



Prevalencia de alergia a himenópteros durante un año en Valladolid

Tutor 1: Alicia Armentia Medina

Tutor 2: José María Vega Gutiérrez

Pedro Piñero Gutiérrez

TFG 6º Grado en Medicina

Índice

1. <u>RESUMEN</u>	2
2. <u>INTRODUCCIÓN</u>	2
◦ Planteamiento del problema.....	2
◦ Justificación	2
◦ Objetivos.....	3
◦ Hipótesis.....	3
◦ Plan de desarrollo	3
3. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	4
4. <u>REVISIÓN SOBRE HIMENÓPTEROS</u>	6
▪ Características generales	6
▪ Morfología.....	6
▪ Peculiaridades del genoma.....	7
▪ Filogenia	7
▪ Características del veneno.....	8
▪ Clínica ante una picadura	9
▪ Abordaje terapéutico.....	9
5. <u>ANÁLISIS MOLECULAR</u>	10
6. <u>ANÁLISIS DE LOS CASOS</u>	13
7. <u>CONCLUSIÓN</u>	14
8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	15

RESUMEN

Los himenópteros son uno de los órdenes de insectos más abundantes del mundo, con más de 153 familias, por lo que su presencia en el entorno condiciona el desarrollo de hipersensibilidades, alguna de ellas particulares o asociadas a una única especie, y otras compartiendo antígenos comunes.

Dada su alta presencia, no es raro que su prevalencia de alergia sea elevada, representando casi el 6% de las consultas por alergia, un dato nada despreciable, con tendencia creciente si bien es cierto que en los últimos dos años se ha estabilizado y no ha representado un crecimiento tan elevado como años anteriores de la última década.

El desarrollo de técnicas de análisis molecular nos ha permitido caracterizar mucho mejor estas consultas, pudiendo determinar los antígenos responsables de manera específica y aplicar los tratamientos más adecuadas a cada paciente, evitando así los efectos adversos de un mal control.

INTRODUCCIÓN

- **Planteamiento del problema**

Durante el año 2018 en Valladolid se atendieron un total de 253 pacientes por alergia a himenópteros y otros insectos, representado el 5,9% de la población alérgica a diferentes alérgenos, atendidos durante este año; si nos remitimos a datos del 2015, observamos que el motivo de consulta por alergia a himenópteros representaba el 2,5%, observándose un aumento de la demanda, ascendiendo la prevalencia hasta el 5,9%, en posible relación a una mejor derivación desde atención primaria.

Además, la aparición de especies invasoras, conlleva la aparición de situaciones y profesiones de riesgo que tratan de reducir dichas poblaciones, como en el caso de bomberos dedicados a la retirada de panales o profesiones clásicas como apicultores que están expuestos continuamente a los alérgenos de himenópteros, por lo que será muy importante la divulgación e información del tratamiento de rescate y su vital importancia.

- **Justificación**

La necesidad de llevar a cabo esta investigación se fundamenta en:

1. La necesidad de un correcto manejo desde atención primaria, no solo en el tratamiento sintomático sino en una correcta indicación de la profilaxis en pacientes de riesgo por alergia o por motivos profesionales.
2. Aumento progresivo de la hipersensibilidad a la picadura de los himenópteros en la última década.

3. La aparición de especies invasoras, conlleva la aparición de situaciones y profesiones de riesgo que tratan de reducir dichas poblaciones, como en el caso de bomberos dedicados a la retirada de panales o profesiones clásicas como apicultores que están expuestos continuamente a los alérgenos de himenópteros, teniendo en cuenta que a mayor número de picaduras mayor riesgo de hipersensibilidad.
4. La divulgación e información del tratamiento de rescate, en caso de alergia a las picaduras.

- **Objetivos**

Con este trabajo queremos analizar las cifras de prevalencia de la alergia a himenópteros en Valladolid en el año 2019. Como se ha mencionado anteriormente, el número de casos se ha multiplicado a más del doble entre los años 2015 y 2018. Nos interesa seguir analizando estos datos para ver si esta tendencia continua. Así mismo, intentaremos explicar el porqué de esta situación. Por último, veremos el papel que juegan las especies invasoras en la prevalencia de esta alergia entre los apicultores de Valladolid.

- **Hipótesis**

Cada vez se dan más casos de alergia a himenópteros entre los apicultores de la provincia de Valladolid. El aumento de la hipersensibilidad en la población general, la reactividad cruzada entre el veneno de las distintas especies y la invasión por otras especies como las avispas asiáticas, son los responsables de este aumento observado de la prevalencia de la alergia a los himenópteros.

- **Plan de desarrollo**

Para el desarrollo de este trabajo emplearemos los datos obtenidos de una base de datos de pacientes que presenten esta patología, también colaboraremos en la recogida de datos y en su análisis, pero en todo caso, las pruebas técnicas serán siempre realizadas por los especialistas y enfermeras de la Unidad de Alergias. En todos los casos se pedirá consentimiento informado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio epidemiológico observacional de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo a partir de los datos facilitados por el servicio de Alergología del HRUH, donde se recogen datos de urgencias como de consultas y pruebas de provocación con pricks.

