

INMUNOTERAPIA CON VENENO DE HIMENÓPTEROS

Immunotherapy with hymenoptera venom

Mónica Sanabria¹, Juan Carlos Muño²

RESUMEN

La alergia al veneno de himenópteros es la causa más frecuente de anafilaxia en adultos y la segunda más frecuente en niños, después de una picadura de abeja, vespido u hormiga. Se han notificado reacciones alérgicas sistémicas a picaduras en hasta el 7,5% de los adultos y hasta el 3,4% de los niños. El tratamiento de los pacientes alérgicos al veneno de himenópteros debe individualizarse en función de los factores de riesgo, el tipo de reacción y las comorbilidades asociadas. El único tratamiento modificador de la enfermedad y curativo de la alergia al veneno que es capaz de proteger eficazmente a los pacientes contra futuras reacciones graves a la picadura es la inmunoterapia con veneno. Aunque la ETV es uno de los tratamientos más eficaces en el campo de la alergología clínica, la elección del veneno correcto en función de un estudio diagnóstico exhaustivo representa un requisito previo crucial para una protección eficaz.

Palabras clave: alergia a veneno de himenópteros (HVA), inmunoterapia a venenos (VIT), reacción local extensa retardada (LLR).

ABSTRACT

Hymenoptera venom allergy is the most common cause of anaphylaxis in adults and the second-most frequent in children, following a honeybee, vespid, or ant sting. Systemic-allergic sting reactions have been reported in up to 7.5% of adults and up to 3.4% of children. Treatment of patients allergic to Hymenoptera venom should be individualized based on risk factors, reaction type, and associated comorbidities. The only disease-modifying and curative treatment of venom allergy that is able to efficiently protect patients against future severe sting reactions is venom immunotherapy. Although VIT is one of the most effective treatments in the field of clinical allergology, choosing the correct venom based on a comprehensive diagnostic work-up represents a crucial prerequisite for effective protection.

Keywords: hymenoptera venom allergy (HVA), venom immunotherapy (VIT), local retarded reaction (LLR).

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2023;54(4):106-111

PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

La alergia a veneno de himenópteros (HVA) es una de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE más serias debido al alto riesgo de reacciones severas y aun de anafilaxia fatal¹.

Son insectos del orden Hymenoptera y comprenden las familias de abejas (Apidae) avispas (Vespidae) y hormigas (Formicidae)².

Las picaduras de himenópteros son muy comunes y los datos indican que entre el 56,6% y el 94,5% de la población general va a ser picada al menos una vez en su vida³.

La prevalencia de sensibilización a himenópteros es del 9,3 al 38,7%, que aumenta en apicultores y su familia (30-60%)¹.

Es una de las primeras causas de reacciones anafilácticas a nivel mundial, siendo la primera en adultos y la segunda en niños³.

La anafilaxia ocurre en niños entre el 0,4% y el 0,8%, y en

adultos entre 2% y el 3,5%; es mayor en apicultores, donde llega al 32%^{2,3}.

En Estados Unidos se reportan 40-50 casos fatales por año por esta causa⁴.

Se estima que el 1 al 7% de la población desarrolla una reacción alérgica a himenópteros⁵.

La incidencia de reacciones alérgicas está en aumento a nivel mundial. Muchos investigadores creen que se debe al cambio climático, que conduce a la migración de especies nativas que afectan a la exposición; por lo tanto, las reacciones dependen de factores geográficos, ecológicos y del medioambiente⁶.

PRESENTACIONES CLÍNICAS

La mayoría produce reacciones locales, consecuencia de un mecanismo inflamatorio, no alérgico, con eritema, dolor y edema; no tienen progresión y se resuelven con medidas terapéuticas simples en horas o días².

Los pacientes con reacciones alérgicas a himenópteros pueden experimentar desde reacciones locales hasta síntomas sistémicos severos, como la anafilaxia³.

REACCIÓN LOCAL GRANDE

Las presentaciones clínicas más frecuentes de HVA son reacciones locales grandes o reacción local extensa (LLR) en el sitio de la picadura⁷.

