

# **“Diagnóstico y perfiles en los pacientes alérgicos al veneno de himenópteros”.**

Dra. Arantza Vega Castro. Hospital Universitario de Guadalajara.

## **Introducción**

El 90% de la población recibe una picadura de abeja o avispa en algún momento de su vida. Un 4% presentan una reacción generalizada de mayor o menor intensidad que, en un pequeño porcentaje, puede ser lo suficientemente grave como para poner en peligro su vida.

Los dos pilares básicos sobre los que se establece el diagnóstico de alergia al veneno de himenópteros son la historia clínica y el estudio alergológico que demuestre la presencia de IgE específica frente al veneno del insecto responsable de la reacción alérgica [1]. Un correcto diagnóstico es sumamente importante, ya que permite establecer si el paciente es candidato a recibir inmunoterapia; un tratamiento que reducirá de forma radical el riesgo de futuras reacciones sistémicas. Desafortunadamente, estos pilares diagnósticos son incapaces de predecir la presencia y gravedad de síntomas que presentará un paciente ante una nueva picadura.

En esta sesión se hace un repaso a las diferentes herramientas diagnósticas en la alergia al veneno de himenópteros y se evalúa su peso específico, tanto en el diagnóstico de pacientes con reacciones sistémicas tras picadura de himenópteros, como en la protección frente a nuevas picaduras una vez iniciado tratamiento con inmunoterapia. Así mismo se hace especial hincapié en las características de los pacientes de nuestra área, tanto en cuanto a la presentación de síntomas como al perfil de sensibilización.

## **1. Historia clínica**

### **Tipo de síntomas y gravedad**

La historia clínica nos permite conocer el futuro riesgo de reacciones de un determinado individuo, decidir si un paciente es candidato o no a inmunoterapia, el

riesgo de presentar reacciones adversas con la misma y la probabilidad de recurrencia una vez terminada ésta. Es, por tanto, una herramienta de primer orden, al alcance de cualquier alergólogo. Hay riesgo de presentar una mayor recurrencia tras la suspensión del tratamiento en aquellos pacientes que han sufrido reacciones graves.

Debe también aplicarse a cada paciente el algoritmo de clonalidad publicado por la REMA (Red Española de Mastocitosis) [2] (Tabla I). Es una medida sencilla y barata que permite identificar a los pacientes con alta probabilidad de padecer un síndrome de activación mastocitaria clonal (SAMc). Un resultado igual o mayor de 2 es indicativo de alto riesgo de SAMc y sus resultados se correlacionan con los hallazgos de biopsia de médula ósea.

**Tabla I: Algoritmo REMA de predicción de clonalidad (Alvarez-Twose. Int Arch Allergy Immunol 2012)**

	VARIABLE	PUNTUACIÓN
Sexo	Hombre	+1
	Mujer	-1
Síntomas Clínicos	No urticaria ni angioedema	+1
	Urticaria y/o angioedema	-2
	Presíncope y/o síncope	+3
Triptasa sérica basal	< 15 ng/mL	-1
	> 25 ng/mL	+2

Puntuación < 2: Baja probabilidad de SAMc Puntuación > 2: Alta probabilidad de SAMc  
Sensibilidad 0,92 Especificidad 0,81 Valor Predictivo Positivo 0,89 Valor Predictivo Negativo 0,87  
SAMc: Síndrome de activación mastocitaria clonal REMA: Red Española de Mastocitosis

La mastocitosis sistémica indolente sin lesiones cutáneas asociada a anafilaxia por picadura de himenópteros presenta unas características (demográficas, clínicas y de laboratorio) diferentes al resto de mastocitosis [3]: Hay un predominio masculino, el síntoma principal suele ser cardiovascular, con mareo, presíncope, taquicardia e hipotensión o shock; hasta la mitad de los pacientes presentan pérdida de conciencia. Es infrecuente la aparición de síntomas cutáneos en estos pacientes (el 78% no los presentan). Hay ausencia de síntomas por liberación de mediadores mastocitarios fuera de los episodios de anafilaxia por picadura.

