

Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la

Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

Alergia a himenópteros

Comité de Alergia a Himenópteros

Coordinador:	Arantza Vega Castro
Secretario:	Lluís Marqués Amat
Miembros:	Ana Alonso Llamazares
	Miquel Baltasar Drago
	Serfio Cruz Granados
	Gaspar Dalmau Duch
	Salvador Fernández Meléndez
	Javier Fernández Sánchez
	Remei Guspi Borí
	Alfonso Miranda Paéz
	Álvaro Moreno-Ancillo
	Fernando de la Torre Martínez
	Leticia Sánchez Morillas
	Víctor Soriano Gomis



seaic

Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

Alergia a himenópteros

Editores

Tomás Chivato Pérez

Presidente de la Sociedad Española
de Alergología e Inmunología Clínica

Ignacio Antepara Ercoreca

Vicepresidente de la Sociedad Española
de Alergología e Inmunología Clínica

Título original: Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Guía Alergia a himenópteros

© 2010, SEAIC

© 2010, Equalmás 5, S. L.

ISBN Guía Rinitis:

ISBN obra completa: 978-84-96989-28-3

Depósito legal:

Realizado por:

Equalmás 5, S. L.

Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14

28027 Madrid

<http://www.luzan5.es>



Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

Índice

Algoritmo básico: alergia a veneno de himenópteros	5
Alfonso Miranda, Arantza Vega	
Dificultades diagnósticas en la alergia al veneno de los himenópteros	13
Leticia Sánchez Morillas, Lluís Máques Amat	
Picaduras y mordeduras de invertebrados terrestres (insectos, arañas y ciempiés) y marinos (medusas y peces)	21
Víctor Soriano, Javier Fernández	
Reacciones adversas con inmunoterapia de veneno de himenópteros	27
Arantza Vega Castro	

Prólogo

Las abejas, las avispas y sus picaduras forman parte de nuestro entorno desde la más remota antigüedad. Se estima que el 10% de la población sufre una reacción adversa tras la picadura de himenópteros, aunque sólo una pequeña parte experimenta un cuadro generalizado grave que pueda poner en peligro su vida. Esto representa del 0,4 al 0,8% en niños y del 0,8 a 4% en adultos.

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 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 mantener la inmunoterapia en dosis y tiempo suficientes para lograr una protección mantenida. La aparición de sensibilizaciones a varios insectos, o la negatividad de los estudios, supone una dificultad añadida que obliga a utilizar técnicas más complejas para afinar el diagnóstico. Otras veces, la tolerancia a la inmunoterapia no es óptima, y se precisan cambios en pautas o pretratamientos que permitan continuarla durante el tiempo adecuado para obtener la protección del paciente.

El Comité de Himenópteros de la SEAIC ha elaborado una serie de algoritmos sobre alergia al veneno de los himenópteros que recogen estas dificultades. Esperamos que los alergólogos que se enfrenten a esta patología los encuentren de utilidad y les ayuden en la toma de decisiones.

Dra. Arantza Vega Castro
Coordinadora del Comité de Himenópteros de la Seaic

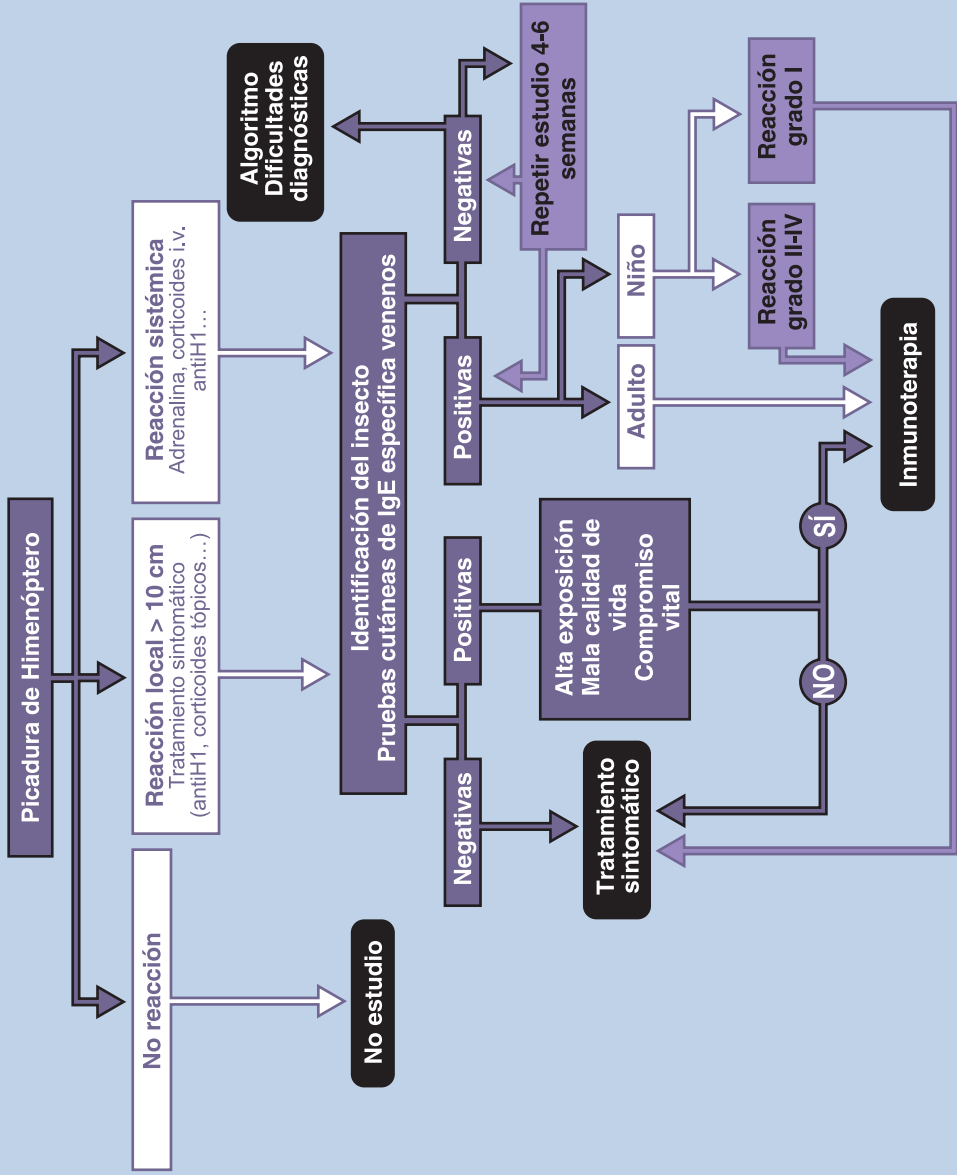
Algoritmo básico: alergia a veneno de himenópteros