Una reacción local grande se ha definido como una reac-

1. Centro Privado del Niño y la Familia Río Cuarto, Córdoba Argentina.

2. Ex Director de Carrera Alergia e Inmunología FAC CS MED UNC Córdoba Argentina

Correspondencia: Mónica Sanabria. monicasanabria3@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 10/08/2023 | Aceptado: 25/09/2023

ción con edema, eritema y prurito que excede un diámetro de 10 cm con posible compromiso de una articulación y que dura entre 1 a 3 días y toma 7-10 días para su resolución^{7,8}. Ocurren entre el 2,4% y el 26,4% de la población general.

Las reacciones más extensas, generalmente, están asociadas a mecanismos alérgicos, mediados por inmunoglobulina E.

REACCIÓN SISTÉMICA

Los pacientes que tienen una reacción sistémica pueden presentar un espectro de síntomas asociados con respuesta sistémica alérgica desde urticaria generalizada hasta angioedema, edema laríngeo, anafilaxia.

Su máxima expresión, la anafilaxia, presenta síntomas cutáneos, respiratorios, cardiovasculares, digestivos y/o neurológicos, con riesgo de muerte^{7,8}.

La anafilaxia ocurre en niños entre el 0,4 y el 0,8% y en adultos entre el 2 y el 3,5% llegando al 32% en apicultores⁹. Se ha reportado que del 0,7% al 2% de todos los casos de anafilaxia han sido mortales y la mayoría ocurrió a los 15-20 minutos de la picadura⁹.

Aunque solo se reportan entre 0,03 y 0,48 muertes / 1.000.000 habitantes/año, la mortalidad por picaduras de himenópteros puede haber sido subestimada debido a picaduras no reconocidas en causas de muerte inexplicables¹⁰.

Una reacción muy grave no alérgica es la que ocurre posterior a ataques masivos con picaduras múltiples por varios insectos, con riesgo de muerte. Se trata de una intoxicación histamínica sistémica, diferente del *shock* anafiláctico^{11,12}. Se han descrito otras reacciones inusuales, que pueden responder a un mecanismo inmune tipo II o III, como enfermedad del suero, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, púrpura de Schenon Henoch, vasculitis, glomerulonefritis, síndrome de Guillain Barré⁹.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS

La identificación del insecto responsable de la reacción alérgica es fundamental para el diagnóstico, la prevención, el tratamiento y la educación de los pacientes.

Algunas especies comparten componentes similares de veneno lo cual puede causar reactividad cruzada¹³.

Debido al alto riesgo de reacciones muy graves e incluso mortales en pacientes alérgicos al veneno, es de gran importancia un manejo cuidadoso del paciente y una intervención terapéutica adecuada. Aunque existen algunas recomendaciones que pueden contribuir a minimizar el riesgo, evitar las picaduras por completo es un desafío. Por lo tanto, los pacientes con alergia al veneno deben llevar un

kit de emergencia para la autoadministración que incluya un autoinyector de adrenalina, así como antihistamínicos H1 y corticosteroides administrados por vía oral¹⁴.

La inmunoterapia con veneno (VIT) está universalmente aceptada como el tratamiento de elección para prevenir reacciones anafilácticas por picaduras de himenópteros¹⁵. Con una correcta VIT, el riesgo de anafilaxia por picaduras subsecuentes se puede reducir de 40 a 60% a menos de 5%¹⁶.

Se reconoce como segura y eficaz, esta terapia es bien tolerada con bajos índices de morbilidad y mortalidad.

Es el único tratamiento que puede, a partir de la inmunomodulación, modificar la respuesta biológica ante una nueva picadura y, así, cambiar el curso natural del fenómeno alérgico.

Resulta eficaz en 95-100% de los pacientes para prevenir la anafilaxia por veneno de himenópteros (nivel de evidencia A)⁹.