El estudio se ha realizado en base a datos de todos los pacientes con hipersensibilidad a himenópteros, sin tener en cuenta la edad o el sexo; se ha seleccionado de toda la base de datos los pacientes reportados con alergia a las diferentes especies, así como a aquellos que presentan alergia a determinados componentes moleculares de su veneno.

Por lo tanto, en primer lugar, hemos realizado una revisión de las alergias a himenópteros, donde en la siguiente tabla se sintetizan los principales componentes.

Fuente	Molécula	Datos analizados
Abeja	rApi m 1	8,13% del total de himenópteros.
Vespula Vespulis	rApi m10	No figuran datos.
	rVes v1	11,78% del total de alergias a himenópteros.
Polistes Dominula	rVes v5	12,19% del total alergias a himenópteros.
	rPol d5	13,01% del total alergias a himenópteros.

Los datos analizados pertenecen a un total de 4254 pacientes, de los cuales pertenecen a himenópteros 246 pacientes, representando el 5,78% del total.

Por lo tanto, en el estudio analizando los datos, se ha calculado el porcentaje que representa los himenópteros del total de alergias recogidas durante el año 2019 y a su vez se ha hecho una distinción de los diferentes himenópteros teniéndose en cuenta también las moléculas implicados, calculándose por tanto el porcentaje que representa cada especie y cada molécula, respecto al total de alergias a himenópteros.

Muy importante va ser también el estudio de los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a himenópteros, que acude a consulta para demostrar el agente causal, de manera que tenemos que seguir un protocolo para investigar los factores de riesgo y averiguar si existen otras alergias concomitantes.

El protocolo se realiza siguiendo los siguientes pasos:

1. Historia clínica: antecedentes personales y familiares, tratamiento habitual y reciente, enfermedad actual (inicio, evolución, historia previa de exposición y números de episodios).
2. Pruebas complementarias: hemograma, bioquímica, ANA, anti ADN, anti Ro y anti LA, porfirinas en orina, heces y sangre.
3. Examen físico en la propia consulta, valorando los resultados anteriores de la/las exploraciones físicas previas en urgencias durante algún episodio, para saber si la reacción es local o sistémica.
4. Valorar las lesiones cutáneas que puedan haberse generado en algún episodio, de manera que caractericemos la lesión asociado a la picadura.
5. Realización de pruebas cutáneas que consisten en la inoculación intradérmica de concentraciones muy bajas de extractos controlados de los venenos, principalmente de *Apis mellifera* (abeja) *Véspula spp* o *Polistessp* (avispa). Siempre se realizarán bajo control médico con el fin de evitar las posibles complicaciones de inocular intradérmicamente el posible alérgeno.

REVISIÓN DE HIMENÓPTEROS:

- **Características generales**

Lo que define a los himenópteros como tales es la presencia de dos pares de alas membranosas. De forma general, suelen presentar mandíbulas, lengua o probóscide succionadora, tres ocelos y ojos compuestos. Las especies de himenópteros forman uno de los cuatro grupos hiperdiversos de insectos (junto con coleópteros, dípteros y lepidópteros). Los miembros suelen denominarse: abejas, avispas y hormigas. Destacan también por la gran diversidad de modos de vida que pueden adoptar: fitofagia, depredación, parasitismo o la inducción de agallas, así como de su comportamiento que puede ir desde el solitarismo hasta la formación de sociedades complejas. El éxito de la supervivencia de estas especies en el medio terrestre se puede atribuir a cuatro características: el mecanismo de oviposición, la provisión parental de la larva, la diversificación de la dieta larval y la determinación haplodiploide del sexo.[1]

- **Morfología**

En cuanto a la morfología, presentan una cabeza de tipo hipognato bien separada del tórax con tendencia al prognatismo. Presentan ojos compuestos bien desarrollados mientras que los ocelos suelen reducirse pudiendo llegar a desaparecer. Las antenas se insertan en los toruli y presentan tres segmentos: Escapo, pedicelo y flagelo. Este último puede tener varias subdivisiones llamadas flagelómeros. Las piezas bucales se encuentran bien desarrolladas y corresponden a un aparato bucal del tipo masticador-lamedor, aunque las mandíbulas constituyen principalmente una herramienta de trabajo. En los "Symphyta" el tórax y el abdomen se encuentran bien diferenciados mientras que en los "Apocrita" el primer segmento abdominal se fusiona con el último del tórax. El tórax se divide en tres segmentos de delante hacia atrás: Protórax, mesotórax y metatórax. El segundo es el más desarrollado. Presentan dos pares de alas membranosas siendo las posteriores más pequeñas que las anteriores. El grado de desarrollo de las nerviaduras es variable. Las patas constan de varios segmentos: Coxa, trocánter, fémur, tibia, tarso y pretarso. En el abdomen, el ovipositor se transforma en una estructura denominada sierra (symphyta), taladro (Parasitica) o agujón (Acuelata).[2]

