

XXXI CONGRESO
INTERNACIONAL



XXXI CONGRESO INTERNACIONAL **SCAI 2025**

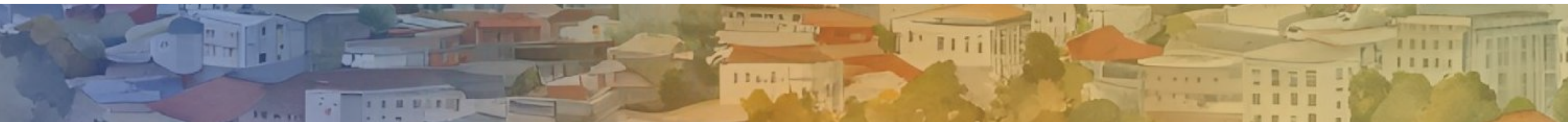
SOCIEDAD CHILENA DE ALERGIA E INMUNOLOGIA

Factores de riesgo de severidad a alergia a veneno de himenópteros: ¿Cuándo modificar dosis de ITSC?

Dra. M. Teresa Tagle Celedón
Inmunóloga Clínica
Clínica Alemana de Santiago
mtaglec@alemana.cl



- Sin conflictos de interés con respecto a esta charla



Generalidades y magnitud del problema

- Prevalencia de reacciones sistémicas (RS) por picadura de himenópteros :
 - EEUU 3,3% en adultos , Europa 7,5% en población general, 14-32% apicultores.
- 17- 43% son severas (Ring and Messmer ≥ 2)
- Primera causa de anafilaxias severas en población adulta Europa
- Responsable de 1/5 de las anafilaxias fatales en adultos en varios países
- La Inmunoterapia a Veneno (VIT) es el único tratamiento disponible que puede prevenir futuras reacciones anafilácticas, siendo altamente efectivo

VIT lo estándar

- Eficacia identificar y certificar sensibilización del insecto responsable, la elección adecuada de la vacuna, mantener la inmunoterapia en dosis y tiempo suficientes protección mantenida y buena tolerancia
 - Pacientes con historia clínica reacción sistémica, \geq grado 2 (sin FR ni alta exposición) y sensibilización IgE demostrada
 - Fase de mantención , dosis target de 100 μ g
 - Por 3-5 años, preferiblemente 5 según expertos

Todos estos puntos tienen excepciones

Las excepciones están determinadas por los FR

De reacciones sistémicas severas (RSS)

De efectos adversos sistémicos durante la VIT (EAS)

De falla de efectividad de la VIT

De pérdida protección en el largo plazo



Factores de riesgo RSS

- El riesgo de presentar una reacción sistémica posterior a **una** Reacción Local Extendida (RLE)
 - 2-7% niños
 - < 10% adultos
- El riesgo posterior a una reacción sistémica sólo cutánea (grado 1)
 - 10 -15 % presentar nueva reacción sistémica (menor en niños)
 - < 3% severas

Table 1 Natural history of insect allergy: indication for venom immunotherapy

Previous sting reaction	Chance of Future Systemic sting reaction		Venom Immunotherapy
	Any	Severe	
Life threatening	50–75%	30%	Yes
Moderate systemic	30–50%	10%	Yes
Cutaneous systemic	5–15%	<5%	Not required*
Large local	5–10%	≤5%	Not required*

*Not necessary, but optional for those with frequent exposure or impaired quality of life.

Factores de riesgo RSS

- Triptasa basal (TB) > 11,4 $\mu\text{g/L}$ RR 2,4-2,7
 - *Farioli y cols.* propone estratificación de riesgo: Bajo < 4, Intermedio 4-7,5 Alto > 7,5
 - La TB elevada está dada principalmente en pacientes con mutación c-kit o en H α T
- Mutación c-kit p.D816V en sangre periférica RR 2
 - Un alto porcentaje de pacientes con mutación c-KIT tienen TB normal
- Enfermedad clonal mastocitaria (CMD)
 - > hombres, ISM , mutaciones kit multilinaje, TB comparativamente más bajas
 - 70% pacientes CMD pueden tener TB normal
 - Importancia de calcular Score REMA.
- Alpha Triptasemia Hereditaria (H α T)
 - Sospecharla si TB > 6,2-8 $\mu\text{g/L}$
 - El riesgo mayor estaría dado en asociación con mutación c –*Kit*

J Allergy Clin Immunol Pract 2025;13:17-23
Allergy 2011;66:222-8.

J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:3157-3163.e5.
J Investig Allergol Clin Immunol 2019;29:162-4.

Factores de riesgo RSS

- Mayores de 40 años “senior”. RR 2
 - Algunos grupos sólo lo han demostrado en avispa
 - Se especula que sería por enfermedad cardiovascular, aumento progresivo de TB con la edad, y mayor prevalencia de CMD
- RSS previa
- Hombre
 - Resultados controvertidos
 - Leve aumento de RR
- Véspula ?

Table 1 Natural history of insect allergy: indication for venom immunotherapy

Previous sting reaction	Chance of Future Systemic sting reaction		Venom Immunotherapy
	Any	Severe	
Life threatening	50–75%	30%	Yes
Moderate systemic	30–50%	10%	Yes
Cutaneous systemic	5–15%	<5%	Not required*
Large local	5–10%	≤5%	Not required*

*Not necessary, but optional for those with frequent exposure or impaired quality of life.

Factores de riesgo RSS

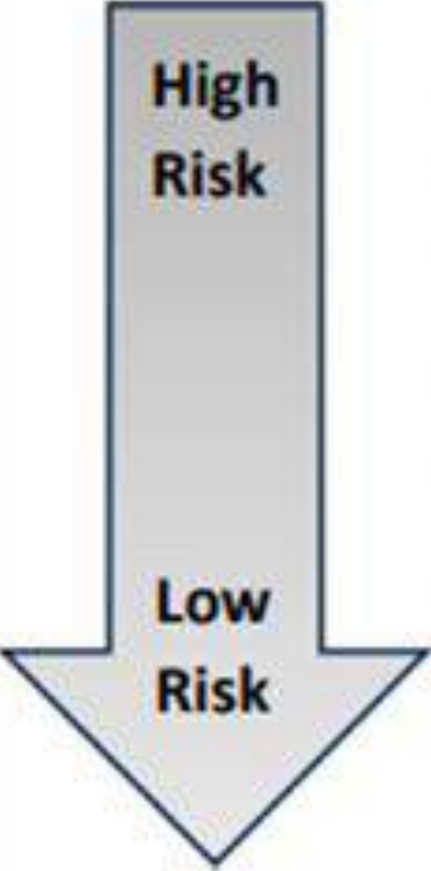
- Presencia de indicadores de haber presentado una RSS severa
 - Ausencia síntomas cutáneos
 - Condición habitualmente asociada a clonalidad mastocitaria
 - Se recomienda medir triptasa, mutación c kit y eventualmente biopsia médula
 - Menor intervalo entre la picadura y la reacción
- BAT altamente positivo en veneno de Abeja
- Alta exposición

Table 1. Increased exposure to Hymenoptera (examples).

Beekeepers and their family members or neighbors
Work in a fruit or bakery shop, as a ground worker, gardener, fire fighter or farmer
Outdoor leisure activities like working in the garden, swimming, golfing or cycling
Motorcycling

No son Factores de riesgo para RSS

TABLE I. Risk factors and indicators for severe SSRs

	Risk factors	No risk factors
	High BST	Antihypertensive medication
	CMD/KIT p.D816V mutation	Cardiovascular disorders
	Senior age	Pulmonary disorders
	Preceding SSRs	Stings in the head and neck area
	<i>(Male sex)</i>	High specific IgE and skin test reactivity at lower venom doses
	<i>(Vespid venom allergy)</i>	
	Indicators for severe SSRs	
	Absence of urticaria/angioedema	
	Short time interval until onset of symptoms	

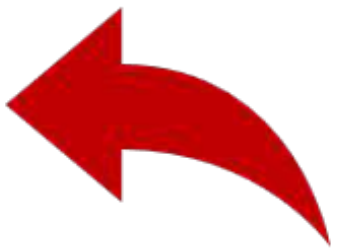
Las salvedades están determinadas por los FR

De reacciones sistémicas severas (RSS)

De efectos adversos sistémicos durante la VIT (EAS)

De falla de efectividad de la VIT

De pérdida efectividad de la VIT en el largo plazo



FR para EAS durante VIT

- 6-20 % pacientes van a tener una RS durante IT , 6-8% requerirá tratamiento
- **14,2% abeja** vs 2,8% vespídos
- Veneno abeja
 - RR 3,4- 3,6 .
 - Mayor en extractos acuosos no purificados vs purificados
- Fase de ascenso vs mantención.
 - Generalmente a la dosis de 40-60 μg
- Pautas ascenso rápidas
 - Literatura controversial
- TB elevada ?
 - Sería leve aumento de riesgo y sólo en VIT a vespídos principalmente en fase ascenso