Es eficaz en el 77-84% de los pacientes tratados con veneno de abeja^{15,17}, en el 91-96% de los pacientes que reciben veneno de vespídos^{15,17} y en el 97-98% de los pacientes tratados con veneno de hormiga¹⁸.

La selección de los pacientes debe basarse en la historia clínica y la evidencia demostrable de anticuerpos IgE específicos mediante pruebas cutáneas (por punción e intradérmicas) o pruebas *in vitro*¹⁹⁻²¹.

Son candidatos a recibir inmunoterapia los adultos y niños con antecedentes de reacción adversa sistémica grave por picadura de abeja o vespídos y evidencia demostrable de anticuerpos IgE específicos para el insecto implicado²¹.

La inmunoterapia con veneno (VIT) es recomendada en pacientes con reacciones anafilácticas y en aquellos con grandes reacciones locales que reportan mala calidad de vida y evidencia demostrable de anticuerpos IgE específicos para el insecto implicado^{15,30}.

Asimismo, a los pacientes mayores de 16 años con antecedentes de una RS leve (limitada a la piel) por picadura de abeja o vespídos y evidencia demostrable de anticuerpos IgE específicos para el insecto implicado²¹.

Y también a los adultos y niños con antecedentes de reacción adversa sistémica por picadura de hormiga de fuego colorada y evidencia demostrable de anticuerpos IgE específicos¹⁸.

Aunque la VIT es uno de los más efectivos tratamientos en el campo de la alergología clínica, elegir el veneno correcto basado en un diagnóstico integral representa un requisito crucial para lograr una protección efectiva.

Se recomienda la medición de triptasa sérica basal en todos los pacientes candidatos a VIT, ya que un nivel aumentado de triptasa sérica basal en pacientes con anafilaxia moderada a grave inducida por picaduras de himenópteros podría estar asociada a mastocitosis³².

MECANISMO DE LA VIT

Los mecanismos de inducción de tolerancia durante la VIT no están completamente entendidos, sin embargo, muchos cambios inmunológicos ocurren y se asocian al éxito del tratamiento.

Induce un estado de tolerancia inmunológica con disminución de la respuesta clínica ante la reexposición a futuras picaduras²². Esta definición está basada en la categoría A de evidencia.

Se piensa que las células T reguladoras (Treg) y las células Th1 son inducidas durante la VIT y son capaces de suprimir las células Th2 (proalérgicas). Esta supresión de las Th2 conduce a la reducción de citoquinas tales como IL4, IL5, IL9 e IL13, resultando en una desensibilización de basófilos y mastocitos²³.

Además, la inducción de anticuerpos IgG4 específicos podrían ser muy importantes como anticuerpos bloqueadores y se cree que tienen un rol de protección antiinflamatoria²³.

Se induce la célula B con un fenotipo regulador (Breg) que tiene un importante efecto en la VIT²⁴.

Estas células (Breg) son capaces de suprimir la proliferación de cel T específicas de veneno e inducir células Treg, conduciendo a un fenotipo de tolerancia^{25,26}.

CONTRAINDICACIONES

Cuando no se puede verificar sensibilización al veneno de insectos.

Como hallazgo incidental de sensibilización al veneno de insectos en pacientes que no han tenido una SSR.

Tampoco está indicada en pacientes con reacciones inusuales

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

En cada caso se evaluará riesgos-beneficios, en todos los casos los pacientes deben estar informados sobre los posibles riesgos²⁷.

Como el límite de edad de cinco años es arbitrario, no existen preocupaciones específicas con respecto a los niños menores de cinco años y se aplican las mismas recomendaciones que para los adultos.

En pacientes con enfermedades cardiovasculares, neoplasias o enfermedades autoinmunes se sugiere la indicación de VIT, siempre y cuando dichas condiciones se encuentren estables y controladas o en remisión.

En pacientes que reciben betabloqueantes o IECA se recomienda considerar otras alternativas farmacológicas para el tratamiento cardiovascular. En caso de que esto no

sea posible, se sugiere la administración de la VIT con precaución y monitoreo estrecho²⁸.