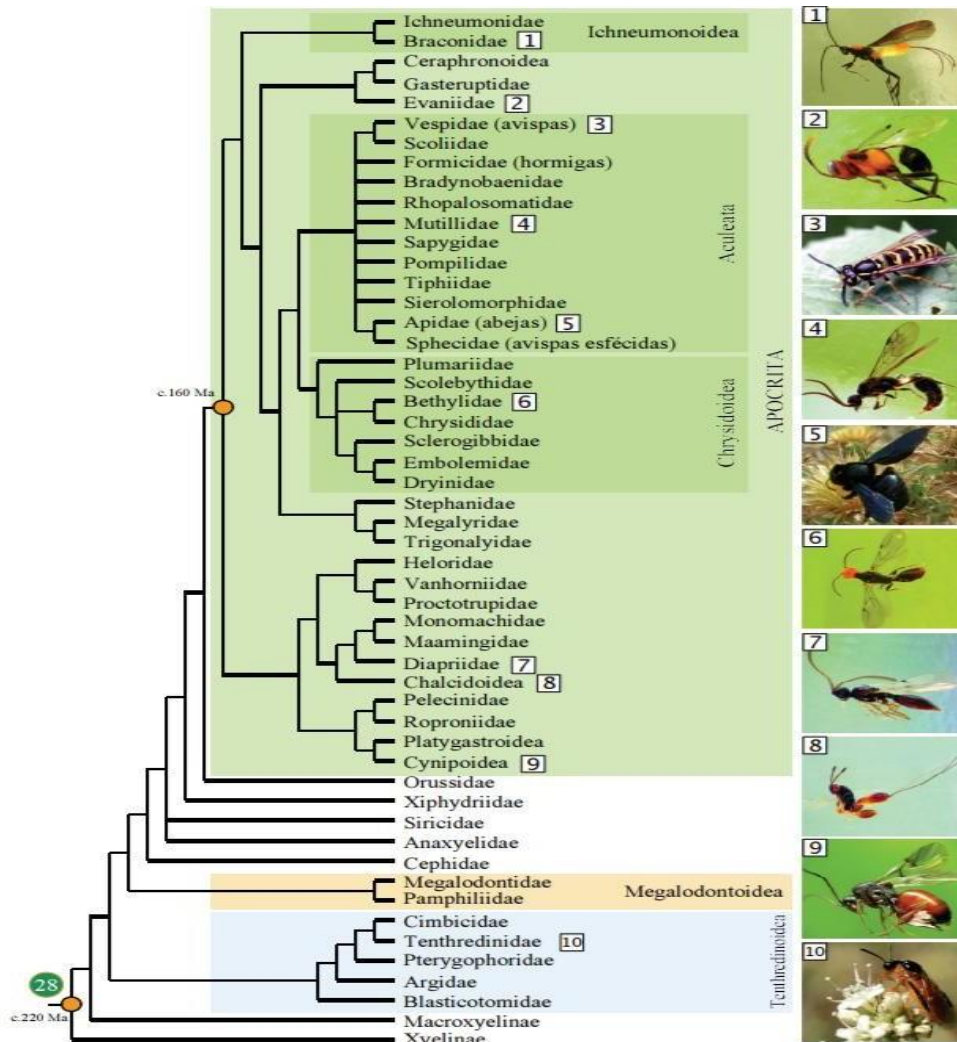
- **Peculiaridades genómicas**

El genoma nuclear está repartido en un número variable de cromosomas incluso dentro de un mismo género. Los grupos considerados más primitivos tienen números más bajos por lo que se supone que el número ancestral debe estar en el rango $2n = 2-8$. El aumento del número de cromosomas puede ser consecuencia de fisiones céntricas con ocasionales fusiones céntricas. Un mecanismo propio de los himenópteros es la determinación del sexo haplodiploide, de forma que los machos de estos insectos suelen ser organismos haploides. De esta forma, en especies sociales podemos encontrar que las reinas son diploides, las obreras diploides y los machos monoploides. Esto se debe a que las obreras producen huevos sin fecundar que darán origen a los machos mientras que las reinas guardan el esperma de los machos para permitir la fecundación según las circunstancias. Otra característica notable de los himenópteros es que tienen una tasa de recombinación extremadamente elevada, especialmente en especies sociales donde esta tasa está entre las más altas tasas de recombinación de cualquier organismo conocido. En cuanto a las características de genoma, tiene un tamaño moderado (el 80% está entre 180 y 340 Mb), con algunas excepciones. La mayoría posee entre 12000 y 20000 genes con un contenido relativamente bajo en elementos repetitivos y transponibles [4]. Una característica inusual es el bajo contenido en GC, que dependiendo de la especie, se encuentra entorno al 30-45%. Debido a su relativo pequeño tamaño y estructura simple, los genomas de los himenópteros son fácilmente ensamblados y altamente manejable para la secuenciación del genoma. [1,4]

- **Filogenia**

En cuanto a la filogenia, como se ha dicho anteriormente, los himenópteros son uno de los cuatro órdenes de insectos mega-diversos con más de 153000 descritos y probablemente hasta un millón de especies existentes que no han sido descritas. Un estudio que analizó 3256 genes codificantes de proteínas en 173 especies de insectos sugiere que los himenópteros empezaron a diversificarse hace alrededor de 281 millones de años. Tanto los análisis morfológicos como los moleculares más recientes coinciden en situar a los himenópteros dentro del clado de los Endopterygota como grupo hermano del resto de los holometábolos. Tradicionalmente, el grupo se ha dividido en dos subórdenes "Symphyta" y "Apocrita" y este último se divide en dos infraórdenes "Parasitica" y "Aculeata". Los estudios filogenéticos basados en caracteres morfológicos demuestran que el grupo de los sínfitos es un conjunto parafilético, puesto que estos presentan caracteres primitivos compartidos por todos los himenópteros y no presentan los caracteres especializados de los apócritos. Estudios recientes apoyan la monofilia de los Xyelidae y los sitúa como el linaje más basal de himenópteros. [1,4,7]

En el siguiente cuadro se muestran las relaciones filogenéticas de las 52 familias más importantes.