Alfonso Miranda

Hospital Carlos Haya, Málaga

Arantza Vega

Hospital Universitario de Guadalajara



Himenópteros

Los himenópteros constituyen un orden de insectos en el que se incluyen fundamentalmente las avispas (superfamilia *Vespidae*), 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*), los *Polistes*, también conocidos como avispas papeleiras (la especie más frecuente es el *Polistes dominula*), y las *Vespulae*, vulgarmente conocidas como avispas terrizas, porque sus colmenas están bajo tierra^{1,2}. Más raramente, otras especies: avispon (*Vespa crabro*), *Schelifrom detilatorum*...

Clínica

- > **Reacción propia del veneno:** ante una picadura de un himenóptero se puede producir una lesión en el lugar de la picadura con eritema e inflamación de varios centímetros de diámetro (< 10 cm), así como un intenso dolor y prurito debido a las propiedades del veneno inyectado.
- > **Reacciones alérgicas:** entre un 3,5 y un 22% de la población general puede sufrir una reacción alérgica tras una picadura³, aunque sólo una pequeña parte de ellos experimentará un cuadro generalizado grave que ponga en peligro su vida.
 - **Reacción local extensa:** son mayores de 10 cm de diámetro. Alcanzan su máximo entre las 24 y las 48 horas, abarcando a veces dos articulaciones contiguas. Prevalencia entre 2,3 y 18,6%. Suelen repetir la misma clínica en caso de nuevas picaduras.
 - **Reacción sistémica:** Prevalencia del 0,4-0,8% en niños y del 0,8-4% en adultos, aumentando hasta el 42% entre apicultores. Son reacciones mediadas por IgE, que producen síntomas similares a otras reacciones alérgicas y que suelen aparecer desde unos minutos hasta horas. Se pueden clasificar clásicamente en 4 categorías⁴ según su gravedad:
 - Grado I. Urticaria generalizada, prurito, malestar, inquietud.
 - Grado II. Angioedema o reacciones anteriores más dos de las siguientes: constricción pulmonar, náuseas, diarreas, vértigo, dolor abdominal.
 - Grado III. Disnea, broncoespasmo, estridor o reacciones anteriores más dos de las siguientes: disfagia, disartria, ronquera, debilidad, confusión, miedo.
 - Grado IV. Reacciones anteriores más dos de las siguientes: hipotensión, colapso, inconsciencia, incontinencia de esfínteres, cianosis.

Riesgo de nuevas reacciones

El riesgo de padecer una reacción generalizada tras una nueva picadura depende de varios factores como son, entre otros, la edad, la gravedad de la reacción previa y la especie del insecto⁵.

Diagnóstico

Es necesaria una historia clínica de reacción tras la picadura de un himenóptero y demostrar la existencia de sensibilización al veneno mediante pruebas cutáneas y/o determinación de IgE específica in vitro⁶.

Historia clínica

Síntomas registrados tras la picadura. La identificación del insecto es importante de cara al tratamiento etiológico; existencia de colmenas, persistencia del aguijón, identificación de nidos, época de picadura (normalmente los *Polistes* viven desde primavera hasta primeros de agosto, las *Vespuiae* en verano y otoño).

Pruebas diagnósticas

Se recomienda dejar unas 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 cutáneas:** la prueba cutánea es el test diagnóstico de mayor utilidad. En intradermorreacción se utilizan concentraciones de 0,01-0,1 mg/ml para abejas y *Vespuiae* y hasta 1 mg/ml para *Polistes*^{7,8}. Hasta el 30% de los pacientes con reacción sistémica tras una picadura tienen pruebas cutáneas negativas⁹.
- > **IgE específica:** es positiva en un 5-10% de pruebas negativas. Según las recomendaciones de la Academia Europea⁸ es suficiente para llegar al diagnóstico el tener unas pruebas cutáneas positivas.

En los pacientes sensibilizados a más de un veneno, debe diferenciarse entre doble sensibilización o reactividad cruzada entre componentes de los distintos venenos.

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 a todos los venenos disponibles 1-2 meses después⁹.

Tratamiento

Lavar la herida con agua y jabón. Aplicar compresas frías o hielo.

Si la picadura es de abeja, debe retirarse el aguijón lo más rápidamente posible, sin presionar sobre el saco que contiene el veneno porque podríamos inocular una mayor cantidad del mismo.

En reacciones locales, el tratamiento se limita a medidas tópicas (hielo local, compresas frías...) y antihistamínicos. Pueden requerirse esteroides tópicos u orales a dosis bajas.

En las reacciones sistémicas, si la RS es cutánea, suelen ser suficientes los antihistamínicos orales o parenterales y corticoides.

Si se produce anafilaxia, la rapidez a la hora de administrar el tratamiento adecuado determinará la eficacia del mismo¹⁰. El tratamiento de elección es la adrenalina 1:1000 (1 mg/ml) vía intramuscular a la dosis de 0,01 ml/kg de peso hasta un máximo de 0,3-0,5 ml lo más precozmente posible, y el traslado a un centro médico para completar el tratamiento según los síntomas del 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 nos ayudan a prevenir el desarrollo de reacciones bifásicas o prolongadas.

Los pacientes tratados con betabloqueantes, incluso de administración tópica, pueden hacerse refractarios al tratamiento y precisar glucagón.

Estos pacientes deben ser instruidos, en el momento del alta, en el uso de adrenalina precargada con autoinyector¹¹. Éste se presenta en jeringa precargada de 0,15 mg de adrenalina para niños y de 0,30 mg para adultos.

Inmunoterapia

Hay cuatro factores importantes que determinan que un paciente sea candidato o no a inmunoterapia (IT) con veneno de himenópteros: el tipo de reacción sufrida tras la picadura, la sensibilización, la edad y el riesgo de exposición⁵.

