

# HIPERSENSIBILIDAD A VENENO DE HIMENÓPTEROS

S Nevot Falcó, L Ferré Ybarz

Althaia. Xarxa Hospitalària i Universitària de Manresa. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Nevot Falcó S, Ferré Ybarz L. Hipersensibilidad a veneno de himenópteros. Protoc diagn ter pediatr. 2013;1:135-44

## INTRODUCCIÓN

Las picaduras de himenópteros (abejas y avispas) habitualmente originan reacciones cutáneas en forma de eritema, dolor y calor que se resuelven en poco tiempo con o sin tratamiento. Los pacientes alérgicos al veneno de himenópteros pueden presentar una gran variedad de síntomas tras la picadura, que van desde reacciones locales hasta reacciones generalizadas de diferente intensidad (anafilaxia) y que, en algunos casos, pueden llegar a comprometer la vida del niño.

La prevalencia de las reacciones alérgicas por picaduras de himenópteros varía del 2,3 al 26,4% de la población general según diferentes estudios. Afortunadamente, solamente entre el 0,4 y el 0,8% de las reacciones en niños serían de carácter sistémico. La mortalidad por picaduras de abejas y avispas se estima en 0,4 por millón de habitantes/año. La frecuencia de sensibilización asintomática oscila entre el 16,4 y el 28,5% de la población general, no existiendo en la actualidad datos de sensibilización asintomática en población pediátrica.

