

Traballo de fin
de grao con
nivel de máster.

**Avaliación da resposta de citocinas inducida
por inmunoterapia alérxica específica en
pacientes con anafilaxia por *Vespa velutina*.**

**Evaluación de la respuesta de citocinas
inducida por inmunoterapia alérgica
específica en pacientes con anafilaxia por
Vespa velutina.**

**Evaluation of the cytokine response induced
by specific allergic immunotherapy in patients
with *Vespa velutina* anaphylaxis.**

Autor: Óscar Fernández Alonso.

Titora: Carmen Vidal Pan.

Cotitora: Sara López Freire.

Departamento: Departamento de Psiquiatría,
Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina.

Curso académico: 2023-2024.

Xuño 2024.

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e
Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención
do Grao en Medicina.



Licencia de Pixabay (acceso libre).

Doña Carmen Vidal Pan, Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Titular en el Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina. Área de conocimiento de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela

HACE CONSTAR que la memoria del trabajo Fin de Grado-Máster, titulado **Evaluación de la respuesta de citocinas inducida por inmunoterapia alérgica específica en pacientes con anafilaxia por *Vespa velutina*** presentado por Don Óscar Fernández Alonso ha sido realizado en el área de conocimiento de Medicina, Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina bajo su dirección y cumple los requisitos legales para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para aspirar a la titulación de Grado Máster en Medicina.

Lo que firmo a efectos oportunos en Santiago de Compostela a 21 de abril de 2024.

Carmen Vidal Pan

ÍNDICE

Apartado:	Página:
Abreviaturas y terminología empleadas.	5
Resumo.	6
Resumen.	7
Abstract.	8
1. Introducción.	9
1.1 De los insectos a la <i>Vespa velutina</i> : una visión entomológica.	
1.2 <i>Vespa velutina</i> : la gran invasora.	
1.2.1 La expansión de <i>Vespa velutina</i> en nuestro medio	
1.2.2 Caracterizando a <i>Vespa velutina</i> : rasgos morfológicos y morfología de las colmenas.	
1.2.3 Caracterizando a <i>Vespa velutina</i> : ciclo biológico.	
1.3 Invasión por <i>Vespa velutina</i> : una amenaza multifactorial.	
1.3.1 La problemática ecológica y económica.	
1.3.2 Consecuencias sanitarias de la picadura por <i>Vespa velutina</i> : reacciones tóxicas.	
1.3.3 Consecuencias sanitarias de la picadura por <i>Vespa velutina</i> : reacciones alérgicas.	
1.4 Tratamiento etiológico: la inmunoterapia.	
2. Justificación del proyecto y objetivos.	20
3. Pacientes, materiales y métodos.	20
3.1 Tipo de estudio.	
3.2 Ámbito del estudio.	
3.3 Selección de pacientes.	
3.4 Muestras y variables empleadas.	
3.4.1 Variables epidemiológicas.	
3.4.2 Determinación de IgE total y específica.	
3.4.3 Niveles basales de triptasa en suero.	
3.4.4 Determinación de los niveles de citocinas.	
3.4.5 Administración de inmunoterapia alérgica específica.	
3.5 Análisis de datos.	
3.6 Aspectos éticos.	
4. Resultados.	26
5. Discusión.	29
6. Conclusiones.	30
7. Referencias bibliográficas.	31
8. Agradecimientos.	35
9. Participación del alumno en el presente estudio.	35
10. Anexo I: Autorización del Comité de Ética de la Investigación de Galicia.	36
11. Anexo II: Circuito asistencial rápido de anafilaxia SERGAS.	38

Abreviaturas y terminología empleada.

IL: interleucina.

IFN- γ : interferón gamma.

Th1 y Th2: linfocito T-helper 1 y 2.

Vesp v 1: antígeno presente en el veneno de *Vespa velutina* correspondiente a la fosfolipasa A1.

Vesp v 2A/2B: antígenos presentes en el veneno de *Vespa velutina* correspondientes a las isoformas de la 2 hialuronidasa: A y B.

Vesp v 5: antígeno presente en el veneno de *Vespa velutina* correspondiente al antígeno 5.

Ig: inmunoglobulina.

TGF- β : factor de crecimiento transformante beta.

Bio-Plex Pro Human Cytokine plex Assay®: sistema empleado en el presente estudio para realizar las determinaciones *in vitro* de los niveles séricos de las distintas citocinas.

ImmunoCAP 250 Assay®: fluoroenzimo-inmuno ensayo empleado en la determinación sérica de distintos biomarcadores de interés en el campo de la Alergología.

Resumo.

Introdución: *Vespa velutina* é considerada unha especie invasora no noso medio, implicando deste xeito consecuencias a nivel económico, ecolóxico e sanitario. A anafilaxe por veneno de *Vespa velutina* é unha emerxencia médica cada vez máis frecuente. O tratamento de elección fronte esta patoloxía é a vacinación con extractos alérxenos. A finalidade desta terapia é inducir nos pacientes unha tolerancia periférica, cambiando o perfil de citocinas tipo 2 polo tipo 1, incrementando ademais os niveis de células reguladoras.

Obxectivos: O presente estudo ten por obxectivo avaliar o perfil de citocinas no soro dos pacientes que padeceron unha anafilaxe por veneno de *Vespa velutina*, para comprobar se tras un ano de inmunoterapia con veneno de *Vespula spp* se puidesen obxectivar cambios inmunolóxicos que mostraran unha desviación da resposta cara a produción de citocinas de tipo 1 e de citocinas reguladoras.

Pacientes e Métodos: Introducíronse consecutivamente 20 pacientes, os cales sufriron unha reacción anafiláctica por veneno de *Vespa velutina* entre os meses de Marzo e Decembro de 2021. En todos eles demostrouse a presenza de IgE específica fronte ao veneno de *Vespa velutina* e recibiron inmunoterapia alérxica específica subcutánea con veneno de *Vespula spp*. As determinacións das citocinas (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e IFN- γ) realizáronse en situación basal, aos seis meses e ao ano de comezar a inmunoterapia, empregando o kit Cytokine multiplex magnetic bead panels (Bio-plex Pro Human Cytokine 17-plex Assay, Bio-Rad Laboratories SA, Madrid).

Resultados: Documentouse un incremento significativo nos niveis de IFN- γ tanto aos seis meses como ao ano de iniciar o tratamento. Tras un ano de inmunoterapia alérxica, detectouse un aumento da IL-10, mentres que a IL-5 diminuíu. Con respecto á IL-4, esta mantívose a niveis non detectables en todas as determinacións realizadas, mentres que a IL-13 bruscamente incrementou os seus niveis ao ano, con respecto aos valores obtidos aos seis meses.

Conclusións: A inmunoterapia con veneno de *Vespula spp* en pacientes que sufriron unha reacción anafiláctica por veneno de *Vespa velutina* é capaz de inducir un cambio no seu perfil de citocinas. Tense constatado un incremento nos niveis de citocinas tipo 1 tales como IFN- γ e de citocinas de tipo regulador como IL-10 tras 6 e 12 meses de inmunoterapia alérxica respectivamente, en detrimento das de tipo 2.

Palabras chave: Anafilaxe; *Vespa velutina*; Inmunoterapia; Pauta clúster; Citocinas; *Vespula spp*; Célula reguladora.

Resumen.

Introducción: *Vespa velutina* es considerada en nuestro medio como una especie invasora, lo cual acarrea consecuencias a nivel económico, ecológico y sanitario. La anafilaxia por veneno de *Vespa velutina* es una emergencia médica cada vez más frecuente. El tratamiento de elección frente a esta patología es la vacunación con extractos alergénicos. La finalidad de esta terapia es inducir en los pacientes una tolerancia periférica, cambiando el perfil de citocinas tipo 2 por el tipo 1, e incrementar los niveles de células reguladoras.

Objetivos: El presente estudio tiene por objetivo evaluar el perfil de citocinas en el suero de pacientes que padecieron una anafilaxia por picadura de *Vespa velutina*, para comprobar si tras un año de inmunoterapia con veneno de *Vespula spp* se objetivan cambios inmunológicos que orienten a una desviación de la respuesta hacia la producción de citocinas de tipo 1 y de citocinas reguladoras.

Sujetos y Métodos: Se han incluido consecutivamente 20 pacientes que sufrieron una anafilaxia por veneno de *Vespa velutina* entre los meses de marzo y diciembre de 2021. En todos ellos se demostró la presencia de IgE específica frente al veneno de *Vespa velutina* y recibieron inmunoterapia alérgica específica subcutánea con veneno de *Vespula spp*. Las determinaciones de citocinas (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e IFN- γ) fueron realizadas en situación basal, a los seis meses y al año de haber comenzado la inmunoterapia, empleando el kit Cytokine multiplex magnetic bead panels (Bio-plex Pro Human Cytokine 17-plex Assay, Bio-Rad Laboratories SA, Madrid).

Resultados: Un aumento significativo del IFN- γ fue documentado tanto a los seis meses como al año de haber iniciado el tratamiento. Tras un año de inmunoterapia alérgica, se detectó un aumento de la IL-10, así como un descenso en la IL-5. Con respecto a la IL-4, esta se mantuvo indetectable en todas las determinaciones realizadas, mientras que la IL-13 bruscamente incrementó sus niveles al año, con respecto a la determinación de los seis meses.

Conclusiones: La inmunoterapia con veneno de *Vespula spp* en pacientes que han sufrido una reacción de anafilaxia por veneno de *Vespa velutina* es capaz de inducir un cambio en el perfil de citocinas. Se ha constatado un incremento en los niveles de citocinas de tipo 1 como IFN- γ y de citocinas de tipo regulador como IL-10 tras 6 y 12 meses de inmunoterapia alérgica respectivamente, en detrimento de las de tipo 2.

Palabras clave: Anafilaxia; *Vespa velutina*; Inmunoterapia; Pauta clúster; Citocinas; *Vespula spp*; Célula reguladora.

Abstract.

Introduction: *Vespa velutina* is considered an invasive species in our environment, bringing economical, ecological and health consequences with it. Anaphylaxis caused by *Vespa velutina* venom is an increasingly common medical emergency. The treatment of choice is allergenic extract vaccination. The main aim of this therapy is to induce peripheral tolerance in patients, switching type 2 cytokines to type 1 and increasing regulatory cells levels.

Aim of the study: The current study is aimed to evaluate the cytokine profile in the serum of patients who have suffered from anaphylaxis due to *Vespa velutina* sting, to check whether after a year of *Vespula spp* venom immunotherapy any immunological changes could be able to demonstrate a switching pattern headed to the production of type 1 and regulatory cytokines.

Patients and Methods: 20 patients who had suffered from anaphylaxis due to *Vespa velutina* venom between March and December 2021 haven been consecutively included in the study. All of them showed specific IgE against *Vespa velutina* venom and were treated with subcutaneous *Vespula spp* venom immunotherapy. Serum cytokines (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 and IFN- γ) were measured at baseline, six months and one year after starting immunotherapy, using Cytokine multiplex magnetic bead panels kit (Bio-plex Pro Human Cytokine 17-plex Assay, Bio-Rad Laboratories SA, Madrid).

Results: A notorious increase of IFN- γ was reported six months and a year after starting treatment. After a year of allergic immunotherapy an increase of IL-10 was noticed meanwhile IL-5 decreased. IL-4 remained undetected at all measurements and IL-13 roughly increased its levels after a year compared to the sixth month measurement.

Conclusions: *Vespula spp* venom immunotherapy in patients who have suffered from anaphylaxis due to *Vespa velutina* sting is capable to induce a cytokine profile change. An increase of type 1 cytokines such as IFN- γ and regulatory cytokines (IL-10) were respectively confirmed after 6 and 12 months of immunotherapy. However, a decrease of type 2 cytokines was noticed.

