RL intensa.

Como he comentado anteriormente, en la mayoría de las RL ocasionadas por la picadura de estos insectos no hay un mecanismo alérgico subyacente; el veneno además de proteínas, auténticas responsables de que se desencadene producción

de IgE, contiene sustancias químicas vasoactivas como histamina, serotonina, y cininas en general, incluso alguna de sus proteínas degranulan directamente a los mastocitos, ocasionando una intensa reacción inflamatoria en el área de la picadura, pudiendo a veces llegar a ser extensa, incluso tanto como las RL producidas por mecanismo alérgico. En consecuencia, RL intensas se deben enviar a una Unidad de Alergología, y las que no lo sean podrían no derivarse.

Los pacientes que consultan por haber padecido RS, siempre deben ser estudiados en una Unidad de Alergología, con el fin de llegar a un diagnóstico, y al tratamiento más indicado, que normalmente sería una inmunoterapia con veneno del himenóptero responsable.

Es importante que cuando se derive un paciente para estudio alergológico, se le advierta acerca de la conveniencia de no tomar de medicación que pueda alterar el resultado de las pruebas cutáneas en días previos, sobretodo antihistamínicos, al menos en los 10 días antes; cualquier medicamento con acción antiinflamatoria, los corticosteroides desde luego, pero también los AINES puede disminuir la respuesta cutánea en la prueba, estos últimos además tienen una acción prolongada. Cualquier medicación psicótropa también nos puede alterar los resultados, aunque menos.

La realización de determinación analítica previa, se puede hacer (IgE total y específica a venenos), aunque normalmente en AP el diagnóstico molecular no está protocolizado para realizarse.

4. Manejo en una unidad de Alergología

Cuando se recibe un paciente con sospecha de alergia a veneno de himenópteros por haber padecido una reacción tras picadura se realiza un estudio alergológico, que empieza con detallada anamnesis sobre síntomas, cronología de los mismos, lugar y época de las picaduras, posible identificación del insecto por parte del paciente, y se continúa con test “in vivo” (pruebas cutáneas) e “in vitro” (determinación de IgE específica-CAP).

Las pruebas cutáneas mediante prick son de escasa utilidad en este caso, dando falsos negativos, en consecuencia, se hacen intradérmicas, empezando a concentraciones bajas (0,01-0,1 microgramos de veneno /ml). Los venenos disponibles en la actualidad, para estas pruebas, son abeja, vespula (mezcla de *V germanica* y *V vulgares*), y polistes (bien *P dominula* o mezcla de polistes).

La determinación de IgE específica -CAP se haría a abeja, *Polistes*, *Vespula*, y se puede hacer también a algún otro vespido (*Dolichovespula maculata* y *Vespa crabro*), también a bombus y hormiga (*Solenopsis Invicta*).

Esta protocolizada la determinación de Triptasa, mediador de los mastocitos, pues, aunque como veremos es extremadamente raro, puede existir la posibilidad de Mastocitosis, de lo que comentaré algo en el apartado siguiente.

Tras establecer el diagnóstico de RS por alergia a veneno de himenópteros, se indicaría tratamiento inmunoterapico, con dosis escalonadas del extracto veneno en cada caso. Es un tratamiento largo, que normalmente sobrepasa los 5 años. Se inicia por dosis bajas (pocos mcg el primer día, en dosis fraccionadas), con incrementos semanales, hasta llegar a los 100 mcg que es la dosis de mantenimiento, lo que puede conseguirse alrededor de los 2 meses. Antes las pautas eran más lentas por miedo a las reacciones; las RL con el tratamiento son frecuentes sobre todo en la fase de inicio, casi en el 20% de pacientes; también hay RS con el tratamiento inmunoterapico, más con el veneno de abeja (recordemos que la melitina degranula a los mastocitos) que con veneno de vespidos; en Málaga 2-3 % de media, mayormente con abeja, al fraccionar la dosis de mantenimiento en 50 mcg y a los 30-60 minutos otros 50 mcg, prácticamente no se aprecia estas reacciones. Suelen ser leves, prurito generalizado y muy rara vez eritema o urticaria. En algún caso raro de no eficacia del tratamiento se puede aumentar la dosis a 200 mcg mensuales.

Tras un periodo de años con inmunoterapia, normalmente 5 años, en pacientes que padecieron repicadura espontanea, sin RS, el tratamiento se suspende; en la inmensa mayoría de estos casos, la sensibilización al veneno ha disminuido, tanto en las pruebas cutáneas como en el CAP. En años sucesivos se suele revisar al paciente repitiendo el estudio, que suele mantenerse detectándose bajos niveles de sensibilización. En pacientes que no llegaron a padecer picadura espontanea, se puede hacer una repicadura provocada con insecto vivo, que es una buena manera de monitorizar el proceso de vacunación; esto se hace en situación de hospital de día, con el paciente monitorizado, y en mi experiencia el resultado es siempre bueno, procediéndose a concluir el tratamiento; en esto fuimos pioneros en Málaga, presentando un estudio de monitorización de la IV, en 1989 en Congreso de la Sociedad Europea de Alergia, en Berlín.

