



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Medicina

Curso 2024/2025

INMUNOTERAPIA CON VENENO DE HIMENÓPTEROS

Autora: Ana Vega Bayón

Tutora: Alicia Armentia Medina

Cotutor: José Carlos García Ortiz

Departamento: Medicina, Dermatología y Toxicología



Valladolid, Mayo 2025

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
Antecedentes y situación actual	5
Objetivos del estudio.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
Diseño del estudio	10
Población a estudio.....	10
Variables del estudio y análisis estadístico.....	10
Aspectos éticos.....	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	18
Abandono de la ITVH	19
Falta de eficacia de la ITVH	19
Reacciones adversas con la ITVH	19
CONCLUSIONES.....	21
AGRADECIMIENTOS	21
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXOS	24

RESUMEN

Introducción:

Las reacciones sistémicas (RS) por alergia a veneno de himenópteros son poco frecuentes pero su importancia radica en su potencial gravedad. La inmunoterapia con veneno de himenópteros (ITVH) es el único tratamiento que potencialmente puede prevenirlas.

Objetivos:

Estudiar y analizar en nuestro medio el perfil de sensibilización de pacientes alérgicos a veneno de himenópteros, las características clínicas de las reacciones, la eficacia y las dificultades que aparecen en el manejo de la ITVH.

Material y Métodos:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. Se incluyeron los pacientes alérgicos a veneno de himenópteros remitidos a una consulta de la Unidad de Inmunoterapia del Hospital Universitario Rio Hortega durante el último año.

Resultados:

Se incluyó a 25 pacientes de 53.04 ± 17.54 años, 60% eran varones. La mayoría (88%) recordaban picaduras previas con el insecto implicado y no tenían enfermedades atópicas (68%). La mayoría tuvieron reacciones graves (56% de grado 3 y 16% de grado 4). El síntoma más frecuente fue la disnea (68%) y 36% tuvieron síntomas de hipotensión. Al comparar pacientes alérgicos a abeja y a avispas, resultó significativo el mayor número de casos de alergia a veneno de avispas ($p = 0,0007$); los pacientes alérgicos a abejas asociaron significativamente una mayor exposición profesional ($p = 0,001$) y un nivel más elevado de IgE específica ($p = 0,03$). La triptasa resultó elevada en dos pacientes, en uno se confirmó una mastocitosis sistémica y en el otro está pendiente de confirmar.

Durante el año de la administración de la ITVH, 24% sufrieron nuevas picaduras con el insecto implicado sin presentar RS, 2 pacientes se quedaron embarazadas (una continuó tolerándola, la otra decidió suspenderla) y 36% presentaron reacciones locales (RL) extensas.

Conclusiones:

La mayoría de las reacciones alérgicas por veneno de himenópteros son anafilaxias graves. En nuestro medio es más frecuente la alergia a veneno de avispas, pero la alergia profesional es más frecuente con veneno de abeja.

Debe solicitarse una triptasa sérica en todo paciente que ha sufrido una RS tras una picadura de insectos para descartar una posible mastocitosis sistémica.

La ITVH es un tratamiento seguro y eficaz para prevenir nuevas RS tras picaduras de himenópteros que debe administrarse en una Unidad de Inmunoterapia hospitalaria.

Palabras clave

Alergia, inmunoterapia, veneno de himenópteros, abeja, avispa.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y situación actual

Los himenópteros constituyen un orden de insectos de los más numerosos (en el mundo cerca de 160.000 especies y en la Península Ibérica en torno a 9.000. Dentro de este orden, hay un grupo llamado aculeata que se caracteriza porque el ovopositor de las hembras se transforma en un aguijón que clavan como mecanismo de defensa e inoculan el veneno contenido en su saco. A este orden pertenecen algunas hormigas, abejas y avispas, siendo las especies más peligrosas las que tienen un comportamiento social y forman colonias de cría atacando a las personas que se acercan a ellas. En España son relevantes como causa de alergia las siguientes especies (1):

1. Superfamilia Apoidea: la abeja de la miel (*Apis mellifera*) y de forma mucho más ocasional el abejorro común (*Bombus terrestris*, en trabajadores de invernaderos porque se emplean como insectos polinizadores).
En España, hay disponible inmunoterapia frente a *Apis mellifera*.
2. Superfamilia Vespoidea: avispas del género *Polistes*, *Vespula* y *Vespa* (Figura 1 y 2). En España no hay especies de hormigas venenosas, que sin embargo si existen en otros países (como las hormigas de fuego del género *Solenopsis*).
En España, hay disponible inmunoterapia frente a *Polistes dominula*, *Vespula spp* y *Vespa velutina* (avispa asiática).

Figura 1. Himenópteros con interés alergénico.