Key Words: Anaphylaxis; *Vespa velutina*; Immunotherapy; Cluster Pattern; Cytokine; *Vespula spp*; Regulatory cell.

1. Introducción.

1.1 De los insectos a la *Vespa velutina*: una visión entomológica.

Dentro del inmenso número de especies que conforman los distintos ecosistemas de nuestro planeta, se estima que aproximadamente el 54% de los organismos conocidos pertenecen a la clase de los insectos [Aguiar et al., 2013; Archer, 2012]. Estos han sido capaces de adaptarse a todo tipo de entorno, incluso han llegado a desarrollarse con éxito en las comunidades humanas, con las consecuencias que ello conlleva.

Los insectos son animales invertebrados pertenecientes al filo de los artrópodos, palabra procedente del griego que significa “patas articuladas”. Es por ello que los artrópodos se caracterizan fundamentalmente por contar con apéndices articulados pares (ya sean antenas, alas, patas o accesorios bucales), cuerpo segmentado con simetría bilateral y un exoesqueleto de quitina.

Descendiendo en la escala filogenética, dentro de la clase de los insectos se encuentra el orden *Hymenoptera*, palabra que procede nuevamente del griego y que significa “alas membranosas”. Es por esto último que una de sus principales características fenotípicas es la presencia de dos pares de alas membranosas, destacando también su aparato ovopositor modificado en forma de aguijón. Los himenópteros son considerados como el grupo más numeroso de insectos, habiéndose descrito más de 125.000 especies [Brusca & Brusca, 2005]. Sin embargo, se cree que el número real es mucho mayor, pues conforme se van desarrollando nuevas técnicas de secuenciación molecular basadas en secuencias ribosómicas, mitocondriales y de proteínas, las estimaciones parecen sugerir la existencia de hasta 600.000 especies o incluso una cifra superior [Klopfstein et al., 2013].

Los himenópteros se componen de dos grandes subórdenes [Klopfstein et al., 2013]: el suborden *Symphyta*, constituido por las moscas sierra y las avispa de la madera, que carecen de cintura y el suborden *Apocrita*, el cual tradicionalmente se ha subdividido en dos grupos sin reconocimiento taxonómico o infraórdenes [Aguiar et al., 2013]:

- *Parasitica*, que serían parasitoides de otros insectos.
- *Aculeata*, el cual está conformado por tres superfamilias: abejas (*Apoidea*), avispa (*Vespoidea*) y hormiga (*Formicidae*). Estos son considerados como las formas más evolucionadas y desarrolladas de los himenópteros. Fenotípicamente están caracterizadas por presentar dos segmentos abdominales separados por una estrecha cintura, estando el primero de dichos segmentos unido al tórax.

La superfamilia *Vespoidea* está integrada por cuatro géneros: *Polistes*, *Vespula*, *Dolichovespula* y *Vespa* [Rodríguez-Vázquez et al., 2022]. Será dentro de este último donde se encuentre la protagonista de este trabajo: *Vespa velutina*.

1.2 *Vespa velutina*: la gran invasora.

Vespa velutina comúnmente conocida como avispa asiática depredadora o avispon asiático es una especie autóctona del Sudeste Asiático y por lo tanto foránea en nuestros ecosistemas. Sería el entomólogo Amédée Louis Michel Lepeletier quien la describiría por primera vez en el año 1836, es por ello que también se le conoce como *Vespa Velutina* de Lepeletier en honor a su descubridor [Arca et al., 2015; Bertolino et al., 2016; Carvalho et al., 2020; Castro & Pagola-Carte, 2010; Monceau & Thiéry, 2017; Rome et al., 2012].

Fenotípicamente hablando, *Vespa Velutina* se ha clasificado a su vez en 12 subespecies en función de los patrones de coloración de sus segmentos. Estos van desde bandas más claras en tonalidades amarillo-anaranjadas hasta otras más oscuras, incluso negras [Perrard et al., 2014; Vidal et al., 2021], tal y como se refleja en la Figura 1 en donde se presenta *Vespa velutina nigrithorax* que es la especie invasora predominante en nuestro país.

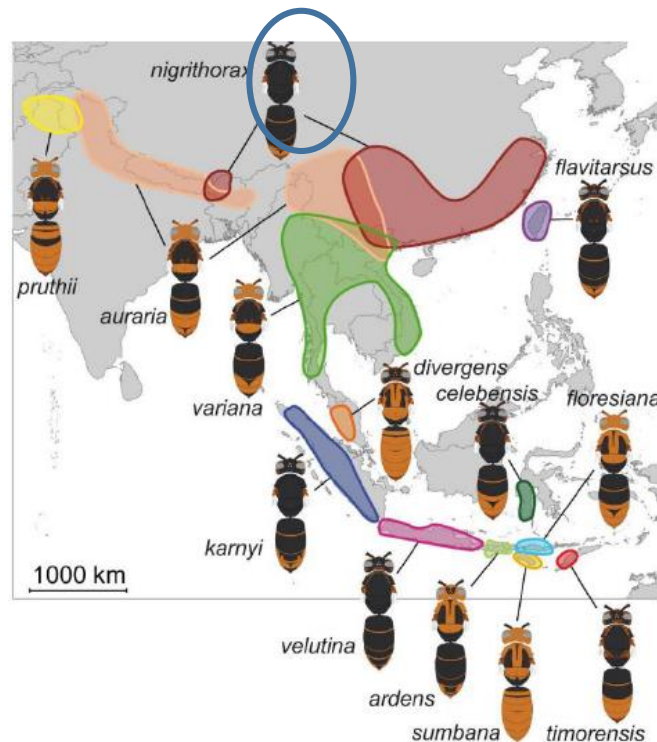


Figura 1. Distribución de los distintos patrones de color de *Vespa velutina* según su distribución en el sureste asiático. Perrard A, Arca M, Rome Q, Muller F, Tan J, Bista S, et al. Geographic variation of melanisation patterns in a hornet species: Genetic differences, climatic pressures or aposematic constraints? PLoS One [Internet]. 2014;9(4):e94162. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094162> con licencia Creative Commons.

Tras estudios empleando marcadores mitocondriales y de microsatélites se ha llegado a la conclusión de que, en el caso de *Vespa velutina*, estos patrones cromáticos se relacionan con la expresión de genes con una marcada influencia ambiental [Perrard et al., 2014] y son considerados como una señal aposemática, cuya finalidad es la defensa frente a sus principales depredadores mediante colores más llamativos y vivos que enfatizan su peligrosidad.

1.2.1 La expansión de *Vespa velutina* en nuestro medio.

El primer registro de *Vespa velutina nigrithorax* en Europa data del año 2005, en el departamento francés de Lot y Garona en el suroeste del país [Brunet et al. 2022; Budge et al., 2017]. Se cree que esta introducción ocurrió de manera accidental, a través del transporte marítimo de al menos una reina fundadora en probable estado de hibernación, la cual se encontraba entre cerámicas o mercancía horticultural procedente del Sureste de China [Vidal, 2022].

A partir de entonces, la población invasora creció a un ritmo vertiginoso, lo cual ha implicado una serie de consecuencias a nivel socio-sanitario y ecológico, amenazando de forma importante a la polinización mediada por insectos. Tanto es así que en el año 2011 se desarrollaron modelos basados en las similitudes climatológicas entre Francia y Asia, los cuales predijeron una expansión por la mayor parte de Francia y Europa [Castro & Pagola-Carte, 2010] enfatizando el riesgo en las costas del Atlántico y Norte del Mediterráneo [Vidal, 2022].

En cuanto al panorama español, el primer avistamiento confirmado data del año 2010, en la localidad navarra de Amainur [Castro & Pagola-Carte 2010; Chugo et al., 2015]. Se cree que la escasa barrera natural que ofrecen los Pirineos a este nivel, sumado a la similitud climatológica entre la región cántabra y el suroeste francés hacían de esta un potencial territorio de colonización [Monceau et al., 2017]. El avance de *Vespa velutina* prosiguió a lo largo de las cordilleras del norte de España, distribuyéndose posteriormente por otras latitudes del país, alcanzando las Islas Baleares [Leza et al., 2018].

En Galicia los dos primeros avistamientos de colonias ocurrieron en el año 2012 en Burela e O Rosal [Feás & Charles, 2019]. Según datos de la Consellería de Medio Rural en 2018 más de 47.000 colmenas habían sido identificadas y 24.196 recuperadas y destruidas, en comparación con las 769 que databan en 2014 [Vidal et al., 2021]. Estos datos sirven para concluir este apartado con una idea clara: la gran capacidad de invasión de *Vespa velutina*.

1.2.2 Caracterizando a *Vespa velutina*: rasgos morfológicos y morfología de las colmenas.

Morfológicamente *Vespa velutina* muestra un predominio de tonos oscuros, destacando el negro y el marrón oscuro en su tórax. No obstante, el número de elementos amarillos o anaranjados del abdomen es significativamente menor en comparación a otras especies, como por ejemplo *Vespa crabro* donde predominan los elementos rojizos y amarillos [Grosso-Silva & Maia 2012; Monceau et al., 2017]. La cabeza es negra, con tonalidades amarillo-anaranjadas en la región facial. Por último, las patas son característicamente amarillas en su porción terminal, siendo marrones en el resto de su extensión [Rodríguez-Vázquez et al., 2022] (Figura 2).



Figura 2. Aspecto de *Vespa velutina nigrithorax*. Fotografía original de Martínez Pernas, reproducida con permiso del autor.

Las características de los nidos están íntimamente ligadas al ciclo biológico de la especie. *Vespa velutina* es una especie eusocial que vive en colonias con tres estamentos muy marcados: reinas, obreras y machos.

Cariotípicamente los machos solo contienen una copia de sus cromosomas en cada núcleo, siendo por esto mismo haploides, sin embargo, las hembras sí que serán diploides [Vidal, 2022].

En los primeros días cálidos de primavera la reina apareada fundadora elabora un pequeño nido primario, de unos 5cm, en el que deposita un número reducido de huevos [Vidal 2022]. Tras unas cuantas semanas de incubación eclosionan las primeras obreras, las cuales serán las encargadas del ensamblaje del gran nido secundario a partir de saliva, hojas y agua. Mientras que el nido primario suele encontrarse a poca altura y en espacios cerrados, tales como construcciones humanas con acceso a alimentos, el nido secundario tiende a asentarse en árboles robustos a una altura considerable [Feás & Charles, 2019], incluso hay casos reportados a más de 40 metros [Caragata & Montesinos, 2020]. Los nidos de *Vespa velutina* son fácilmente identificables ya que cuentan con una apertura inferior que los distingue del resto. Para ejemplificar lo anteriormente citado, en la Figura 3 se muestra la disección de un nido de *Vespa velutina*.



Figura 3. Nido de *Vespa velutina nigrithorax* Lepeletier 1836 (Hym.:Vespidae) una vez retirado de un árbol: (A) vista lateral, (B) vista de la cámara interna tras retirar la cubierta externa, (C) parte superior del nido y (D) cámaras (n=4). Escalas: A = 2 cm; B-C = 4.5 cm; D = 4 cm. Fotografía original de Xesús Feás con permiso del autor

1.2.3 Caracterizando a *Vespa velutina*: ciclo biológico.

En un ciclo típico, alrededor de marzo-abril, la reina apareada fundadora crea el nido primario. Posteriormente en mayo cuando nazcan las primeras obreras estas elaborarán el nido secundario, como se ha indicado previamente. Será durante los meses de verano cuando las actividades de caza estarán en su mayor apogeo, para asegurar el correcto desarrollo de las larvas. Es en septiembre cuando la colonia se focaliza en la generación de nuevas reinas y machos que las fecunden, para así en noviembre cuando haya fallecido toda la colonia excepto las nuevas reinas, estas hibernen durante los meses de invierno y sean capaces de fundar una nueva colonia en primavera, cerrándose así el ciclo [Caragata & Montesinos, 2020].

