

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA



TESIS DOCTORAL

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LA  
ALERGIA AL VENENO DE HIMENÓPTEROS EN EL  
CUERPO DE BOMBEROS DE LA CIUDAD DE VALENCIA.  
UN COLECTIVO LABORAL DE RIESGO**

Rubén Cabrera Beyrouti

2014



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

TESIS DOCTORAL

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LA  
ALERGIA AL VENENO DE HIMENÓPTEROS EN EL  
CUERPO DE BOMBEROS DE LA CIUDAD DE VALENCIA.  
UN COLECTIVO LABORAL DE RIESGO**

Rubén Cabrera Beyrouti

DIRECTORES:

Dr. Javier Fernández Sánchez

Dr. Víctor Soriano Gomis



*A todos los que me ayudaron en la realización de esta tesis.*

*A mi familia por su apoyo constante.*

*A mis maestros por enseñarme.*





## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi profunda y sincera gratitud, el apoyo y consejo recibido de todas aquellas personas que han colaborado e impulsado la presente Tesis Doctoral:

En primer lugar al Profesor y Dr. D. Javier Fernández Sánchez por sus consejos y apoyo desde el principio.

Al Dr. D. Víctor Soriano Gomis por su labor correctora, orientadora y dedicación docente, para la conclusión del presente estudio.

Al Dr. José Manuel Álvarez Gómez, Jefe Médico del Servicio de Salud Laboral del Cuerpo de Bomberos de la Ciudad de Valencia y a su equipo médico, así como a la Dra. Elvira Iturgollen por su valiosa colaboración en el desarrollo de este trabajo.

A mis tutores de la especialidad de Medicina del Trabajo, el Dr. Eduardo Tormo, el Dr. Benito López y especialmente a la Dra. María Antonia Marco Artal, por haber confiado en mí, por sus buenos consejos, su dedicación docente, y por ayudarme en este difícil trabajo.

Al Dr. Domingo Orozco Beltrán, Dr. José Sánchez Payá y al Dr. José Luís Mendoza por su gran ayuda en el análisis y cálculo estadístico.

Al Dr. Ezequiel Campos Mollo por su inestimable ayuda, disponibilidad, colaboración y asesoramiento, para completar este estudio.





# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	1
<b>1. INTRODUCCIÓN:</b> Antecedentes y estado actual del tema.....	3
1.1. Himenópteros.....	3
1.1.1. Definición de himenóptero.....	3
1.1.2. Taxonomía de los himenópteros.....	8
1.1.3. Comportamiento y forma de vida.....	9
1.1.4. Composición y. alérgenos del veneno.....	17
1.1.5. Dosis de veneno por picadura.....	20
1.1.6. Distribución de las familias de himenópteros en el mundo: América, Europa, el Mediterráneo, y la Península Ibérica.....	20
1.2. Epidemiología.....	22
1.2.1. Prevalencia de alergia al veneno de himenópteros.....	22
1.2.2. Prevalencia de sensibilización asintomática.....	25
1.2.3. Reacciones anafilácticas por diferentes causas.....	26
1.2.4. Mortalidad por anafilaxia a picaduras de himenópteros.....	27
1.2.5. Factores de riesgo para desarrollar AVH.....	29
1.3. Manifestaciones clínicas de las picaduras.....	33
1.3.1. Tipos de reacción.....	33
1.3.2. Reconocimiento de los himenópteros implicados en las picaduras.....	35
1.4. Diagnóstico de alergia al veneno de himenópteros.....	35

---

1.4.1. Historia clínica.....	36
1.4.2. Pruebas cutáneas.....	37
1.4.3. Determinación en suero de IgE específica.....	41
1.4.4. Otras pruebas diagnósticas.....	44
1.4.5. Test de repicadura: prueba de provocación.....	45
1.5. Tratamiento de la alergia al veneno de himenópteros.....	47
1.5.1. Medidas generales, prevención y tratamiento sintomático.....	47
1.5.2. Inmunoterapia.....	50
1.5.3. Mecanismo de acción de la inmunoterapia con veneno.....	51
1.5.4. Selección de pacientes con indicación de inmunoterapia.....	53
1.5.5. Contraindicaciones de la Inmunoterapia.....	55
1.5.6. Selección del veneno para la inmunoterapia.....	56
1.5.7. Protocolos de tratamiento.....	57
1.5.8. Seguridad de la inmunoterapia con veneno.....	57
1.5.9. Duración de la inmunoterapia con veneno.....	58
1.5.10. Eficacia de la inmunoterapia con veneno.....	58
1.6. Repercusión de la alergia al veneno de himenóptero.....	61
1.6.1. Repercusión de la AVH en las actividades laborales.....	61
1.6.2. Riesgo de picaduras de himenópteros en bomberos.....	63
1.6.3. Servicios relacionados con himenópteros.....	66
1.6.4. Riesgo de picaduras de himenópteros en el Cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia.....	67
1.6.5. Protocolo de actuación en los servicios de himenópteros.....	71
1.6.6. Anidaciones en los distritos de la ciudad de Valencia.....	75
1.7. Validez y seguridad de un estudio .....	78

---

<b>2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>80</b>
2.1. Justificación.....	81
2.2. Hipótesis de trabajo.....	82
2.3. Objetivos.....	82
2.3.1. Objetivo principal.....	82
2.3.2. Objetivos secundarios.....	82
2.4. Aplicabilidad y utilidad de los resultados.....	83
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>84</b>
3.1. Diseño del estudio.....	85
3.2. Criterios de selección de la muestra.....	85
3.3. Variables analizadas.....	86
3.4. Intervención.....	87
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>94</b>
4.1. Estadística descriptiva.....	95
4.1.1. Frecuencia del tipo de clínica tras picaduras de himenópteros.....	95
4.1.2. Frecuencia de las variables del cuestionario.....	99
4.1.3. Frecuencia de las pruebas diagnósticas de AVH.....	109
4.1.4. Relación entre las pruebas de intradermorreacción de los diferentes himenópteros.....	115
4.1.5. Tipo de himenóptero implicado: <i>Apis</i> , <i>Polistes</i> y <i>Vespula</i> .....	117
4.1.6. Prevalencia de AVH en el cuerpo de bomberos.....	123
4.2. Estadística analítica. Análisis de datos.....	123
4.2.1. Relación de la clínica con los antecedentes alérgicos.....	123
4.2.2. Relación de la edad con los antecedentes alérgicos.....	126
4.2.3. Relación de la clínica con las pruebas diagnósticas.....	128