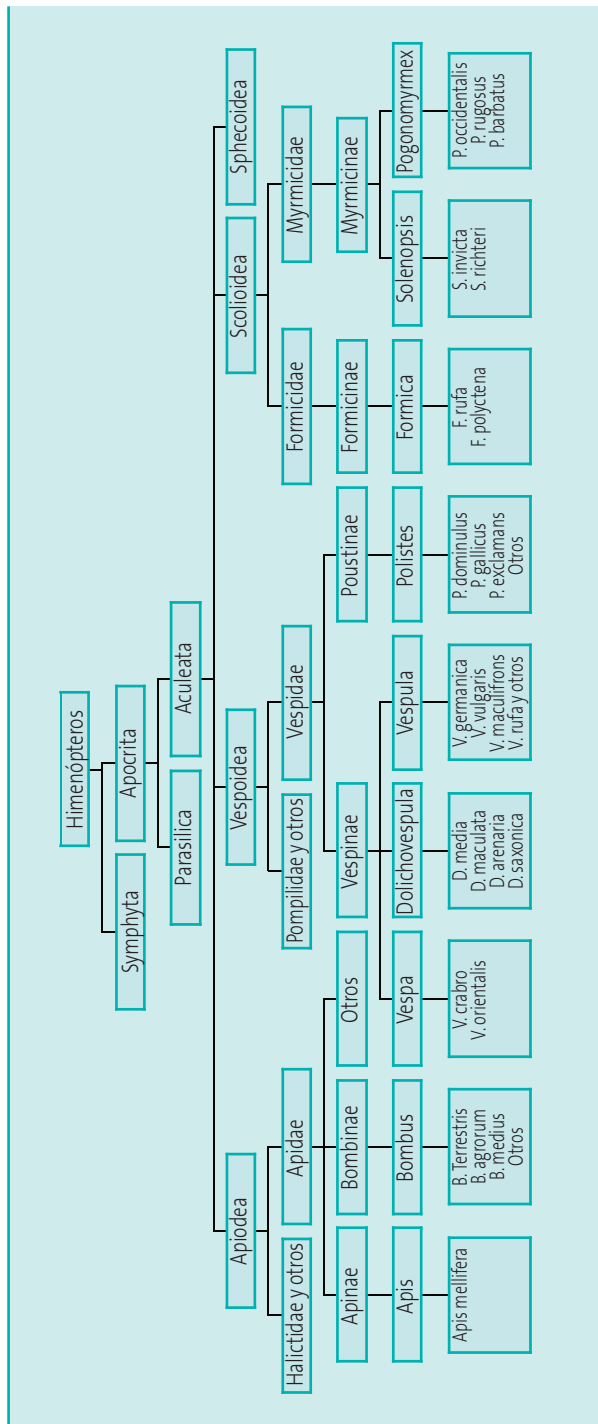
## TAXONOMÍA DE LOS HIMENÓPTEROS

Los himenópteros se caracterizan por poseer alas membranosas y una organización social compleja. Se clasifican taxonómicamente según la **Figura 1**. Dentro de esta división, los himenópteros más relevantes en nuestro medio pertenecen a la superfamilia *Apoidea*, concretamente al género *Apis* (cuya especie más conocida es la *Apis mellifera*) y a la superfamilia *Vespoidea*, que incluye las especies *Vespula*, *Polistes*, *Dolichovespula* y *Vespa*.

El reconocimiento del insecto que produce la reacción motivo de estudio es importante porque en algunos casos puede ayudar al diagnóstico, por ejemplo, cuando existe positividad a más de una especie por pruebas cutáneas o serológicas. Se describen a continuación una serie de características morfológicas que pueden ayudar a la identificación del insecto.

- **Vespidae:** son de color negro con rayas transversales amarillas y escaso vello. Su aguijón es liso, lo que les permite picar en más de una ocasión. Viven en sociedad, construyen nidos en el aire o huecos y for-

Figura 1. Clasificación taxonómica de los himenópteros



man colonias estacionales que no suelen reutilizar los nidos (formados por celdillas hexagonales elaboradas a base de celulosa). Los géneros más importantes son:

- *Vespa* (avispones): sitúan los nidos en los huecos.
- *Vespula* o *Dolichovespula*: sitúan los nidos bajo tierra o en huecos, predominan en el campo (Figura 2).
- *Polistes* (“avispa papeleras”): forman nidos aéreos, en hábitat rural o urbano. Morfológicamente se diferencian de *Vespula* porque el abdomen tiene forma de ojal (Figura 3).

En el Centro y el Norte de Europa predominan la *Vespula germanica* y la *Vespula vulgaris*. En el Sur son más frecuentes las especies del género *Polistes*. En España, las más habituales son la *Vespula germanica* y la *Polistes dominulus*, aunque también se encuentran la *Vespa* y la *Dolichovespula*.

Figura 2. Avispa género *Vespula*



Figura 3. Avispa género *Polistes*



- **Apidae:** los miembros más llamativos de la superfamilia *Apidae* son las abejas (*Apis mellifera*) y los abejorros (género *Bombus*), se caracterizan por tener vello que les ayuda a transportar el polen, su aguijón no es liso, por lo que una vez clavado el insecto muere por evisceración. Tanto las larvas como las formas adultas son herbívoras. Los géneros más importantes son:

- *Apis* (abeja de la miel) (Figura 4): forma colonias permanentes denominadas colmenas o enjambres, generalmente situados cerca de campos y arboledas con néctar apetecible (árboles frutales o flores). Las abejas obreras miden 5-15 mm de longitud, con el cuerpo cubierto por una velloso marrón con franjas alternas de color tostado y negro. Las abejas son relativamente poco agresivas y, generalmente, solo pican si se sienten amenazadas.
- *Bombus*: forman colonias estacionales en nidos que construyen en huecos o en

Figura 4. *Apis mellifera*



el suelo. Son de mayor tamaño que las abejas de la miel, ruidosas, con vello en el cuerpo y franjas alternas amarillas y negras. De baja agresividad, no suelen picar.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### 1. Reacciones de tipo tóxico

Son las reacciones más frecuentes, suelen ser locales y de intensidad leve-moderada y no producen afectación respiratoria, excepto si la picadura se produce en la lengua o la faringe. Son reacciones secundarias a un fenómeno tóxico no inmunológico que ocasiona enrojecimiento de la piel, picor y edema.