Los pacientes sensibilizados tienen un riesgo diferente de presentar una reacción tras una nueva picadura, dependiendo de la reacción sufrida (tabla I). Así, una reacción local extensa o una cutánea generalizada en niños tiene menor

riesgo de sufrir una reacción sistémica en una próxima picadura que en un paciente que no ha presentado ninguna reacción, por lo que no estaría indicada la IT. Por el contrario, tanto los adultos como los niños que han sufrido reacciones sistémicas presentan un riesgo de un 40 y un 60%, respectivamente, de sufrir una nueva reacción sistémica, por lo que son candidatos a IT.

En caso de reacciones sistémicas leves, deben tenerse en cuenta otros factores, como son el riesgo de nuevas picaduras, aumentado en el caso de apicultores o sus familiares, o la merma, que el miedo a una nueva picadura puede provocar, en la calidad de vida del paciente. Los pacientes con reacciones locales extensas no son subsidiarios de IT, aunque puede plantearse en pacientes con alta morbilidad y/o baja calidad de vida¹².

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 eficacia del 98% para vespídos, y del 75-85% para abeja³. La eficacia disminuye si se usan dosis de 50 µg. En algunos pacientes es necesario llegar a dosis de 200 µg para obtener mayor protección frente a nuevas picaduras.

La duración del tratamiento también es un factor decisivo. Se recomienda una duración de 5 años completos¹³.

Tabla I. Riesgo de reacción sistémica con nuevas picaduras

Gravedad de la primera reacción	Edad	1-9 años (%)	10-20 años (%)
No reacción	Adultos	17	-
Local extensa	Todos	10	10
Cutánea	Niños	10	5
	Adultos	20	10
Sistémica	Niños	40	30
	Adultos	60	40

Bibliografía

1. Miranda A, Ávila J, García J, Terrados S, Carmona J, Vega J, et al. Estudio de los vespídos de la península ibérica. Relevancia alérgica y antigénica. Rev Esp Alergol Clin Inmunol. 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: 439-447.
4. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res.* 1966; 3: 331-333.
5. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 335-9.
6. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwiterovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 760-6.
7. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005; 60: 1339-1349.
8. Golden BK, Kagey-Sobotka, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein RM. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 897-901.
9. Ellis AK, Day JH. The role of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003; 3: 11-4.
10. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Müller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy.* 2005; 60: 1.459-1.470.
11. Golden DBK, Hamilton RG, Kelly D, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Lichtenstein LM. Venom immunotherapy for large local reactions to insect stings: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: S74.
12. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 385-390.
13. Vega A, Fiandor A, Miranda A, Armisén M, de la Torre Martínez F. Diagnóstico, profilaxis y tratamiento en alergia a veneno de himenópteros. En: Peláez Hernández A, Dávila González JJ, eds. *Tratado de alergología.* Madrid: 2007; 1277-91.

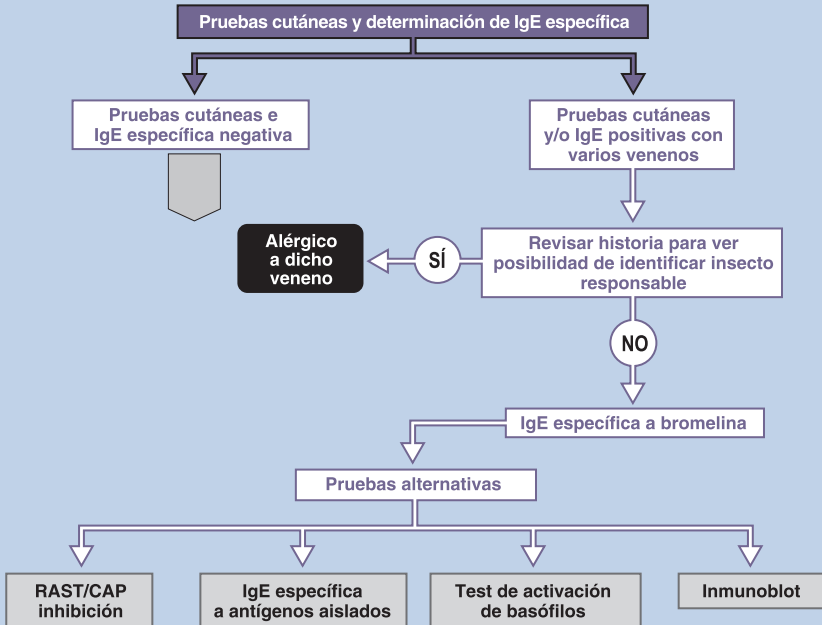
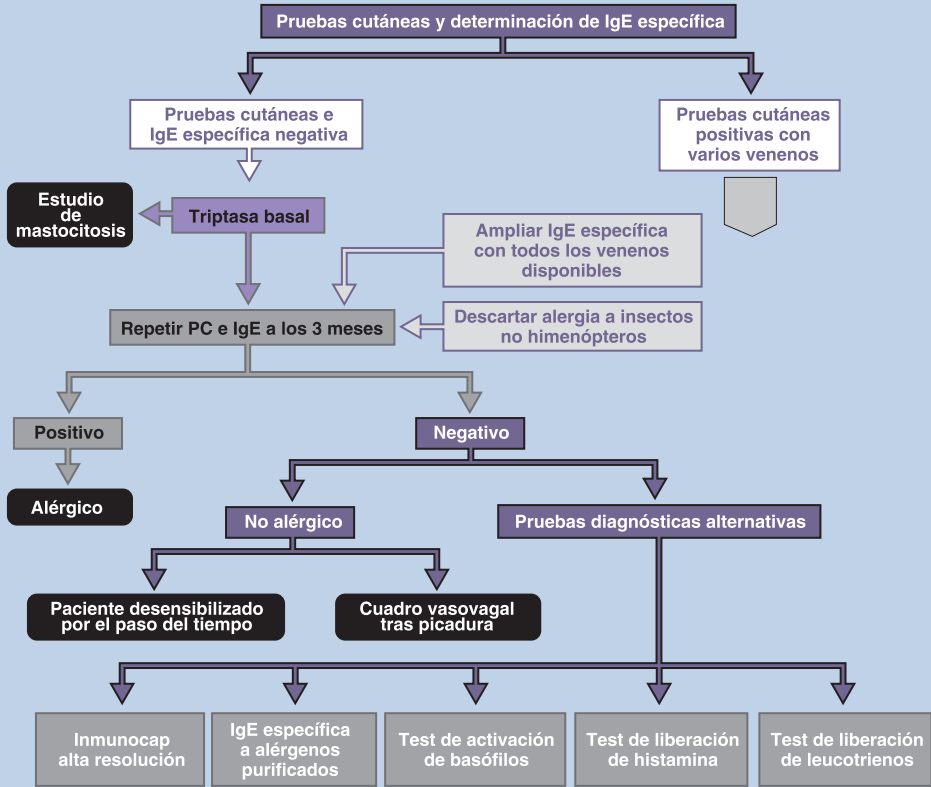
Dificultades diagnósticas en la alergia al veneno de los himenópteros