- Características del veneno

En cuanto al veneno de los himenópteros, se piensa que la sensibilización varía de 15 -25% de la población general, pero en grupos como los agricultores puede aumentar hasta un 36%. La reacción sistémica por alergia al veneno de himenópteros en la población rural en España es de entre 2.3 y 2.8%, mientras que en la población general estos valores oscilan entre el 0.8 y el 3.9%. Los alérgenos responsables de estas reacciones están contenidos dentro del veneno. Los venenos están compuestos por aminas, enzimas y péptidos.

El más estudiado es el de abeja que se compone de fosfolipasa A2 (5-20% del peso seco del veneno), siendo este el principal alérgeno teniendo en cuenta que el 90% de los pacientes sensibles al veneno tienen IgE específica contra esta. Se denomina Api m1. Otro componente esencial de la hialuronidasa (2-3% del peso seco del veneno) siendo este el Api m2. La metilina (50-60% del peso seco) es un componente muy tóxico, pero poco alérgico pudiendo ser el Api m3 o m4 dependiendo de los autores [5]. Existe también el Api m5 pero parece que este carece de función biológica y tiene poco poder alérgico. La composición del veneno de avispa es muy similar presentando este la fosfolipasa A1B y el antígeno 5 específico de especie, además de presentar el resto de componentes. Generalmente las reacciones que producen estos venenos están mediadas por IgE ya que la mayoría de los pacientes con estas reacciones tienen pruebas cutáneas positivas. Aunque en algunos casos estas reacciones pueden deberse a las propias características farmacológicas de los componentes de los venenos. Hablaremos del diagnóstico más profundamente más adelante junto con el diagnóstico molecular. [5,6]

- **Clínica ante una picadura**

En cuanto a la clínica, una persona no alérgica presentará una lesión de <8-10 cm, dolor, inflamación, y eritema que suele durar varias horas. Ocasionalmente se pueden presentar reacciones locales grandes junto con náuseas, vómitos, cefalea y fiebre. En los pacientes alérgicos se encuentra implicado un mecanismo inmunológico mediado por IgE. Pueden ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en varones (2:1) < 20 años. Las reacciones locales severas se caracterizan por presentar reacciones cutáneas pruriginosas, eritema y edema de más de 10 cm y que persisten más de 24 horas. En estos pacientes el riesgo de presentar una reacción sistémica grave es del 5-10% pero no hay ningún marcador que lo prediga. La reacción más grave que se puede producir es la anafilaxia, cuyos síntomas comienzan a los quince minutos de la picadura y consisten en urticaria generalizada, angioedema, edema de vías altas, hipotensión, shock y síntomas GI. Las personas que han sufrido una reacción de anafilaxia tienen una probabilidad del 60% de que vuelva a ocurrir. Su gravedad se mide del 1 al 4 según los grados de Muller. Por último, se pueden producir reacciones tóxicas tras múltiples picaduras ocasionando: rabdomiolisis, IRA, shock, hipotensión pudiendo llegar a la muerte del paciente. [5,6,9]

- **Abordaje terapéutico**

El tratamiento se basa en medidas generales de evitación y tratamiento sintomático de las reacciones locales (frío, esteroides tópicos, antihistamínicos, analgesia y corticoides orales en las graves). En caso de reacciones sistémicas leves pueden emplearse antihistamínicos y corticoides pero el medicamento de elección en estas situaciones es la adrenalina 1:1000 intramuscular a lo que se le pueden sumar medidas generales para mantener una correcta ventilación y homeostasia. El tratamiento profiláctico consiste en la inmunoterapia al veneno de los himenópteros.

La inmunoterapia es efectiva en más del 80% de los pacientes tratados y genera unos niveles de protección tras nuevas picaduras de ente el 92 y el 98%. Para seleccionar a los pacientes que pueden ser tratados mediante esta técnica, deben ser diagnosticados de alergia al veneno de himenóptero, para ello, debe haber una historia clínica sugestiva de reacción alérgica a la picadura de estos insectos y pruebas cutáneas positivas o presencia de anticuerpos IgE específicos contra el veneno. La indicación absoluta de IT es por una historia de reacciones sistémicas severas acompañado de síntomas cardíacos o respiratorias y pruebas diagnósticas positivas. En la mayoría de pacientes que han sufrido una reacción local grave, los IgE son positivos, aunque en estos casos no estaría indicado la inmunoterapia.

