



## Capítulo 5

# Alergia al veneno de himenópteros

## Hymenoptera venom allergy

María del Carmen Costa-Domínguez\*

### RESUMEN

Este capítulo detalla la relevancia clínica de los diferentes alérgenos en escenarios clínicos de alergia a picadura de himenópteros, ya sean abejas o avispas. El perfil de sensibilización molecular corrobora la sospecha de diagnóstico y permite reconocer la necesidad de indicaciones terapéuticas para este tipo de reacciones alérgicas que pueden ser muy graves.

### INTRODUCCIÓN

Durante el abordaje del paciente con alergia a veneno de himenópteros, la determinación del perfil de sensibilización es de gran utilidad. La fase inicial del abordaje es la historia clínica y la determinación del tipo de reacción tras el piquete del himenóptero: local, local extendido o generalizado, así como la presencia de anafilaxia. El diagnóstico *in vitro* permite demostrar el perfil de sensibilización alérgica frente al extracto alérgico y como siguiente fase en el abordaje, el diagnóstico molecular. La indicación de inmunoterapia con veneno dependerá de dichos resultados.

### DESCRIPCIÓN GENERAL

Los himenópteros corresponden a uno de los órdenes más numerosos de insectos. Son los polinizadores más importantes, por lo que el impacto directo en el ser humano es de suma importancia. El nombre deriva de sus dos pares de alas membranosas. Los apócritos son un suborden de himenópteros que incluyen a las abejas y a las avispas, se caracterizan por tener una estrecha cintura que separa dos segmentos del abdomen y permite flexibilidad y movimiento. Cuentan con un ovopositor modificado en forma de un aguijón que les sirve para inyectar veneno con fines defensivos, con un alto contenido en aminas biógenas, histamina y cininas que contribuyen a la reacción local a la picadura con propiedades inflamatorias y vasoactivas. La alergia al veneno de himenópteros ocurre cuando, en un paciente previamente sensibilizado, se desencadena una reacción alérgica (desde leve hasta muy grave y potencialmente letal) tras la picadura del himenóptero.

\* Autor correspondiente.

**Citar como:** Costa-Domínguez MC.  
Capítulo 5. Alergia al veneno de  
himenópteros. Alergia Asma Inmunol  
Pediatr. 2022; 31 (s1): s138-s144.  
<https://dx.doi.org/10.35366/108841>

### ALERGENOS

Se ha determinado la función biológica de las principales proteínas alérgicas de las abejas y de las avispas (en su mayoría enzimas):

Api m 1 y Ves v 1 (fosfolipasa A2), Api m 2 (hialuronidasa) Api m 3 (fosfatasa ácida), Api m 5, Ves v 5, Pol d 5 (dipeptidil peptidasa) (Tabla 1).

## ALERGENICIDAD

La alergia al veneno de himenópteros es uno de los cuadros de hipersensibilidad IgE mediada con más riesgo de severidad y de presentación de anafilaxia con desenlace fatal, la inmunoterapia es el único tratamiento inmunomodulador y curativo disponible, suele ser efectivo en la mayoría de los pacientes.<sup>1</sup> La frecuencia de las picaduras y reacciones alérgicas depende del área geográfica de distribución de himenópteros y de la exposición que tenga el paciente, por lo tanto son más frecuentes en áreas rurales que en zonas urbanas.<sup>2</sup> En México no contamos con una estadística de prevalencia respecto a hipersensibilidad IgE mediada frente al veneno de himenópteros; sin embargo, se estima en diferentes estudios que la prevalencia de reacciones sistémicas