4.2.4. Relación de la clínica con su duración y tratamiento.....	130
4.2.5. Relación entre la clínica y el tipo de ciudad.....	135
4.2.6. Relación entre la clínica y la edad.....	136
4.2.7. Relación entre la clínica y los años de servicio.....	138
4.2.8. Relación entre la clínica y el nivel de IgE total.....	139
4.2.9. Relación entre los niveles de IgE total mayor de 45UI, con los tres tipos clínica.....	142
4.2.10. Relación entre los niveles de IgE total con los años desde la última picadura.....	143
4.2.11. Relación del nivel de IgE total con los últimos 5, 10 y 30 años de la última picadura.....	144
4.2.12. Análisis de los niveles de IgE específica de los 3 himenópteros con la fecha de la última picadura.....	148
4.2.13. Relación del nivel de sIgE de <i>Apis</i> con los años de la última picadura.....	150
4.2.14. Relación del nivel de sIgE de <i>Polistes</i> con los años de la última picadura.....	152
4.2.15. Relación del nivel de sIgE de <i>Vespula</i> con los años de la última picadura.....	153
4.2.16. Relación de las picaduras con la estación del año en los dos grupos.....	154
4.2.17. Número de picaduras que reciben en los dos grupos.....	155
4.2.18. Riesgo de picaduras en los dos grupos.....	156
4.2.19. Localización de las picaduras en los dos grupos.....	157
4.2.20. Distribución de los dos grupos en los Parques de Bomberos.....	158
4.2.21. Relación de los trabajos anteriores con los dos grupos.....	159
4.3. Concordancia entre las pruebas diagnósticas.....	161
4.3.1. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de <i>Apis</i> en los dos grupos.....	161
4.3.2. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de <i>Polistes</i> en los dos grupos.....	162
4.3.3. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de <i>Vespula</i> en los dos grupos.....	163

4.3.4. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de <i>Apis</i> en los Casos.....	163
4.3.5. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de <i>Polistes</i> en los Casos.....	164
4.3.6. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de <i>Vespula</i> en los Casos.....	165
4.3.7. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de los tres himenópteros en los Controles.....	166
4.3.8. Conclusión de la concordancia de las pruebas diagnósticas.....	167
4.4. Análisis de los niveles de IgE específica.....	170
4.4.1. Análisis de los niveles de sIgE en el grupo de Casos.....	170
4.4.2. Análisis de los niveles de sIgE en el grupo Control.....	171
4.4.3. Niveles de sIgE de los tres himenópteros en los dos grupos.....	172
4.4.4. Comparación entre los nivel de sIgE de los tres himenópteros en el grupo de casos.....	175
4.4.5. Comparación entre los nivel de IgE total e sIgE de <i>Apis</i> .....	176
4.5. Análisis multivariante.....	178
4.5.1. Análisis multivariante de todas las variables con asociación estadísticamente significativa.....	178
4.5.2. Análisis multivariante de las pruebas diagnósticas, IgE total, tratamiento, antecedentes alérgicos y tiempo de resolución, con la clínica.....	180
4.5.3. Análisis multivariante de los antecedentes personales y la IgE total con la clínica.....	181
4.5.4. Análisis multivariante con los antecedentes personales.....	181
4.5.5. Análisis multivariante con los antecedentes alérgicos de rinitis y polen.....	182
4.5.6. Análisis multivariante con los antecedentes alérgicos de rinitis y polen y como variable de resultado IgE mayor de 100UI.....	182
4.5.7. Análisis multivariante entre las variables y los niveles de IgE mayor de 100UI como variable de resultado.....	183

4.5.8. Análisis multivariante entre las variables; rinitis, IDR, sIgE e IgE mayor de 100UI con alergia al polen como variable de resultado....	183
4.5.9. Análisis multivariante entre las variables; rinitis, alergia al polen, alergia a algo, y el tratamiento, con el tiempo de resolución de la clínica como variable de resultado.....	184
4.5.10. Análisis multivariante entre las pruebas diagnósticas.....	185
4.5.11. Análisis multivariante entre el tiempo de resolución, el tratamiento y los antecedentes alérgicos con la clínica.....	185
4.5.12. Conclusión del análisis multivariante.....	186
4.6. Validez y seguridad del cuestionario para seleccionar a los trabajadores alérgicos al veneno de himenópteros.....	187
4.7. Análisis de los bomberos más expuestos a picaduras de himenópteros.....	195
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>196</b>
5.1. Prevalencia de alergia al veneno de himenópteros en el cuerpo de bomberos, comparada con otros estudio en poblaciones diferentes.....	197
5.2. Frecuencia de las pruebas alérgicas y concordancia entre ellas.....	202
5.3. Frecuencia del tipo de himenóptero en la población de estudio.....	204
5.4. Relación con los antecedentes alérgicos, atopía.....	205
5.5. Relación con los niveles de IgE total.....	207
5.6. Niveles de IgE específica frente al veneno de himenópteros relacionados con la fecha de la última picadura.....	209
5.7. Relación entre la edad y los años de servicio, con la alergia al veneno de himenópteros.....	209
5.8. La importancia del tratamiento recibido tras una picadura.....	211
5.9. El tiempo de resolución de la clínica mayor de 24 horas, contribuye a seleccionar posibles alérgicos al veneno.....	211
5.10. Variables no relacionadas con la clínica.....	212
5.11. Utilidad del cuestionario como herramienta de selección de trabajadores potencialmente alérgicos al veneno de himenópteros.....	213

---

<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	218
<b>7. RESUMEN</b> .....	222
<b>8. ANEXOS</b> .....	228
8.1. Cuestionario de himenópteros.....	229
8.2. Póster informativo distribuido en los parques de bomberos.....	231
8.3. Póster: procedimiento de las pruebas cutáneas de himenópteros.....	232
8.4. Póster: explicación del procesamiento de las muestras de sangre.....	233
8.5. Hoja de lectura de las pruebas cutáneas.....	234
8.6. Consentimiento informado para realizar las pruebas de cutáneas.....	235
8.7. Consentimiento informado para participar en el estudio.....	236
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	242
<b>10. PUBLICACIONES, COMUNICACIONES DE INVESTIGACIÓN Y PREMIOS</b> ....	265
10.1. Publicaciones.....	266
10.2. Comunicaciones de Investigación.....	266
10.3. Premios.....	267





**ABREVIATURAS**

AINEs	Antiinflamatorio no esteroideo
AVH	alergia al veneno de himenópteros
cm	centímetro
gr	gramo
IC	Intervalo de confianza
IgE	Inmunoglobulina E
IT	Inmunoterapia
MAP	Médico de atención primaria
ml	mililitro
OR	Odds Ratio
P	Percentil
p. ej.	Por ejemplo
RIH	Repicadura intrahospitalaria, test de picadura
RLG	reaccione locale grande
RLGs	reacciones locales grandes
RS	reaccione sistémica
RSs	reacciones sistémicas
SA	sensibilización asintomática
SAMU	Servicio de Atención Médica de Urgencia
sIgE	Inmunoglobulina E específica
Tto	Tratamiento
UI	Unidades internacionales
UP	Última picadura
VH	Veneno de himenóptero
$\sigma$	Desviación típica
$\mu\text{g}$	microgramo



# ***INTRODUCCIÓN***

---

# 1. INTRODUCCIÓN: Antecedentes y estado actual del tema

## 1.1. Himenópteros

### 1.1.1. Definición de Himenóptero:

Los artrópodos (Arthropoda, del griego αρθρον, *arthron*, "articulación" y πούς, *pous*, "pie") constituyen el filo más numeroso y diverso del reino animal. Incluye, entre otros; insectos, arácnidos, crustáceos y miriápodos (figura 1). Hay más de un millón de especies descritas, insectos en su mayoría, que representan al menos el 80% de todas las especies animales conocidas. Su anatomía, su fisiología y su comportamiento revelan un diseño simple pero admirablemente eficaz. Se los denomina de esta manera por estar provistos no sólo de patas articuladas, sino que todo el cuerpo está formado por varios segmentos unidos entre sí por medio de articulaciones.