Leticia Sánchez Morillas

Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid

Lluís Marqués Amat

Hospital Santa María de Lleida



En la actualidad, la alergia al veneno de los himenópteros se basa en la aparición de una reacción sistémica tras la picadura de un himenóptero y la demostración de un mecanismo IgE medido mediante pruebas cutáneas y determinación de IgE específica frente al veneno del himenóptero implicado¹.

Como en casi todas las enfermedades, no todos los pacientes cumplen los criterios diagnósticos, por lo que surgen, en dichos casos, dificultades para llegar a un diagnóstico e instaurar un tratamiento.

En el caso de la alergia a veneno de himenópteros, podemos encontrarnos ante dos situaciones que pueden complicar nuestro diagnóstico:

Reacciones sistémicas con IgE específica negativa

Estamos ante un grupo de pacientes que puede llegar a ser hasta el 30%² con reacciones sistémicas con características de hipersensibilidad inmediata e IgE específica negativa³.

Ante esta situación hay que plantearse dos posibilidades⁴:

- > Que estemos ante una enfermedad no mediada por IgE como la mastocitosis; para descartarla, debemos realizar una determinación de triptasa basal.
- > Que sea un falso negativo, es decir, que el paciente tenga IgE específica a un veneno pero no hemos sido capaces de detectarlo por varias causas:
 - La picadura ha ocurrido hace menos de un mes, con lo cual estamos dentro del periodo refractario de 4-6 semanas que existe tras una reacción alérgica dentro del cual las pruebas cutáneas pueden ser negativas⁵.
 - No estamos testando el veneno correcto porque no sabemos el himenóptero responsable⁴.

Para intentar diagnosticar a estos pacientes, debemos repetir el estudio (pruebas cutáneas e IgE específica) tras un intervalo de 1-3 meses^{6,7}. En este segundo estudio, es importante ampliar la determinación de IgE específica a todos los venenos disponibles y descartar alergia a insectos no himenópteros⁴.

Si continuamos obteniendo una IgE específica negativa a todo lo testado, hay que contemplar la posibilidad de que el paciente pueda estar desensibilizado por el paso del tiempo, es decir: la reacción ha sido hace años y las pruebas cutáneas se han negativizado⁸. Además hay que rehistoriar al paciente para incidir más en la descripción del cuadro clínico presentado tras la picadura, y diferenciar una urticaria y/o anafilaxia de un cuadro vasovagal debido a la picadura⁴.

Finalmente contamos con pruebas diagnósticas alternativas, aunque hay que tener en cuenta el alto coste de la mayoría de ellas; por tanto, hoy en día se realizan en laboratorios especializados. Además, estas pruebas no están todavía estandarizadas y sólo tenemos datos parciales sobre su sensibilidad y especificidad. Podemos destacar dentro de éstas el CAP de alta resolución que puede detectar niveles más bajos de IgE, considerándose positivos niveles de IgE > 0,10 kU/l³; la determinación de IgE específica a alérgenos purificados que permite determinar la existencia de IgE específica para las diferentes proteínas contenidas en un extracto es una técnica compleja que básicamente se usa en investigación, aunque ya hay comercializados algunos antígenos, tanto de abeja como de *vespula* y *polistes*. Test de activación de basófilos utilizando como marcador el CD63⁹; finalmente, se puede realizar una repicadura controlada, método controvertido en la actualidad y no recomendado por la EAACI¹ por el riesgo de presentar una reacción severa, por su limitada sensibilidad, además de que su valor está limitado ya que depende de si conocemos el insecto que causó la reacción.

Ya para acabar, tanto si no disponemos de pruebas alternativas como si al realizarlas no se llega a un diagnóstico, siempre debemos observar al paciente realizando revisiones periódicas e instruirle en el uso de adrenalina precargada.

Pruebas cutáneas positivas a varios venenos

Estamos ante un grupo de pacientes que puede llegar a ser hasta el 50%¹⁰. Tras una reacción sistémica por una picadura de insecto, al realizarle el estudio, obtenemos pruebas cutáneas positivas a 2 o incluso 3 venenos testados; en estos casos, hay que intentar dilucidar si estamos ante una doble sensibilización o una reactividad cruzada⁴, algo trascendental a la hora de elegir la composición de la inmunoterapia⁸. En estos casos, si el paciente es capaz de identificar correctamente el insecto responsable de la reacción, habitualmente la inmunoterapia se realiza con el veneno de dicho insecto¹¹.

Podemos dividir las sensibilizaciones múltiples en 3 grupos^{8,12}:

- > Sensibilización a varias especies de la familia *Vespidae*.
 - *Vespula/Polistes*.
 - *Vespula/Vespa*.

Los alérgenos mayores entre los véspidos son la fosfolipasa A1, la hialuronidasa y el Ag 5. La reactividad cruzada es alta debido a la similitud alérgica y estructural de sus antígenos¹¹.

- > Sensibilidad a varias especies de la familia *Apidae*.
 - *Apis/Bombus*.

El alérgeno mayor de la abeja es la fosfolipasa A2 (*Api m1*), mientras que su componente más numeroso es la melitina (*Api m4*). El veneno de abeja posee 4 alérgenos: fosfolipasa A2, proteasa, hialuronidasa y fosfatasa ácida¹¹.