En relación con el embarazo, se recomienda en general aplicar las mismas directrices establecidas para la inmunoterapia con aeroalérgenos. Se sugiere iniciar la inmunoterapia durante el embarazo solo si la gravedad de las reacciones y el riesgo alto de sufrir nuevos eventos de picadura lo justifican.

Si durante la VIT ocurre un embarazo, se recomienda continuar con su administración, valorando siempre los riesgos y beneficios²⁷.

En los pacientes con mastocitosis, aun cuando exista mayor riesgo de reacciones por la VIT se recomienda su indicación dependiendo del riesgo de exposición a futuros eventos de picaduras.

Al indicar VIT se recomienda asegurarse de que el paciente traiga siempre consigo adrenalina y tener un plan de acción para su administración²⁸⁻³².

CALIDAD DE VIDA

Para la mayoría de los pacientes y sus familias, cualquier reacción alérgica (independientemente de su gravedad) es una experiencia aterradora. Dado el esfuerzo requerido para evitar exposiciones accidentales y la incertidumbre inherente del éxito, vivir con HVA influye negativamente en la calidad de vida. Esto se debe particularmente a la angustia emocional de estar alerta durante las actividades de la vida diaria.

VENENOS:

El diagnóstico por componentes ha provisto un cambio en la VIT, desde el uso de un enfoque generalizado con veneno entero a un enfoque basado en componentes específicos del veneno.

La selección de las preparaciones de veneno correctas es importante para garantizar la eficacia óptima de la VIT. La sensibilización al veneno de más de una especie de himenópteros es común en pacientes alérgicos al veneno de insectos²⁸ y puede ser difícil determinar si esto refleja una doble sensibilización debido a la reactividad cruzada de determinantes alérgicos compartidos o una sensibilización múltiple genuina a más de un veneno²⁸.

Sin embargo, en la mayoría de estos casos, el tratamiento con un solo veneno parece ser suficiente²⁸.

Un problema de diagnóstico importante es que las pruebas actualmente disponibles, como las pruebas cutáneas, la determinación de IgE, incluido el diagnóstico resuelto por componentes o el BAT, no son capaces de distinguir entre sensibilización asintomática y alergia clínicamente relevante con LLR y SSR²⁸.

Sin embargo, si la reacción inicial a la picadura fue grave y

todas las pruebas de alergia son casi igualmente positivas al veneno de vespido y de abeja, se debe considerar la VIT con ambos venenos.

Como la reactividad cruzada entre el veneno de abeja y de vespidos y el de *Vespula* y *Polistes* es limitada, las inyecciones simultáneas de ambos venenos deberían ser seguras. Este enfoque es común en Estados Unidos (EE.UU.) y parcialmente en Europa; sin embargo, ningún estudio ha examinado esta cuestión^{29,30}.

Se deben usar extractos estandarizados y purificados de venenos. En caso de hormiga se usa cuerpo entero.

PRETRATAMIENTO PREVENTIVO

Se ha demostrado que el tratamiento previo con antihistamínicos H₁ mejora la tolerabilidad de la VIT³¹.

Se informó que la levocetirizina disminuyó la tasa de SSR^{31,32} y la fexofenadina disminuyó la tasa de LLR y SSR cutánea³².

Es importante destacar que la eficacia de la VIT no se vio influida negativamente. Los antihistamínicos generalmente se administraban 1 a 2 horas antes de las inyecciones o, a veces, dos veces al día. En caso de eventos adversos repetidos durante la dosis inicial, se puede recomendar el tratamiento previo con omalizumab^{32,34}.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

La VIT se realiza mediante inyecciones subcutáneas³³.

Consta de una fase de inicio con dosis bajas de 0,001 a 0,1 µg aumentando la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

En los protocolos convencionales el aumento se hace en forma semanal hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 100 µg.

Hay otros protocolos para alcanzar más rápido la dosis de mantenimiento.

Pauta *cluster* consiste en unas pocas inyecciones que se dan en cada visita, habitualmente a intervalos de una semana. Pauta *rush* (ultrarrápidos) con varias inyecciones por día en días consecutivos. La dosis de mantenimiento se alcanza en unas pocas horas o en unos pocos días, respectivamente^{34,35}.