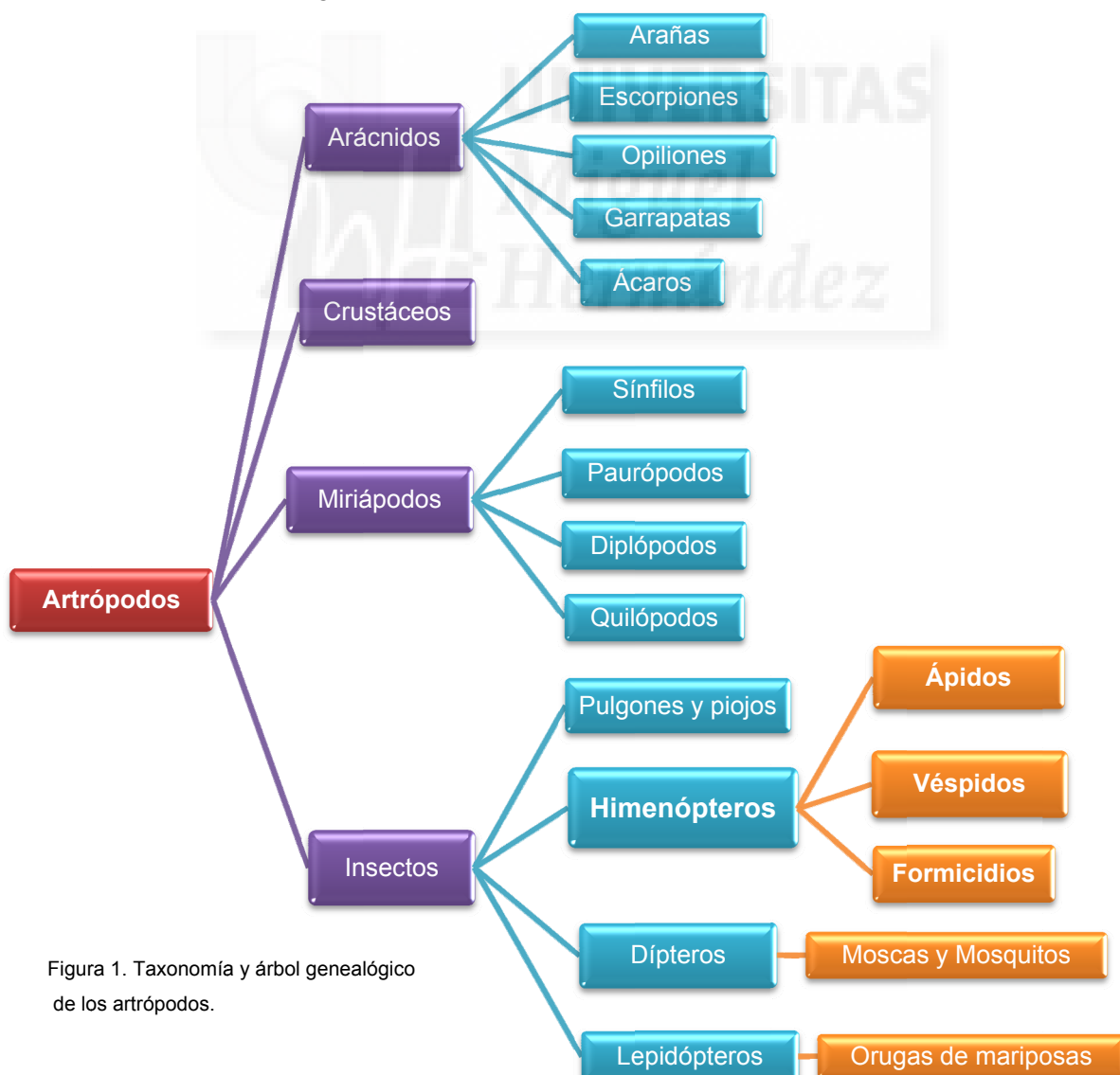


Figura 1. Taxonomía y árbol genealógico de los artrópodos.

Los insectos (Insecta, en latín, literalmente "cortado en medio") son una clase de animales invertebrados, del filo de los artrópodos, caracterizados por presentar un par de antenas, tres pares de patas y dos pares de alas (que, no obstante, pueden reducirse o faltar). Los insectos comprenden el grupo de animales más diverso de la Tierra, con unas 950.000 especies descritas, más que todos los otros grupos de animales juntos, y con estimaciones de hasta 30 millones de especies no descritas, con lo que, potencialmente, representarían más del 90% de las formas de vida del planeta. Además, tienen una larga historia fósil, ya que su aparición se remonta al Devónico, hace unos 400 millones de años<sup>1;2</sup>.

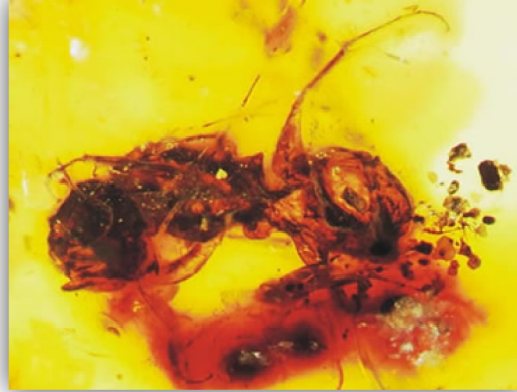


Figura 2. *Melittosphex burmensis*. El fósil más antiguo de abeja que se conoce, data de mediados del Cretácico, hace unos 100 millones de años.

El comportamiento social apareció primero en las hormigas y avispas a mediados del Cretácico y después en las abejas, a finales de este período<sup>3</sup>, (figura 2).

Los himenópteros (castellanización de Hymenoptera) son un grupo dentro de los insectos artrópodos, caracterizados por poseer alas membranosas, (del griego *μεν* Hymen "membrana" y *πτερος* pteros "ala") dos pares de alas membranosas, y una organización social compleja. Forman uno de los mayores órdenes de insectos con unas 120.000 especies y comprende a las hormigas, abejas y avispas entre otros<sup>4</sup>. Son el tercer orden de insectos más diverso después de los coleópteros (escarabajos) y los lepidópteros (mariposas y polillas). Si tenemos en cuenta que en las regiones templadas el número de especies de himenópteros supera a la de los escarabajos, una estimación bastante conservadora sugiere que pueden existir entre 600.000 y 1.200.000 especies, sobre todo de avispas parásitas. Como dato curioso, hay más especies de abejas, que de aves y mamíferos juntos.

Hay diferencias entre ellos, pero tienen características en común: dos pares de alas, el cuerpo dividido en tres secciones, cabeza, tórax y abdomen, un par de antenas y el aguijón en las hembras, para lanzar e inyectar veneno en las víctimas como mecanismo de defensa y proteger sus nidos cuando se invade su espacio<sup>5</sup>, (figura 3). Además poseen un esqueleto quitinoso, un tamaño relativamente pequeño, menor a 30 cm, ilimitada adaptabilidad, excepto en los mares, son capaces de volar y sufren una metamorfosis completa.