La fosfolipasa A2 de la abeja y del abeja son antigénicamente diferentes, por ello, no existe tanta reactividad cruzada entre ambas⁸.

- > Sensibilidad a *Vespidae* y *Apidae*.
 - *Apis/Vespidae*.
 - *Apis/Polistes*.
 - *Apis/Vespidae/Polistinae*.

La responsable de la reactividad cruzada entre ambas familias es la hialuronidasa, ya que ésta comparte hasta un 50% de identidad molecular⁸.

Hay que tener en cuenta en este caso que puede haber un reconocimiento por parte de la IgE de la porción glicosilada de las proteínas del veneno y parece que estos anticuerpos tienen escasa o nula significación clínica¹³.

Como hemos comentado antes, en estas situaciones es muy importante determinar si el paciente ha sido capaz de identificar el insecto responsable. En caso negativo, debemos intentar aclarar si estamos ante una reactividad cruzada o una doble o triple sensibilidad, algo fundamental si pensamos instaurar tratamiento con inmunoterapia. Para ello, existen unas pruebas alternativas aunque, como hemos comentado, son caras, no están estandarizadas y no están al alcance de todos los alergólogos.

Dentro de éstas, podemos destacar el RAST/CAP, inhibición que consiste en una modificación en la determinación de la IgE específica, de forma que se incluye una fase de inhibición inicial durante la cual el suero del paciente es incubado con extracto de veneno de ambas especies por separado^{8,14}; también se puede realizar una determinación de antígenos aislados (Advia Centauro®. InmunoCAP); al principio se utilizó el Ag 5 diagnosticando el 80% de los sueros, pero poco después se amplió la batería con la determinación de fosfolipasa A1 e hialuronidasa, llegando a un 95% de los diagnósticos¹⁵.

Al igual que en el caso de los pacientes con pruebas cutáneas e IgE específica negativa, cuando tenemos pruebas cutáneas positivas con varios venenos, podemos utilizar el test de activación de basófilos para diferenciar si estamos

ante una reactividad cruzada o una doble sensibilidad^{16,17,18}. Por último, se pueden realizar técnicas de inmunoblot que permiten determinar la existencia de IgE específica para diferentes proteínas de un extracto; es una técnica más compleja que el CAP^{4,19,20}.

Con cualquiera de las pruebas descritas podemos obtener tres posibles resultados: que exista una reactividad cruzada entre los diferentes venenos, por tanto, en este caso, optaremos por poner una inmunoterapia con el veneno causante de la sensibilización primaria; que exista una doble sensibilización, es decir, el paciente es alérgico a los 2 o 3 venenos testados, o que la prueba sea no concluyente. En los dos últimos casos, debemos optar por poner una doble o triple inmunoterapia.

En el caso de que el paciente tenga pruebas positivas a varios venenos y no tengamos a nuestra disposición ninguna de las pruebas alternativas, ante la duda deberíamos poner tratamiento con 2 o 3 venenos según los casos y siempre cada veneno por separado.

Tras instaurar tratamiento con inmunoterapia, debemos hacer controles anuales en los que realizaremos pruebas cutáneas y determinación de IgE específica. En los pacientes en los que se haya diagnosticado reactividad cruzada entre varios venenos y sólo reciba inmunoterapia con el veneno causante de la sensibilización primaria, en estos controles anuales debemos observar una disminución de la IgE, no sólo frente al veneno que estemos vacunando, sino al resto con el que presente reactividad cruzada, ya que, si no es así, debemos plantearnos que hay un error en el diagnóstico¹.

Bibliografía

1. Müller U, Mosbech H, editores. Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy*. 1993; 48: 37-46.
2. 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.
3. Soriano Gomis V. Dificultades diagnósticas en la alergia a veneno de himenópteros. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2006; suppl 2: 25-8.
4. Vega Castro A, Fiandor Román A, Miranda Páez A, Armisen Gil M, de la Torre Martínez F. Diagnóstico, profilaxis y tratamiento en alergia a veneno de himenópteros. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, eds. *Tratado de alergología*. Madrid: 2007; 1277-91.
5. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venoms skin test and Ig E determinations alter insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 183-4.

6. Reisman R. Insect sting allergy: the dilemma of the negative skin test reactor. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 781-2.
7. Golden D, Tracy J, Freeman T, Hoffman D for the Insect Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 495-8.
8. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005; 60: 1339-49.
9. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 1730-7.
10. Hamilton RG. Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4: 297-306.
11. Fernández S, Baltasar M. Inmunoterapia con himenópteros: doble sensibilización. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2008; 18: 73-5.
12. Marqués L. Hipersensibilidad a los insectos. En: *Alergológica 2005*; SEAC-Schering Plough eds, Madrid, Luzán ediciones: 2007; 283-97.
13. Hemmer W, Focke M, Kolaris D, Dalik I, Götz M, Jarrisch R. Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honey bee and yellow jacket venom. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 460-9.
14. Straumann F, Bucher C, Wüthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting Ig E antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000; 123: 268-74.
15. Petersen A, Gudmann P, Milvang-Gronager P, Morkeberg R, Bogestrand S, Linneberg A, et al. Performance evaluation of a specific Ig E assay developed for the ADVIA centaur® immunoassay system. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 882-92.
16. Eberlein B. Basophil activation test in the diagnosis of insect venom allergies. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 1633-4.
17. Scherer K, Bircher AJ, Heijnen IA. Diagnosis of stinging insect allergy: utility of cellular in-vitro tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9: 343-50.
18. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, de Clerck LS, Stevens WJ. Hymenoptera venom allergy: taking the sting out of difficult cases. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2007; 17: 357-60.
19. Pereira MC, Pedro E, Spinola A, Blanco M, Palma ML, Palma AG. Immunoblot studies in allergic patients to hymenoptera venom before and during immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005; 37: 273-8.
20. Santos MC, Carlos ML, Pedro E, Carlos AG. Laboratory diagnosis of hymenoptera venom allergy: comparative study between specific Ig E, western blot and allergen leukocyte stimulation (CAST). *Allergol Immunol* 2002; 34: 6-9.