Al igual que ocurre con el cuadro clínico, la inmunoterapia con veneno de himenópteros en pacientes con mastocitosis tiene unas consideraciones especiales. Hay un riesgo mayor de reacciones sistémicas, la eficacia es menor que en el resto de pacientes, alcanzando una protección del 72%. En algunos casos la dosis de 100 mg es insuficiente debiendo aumentarse a 200 mg. El mantenimiento debe hacerse de por vida, ya que se han comunicado reacciones mortales tras su suspensión [4].

Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de anafilaxia por picaduras de otros insectos y debe recomendarse llevar consigo adrenalina siempre.

El algoritmo de la REMA, que ha sido validado en población española, muestra un perfil de pacientes con mastocitosis sin lesiones cutáneas, ni síntomas cutáneos durante la anafilaxia y cuyos valores de triptasa no son elevados, a diferencia de pacientes con mastocitosis de estudios centroeuropeos.

## Identificación del insecto

Se estima que el 91% de los adultos son capaces de identificar una abeja [5], pero la identificación a priori de un vespido no parece tan sencilla. *Polistes*, en ese mismo estudio, fue identificado sólo por el 51% de los encuestados.

En algunas ocasiones el paciente es capaz de identificar el nido, lo que nos puede facilitar el diagnóstico.

El entorno en el que se produce la picadura puede arrojar luz sobre el insecto causante de la reacción alérgica, ya que el comportamiento de *Vespulas*, *Vespas* y *Polistes* difiere en cuanto a sus costumbres y fuentes de alimentación. Según lo descrito en la literatura, *Vespula* [6] utiliza como fuente de alimentación, entre otras, alimentos procesados o consumidos por el hombre, mientras que *Polistes* no lo hace. Los vespidos adultos se alimentan de hidratos de carbono que obtienen mayoritariamente del néctar de las flores.

Por otra parte, el alimento que obreras y reina recogen para sus larvas se compone básicamente de proteínas, que proceden de tejidos de invertebrados que cazan, principalmente insectos. Algunas *Vespula* utilizan también la carne de animales muertos, tanto invertebrados como vertebrados, siendo algunos alimentos proteínicos de origen humano, tanto crudos como cocinados (carne, embutido, pescados, moluscos...) [7].

Según los hábitos alimentarios de las diferentes especies de avispa se podría conocer, en ciertos entornos, el agente causante de la picadura. Podríamos deducir que la picadura recibida en un entorno de alimentos (picnic, barbacoa, puestos de alimentos, terrazas...) sería causada por *Vespula* o *Vespa*. Esto proporcionaría un peso importante en el diagnóstico, en algunos pacientes, sin necesidad de recurrir a pruebas más complejas y costosas. Con esa hipótesis el comité de himenópteros de la SEAIC puso en marcha en 2017 un estudio prospectivo observacional para identificar las especies de himenópteros encontradas en entornos de alimentación humana. En este primer verano, de 33 fotos recibidas, se ha visto que *Vespula* (Foto 1) es la especie más relacionada con entornos

de comida. Se han encontrado 2 casos de *Polistes* (Foto 2), ambos relacionados con alimentos vegetales. También se ha evidenciado como *Vespa velutina* empieza a estar presente en nuestro entorno habitual, al menos en algunas zonas de nuestro país (Foto 3).



Foto 1



Foto 2



Foto 3

## 2. Pruebas cutáneas

Toda picadura puede inducir la formación transitoria de IgE específica, por tanto, una prueba positiva significa sensibilización, pero no es sinónimo de alergia; no predice lo que ocurrirá en las siguientes picaduras y no discrimina entre una reacción local y una generalizada. Una prueba cutánea positiva en correlación con una historia clínica positiva es suficiente para el diagnóstico, pero con relativa frecuencia nos encontramos ante datos discordantes, como pruebas negativas con historia de alergia a veneno (en hasta un tercio de pacientes), o bien pruebas positivas para más de un veneno [1].

En el estudio deben incluirse en las pruebas todos los venenos sospechosos.