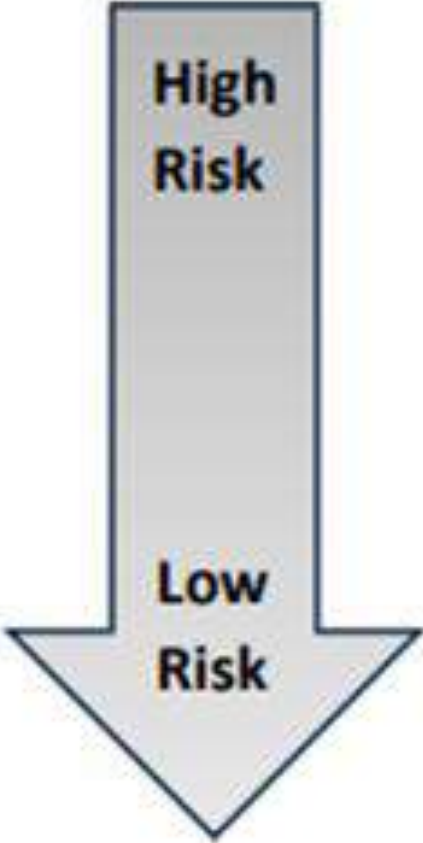
J Allergy Clin Immunol Pract 2025;13:17-23

J Investig Allergol Clin Immunol 2019; Vol. 29(3): 180-205

Allergy 2000; 55: 1005±1010 (18)

No son FR para EAS durante VIT

TABLE II. Risk factors for AEs during VIT



Risk factors	No risk factors
Bee VIT	CMD
No/slightly increased risk/controversial	Severe initial sting reactions
High BST	High specific IgE and skin test reactivity
Rapid up dosing protocols	Antihypertensive medication

¿Por qué más EAS en abeja?

- No se sabe muy bien
- Perfil de sensibilización más complejo que avispa □ Distintos fenotipos
 - Api m1 (43%), Api m1 + Api m10 (86,8%) , Api m 1-5 + Api m10 (94%)
 - Ves v1 + Ves v5 (92-94%)
- Api m4 como marcador mala tolerancia fase ascenso
 - Evidenciaría un perfil de sensibilización más severo, probablemente secundario a mayor exposición

Table 1. Allergens of Venom From *Apis mellifera*, *Polistes dominula*, and *Vespula vulgaris*

Allergens	Biological Function	Molecular Weight,	Dry Fraction of Venom, %	Positive sIgE,%	Glycosylation	Eucaryotic Expression
Api m 1	Phospholipase A2	16	7-15	95	Yes	Yes
Api m 2	Hyaluronidase	43	1-3	50	Yes	Yes
Api m 3	Acidic Phosphatase	45	1	37	Yes	Yes
Api m 4	Melittin	2.8	35-50	29/56	No	No
Api m 5	Dipeptidylpeptidase IV	102	1	60	Yes	Yes
Api m 6	Protease Inhibitor	8	1-2	42	No	Yes
Api m 7	Protease	39	<1	80	Yes	Yes
Api m 8	Carboxylesterase	70	<1	?	Yes	Yes
Api m 9	Carboxypeptidase	60	?	?	Yes	Yes
Api m 10	Icarapin	50-55	?	50	Yes	Yes
Api m 11	Major royal jelly protein	50-60	?	15/34	Yes	Yes
Api m 12	Vitellogenin	200	?	40	Yes	Yes
Pol d 1	Phospholipase A1	34	?	87	No	No
Pol d 2	Hyaluronidase	44	?	?	Yes	No
Pol d 4	Protease	33	?	?	Yes	No
Pol d 5	Antigen 5	23	?	66	No	Yes
Ves v 1	Phospholipase A1	35	6-14	79	No	Yes
Ves v 2	Hyaluronidase	45	1-3	32	Yes	Yes
Ves v 3	Dipeptidylpeptidase IV	100	1	?	Yes	Yes
Ves v 4	Protease	42	?	?	Yes	No
Ves v 5	Antigen 5	25	5-10	87	No	Yes
Ves v 6	Vitellogenin	200	?	?	Yes	Yes

J Investig Allergol Clin Immunol 2016; Vol. 26(6): 355-361

Letters / Ann Allergy Asthma Immunol 114 (2015) 341e356

J Investig Allergol Clin Immunol 2017; Vol. 27(1): 19-31

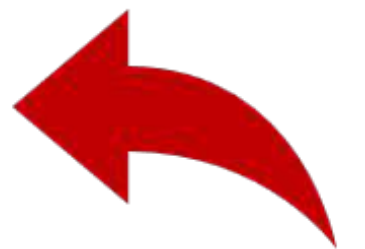
Las salvedades están determinadas por los FR

De reacciones sistémicas severas (RSS)

De efectos adversos sistémicos durante la VIT (Eas)

De falla de efectividad de la VIT

De pérdida efectividad de la VIT en el largo plazo

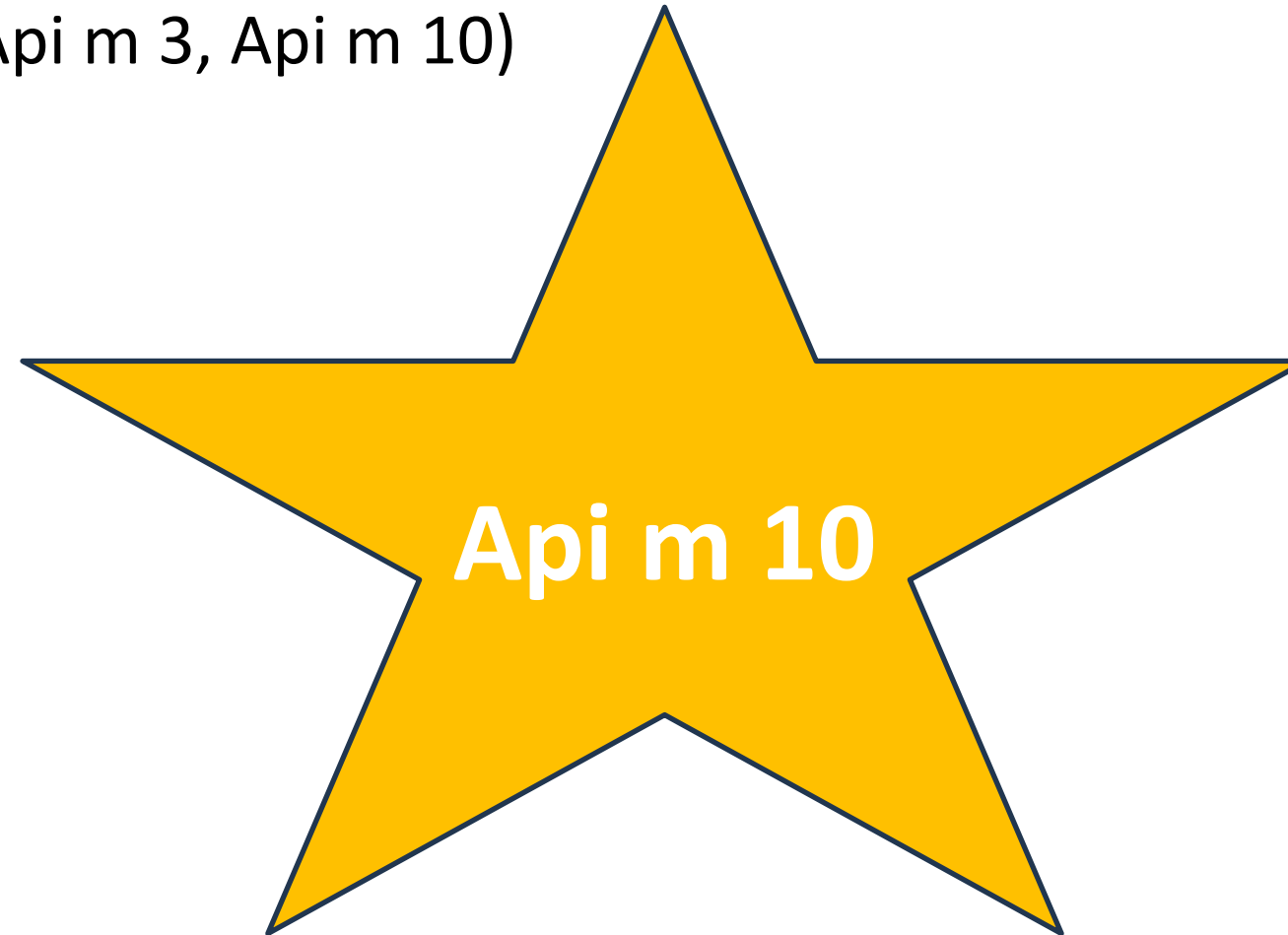


Factores de Riesgo falla VIT

- ¿ Qué se considera falla?
 - Reacción Sistémica, frente a la repicadura por prueba controlada o de campo, a pesar de estar en mantención
- **Abeja 11-23% vs 0-9% avispa**
- Adultos > niños (2%)
- Uso de dosis de mantención baja
 - Estándar es 100 µg adultos, en niños podría ser 50 µg
- EAS durante VIT
- TB elevada o CMD
- Uso de IECA ???