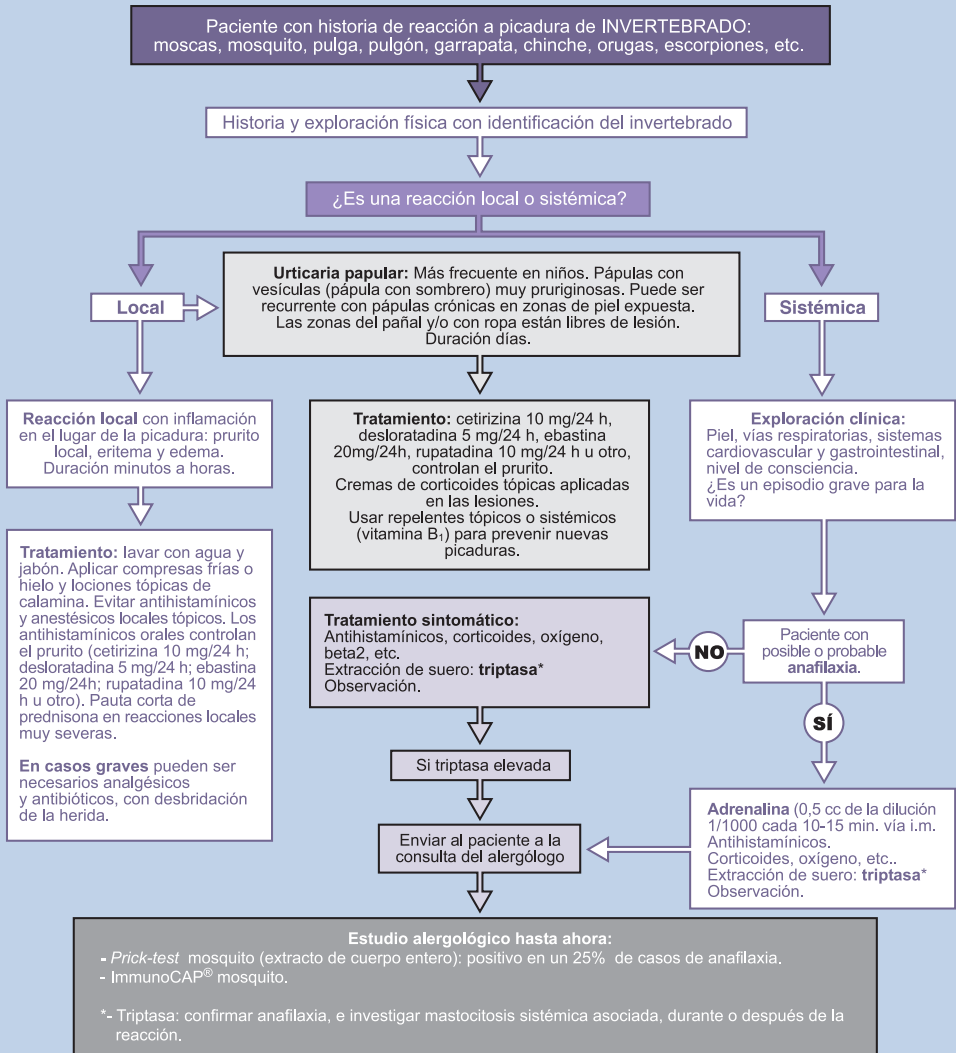
Picaduras y mordeduras
de invertebrados terrestres
(insectos, arañas
y ciempiés) y marinos
(medusas y peces)

Víctor Soriano

Hospital General Universitario de Alicante

Javier Fernández

Universidad Miguel Hernández de Elche



La **picadura** se define como la introducción de un apéndice o aguijón (abeja) en la piel, generalmente de tipo defensivo, mientras que la **mordedura** es la lesión cutánea producida por los apéndices bucales o cefálicos (arañas) de tipo agresivo o con el objeto de extraer sangre de la piel (mosquitos)¹.

Invertebrados terrestres

Los **invertebrados terrestres** que producen con más frecuencia este tipo de lesiones son los descritos en la tabla I¹.

Tabla I.

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>Chilopoda</i> (Ciempiés)	Escolopendra

Los tipos de reacciones más frecuentes son por:

Picadura de himenópteros²

Las picaduras de himenópteros se tratan en un algoritmo específico pero en resumen pueden ser:

- > **Locales:** habitualmente suelen ser una por insecto en las abejas y más de una en la avispas.
- > **Reacciones locales severas:** edema severo y extenso desde la zona de la picadura y que puede ser inmediato o tardío (de 6 a 24 horas).
- > **Reacciones sistémicas:**
 - Múltiples picaduras (una colmena): reacciones severas tóxicas similares a las reacciones anafilácticas por la histamina introducida (peligro con más de 20 picaduras, sobre todo en niños).
 - Una o varias picaduras que producen un reacción anafiláctica de leve a severa con *shock*.

Picaduras de dípteros³

Las picaduras de moscas y mosquitos suele ser extractivas de sangre con inoculación del veneno de la saliva.

- > *Reacciones locales*: la mayoría son leves con un punto central, y distribuidas por zonas expuestas, cara, brazos y piernas. Pueden ser múltiples.
- > *Reacciones sistémicas*: muy raras, de tipo urticaria generalizada.

Picadura de lepidópteros^{4,5}

Las picaduras de orugas suelen ser por contacto directo o por dispersión en el aire de fragmentos urticariantes desde los árboles que las contienen como, por ejemplo, la procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*). Además, suelen ser reacciones pruriginosas que luego se hacen maculopapulosas por el rascado.

Picaduras de escorpiones⁶

El más común es el *Buthus occitanus*, distribuido por toda la península.

- > *Reacciones locales*: 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 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 lo-corregional progresivo.
- > *Reacciones sistémicas*: a veces se presentan síntomas generales entre pocos minutos y una hora, con efectos serotoninérgicos y neurotóxicos de forma excepcional.

Mordeduras de arañas⁷

La composición del veneno de las arañas tiene componentes hemolíticos, proteolíticos y neurotóxicos.

- > *Reacciones locales*: la mayoría de las especies distribuidas por España sólo suelen causar dolor y molestias locales. Y sólo la *Latrodectus tredecimguttatus* o viuda negra puede producir una toxicidad sistémica neurotóxica y espasmódica en niños y ancianos.