5. Situaciones especiales

La situación especial que tal vez nos encontremos en Alergología, en cuanto a esta patología con mayor frecuencia, sea los pacientes alérgicos a los dos vespídos prevalentes, vespída y polistes, mas raro, a vespídos y abeja. Tanto en uno como en otro, se realiza tratamiento con los dos; en el caso de VG y PD, una solución fácil es mezclar ambos venenos, usando menor cantidad de disolvente, consiguiendo así una mezcla de 50 mcg de cada vespído en 1 ml.

Otra situación es la de algún paciente alérgico a veneno de abeja, con factores de riesgo para padecer futuras picaduras, y que deja de tenerlos, por ejemplo, por cambiar de profesión o de ubicación domiciliaria; es el caso de vivir en el campo cerca de colmenas y ser agricultor y pasara vivir en una ciudad, cambiando de profesión. En este caso tal vez durante algún tiempo revisiones periódicas y nada más. En el caso de las avispas los factores de riesgo a padecer futuras picaduras no desaparecen tan fácilmente.

Otra situación especial es la Mastocitosis Sistémica (MS). Es una enfermedad muy rara, con una prevalencia incierta, pero de alrededor de 1-2 casos por 100.000 habitantes, y caracterizada por una anormal proliferación de mastocitos en tejidos de varios órganos entre ellos la piel y medula ósea, y que cursa con episodios desencadenados por masivas liberaciones de histamina y otros mediadores mastocitarios, lo que a veces se desencadena por picaduras de himenópteros (y otros como AINES). La Mastocitosis Cutánea (MC) es más frecuente, y bastante diferente. La MS casi en la mitad de los casos cursa sin síntomas (MSI, Mastocitosis Sistémica indolente), con crisis a veces por exposición a desencadenantes (picaduras de himenópteros, AINES...); hay MS agresiva, asociada a enfermedad hematológica, Leucemia Mastocitaria

En la MS se produce en muchos casos una mutación del gen que codifica una proteína constituyente del receptor Tirosin quinasa de las membranas celulares (KIT D816V9) y esto genera cambios en la proteína, responsable de aumento de proliferación celular y disminución de apoptosis. El tratamiento inmunoterapico en pacientes alérgicos al veneno, y afectos de MS , siempre fue un tema controvertido, porque la IV no es eficaz en muchas ocasiones.

Los síntomas más comunes en pacientes con MS son el dolor abdominal, dermografismo positivo y flushing.

En un estudio de seguimiento multicentrico llevado a cabo en toda Europa en un grupo de estudio (European Competence Network on Mastocytosis) sobre 1993 pacientes registrados, se comparo pacientes con MSI, o con mastocitosis Cutanea (MC) encontrando que la supervivencia en MSI era peor que en MC. Ademas en pacientes con ISM típica y biopsia positiva en medula osea, la enfermedad dejaba de ser latente, y en el 4,1 % progresaba. (33)

Se sospecha cuando hay estos episodios, y los valores séricos de triptasa están elevados (por encima de 20 ng/ml). El diagnóstico definitivo es la biopsia de medula ósea. La prevalencia es incierta, siendo en alguna estimación, de 50 casos por millón de habitantes y año, el continente europeo.

Y, por último, en rara ocasión hay paciente con RS tras picadura de insecto descrito como himenóptero, pero con estudio alergológico negativo; en estos casos hay que valorar la posibilidad de algún himenóptero no habitual, para el que no hay extractos disponibles para su diagnóstico ni in vivo ni in vitro; ya comenté anteriormente de la existencia de *Sceliphron spirifex*, y algún otro.

6. Bibliografía

- 1) MIRANDA, A. et al. (2015). En Manual de Alergología. 2ªed. GlaxoSmithKline.
- 2) KAGEY-SOBOTKA, A. et al (1976). «Allergy to insect sting: Phospholipase A2, the major allergen of honey bee venom», J Allergy Clin Immunol, pp. 57:29.
- 3) MIRANDA, A. (2021). «Alergia a las abejas, a las avispas y a otros insectos», en ZUBELDIA, JM., BAEZA, ML., CHIVATO, T., JAUREGUI, I., SENENT, CJ., (Editores), Libro de las Enfermedades Alérgicas de la Fundación BBVA. 2ª Edición. Fundación BBVA.
- 4) PEREZ-SANTOS, C. (1995). «Alergia a animales», Barcelona: IATROS Edición.
- 5) BLANCA, M. et al. (1991). «Determination of IgE antibodies to Polistes dominulus, Vespa germanica and Vespa crabro in sera of patients allergic to vespids», Allergy 46, pp. 109-14