¿Por qué abeja?

- Perfil de sensibilización más complejo
- Picadura de abeja libera entre 59 -140 μg de veneno por picadura vs 1,7-3,1 μg avispa
- Algunos alergenios moleculares relevantes clínicamente, están sub representados en algunas vacunas, especialmente las purificadas (Api m 3, Api m 10)



Curr Allergy Asthma Rep (2020) 20: 48 (17)

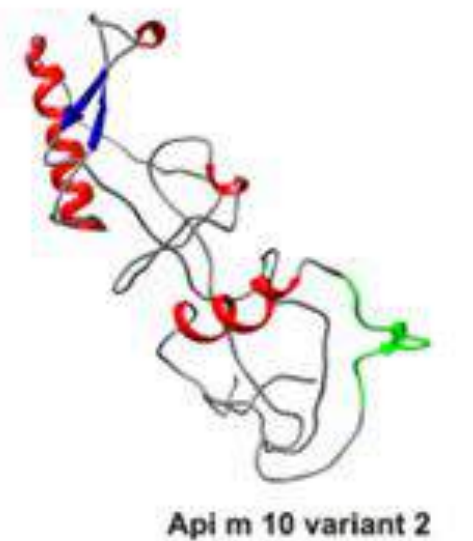
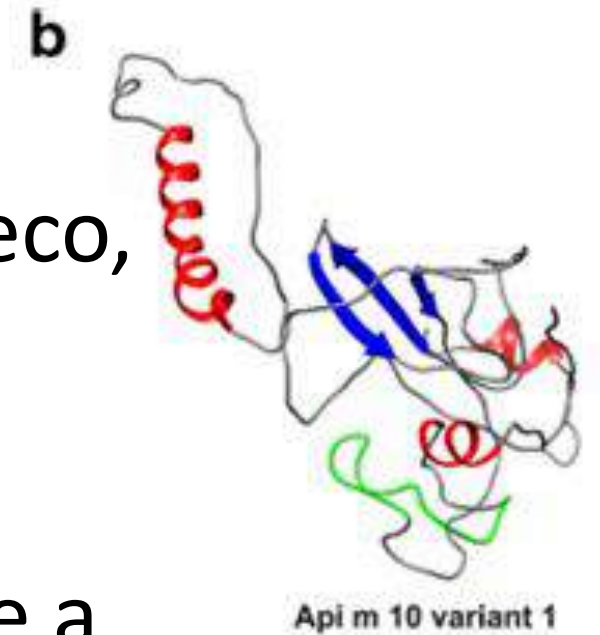
HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS 2017, VOL. 13, NO. 10, 2482–2489 (22)

J Allergy Clin Immunol May 1994 (25)

J Allergy Clin Immunol 2016;138:1663-71.(16)

Api m 10

- Icarpina
- Proteína inestable de función desconocida.
- Alergeno poco abundante en el veneno de abeja, menos del 1% del peso seco, que se pierde en la manufacturación de algunas vacunas
- Alergeno mayor
- 35-72% de los pacientes alérgicos abeja presentan sensibilización relevante a este alergen. Mayor en doble sensibilizados abeja-avispa (43 vs 73%)
- **En un 10-12% de los pacientes sería la sensibilización dominante**
- Es un marcador de sensibilización genuina a abeja
- Reportes de casos de VIT exitosa en pacientes con sensibilización dominante o única, tratados con vacunas Api m 10 (+) >100 µg

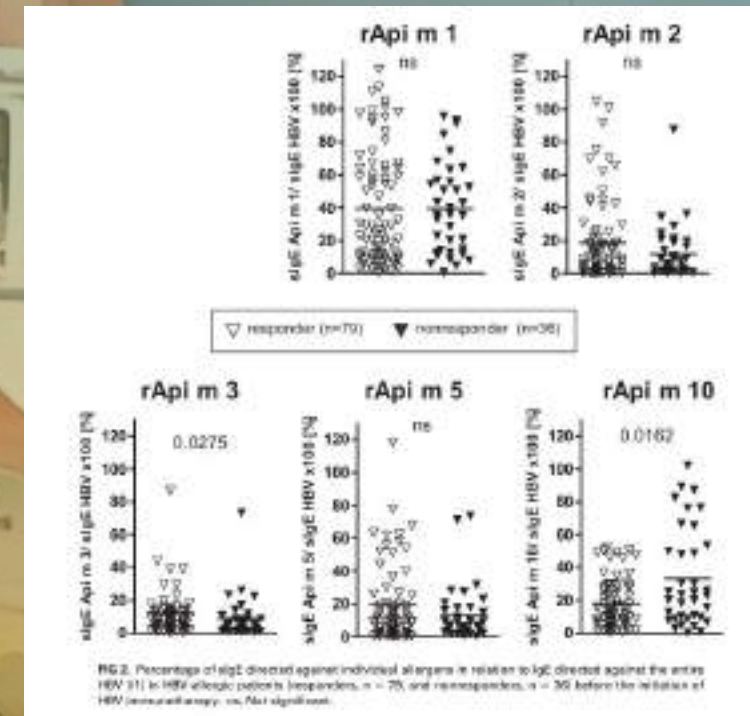
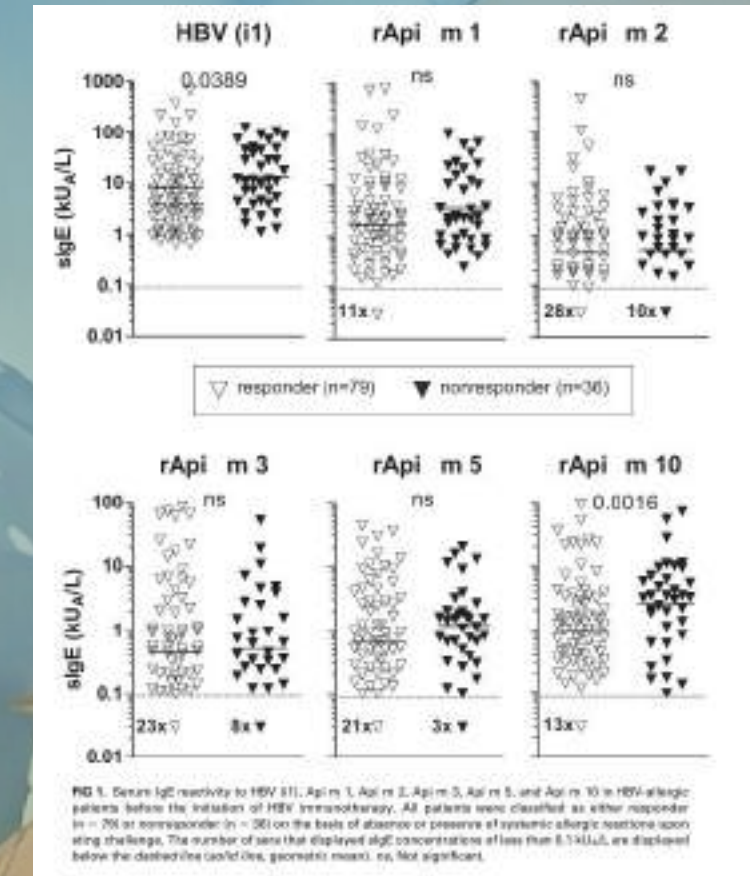


Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy



Marcel Frick, MS,^{a,b,*} Jörg Fischer, MD,^{c,*} Arthur Helbling, MD,^d Franziska Ruëff, MD,^e Dorothea Wiczorek, MD,^f Markus Ollert, MD,^{g,h} Wolfgang Pfützner, MD,ⁱ Sabine Müller, MD,^b Johannes Huss-Marp, MD, MBA,^b Britta Dorn,^{a,b} Tilo Biedermann, MD,^{c,j} Jonas Lidholm, PhD,^k Gerta Ruecker, PhD,^l Frank Bantleon, PhD,^m Michaela Mieke, PhD,^m Edzard Spillner, PhD,^{m,†} and Thilo Jakob, MD^{a,b,‡}
Gießen, Freiburg, Tübingen, Munich, Hannover, and Marburg, Germany; Bern, Switzerland; Esch-sur-Alzette, Luxembourg; Odense and Aarhus, Denmark; and Uppsala, Sweden