Hay dos puntos que pueden condicionar el resultado y, por tanto, la interpretación de las pruebas:

- **Momento de realización:** Posibilidad de estar en un periodo de anergia si se realizan muy precozmente tras la picadura o de pérdida de sensibilidad si la reacción ha ocurrido hace muchos años [8].
- **Variabilidad:** El tamaño de las pruebas varía según la edad, ritmo circadiano y según el volumen inyectado. En un estudio de 2006 analizan la reproductibilidad de las pruebas ID con venenos de abeja, *Polistes* y *Vespula*, con un intervalo de 2-6 semanas. Encuentran que solo se reproducen con los 3 venenos en el 66% de los pacientes. La mejor reproductividad se objetiva con veneno de *Vespula* [9].

Por tanto, las pruebas cutáneas no parecen una herramienta diagnóstica idónea para ver la evolución de los pacientes a medio y largo plazo y su nivel de protección frente a nuevas picaduras.

### 3. Técnicas in Vitro

#### IgE específica (IgEe)

La existencia de IgE específica in vitro, al igual que en el caso de las pruebas cutáneas, no es sinónimo de alergia, sino de sensibilización. Y el valor más alto frente a un veneno no nos indica que éste sea el responsable de los síntomas clínicos presentados por el paciente. El punto de corte en CAP de 0,1 kU/L nos puede aumentar la sensibilidad, en pacientes con estudio negativo, pero hace perder especificidad.

Se ha objetivado un descenso de IgEe durante la IT, lo que se ha correlacionado con eficacia, pero esta disminución tampoco predice la protección frente a una nueva picadura. En un reciente estudio buscando biomarcadores de eficacia Arzt y cols. [10] encuentran que los niveles de IgEe no varían entre personas sensibilizadas y personas alérgicas a venenos. Sí encuentran que los niveles de IgEe a vespídos son significativamente más altos que los de IgEe para abeja en los alérgicos y en pacientes en tratamiento con IT.

#### IgEe frente a alérgenos aislados

No voy a abordar este punto por ser objeto de otra charla. Solo quiero destacar que debemos tener presente la sensibilidad de la técnica que utilizemos. La sensibilidad en la detección de IgEe frente a rApi m1 por CAP se ha estimado por diversos autores en un 68%. [11].

A la hora de utilizar el diagnóstico molecular debemos tener presente que la positividad a un alérgeno determinado puede variar según la zona geográfica. En un estudio de alérgenos de vespídos realizado por el comité de himenópteros de la SEAIC [12] se evidencia cómo fosfolipasa es el antígeno que mejor identifica a los pacientes de nuestra área, a diferencia de otros estudios europeos donde encuentran mayor sensibilización a antígeno 5.

En un estudio actualmente en marcha sobre el perfil de sensibilización a veneno de abeja en pacientes de zona centro del país se evidencia una alta sensibilización a Api m 6 (datos no publicados).

#### IgG específica (IgGe)

El nivel de IgG4 se ha identificado como un factor de tolerancia en individuos alérgicos. Los niveles elevados de IgG4 se han correlacionado con el número de picaduras en apicultores [13,14] y se han asociado a tolerancia a repicaduras [15]. Pero sus niveles disminuyen posteriormente, durante la IT y tras suspender el tratamiento, por lo que parece más un epifenómeno que un mecanismo protector. La IgG4 frente a fosfolipasa aumenta tanto en tolerantes como en no tolerantes.

Por tanto, tampoco es útil como marcador de protección en un individuo dado.

## Ratio IgEe/IgEt

Se ha llamado “actividad específica” al nivel relativo de IgEe con respecto al nivel de IgE total circulante. Se cree que esta variable puede tener una influencia en la respuesta clínica, estableciéndose un punto de corte del 4%. Esta afirmación se apoya en la presunción de que el grado de reactividad del TAB es predictor de tolerancia clínica, en un ensayo en pacientes en tratamiento con anti IgE [16].

## Inhibición de CAP

En los casos de doble positividad una inhibición de CAP > 75% es fuertemente sugestiva de reactividad cruzada. En un estudio, esta técnica les permite discriminar el insecto responsable de la reacción alérgica en el 66,6% de los pacientes [17].