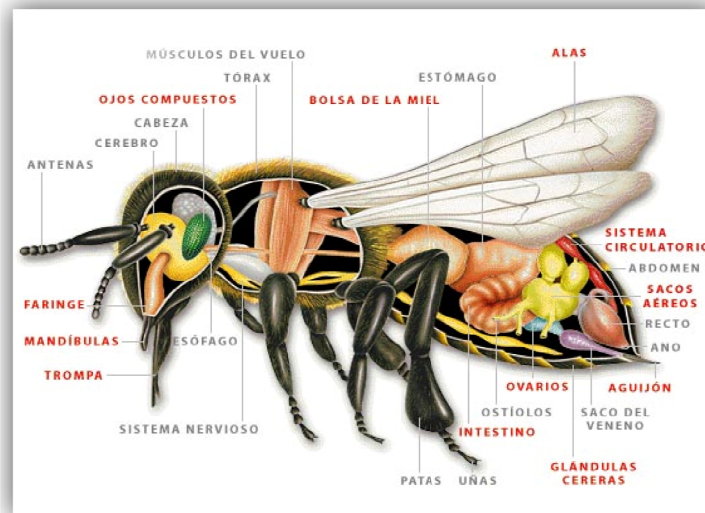


Figura 3: Morfología y anatomía de una abeja.

En cuanto a su forma de vida, existen muchas diferencias dentro del grupo, encontrándose tanto especies parásitas como de vida libre; entre éstas cabe destacar los himenópteros sociales, con tres tipos de individuos o castas diferenciadas morfológicamente y por comportamiento: zánganos (machos), reina y obreras (hembras); la reina, es el único individuo fecundo en la colonia y es capaz de producir progenie tanto: obreras, (hembras infértiles) y reinas como zánganos.

Su gran diversidad refleja la importancia ecológica del orden. Como polinizadores, las abejas desempeñan un papel fundamental y económicamente vital en el mantenimiento de gran parte de la vegetación de la Tierra.

La relación del hombre con las abejas se remonta a tiempos ancestrales. En los jeroglíficos egipcios del año 2500 a. C. ya se hace referencia al aprovechamiento de las abejas por el hombre. En España, la primera evidencia escrita de la importancia de la apicultura data del 1100 a. C., en lo que denominamos Imperio Tarteso, asentado en Andalucía. Como curiosidad podemos decir que muy cerca de Enguera (Comunidad Valenciana) se encuentra la Cueva de la Araña de Bicorp, en cuyo interior se encuentra la primera pintura rupestre del mundo que hace referencia a la recolección de miel, (figura 4).

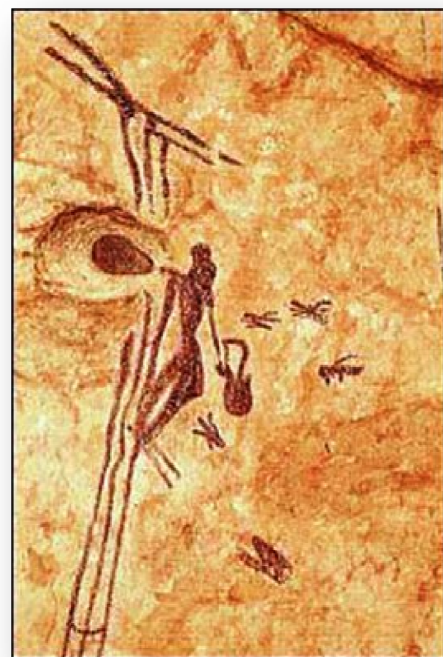


Figura 4. Pintura rupestre que representa la recolección de miel.

Esta pintura pasó a ser el símbolo universal de la apicultura y fue declarada en 1998 por la UNESCO bien de interés cultural Patrimonio de la Humanidad. La importancia de la miel se menciona en libros antiguos como la Biblia o el Corán. Ya en la edad media un jarro de miel era considerado símbolo de riqueza.

En la actualidad, la moderna apicultura garantiza la persistencia de esta especie, así como la existencia en el mercado de sus productos derivados, nutritivos y de un valor sanitario indudable: miel, própolis, jalea real, etc.

Pese a su diseño simple y su pequeño tamaño, los insectos, desempeñan una función de vital importancia en la naturaleza y los ecosistemas, actuando como depredadores de parásitos, alimento a otros seres vivos, productores de seda, por el gusano de seda, miel, cera, polinización de árboles frutales, haciendo posible la producción de semillas y frutos. Las abejas polinizan más de un tercio de las cosechas mundiales y alrededor del 90% de las plantas comerciales en el mundo, incluyendo frutas, verduras y frutos secos.

La apicultura y las abejas están pendientes de aprobación para ser patrimonio de la humanidad por la Unesco, destacando que son imprescindibles por su labor polinizadora, consiguiendo así el mantenimiento de la biodiversidad y la salud del planeta.

Desde los años 70 se objetiva una disminución alarmante, de las especies de abejas y abejorros, provocando la disminución de polinizadores derivando este hecho en un problema mundial, aumentando la preocupación creciente sobre los impactos en la producción mundial de alimentos. La disminución de estas especies se debe a parásitos como el ácaro *Varroa* chupadores de sangre, infecciones virales y bacterianas<sup>6,7,8</sup> y la introducción de una nueva especie invasora en nuestro país como *Vespa velutina*, denominada “avispon asiático”, los pesticidas<sup>9</sup> y la mala alimentación derivada de los métodos agrícolas intensivos junto con la reducción de la diversidad genética.

Sin embargo los insectos también originan y destruyen alrededor del 10-15% de las cosechas mundiales<sup>10</sup>. Pueden transmitir enfermedades infecciosas y provocar reacciones alérgicas. Sus cuerpos en putrefacción o sus heces pueden causar alergia por inhalación como asma bronquial o rinitis alérgica. Otros insectos pertenecientes al orden de los heterópteros y dípteros, como pulgas y mosquitos, originan reacciones locales importantes por succión de la sangre, y además la saliva contiene antígenos que pueden originar sensibilización. Las reacciones alérgicas causadas por picaduras de

insectos que no son himenópteros son raras y actualmente no están normalizados ni disponibles los extractos para el diagnóstico y el tratamiento.

Los insectos responsables de las reacciones alérgicas pertenecen al orden de los himenópteros (tabla de taxonomía, figura 1). Son casi exclusivamente de tipo social Aculeatae y de las superfamilias Apidae (abejas), Vespidae (avispas) y Myrmicidae (hormigas), en los cuales el depósito de huevos, que ya no utilizan como tal, está adaptado para picar e inyectar veneno con el objetivo de paralizar a los animales que apresan. Contra el hombre lo utilizan a modo de defensa.

En la mayoría de la población las picaduras por himenópteros originan una pequeña reacción inflamatoria que consiste en; enrojecimiento, hinchazón menor de 2 cm, picazón y dolor. Pero algunas personas pueden presentar reacciones alérgicas a los componentes del veneno y desarrollar reacciones locales grandes, síntomas graves e incluso provocar la muerte.

Las primeras referencias de ataques por himenópteros a seres humanos se encuentran en pinturas rupestres localizadas en el levante español y datan de unos 3.000 años a. C. Probablemente la primera descripción mortal se halla en la tumba del faraón Menes, donde se narra con jeroglíficos, que su muerte en el año 2.621 antes de Cristo, fue debida a la picadura de una gran avispa. Aunque recientes interpretaciones ponen en duda esta explicación<sup>11;12</sup>, (figura 5).



Figura 5. Jeroglíficos egipcios representando a avispas y abejas, y la picadura del faraón Menes.

## 1.1.2. Taxonomía de los himenópteros

Desde el punto de vista taxonómico el orden de Hymenoptera está constituido por dos subórdenes: Símfitos (Symphyta) y Apócritos (Apócrita), en los que se agrupan 22 superfamilias y 89 familias, (figura 6).