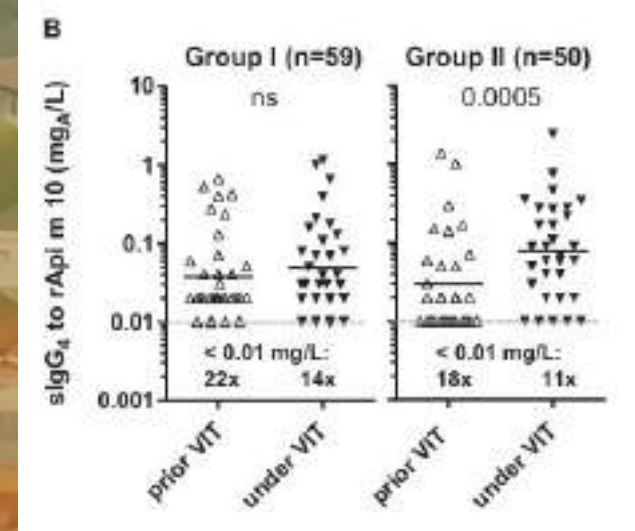
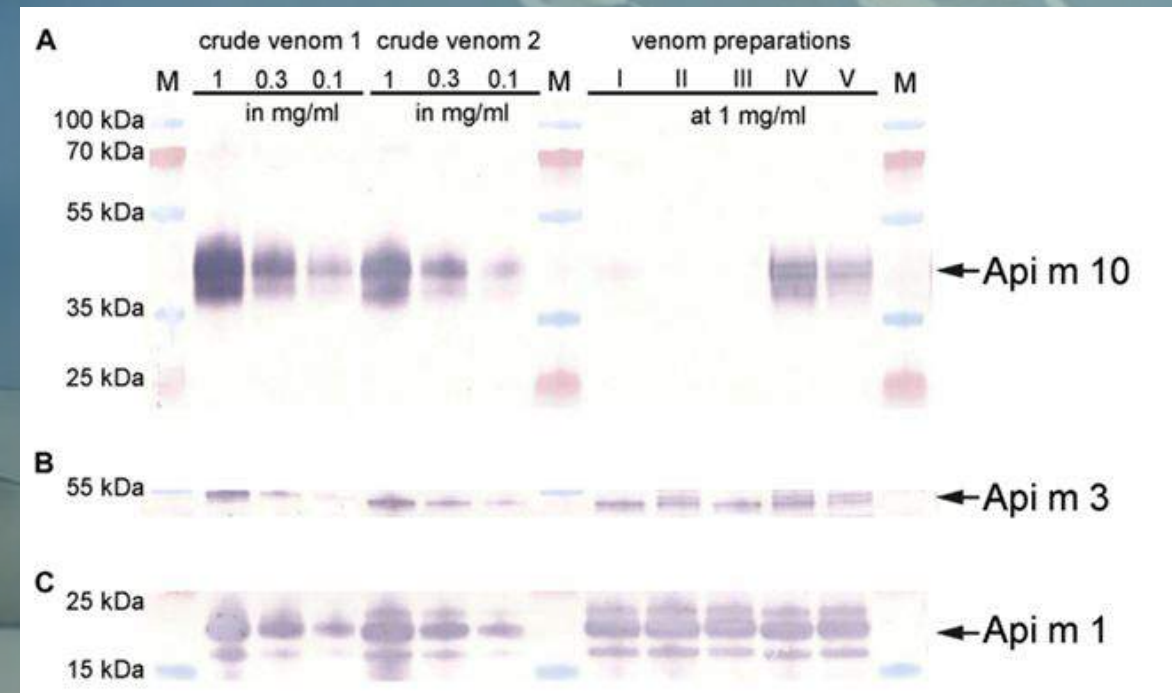
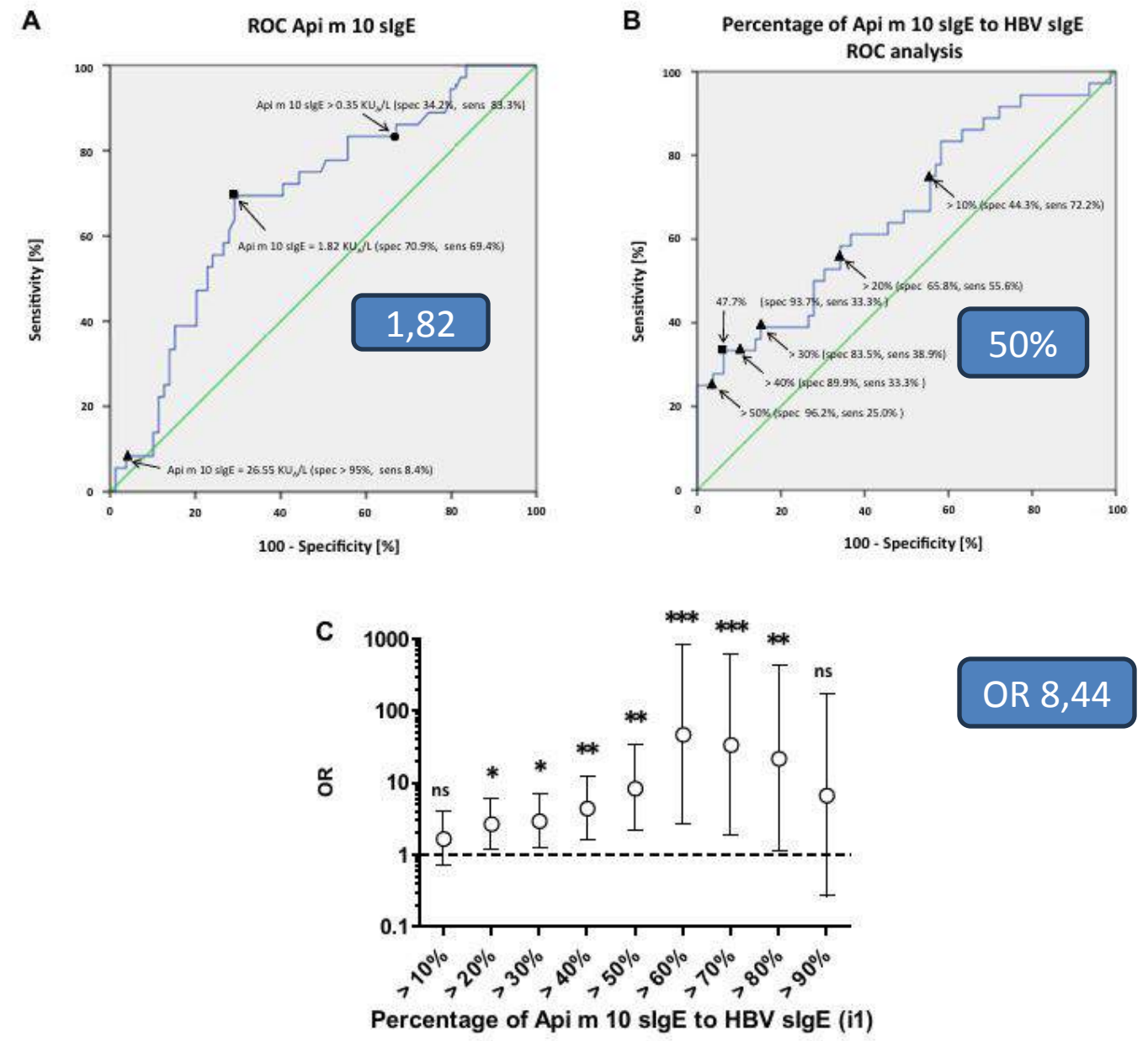
- Estudio retrospectivo, pacientes VIT abeja que habían sido sometidos a repicadura a los seis meses de mantención 100 µg.
- 2 grupos:
 - Respondedores (79 pac.)
 - No respondedores (36 pac)
- Compararon perfiles de sensibilización previo al inicio de la IT (IgE específica veneno, Api m 1, 2, 3, 5, 10)



Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy



Marcel Frick, MS,^{a,b,*} Jörg Fischer, MD,^{c,*} Arthur Helbling, MD,^d Franziska Ruëff, MD,^e Dorothea Wiczorek, MD,^f Markus Ollert, MD,^{g,h} Wolfgang Pfützner, MD,ⁱ Sabine Müller, MD,^b Johannes Huss-Marp, MD, MBA,^b Britta Dorn, ^{a,b} Tilo Biedermann, MD,^{c,j} Jonas Lidholm, PhD,^k Gerta Ruecker, PhD,^l Frank Bantleon, PhD,^m Michaela Mieke, PhD,^m Edzard Spillner, PhD,^{m,‡} and Thilo Jakob, MD^{a,b,‡}
Gießen, Freiburg, Tübingen, Munich, Hannover, and Marburg, Germany; Bern, Switzerland; Esch-sur-Alzette, Luxembourg; Odense and Aarhus, Denmark; and Uppsala, Sweden