**Tabla 1: Descripción de alérgenos derivados del veneno de himenópteros.**

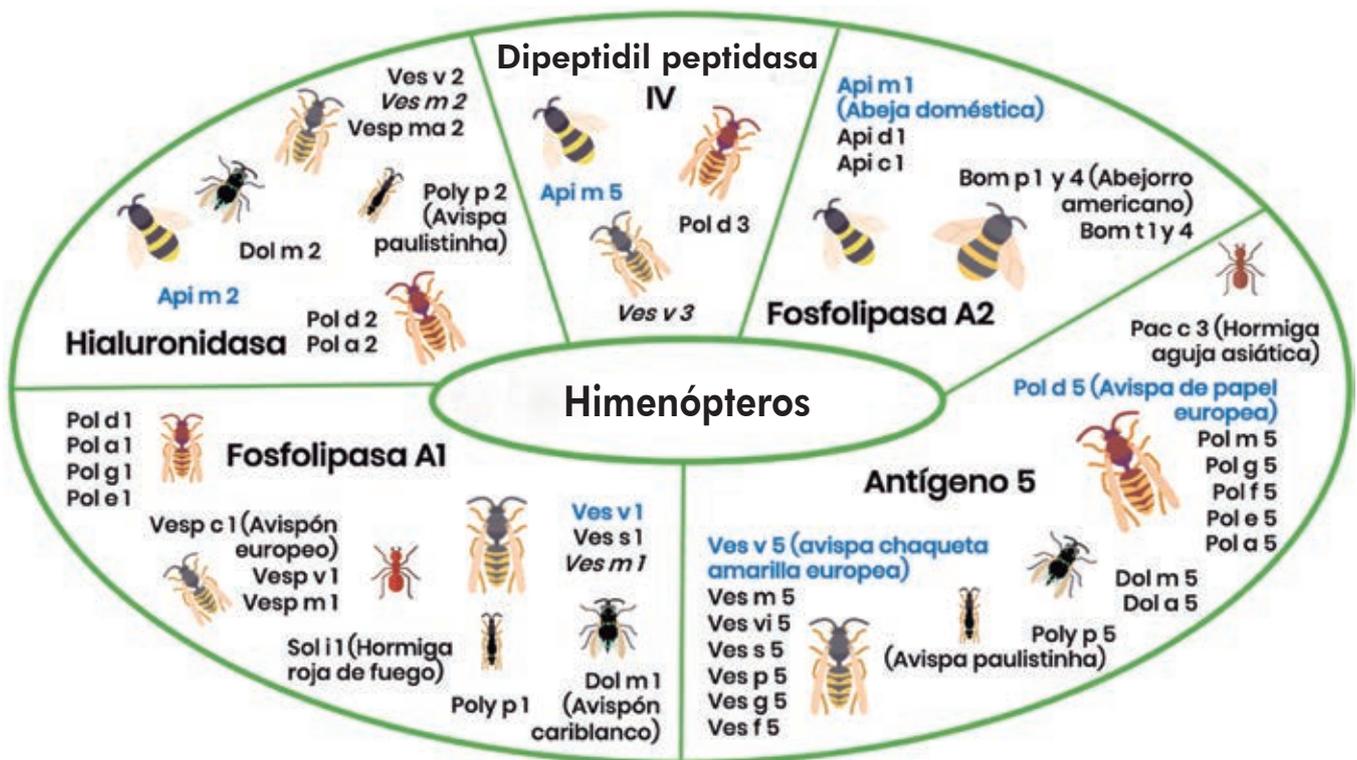
Componente molecular (siglas)	Género-especie (nombre común)	Familia	Función biológica	Utilidad clínica	Disponible en (lab) r: recombinante n: natural	UniProt
Api m 1		Fosfolipasa A2	Cataliza la hidrólisis dependiente de calcio en los fosfoglicéridos para efecto citotóxico en la membrana	Marcador de sensibilización genuina a veneno de ápidos	ALEX (r) ImmunoCAP (r) Euroimmun	P00630
Api m 2	 <i>Apis mellifera</i> (abeja de miel, doméstica o europea)	Hialuronidasa	Hidroliza el ácido hialurónico del tejido conectivo para favorecer la difusión del veneno	Potencial reactividad cruzada con hialuronidasa de otros venenos de himenópteros	ALEX (r) ImmunoCAP	Q08169
Api m 3		Fosfatasa ácida	Hidrolizan fosfomonoésteres en pH ácido	Marcador de sensibilización genuina a veneno de abeja	(r) ImmunoCAP	Q5BLY5
Api m 5		Dipeptilpeptidasa IV	Remueve los dipéptidos N-terminales, puede modular la actividad quimiotáctica posterior a la picadura	Potencial reactividad cruzada con dipeptilpeptidasa de otros venenos de himenópteros	(r) ImmunoCAP	B2D0J4
Api m 10		Icarapina	Desconocida	Marcador de sensibilización genuina a veneno de abeja	ALEX (r) ImmunoCAP	Q5EF78
Pol d 5	 <i>Polistes dominulus</i> (avispa de papel)	Antígeno 5	Desconocida	Marcador de sensibilización genuina a véspidos	ALEX (r) ImmunoCAP	Q68KJ8
Ves v 1		Fosfolipasa A1B	Cataliza hidrólisis de fosfatidilcolina, actividad hemolítica	Marcador de sensibilización genuina a véspidos	ALEX (r) ImmunoCAP (r) Euroimmun	P49369
Ves v 5	 <i>Vespa vulgaris</i> (avispa común, chaqueta amarilla)	Antígeno 5	Desconocida	Marcador de sensibilización genuina a véspidos	ALEX (r) ImmunoCAP (r) Euroimmun	Q05110