El tratamiento recomendado es de 100 mg de veneno en las dosis de mantenimiento. El tratamiento se iniciará con dosis de 0.01-0.1 mg y se van aumentando progresivamente. Pudiendo administrarse cada semana, aunque existen pautas rápidas y ultra-rápidas. En fase de mantenimiento, durante el primer año se darán cada 4 semanas, seis semanas el segundo año, ocho semanas el tercero hasta finalizar el tratamiento. [5,6]

Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones alérgicas de tipo inmediato, cursando con habones y prurito. Pueden aparecer reacciones sistémicas, pero generalmente son leves. Las reacciones locales aparecen con más frecuencia. [18, 11]

En estudios, tras tratamiento, en los que se ha expuesto a los pacientes, más del 90% tuvieron protección total ante el veneno de vespídos y un 75-80% de los pacientes para el veneno de abeja. El resto de pacientes desarrollaron reacciones sistémicas menores, de lo que se deduce que tuvieron protección parcial. Durante la inmunoterapia de larga duración tanto las pruebas cutáneas como las IgE, se vuelven negativas. Se recomienda una duración mínima de 3 a 5 años de tratamiento, dependiendo de la situación basal del paciente. De todas formas, se decidirá terminar la IT cuando ambas pruebas sean negativas. Tras suspender el tratamiento a los 3-5 años el 90% sigue protegido. Esta protección suele durar más en el veneno de avispa que en el de abeja. [11,13]

ANALISIS MOLECULAR EN ALERGIAS

Desde hacer más de tres décadas se ha realizado de manera rutinaria en los laboratorios el estudio de la IgE total para el estudio de alergias e hipersensibilidades; desarrollándose el primer ensayo de cuantificación de IgE total allá por los años 60, que permitió demostrar la primera molécula/biomarcador específico de las enfermedades alérgicas.

Desde esa fecha hasta la actualidad, se ha producido una mejora en cuanto al desarrollo de técnicas más estandarizadas y protocolizadas que han aumentado la sensibilidad y especificidad de las pruebas, debido a una calibración de los procesos ajustados a los estándares internacionales de referencia a la IgE; gracias a esto hemos podido detectar valores que antes no eran detectables y pasaban desapercibidos. [16]

Discriminamos entre un alérgeno sea el causal de este aumento de la IgE y no otro posible alérgeno, además de tener en cuenta la edad del paciente y la geografía que son factores que van a influir en el posible responsable de la alergia, nos tenemos que basar en el empleo de técnicas de análisis para poder diferenciar el agente causal, de manera que en los laboratorios se dispone de técnicas como ELISA, inmunofluorescencia o quimioluminiscencia que nos lo permiten. [10,16]

Como en cualquier tipo de estudio, se requiere también unas muestras adecuadas para el estudio de la posible implicación del desarrollo de una sensibilización y posterior desarrollo de la alergia, de manera que también se ha producido una evolución en cuanto a la muestras empleadas; se empezó usando muestras de extractos naturales sin ningún tipo de estandarización y por lo tanto con poca precisión, posteriormente con el paso del tiempo se demostró que la mayor parte de las alergias se relacionaban con proteínas, por lo que se centró en ello los estudios, empleándose en primer lugar proteínas purificadas de dichos extractos para que posteriormente se usaran técnicas de DNA recombinante con el fin de detectar los componentes más determinantes en el desarrollo de enfermedades alérgicas, así como para saber la implicación en procesos locales y sistémicos. [19, 16]

Proteínas y asociación con el desarrollo de reacción sistémica			
Familia de proteínas	Propiedades	Ejemplos	Riesgo de reacción sistémica
Profilina	<ul style="list-style-type: none"> • Inestable frente al calor y la digestión. • Bajo riesgo de reacciones. • Amplia reactividad cruzada con polen y alimentos vegetales. 	Phl p 12 Bet v 2 Prup4	-
PR-10	<ul style="list-style-type: none"> • Inestable frente al calor y la digestión. • Reacciones locales. • Reactividad cruzada con polen de abedul. 	Ara h 8	+
Proteínas transportadoras de lípidos (LTP)	<ul style="list-style-type: none"> • Estable frente al calor y la digestión. • Asociada a reacciones locales y sistémicas. • Reactividad cruzada con frutas con hueso. 	Ara h 9	++
Proteínas de almacenamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Estable frente al calor y la digestión. • Asociada a reacciones sistémicas. • Indican sensibilización primaria. 	Ara h 2	+++

En la tabla se recogen las principales familias proteicas, de manera que en la actualidad se han identificado gran cantidad de componentes moleculares de diferentes fuentes que van aumentando cada vez más, explicándose mejor la fisiopatología de cada una de ellas y su implicación; de manera que gracias a estos estudios moleculares podemos clasificar las moléculas en específicas (sensibilización primaria) y en reactividad cruzada.

Otro gran aporte de los estudios moleculares fue el descubrimiento de los epítomos y epitopos comunes, el hecho de tener un sitio de unión común para anticuerpos, permite que diferentes proteínas con un mismo epítomo pueden generar la misma respuesta pese a ser proteínas diferentes, justificándose así la reactividad cruzada. [19]

A nivel clínico estos datos son relevantes ya que podemos evitar el desarrollo por exposición a alérgenos que compartan dichos epitopos, por ejemplo, látex-fruta o bien sabiendo que es una sensibilidad primaria no sería necesario restringir el contacto con tantos posibles alérgenos. En el caso de himenópteros, se determinó las principales moléculas implicadas en algunas especies y se demostró la implicación de cada de ellas en el desarrollo de diferentes cuadros alérgicos.