Es importante destacar que el riesgo de eventos adversos no está asociado con la gravedad de las reacciones iniciales, niveles altos de IgE específica del veneno o la reactividad de las pruebas cutáneas con concentraciones bajas de veneno. Los regímenes convencionales parecen ser mejor tolerados, mientras que los protocolos rápidos y ultrarrápidos se asocian con mayor frecuencia con eventos adversos^{36,42,43}.

Una dosis máxima de 100 µg de alérgeno del veneno generalmente ofrece una protección adecuada contra reac-

ciones de picadura alérgicas sistémicas en la mayoría de las personas alérgicas al veneno⁴⁰.

Esta dosis es equivalente al peso seco de aproximadamente dos picaduras de abeja o cinco picaduras de avispa⁴⁰.

Se recomienda una dosis de 200 µg en pacientes que desarrollan reacciones alérgicas sistémicas después de una picadura de campo o de provocación de picadura mientras reciben 100 µg de VIT de mantenimiento⁴¹. También se debe considerar un aumento de la dosis de mantenimiento en poblaciones alérgicas con alto riesgo de sufrir múltiples picaduras, como los apicultores y en casos excepcionales donde los pacientes han acumulado factores de riesgo de fracaso del tratamiento.

El intervalo para la VIT de mantenimiento con 100 µg de veneno recomendado por los fabricantes ha sido de 4 a 6 semanas para preparaciones acuosas y de 6 a 8 semanas para preparaciones adsorbidas con hidróxido de aluminio purificado (preparaciones de depósito)⁴³.

Para la inmunoterapia con extracto de cuerpo entero de hormiga colorada se recomienda una dosis de mantenimiento de 0,5 ml de una dilución 1:100 p/v con extracto de *Solenopsis invicta* o una mezcla de extractos de esta y *Solenopsis richteri*.

DURACIÓN DE LA VIT

Se recomienda que la VIT se mantenga durante el lapso de tres a cinco años, individualizando cada caso de acuerdo con factores de riesgo (exposición frecuente a picaduras de insectos, reacciones sistémicas durante la inmunoterapia), respuesta a la inmunoterapia (evidencia de eventos de picadura espontáneas o controladas en el medio hospitalario denominada prueba de la repicadura)⁴³ en el curso del tratamiento sin presentar reacciones adversas sistémicas, negativización de las pruebas cutáneas o reducción significativa en los niveles de IgE sérica específica⁴³.

La prueba de repicadura controlada, si bien no es recomendable realizarla con fines diagnósticos en pacientes sin tratamiento debido al riesgo alto de anafilaxia⁴⁷, se considera el estudio de referencia para el seguimiento de la inmunoterapia con veneno de himenópteros⁴⁴. Aún así, no posee una especificidad del 100%, y su indicación en la práctica clínica no se ha generalizado, principalmente por motivos éticos y debido a su complejidad técnica y de accesibilidad al insecto.

Se recomienda mantener la inmunoterapia durante un tiempo mayor de cinco años o, incluso, por tiempo indefinido, en pacientes con factores de alto riesgo como reacciones graves que hayan puesto en riesgo la vida antes de la inmunoterapia, RS grave durante la inmunoterapia, nivel basal alto de triptasa sérica y mastocitosis⁴⁵.

La interrupción después de aproximadamente uno o dos años genera una tasa de recaída del 22 al 27%⁴⁶⁻⁴⁸.

En los niños, el resultado a largo plazo es superior en comparación con los adultos, ya que solo el 5% con reacciones de moderadas a graves recayeron hasta 20 años después de suspender la VIT^{49,50}.

CONCLUSIONES

El diagnóstico y tratamiento de los pacientes con una reacción alérgica al veneno de himenópteros es multifactorial, dependiendo del tipo de reacción y de las condiciones comórbidas. Los médicos de atención primaria y de

emergencia deben estar bien equipados para tratar a estos pacientes de acuerdo con las pautas actuales y asesorarlos adecuadamente sobre cómo evitar futuras picaduras.