Sin embargo, nuevos estudios revelan la persistencia de ejemplares de *Vespa velutina* en estos nidos secundarios durante el invierno. Es por ello que se recomienda su remoción incluso en los meses fríos de hibernación [Vidal, 2022].

1.3 Invasión por *Vespa velutina*: una amenaza multifactorial.

En este apartado se analizarán las consecuencias directas e indirectas de la invasión por *Vespa velutina* en nuestro entorno, abordándose de forma especial los ámbitos de la ecología, economía y sanidad.

1.3.1 La problemática ecológica y económica.

La dieta de *Vespa velutina* parece ser la desencadenante de la mayoría de los efectos deletéreos a estos niveles. Como peculiaridad agravante, cabe destacar que *Vespa velutina* no almacena alimentos en sus nidos. De ahí que sea una especie realmente demandante en cuanto a recursos se trata [Rojas-Nossa et al., 2021].

Por una parte, su alimentación incluye productos vegetales tales como néctar, frutas, miel... Es por ello que los sectores frutícolas y agroforestales han experimentado pérdidas de productividad, aunque estos efectos no se hayan cuantificado monetariamente [Rojas-Nossa et al., 2021].

Sin embargo, el principal perjuicio se da en el ámbito de la polinización, pues especies tales como *Apis spp* constituyen la base de su alimentación. El principal entorno de caza es a la entrada de las colmenas de las abejas de la miel. Es por ello que la depredación y la presión por parte de la especie invasora desencadena un incremento del estrés oxidativo y peroxidación lipídica celular [Leza et al. 2019] deletéreos para el bienestar de las abejas. Económicamente esto reduce considerablemente las ganancias del sector apícola.

Otros efectos ecológicos a resaltar serían la gran competencia que representa *Vespa velutina* para otras especies como *Vespa crabro* y la falta de parásitos que las regulen negativamente [Fedele et al., 2019; Rojas-Nossa et al., 2021]. Todos estos efectos negativos sobre la biodiversidad desembocaron en que *Vespa velutina* fuese incluida en el Catálogo Español de Especies Exóticas Invasoras [Real Decreto 630/2013, de 2 de agosto].

1.3.2 Consecuencias sanitarias de la picadura por *Vespa velutina*: reacciones tóxicas.

Vespa velutina, al igual que otros muchos himenópteros sociales, produce y almacena su propio veneno. Este consta de una mezcla de moléculas de naturaleza peptídica, proteica y de bajo peso molecular [Vidal, 2022], las cuales pueden clasificarse según su efecto en:

- **Feromonas:** tienen finalidad reproductiva, pero son inocuas para el ser humano [Cappa et al., 2019; Cheng et al., 2017].
- **Toxinas:** un total de 293 moléculas fueron identificadas como potenciales toxinas en el veneno de *Vespa velutina* a raíz de un estudio realizado por la Universidad de Shanghái [Liu et al., 2015]. Se describieron distintos mecanismos de acción y targets (Figura 4) tales como: canales iónicos, receptores presinápticos, metaloproteasas, serinesterasas, fosfolipasas, proteínas G... A

gran escala, los dos principales tipos de toxinas son las neurotoxinas y aquellas que actúan a nivel de la sangre. Este último grupo se subdivide a su vez en dos familias: familia A (acción hemolítica) y la B (participan en la cascada de coagulación). En cuanto a las neurotoxinas se han descrito tres principales dianas: canales de potasio y calcio, toxicidad presináptica y actividad acetilcolinesterasa [Liu et al. 2015]. Un ejemplo clínicamente relevante de toxicidad por veneno de *Vespa velutina* es el desarrollo de un cuadro de necrosis tubular aguda por rabdomiolisis en casos de picaduras por múltiples ejemplares [Das & Mukherjee, 2008].

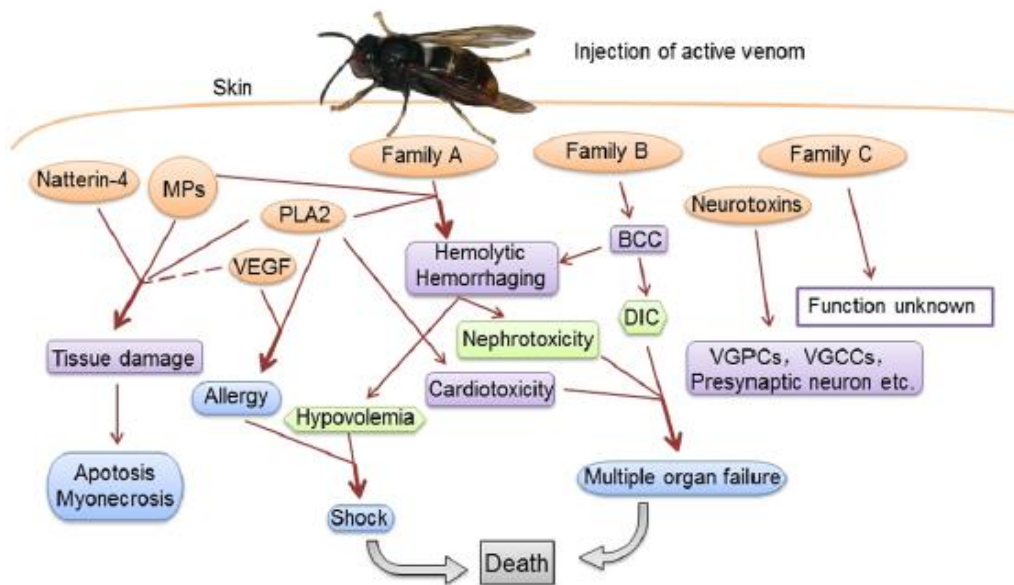


Figura 4. Toxinas putativas y posibles vías de envenenamiento de la picadura por *Vespa velutina*. Abreviaturas usadas: PLA2, fosfolipasa A2; MPs, metaloproteasas; VEGF, toxina del factor de crecimiento del endotelio vascular; DIC, coagulación intravascular diseminada; VGPCs, canal de potasio voltaje-dependiente; VGCCs, canal de calcio voltaje-dependiente; BCC, cascada de coagulación sanguínea. Imagen de [Liu et al., 2015] Creative Commons Attribution 4.0 International License.

- **Alérgenos:** dentro de este grupo se encuentran aquellas moléculas, en concreto proteínas y glucoproteínas de alto peso molecular, que son capaces de desencadenar reacciones de hipersensibilidad. Profundizaremos en estos componentes en el siguiente apartado.

1.3.3 Consecuencias sanitarias de la picadura por *Vespa velutina*: reacciones alérgicas.

La *Vespa velutina*, al igual que otras especies de himenópteros, pueden desencadenar reacciones de alergia en sujetos sensibilizados. Los principales alérgenos identificados son: Vesp v 5 (antígeno 5), el cual es considerado como el alérgeno dominante; Vesp v 1 (fosfolipasa A1) y Vesp v 2A/2B (isoformas de la 2 hialuronidasa A y B) aunque no se

ha llegado a detectar IgE específica frente a estas dos últimas [Vidal, 2022]. Estudios recientes, centrados en el análisis de la proteómica de los sacos de *Vespa velutina*, han revelado diferencias significativas entre la composición del veneno de las reinas y obreras, identificándose hasta 66 proteínas con expresión desigual entre estos dos venenos. Por medio de la espectrometría de masas se ha comprobado que las avispas reinas contienen una menor cantidad de los principales alérgenos reconocidos (hialuronidasa A, Vesp v 1 y Vesp v 5). Se cree que esta diferencia es una cuestión evolutiva, ya que serán las obreras las encargadas de defender la colmena de los posibles agresores [Alonso-Sampedro et al., 2023]. En la Figura 5 se muestra la diferente morfología de los sacos de reinas y obreras y las diferencias en cuanto a los principales alérgenos entre ambos grupos.

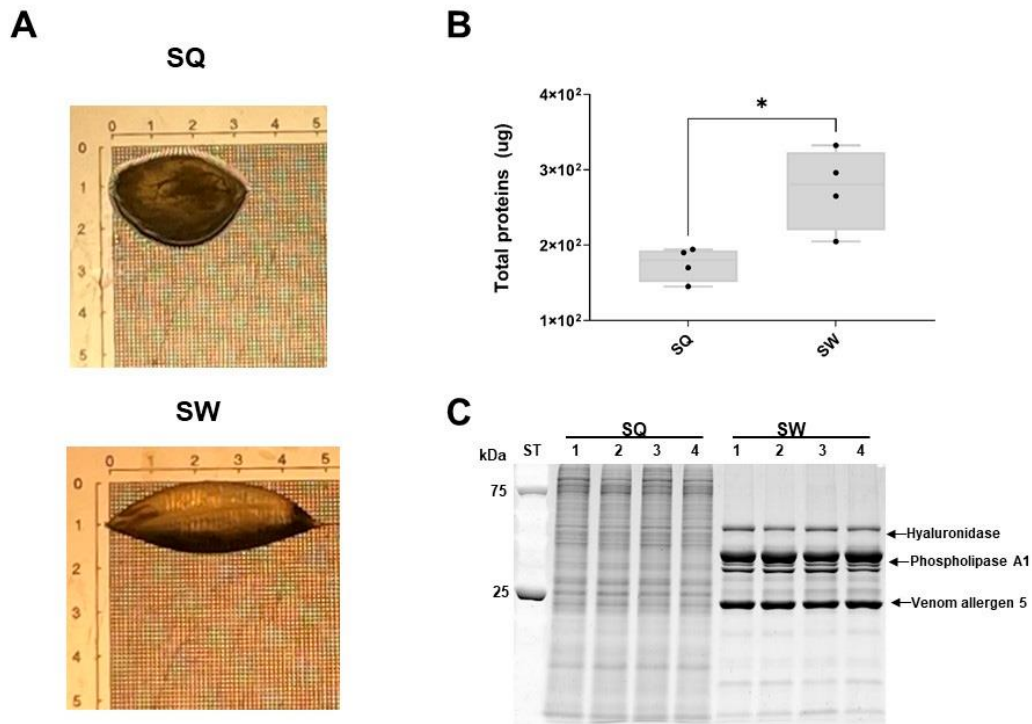


Figura 5. A) Imágenes del saco de veneno de VV, tanto de reina (SQ) como de obrera (SW) (escala en mm); B) Box plot con media, bigotes min. a max., y puntos negros para los valores individuales por saco de veneno; C) Separación electroforética del total de proteínas de SQ y SW. Las flechas indican las bandas correspondientes a hialuronidasa, fosfolipasa A1 y antígeno 5 del veneno, de acuerdo a su masa molecular y posteriormente confirmado mediante SWATH-MS. kDa, kilodalton; ST, precisión más estándar de proteínas. Bandas 1-4 corresponden a pooled muestras agrupadas de SQ y SW, respectivamente. Cada grupo contiene 3 sacos, con un total de 12 SQ y 12 SW analizados. Fotografía original de Manuela Alonso-Sampedro, con permiso de la autora.

El tipo de reacciones que el paciente alérgico puede desarrollar se relaciona con la extensión y gravedad de la misma, siendo menos relevante el nivel de IgE específica que lo desencadene. Las llamadas reacciones locales, que suceden en el lugar en donde

ocurrió la picadura, no se asocian a un mayor riesgo de reacción sistémica. Por el contrario, las reacciones a distancia o reacciones sistémicas pueden llegar a poner en peligro la vida de los pacientes y es por ello que se recomienda, en estos casos, el tratamiento específico: la inmunoterapia alérgica. En la Tabla 1 se recoge, por medio de la clasificación de Brown [Brown, 2004], las principales formas de reacción alérgica sistémica en función de los criterios de gravedad.

Tabla 1. Clasificación adaptada de Brown de las reacciones sistémicas frente al veneno de los himenópteros [Brown, 2004].