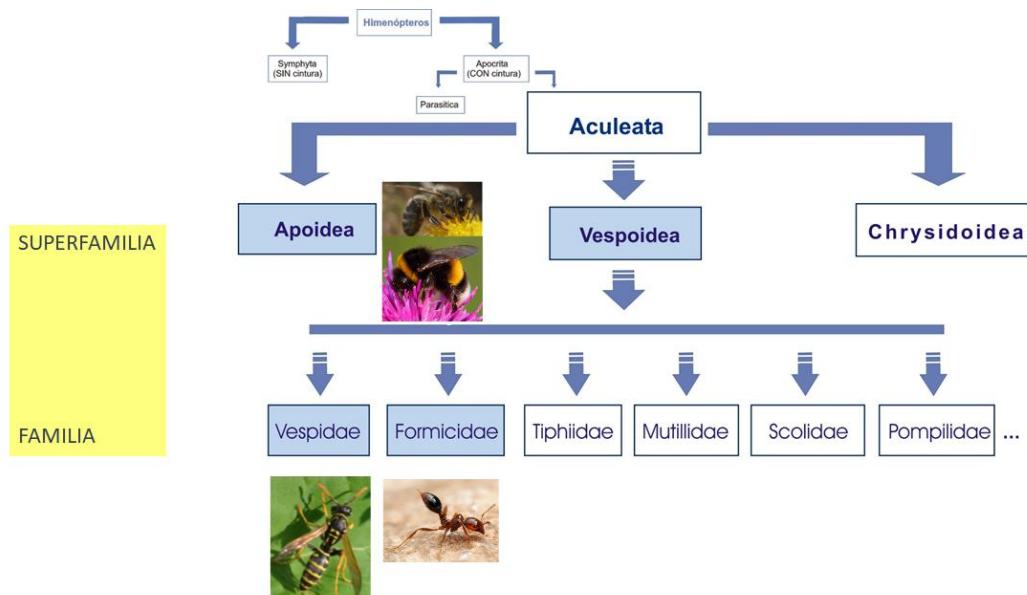
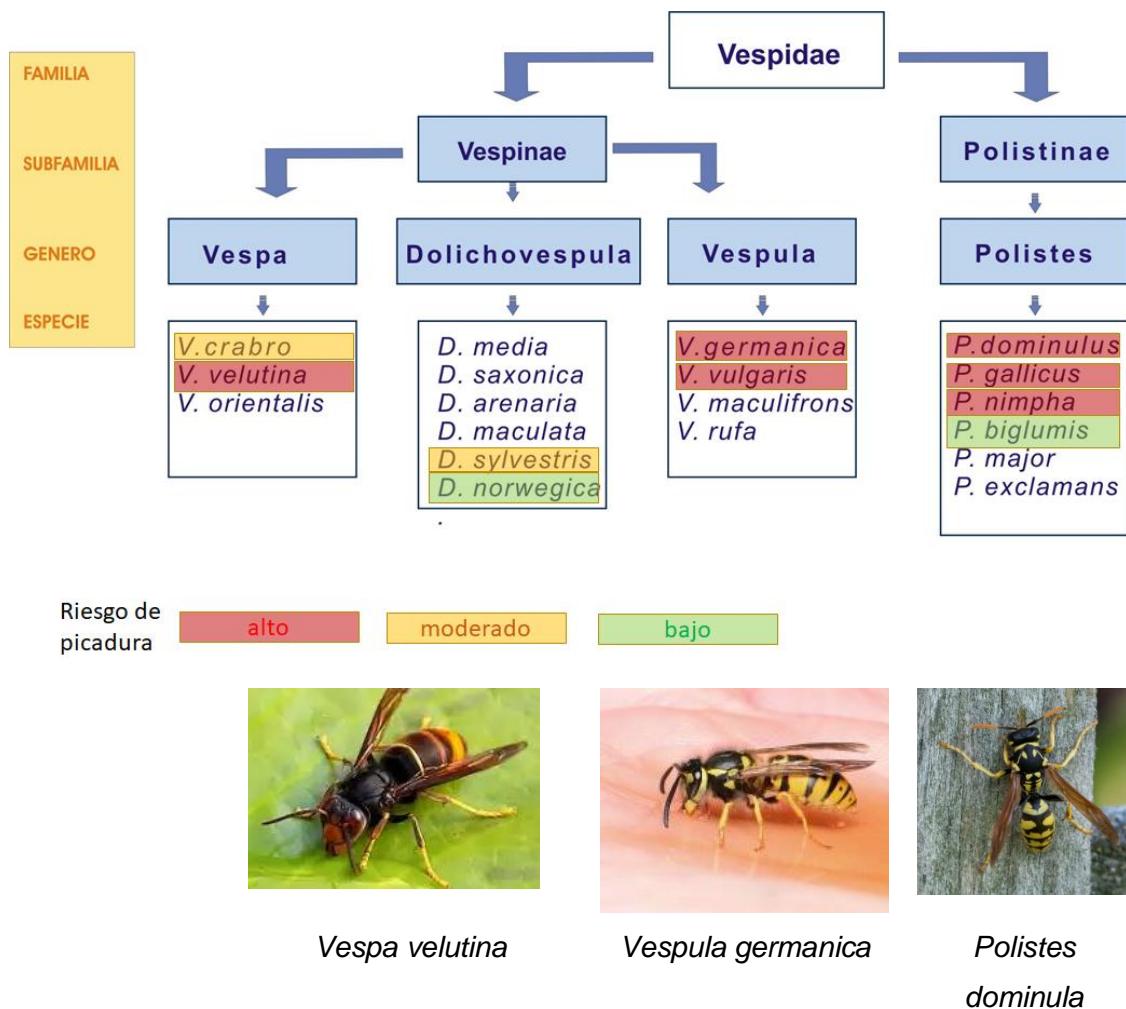


Figura 2. Véspidos con interés alergénico en España.