Un caso especial serían las reacciones por picadura múltiple (más de 50 picaduras), en las que la sintomatología se explica por el efecto tóxico acumulativo del veneno inyectado. En

ninguno de estos casos es necesario realizar estudio alergológico.

### 2. Reacciones alérgicas

Producidas por un mecanismo inmunológico de tipo I (según la clasificación de Gell y Coombs). Se dividen según el grado de afectación en:

- Reacciones locales gigantes: eritema, edema, prurito y dolor en el lugar de la picadura con afectación superior a los 10 cm de diámetro y más de 24 horas de duración.
- Reacciones sistémicas (anafilaxia): en algunos pacientes existen reacciones locales gigantes en picaduras anteriores, pero puede producirse una reacción sistémica sin tener el antecedente de reacción local importante previa. La mayoría de las reacciones sistémicas graves se producen entre 30 y 60 minutos después de la picadura. Se dividen en cuatro grados según la intensidad de los síntomas (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Clasificación de las reacciones sistémicas según Müller

Clasificación de Müller	
Grado I	Urticaria generalizada, prurito, ansiedad, mal estar general
Grado II	Angioedema (grado II por sí solo) o cualquiera de las anteriores más dos de las siguientes: opresión torácica, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareo
Grado III	Disnea, sibilantes, estridor o cualquiera de las anteriores más dos de las siguientes: disfagia, disartria, ronquera, debilidad, confusión, sensación de muerte inminente
Grado IV	Cualquiera de las anteriores más dos de las siguientes: hipotensión, colapso, pérdida de conocimiento, incontinencia, cianosis

**Tabla 2.** Clasificación de las reacciones sistémicas según Ring modificada (EAACI)

Clasificación de Ring modificada (EAACI)	
<b>Grado I</b>	Síntomas cutáneos generalizados (urticaria, eritema, angioedema)
<b>Grado II</b>	Síntomas leves pulmonares, cardiovasculares y/o gastrointestinales
<b>Grado III</b>	<i>Shock</i> anafiláctico, síncope
<b>Grado IV</b>	Paro cardiorrespiratorio, apnea

### 3. Reacciones inusuales o atípicas

Se han descrito casos de vasculitis necrotizante, púrpura de Schönlein-Henoch, púrpura trombocitopénica, síndrome nefrótico, miocarditis, anemia hemolítica, enfermedad del suero, glomerulonefritis, rabdomiolisis, coagulación intravascular diseminada, neuritis, síndrome de Guillain-Barré, etc., por picadura de insectos himenópteros. Se trata de casos poco frecuentes en los que no existe un mecanismo patogénico definido y los síntomas suelen presentarse de forma no inmediata. En estos casos tampoco es necesario el estudio de alergia.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la alergia a himenópteros se basa en una historia clínica sugestiva y en la presencia de anticuerpos de tipo IgE frente al veneno del himenóptero.

### 1. Historia clínica

Debe ser detallada y en ella deben constar una serie de datos que permitan realizar un diagnóstico etiológico lo más exacto posible para poder instaurar un tratamiento específico:

- Tipo de reacción presentada.
- Número y localización de las picaduras.
- Edad a la que se produjo la reacción.
- Tiempo transcurrido entre la picadura y la aparición de los síntomas.
- Identificación del insecto responsable (presencia de aguijón, lugar donde se produjo la picadura, presencia de nidos de papel, etc.).
- Antecedentes patológicos.
- Factores de riesgo del paciente (de importancia de cara a la posible indicación de inmunoterapia):
  - Grado de exposición aumentado en niños con familiares apicultores, hábitat rural, proximidad de campos y jardines...
  - Gravedad de la reacción previa: en pacientes que han presentado una reacción sistémica grave existe un 60-70% de posibilidades que se repita en una nueva picadura según la bibliografía publicada.
  - Edad: los niños tienen menos posibilidades de presentar reacciones más intensas en futuras picaduras, por lo que el pronóstico suele ser mejor que en adultos. La mayoría de las muertes por picadura de abeja o avispa ocurren en la población adulta.
  - La presencia de valores basales de trip-tasa elevados es un factor de riesgo para presentar reacciones sistémicas graves (pacientes con mastocitosis).