Los pacientes alérgicos a himenópteros deben ser remitidos al especialista en alergia para el tratamiento específico con inmunoterapia con veneno (VIT), que ofrece efecto protector rápido y muy eficaz, cambiando el curso natural de la enfermedad alérgica.

La VIT está universalmente aceptada como tratamiento de elección para prevenir reacciones anafilácticas por picaduras de himenópteros.

BIBLIOGRAFÍA

- Worm M, Eckermann O, Dölle S, et al. Triggers and Treatment of Anaphylaxis: An Analysis of 4,000 Cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014;111, 367–375.
- Bilò MB, Tontini C, Martini M, et al. Clinical aspects of Hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019;51(6):244-258.
- Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2002) 2(4):341–6.
- Guía de Práctica Clínica. Alergia a picadura de himenópteros en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(3):266-272.
- Braun CT, Mikula M, Ricklin ME, et al. Climate data, localization of the sting, grade of anaphylaxis and therapy of Hymenoptera stings. *Swiss Med Wkly.* 2016;146: w14272.
- Golden DB. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am* (2015) 35(2):287–302. doi: 10.1016/j.jiac.2015.01.007.
- Bilò MB, Martini M, Pravettoni V, et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: outcome of re-stings in real life. *Allergy.* 2019;74(10):1969-1976.
- Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(3):180-205.
- Golden DB. Insect allergy. In: Middleton's Allergy Essentials 2017 Jan 1 (pp. 377-393).
- Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiología de la alergia a himenópteros. Opinión actual *Alergia Clin Immunol.* 2002; 2: 341-346.
- Mathew A, Chrispal A, David T. Acute myocardial injury and rhabdomyolysis caused by multiple bee stings. *J Assoc Physicians India* (2011) 59:518–20.
- West PL, McKeown NJ, Hendrickson RG. Massive Hymenoptera envenomation in a 3-year-old. *Pediatr Emerg Care* (2011) 27(1):46–8. doi: 10.1097/PEC.0b013e3182045f47.
- Reisman RE, Wypych JI, Mueller UR, Grant JA. Comparison of the allergenicity and antigenicity of *Polistes* venom and other vespid venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 281-287.
- Centers for Disease Control and Prevention. Insects and scorpions: bees, wasps and hornets. www.cdc.gov/niosh/topics/insects/beeswasphornets.html. Accessed May 28, 2021.
- Müller U, Helbling A, Berchtold E. La inmunoterapia con veneno de abeja y veneno de avispa amarilla es diferente en cuanto a eficacia y seguridad. *J Alergia Clin Immunol.* 1992;89: 529-535.
- Patel S, Ledford D. Killer insects; Who is at risk for anaphylaxis? *Curr Treat Options Allergy* 2016;3(3):235-242.DOI:10.1007.
- Rueff F, Vos B, Elberink JO, et al. Predictores de la eficacia clínica de la inmunoterapia con veneno de himenópteros. *Clin Exp Alergia.* 2014; 44: 736-746.
- Brown SG, Wiese MD, Blackman KE, Heddle RJ. Inmunoterapia con veneno de hormiga: un ensayo cruzado, doble ciego, controlado con placebo. *Lancet.* 2003; 361: 1001-1006.
- Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* (2018) 73(4):744–64. doi: 10.1111/all.13262.
- Bilò BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN; EI-GoIV Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* (2005) 60(11):1339–49. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00963.x
- Golden DB, Demain J, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2017) 118(1):28–54. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.031.
- Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* (2015) 8(1): 17. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2.
- Möbs C, Ipsen H, Mayer L, et al. Birchpollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* (2012) 130(5):1108–16 e6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.056.
- van de Veen W, Stanic B, Wirz OF, Jansen K, Globinska A, Akdis M. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. *J Allergy Clin Immunol* (2016) 138(3):654–65. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.006.
- van de Veen W, Stanic B, Yaman G, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* (2013) 131(4):1204–12. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.01440.
- Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Inmunoterapia con veneno en la paciente embarazada alérgica a himenópteros. *J Alergia Clin Immunol.* 1990; 85: 709-712.
- González de Olano D, Álvarez-Twose I, Esteban-López MI, et al. Seguridad y eficacia de la inmunoterapia en pacientes con mastocitosis sistémica indolente que presentan anafilaxia por veneno de himenópteros. *J Alergia Clin Immunol.* 2008; 121: 519-526.
- Blanca M, García F, Miranda A, 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):109-14.
- Stoevesandt J, Hofmann B, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. La inmunoterapia basada en un solo veneno protege eficazmente a los pacientes con pruebas doblemente positivas al veneno de abeja y de *Vespula*. *Alergia Asma Clin Immunol.* 2013; 9: 33.
- Berchtold E, Maibach R, Müller U. Reducción de los efectos secundarios de la inmunoterapia rápida con veneno de abeja mediante el tratamiento previo con terfenadina. *Clin Exp Alergia.* 1992; 22: 59–65.
- Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J.