GRADO:	DEFINIDO POR:	MANIFESTACIONES:
1. LEVE	Afectación limitada a piel y tejido subcutáneo.	Eritema generalizado, urticaria, edema periorbitario o angioedema.
2. MODERADA	Afectación respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal.	Disnea, estridor, sibilancias, náuseas, vómitos, mareo (presíncope), diaforesis, opresión torácica, ocupación de garganta o dolor abdominal.
3. GRAVE	Hipoxia, hipotensión o compromiso neurológico.	Cianosis y/o saturación de oxígeno $\leq 92\%$, hipotensión (sistólica menor de 90 mmHg en adultos), obnubilación, colapso, pérdida de conocimiento o incontinencia.

1.4 Tratamiento etiológico: la inmunoterapia.

Como se ha expuesto en el apartado anterior, las reacciones sistémicas por hipersensibilidad al veneno de *Vespa velutina* conllevan un riesgo de recurrencia nada despreciable y comprometen la vida de aquellas personas que las sufren. Es por ello que además del tratamiento del episodio agudo en el que destaca la administración de adrenalina intramuscular y otros fármacos que pretenden frenar la cascada inflamatoria sistémica, es necesario inducir en el paciente un cambio en su respuesta inmune, para que así deje de reaccionar de manera tan intensa contra el alérgeno responsable. La clave de esta cuestión radica en la inmunoterapia [Dhami et al., 2017].

La inmunoterapia con alérgenos, veneno del himenóptero en este caso, consiste en la administración de dosis repetidas del alérgeno con la intención de generar un cambio inmunológico que conduzca a un estado de tolerancia o desensibilización que proteja al paciente de picaduras posteriores [Biló & Bonifaci, 2009; Biló et al., 2019a; Biló et al., 2019b]. Si bien existen varias vías de administración de esta inmunoterapia con alérgenos, la única disponible para los venenos de los himenópteros de forma comercial, es la vía subcutánea.

El tratamiento se compone de dos etapas bien diferenciadas. Inicialmente, en la fase conocida como *up-dosing* o fase de inicio, se administra una cantidad creciente de extracto alérgico hasta llegar a una dosis terapéutica que para los venenos de los himenópteros es de 100 μg . La fase de inicio se puede llevar a cabo siguiendo distintas pautas de administración, siendo la pauta clúster o agrupada, la que se emplea habitualmente en el Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, centro en el que se ha realizado el presente estudio. Siguiendo esta pauta, se

alcanza la dosis eficaz en 7 días. A continuación, se iniciaría la segunda fase del tratamiento en la que se administrará esta dosis eficaz con una frecuencia mensual hasta un período que oscila entre 3 y 5 años [Cadavid-Moreno et al, 2023].

Un aspecto relevante en la inmunoterapia con veneno de los himenópteros es el proceso de determinar la vacuna a administrar. En situación ideal, y en caso de estar disponible, la elección se debe basar en el reconocimiento del insecto implicado en la reacción y frente al que se demuestre la existencia de IgE específica [Blank et al. 2018; Blank et al., 2020; Sturm et al., 2018].

Esta condición, para el caso que nos ocupa de alergia a la *Vespa velutina*, se ha resuelto con la administración de veneno de *Vespula spp* frente al cual los pacientes demuestran una gran reactividad cruzada [Monsalve et al, 2023; Rodríguez-Vázquez et al, 2021; Vidal, 2022; Vidal et al., 2020; Vidal et al., 2021]. La reactividad cruzada se puede explicar en término de sensibilización genuina, primaria, o bien por una similitud de alérgenos. En el caso particular de la *Vespa velutina*, los trabajos realizados por el equipo de alergología de Santiago de Compostela, permiten suponer que la sensibilización frente a la *Vespa velutina* se produce a través de picaduras previas de *Vespula spp* en los pacientes del área sanitaria [Vidal et al., 2021]. En este sentido, el diagnóstico molecular o por componentes es el que ha permitido precisar y diferenciar entre reactividad cruzada y la doble sensibilidad ante distintas especies de himenópteros [Monsalve et al., 2012; Monsalve et al., 2020; Monsalve et al., 2023; Rodríguez-Vázquez et al., 2021; Vidal, 2022; Vidal et al., 2020; Vidal et al., 2021]. Sin embargo, no se dispone actualmente de extractos de los principales alérgenos de *Vespa velutina*, Vesp v 1 y Vesp v 5, para llevar a cabo el diagnóstico molecular de forma comercial.

Mediante este tratamiento, se pretende inducir un estado de tolerancia del sistema inmune frente al alérgeno específico responsable de la reacción por la que se indicó la terapia. Son varios los mecanismos que se ven implicados en este efecto desensibilizante de la inmunoterapia:

- **Cambio en el fenotipo de células T:** existe una más que confirmada correlación entre el fenotipo Th2 y las enfermedades alérgicas. Es por ello que la inmunoterapia pretende fomentar el perfil Th1, el cual mediante sus citoquinas IL-12 e IFN- γ no favorece la respuesta alérgica. Sin embargo, el efecto más beneficioso a este nivel será el incremento de la diferenciación de linfocitos hacia la estirpe T reguladora, la cual a través de la producción de IL-10 y TGF- β , disminuirán los linfocitos Th2 y Th1 [Akdis & Akdis, 2015; Shamji & Durham, 2017].
- **Cambio en el perfil de anticuerpos:** la inmunoterapia incrementa los niveles de IgA e IgG4, mediante la IL-10 y el TGF- β producidos por los linfocitos T reguladores. Estas inmunoglobulinas captarán el alérgeno antes de que este pudiese entrar en contacto con células presentadoras de antígenos o con las moléculas de IgE acopladas a las células efectoras,

impidiendo así la degranulación de mediadores proinflamatorios [Urra et al., 2016].

- **Cambio en el perfil de linfocitos B:** se incrementa la diferenciación hacia linfocitos B reguladores los cuales se retroalimentan positivamente con los T reguladores y además intervienen en la transición de los anticuerpos [Urra et al., 2016].
- **Disminución de la degranulación y de la expresión de receptores de alta afinidad en mastocitos y basófilos:** mediado por IL-10, y por el descenso de las citoquinas Th2 [Urra et al., 2016].
- **Disminución de la reclutación y activación de células implicadas en la respuesta alérgica e inflamatoria:** debido a la menor expresión de citoquinas de tipo Th2 [Akdis & Akdis, 2015; Shamji & Durham, 2017].

En la Figura 6 se representan las principales citoquinas de las respuestas de tipo 1, 2 y reguladoras.

Los mecanismos inmunológicos que subyacen la eficacia de la inmunoterapia no suelen ser objeto de estudio en la práctica clínica habitual, siendo únicamente el seguimiento de la IgE específica el más utilizado. Es por ello que, en este contexto, resulta relevante analizar los cambios en la producción de citoquinas que el veneno de *Vespula spp* es capaz de provocar en pacientes que han sufrido una anafilaxia por *Vespa velutina*. La idea sobre la que se plantea y se justifica el presente estudio es la de intentar demostrar un cambio en el patrón de producción de citoquinas de tipo 2 hacia tipo 1 y la aparición de citoquinas reguladoras que aseguren un cambio mantenido en el tiempo.

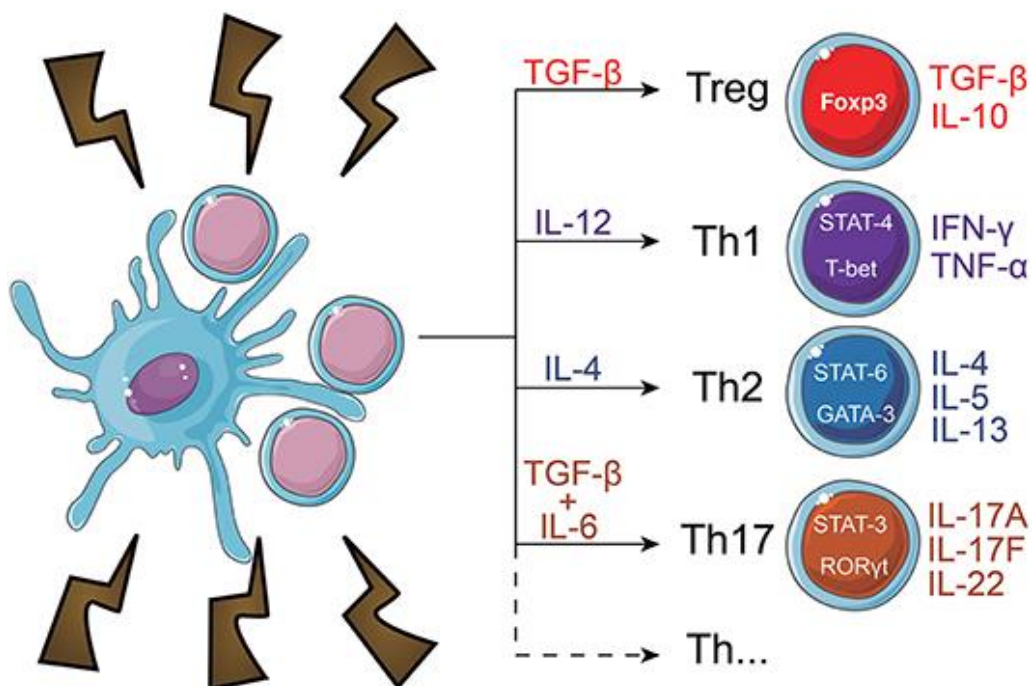


Figura 6. Esquema de los cambios en la producción de citoquinas desencadenados por las intervenciones terapéuticas. Fuente: Patente Thiago et al, 2019. Con licencia Creative Commons CC BY-SA 4.0.

2. Justificación del proyecto y objetivos.

La exitosa invasión de *Vespa velutina* en nuestro entorno implica un amplio abanico de consecuencias adversas. Dentro del ámbito sanitario, cada vez se reportan más casos de reacciones de hipersensibilidad frente al veneno de esta especie, llegando en el peor de los casos a cuadros potencialmente letales como la anafilaxia. La inmunoterapia específica con veneno de himenópteros, *Vespula spp* en este caso, podría generar una protección inmunológica frente a picaduras posteriores. En teoría, se debería conseguir a través de un cambio en el perfil de citocinas.

En consonancia con lo anteriormente referido, el objetivo principal del presente estudio es evaluar el perfil de citocinas en el suero de pacientes que padecieron una anafilaxia por picadura de *Vespa velutina*, para comprobar si tras 6 meses y un año de inmunoterapia con *Vespula spp* se evidencia alguna modificación de su perfil compatible con un cambio en el patrón de tipo 2 hacia tipo 1 y en la producción de células reguladoras.

3. Pacientes, materiales y métodos.

3.1 Tipo de estudio.

Estudio prospectivo. Se ha llevado a cabo la determinación del perfil de citocinas de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio en tres muestras de sangre extraídas a intervalos de tiempo preestablecidos.

3.2 Ámbito del estudio.

Este estudio ha sido realizado en el área sanitaria perteneciente a la *Estructura de Organización de Xestión Integrada* (EOXI) de Santiago de Compostela (480.000 habitantes, de los que 400.000 viven en el medio rural) desde marzo a diciembre de 2021. Los pacientes son derivados desde los servicios de Atención Primaria o el Servicio de Urgencias del CHUS tras haber sufrido una reacción anafiláctica por la picadura de un himenóptero de acuerdo con la vía rápida vigente desde el mes de agosto de 2018 en el ámbito del *Servizo Galego de Saúde* (Anexo II). Los pacientes con reacciones locales, incluso aumentadas, u otro tipo de reacciones adversas no alérgicas no fueron incluidos en el estudio. Todos los pacientes incluidos en el estudio dieron su autorización a través de la firma del pertinente consentimiento informado.