secundarias a picaduras va de 0.3 a 8% en adultos, en niños este porcentaje baja considerablemente.<sup>3</sup> La mortalidad estimada es de 0.03 a 0.45 por cada 1,000,000 de habitantes.<sup>4</sup> La presentación de reacciones locales extensas caracterizadas por eritema y angioedema en el sitio de la picadura mayor de 10 cm de diámetro se estima entre 2.4 y 26.4%.<sup>5</sup>

Respecto al diagnóstico molecular por componentes en hipersensibilidad al veneno de himenópteros, se han descrito varios alérgenos que nos ayudan a discriminar entre sensibilización genuina y reactividad cruzada para orientar el tratamiento adecuadamente. Entre 92 y 100% de los pacientes alérgicos *Vespula* reconocen Ves v1 y Ves v5, lo cual nos orienta a sensibilización genuina.<sup>6</sup> La valoración de alergia al veneno de abeja resulta un poco más compleja, la determinación de Api m1, Api m2, Api m3, Api m4, Api m5 y Api m10 nos permite diagnosticar a 94.4% de los pacientes, comercialmente disponemos de Api m1, Api m3 y Api m10 con lo que se puede determinar sensibilización genuina en 78.6%.<sup>7</sup> Pol d5 es el recombinante que reconocen la mayoría de los pacientes alérgicos a *Polistes*.<sup>8</sup>

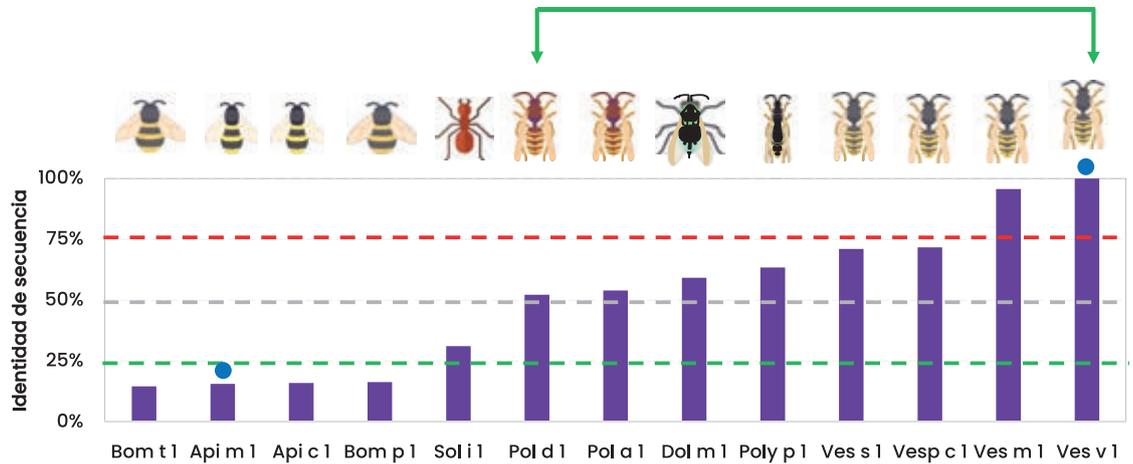
Sin embargo, el diagnóstico por componentes tiene algunas limitantes, ya que por ahora no están disponibles alérgenos como hialuronidasas o dipeptidil peptidasa IV, los cuales son importantes marcadores de reactividad cruzada entre vespídeos.<sup>9</sup>