Clínica

Las manifestaciones clínicas por picadura de himenópteros son muy variadas: reacciones locales (RL, más o menos extensas), reacciones generalizadas o sistémicas (RS, que comprenden los clásicos síntomas de la anafilaxia con mayor o menor gravedad y reacciones tóxicas) y las reacciones atípicas (como la enfermedad del suero o la fiebre) (2).

Las RS por alergia a veneno de himenópteros son poco frecuentes en España, afectan al 2,3-2,8% de la población rural y representan 8,6-14,9% de las anafilaxias, pero su importancia radica en que su potencial mortalidad (3; 4).

Diagnóstico

El diagnóstico de la alergia al veneno de himenópteros se basa en dos parámetros: una historia clínica sugerente de una reacción alérgica tras una picadura y la demostración de IgE específica frente al veneno del himenóptero sospechoso (mediante una determinación analítica frente al veneno completo y a los alérgenos del mismo

disponibles y/o pruebas cutáneas). Además, debe solicitarse una triptasa sérica por la posibilidad de una mastocitosis sistémica asociada. (3; 5).

Tratamiento etiológico

La inmunoterapia hiposensibilizante consiste en la administración de dosis pequeñas y crecientes del material alergénico al que el paciente está sensibilizado, con el objetivo de disminuir los síntomas en posteriores exposiciones al agente causante de la sintomatología alérgica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que la inmunoterapia con alérgenos es el único tratamiento que puede modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas. Dentro de esta, la inmunoterapia con veneno de himenópteros (ITVH) es el modelo, dado su eficacia. Se administra mediante la inyección subcutánea de extractos alergénicos del veneno del insecto en la parte posterior del tercio medio del brazo y constituye el único tratamiento que puede prevenir nuevas RS en pacientes alérgicos al veneno con una eficacia del 77-84% de los pacientes tratados con veneno de abeja y del 91-96% de los que reciben veneno de véspidos (6).

Indicaciones de la ITVH (3; 6)

3. Pacientes de cualquier edad que hayan sufrido una RS, con afectación de varios órganos, tras la picadura de un himenóptero.
4. Adultos con RS exclusivamente cutánea altamente expuestos (apicultores, profesiones al aire libre...) o con mala calidad de vida.
5. Puede considerarse en niños con síntomas exclusivamente cutáneos, o pacientes con reacciones locales extensas si están altamente expuestos, tienen alta morbilidad, están alejados de atención sanitaria urgente o asocian con mala calidad de vida, aunque tienen un riesgo bajo de sufrir una reacción generalizada (10%).

No está recomendada la ITVH en pacientes que no han sufrido reacciones con picaduras (aunque estén sensibilizados, es decir tengan IgE específica frente al veneno) y en aquellos con reacciones inusuales o tóxicas.

Tipo de extractos y pautas

Los extractos alergénicos utilizados para la ITVH pueden acuosos (vacunas no modificadas cuya formulación final se caracteriza porque los alérgenos se presentan en un estado nativo, sin sufrir ningún tipo de tratamiento posterior), o depot (vacunas modificadas físicamente con hidróxido de aluminio). Su eficacia y tolerabilidad (posibles efectos adversos sistémicos) es similar con ambos extractos (6) y la posibilidad de cambiar de uno a otro en un día, en uno o en dos pasos, es una opción segura (7). Sin embargo, la toxicidad del aluminio a largo plazo (en ITVH de por vida) o a altas dosis

(de 200 µg) no ha sido evaluada por lo que en esos casos no se recomienda la ITVH depot con hidróxido de aluminio (6).

Durante la administración de la ITVH hay dos fases: inicio y mantenimiento.

Fase de inicio

Hasta alcanzar la dosis de 100 µg del veneno (equivalente a dos picaduras de abeja y a varias de véspidos). Si con esa dosis no están protegidos por haber presentado una nueva reacción o por riesgo de picaduras múltiples (como en apicultores), está indicado llegar a 200 µg. Dependiendo del tiempo de la fase de inicio, la inmunoterapia se denomina:

- Convencional (de 3-4 meses).
- Agrupada o cluster (de 2-4 semanas).
- Rápida o rush (de 1-3 días).

Cuanto más rápida sea la pauta antes se consigue la protección, sin embargo las pautas más rápidas asocian más RS aunque suelen ser leves (8-13).

Fase de mantenimiento

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 de 5 años. En los pacientes con riesgo de recidiva tras la suspensión de la ITVH (mastocitosis, pacientes con reacciones graves con la picadura, o que hayan sufrido reacciones con la ITVH) debe mantenerse de forma indefinida (6).

Dificultades asociadas a la ITVH

El manejo de la alergia al veneno de los himenópteros colleva ciertas dificultades. La aparición de sensibilizaciones a varios insectos, o la negatividad de los estudios obligan 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 ITVH en algunos pacientes supone también un reto para el alergólogo (3).

Por tanto, al tratarse la alergia al veneno de himenópteros de una patología potencialmente grave y de riesgo vital, consideramos de interés conocer el perfil de los pacientes que son tratados en nuestro medio, las características clínicas de las reacciones que presentan, el manejo y las dificultades en la administración de la ITVH, dado que es el único tratamiento eficaz que puede prevenir nuevas reacciones.

Objetivos del estudio

Objetivos generales

- Revisar aspectos generales de la alergia a veneno de himenópteros y las recomendaciones actuales en inmunoterapia frente a venenos.