## 2. Exploración física

Se debe descartar la presencia de lesiones cutáneas sugestivas de mastocitosis.

## 3. Analítica

- Determinación de IgE específica *in vitro*: la presencia de niveles >0,35 UI/ml indican sensibilización. De forma habitual, se solicita IgE específica frente a *Apis*, *Vespula*, *Polistes dominula* y *Polistes spp.* Actualmente no existen extractos para realizar pruebas cutáneas con *Bombus* o *Vespa cabro*, por lo que en estos casos solo puede realizarse determinación de IgE específica plasmática.

En casos de doble sensibilización a vespídeos, es posible determinar los alérgenos específicos del veneno de *Vespula* y *Polistes* a través del estudio de alérgenos recombinantes (Ves v1, Ves v2, Ves v3, Pol d1 y Pol d5), que permitirá indicar la inmunoterapia más adecuada en cada caso.

- IgE total.
- Triptasa basal.

## 4. Pruebas cutáneas

Es la prueba más rápida y sensible para el diagnóstico de alergia a veneno de himenópteros. Se realiza con veneno purificado de *Apis mellifera*, *Vespula spp.*, *Polistes dominula* y *Polistes spp.*

Inicialmente se realiza una prueba intraepidérmica (*prick*) con 1 µg/ml. Si es negativa, se prosigue el estudio con intradermorreacciones

seriadas con las concentraciones 0,001 µg/ml – 0,01 µg/ml – 0,1 µg/ml – 1 µg/ml (esta última concentración puede ser irritativa).

Una prueba positiva solo indica sensibilización, pero no sirve como predictor de reacciones en futuras picaduras. La negatividad de las mismas tampoco excluirá el diagnóstico, ya que se ha descrito que hasta un tercio de los alérgicos a himenópteros pueden presentar pruebas cutáneas negativas.

## 5. Prueba de repicadura controlada

Se trata de una prueba de riesgo, de realización hospitalaria, que precisa de monitorización del niño, canalización de vía periférica y firma de consentimiento informado por parte de los padres para su realización. Consiste en observar la reacción que se produce en el paciente tras la picadura del himenóptero en condiciones controladas. Suele realizarse para determinar la eficacia de la inmunoterapia específica, aunque actualmente solo se realiza en algunos Servicios de Alergia.

## ALÉRGENOS DE LOS VENENOS DE HIMENÓPTEROS

El veneno de los himenópteros que más frecuentemente producen reacciones alérgicas está bien estudiado y se han identificado en él diferentes componentes alérgenos. El veneno está compuesto de una mezcla de péptidos pequeños, aminas vasoactivas y proteínas. En la **Tabla 3** se muestran los más relevantes desde el punto de vista alergológico.

La fosfolipasa A2 (Api m1) representa entre el 5 y el 20% del peso seco de la abeja. Su función

**Tabla 3.** Componentes alérgicos del veneno de los himenópteros

	Alérgenos	Peso molecular (kD)	Función	Alergenicidad
<b>Abeja (<i>Apis mellifera</i>)</b>	Api m1	16		
	Api m2	44	Fosfolipasa A2	++++
	Api m4	3	Hialuronidasa	+++
	Api m6	7-8	Melitina	+
<b>Véspidos (<i>Vespa sp.</i>, <i>Vespula sp.</i>, <i>Polistes sp.</i>, <i>Dolichovespula sp.</i>)</b>	Grupo 1	34-35	Fosfolipasa A1	+++
	Grupo 2	44	Hialuronidasa	+++
	Pol d4	32-34	Serín-proteasa	++
	Grupo 5	23	Antígeno 5	+++