3.3 Selección de pacientes.

El estudio consta de 20 pacientes (n=20) que han sufrido una reacción de anafilaxia por veneno de *Vespa velutina*. La edad media de los pacientes incluidos en esta fase fue de 58 años (rango, 34–79 años) y 18 (90.0%) eran hombres. La mayoría de los pacientes (95.0%) vivían en el medio rural y el 50% se exponían a este entorno de forma laboral por trabajar en el exterior o al aire libre.

3.4 Muestras y variables empleadas.

Toda la información ha sido recopilada en un cuaderno de recogida de datos de forma pseudoanonimizada, identificando a los pacientes con un código alfanumérico, sin incluir ningún tipo de dato de carácter personal o privado.

3.4.1. Variables epidemiológicas.

- **Variables demográficas:** edad, género, lugar de residencia y de trabajo habituales.
- **Variables de interés clínico (hábitos y antecedentes personales):** hábito enólico semanal, enfermedades cardiovasculares, patología respiratoria.
- **Variables asociadas a la anafilaxia y alérgeno:** antecedente de picadura por himenópteros y de reacción sistémica previas (*Vespula spp*, *Vespa velutina*, *Apis mellifera*), número de picaduras, severidad de la reacción y necesidad de tratamiento con epinefrina para resolver el episodio agudo.

3.4.2 Determinación de IgE total y específica.

Las determinaciones séricas, para demostrar la presencia de IgE específica, se realizaron entre 30 y 45 días después del episodio de anafilaxia. Para ello se ha recurrido al InmunoCAP 250 Assay® (Thermo Fisher Scientific) frente a un panel comercializado de antígenos de distintos himenópteros.

3.4.3 Niveles basales de triptasa en suero.

Esta determinación se realizó, al menos, un mes después de la reacción y ha servido como marcador de la triptasa basal de cada uno de los sujetos. Para realizar dichas mediciones se ha empleado el sistema ImmunoCAP 250 tryptase Assay® (Thermo Fisher Scientific).

En la Tabla 2 se recogen las características clínico-epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio, además de determinaciones séricas de interés como las cifras de triptasa en suero o el nivel de IgE específica frente a los distintos venenos de himenópteros.

Tabla 2. Datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes incluidos en el estudio. Se muestra el valor de la mediana y el rango de los niveles de IgE total y específica frente a los distintos venenos de himenópteros y sus componentes moleculares.

n = 20	
Edad, media (rango)	58 (34 - 79)
Género, hombres, n (%)	18 (90)
IgE, mediana (rango)	
IgE total, UI/mL	154.5 (18 – 1134)
IgE específica, kUI/L	
<i>Vespula spp</i>	10.3 (1.67 - 100)
<i>Ves v 1</i>	0.4 (0.01 – 65.3)
<i>Ves v 5</i>	7,25 (0.6 – 100)
<i>Polistes spp</i>	10.3 (0.22 – 100)
<i>Pol d 5</i>	5.17 (0.11 – 100)
<i>Vespa cabro</i>	0.94 (0.09 – 18.4)
<i>Vespa velutina*</i>	0.75 (0.08 – 3.45)
<i>Apis spp*</i>	0.5 (0 – 60.9)
<i>Apis m 1*</i>	0.04 (0.01 – 65.3)
<i>Apis m 5*</i>	1.19 (0 – 30.6)
<i>Apis m 10*</i>	0.1 (0 – 12.3)
Triptasa, media (rango), ug/L	5.2 (2.6 – 11.1)
Alcohol, g/semana, media (rango)	70 (0 - 420)
Patología cardiovascular, sí, n (%)	11 (55)
Patología respiratoria, sí, n (%)	2 (10)
Exposición previa, n (%)	
Picadura previa	
<i>Vespula spp</i>	17 (85)
<i>Vespula velutina</i>	8 (40)
<i>Apis mellifera</i>	15 (75)
Reacción sistémica previa	
<i>Vespula spp</i>	0
<i>Vespula velutina</i>	1 (5)
<i>Apis mellifera</i>	1 (5)
Reacción anafiláctica, sí	
Especies de himenópteros, n	
<i>Vespula spp</i>	0
<i>Vespula velutina</i>	20
<i>Apis mellifera</i>	0
Número de picaduras, n	1 (1 – 20)
Grado de la reacción, n (%)	
1	5 (25)
2	7 (35)
3	8 (40)
Tratamiento con adrenalina, sí	7 (35)
Exposición actual, n	
Residencia habitual	19 (95)
Trabajo	10 (50)

3.4.4 Determinación de los niveles de citocinas.

En el presente estudio se estudiaron las concentraciones séricas de 5 citocinas: IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 en situación basal y tras 6 y 12 meses de haber iniciado el tratamiento. Brevemente, se recogieron muestras de sangre en los períodos anteriormente mencionados y se centrifugó cada una de las muestras (3000 revoluciones por minuto durante 10 minutos). A continuación, las muestras de suero fueron almacenadas a -80°C para el posterior análisis de los biomarcadores. Los niveles de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e IFN- γ se midieron mediante paneles de microesferas magnéticas multiplex de citoquinas humanas (Bio-Plex Pro Human Cytokine plex Assay[®], Bio-Rad Laboratories S.A., Madrid, España) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Profundizando en el diseño del kit Bio-Plex Assay, este se fundamenta en el modelo de sándwich de captura. Como se recoge en la Figura 7, las perlas magnéticas acopladas al anticuerpo de captura se incuban con los antígenos en cada una de las celdas magnéticas. Posteriormente se añadirán los anticuerpos de detección biotinilados y finalmente el complejo estreptavidina-ficoeritrina que servirá como elemento de tinción. Es importante resaltar que entre cada uno de los pasos citados anteriormente se ha de realizar un lavado para eliminar todos aquellos componentes que no se hayan unido correctamente y que dificultarían el posterior análisis. Esto es posible gracias a que los kits cuentan con celdas magnéticas las cuales interaccionan con las perlas, de forma que las partículas no acopladas, fibrosas, viscosas o demasiado grandes son eliminadas mediante un barrido magnético (Figura 8) facilitando la precisión y la automatización de las medidas.

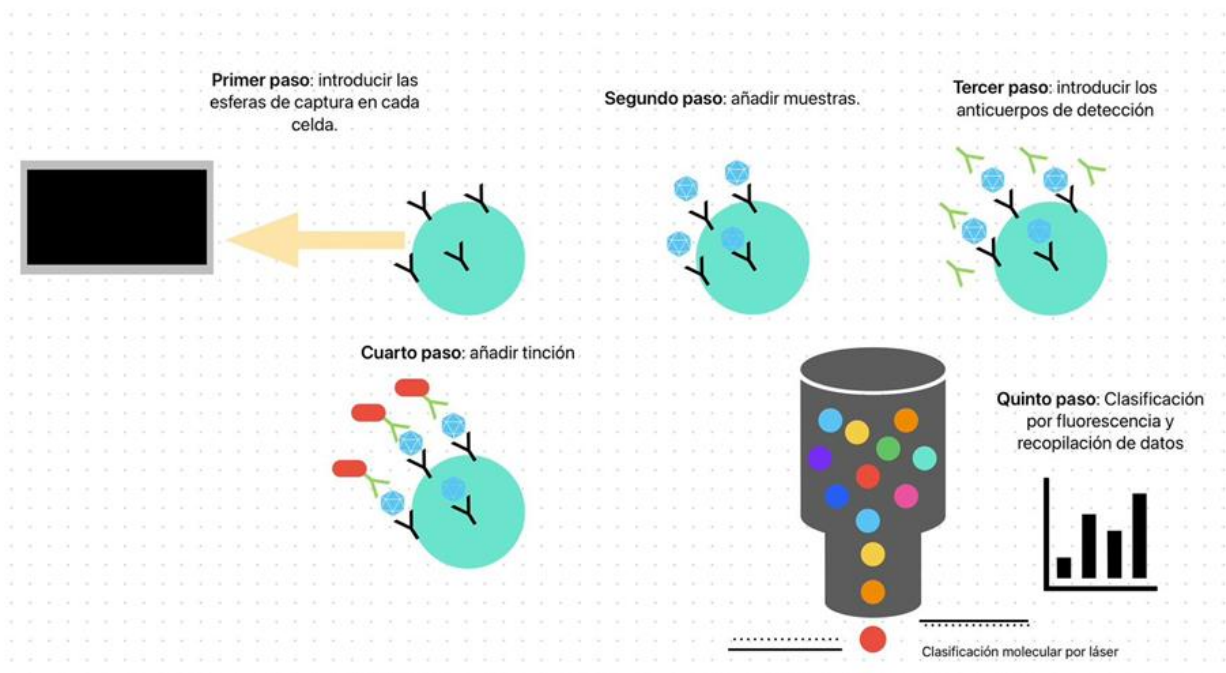


Figura 7. Representación esquemática de la técnica empleada. Elaboración propia.

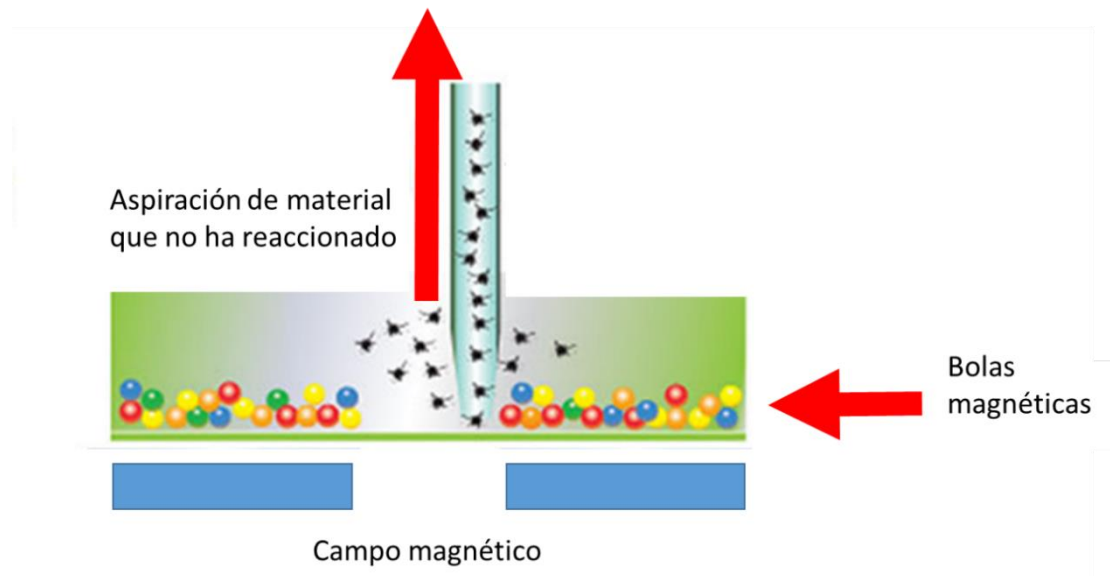


Figura 8. Representación esquemática del proceso de barrido magnético del material excedente que no ha reaccionado. Elaboración propia.

Las muestras se analizaron utilizando un citómetro de flujo Fortessa (Figura 9), el cual cuenta con un conjunto de cinco láseres, los cuales permiten cuantificar, así como medir las características morfológicas de diversas muestras en medio líquido siempre que estén acopladas a fluorocromos o sondas fluorescentes. Todas las muestras se analizaron por duplicado en dos ensayos consecutivos. El coeficiente de variación interensayo osciló entre el 2,3 y el 3,5%.

Los límites inferiores de detección fueron de 0.04, 0.86, 0.69, 0.22 y 1.05 pg/mL para IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e IFN- γ , respectivamente.



Figura 9. Citómetro de flujo Fortessa. Fotografía original de la Dra M^a Jesús Cruz con permiso de la autora.