Objetivos específicos

Estudiar y analizar en nuestro medio:

- El perfil de sensibilización a veneno de himenópteros.
- Las características clínicas de los pacientes que reciben ITVH.
- La eficacia observada en pacientes que hayan sufrido nuevas picaduras en el transcurso de la ITVH.
- Las dificultades que hayan aparecido en el manejo de la ITVH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal.

Población a estudio

Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes alérgicos a veneno de himenópteros (con RS tras la picadura de un himenóptero y con IgE específica y/o pruebas cutáneas positivas a venenos) que cumplían criterios de selección en el periodo a estudio mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos remitidos a la consulta de la Unidad de Inmunoterapia del Hospital Universitario Rio Hortega de uno de los 8 facultativos alergólogos de la Unidad, durante el último año (desde septiembre de 2023 a septiembre de 2024) y sin criterios de exclusión.

Variables del estudio y análisis estadístico

Se recogieron de forma protocolizada cerrada un total de 14 variables (ver Anexo I). Para valorar la gravedad de la reacción se usó la clasificación de Müller (Tabla 1) y para identificar a los pacientes con alta probabilidad de padecer un síndrome de activación mastocitaria clonal (SAMc) se aplicó el algoritmo de clonalidad publicado por la REMA (Red Española de Mastocitosis) (Tabla 2), en el que 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 (3).

Tabla 1. Clasificación de clínica de las reacciones sistémicas (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.

Tabla 2. Algoritmo REMA de predicción de clonalidad

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

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

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

Para la recogida de datos se accedió a las Historias Clínicas a través de los programas informáticos Jimena y SiClinica.

Los datos se recogieron y organizaron en una base de datos diseñada al efecto en el programa Excel. El análisis estadístico se ha realizado en los programas Excel y EpiData 3.1.

Las variables de distribución normal se describieron como media ± desviación estándar (DE). Para las variables cualitativas se realizaron tablas de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba Z de comparación de proporciones. Para comparar las medias de variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes. El nivel de significación se estableció en una $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Este trabajo se ha llevado a cabo de conformidad con todas las leyes y normativas aplicables, de acuerdo a los principios éticos internacionales, fundamentalmente la Declaración de Helsinki (versión Fortaleza, Brasil, 2013) y las Normas de Buena Práctica Clínica Epidemiológica de la ICH (International Conference of Harmonization).

En cuanto a la protección de datos y confidencialidad, los pacientes del estudio fueron identificados mediante un código y toda la información sobre sus datos se ha tratado de manera estrictamente confidencial considerando la ley de protección de datos actual (la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). El estudio se realizó según lo establecido en el correspondiente protocolo evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Valladolid.

Dado el carácter retrospectivo del estudio y la dificultad para acceder a los pacientes, se solicitó exención de la obtención de Consentimiento Informado.

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

RESULTADOS

En el último año, acudieron a una de las consultas de la Unidad de Inmunoterapia un total de 25 pacientes de entre 15 y 85 años, con una edad media de 53.04 ± 17.54 años de DE. La distribución por sexos fue de 15 varones (60%) y 9 mujeres (40%), 2 mujeres se quedaron embarazadas durante la fase de mantenimiento de la ITVH y 1 de ellas abandonó la inmunoterapia por este motivo. Además, otros 2 pacientes también decidieron abandonarla (un paciente de 85 años porque decidió dejar la apicultura y otro por dificultades en el trabajo). Residían en áreas urbanas 15 pacientes (60%) y 10 (40%) en áreas rurales. 9 (36%) tenían exposición profesional a abejas o avispas: 5 eran apicultores, 1 trabajaba en sistemas de riego en el campo, 1 en el mantenimiento de viñedos y otro en un gallinero. La mayoría recordaban picaduras previas con el insecto implicado sin presentar reacción sistémica (22, 88%) y no tenían enfermedades atópicas (17, 68%).

Con respecto a la clínica, el síntoma más frecuente fue la disnea (17, 68%), seguida de urticaria/angioedema (13, 52%, 2 pacientes tuvieron angioedema laríngeo) y síntomas de hipotensión (9, 36%). En cuanto a la gravedad de las reacciones, la distribución por grados según la clasificación de Müller fue: grado 1: 6 casos (24%), grado 2: 1 (4%), grado 3: 14 (56%) y grado 4: 4 (16%). La distribución de las reacciones según el score REMA y por orden de frecuencia fue: -4 (8, 32%), -2 (4, 16%), 4 (3, 12%), -1 (2, 8%) y 3, 5 y 7 (1, 4%), por tanto 6 pacientes tuvieron un score REMA ≥ 2 (24%). La estación en la que tuvieron la reacción fue principalmente en verano (16, 64%) seguido de la primavera (6, 24%) y del otoño (3, 12%). Uno de paciente tuvo reacciones en primavera y en verano.

La IgE específica a extracto de veneno completo y/o a componentes moleculares del mismo fue positiva para veneno de avispa en 23 pacientes (92%): 21 (84%) para *Vespula*, 19 (76%) a *Polistes* y 18 (72%) a ambos géneros (78.3% de los alérgicos a avispas). 10 (40%) pacientes fueron positivos a veneno de abeja y 3 pacientes (12%) tuvieron pruebas positivas a los 3 insectos. En casos de alergia a veneno a ambos géneros de avispas se realizaron pruebas cutáneas con veneno de ambos géneros a 4 pacientes resultando de nuevo positivas a ambos en 3 casos.