Fuente	Molécula	Implicación pronóstica
Abeja	rApi m 1	Marcador específico de la sensibilización frente a veneno de la abeja. Se asocia a reacciones clínicas por picadura de este himenóptero. Candidato de ITE frente a veneno de abeja.
Avispa común	rApi m 10	Puede tener una representación escasa o nula en los extractos de inmunoterapia con veneno, por lo que la ITE puede ser menos eficaz.
	rVes v 1	Marcador específico frente al veneno de véspidos. Se asocia a reacciones clínicas por picadura de avispas, aunque existe reactividad cruzada entre la fosfolipasa A1 de diversas avispas y avispones. Candidato para ITE frente a avispa común/papelera
Avispa cartonera	rVes v5	Marcador específico frente al veneno de véspidos. Se asocia a reacciones clínicas por picadura de avispas, aunque existe reactividad cruzada entre el antígeno 5 de diversas avispas y avispones. Candidato para ITE frente a avispa común/papelera
	rPol d 5	Marcador específico frente al veneno de véspidos, especialmente la avispa papelera. Se asocia a reacciones clínicas por picadura de avispas, aunque existe reactividad cruzada entre el antígeno 5 de diversas avispas y avispones. Candidato para ITE frente a avispa común/papelera.

La aparición de nuevas especies de himenópteros en nuestro entorno, en posible relación con la globalización, puede conllevar problemas en cuanto al diagnóstico y enfoque terapéutico, como ha ocurrido con algunos casos de reacciones adversas a *Vespa velutina* en el norte de España; pese a que en principio no suelen producir sensibilización primaria, pudiendo tratarse con otros tratamientos no específicos de esta especie. [14,17]

ANÁLISIS DE LOS CASOS

	Antígenos	Casos absolutos	Porcentaje Casos/Casos himenópteros	Porcentaje Casos/ Casos Totales*
Veneno vésputa ssp.	rVes v1	29	11.78%	0.68%
	rVes v5	30	12.19%	0.71%
	Total	74	30.08%	1.74%
Veneno Polistes ssp.	rPol d5	32	13.01%	0.75%
	Total	72	29.27%	1.69%
Veneno de abeja	rApi m1	20	8.13%	0.47%
	Total	70	28.46%	1.65%
Dolichovesputa maculata	-	30	12.19%	0.71%
Total	-	246	100,00%	5.79%

*Porcentaje de los casos de alergia a los distintos grupos de himenópteros respecto a los casos totales de alergia del servicio de Alergología del HURH (Enero-Octubre 2019).

Como podemos ver en la tabla anterior, durante el año 2019, se atendieron un total de 246 casos de alergia a himenópteros. Esto supone un 5.79% del total de casos de alergia que fueron tratados en el HURH de Valladolid durante este año, siendo este total de 4254 casos. Como se observa, la mayoría de estos casos se debieron al veneno de la Vésputa ssp, formando este un 30.08% del total de alergia a himenópteros, lo que corresponde a un 1.74% del total de casos. Sin embargo, se encuentra muy seguido del veneno de Polistes ssp, que forman un 29.27%.

Respecto a los antígenos, el que presenta una mayor prevalencia de forma aislada es el rPol d5 constituyendo un 13.01% de los casos, a pesar de ello, estos son solamente un 44.44% del total de casos correspondientes al veneno del Polistes ssp. Por tanto, podemos afirmar que en más de la mitad de los pacientes que presentaron alergia a este insecto no se ha identificado el antígeno específico que lo provoca. Este hecho, pone de manifiesto la necesidad de seguir investigando en este ámbito, puesto que hallando el antígeno concreto que provoca la patología, esta se podrá tratar de una forma mucho más eficiente. En contraste a lo anterior, en el caso de la Vésputa ssp, se conoce el antígeno específico (rVes v5 y rVes v1) en casi el 80% de las alergias producidas por este género.

En términos más absolutos, del total de casos de alergia en los que se ha identificado el agente causante de la misma, 254 de ellos han sido causados por insectos, lo que supone un poco menos del 6% del total, sin embargo, 246 de los casos provocados por insectos pertenecen al grupo de himenópteros lo que supone un 96.9%. Estos datos vuelven a poner en evidencia el peso que tienen los himenópteros respecto a los casos de alergia entre la población de Valladolid y la amenaza que supone la introducción de nuevas especies invasoras en el territorio como la vespula velutina.

En comparación con los años anteriores, este año 2019 ha habido 254 casos entre los meses de enero y octubre, ambos incluidos mientras que el año anterior, 2018, se observaron durante todo el año 253 pacientes (incluyendo himenópteros y otros insectos), esto pone de manifiesto, de nuevo, la tendencia al alza de los casos de alergia a himenópteros.

En el año 2015, estas alergias representaron un 2.5% del total, mientras que este año han sido casi el 5.9%, cabe destacar que respecto al año 2018, aunque los casos absolutos parecen haber aumentado, ya que las cifras son muy similares a pesar de que, en los datos de 2019, no se han incluido noviembre y diciembre, el porcentaje de estos casos que se debieron a himenópteros es bastante similar. De esto podemos deducir que, aunque han aumentado los casos de alergia estos insectos, parece haber aumentado también los casos absolutos del resto de alérgenos (ambientales, alimentarios, fármacos) en una progresión similar.