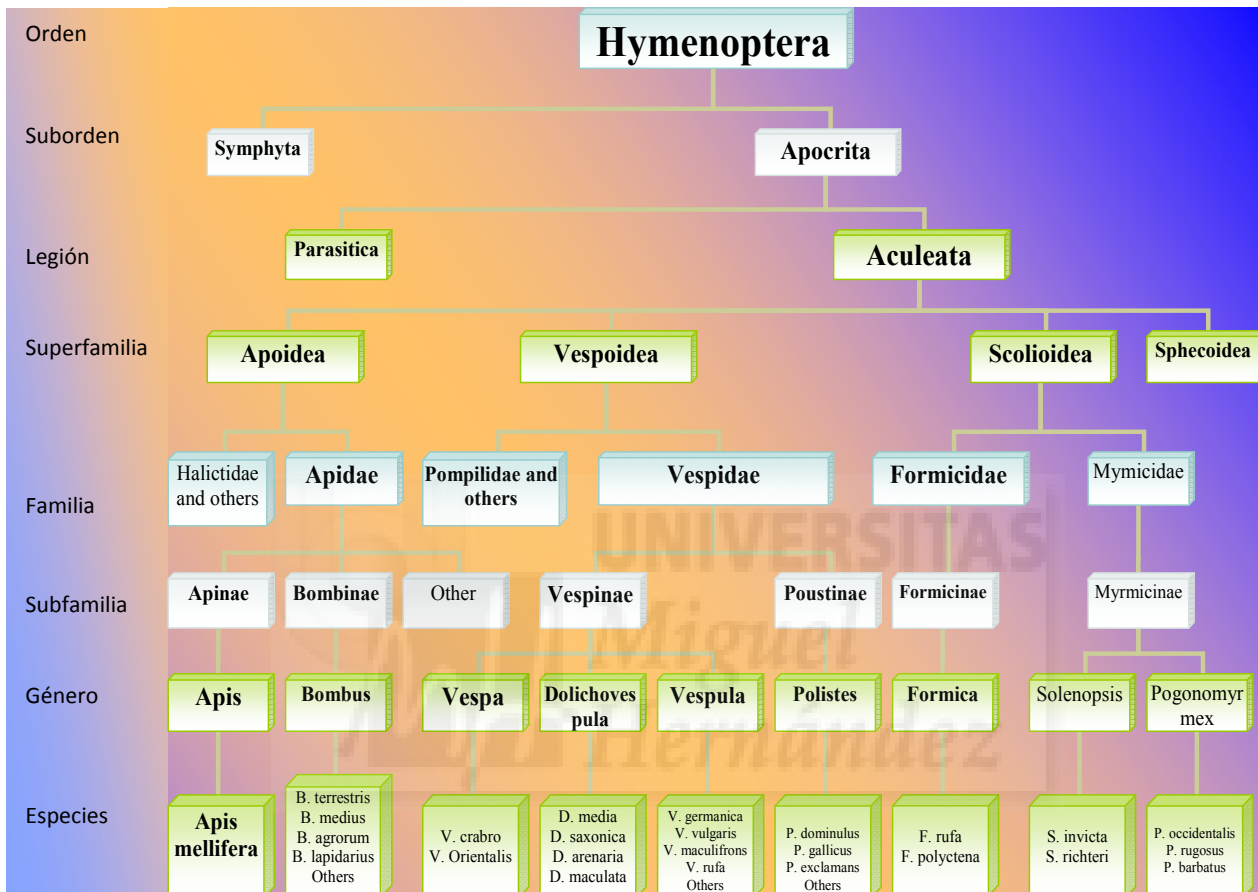


Figura 6. Taxonomía de los Himenópteros <sup>13-15</sup>.

Los Himenópteros más relevantes en nuestro país pertenecen a la superfamilia Apoidea y Vespoidea, (tabla 1). Dentro de los Apoidea encontramos a los Apidae donde tenemos; abejas (*Apis mellifera* o abeja de la miel) que son de color marrón y moderadamente peludas y los abejorros (*Bombus*), que son más grandes que las abejas, mucho más peludos y se caracterizan por tener distintas bandas de color amarillo o blanco en su abdomen.

Los Vespidae, que derivan de los Vespoidea, se dividen en las subfamilias, Vespinae y Polistinae, con diferencias en el cruce del tórax y el abdomen. Polistinae tiene el abdomen con forma de oval.



Vespidae no tienen prácticamente pelo, presentan el abdomen de color amarillo y negro a rayas. *Vespula*, *Dolichovespula* y *Vespa*, componen los tres géneros de la Vespinae. *Vespula* (llamadas avispa en Europa y chaquetas de color amarillo en los EE.UU.) son las especies más importantes en Europa, sobre todo las especies *Vespula germánica* y *vulgaris*. En el género *Dolichovespula*, es la *D. saxónica* la especie más común en Europa. En el género *Vespa*, la *Vespa crabro* es la más prevalente en Europa. Entre Polistinae las especies más prevalentes son: *Polistes gallicus*, *Polistes nimpha* y sobre todo *Polistes dominula* que es la más generalizada, especialmente en el área del Mediterráneo. La familia Formicidae (hormigas) presentan las siguientes características: antenas geniculadas o dobladas, uno o dos nodos en la cintura fina y en general carecen de alas<sup>16</sup>.

Especies de Himenópteros responsables de reacciones alérgicas según su frecuencia en España		
Especie	Nombre común	Frecuencia
<i>Apis mellifera</i>	Abeja de la miel	43-45%
<i>Polistes dominula</i>	Avíspera papelera, avispa tejado	23-31%
<i>Vespula germanica</i>	Avíspera terriza	20-27%
<i>Bombus terrestris</i>	Abejorro	2%

Tabla 1. Exposición de los himenópteros más prevalentes en España<sup>15</sup>.

### 1.1.3. Comportamiento y forma de vida

Los himenópteros de mayor interés toxicológico y alergológico en nuestro medio son las especies de las familias Vespidae (véspidos) y Apidae (ápidos). En nuestro país la batería diagnóstica básica de alergia a himenópteros se apoya en el trípode: *Apis mellifera*, *Vespula spp.* y *Polistes dominulus*. Todas estas clases de insectos son sociales, con colonias no permanentes, estacionales, que no repiten uso del mismo nido de un año a otro. Sus colonias difieren en forma y ubicación. Hay machos y hembras, existiendo diferentes técnicas para su recolección.

**Vespidae.** Su color varía dependiendo de la especie, desde color oscuro marrón, hasta el amarillo con rayas transversales amarillas y con escaso vello o falta de pilosidad, a diferencia de la abeja. Viven en sociedades constituyendo colonias estacionales, en nidos al aire o en huecos formados por celdillas hexagonales elaboradas a base de celulosa que no suelen reutilizar. Suelen ser carnívoras, alimentándose de otros insectos como arañas, carne de basurales, azúcar u otros carbohidratos como cerveza,

frutas y bebidas dulces, aunque muchos *Polistes* son herbívoros. Ya que en los véspidos sólo las reinas sobreviven después del invierno, los nidos alcanzan su pleno rendimiento en verano. Debido a ello, la mayoría de picaduras suceden durante esta estación; el aguijón no permanece en el lugar de la picadura, y pueden realizar más de una picadura. Siguiendo a Chinery<sup>17</sup> los cuatro géneros más importantes son:

**Vespa o avispones:** En este género encontramos al representante de mayor tamaño de todos los véspidos, *Vespa crabro* (*European hornet*, avispón). Cuyos nidos se sitúan en troncos huecos de árboles y son depredadores de otras avispas. Cerca de sus nidos son bastante agresivos, por lo que sus picaduras solamente se producen en la vecindad de sus nidos, (figuras 7 y 8).