3.4.5 Administración de inmunoterapia alérgica específica.

Los pacientes incluidos en el estudio han sido tratados mediante inmunoterapia alérgica específica. Se les ha administrado por vía subcutánea extracto de veneno de *Vespula spp* (Venomenhal®, HAL Allergy BV, Leiden, Holanda) siguiendo el siguiente esquema de dosis:

- **Fase inicial o de inducción:** se compone de cinco dosis distribuidas en dos días diferentes. El primer día a cada uno de los sujetos se le administró un total de tres dosis con concentraciones progresivas (10 µg, 20 µg, y 30 µg) en brazos alternos. Las dos primeras dosis separadas 30 minutos y la tercera 60 minutos después. Siete días más tarde se completaría esta primera fase con la administración, también por vía subcutánea, de dos dosis de 50 µg separadas entre sí 60 minutos y también alternando los brazos.
- **Fase de administración mensual:** una vez superada la primera etapa de inducción, los pacientes fueron citados de forma mensual durante un año para recibir dosis de 100 µg.

3.5 Análisis de los datos.

Al tratarse de un estudio con un tamaño muestral reducido se ha empleado un análisis de los datos de tipo descriptivo. Las comparaciones de las concentraciones de citocinas se realizaron mediante la prueba T pareada.

3.6 Aspectos éticos.

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia (Sección Santiago-Lugo) con el código 2018-622. Todos los pacientes firmaron el documento de consentimiento informado para el estudio.

El Proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 y la ratificación de las siguientes asambleas, la Orden SCO/256/2007, por la que se establecen los Principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica, el Convenio relativo a los derechos humanos y a la Biomedicina (Oviedo, 1997), la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la Ley 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal y Derechos Digitales, la Ley 41/2002 (Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica), la Ley 3/2001 (Reguladora del Consentimiento Informado y de la Historia Clínica de los Pacientes), la Ley 3/2005 de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009, por el que se regula el Acceso a la Historia Clínica Electrónica.

4. Resultados.

Una vez explicadas las distintas variables tenidas en cuenta, así como los diversos procesos seguidos para la obtención y el análisis de las muestras de interés se desglosarán los principales cambios encontrados en el perfil de citocinas de los pacientes.

Como se ha mencionado anteriormente, se han medido en tres tiempos cinco citocinas: una de tipo 1 (INF- γ), tres de tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-13) y una reguladora (IL-10). Se irán analizando las representaciones gráficas que relacionan los niveles séricos de cada una de estas citocinas con el momento en el que se han obtenido las muestras.

En cuanto a los niveles de las citocinas de tipo 1 se han observado una serie de cambios a raíz del tratamiento. El valor sérico de INF- γ , como se puede observar en la Figura 10, aumenta en la determinación de los seis meses. Esta tendencia se confirma nuevamente al año de haber iniciado la inmunoterapia, pasando de un nivel mediano de 0 pg/ml al inicio a una concentración de 0,24 pg/ml al año.

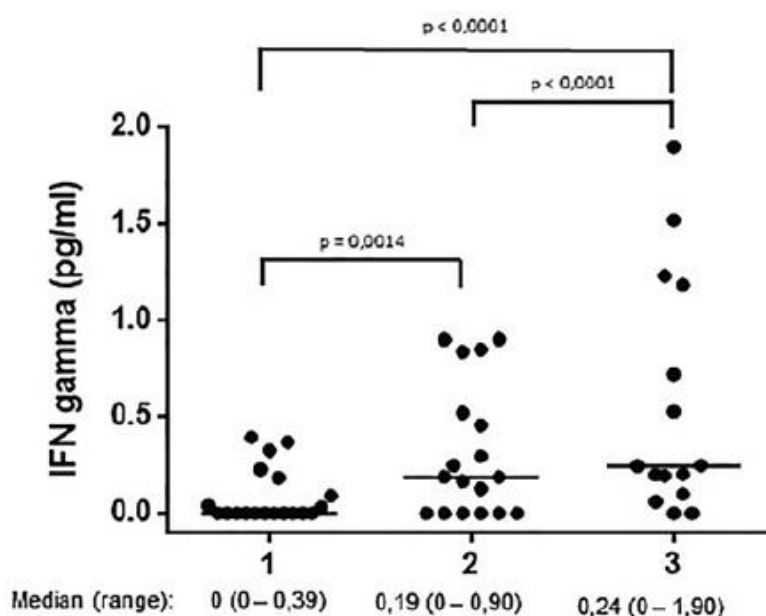


Figura 10. Valores medianos y niveles (pg/ml) de INF- γ medidos en situación basal (1), a los seis meses (2) y al año de haber iniciado la inmunoterapia alérgica específica.

Con respecto a las citocinas de tipo regulador, la IL-10 experimentó un ligero aumento a los seis meses. No obstante, sería al año cuando aumentaría de una forma más relevante y significativa, llegando a una concentración sérica mediana de 0,15 pg/ml. Todo ello queda reflejado en la Figura 11.

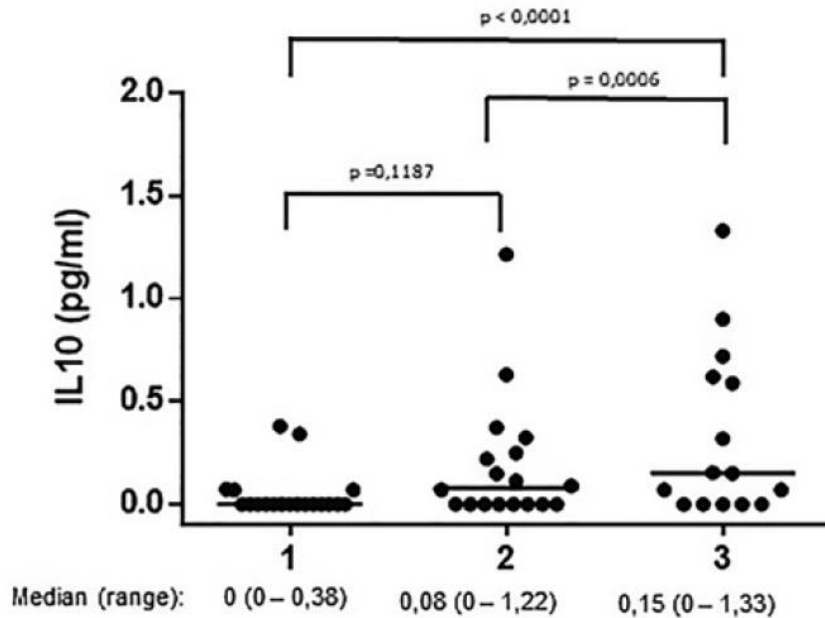


Figura 11. Valores medianos y niveles (pg/ml) de IL-10 medidos en situación basal (1), a los seis meses (2) y al año de haber iniciado la inmunoterapia alérgica específica.

Finalmente, con respecto a las determinaciones séricas de las citocinas tipo 2, se han analizado tres biomarcadores: IL-4, IL-5 e IL-13, cada uno de ellos con particularidades en cuanto a los resultados.

En primer lugar, los niveles de IL-4 se han mantenido indetectables en todas las muestras tomadas. Lo cual no permite obtener conclusiones con respecto a los cambios que habrían podido llegar a sufrir sus concentraciones séricas.

Los niveles de IL-5 se redujeron de forma considerable tras un año con inmunoterapia alérgica específica. La concentración de IL-13 se ha mantenido estable en la determinación de los seis meses, con respecto a la basal. Sin embargo, al año se ha observado un incremento abrupto en sus niveles séricos, hecho que resulta sorprendente al tratarse de una citocina de tipo 2, las cuales tienden a disminuir con el tratamiento inmunoterápico. Toda esta información se representa gráficamente en Figura 12 (IL-5) y Figura 13 (IL-13), indicando además los valores medianos obtenidos en cada una de las determinaciones.

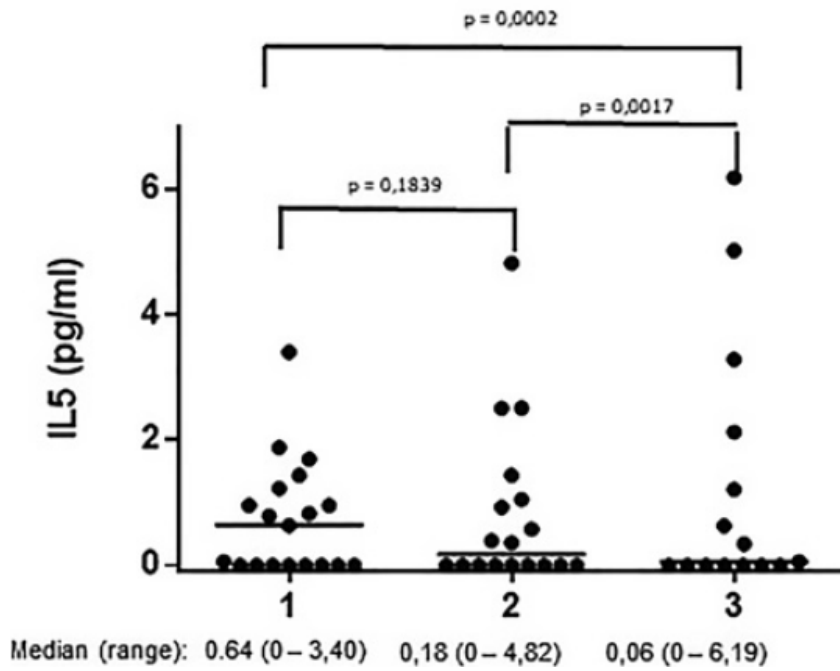


Figura 12. Valores medianos y niveles (pg/ml) de IL-5 medidos en situación basal (1), a los seis meses (2) y al año de haber iniciado la inmunoterapia alérgica específica.

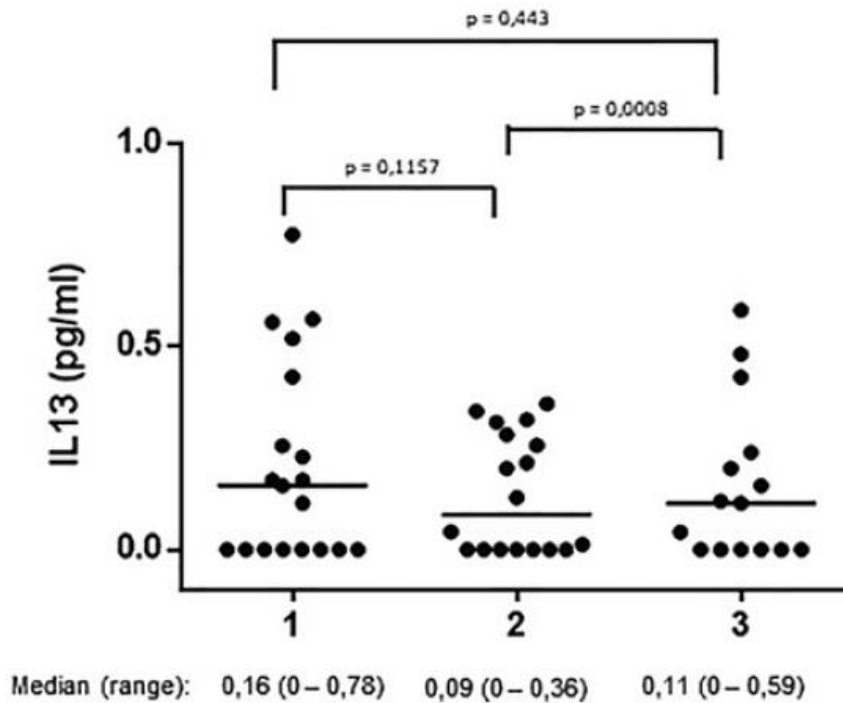


Figura 13. Valores medianos y niveles (pg/ml) de IL-13 medidos en situación basal (1), a los seis meses (2) y al año de haber iniciado la inmunoterapia alérgica específica.