Adicionalmente algunos alérgenos actúan como biomarcadores para estratificar el riesgo de reacciones en inmunoterapia, por ejemplo, Api m10 es un marcador que indica riesgo de reacciones tanto al inicio como en el seguimiento de inmunoterapia frente al veneno de himenópteros así como Api m4 se considera factor de riesgo de reacciones durante la fase de inicio.<sup>10-12</sup>



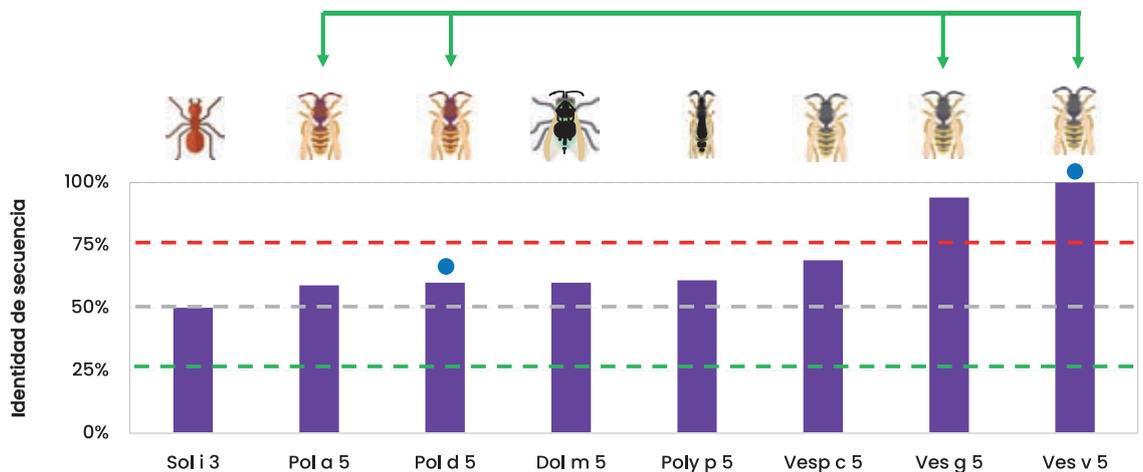
**Figura 1A:** Reactividad cruzada entre fuentes alérgicas. Al centro se identifica la fuente alérgica (veneno de himenópteros). Alrededor se presentan subdivisiones de acuerdo a la familia de alérgenos y de cada una las diferentes especies. En azul se identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

## Fosfolipasas



**Figura 1B:** Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia de las **fosfolipasas del veneno de himenópteros** entre diferentes fuentes alérgicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.

## Antígeno 5



**Figura 1C:** Se muestra la homología relativa y los índices A-RISC de alérgenos de la familia del **antígeno 5 del veneno de himenópteros** entre diferentes fuentes alérgicas. Las líneas discontinuas de color rojo, gris y verde indican 75, 50 y 25% de identidad y similitud de la secuencia de aminoácidos de los alérgenos señalados. Las flechas verdes representan reactividad cruzada documentada por estudios de inhibición. Los puntos azules identifican los alérgenos con los que actualmente contamos comercialmente disponibles para el diagnóstico molecular de nuestros pacientes.