## Test de Activación de Basófilos (TAB)

Se ha evidenciado en varios estudios la utilidad del test de activación de basófilos, especialmente con el marcador de activación CD63, tanto en el diagnóstico de la alergia al veneno de himenópteros como en el control del tratamiento. Ha demostrado una sensibilidad diagnóstica del 85-100% con una especificidad del 83-100% [18]: mayor sensibilidad que las pruebas ID en pacientes en los que no se detecta IgEe tanto en prueba cutánea como in vitro [19] y en predecir el riesgo de reacciones sistémicas con inmunoterapia [20]. Se ha observado un paralelismo entre la expresión de CD63 por basófilos y fallos del tratamiento; es más alta en los pacientes que no responden a IT [21], se correlaciona con protección de la IT en niños alérgicos a veneno de abeja y puede predecir reacciones frente al veneno de abeja ante nuevas picaduras una vez finalizada la IT [22]. La mayor limitación actual para su uso es la ausencia de estandarización en la técnica y en la valoración de los resultados, así como la necesidad de procesamiento de la sangre en fresco.

## Rentabilidad de técnicas y puntos de corte

En un estudio, Vachová y cols. [23] utilizan la medición de IgEe frente a venenos de abeja y *Vespula* y recombinantes junto con el TAB para diagnosticar alérgicos a veneno de himenópteros. Establecen unos puntos de corte (Tabla II) entre alérgicos y controles, que difieren de los puntos de corte tradicionales. Usan unas combinaciones de pruebas para mejorar la rentabilidad diagnóstica y diferenciar entre alérgicos y sensibilizados.

Sería de interés verificar si estos datos pueden aplicarse a otras poblaciones.

Tabla II

Puntos de corte para abeja	<i>Apis</i>	Api m 1	TAB
	1 kU/L	0,35 kU/L	6,5%
Mejor combinación de pruebas	IgE Api m 1 > 0,35 + IgE Apis >1 = S 97%, E 95%		
Puntos de corte para avispa	<i>Vespula</i>	Ves v 5	Ves v 1
	1,22 kU/L	0,7 kU/L	1 kU/L
Mejor combinación de pruebas	IgE <i>Vespula</i> > 1,22 + IgE Ves v 5 > 0,7 = S 98%, E 95% IgE Ves v 1 > 1 + IgE Ves v 5 > 0,7 = S 98%, E 95%		

En el estudio mencionado anteriormente por Arzt [10] hacen una medición de diversos mediadores de forma inmediata tras una picadura y a las 4 semanas, comparando alérgicos, sensibilizados asintomáticos y pacientes vacunados, para ver si alguna de las técnicas anteriormente comentadas podría discriminar entre tolerantes y no tolerantes. Encuentran que hay aumento de niveles de IgEe e IgG4 a las 4 semanas de la picadura en pacientes alérgicos y sensibilizados asintomáticos, así como un aumento de la actividad específica (IgEe/IgEt). Estos valores no se modifican en pacientes en tratamiento con inmunoterapia.

## 4. Prueba de repicadura

Se ha sugerido que la picadura controlada podría ser el mejor método diagnóstico de la alergia a venenos de himenópteros. Sin embargo, existe el riesgo de producir reacciones graves, incluso mortales, por lo cual su realización se considera éticamente inaceptable. Hasta ahora, la repicadura controlada con insecto vivo es la mejor prueba para evaluar la eficacia de la inmunoterapia [24, 25]. Sin embargo, no está exenta de falsos negativos y se considera que el riesgo de RS tras una repicadura negativa oscila entre un 10 y un 20%. También se ha evidenciado que la repicadura controlada mejora la calidad de vida del paciente [26].

## Herramientas en la era de internet

El uso de la mensajería instantánea, de los teléfonos móviles con cámara incorporada y de otras aplicaciones que nos facilita Internet nos pueden permitir una mejor identificación de los insectos, mediante fotos, ejemplares y fácil acceso a una rápida identificación, que nos pueden ayudar en algunos casos a confirmar el agente responsable de la reacción sistémica y a facilitar la toma de decisiones.