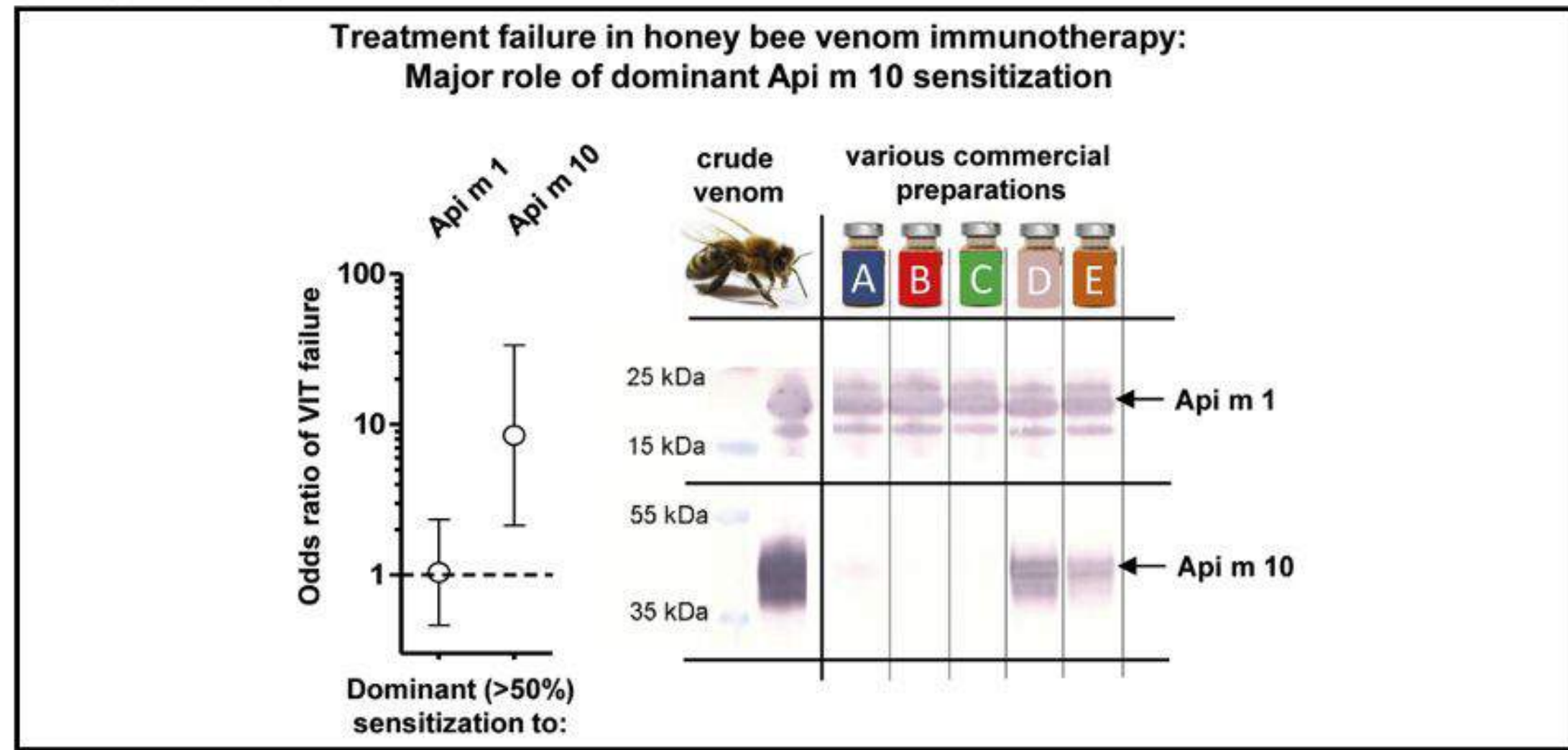


Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy



Marcel Frick, MS,^{a,b,*} Jörg Fischer, MD,^{c,*} Arthur Helbling, MD,^d Franziska Ruëff, MD,^e Dorothea Wiczorek, MD,^f Markus Ollert, MD,^{g,h} Wolfgang Pfützner, MD,ⁱ Sabine Müller, MD,^b Johannes Huss-Marp, MD, MBA,^b Britta Dorn,^{a,b} Tilo Biedermann, MD,^{c,j} Jonas Lidholm, PhD,^k Gerta Ruecker, PhD,^l Frank Bantleon, PhD,^m Michaela Mieke, PhD,^m Edzard Spillner, PhD,^{m,‡} and Thilo Jakob, MD^{a,b,‡} *Gießen, Freiburg, Tübingen, Munich, Hannover, and Marburg, Germany; Bern, Switzerland; Esch-sur-Alzette, Luxembourg; Odense and Aarhus, Denmark; and Uppsala, Sweden*

GRAPHICAL ABSTRACT



Clinical implications: HBV-allergic patients with dominant sensitization to Api m 10 are at increased risk for treatment failure in HBV immunotherapy and should benefit from treatment with Api m 10-containing preparations.

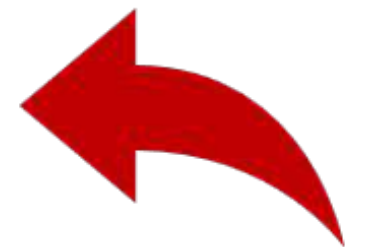
Las salvedades están determinadas por los FR

De reacciones sistémicas severas (RSS)

De efectos adversos sistémicos durante la VIT (Eas)

De falla de efectividad de la VIT

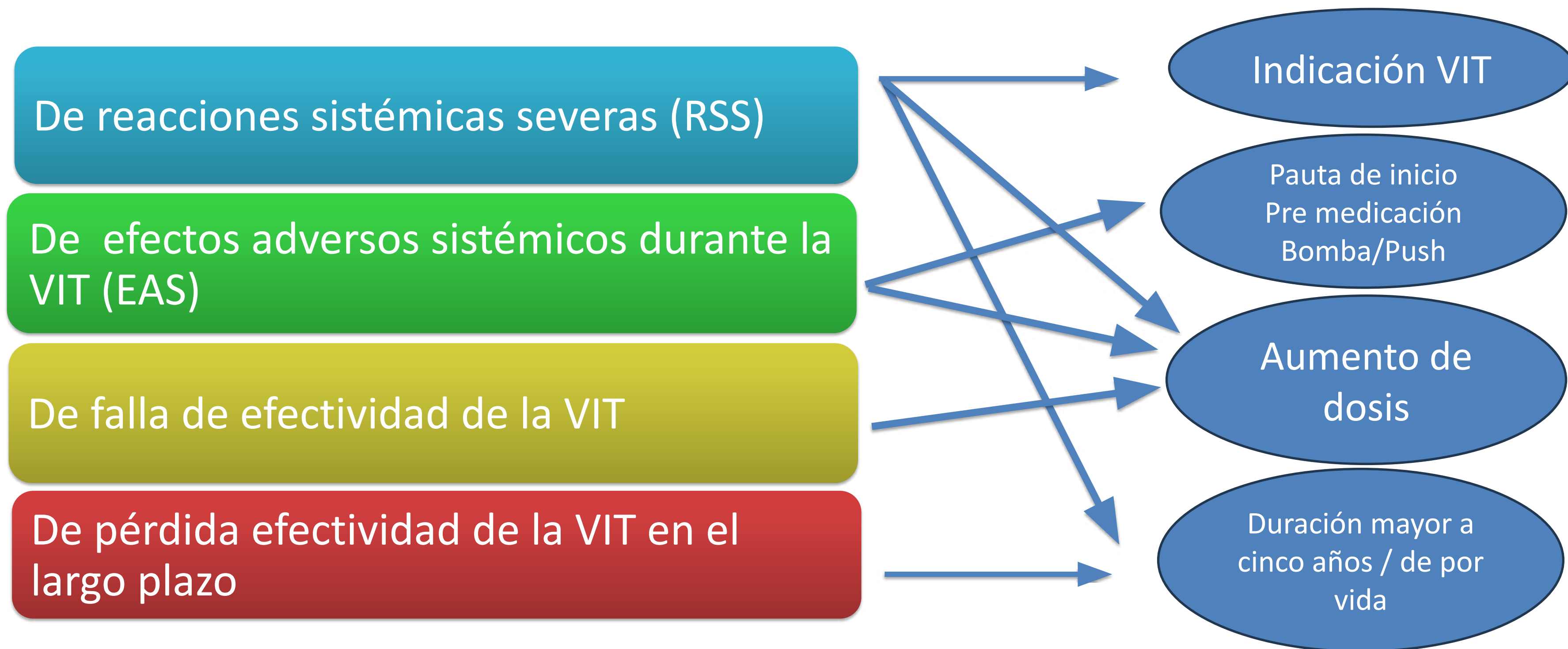
De pérdida efectividad de la VIT en el largo plazo



FR para pérdida de la protección una vez finalizada la VIT

- Adultos > Niños
 - Rxs. Inicial severa, pérdida de protección 5% niños vs 16% adultos en seguimiento a 20 años
- Reacción sistémica severa previo inicio IT
- Abeja (porque tienen más riesgo de IT subóptima)
- Mantención menor a **3-5 años** .
- EAS durante la mantención = símil a falla VIT
- Exposición mayor
- CMD

Las salvedades están determinadas por los FR



Aumento dosis estándar ... ¿funciona?