es hidrolizar los ácidos grasos de los fosfolípidos y plasmalógenos. Es el alérgeno principal del veneno de abeja. La hialuronidasa (Api m2) produce la rotura de mucopolisacáridos del tejido conectivo, favoreciendo la penetración del resto de componentes a las capas más profundas de la piel. La melitina es un péptido muy abundante en el veneno de abeja (50-60% del peso de la abeja), siendo muy tóxico y destructivo. Aumenta la permeabilidad de la membrana plasmática, puede producir citólisis y contracción del músculo liso, aunque es menos alérgica que las anteriores.

Las sustancias que contienen el veneno de los vespídeos son parecidas a las de la abeja. Se encuentran la hialuronidasa, la fosfolipasa A1 y el antígeno 5, entre otras. Existe una importante reactividad cruzada entre los venenos de los diferentes vespídeos.

La reactividad cruzada entre vespídeos y abejas es muy baja, siendo la hialuronidasa y el componente glucídico de las glicoproteínas las responsables principales de la misma.

## TRATAMIENTO

Dividiremos este apartado en medidas de prevención, tratamiento de la picadura espontánea

y tratamiento específico con inmunoterapia.

### Medidas de prevención

- Evitar comer y beber al aire libre.
- Evitar los colores llamativos y el uso de perfumes.
- Evitar acercarse a colmenas, árboles frutales, panales, nidos de avispa o proximidades de basura.
- No dejar alimentos al aire libre.
- Viajar en automóvil con las ventanillas cerradas.
- Evitar movimientos bruscos cuando se detecte una abeja o avispa.
- Vigilar en zonas con piscina.
- Sacudir la ropa antes de usarla cuando haya estado al aire libre.

### Tratamiento de la picadura

Ante una picadura en un niño con alergia a veneno de himenópteros que cursa con reacciones locales gigantes, se recomienda:



- Retirar el aguijón si está presente.
- Limpiar la zona con agua y jabón y aplicar frío local.
- Inmovilizar y elevar la extremidad en la que se ha producido la picadura.
- Administrar antihistamínico vía oral:
  - Hidroxicina: de 1 a 2,5 mg/kg/día repartidos en tres tomas.
  - Dexclorfeniramina:
    - 2-5 años: 0,5 mg/4-6 horas.
    - 6-12 años: 1 mg/4-6 horas.
    - >12 años: 2 mg/4-6 horas.
- Añadir corticoides orales en caso de reacciones de mayor tamaño o invalidantes por su localización:
  - Prednisona: 1-2 mg/kg/día cada 6-8 horas.
  - Metilprednisolona: 1-2 mg/kg/día cada 6-8 horas.

Cuando la reacción presentada es generalizada (anafilaxia), el tratamiento de elección es la adrenalina intramuscular por su rápido efecto. Posee acción vasoconstrictora, inotrópica y cronotrópica positiva, broncodilatadora e inhibidora de la liberación de mediadores. La zona de elección para administrarla es la cara anterolateral del y la dosis recomendada es de 0,01 mg/kg, que puede repetirse cada 5-20 minutos en caso que no se produzca una mejoría de

la sintomatología. Actualmente existen dispositivos de adrenalina autoinyectable comercializados en dosis de 0,15 mg (pacientes de menos de 25 kg de peso) y de 0,30 mg (pacientes de peso superior a 25 kg). En los pacientes ya diagnosticados o con riesgo de anafilaxia es importante que sepan cuándo y cómo utilizarlos.

La administración de adrenalina endovenosa será necesaria en aquellos casos rebeldes al tratamiento, que presenten hipotensión grave o parada cardiorespiratoria, y será siempre administrada bajo estricta monitorización del paciente. La administración de líquidos por vía parenteral será imprescindible en estos casos.