La posibilidad de trabajar en red nos ha permitido mejorar el diagnóstico, la identificación, los conocimientos sobre calidad de vida. También nos debería facilitar, en aquellos pacientes que se requiera, el acceso a técnicas más elaboradas, para mejorar el diagnóstico y tratamiento de nuestros pacientes.

## Bibliografía

1. Biló 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(11):1339-49.
2. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157(3):275-80.
3. González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy*. 2011 May;3(5):637-51.
4. Oude Elberink JNG, de Monchy JGR, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AEJ. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(1):153-4.
5. Troy W Baker The HIT study: Hymenoptera Identification Test – how accurate are people at identifying stinging insects? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113:267-70.
6. Edwards R. In: *Social wasps. Their biology and control*. Ed Rentokill, East Grinstead U.K. 1980.
7. Spradbery JP. In: *Wasp. An account of the biology and natural history of social and solitary wasps*. Sidwick & Jackson, Londres, 1973.
8. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin test and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 183-4.
9. Goldberg A. Variability of venom skin tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:342-5.
10. Arzt L, Bokanovic D, Schrautner C et al. Immunological differences between insect venom-allergic patients with and without immunotherapy and asymptotically sensitized subjects. *Allergy* 2017; 1:1-9.
11. Sturm GJ, Hemmer W, Hawranek T, Lang R, Ollert M, Spillner E, et al. Detection of IgE to recombinant Api m 1 and rVes v 5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128: 247-8.
12. Monsalve RI, Vega A, Marqués L, Miranda A, Fernández J, Soriano V, Cruz S, Domínguez-Noche C, Sánchez-Morillas L, Armisen-Gil M, Guspí R, Barber D. Component-resolved diagnosis of vespidae venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify *Vespula* or *Polistes* sensitization. *Allergy* 2012; 67: 528- 36.
13. Eich-Wanger C, Muller UR. Bee Sting in beekeepers. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:1292-8.

14. Chliva C, Aggelides X, Makris M, Katoulis A, Rigopoulos D, Tiligada E. Comparable profiles of serum histamine and IgG4 levels in allergic beekeepers. *Allergy* 2015; 70:457-60.
15. Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachman PJ. Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 647-60.
16. Hamilton RG, MacGlashan DW, Saini SS. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol Res* 2010; 47:273-84.
17. Caruso B, Bonadonna P, Severino et al. Evaluation of the IgE cross-reactions among vespid venoms. A possible approach for the choice of immunotherapy. *Allergy* 2007; 62:61-4.
18. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, Rouzair P, Ebo DG, Sabato V, Sanz ML, Pecaric-Petkovic T, Patil SU, Hausmann OV, Shreffler WG, Korosec P, Knol EF. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015; 70:1393-405.
19. 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.
20. Kosnik M, Silar M, Bajrovic N, Music E, Korosec P. High sensitivity of basophils predicts side effects in venom immunotherapy. *Allergy*. 2005; 60:1401-6.
21. Erzen R, Kosnik M, Silar M, Korosec P. Basophil response and the induction of tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study. *Allergy* 2012; 67: 822-30.
22. Kucera P, Cvackova M, Hulikova K, Juzova O, Pacht J. Basophil activation can predict clinical sensitivity in patients after venom immunotherapy. *J Investig Allergol Immunol*. 2010; 20: 110-6.
23. Vachová M, Panzner P, Malkusová I. Utility of laboratory testing for the diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37:248-55.
24. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Seitz MJ et al. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. *PLoS One*. 2013; 8(5):e63233.
25. Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbeck H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1996;51(4):216-25.
26. Alfaya T, Vega A, Domínguez-Noche C, Ruiz B, Marqués L, Sánchez-Morillas L. Longitudinal Validation of the Spanish Version of the Health-Related Quality of Life Questionnaire for Hymenoptera Venom Allergy (HRQLHA). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25(6): 426-30.