- Reportes de casos, y series de casos han demostrado que el aumento de dosis de VIT mejora la efectividad en pacientes con falla a la misma, siendo bien tolerado
- Principalmente reportado en abeja, pero también en avispa

Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses

Franziska Ruëff, MD, Andrea Wenderoth, MD, and Bernhard Przybilla, MD
Munich, Germany

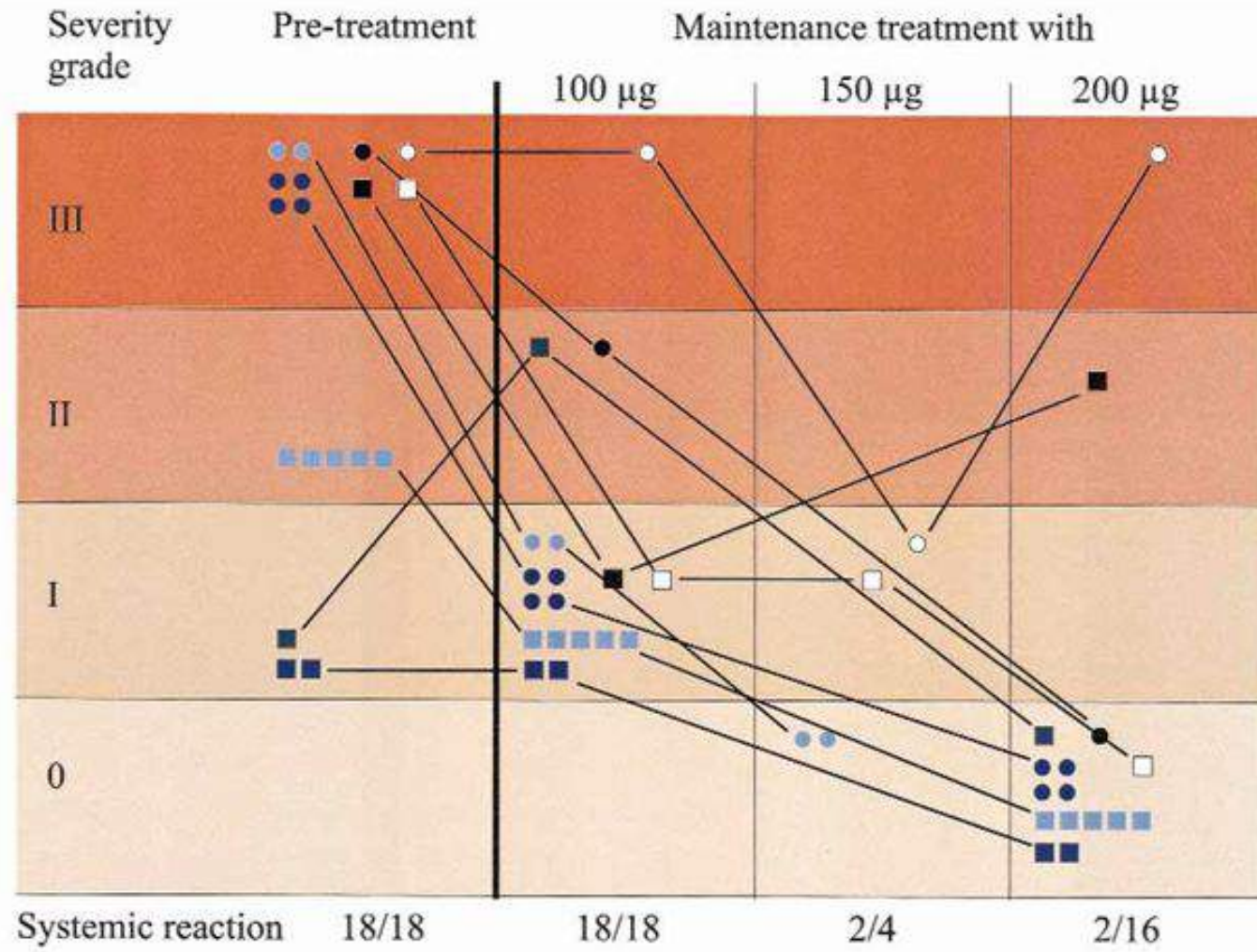


FIG 1. Severity grade of sting reaction of patients allergic to BV: pretreatment reaction and results of sting challenges during VIT.