Figura 7. *Vespa Crabro*.



Figura 8. *Vespa Crabro* comiendo otra avispa.

*Vespa velutina* (avispa asiática) es una especie importada accidentalmente desde Asia, cuyos ejemplares se han adaptado a la zona del sur de Francia, País Vasco, Navarra, Gerona, Galicia, y Portugal en 2013, y que está en expansión. Es una avispa depredadora de otros insectos, principalmente de abejas, que precisa para alimentar a sus larvas. Es una avispa diurna y sus nidos pueden llegar a tener un metro de diámetro<sup>18</sup> (figura 9 y 10).

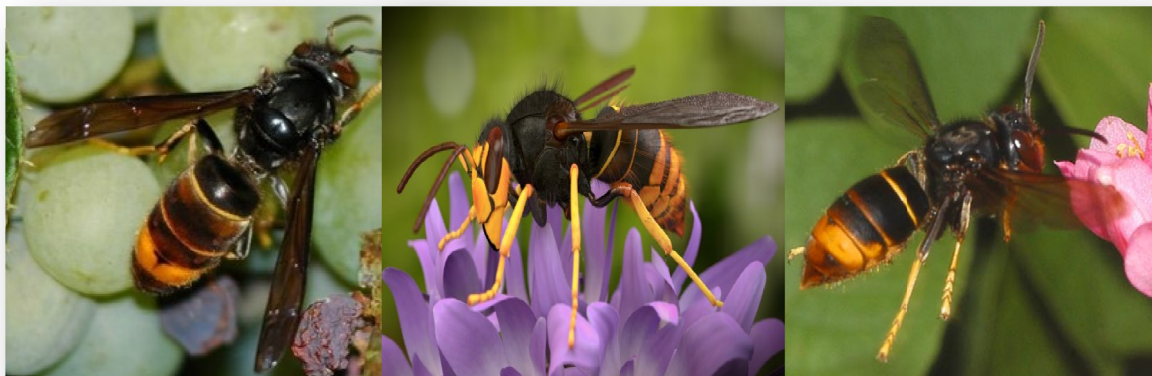


Figura 9. *Vespa velutina* (avispa asiática).



Figura 10. Se muestra a la izquierda la *Vespa velutina* (Asiática) y a la derecha la *Vespa Crabro* (Europea).

*Vespula*, cuyos nidos pueden ser aéreos o situarse en el suelo, bajo tierra, (figura 11). Son los que predominan en el campo. Se conoce en algunos sitios como chaqueta amarilla. Mide 12-17,5 milímetros de longitud. Debido al modo de vida, a su naturaleza más agresiva y al mayor número de individuos dentro de los nidos, son sin duda las especies más importantes para el hombre. La mayor parte viven cerca de los seres humanos y se encuentran alrededor de alimentos como carnes, frutas caídas y dulces. El género *Vespula* se distingue del género *Vespa* por su pequeño tamaño y del género *Dolichovespula* por la corta distancia entre sus ojos y la mandíbula superior. Las especies más importantes de este género en Europa son *Vespula germánica*, *Vespula vulgaris* y *Vespula rufa*, (figura 12).



Figura 11. Nidos de *Vespula*. Aéreos y bajo tierra.



Figura 12. *Vespula vulgaris* (arriba), *Vespula rufa* (abajo a la izquierda) y *Vespula germanica* (abajo a la derecha).

*Dolichovespula*: es un pequeño género de avispas sociales de amplia distribución en el hemisferio norte. Aquellos miembros del género de colores amarillo y negro reciben el nombre común de avispas chaqueta amarilla junto con las avispas del género *Vespula*. Otros miembros de *Dolichovespula* tienen colores blanco y negro.

Las especies más importantes de este género que existen en Europa y que no encontramos en nuestra zona son *D. Media*, *D. Saxonica* y *D. Sylvestris*. Este género construye sus nidos por encima de la tierra sobre ramas de árboles. Al contrario que *Vespula*, raramente busca alimentos de los humanos y por eso tiene menos contacto con el hombre. Aunque es un género frecuente en Europa, solamente representa un porcentaje muy pequeño de las reacciones alérgicas por picaduras de véspidos, (figura 13).



Figura 13. *Dolichovespula*.

*Polistes*: Son las llamadas avispas papeleras, por confeccionar sus nidos con dicho material mezclado con su saliva, (figura 14), y siempre son nidos aéreos, (figura 14). Es la especie más abundante. Son individuos de 13-25 milímetros de longitud. Hábitat rural o urbano.

Se encuentran distribuidos universalmente. En climas templados sus nidos contienen un único panal, generalmente con pocos miembros, siendo en estos lugares de poca importancia alérgica. Pero en regiones con climas calurosos como el sur de Estados Unidos y el área mediterránea, constituyen nidos con bastantes miembros, siendo en estas zonas frecuente la sensibilización<sup>19</sup>. En España tanto *Polistes gallicus* como *Polistes dominula*, son las especies más prevalentes<sup>20</sup>.



Figura 14. *Polistes* y nidos de *Polistes*.

**Apidae:** las abejas y los abejorros son los más evolucionados de los himenópteros. Son herbívoros, más dóciles, pero con un instinto defensivo muy importante, picando sólo cuando se les molesta o invade su territorio. Son pilosos para ayudar en el transporte del polen, (figura 15).

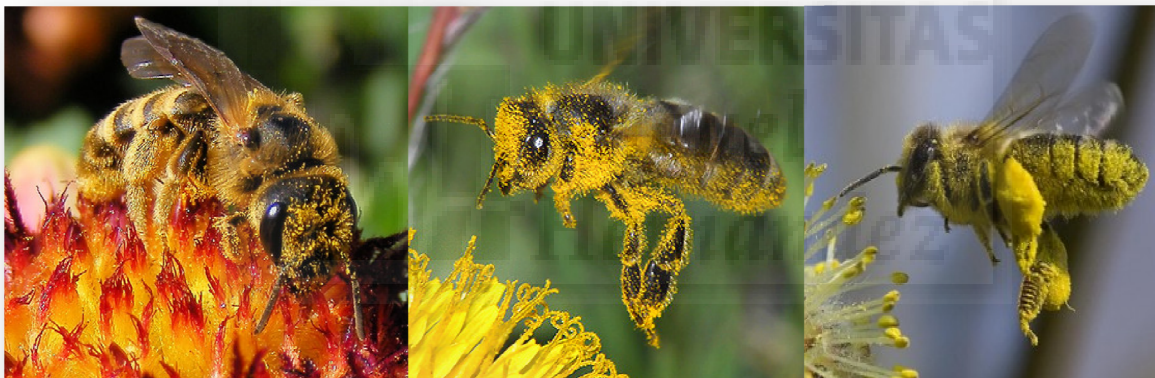


Figura 15. Abeja polinizadora, *Apis mellifera* transportando polen.