- Eficacia del pretratamiento con antihistamínicos en la prevención de reacciones adversas a la inmunoterapia con himenópteros: un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo. *J Allerg Clin Immunol*. 1997; 100: 458-463.
32. Stretz E, Oppel EM, R  wer HC, et al. Superar las reacciones adversas graves a la inmunoterapia con veneno mediante el uso de anticuerpos anti-IgE en combinación con una dosis alta de mantenimiento. *Clin Exp Alergia*. 2017; 47:1631-1639.
 33. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* (2018) 73(4):744-64. doi:10.1111/all.13262.
 34. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. EIGoIV Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* (2005) 60(12):1459-70. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00977.
 35. Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W. Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 928-933.60.x
 36. Larenas-Linnemann D, et al. Guía Mexicana de Inmunoterapia 2019. *Rev Alerg Mex*. 2019;66 Supl 1:1-105.
 37. Calabria CW, Hauswirth DW, Rank M, Sher L, Larenas-Linnemann D. American Academy of Asthma, Allergy & Immunology membership experience with venom immunotherapy in chronic medical conditions and pregnancy, and in young children. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(2):121-129. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4024.
 38. Tunon de Lara JM, Taaytard A, Marcos M, Villanueva P. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 1992; 340: 908.
 39. David BK, Golden MD. Insect Sting anaphylaxis: *Clin N Am* 2007;27:261-7.
 40. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII:   how much protein is in a sting? *Ann Allergy*. 1984; 52: 276-278.
 41. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 1027-1032.
 42. Bonifazi F, Jute IM, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. Prevenci  n y tratamiento de la alergia al veneno de himenópteros: directrices para la práctica clínica. *Alergia*. 2005; 60: 1459-1470.
 43. Bil   MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29:180-205. DOI: 10.18176/jiaci.031.
 44. Ru  ff F, Przybilla B. Müller U, et al. 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; 51:216- 225. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04596.
 45. Lerch E, Müller UR. Protección a largo plazo después de suspender la inmunoterapia con veneno: resultados de nuevas picaduras en 200 pacientes. *J Alergia Clin Immunol*. 1998; 101: 606-612.
 46. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Suspensión de la inmunoterapia con veneno: observaciones ampliadas. *J Alergia Clin Immunol*. 1998; 101: 298-305.
 47. Golden DBK. Insect allergy. In: Adkinson NF, Middleton E, editors. *Middleton's Allergy: principles and practices*. 6th ed. Philadelphia: Mosby;2003. p.1475-86.
 48. Pospischil IM, Kagerer M, Cozzio A, et al. Comparison of the safety profiles of 3 different Hymenoptera venom immunotherapy protocols: a retrospective 2-center study of 143 patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(10):783-789.
 49. Labella M, Garcia-Neuer M, Castells M. Application of precision medicine to the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):190-197.
 50. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* (2018) 73(4):744-64. doi: 10.1111/all.13262.