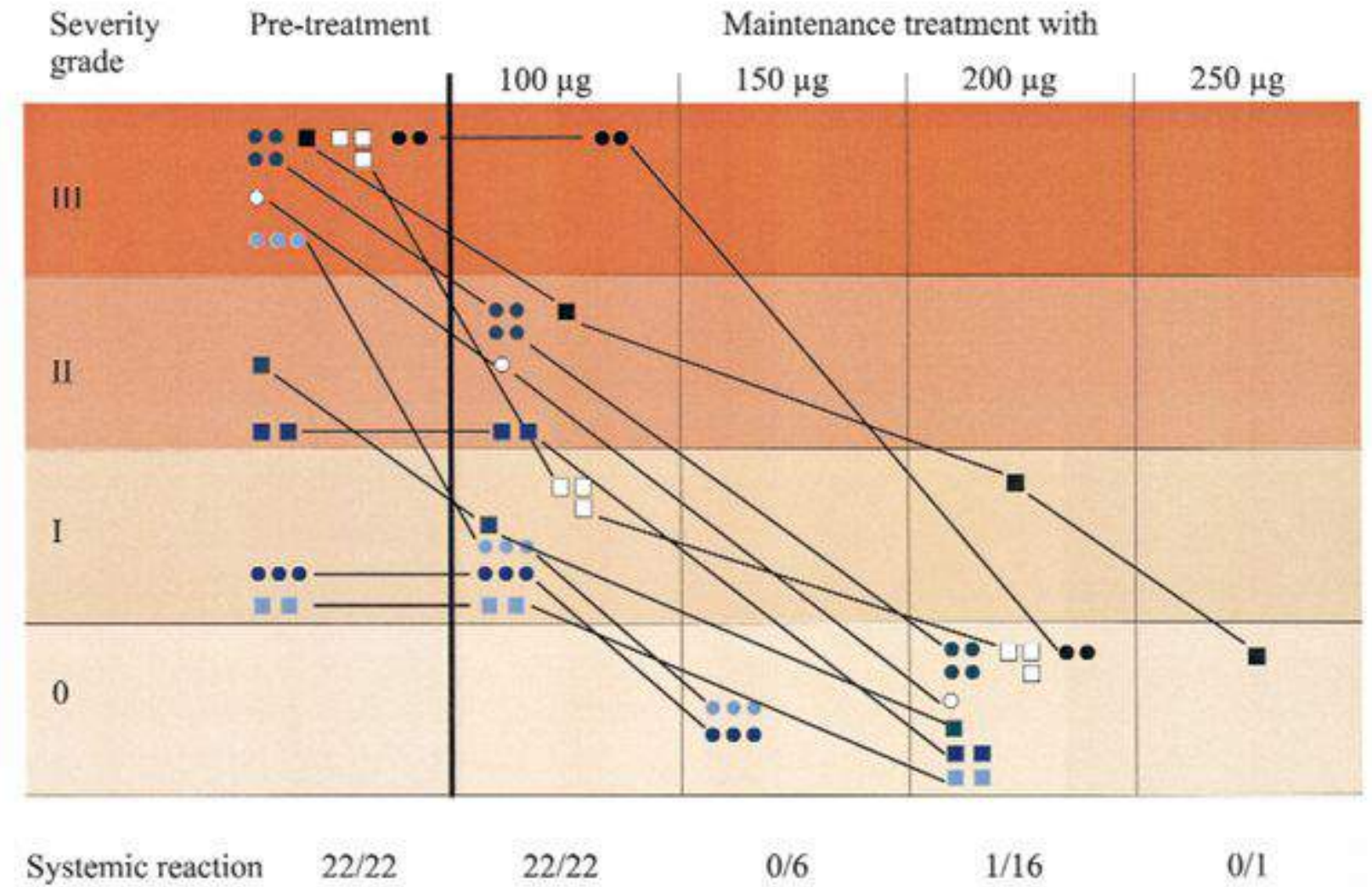


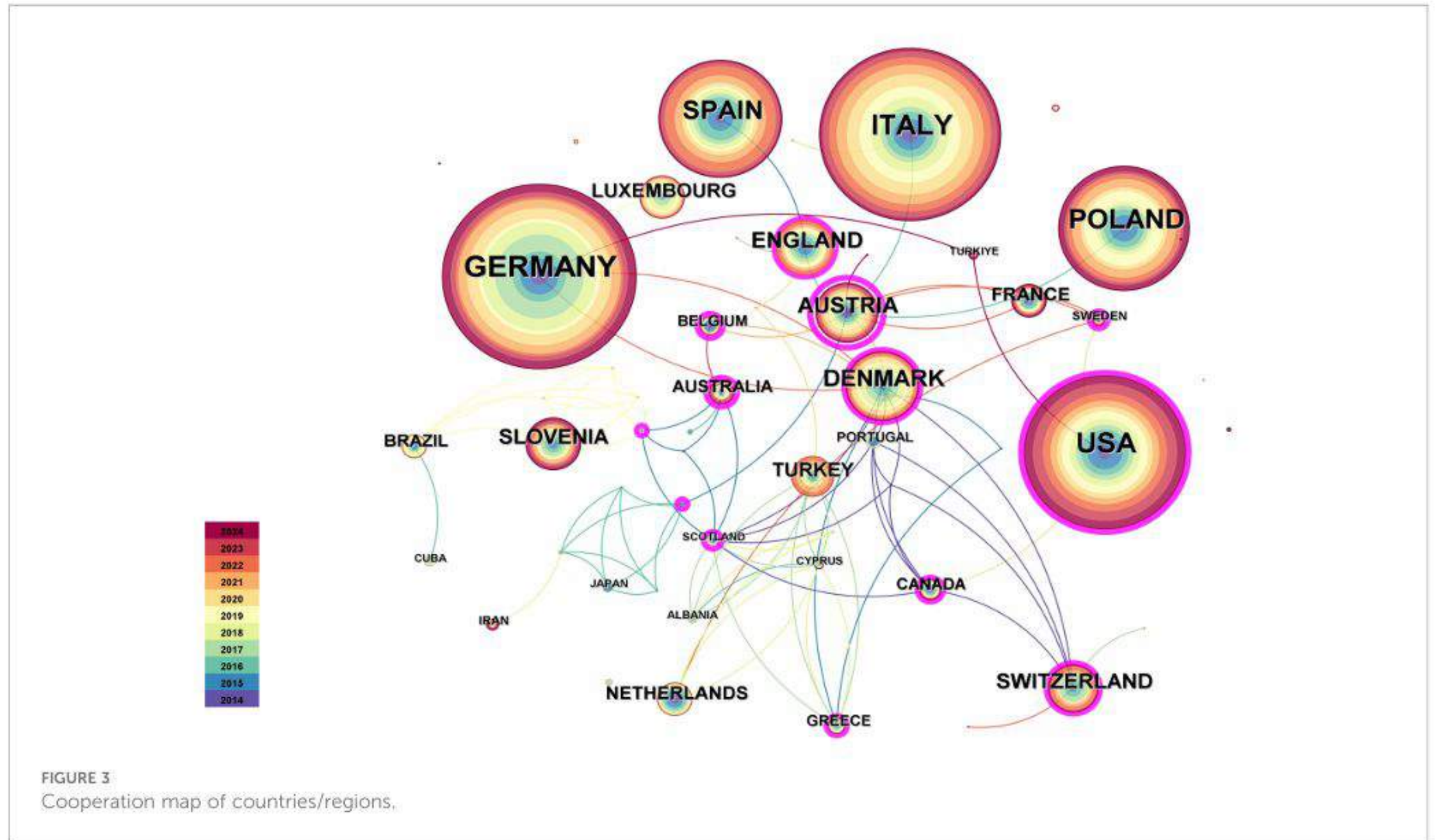
FIG 2. Severity grade of sting reaction of patients allergic to YJV: pretreatment reaction and results of sting challenges during VIT.

¿ Qué dicen los expertos ?

Trends and hotspots on hymenoptera venom immunotherapy: a bibliometric and visualized analysis of research from 2014 to 2024




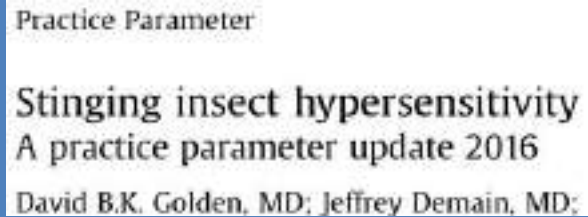


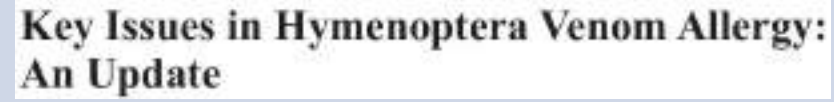
Yun Luo, Minxia Guan and Yichuan Yu*

Emergency Department, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China





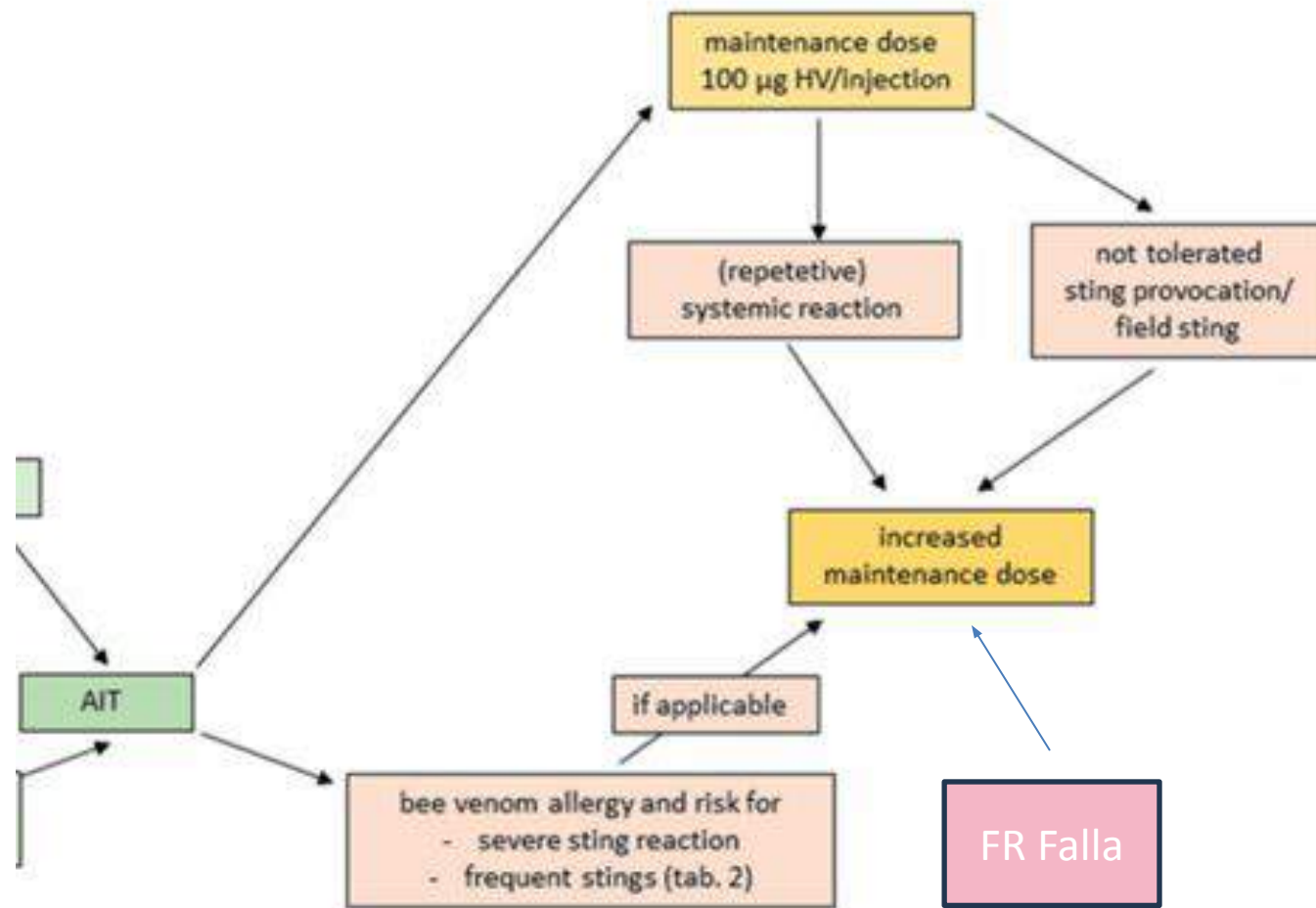
¿ Qué dicen las guías ?