5. Discusión.

Los resultados obtenidos en este estudio permiten respaldar los cambios inmunológicos compatibles con un efecto protector de la inmunoterapia alérgica específica con veneno de *Vespula spp* en el tratamiento de pacientes que han sufrido una reacción anafiláctica por veneno de *Vespa velutina*.

Como se ha indicado con anterioridad el objetivo de la inmunoterapia es producir un cambio en el perfil de las citocinas de los pacientes, incrementando los niveles de aquellas citocinas (citocinas de tipo 1 y reguladoras) o células que no promueven las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Por tanto, el tratamiento pretende inducir una reducción en las citocinas implicadas en la etiopatogenia de las reacciones anafilácticas, es decir, las de tipo 2.

En este caso en concreto, la administración de inmunoterapia basada en veneno de *Vespula spp* ha permitido incrementar la concentración sérica de IL-10. Esta citocina es producida fundamentalmente por linfocitos reguladores B y T y juega un papel terapéutico determinante, pues permite frenar los mecanismos fisiopatológicos y efectores que conducen a la respuesta alérgica. La IL-10 promueve la diferenciación de los linfocitos B hacia la estirpe reguladora, produciendo una disminución marcada de los niveles de Ig E específica y total. Se produce así un viraje en las inmunoglobulinas a favor de la IgG4, la cual evita que el alérgeno entre en contacto con células presentadoras o con la IgE acoplada a las células efectoras.

Este incremento de la IL-10 con el empleo de inmunoterapia con *Vespula spp* ya se había demostrado con anterioridad en pacientes con alergia a este tipo de avispa [Bussman et al., 2010], pero no en alérgicos al veneno de la avispa asiática. En el presente estudio, el incremento de IL-10 se pudo demostrar tras un año de tratamiento, pero no antes, al contrario que los mencionados autores que ya lo habían reportado en la fase de inicio [Bussman et al., 2010]. Sin embargo, los hallazgos del presente estudio con respecto a la IL-10 parecen estar en mayor consonancia con los trabajos realizados por el grupo de Sahiner y cols que sugieren que el cambio en las células reguladoras es un proceso lento que conlleva tiempo y es preciso mantener la inmunoterapia años para conseguirlo. Si bien, los estudios de este grupo se refieren a alérgenos inhalantes y no a veneno de los himenópteros [Sahiner y cols. 2023].

Otro aspecto esencial a evaluar es el aumento de las citocinas de tipo 1, en este caso en concreto de IFN- γ . Los resultados obtenidos en las distintas determinaciones parecen abogar por la eficacia del tratamiento, y en este caso, en consonancia con los hallazgos reportados en estudios previos [Tan y cols, 2022; Sahiner y cols, 2023].

En lo referente a las citocinas de tipo 2, las cuales son las principales favorecedoras del amplio espectro de reacciones alérgicas IgE mediadas, los resultados obtenidos son más dispares. Un inconveniente de cara a la interpretación de los datos es que las cifras de IL-4 se han mantenido en un rango despreciable durante las distintas determinaciones, por lo tanto, no se puede demostrar una disminución en su

producción. Las otras dos grandes citocinas de este grupo medidas, muestran resultados opuestos, disminuyendo la concentración de IL-5 y aumentando la de IL-13 a los 12 meses.

La IgE es la principal inmunoglobulina implicada en la patogenia de la anafilaxia. Se ha reportado una reducción de un 48% en los niveles de sIgE frente al veneno de *Vespa velutina* en el 85% de los sujetos estudiados, a pesar de que las reducciones significativas de la IgE suelen darse a partir del primer año de tratamiento. Es por ello que quizás un seguimiento más duradero permitiría observar una reducción más marcada de las citocinas implicadas en la producción de IgE (IL-4, IL-5, IL-13...).

Otro elemento a resaltar es que siete de los veinte pacientes a estudio, durante el periodo de seguimiento, han sido expuestos al veneno de *Vespa velutina* mediante picaduras accidentales sin sufrir reacciones anafilácticas. Hecho que desde un punto de vista clínico refuerza el beneficio de la inmunoterapia con veneno de *Vespula spp.*

Una condición que ciertamente podría afectar al estudio es que el himenóptero causante de la reacción anafiláctica ha sido definido por el propio paciente. Ciertamente es, que como se aprecia en la Tabla 2 un 95% de los sujetos viven en el medio rural e incluso un 50% trabaja en este entorno, este hecho disminuye considerablemente el riesgo de que sea otra la especie causante de la anafilaxia.

6. Conclusiones.

1. El veneno de *Vespula spp* administrado a pacientes que sufrieron una anafilaxia por *Vespa velutina* es capaz de producir un aumento de IL-10, citocina reguladora, tras un año de tratamiento.
2. Relacionado con el punto anterior, el aumento de citocinas reguladoras implica un incremento en el número de linfocitos B reguladores (encargados de permitir el viraje de las inmunoglobulinas hacia la producción de IgG4) y linfocitos T reguladores.
3. Han sido reportados aumentos en las concentraciones séricas de citocinas de tipo 1, en concreto INF- γ , tanto a los seis meses como al año de haber comenzado el tratamiento inmunoterápico. Se puede observar una relación positiva entre las variables tiempo de tratamiento y niveles de INF- γ durante el primer año.
4. No se ha podido demostrar cambios en cuanto a la IL-4, citocina de tipo 2 que inhibe la diferenciación de los linfocitos hacia la estirpe Th1, al haberse mantenido en todas las determinaciones a unos niveles prácticamente indetectables.

5. En cuanto a la IL-5, otra citocina de tipo 2 estrechamente relacionada con la respuesta alérgica y con la producción de IgE, ha disminuido su concentración en el suero de los pacientes incluidos en el estudio tras un año de inmunoterapia alérgica con veneno de *Vespula spp.*
6. Sorpresivamente, los niveles de IL-13 aumentaron bruscamente tras un año de inmunoterapia alérgica específica. Hecho que desentona con el resto de resultados pues se trata de una citocina de tipo 2 la cual fomenta las reacciones alérgicas.
7. La inmunoterapia alérgica con veneno de *Vespula spp.* en pacientes que han sufrido una reacción anafiláctica por veneno de *Vespa velutina* permite disminuir los niveles séricos de citocinas de tipo 2, incrementando a su vez las concentraciones de citocinas tipo 1 y reguladoras. Esto proporciona, desde un punto de vista inmunológico, una protección frente a nuevos episodios de anafilaxia.

7. Referencias bibliográficas.

Aguiar A, Deans A, Engel M, Forshage M, Huber JT, Huber JT, Jennings JT, Johnson NF, Lelej AS, Longino JT, Lohrmann V, Mikó I, Ohl M, Rasmussen C, Taeger A, Yu, DSK. Order Hymenoptera Linnaeus, 1758. Zootaxa 2013;3703.

Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. World Allergy Organ J 2015;8:17.

Alonso-Sampedro M, Feás X, Bravo SB, Chantada-Vázquez MP, Vidal C. Proteomics of *Vespa velutina nigrithorax* venom sac queens and workers: A quantitative SWATH-MS analysis. Toxins (Basel) 2023;15(4):266.

Arca M, Mougél F, Guillemaud T, Dupas S, Rome Q, Perrard A, Muller F, Fossoud A, Capdevielle-Dulac C, Torres-Leguizamon M, Chen XX, Tan JL, Jung C, Villemant C, Arnold G, Silvain JF. Reconstructing the invasion and the demographic history of the yellow-legged hornet, *Vespa velutina*, in Europe. Biol Invasions 2015;17:2357–71.

Archer ME. Vespine wasps of the world. Behaviour, ecology and taxonomy of the vespinae, monograph series (Vol. 4) 2012 ISBN: 9780956779571.

Bertolino S, Lioy S, Laurino D, Manino A, Porporato M. Spread of the invasive yellow-legged hornet *Vespa velutina* (Hymenoptera: Vespidae) in Italy. Appl Entomol Zool 2016;51:589–97.

Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. Clin Exp Allergy 2009;39:1467-76.

- Bilò MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L. Clinical aspects of Hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2019a;51:244-258.
- Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Mauro M, Novembre E, Quercia O, Cilia M, Cortellini G, Costantino MT, Cremonese L, Lodi Rizzini F, Macchia L, Marengo F, Murzilli F, Patella V, Reccardini F, Ricciardi L, Ridolo E, Romano A, Savi E, Schiavino D, Severino M, Pastorello EA. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019b;29:180-205.
- Blank S, Bilò MB, Ollert M. Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: important steps towards precision medicine. *Clin Exp Allergy* 2018;48:354-64.
- Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB, Basten A, Sabato V. Precision medicine in Hymenoptera venom allergy: diagnostics, biomarkers, and therapy of different endotypes and phenotypes. *Frontiers in Immunology* 2020;11:1.
- Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
- Brunet JL, Girodet B, Pham-Thi N. Le frelon oriental (*Vespa orientalis*) arrive en France. *Revue Française d'Allergologie* 2022;62:91-2.
- Brusca R, Brusca G. *Invertebrados* (M. McGraw-Hill-Interamericana, Ed.; 2ª). 2005 ISBN 0-87893-097-3.
- Budge GE, Hodgetts J, Jones EP, Ostojá-Starzewski JC, Hall J, Tomkies V, Semmence N, Brown M, Wakefield M, Stainton K. The invasion, provenance and diversity of *Vespa velutina* Lepeletier (Hymenoptera: Vespidae) in Great Britain. *PLoS One* 2017;12:e0185172.
- Bussmann C, Xia J, Allam JP, Maintz L, Bieber T, Novak N. Early markers for protective mechanisms during rush venom immunotherapy. *Allergy* 2010;65(12):1558-65.
- Cadavid-Moreno S, González-Fernández T, Méndez-Brea P, Armisen M, Vidal C. A Clustered schedule for venom immunotherapy with a depot extract: reaching the target in 7 days. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023;33:395-7.
- Cappa F, Cini A, Pepiciello I, Petrocelli I, Inghilesi AF, Anfora G, Dani FR, Bortolotti L, Wen P, Cervo R. Female volatiles as sex attractants in the invasive population of *Vespa velutina nigrithorax*. *J Insect Physiol* 2019;119:103952.
- Caragata CR, Montesinos JLV. Datos ambientales preliminares del avispon asiático (*Vespa velutina* Lepeletier, 1836) (Hymenoptera, Vespidae) en Asturias, España. *Bol. R. Soc. Esp. Hist. Nat.* 2020;114, 19-35.
- Carvalho J, Hipólito D, Santarém F, Martins R, Gomes A, Carmo P, Rodrigues R, Grosso-Silva J, Fonseca C. Patterns of *Vespa velutina* invasion in Portugal using crowdsourced data. *Insect Conservation and Diversity* 2020;13:501-7.
- Castro L, Pagola-Cardé S. *Vespa velutina* Lepeletier, 1836 (Hymenoptera: Vespidae), recolectada en la Península Ibérica. *Heteropterus Rev Entomo* 2010;10:193-6.

Cheng YN, Wen P, Dong SH, Tan K, Nieh JC. Poison and alarm: the Asian hornet *Vespa velutina* uses sting venom volatiles as an alarm pheromone. *J Exp Biol* 2017;220:645-51.

Chugo S, Lizaso MT, Alvarez MJ, Arroabaren E, Lizarza S, Tabar AI. *Vespa velutina nigritorax*: a new causative agent in anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:231-2.

Das RN, Mukherjee K. Asian wasp envenomation and acute renal failure: a report of two cases. *McGill J Med* 2008;11:25-8.

Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Bilò MB, Bokanovic D, Calderon MA, Cichocka-Jarosz E, Oude Elberink JN, Gawlik R, Jakob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E, Mitsias DI, Mosbech H, Ollert M, Pfaar O, Pitsios C, Pravettoni V, Roberts G, Ruëff F, Sin BA, Asaria M, Netuveli G, Sheikh A. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:342-65.