Su aguijón está formado por tres elementos articulares, un estilete y dos lancetas entre las que se encierra el conducto del veneno<sup>21,22</sup>. Su aguijón presenta unos dientes a modo de arpones o lancetas, (figura 16), que se introducen o hunden en la piel de forma progresiva, profundizándose e impidiendo su retracción o salida una vez clavado, quedando fijo en la piel, por lo que el insecto se desgarrar el abdomen y muere por evisceración, (figura 17). Esto explica por qué las picaduras de abeja suelen ser únicas, con la inoculación de toda la carga venenosa, mientras que las picaduras de las avispas u hormigas cuyo aguijón es liso, (figura 16), pueden ser múltiples, al no perder el aguijón ni lesionarse, al ser retirado sin problemas tras la picadura.

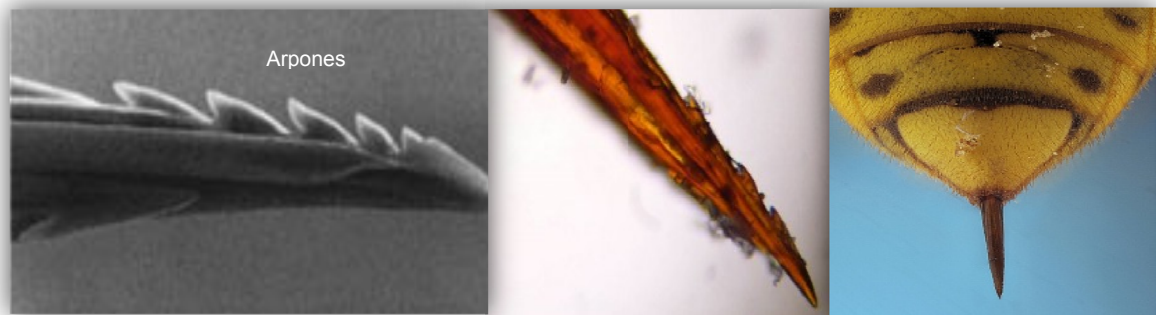


Figura 16. Agujón de abeja con sus arpones.

Agujón de avispa liso.

El agujón incrustado aumenta el tamaño de la herida y permanece en la piel tras la picadura, lo que aumenta la cantidad de veneno introducido, al seguir inyectando veneno por los movimientos peristálticos de la glándula. Si el agujón no se retira con cuidado y se presiona exprimiéndolo, comprimiendo el saco, se introduce más veneno en la piel.



Figura 17. Evisceración de la abeja tras la picadura.

Se distinguen 2 géneros:

[Apis mellifera](#), es la abeja de la miel. Es la más frecuente de los Apoideos, es polinizador y productor de sustancias como la miel. Miden unos 2 cm de largo y poseen 2 antenas, 6 patas, la cabeza es de color negro y su cuerpo es negro, amarillo y naranja, (figuras 18 y 19).



Figura 18. *Apis mellifera*.

La mayor incidencia de picaduras de abeja, comprende desde primavera hasta finales de otoño, aunque el pico se produce en los meses de máxima floración; en nuestro medio suele ser siempre en el mes de mayo. Su vida media es de unos 45 días. Es sin duda la especie que causa más reacciones alérgicas.



Figura 19. Foto de colmena. Panales (en amarillo los antiguos y en blanco los nuevos). Abeja Reina (flecha roja).

En España la especie *Apis mellifera* es la única responsable de las reacciones alérgicas, aunque el género *Bombus*, está produciendo picaduras en trabajadores agrícolas, sobre todo en invernaderos, donde se utilizan para la polinización.

*Bombus* o abejorro, tienen los nidos en el suelo, en la tierra, aprovechando huecos o madrigueras. Sus colonias son siempre estacionales. Son más voluminosas que las abejas y con listas horizontales de colores en el abdomen, (figura 20).



Figura 20. Abejorro. Se utiliza en los invernaderos para polinizar.



**Formicidae (hormigas):** tienen antenas geniculadas, uno o dos nodos en su delgada cintura y generalmente no tienen alas. Las especies *Pogonomyrmex* (hormiga recolectora), *Solenopsis* (*S. invicta*, hormiga roja o de fuego, responsable de reacciones alergias graves en Estados Unidos<sup>22</sup>, donde estiman algunos autores<sup>23</sup> prevalencias del 17% en zonas endémicas como Georgia, y sudeste asiático<sup>24:25</sup>, *S. richteri*, hormiga negra importada, y *Ochetomyrmex*, pequeña hormiga roja, constituyen las especies más importantes desde el punto de vista alergológico en América y Australia<sup>26</sup>, pero en Europa sólo se han comunicado algunos casos de reacciones alérgicas por hormigas, producidas por *Formica rufa*<sup>27</sup> (hormiga que construye montículos de madera) y por *Pogonomyrmex barbatus* (hormiga recolector roja), (figura 21).



Figura 21. *Pogonomyrmex barbatus*, hormiga recolectora.

*Solenopsis invicta*

La cantidad de veneno inyectado no es constante, depende de la especie, la duración de la picadura, el modo en el que el aguijón es retirado y de la cantidad de veneno que hay en el saco del veneno antes de picar.

#### 1.1.4. Composición y alérgenos del veneno

Los alérgenos responsables de las reacciones alérgicas están contenidos en el veneno. Estos venenos son mezclas complejas de diferentes sustancias farmacológicamente activas que incluyen aminas vasoactivas, enzimas y péptidos, (tabla 2).

## Principales componentes y alérgenos del veneno de los Himenópteros

Himenóptero	Alérgeno	Nombre	P. M.* (KDa)	Contenido %	Alergicidad
<b>Apis Mellifera</b>	Api m 1	Fosfolipasa A <sub>2</sub>	16	5-20%	Fuerte
	Api m 2	Hialuronidasa	43	2%	Fuerte
	Api m 3	Fosfatasa ácida	49		Fuerte
	Api m 4	Melitina	2.9	50-60%	Débil
	Api m 5	Dipeptidilpeptidasa IV	100		Débil
	Api m 6	Alérgeno C	7.9	1%	Débil
	Api m 7	Proteasa	39		Fuerte
	Api m 8	Carboxilesterasa	70		Débil
	Api m 9	Carboxipeptidasa	60		Débil
	Api m 10	Variante Incarapin 2	50-55		Débil
	Api m 11	Proteína mayor de la jalea real	50		Débil
<b>Bombus pennsylvanicus</b>	Api m 12	Vitelogenina	200		Débil
	Bom p 1	Fosfolipasa A <sub>2</sub>			Fuerte
<b>Vespula (Vulgaris)</b>	Bom p 4	Serin-Proteasa			Fuerte
	Ves v 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub> B	35	6-15%	Fuerte
	Ves v 2	Hialuronidasa	45	3-5%	Fuerte
	Ves v 3	Dipeptidilpeptidasa IV	100		Débil
	Ves v 5	Antígeno 5	25	5-10%	Fuerte
	Ves v 6	Vitelogenina	200		Débil
<b>Vespula (Germánica)</b>	Ves g 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub>	35		Fuerte
	Ves g 2	Hialuronidasa	45		Fuerte
<b>Dolichovespula (Arenaria)</b>	Ves g 5	Antígeno 5	23		Fuerte
	Dol a 5	Antígeno 5	23		Fuerte
<b>Dolichovespula (Maculata)</b>	Dol m 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub>	35	6-15%	Fuerte
	Dol m 2	Hialuronidasa	45	3-5%	Fuerte
	Dol m 5	Antígeno 5	25	5-10%	Fuerte
<b>Polistes (Dominulus)</b>	Pol d 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub>	37		Fuerte
	Pol d 4	Serin-Proteasa			
	Pol d 5	Antígeno 5	25		Fuerte
<b>Polistes (Gallicus)</b>	Pol g 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub>	35		Fuerte
	Pol g 2	Hialuronidasa	43		Fuerte
	Pol g 4	Serin-Proteasa			
<b>Polistes (Annularis)</b>	Pol g 5	Antígeno 5	25		Fuerte
	Pol a 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub> B	37	6-14%	Fuerte
	Pol a 2	Hialuronidasa	43	1-3%	Fuerte
	Pol a 5	Antígeno 5	25	5-10%	Fuerte
<b>Vespa (Crabro)</b>	Vesp c 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub> B	35		Fuerte
	Vesp c 5	Antígeno 5	25		Fuerte
<b>Solenopsis invicta</b>	Sol i 1	Fosfolipasa A <sub>1</sub> B	37		Fuerte
	Sol i 2	No disponible	13.2		Débil
	Sol i 3	Antígeno 5	24		Fuerte
	Sol i 4	No disponible	12		Débil