Subir la dosis	Guías Europeas 2018 GRADE  Allergy. 2018;73:744–764.(21)	Guías Alemanas 2023 GRADE  Allergologie select, Vol. 7/2023 (154-190)	Guías Italianas 2019 GRADE  J Investig Allergol Clin Immunol 2019; Vol. 29(3): 180-205 (5)	Guías USA 2016 GRADE  Ann Allergy Asthma Immunol 118 (2017) 28e54	Guías Españolas 2021   Protoc diagn ter pediatr. 2019;2:341-61. Alergia Himenopteros SEAIC 20_04.pdf
A priori		Adultos con alergia a veneno de abeja y aumento riesgo exposición o riesgo anafilaxia severa Recomendación fuerte	Apicultores		 J Investig Allergol Clin Immunol 2017; Vol. 27(1): 19-31 Considere aumentar la dosis: <ul style="list-style-type: none"> - Abeja - RS durante VIT o repicadura campo
En falla	Si el paciente reacciona frente a prueba repicadura o picadura espontánea . IV C Recomendación débil, basada en un estudio serie de casos	En ausencia de tolerancia aumentar en adultos (200-400 µg) niños (200 µg)	Adultos y niños en falla	Pacientes que tienen una reacción por picadura estando en mantención, un aumento de la dosis, podría entregarle protección	En pacientes que no están protegidos (síntomas con repicadura) aumentar a 200 µg



Entonces ... cuándo subir la dosis

Allergen Immunotherapy for Insect Venom Allergy



Re picadura no disponible de rutina en Chile

Table 3. Indications for a maintenance dose of > 100 µg/injection.

- (Repeated) systemic reactions to maintenance dose
- Systemic reactions after sting challenge or field sting under AIT
- Possibly in case of bee venom allergy and risk of repeated bee stings or severe sting reactions (Table 2)

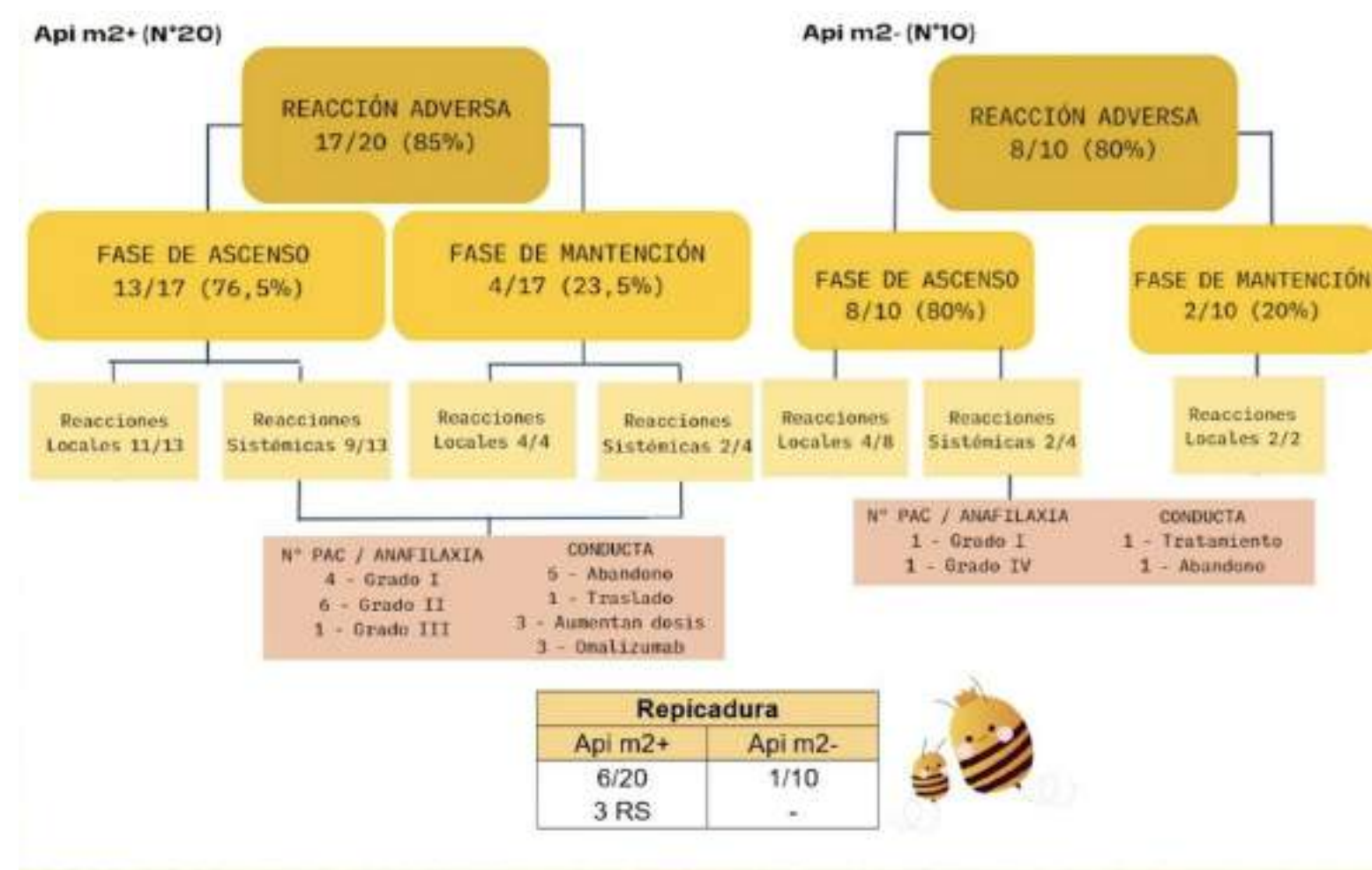
Table 2. Risk factors for repeated and severe sting reactions in Hymenoptera venom allergy.

Risk of more frequent stings	High occupational exposure to <ul style="list-style-type: none"> - Bees: e.g., beekeeping, horticulture - Wasps: e.g., bakery, forestry, road construction, fire brigade
Risk for more severe sting reactions	<ul style="list-style-type: none"> - Wasp stings - Mast cell diseases, mast cell tryptase > 11.4 µg/L - Instable bronchial asthma - Cardiovascular disease - Age > 40 years

Nuestra experiencia

- Cohorte pacientes en VIT (Dra. Lorena Jiusán, EU. Margarita Fierro)
- 66 ABEJA – 7 AVISPA
- 6 pacientes con aumento de dosis >200 µg. Todos abeja
 - 2 de entrada Sensibilización dominante Api m 10 bien tolerada fase ascenso y mantención
 - 4 frente a RS severas o repetidas en fase de mantención Bien tolerado el aumento de dosis

Experiencia local con Api m 2



DATOS NO PUBLICADOS

Conclusiones

- Conocer y evaluar los factores de riesgo de nuestro paciente nos permite “personalizar la VIT”, mejorando su tolerancia y efectividad
- El diagnóstico molecular nos ha permitido, en parte, entender la mayor falla en pacientes VIT abeja
- Importante conocer la “composición” vacunas
- En Chile, dado que no tenemos la repicadura como procedimiento de rutina, podemos asumir eventual falla, y aumentar de entrada la dosis de mantención, en pacientes con FR de falla o en aquellos que presentan reacciones sistémicas en la fase de mantención



A watercolor illustration of a town with a large mountain in the background. The town features buildings with red roofs and two prominent churches with domes. The mountain is depicted with blue and white washes, suggesting snow or a rocky peak. The sky is a mix of light blue and greenish-yellow. The overall style is soft and artistic.

Muchas gracias

mtaglec@alemana.cl

Indicaciones IT

- EAACI 2017
 - G2
 - Adultos G1 alt calidad de vida
 - Podria ser en RLE repetida para disminuir duración y tamaño
 - 100 ug IIB
 - Al menos 3 años, 5 años en severas
- Alemanas 2023
 - G2
 - G1 con Fr RSS , alta exposición, calidad de vida
 - 100 ug strong
 - 5 años, 3 en ñ y adoles G1 y 2.
 - Para siempre en FR recaída: RAM, Falla a pesar de aumento dosis, mastocitosis, rx grave, mayor exposición mientras exista, alfa triptasemia)
- Italianas Biló 2019 GRADE
 - G2
 - G1 si mayor exposición, calidad de vida o enfermedad clonal mastocitaria
 - 100 ucg
 - 5 años
- USA 2017 (GRADE)
 - G2
 - G1 si exposición, enf cardio vasc, fcos, calidad de vida
 - 100 ucg adultos 50 en niños. Es una Recomendación evidencia C
 - 3 años en niños, 5 años adultos
 - > 5 años rx severa, RAM, abeja, aumento triptasa, calidad vida
- Españolas 2021, recomendaciones
 - G2
 - G1 adultos alta exposición o calidad de vida
 - G1 niños o RLE mala calidad, exposición, zona de riesgo, alta morbilidad , alejado atención
 - 100 ucg
 - 5 años . Indefinida si riesgo recidiva (enf clonal mastocitaria, reacción grave, RAM)