### Punto de buena práctica

Posterior a una reacción alérgica a la picadura de himenóptero, se recomienda esperar entre cuatro a seis semanas para iniciar el abordaje con la determinación de IgE específica al extracto total de la abeja o de la avispa.<sup>1</sup> Como siguiente escalón en el abordaje, se solicitará la IgE específica a las principales proteínas alergénicas: en abeja Api m 1, Api m 3 y Api m 10, en avispas el Ves v 1, Ves v 5 y Pol d 5 y en caso de demostrarse positivo, se indicará inmunoterapia con veneno.<sup>13</sup>

### REACTIVIDAD CRUZADA

El veneno derivado de diferentes especies de himenópteros comparte diversos componentes y por eso se ha descrito una elevada reactividad cruzada (Figura 1 A-C). Asimismo, muchos de los alérgenos del veneno de abeja y avispa son glicoproteínas con una estructura de N-glucano. Los principales alérgenos como Api m 1, Api m 2 y Ves v 2 están glicosilados. Al estar glicosilados, pueden actuar como epítopos y ser reconocidos por la IgE (brindando resultados falsos positivos en paneles de sensibilización alérgica). La peroxidasa de rábano (MMXF), la ascorbato oxidasa y la bromelina de la piña (MUXF) son las glicoproteínas que se utilizan habitualmente para identificar la reactividad de IgE a los determinantes de CCD.

### Puntos clínicos clave



1. Para el abordaje del paciente con alergia al veneno de himenópteros, se sugiere iniciar dicho abordaje con la determinación de IgE específica en los principales componentes alergénicos como segunda fase después del diagnóstico clínico.
2. Los extractos alergénicos para abordaje de alergia al veneno de himenópteros presentan un alto contenido en determinantes de reactividad cruzada por carbohidratos (CCD), por lo que es frecuente identificar falsos positivos. El abordaje molecular con alérgenos recombinantes mejora la sensibilidad y especificidad.<sup>14</sup>
3. En la alergia al veneno de avispa (*Vespula*) rVes v 5 y rVes v 1 son alérgenos marcadores de sensibilización genuina, Pol d 5 se considera el alérgeno especie específico para sensibilización frente a *Polistes dominulus* y estos marcadores permiten una excelente discriminación entre alergia al veneno de abejas y avispas.
4. En la alergia al veneno de abeja, Api m 1, Api m 3, Api m 4 y Api m 10 son alérgenos especie específicos para la detección del veneno de abeja (*Apis mellífera*).
5. Durante el abordaje del paciente con antecedente de anafilaxia al veneno de himenópteros es necesario descartar mastocitosis sistémica, por lo que deben solicitarse niveles séricos de triptasa (niveles normales < 11.4 ng/mL). Los niveles séricos de triptasa > 20 ng/mL son un criterio diagnóstico mayor en la mastocitosis sistémica.
6. El abordaje molecular puede complementar el perfil de sensibilización al extracto total (ya sea prueba cutánea o IgE específica) para mejorar la precisión diagnóstica y orientar la toma de decisiones terapéuticas (Figura 2).

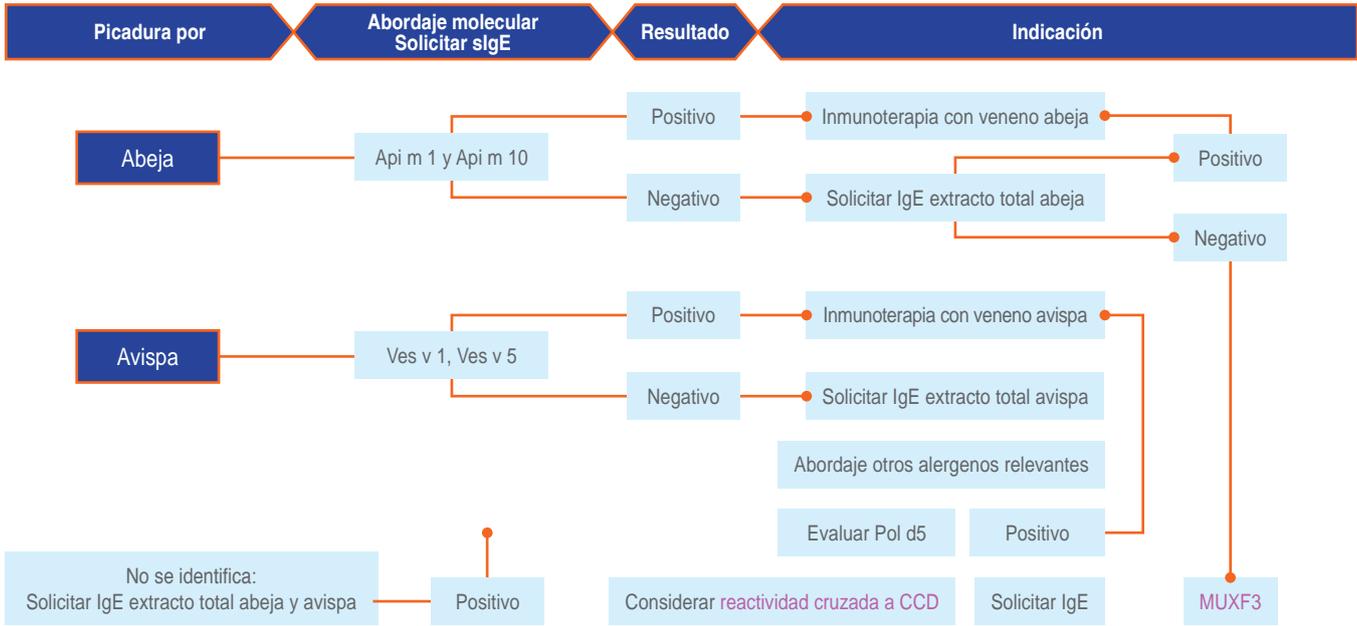
Descartar mastocitosis sistémica  
Solicitar niveles séricos de triptasa  
Niveles normales < 11.5 µ/L  
Mastocitosis sistémica > 20 µ/L