La triptasa resultó elevada en dos pacientes que por este motivo fueron derivados al Servicio de Hematología. Al primero, le realizaron biopsia de médula ósea (con infiltración por acumulos de mastocitos, >15 células), citometría de flujo que detectó 0,17% de mastocitos (CD117++, CD45++, FCRI+) de los cuales un 95% tuvo un fenotipo aberrante (CD25+, CD2+), y encontraron una mutación cKit pD816V en mastocitos,

confirmando el diagnóstico de mastocitosis sistémica. El segundo es un caso reciente y está pendiente de un aspirado medular para confirmar el diagnóstico de mastocitosis.

En base a las pruebas diagnósticas se pautó ITVH frente a veneno de avispa en 19 pacientes (9 solo para *Vespula*, 8 solo para *Polistes*, 2 para ambos géneros) y 6 para veneno de abeja. 3 pacientes abandonaron la ITVH, 2 antes de iniciarla y una paciente ya en dosis de mantenimiento porque se quedó embarazada y no quiso continuarla. No hubo ninguna RS con la ITVH. 9 pacientes (36%) presentaron RL extensas en el brazo donde se les administró la ITVH, pero repitiendo la dosis previamente tolerada, repartiendo la dosis entre ambos brazos, premedicando con antihistamínicos y aplicando frío local, consiguieron tolerar las dosis siguientes.

La tabla 3 muestra las características de los 25 pacientes diagnosticados de alergia a veneno de himenópteros y la tabla 4 las diferencias encontradas entre los pacientes alérgicos a veneno de himenópteros tratados con ITVH de avispa (*Vespula* y *Polistes*) y de abeja.

Tabla 3: Características clínicas de los 25 pacientes tratados con inmunoterapia a veneno de himenópteros (ITVH)

N	Sexo	Edad	Hábitat / profesión	Atopia	Picadura previa	Grado de	Score REMA	Síntoma	IgE específica / triptasa	Tolerancia	ITVH	Reacción con
1	M	35	Ur	Si	Si	3	-4	U, D	V: 1,47 / P: 0,12	-	V	RL e
2	M	74	Ur	-	Si	1	-4	U	V: 3,06 / P: 7,29	-	P	-
3	M	49	Ur	Si	Si	3	-4	U,D	P: 1,49 / V: 0,75	-	P	RL e
4	V	39	R, tubero	-	Si	3	-2	U,D	A: 6,4 P: 0,16	-	A	RL e
5	V	65	Ur	-	Si	3	-2	U,D	V: 11 / P: 9,76	-	V y P	RL e
6	V	69	R	-	Si	1	-1	C-C	V: 3,11 / P: 1,36 A: 1,88	-	V	RL e
7	V	43	Ur	-	-	2	-2	U, AE	V: 1,09 / P: 0,48	-	V	RL e
8	V	77	Ur	-	Si	4	+4	C-C	V: 34,4	Si	V	-
9	M	42	R apicalto r	Si	Si	3	-1	D	A: 67,6 V: 1,72 / P: 0,31	-	A	-
10	M	57	R	-	Si	3	-4	Cefalea, D, AE, GI	V: 1,15	-	V	-
11	M	72	Ur	-	Si	1	-4	U, AE	V: 4,92 A: 2,11	-	V	-
12	V	45	Ur	-	Si	3	+3	C-c, D	P: 1,87 / V: 0,69	-	P	RL e
13	M	63	Ur	-	Si	1	-4	C-c, U	P: 2,46 / V: 1,44	-	P	RL e
14	V	46	R apicalto r	Si	Si	3	+1	D, C-c	A: >100 P: 2,63 / V: 1,65	-	A	RL e
15	V	34	Ur gallinero	-	Si	3	+7	D, C-c, cefalea, c	P: 1,89 / V: 0,61 Triptasa: 23,7	Si	P	-
16	V	57	R, viñas	Si	Si	3	+1	D, AE	P: 6,19 / V: 2,08	Si	P	-
17	V	44	R	Si	Si	4	+4	D, C-c	P: 8,13 / V: 2,55	-	P	-
18	V	85	Ur apicalto r	Si	-	4	+4	D, G-I	A: 35	-	A	-
19	M	49	Ur	-	-	1	-4	U	V: 5,39 / P: 0,52	Si	V	-

2 0	V	5 4	R apiculito r	-	Si	3	-2	U, D	A: 26,6 P: 1,8 / V: 2,81	Si	A	-
2 1	V	7 8	R	-	Si	4	+5	C-c, D	V: 3,7 / P: 1,4 A: 1,16 Triptasa: 19	-	V	-
2 2	V	5 8	Ur	-	Si	1	-4	U	V: 15,2 / P: 1,15	Si	V	-
2 3	V	2 1	Ur	-	Si	3	+1	C-c, D, U, cefalea	P 1,47 / V 0,67	-	P y V	-
2 4	V	5 5	Ur apiculito r	-	Si	3	+1	D	A: 43,9	-	A	-
2 5	V	1 5	R	Si	Si	3	+1	D	A: 4,08 V: 1,76 / P: 1,96	-	P	-

V=varón, M=mujer; R=rural; Ur=urbano; AE=angioedema, C=conjuntivitis, U=urticaria, D=disnea, G-I= síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea o abdominalgia), C-C (síntomas cardiocirculatorios: hipotensión, mareo o síncope), A=Abeja, V= *Vespula*, P= *Polistes*; RLe= reacción local extensa (>10 cm de diámetro).