- 6) MIRANDA, A., et al (1989). «Comparisson of the sensitivity between the three common vespids found in Europe», J Allergy Clin Immunol 83, pp.170 (A).
- 7) ÁVILA, J., et al (1989). «Allergy reactions to vespids. II. Study of the distributions of sensitivities and cross-reactivity to vespids frecuently encountered in Spain», Rev Esp Alergol Inmunol Clin 4, pp. 103-10.
- 8) Fernandez, S., et al (2007). «Anaphylaxis caused by Imported Reed Fire ant sting in Málaga,Spain», J Investigational Allergy clin Immunol 17(1), pp. 48-49.
- 9) AUKRUST, L., et al (1982). «Crossed Radioimmunolectrophoretic studies of Bee venom Allergens», Allergy 37, pp. 265.
- 10) HOFFMAN, D., SHIPMAN W. (1976). «Allergens in bee venom:separationand identification of the major allergens», J Allergy Clin Immunol 58, pp. 551.
- 11) BARBER, D., et al. (2021). «Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy», Allergy 76, pp. 3642-3658.
- 12) GARCÍA, J., et al (1988). «Crossreactivity between the three vespids found in Europe», Allergy 47 Supl.7, pp. 20(A).
- 13) TE PIAO KING, KOCHOUMAIN, L., LAM, T. (1987). «Immunochemical observations of Antigen 5 a major venom allergen of Hornets, Yellow Jackets and Wasps», Molecular Immunol 24, pp.857-63.
- 14) HOFFMAN, D. (1986). «Allergens in Hymenoptera venom, XVI: Studies of the structures and cross reativity of vespids venom Phospholipases», J Allergy Immunol 78, pp. 337-43.
- 15) MONSALVE, R., et al (2012). «Component –resolved diagnosis of vespid venom-allergic individuals:phospholipases and antigen 5 are necessary to identify *Vespula* or *Polistes* sensitization», Allergy 67, pp. 528-36.
- 16) MERTENS, S., AMLER, B., MOERSCHBACHER, M., AND BREHLER, R. (2010). «Cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the results of the basophil activation test in hymenoptera-venom allergy», Clin exp Allergy, pp.1-13.
- 17) REISMAN, R., MUELLER, U. (1984). «Studies of coexisting Honey bee and vespid venom sensitivity», J Allergy Clin Immunol 73, pp. 246-51.
- 18) MÜELLER, U. (1990) «Insect sting allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment», Stuttgart and New York: Gustav Fisher

- 19) CRUZ, S., et al (2012). «Report from the Hymenoptera Committee of Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology: Immunotherapy with Bumblebee venom», *J Investig Allergol Clin Immunol* 22, pp.372-92.
- 20) BENSON, R., SEMENOV H. (1930). «Allergy in its relation to bee sting», *J Allergy* 1, pp.1055.
- 21) HUNT, K., et al. (1978). «A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity», *N Engl J Med* 299, pp. 157.
- 22) LESSOF, M., SOBOTKA, A., LICHTENSTEIN L. (1978). «Effects of passive antibodies in bee venom anaphylaxis», *The Johns Hopkins Medical J* 142 (1), pp. 1-7
- 23) GOLDEN, D., et al. (1986). «Clinical and immunology observation in patients who stop immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 77, pp. 435-439.
- 24) REISMAN, R., LANTNER R. (1989). «Further observations of stopping venom immunotherapy: comparison of patients stopped because of fall in serum venom specific IgE to insignificants level, with patients stopped pre-matures by self choice», *J Allergy Clin Immunol* 83, pp. 1049-1053.
- 25) MIRANDA, A., et al. (1998). «Venom Immunotherapy Effectiveness after Discontinuing therapy», *J Allergy Clin Immunol* 101, pp. 141.
- 26) GOLDEN, D., et al. (1996). «Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years», *J Allergy Clin Immunol* 97, pp. 579-87.
- 27) GODEN, D., KAGEY-SOBOTKA, A., LICHTENSTEIN, L. (2000). «Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 105, pp. 385-9.
- 28) LERCH, E., MUELLER, U. (1998). «Long-term protection after stopping venom immunotherapy; result of re-sting in 200 patients», *J allergy Clin immunol* 101, pp. 606-12.
- 29) GODEN, D., KAGEY-SOBOTKA A., LICHTENSTEIN L. (2000). «Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 105, pp. 385-9.
- 30) FRICK, M., et al. (2016). «Predominant Ap m10 sensitization and risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 138, pp. 1663-71.
- 31) FERNANDEZ, J., et al. (1999). «Epidemiological study of the prevalence od allergy reaction to hymenoptera in a rural population mediterranean area», *Clin Exp Allergy* 29, pp.1069-74.

- 32) GOLDEN, D.(2009) «Insect allergy», En ADKINSON, JR N., BROCHNER, B., BUSSE, W., HOLGATE, S., LEMANSKE, JR R., SIMON, F. (editors). Middleton's Allergy Principles & Practice. 7th ed. San Louis: Mosby.
- 33) TRIZULJAK, J., et al. (2020). «Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by yhe update WHO classification», Allergy 75, pp. 1928-1938.