Féas Sánchez X, Charles RJ. Notes on the nest architecture and colony composition in winter of the yellow-legged Asian hornet, *Vespa velutina* Lepeletier 1836 (Hym.: Vespidae), in its introduced habitat in Galicia (NW Spain). *Insects* 2019;10:237.

Fedele E, Gervasini E, De Jesus Cardoso A, La Notte A, Vallecillo Rodriguez S, Tsiamis, K and Maes J. Invasive alien species impact on ecosystem services, EUR 29827 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2019, ISBN 978-92-76-09510-1.

Grosso-Silva JM, Maia M. *Vespa velutina* Lepeletier, 1836 (Hymenoptera, Vespidae), new species for Portugal. *Arquivos Entomoloxicos* 2012;6:53-4.

Klopfstein S, Vilhelmsen L, Heraty JM, Sharkey M, Ronquist F. The Hymenopteran tree of life: Evidence from protein-coding genes and objectively aligned ribosomal data. *PLoS ONE* 2013; 8(8): e69344.

Kosnik M, Korosec P, Silar M, Music E, Erzen R. Wasp venom is appropriate for immunotherapy of patients with allergic reaction to the European hornet sting. *Croat Med J* 2002;43:25-7.

Leza M, Herrera C, Colomar V. First detection of *Vespa velutina nigrithorax* (Hymenoptera: Vespidae) in the Balearic Islands (Western Mediterranean): a challenging study case. *Biol Invasions* 2018;20:1643-9.

Leza M, Herrera C, Marques A, Roca P, Sastre-Serra J, Pons DG. The impact of the invasive species *Vespa velutina* on honeybees: A new approach based on oxidative stress. *Science of the Total Environment* 2019;689, 709-715.

Liu Z, Chen S, Zhou Y, Xie C, Zhu B, Zhu H, Liu S, Wang W, Chen H, Ji Y. Deciphering the venom transcriptome of killer-wasp *Vespa velutina*. *Sci Rep* 2015;5:9454.

López-Freire S, Armisén M, Cruz MJ, Vidal C. Evaluation of the cytokine response induced by specific allergen immunotherapy in patients with *Vespa velutina* anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2024:1-4.

Monceau K, Bonnard O, Thiéry D. *Vespa velutina*: a new invasive predator of honeybees in Europe. *Journal of Pest Science* 2014; 87 (1), pp.1-16.

Monceau, K, Thiéry D. *Vespa velutina* nest distribution at a local scale: an 8-year survey of the invasive honeybee predator. *Insect Science* 2017;24:663–74.

Monsalve RI, Vega A, Marqués L, Miranda A, Fernández J, Soriano V, Cruz S, Domínguez-Noche C, Sánchez-Morillas L, Armisen-Gil M, Guspí R, Barber D. Component-resolved diagnosis of vespid venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify *Vespa* or *Polistes* sensitization. *Allergy* 2012;67:528-36.

Monsalve RI, Gutiérrez R, Hoof I, Lombardero M. Purification and molecular characterization of phospholipase, antigen 5 and hyaluronidases from the venom of the Asian hornet (*Vespa velutina*). *PLoS One* 2020;15:e0225672.

Monsalve RI, Lombardero M, Christensen LH, Núñez-Acevedo B, González-de-Olano D, Sobrino-García M, Castillo-Loja RM, Bravo SB, Alonso-Sampedro M, Vidal C. Structural similarities, in relation with the cross-reactivity, of hymenoptera allergenic dipeptidyl peptidases IV-An overall comparison including a new dipeptidyl peptidase IV sequence from *Vespa velutina*. *Toxins (Basel)* 2023;15(11):656.

Patente Thiago A, Pinho P, Oliveira A., Evangelista CM, Bergami-Santos C, Barbuto AM. Human dendritic cells: Their heterogeneity and clinical application potential in cancer immunotherapy frontiers. *Immunology* 2019;19 3176

Perrard A, Arca M, Rome Q, Muller F, Tan J, Bista S, Nugroho H, Baudoin R, Baylac M, Silvain JF, Carpenter JM, Villemant C. Geographic variation of melanisation patterns in a hornet species: genetic differences, climatic pressures or aposematic constraints? *PLoS One* 2014;9:e94162.

Rodríguez-Vázquez V, Armisen M, Gómez-Rial J, Lamas-Vázquez B, Vidal C. Immunotherapy with *Vespa* venom for *Vespa velutina nigrithorax* anaphylaxis: Preliminary clinical and immunological results. *Clin Exp Allergy* 2022;52(2):345-347.

Rojas-Nossa SV, Gil N, Mato S, Garrido J. *Vespa velutina*: características e impactos de una exitosa especie exótica invasora. *Ecosistemas* 2021;30(2): 2159.

Rome Q, Muller F, Villemant C. Expansion en 2011 de *Vespa velutina* en Europe (Hym., Vespidae). *Bulletin de la Société Entomologique de France* 2012;117:114.

Sahiner UM, Giovannini M, Escribese MM, Paoletti G, Heffler E, Alvaro Lozano M, Barber D, Canonica GW, Pfaar O. Mechanisms of Allergen Immunotherapy and Potential Biomarkers for Clinical Evaluation. *J Pers Med* 2023;13:845.

Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1485-98.

Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Cichocka-Jarosz E, Gawlik R, Jakob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E, Mitsias DI, Ollert M, Oude Elberink JNG, Pfaar O, Pitsios C, Pravettoni V, Ruëff F, Sin BA, Agache I, Angier E, Arasi S, Calderón MA, Fernandez-Rivas M, Halken S, Jutel M, Lau S, Pajno GB, van Ree R, Ryan D, Spranger O, van Wijk RG, Dhimi S, Zaman H, Sheikh A, Muraro A. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744-64.

Tan TJ, Delgado-Dolset MI, Escribese MM, Barber D, Layhadi JA, Shamji MH. Biomarkers of AIT: Models of prediction of efficacy. *Allergol Select* 2022;6:267-275.

Urra JM, Cabrera CM, Alfaya T, Feo-Brito F. Agreement of skin test with IL-4 production and CD40L expression by T cells upon immunotherapy of subjects with systemic reactions to Hymenoptera stings. *Mol Immunol* 2016;70:134-9.

Vidal C. The Asian wasp *Vespa velutina nigrithorax*: Entomological and allergological characteristics. *Clin Exp Allergy* 2022;52:489-98.

Vidal C, Armisen M, Monsalve R, Gómez-Rial J, González-Fernández T, Carballada F, Lombardero M, González-Quintela A. *Vesp v 5* and glycosylated *Vesp v 1* are relevant allergens in *Vespa velutina nigrithorax* anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2020;50(12):1424-1427.

Vidal C, Armisen M, Monsalve R, González-Vidal T, Lojo S, López-Freire S, Méndez P, Rodríguez V, Romero L, Galán A, González-Quintela A. Anaphylaxis to *Vespa velutina nigrithorax*: pattern of sensitization for an emerging problem in western countries. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;31(3):228-235.

8. Agradecimientos.

A vosotros, por ayudarme durante estos duros, pero inolvidables seis años. Por confiar en mí cuando yo no era capaz y apostar siempre por mi futuro. Gracias mamá y papá.

A todos los que he ido conociendo por el camino y me han ayudado a ser quien soy. Y, sobre todo, gracias a mí por todo el esfuerzo y dedicación que he ido demostrando durante mi vida académica.

Especial mención y agradecimientos a mi tutora Carmen Vidal, por su excelente disposición y labor docente. Así como al Servicio de Alergología del CHUS y demás autores del estudio por permitirme formar parte de él e iniciar mi camino hacia la investigación.

9. Participación del alumno en el presente estudio.

Como se indica en el apartado de “agradecimientos” del artículo publicado, el alumno ha sido el encargado de revisar y analizar la información registrada en los cuadernos de recogida de datos de los pacientes incluidos en el estudio.

Realizó, además, una revisión bibliográfica sobre el papel que desempeñan cada una de las citocinas analizadas en las reacciones de hipersensibilidad, así como su importancia clínica y terapéutica en la inmunoterapia específica con alérgenos.

Anexo I



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881546425. Correo-e: ceic@sergas.es

galicia

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Cristina Márquez Riveras, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 19/12/18 el estudio:

Título: Estudio de sensibilización a Vespa velutina en pacientes con anafilaxia por veneno de himenópteros en el área sanitaria de Santiago de Compostela

Versión:

Promotor/a: Carmen Vidal Pan

Investigador/a: Carmen Vidal Pan

Código de Registro: 2018/622

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

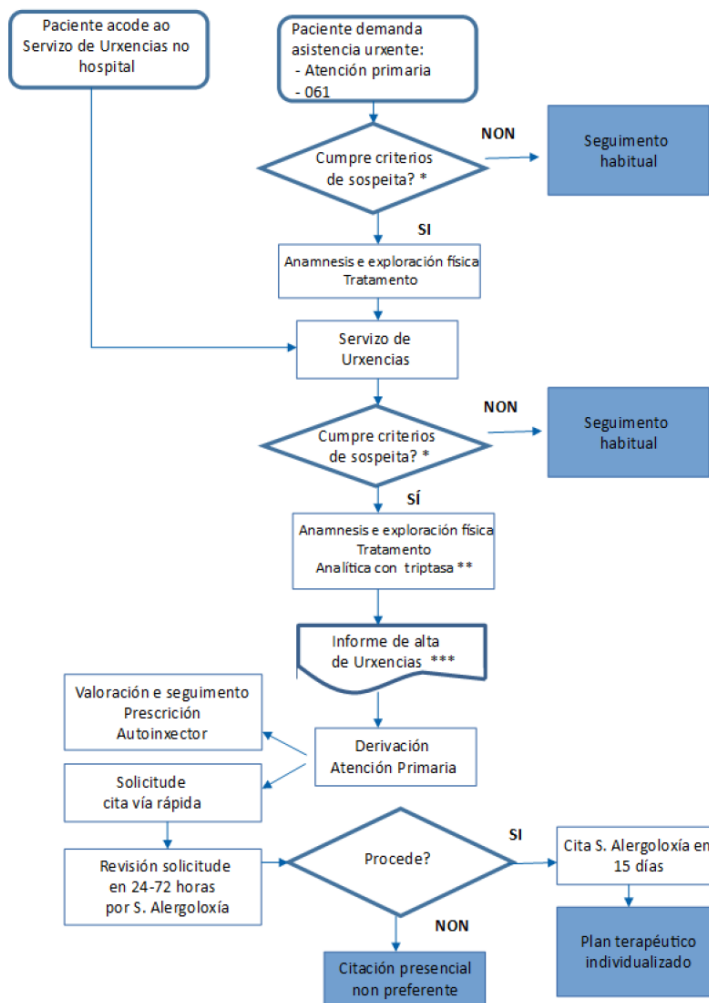


Documento firmado digitalmente por:
Márquez Riveras, Cristina: 19/12/2018 18:10

SAOC-H4G4-BOAH-OFHR-RC15-4523-9414-843

Anexo II

CIRCUÍTO ASISTENCIAL RÁPIDO



*Reacción de inicio agudo (minutos a 2 horas) na que se observa afectación cutánea (urticaria, anixioedema ou eritema) acompañada de, polo menos, un dos seguintes: dificultade respiratoria, hipotensión arterial (TAS<90 mmHg ou descenso en 30 mmHg da habitual), síntomas gastrointestinais (dor abdominal, diarrea ou vómitos).

**Indicando tempo transcurrido desde a picadura e a extracción. Conveniente realizar extracción entre 2-3 horas tras picadura.

*** O autoinxección de adrenalina poderase prescribir nos Servizos de Urgencias segundo o criterio do clínico.