Por tanto, de estos datos concluimos que parece que existe una tendencia al alza de los casos de alergia totales, aunque parecen estar aumentando a mayor ritmo los que se deben a este grupo de insectos. Para determinar las causas de este aumento de casos, será necesario la realización de nuevas investigaciones debido a la importancia que tienen dentro del total de causas de alergia en la provincia de Valladolid, especialmente entre la población de agricultores.

CONCLUSIÓN

Finalmente, recalcar que de los 4254 pacientes que consultaron tanto en urgencias como en consultas, el 5,78% fueron debidos a himenópteros, que en números correspondería a 246 pacientes con hipersensibilidad a las picaduras de los himenópteros.

Dentro de los himenópteros, la principal especie responsable de la mayor parte de las alergias fue la *Vespula Spp*, representando el 30,08% de los himenópteros. Seguidamente en prevalencia encontramos a la *Polistes spp* con un 29,27% y por último con un 28,46% encontramos a las *Antophilas*.

Se observa que las abejas son responsables de un porcentaje menor de las picaduras y reacciones alérgicas, y cada vez aumenta la hipersensibilidad a la familia de las vespulas, y sería interesante valorar el posible aumento de la población de la *Vespa Velutina* como especie invasora.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Nieves-Aldrey, JL. Sharkey, M. Himenópteros. El árbol de la vida: Sistemática y evolución de los seres vivos. Madrid. 2012. p. 322-333.
- 2.- Fernández Gayubo, S. Pujade-Villar, J. Orden himenóptera. SEA, nº 59 (30-06-2015): 1–36
- 3.- Branstetter MG, Childers AK, Cox-Foster D, Hopper KR, Kapheim KM, Toth AL, et al. Genomes of the Hymenoptera. *Curr Opin Insect Sci.* 2018;25: 65–75. 10.1016/j.cois.2017.11.00.
- 4.-Ralph S. Peters, Lars Krogmann, Christoph Mayer, Donath A., Gunkel S., Meusemann K., Kozlov A., Podsiadlowski L., Evolutionary History Of The Hymenoptera. *Current Biology.* Volume 27, Issue 7, P1013-1018, 2017.
- 5.- Dra. I. Sánchez, Dr. J. Subiza. Diagnóstico y manejo de la alergia al veneno de Himenópteros. Centro de Asma y Alergia Subiza. Madrid.
- 6.- Alfaya Arias T, Soriano Gómis V, Soto Mera T, Vega Castro A, Vega Gutiérrez JM, Alonso Llamazares A, Antolín Américo D, Carballada Gonzalez FJ, Dominguez Noche C, Gutierrez Fernandez D, Marques Amat L, Martinez Arcediano A, Martinez San Ireneo M, Moreno Ancillo A, Puente Crespo Y, Ruiz Leon B, Sánchez Morillas. Key Issues in Hymenoptera Venom Allergy: An Update. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology.* 2017;27(1):19-31. doi: 10.18176/jiaci.0123.
- 7.- Peters RS, Krogmann L, Mayer C, et al. Evolutionary History of the Hymenoptera. *Curr Biol.* 2017;27(7):1013- 1018. doi:10.1016/j.cub.2017.01.027.
- 8.- Perez-Riverol A, Justo-Jacomini DL, Zollner Rde L, Brochetto-Braga MR. Facing Hymenoptera Venom Allergy: From Natural to Recombinant Allergens. *Toxins (Basel).* 2015;7(7):2551- 2570. Published 2015 Jul 9. doi:10.3390/toxins7072551.
- 9.-Ciccarelli A, Calabrò C, Imperatore C, Scala G. Hymenoptera Venom Allergy. A closer collaboration is needed between allergists and emergency physicians. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017;49(1):15- 17.
- 10.- Lessof MH. Allergy and its mechanisms. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6517):385- 387. doi:10.1136/bmj.292.6517.385.
- 11.- Dursun AB, Sin BA, Oner F, Misirligil Z. The safety of allergen immunotherapy (IT) in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(2):123- 128.
- 12.-Köhler J, Blank S, Müller S, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1383- 1389.e13896. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.060.

- 13.- Brown SG, Wiese MD, van Eeden P, Stone SF, Chuter CL, Gunner J, Wanandy T, Phillips M, Heddle RJ. Inicio de ultrarush versus semirush de inmunoterapia con veneno de insecto: un ensayo controlado aleatorio. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 : 162–8. doi: 10.1016 / j.jaci.2012.02.022.
- 14.- Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy.* 1999;29:1069-74.
- 15.- Grunwald T, Bockisch B, Spillner E, Ring J, Bredehorst R, Ollert MW. Molecular cloning and expression in insect cells of honeybee venom allergen acid phosph.
- 16.- Vos B, Kohler J, Muller S, Stretz E, Rueff F, Jakob T. Spiking venom with rVes v 5 improves sensitivity of IgE detection in patients with allergy to *Vespula* venom. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1225-7, 1227.
- 17.- Gonzalez de OD, de la Hoz CB, Nunez LR, Sanchez ML, Cuevas AM, Dieguez MC, Alvarez Twose I, Castells MC, Escribano ML. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1547-55.
- 18.- Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EACI ulticenter. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy.* 2000;55:1005-10.
- 19.- Muller U, Schmid-Grendelmeier P, Hausmann O, Helbling A. IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1, and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy. *Allergy.* 2012;67:1069-73.