Tabla 4: Diferencias entre los 25 pacientes alérgicos a veneno de himenópteros tratados con inmunoterapia a veneno de himenópteros (ITVH) de avispa (*Vespula* o *Polistes*) y de abeja.

	ITVH de avispa	ITVH de abeja	p-valor
Número de pacientes	19 (76%)	6 (24%)	0,0007
Sexo varón	11 (57,9%)	5 (83,3%)	0,5 (n.s.)
Exposición profesional	3 (15,8%)	6 (100%)	0,0011
Grado reacción ≥3	14 (73,7%)	6 (100%)	0,4 (n.s.)
REMA ≥2	5 (26,3%)	1 (16,6%)	0,9 (n.s.)
IgE específica a veneno (kU/L)	6 ± 7,85	46,58 ± 33,02	0,0307

DISCUSIÓN

Este estudio recoge 25 casos de alergia a veneno de himenópteros que acudieron a una de las consultas la Unidad de Inmunoterapia a lo largo del último año. Se objetiva así que se trata de una patología poco frecuente pero no excepcional. La probabilidad de desarrollar reacciones alérgicas aumenta con el número de picaduras previas (14), lo que coincide con este estudio en el que el 88% de los pacientes recordaban picaduras previas. Sin embargo, a diferencia de otras alergias (como inhalantes o alimentos), la atopía no predispone a la alergia a venenos, en nuestra serie 32% de los pacientes tenían antecedentes atópicos.

La importancia de la alergia a veneno de himenópteros se debe fundamentalmente a su potencial gravedad. En esta serie la mayoría de los pacientes sufrieron RS graves (56 % de grado 3 y 16% de grado 4). En España, la incidencia de mortalidad por picadura de himenópteros se sitúa en torno al 0,08 por millón de habitantes y año (14). La primera causa de fallecimiento en pacientes alérgicos a veneno de himenópteros suele ser el shock a diferencia de otros agentes, como los alimentos en los que la primera causa es el broncoespasmo (14), o el edema laríngeo. En este estudio 68% de los pacientes asociaron disnea por broncoespasmo, 36% síntomas de hipotensión arterial y 8% edema laríngeo.

En nuestro medio, resultó significativa la mayor frecuencia de alergia a avispas que abeja. Sin embargo, los pacientes alérgicos a abejas asociaron significativamente una asociación profesional (principalmente apicultura) y una IgE específica frente al veneno más elevada.

Otro dato importante es que la aparición de una RS tras la picadura de un himenóptero puede ser la primera manifestación de una mastocitosis sistémica / síndrome de activación mastocitaria. En este trabajo 2 pacientes tuvieron una triptasa sérica elevada y 6 un score REMA igual o mayor de 2, indicativo de alto riesgo de síndrome de activación mastocitaria clonal en uno de los pacientes se confirmó una mastocitosis sistémica, el resto está pendiente de completar el estudio. Esto tiene relevancia porque de no haber sido estudiados por su alergia a venenos habrían pasado desapercibidos con un potencial riesgo de reacciones alérgicas/pseudoalérgicas graves por ejemplo tras la administración de relajantes musculares o antiinflamatorios no esteroideos.

La ITVH es el único tratamiento que potencialmente puede prevenir nuevas RS tras picaduras en pacientes alérgicos a veneno de himenópteros. Su manejo conlleva dificultades como: abandono de la ITVH, falta de eficacia o reacciones adversas tras su administración.

ABANDONO DE LA ITVH

La ITVH se debe mantener 5 años y en algunos casos toda la vida (p. ej en mastocitosis) lo que supone un esfuerzo para los pacientes (deben desplazarse al hospital, tras la administración esperar una hora, la vacuna de *Polistes* no es gratuita). En este estudio 3 pacientes abandonaron la ITVH: una mujer por quedarse embarazada (la indicación es no iniciar, pero si se puede continuar la ITVH si ya la estaba tolerando, pero la paciente prefirió suspenderla) y dos apicultores porque decidieron abandonar la apicultura y no vacunarse.

FALTA DE EFICACIA DE LA ITVH

La ITVH es eficaz en el 77-84% de los pacientes tratados con veneno de abeja y en el 91-96% de los que reciben veneno de véspidos (6; 15). Entre las posibles explicaciones para el mayor riesgo de fallo de la ITVH con veneno de abeja están:

1. Los pacientes alérgicos al veneno de abeja sufren un mayor número de picaduras (con frecuencia son apicultores).
2. La cantidad de veneno que recibe un paciente tras una picadura de abeja es mayor (50-100 µg) que la que recibe tras una picadura de avispa.
3. Alérgenos específicos del veneno de abeja: se ha sugerido que algún alérgeno, como Api m10, puede estar infrarrepresentado en algunos extractos comerciales. Además, en un estudio se observó que la sensibilización a Api m 4 se comporta como un biomarcador de mala tolerancia durante la fase de inicio de la ITVH.