Mordeduras de garrapatas⁸

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

- > *Reacciones locales*: las reacciones más habituales suelen ser de dolor local donde sigue aferrada la garrapata. Si no se extrae, pueden parecer cuadros de tipo anafiláctico o de parálisis tóxica.

Mordeduras de escolopendras⁹

Son los ciempiés, dentro de los artrópodos, los más venenosos, escurridizos y agresivos al tratar de manipularlos. Se encuentran esparcidos por todo el mundo, menos en los lugares fríos. Se les puede encontrar entre la corteza, madera y debajo de piedras. Las escolopendras inyectan veneno desde un par de "uñas" o colmillos en su zona bucal.

- > *Reacciones locales*: sus mordeduras son dolorosas, con dos punciones hemorrágicas, edema e inflamación local y, en ocasiones, necrosis en el área afectada, con dolor intenso.

En las reacciones por invertebrados es muy importante:

- > Identificar el invertebrado directamente (tabla II).
- > Identificar el invertebrado por el tipo de reacción (tabla III).

Tabla II. 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 III. Identificación del invertebrado terrestre por el tipo de reacción

Habitualmente reacciones locales

- > Dípteros: moscas y mosquitos: picaduras múltiples con punto central.
- > Lepidópteros: orugas: lesiones urticariantes diseminadas en zonas expuestas sin contacto claro con un animal.
- > 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 y único. 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.

Reacciones locales, edema severo y/o anafilaxia

- > Himenópteros: abejas, avispas, etc.: comprobar que no ha dejado aguijón (abeja). Picaduras múltiples por colonias.

Animales marinos

Los principales **animales marinos** que producen **picaduras** son las **medusas** y las **rayas**¹⁰.

Picaduras de las medusas

Los nematocistos (órganos con aguijón) de los tentáculos que cuelgan del cuerpo tienen sustancias urticariantes que, al contacto con la piel, producen un eritema habitualmente longitudinal muy doloroso, eritematoso, vesiculoso y, a veces, hemorrágico que se puede tratar de forma local. Muy rara vez presenta síntomas generales de toxicidad como náuseas, cefaleas, dolores y espasmos musculares, sudoración, alteraciones del ritmo cardiaco y dolor torácico de tipo pleurítico.

Picaduras de rayas

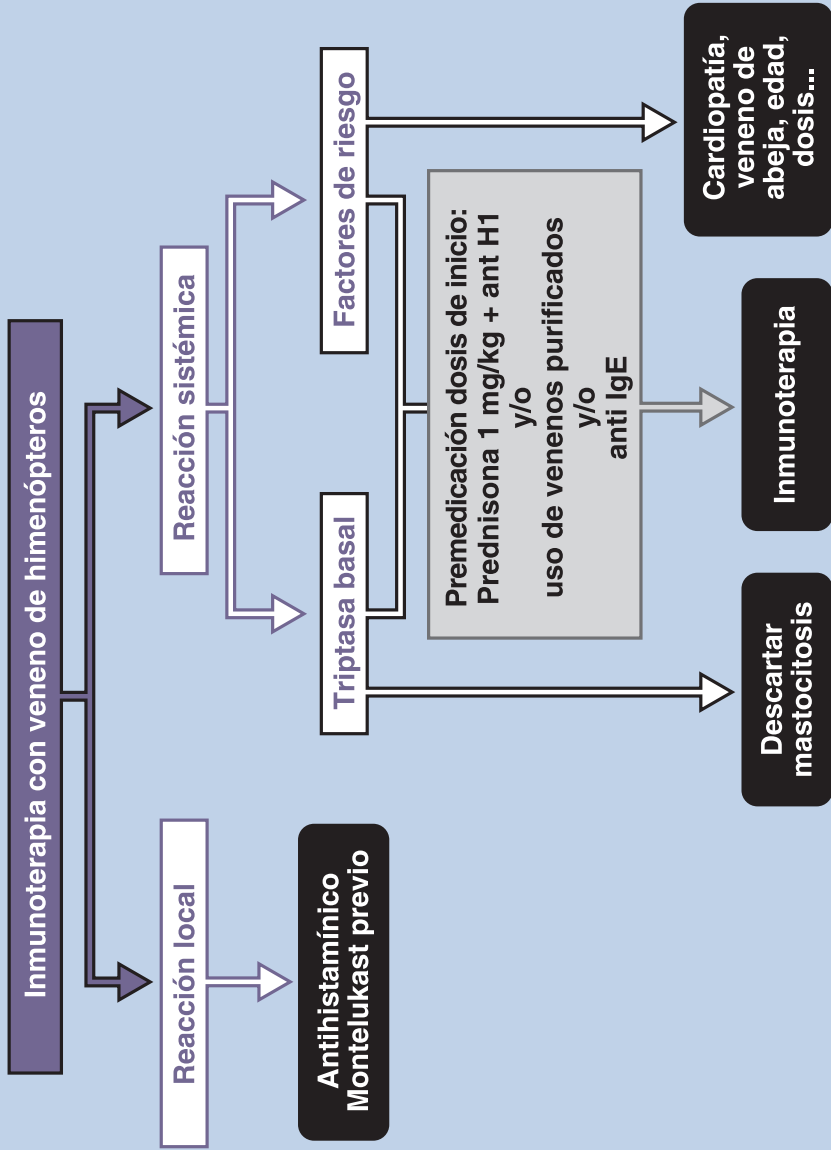
La picadura de la espina de la raya, localizada en el dorso de la cola, suele clavarse al pisarlas en el pie o en la pierna. Produce un fuerte dolor local que, a veces, se extiende por toda la extremidad y que suele ir acompañado de síncope. Las heridas suelen ser profundas, grandes, con edema, tumefacción, sangrado abundante.