PREVALENCIA DE ALERGIA A HIMENÓPTEROS DURANTE UN AÑO EN VALLADOLID



Autores: JAVIER BALONGO MOLINA - PEDRO PIÑERO GUTIÉRREZ
Tutores: ALICIA ARMENTIA MEDINA - JOSÉ MARÍA VEGA GUTIÉRREZ

INTRODUCCIÓN

Durante el año 2018 en Valladolid se atendieron un total de 253 pacientes por alergia a himenópteros y otros insectos, representado el 5,9% del total de casos mientras que en el 2015, observamos que el motivo de consulta por alergia a himenópteros representaba el 2,5%, observándose un aumento de la demanda.

OBJETIVO

Con este trabajo queremos analizar las cifras de prevalencia de la alergia a himenópteros en Valladolid en el año 2019, valorando estos datos observaremos si existe una tendencia ascendente respecto a años anteriores.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Se ha llevado a cabo un estudio epidemiológico observacional de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo a partir de los datos facilitados por el servicio de Alergología del HRUH, donde se recogen datos de urgencias como de consultas y pruebas de provocación con pricks.
- El estudio se ha realizado en base a datos de todos los pacientes con hipersensibilidad a himenópteros, sin tener en cuenta la edad o el sexo; se ha seleccionado de toda la base de datos los pacientes reportados con alergia a las diferentes especies, así como a aquellos que presentan alergia a determinados componentes moleculares de su veneno.
- Realización de pruebas cutáneas que consisten en la inoculación intradérmica de concentraciones muy bajas de extractos controlados de los venenos, principalmente de *Apis mellifera* (abeja) *Vespula* spp o *Polistes* spp (avispa). Siempre se han realizado bajo control médico con el fin de evitar las posibles complicaciones de inocular intradérmicamente el posible alérgeno.

CARACTERÍSTICAS HIMENÓPTEROS

Tabla 1. Antígenos específicos y características de diferentes especies de himenópteros.

Fuente	Molécula	Implicación pronóstica
Abeja	rApi m 1	Marcador específico de sensibilización frente al veneno de abeja. Se asocia a reacciones clínicas frente a la picadura de este himenóptero. Candidato a ITE frente a veneno de abeja
	rApi m10	Puede tener una representación escasa o nula en los extractos de inmunoterapia con veneno por lo que la ITE puede ser menos eficaz. Marcador específico frente al veneno de vespídidos. Se asocia a reacciones clínicas por picadura de avispa, aunque existe reactividad cruzada con la fosfolipasa A1 de diversas avispas y avispones. Candidato a ITE frente avispa común.
Vespula Vesputis	rVes v1	Marcador específico frente al veneno de vespídidos. Se asocia a reacciones clínicas por picadura de avispa, aunque existe reactividad cruzada con la fosfolipasa A1 de diversas avispas y avispones. Candidato a ITE frente avispa común.
	rVes v5	Marcador específico frente al veneno de vespídidos. Se asocia a reacciones clínicas por picadura de avispa, aunque existe reactividad cruzada entre el antígeno 5 de diversas avispas y avispones. Candidato a ITE frente avispa común.
Polistes Dominula	rPol d5	Marcador específico frente al veneno de vespídidos, especialmente en la avispa común. Se asocia a reacciones clínicas por picaduras de avispa, aunque existe reactividad cruzada entre el antígeno 5 de diversas avispas y avispones. Candidato a ITE frente avispa común.

RESULTADOS

Tabla 2. Porcentaje de los casos de alergia a himenópteros respecto al total registrados HURH en el año 2019.

	Antígenos	Casos absolutos	Porcentaje Casos/Casos himenópteros	Porcentaje Casos/ Casos Totales*
Veneno vespula spp.	rVes v1	29	11,76%	0,68%
	rVes v5	30	12,19%	0,71%
	Total	74	30,08%	1,74%
Veneno Polistes spp.	rPol d5	32	13,01%	0,75%
	Total	72	29,27%	1,69%
Veneno de abeja	rApi m1	20	8,13%	0,47%
	Total	70	28,46%	1,63%
Dolichovespula maculata	-	30	12,19%	0,71%
Total	-	246	100,00%	3,79%

CONCLUSIONES

- Comparando los datos del año 2019 con los del año 2015, observamos un aumento del 3,4%, sin embargo analizando los casos del año 2018 pese a que los casos totales han aumentado, el porcentaje de los casos asociados a himenópteros se ha mantenido estable, entorno a un 5,9%.
- La especie responsable de la mayor parte de las consultas por hipersensibilidad a himenópteros ha sido la *Vespula* spp, con un porcentaje de 30,08%.

BIBLIOGRAFÍA

- Alfaya Arias T, Soriano Gómis V, Soto Mera T, Vega Castro A, Vega Gutiérrez JM. Key Issues in Hymenoptera Venom Allergy: An Update. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2017;27(1):19-31.
- Gonzalez de OD, de la Hoz CB, Nunez LR, Sanchez ML, Cuevas AM, Dieguez MC, Alvarez Twose I, Castells MC, Escribano ML. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis



Antophila



Vespa Velutina



Polistes Dominulus



Dolichovespula Maculata