La eficacia de la ITVH puede objetivarse mediante una prueba de repicadura controlada con el insecto implicado o tras la tolerancia de nuevas picaduras con dicho insecto. En este estudio, 6 pacientes sufrieron nuevas picaduras con el himenóptero implicado después de alcanzar dosis de mantenimiento con la ITVH y todos ellos las toleraron, sin sufrir una nueva RS, lo que demuestra la alta eficacia referida.

REACCIONES ADVERSAS CON LA ITVH

La administración de ITVH se considera una inmunoterapia de mayor riesgo por la posibilidad de una RS que pueden presentarse en el 6-20% de los pacientes (9). Los factores de riesgo incluyen (3; 9):

- Triptasa basal elevada: 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.
- Pautas de iniciación rápida y la ultrarrápida: La pauta convencional o pautas agrupadas de 9 semanas parecen asociar menos RS que las pautas rápidas ultrarrápidas.

- Fase de inicio: 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.
- ITVH con veneno de abeja: ha sido descrita como la variable independiente más influyente en la aparición de reacciones adversas.

En estos casos de RS con la ITVH la bajada de dosis con un aumento lento y progresivo de la misma y el uso de premedicación con antihistamínicos suelen bastar para conseguir la tolerancia. También hay casos aislados que han administrado omalizumab con buenos resultados. En la serie de casos estudiada no tuvimos RS, si RL extensas (diámetro mayor de 10 cm) en 36% de los pacientes, que desaparecieron al administrar las dosis siguientes tras repetir la última dosis tolerada, usar antihistamínicos como premedicación, frío local y repartir la dosis entre ambos brazos.

CONCLUSIONES

1. La mayoría de las reacciones alérgicas por veneno de himenópteros son anafilaxias graves.
2. En nuestro medio es más frecuente la alergia a veneno de avispas que a veneno de abeja, pero esta última conlleva un mayor riesgo de alergia profesional.
3. Debe solicitarse una triptasa sérica en todo paciente que ha sufrido una RS tras una picadura de himenópteros para descartar una posible mastocitosis sistémica.
4. La ITVH es un tratamiento seguro y muy eficaz para prevenir nuevas reacciones sistémicas tras picaduras de himenópteros.
5. En el manejo de la ITVH surgen dificultades que requieren de un manejo especializado en una Unidad de Inmunoterapia hospitalaria.

AGRADECIMIENTOS

Por su dedicación a la Dra. Alicia Armentia y al Dr José Carlos García-Ortiz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vega JM, Ortiz-Sánchez FJ, Martínez-Arcediano A, Castro L, Alfaya T, Carballada F, et al. Social wasps in Spain: the who and where. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022 Mar 1; 50 (2):58-64.
2. Marqués L, Alfaya T. Alergia al veneno de himenópteros: aspectos básicos y clínica. En: Dávila IJ, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM, editores. Tratado de alergología. Tomo II. 2^a edición. Madrid: Ergon; 2016: 1243-1247.
3. Comité de Alergia a Himenópteros de la SEAIC. Alergia a himenópteros. Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la sociedad española de alergología e inmunología clínica: actualización. En: Ruiz B, Alfaya T editores. Ergón, Madrid 2021.
4. Cardona V, Chivato T, Diéguez MC, Escudero C, Fernández V, Fernández M, et al. Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA 2022 [Internet]. Esmon Publicidad, S.A.; 2022 [citado 18 de abril de 2025]. Disponible en: <https://guiagalaxia.com/>
5. Vega A, Antolín D, Ruiz B. Diagnóstico y tratamiento de la alergia al veneno de himenópteros. En: Dávila IJ, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM, editores. Tratado de alergología. Tomo II. 2^a edición. Madrid: Ergon; 2016: 1249-1254.
6. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018 Apr; 73 (4):744-764.
7. Bilò MB, Martini M, Berra D, Scarpa A, Losappio L, Quercia O, et al. Hymenoptera Venom Immunotherapy: How to Safely Switch to the Same Venom From a Different Manufacturer. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Jun; 28(3):205-208.
8. Cadavid S, González T, Méndez P, Armisén M, Vidal C. A Clustered schedule for venom immunotherapy with a depot extract: reaching the target in 7 days. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023 Oct 16; 33(5):395-397.
9. Gutiérrez D, Moreno A, Fernández S, Domínguez C, Gálvez P, Alfaya 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: 366-373.
10. Pucci S, Ciccarelli F, De Pasquale T, Illuminati I, D'Alò S. Depot extracts for rush venom immunotherapy: A new therapeutic opportunity for Hymenoptera sting allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Sep; 121(3):376-377.
11. Cadavid S, González T, Méndez P, Armisén M, Vidal C. A Clustered schedule for venom immunotherapy with a depot extract: reaching the target in 7 days. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023 Oct 16; 33(5):395-397

12. Cerpes U, Art-Gradwohl L, Koch L, Schöffl C, Schadelbauer E, Laipold K et al. Accelerated 7-week outpatient up-dosing protocol with aluminium hydroxide adsorbed bee venom. EAACI congress. Hamburg. 9-11 June 2023.
13. Schrautzer C, Arzt-Gradwohl L, Bokanovic D, Schwarz I, Čerpes U, Koch L et al. A safe and efficient 7-week immunotherapy protocol with aluminum hydroxide adsorbed vespid venom. Allergy. 2020 Mar; 75(3):678-680.
14. Soriano V, Guspi R. Introducción y epidemiología de la alergia al veneno de himenópteros. En: Dávila IJ, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM, editores. Tratado de alergología. Tomo II. 2^a edición. Madrid: Ergon; 2016: 1237.
15. Ruëff F, Vos B, Elberink JO, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. Clin Exp Allergy. 2014; 44: 736-746.