Como segunda línea de tratamiento de la anafilaxia, se encuentran los antihistamínicos y los corticoides.

### Tratamiento con inmunoterapia específica

La inmunoterapia específica es un tratamiento a largo plazo cuyo objetivo es prevenir la aparición de nuevas reacciones en futuras picaduras. El tratamiento consiste en administrar dosis progresivamente crecientes de veneno de himenóptero hasta llegar a la dosis de mantenimiento, que habitualmente es de 100 µg/ml. Existen diferentes pautas de inicio de la inmunoterapia:

1. **Pauta convencional:** la fase inicial es de 12-16 semanas hasta llegar a la dosis de mantenimiento.
2. **pauta agrupada o cluster:** se agrupan varias dosis en cada visita a intervalos semanales, llegando al mantenimiento en 2-4 semanas.



**3. pauta rápida o *rush*:** la dosis máxima se consigue en 3-4 días consecutivos.

**4. pauta ultrarápida (*ultrarush*):** la dosis de mantenimiento se consigue en pocas horas.

Las pautas agrupadas son mejor toleradas que las convencionales y más cómodas para el paciente, que reduce el número de visitas hospitalarias. La media de reacciones sistémicas es de un 17,8%. Este tratamiento debe administrarse siempre en un Servicio de Alergia y con los medios suficientes para atender una posible reacción anafiláctica.

Una vez conseguida la dosis de mantenimiento, el paciente deberá recibir la dosis de 100 µg cada cuatro semanas.

Las recomendaciones actuales de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) para la administración de este tratamiento tanto para niños como para adultos son las que se detallan en la **Tabla 4**.

En las reacciones locales gigantes con estudio positivo puede valorarse de forma individualizada la administración de inmunoterapia en caso de pacientes muy expuestos o con gran afectación de la calidad de vida.

La inmunoterapia con veneno de himenópteros es muy eficaz para la prevención de nuevas reacciones alérgicas sistémicas. Generalmente, la duración del tratamiento es de unos cinco años, precisando controles clínicos periódicos y reestudios de forma anual. En las reacciones sistémicas más graves puede prolongarse durante más tiempo.

**Tabla 4.** Indicaciones de inmunoterapia específica en alergia a veneno de himenópteros

Reacción	Estudio diagnóstico	Indicación de ITE
Con síntomas cardiovasculares o respiratorios	Positivo	Sí
Con síntomas cardiovasculares o respiratorios	Negativo	No
Sistémica cutánea con factores de riesgo o alteración de la calidad de vida	Positivo	Sí
Sistémica cutánea con factores de riesgo o alteración calidad de vida	Negativo	No
Local gigante	Positivo	No
Local gigante	Negativo	No
Atípica	Positivo o negativo	No

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Biló BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JNG and the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera Venom. *Allergy*. 2005;60:1339-49.
- 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;121:256-7.
- Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005;60:1459-70.
- Guspi Bori R, Ferré-Ybarz L, Ranea Arroyo S, Nevot Falcó S. Alergia a picadura de insectos. *Pediatr Integral*. 2009;XIII(9):807-16.
- Martínez-Cañavate A, Tabar AI, Eserverri JL, Martín F, Pedemonte C. An epidemiological survey of hymenoptera venom allergy in the Spanish paediatric population. *Allergol Immunopatol*. 2010;38(5):259-62.
- Soriano V, Fernández FJ, Cruz MS, Jorro G. Alergia al veneno de himenópteros, capítulo 64 Introducción, epidemiología, clínica. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ (eds.). *Tratado de Alergología*, tomo II. Madrid: Ergon; 2007. p. 1263-76.
- Vega A, Fiandor AM, Miranda A, Armisen M, de la Torre F. Alergia al veneno de himenópteros, capítulo 65 Diagnóstico, profilaxis y tratamiento. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ (eds.). *Tratado de Alergología*, tomo II. Madrid: Ergon; 2007. p. 1277-93.