## Alergia al veneno de himenópteros



Figura 2:

Algoritmo para abordaje molecular del paciente con alergia al veneno de himenópteros y para la interpretación de resultados y orientación práctica para la toma de decisiones.



### REFERENCIAS

- Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB. Precision medicine in hymenoptera venom allergy: diagnostics, biomarkers, and therapy of different endotypes and phenotypes. *Front Immunol*. 2020;11:579409. doi: 10.3389/fimmu.2020.579409.
- Golden DB. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):287-302. doi: 10.1016/j.iac.2015.01.007.
- Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(10):1467-1476. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03324.
- Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(4):341-346. doi: 10.1097/00130832-200208000-00008.
- Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(4):330-337. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830638c5.

6. Michel J, Brockow K, Darsow U, Ring J, Schmidt-Weber CB, Grunwald T, et al. Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy*. 2016;71(5):651-660. doi: 10.1111/all.12850.
7. Kohler J, Blank S, Muller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1383-1389, e1-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.060.
8. Frick M, Muller S, Bantleon F, Huss-Marp J, Lidholm J, Spillner E, et al. RApi m 3 and rApi m 10 improve detection of honey bee sensitization in Hymenoptera venom-allergic patients with double sensitization to honey bee and yellow jacket venom. *Allergy*. 2015;70(12):1665-1668. doi: 10.1111/all.12725.
9. Monsalve RI, Vega A, Marques L, Miranda A, Fernandez J, Soriano V, et al. Component-resolved diagnosis of vespoid venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify *Vespula* or *Polistes* sensitization. *Allergy*. 2012;67(4):528-536. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02781.x
10. Blanca M, Garcia F, Miranda A, Carmona MJ, Garcia J, Fernandez J, et al. Determination of IgE antibodies to *Polistes dominulus*, *Vespula germanica* and *Vespa crabro* in sera of patients allergic to vespids. *Allergy*. 1991;46(2):109-114. doi: 10.1111/j.1398-9995.1991.tb00553.
11. Frick M, Fischer J, Helbling A, Rueff F, Wiczorek D, Ollert M, et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1663-1671 e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.024.
12. Ruiz B, Serrano P, Moreno C. IgE-Api m 4 is useful for identifying a particular phenotype of bee venom allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6):355-361. doi: 10.18176/jiaci.0053.
13. Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Müller S. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo Journal International*. 2017;26(3):93-105. Available in: <https://doi.org/10.1007/s40629-017-0014-2>
14. Schiener M, Graessel A, Ollert M, Schmidt-Weber CB, Blank S. Allergen-specific immunotherapy of *Hymenoptera* venom allergy - also a matter of diagnosis. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(10):2467-2481. doi: 10.1080/21645515.2017.1334745.