ANEXOS

Anexo I RECOGIDA DE DATOS

INMUNOTERAPIA CON VENENO DE HIMENÓPTEROS

Iniciales Código

Fecha _____ / _____ / 2024

1. Sexo

Hombre Mujer

2. Edad _____

3. Hábitat

Urbano Semiurbano Rural

4. Exposición profesional

Si No

5. Atopia

Si No

6. Picaduras previas

Si No

7. Grado de reacción

I II III IV

8. Score REMA

- Síntomas**

 - Cutáneos / mucosas: prurito, urticaria, rubor, angioedema, rinitis, conjuntivitis
 - Respiratorios: disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia, disminución del PEF
 - Circulatorios: hipotensión, síncope, incontinencia
 - Gastrointestinales: abdominalgia, vómitos repetidos
 - Otros síntomas _____

10. IgE específica

Apis Vespula Polistes

11. Triptasa sérica

Normal Aumentada

12. Inmunoterapia (ITVH)

Apis Vespula Polistes

13. Tolerancia a picaduras tras ITVH

14. Reacción con ITVH

Local aumentada

Sistémica

INMUNOTERAPIA CON VENENO DE HIMENÓPTEROS



ANA VEGA BAYÓN
TUTORA: ALICIA ARMENTIA MEDINA
COTUTOR: JOSÉ CARLOS GARCÍA ORTIZ
ALERGIA HURH



VESPA VELUTINA



VESPULA GERMÁNICA



POLISTES DOMINULA



APIS MELLIFERA

1 INTRODUCCIÓN

- Las **reacciones sistémicas** (RS) por alergia a veneno de himenópteros son poco frecuentes pero su importancia radica en su potencial gravedad.
- La **inmunoterapia con veneno de himenópteros** es el único tratamiento que puede modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas, pues puede prevenir nuevas RS con una **eficacia** del 77-84% de los pacientes tratados con veneno de abeja y del 91-96% de los que reciben veneno de véspidos.

2 OBJETIVOS

- Objetivos generales

- Revisar aspectos generales de la alergia a veneno de himenópteros y las recomendaciones actuales en inmunoterapia frente a venenos.

- Objetivos específicos

Estudiar y analizar en nuestro medio:

- El perfil de sensibilización a veneno de himenópteros.
- Las características clínicas de las reacciones en los pacientes que reciben ITVH.
- La eficacia observada en pacientes que hayan sufrido nuevas picaduras en el transcurso de la ITVH.
- Las dificultades que hayan aparecido en el manejo de la ITVH.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

- Se realizó un **estudio observacional, descriptivo y transversal**.
- Se incluyeron **25 pacientes** alérgicos a veneno de himenópteros que cumplían criterios de selección en el periodo a estudio mediante un **muestreo no probabilístico** de casos consecutivos remitidos a una consulta de la Unidad de Inmunoterapia del HURH durante el último año.
- Se recogieron un total de **14 variables**.
- Para valorar la **gravedad de la reacción** se usó la **clasificación de Müller**.
- Para identificar a los pacientes con alta probabilidad de padecer un **síndrome de activación mastocitaria clonal** se aplicó el **algoritmo de clonalidad publicado por la REMA** (Red Española de Mastocitos).

4 RESULTADOS

	ITVH de avispa	ITVH de abeja	p-valor
Número de pacientes	19 (76%)	6 (24%)	0,0007
Sexo varón	11 (57,9%)	5 (83,3%)	0,5 (n.s.)
Exposición profesional	3 (15,8%)	6 (100%)	0,0011
Grado reacción ≥3	14 (73,7%)	6 (100%)	0,4 (n.s.)
REMA ≥2	5 (26,3%)	1 (16,6%)	0,9 (n.s.)
IgE específica a veneno (kU/L)	6 ± 7,85	46,58 ± 33,02	0,0307

Al comparar los pacientes tratados con inmunoterapia, se observaron resultados estadísticamente significativos en 3 variables:

- El **mayor número** de pacientes alérgicos a **avispa**.
- La **mayor exposición profesional** en pacientes alérgicos a veneno de **abeja**.
- El **mayor nivel de IgE** en pacientes alérgicos a **abeja**.

5 CONCLUSIONES

- La mayoría de las reacciones alérgicas por veneno de himenópteros son **anafilaxias graves**.
- En nuestro medio es más frecuente la alergia a veneno de **avispas**, pero la alergia profesional es más frecuente con veneno de **abeja**.
- Debe solicitarse una **triptasa sérica** en todo paciente que ha sufrido una RS tras una picadura de himenóptero para descartar una posible mastocitosis sistémica.
- La ITVH es un **tratamiento seguro y muy eficaz** para prevenir nuevas reacciones sistémicas tras picaduras de himenópteros.
- En el manejo de la ITVH surgen **dificultades** que requieren de un manejo especializado en una Unidad de Inmunoterapia hospitalaria.

6 BIBLIOGRAFÍA