Bibliografía

1. Mordeduras y picaduras venenosas. En: Eds. Beers MH and Berkow R. El manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10.^a ed. Madrid: Ediciones Harcourt SA; 1999.
2. <http://www.uptodate.com>. Insect bites. Mariana C Castells. Last updated, October, 2009.
3. Peng Z, Simons FE. Advances in mosquito allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7: 350-4.
4. Hossler EW. Caterpillars and moths: Part I. Dermatologic manifestations of encounters with Lepidoptera. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 1-10.
5. Hossler EW. Caterpillars and moths: Part II. Dermatologic manifestations of encounters with Lepidoptera. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 13-28.
6. Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Trop*. 2008; 107: 71-9.
7. Vetter RS, Isbister GK. Medical aspects of spider bites. *Annu Rev Entomol*. 2008; 53: 409-29.
8. Kolb A, Needham GR, Neyman KM, High WA. Bedbugs. *Dermatol Ther*. 2009; 22: 347-52.
9. Klotz JH, Klotz SA, Pinnas JL. Animal bites and stings with anaphylactic potential. *J Emerg Med*. 2009; 36: 148-56.
10. Haddad V Jr, Lupi O, Lonza JP, Tyring SK. Tropical dermatology: marine and aquatic dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 733-50.

Reacciones adversas con inmunoterapia de veneno de himenópteros

Dra. Arantza Vega Castro
Hospital Universitario de Guadalajara



Factores de riesgo

Se estima que entre el 12 y el 20% de los pacientes pueden presentar reacciones sistémicas (RS) con la inmunoterapia (IT) de veneno de himenópteros^{1,2}. De ellas, sólo el 6-8% necesita tratamiento². 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 incidencia de reacciones adversas es mayor en las pautas ultrarrápidas^{2,3}.
- > **Dosis.** Las reacciones son mayores en la fase de inicio que en la de mantenimiento. Las reacciones se asocian a dosis de entre 1 y 50 µg. Las dosis con mayor riesgo de producir RS son las de 40-60 µg².
- > **Tipo de veneno.** La IT con veneno de abeja tiene más fallos de tratamiento, más reacciones sistémicas con inmunoterapia y más recaídas tras su suspensión^{4,5}. Esto se corrobora en otros estudios. 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 acuosos⁶.

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 pacientes⁶. Debe tenerse precaución con niveles de triptasa basal > 8 µg/l^{7,8}.

3. Mastocitosis

Está descrito que los pacientes con mastocitosis presentan un mayor número de reacciones sistémicas con IT⁹ y que ésta debe mantenerse de por vida, ya que se han comunicado casos de muerte por picadura tras su suspensión. Una reacción alérgica grave tras picadura de himenóptero puede ser una manifestación clínica de una mastocitosis sistémica subyacente¹⁰. En pacientes con mastocitosis, la anafilaxia tras picadura de himenópteros puede ser la primera manifestación de la enfermedad y el tratamiento con inmunoterapia puede producir un 29% de reacciones sistémicas¹¹.

4. Factores relacionados con el uso de medicación concomitante

Parece existir una asociación entre patología cardiovascular previa y reacción sistémica con IT de veneno de himenópteros³ más que con el uso de ciertos fármacos.

- > **Betabloqueantes.** Su uso no se relaciona con reacciones más graves ni con una mayor frecuencia de RS secundarias a IT, pero sí con una menor respuesta al tratamiento. Se aconseja suspenderlos 24-48 horas antes de la IT.
- > **IECA (inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina).** Se han relacionado con el aumento de reacciones sistémicas por IT, y se ha preconizado suspender su uso 24 horas antes de cada dosis. Hay estudios que no encuentran asociación entre la toma de IECA y la existencia de RS durante la IT^{12,13}.

Pretratamientos

Puede usarse pretratamiento con diversos fármacos.

- > **Antihistamínicos H₁.** Los antihistamínicos H₁ han demostrado en diversos estudios su eficacia en la reducción de RL y de urticaria. No parecen influir en la aparición de RS más graves. Deben iniciarse 1-2 días antes del inicio de la inmunoterapia y mantenerse hasta que se hayan tolerado 3 dosis de mantenimiento¹⁴⁻¹⁶.
- > **Antihistamínicos H₂.** Los anti-H₂ se han usado también como pretratamiento. Hay algún estudio que evidencia su ausencia de eficacia e incluso asocia su uso con un mayor número de reacciones sistémicas.
- > **Montelukast.** El pretratamiento con montelukast es capaz de disminuir la incidencia de reacciones locales¹⁷.
- > **Corticoides.** El uso asociado de antihistamínicos + corticoides previo a las dosis de IT se ha empleado para aumentar la tolerancia en pacientes con mastocitosis.
- > **Omalizumab.** Se ha administrado en pacientes con reacciones sistémicas por IT para mejorar la tolerancia a ésta última –con buenos resultados– en dosis más altas que las usadas en el tratamiento del asma^{18,19}. Hay pocos estudios y algún caso en el que no ha resultado eficaz²⁰.

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 tolerancia¹¹ y disminuye las reacciones tanto locales extensas como sistémicas²¹.

Bibliografía

1. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study III: Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 86: 775-780.
2. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy.* 2000; 55: 1005-1010.
3. Rueff F, Przybilla B, Biló M-B, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe side effects during the build-up phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase concentration and other concurrent clinical variables. A study of the EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 105-111.
4. Gorska L, Chelminska M, Kuziemski K, Skrzypski M, Niedożytko 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: 241-245.
5. Müller UH, Hebling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 89: 529-535.
6. 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: 151-158.
7. Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymnaski W, Mroczo B, Szmitkowski M. Basal serum tryptase level correlates with severity of Hymenoptera sting and age. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17: 65-69
8. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U. Elevated 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.
9. 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: 226-232.
10. Bonadonna P, Zanotti R, Caruso B, Castellani L, Perbellini O, Colarossi S, et al. Allergen specific immunotherapy is safe and effective in patients with systemic mastocytosis and Hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 256-257.
11. González de Olano D, Álvarez I, Esteban MI, Sánchez L, Alonso MD, 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: 519-526.
12. Stumpf JL, Shehab N, Patel AC. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 699-703.
13. White KM, England RW. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 426-430.
14. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Müller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy.* 2005; 60: 1459-1470.
15. 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(5): 1.001-1.007.
16. Reimers A, Y. Hari, and U. Muller, 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.

17. 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.
18. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy.* 2007; 62: 963-964.
19. Kontou Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy.* 2008; 63: 376-378.
20. Soriano V, González P, Niveiro E. Failure of omalizumab treatment after recurrent systemic reactions to bee-venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008; 18:225-256.
21. Bilo BM, Severino M, Cila 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.