Tabla 2. Alérgenos principales del veneno de los himenópteros<sup>16,28,29</sup>. \* P. M. (peso molecular).

Los alérgenos principales que constituyen el veneno de los himenópteros generalmente son glicoproteínas con un peso molecular de 10-50 KDa, que contienen entre 100 y 400 aminoácidos<sup>30,31</sup>, presentes en abejas, vespídeos y hormigas. Estos compuestos comunes, dentro de los diferentes tipos de veneno, de las especies de himenópteros, son los responsables de la reactividad cruzada entre ellos, que en algunos estudios llega al 26% de los alérgicos al veneno de himenópteros<sup>32</sup>. Al crearse anticuerpos IgE específicos dirigidos contra epítomos de estas glicoproteínas, pudiendo inducir múltiples positivos en las pruebas diagnósticas<sup>16</sup>.

El más estudiado por ser el alérgeno más importante del veneno de la abeja, es la Fosfolipasa A2, denominada Api m1. Es el principal alérgeno, ya que el 90% de los pacientes sensibles al veneno de abeja tienen IgE específica frente a ella. Constituye un 12-15% del peso seco del veneno de abeja<sup>33</sup>. Actúa como un citotóxico, produciendo citólisis de forma indirecta<sup>34</sup>, atacando los fosfolípidos estructurales de las membranas celulares y produciendo el cese de las funciones celulares. También puede provocar contracciones del músculo liso, hipotensión, aumento de la permeabilidad vascular y liberación de histamina. Otro de los principales alérgenos integrantes del veneno de abeja es la enzima Hialuronidasa, con el 2-3% del peso seco del veneno, actuando como factor de difusión al romper el ácido hialurónico de la matriz del tejido conectivo, permitiendo que otras toxinas y alérgenos se difundan<sup>35</sup>. Comparte un 50% de identidad con la secuencia de la hialuronidasa del veneno de los vespídeos<sup>36</sup>. Otros componentes: Fosfatasa ácida<sup>37</sup>. Proteasa, Api m 6<sup>31</sup>, Melitina, llamada Api m 4, representa el 50-60% del peso seco del veneno<sup>37,38</sup>. El veneno del abejorro contiene Fosfolipasa A2 (Bom p 1), Proteasa (Bom p 4), Hialuronidasa, Fosfatasa ácida y otras proteínas que no se encuentran en el veneno de las abejas<sup>39</sup>.

La composición de los venenos de avispa es similar, aunque difieren en cantidades relativas, siendo los principales alérgenos la Fosfolipasa A1 (Ves v 1), Hialuronidasa (Ves v 2), responsable de la reactividad cruzada entre vespídeos y abeja, y el Antígeno 5 específico de especie (Ves v 5)<sup>40-42</sup>.

La detección de multipositividad frente al veneno de himenópteros es frecuente (30-60% de casos). Los estudios de inhibición demuestran una cosensibilización en la mitad de los casos, mientras que en la otra mitad se debe a reactividad cruzada. Ésta se debe a los determinantes de hidratos de carbono (CCD) presentes en muchos de los alérgenos de los venenos, sobre todo en abeja. Parte de los anticuerpos IgE se dirigen a esos determinantes carbohidratados, que no son especie-específicos, ya que, se encuentran en otros insectos y plantas y no son relevantes desde el punto de vista clínico<sup>43</sup>.

Los componentes alérgicos de los venenos de la subfamilia Vespinae son muy parecidos, existiendo una elevada reactividad cruzada entre los diversos géneros (*Vespula*, *Vespa* y *Dolichovespula*), con un grado de identidad del 98%<sup>44-46</sup>.

En cambio existen diferencias con Polistinae, con un grado de identidad inferior al 60%. Las moléculas del Antígeno 5 con una identidad de secuencia mayor del 80%, tienen una reactividad cruzada muy elevada en alérgicos, mientras que si esa identidad

es menor del 70% la reactividad cruzada es solo ocasional<sup>46</sup>. No obstante, el 50% de pacientes con reacciones alérgicas por picadura de Véspidos dan resultados positivos a los dos venenos (Vespula y Polistes) en el diagnóstico<sup>47</sup>.

### 1.1.5. Dosis de veneno por picadura

La cantidad de veneno que se libera durante una picadura varía de una especie a otra e incluso dentro de la misma especie<sup>40:48</sup>. La cantidad de veneno contenido en el saco o vesícula de la abeja puede llegar hasta 300 µg de veneno<sup>40:49</sup>. Los véspidos, al contrario que los apoideos, son capaces de realizar repetidas picaduras, sin perder el aguijón, y por lo general inyectan una menor cantidad de veneno por picadura y menos constante que en el caso de las abejas, que sólo disponen de una única picadura. No obstante los véspidos pueden picar hasta 7 veces seguidas<sup>40</sup>. La cantidad de veneno inyectado varía entre 0,5 µg-2,5 µg, y hay también picaduras sin veneno inyectado, (tabla 3). Después de las dos primeras picaduras, la cantidad de veneno liberado decrece significativamente<sup>50</sup>. El peso en seco del veneno dentro del saco es de 260 µg<sup>51</sup>.

Insecto	Dosis de veneno
Abeja	50±7 µg hasta 140 µg
Abejorro	10-31 µg
Vespula	1.7-5 µg
Dolichovespula	2.4-5 µg
Polistes	4.2-17 µg

Tabla 3. Muestra la dosis de veneno inyectado por los diferentes himenópteros.

### 1.1.6. Distribución de las familias de himenópteros en el mundo: América, Europa, el Mediterráneo y la Península Ibérica

No es fácil conocer con precisión la distribución geográfica exacta de los diferentes véspidos porque a diferencia de las abejas, viven de una forma salvaje, sometidos a las presiones de los entornos humanos como la agricultura, ganadería, etc., además de las circunstancias naturales para su crecimiento<sup>52</sup>. Las abejas tienen por el

contrario una distribución más universal, concentrándose en las zonas productoras de miel o en zonas de polinización<sup>53</sup>.

Por lo tanto se hará referencia, fundamentalmente, a los véspidos.

En el centro y norte de Europa son más frecuentes las picaduras por véspidos, principalmente *Vespula* (*Vespula germánica* y *Vespula Vulgaris*), y de abejas, mientras que en el área mediterránea y en los países del sur de Europa predominan las especies de *Polistes*, que poseen reactividad cruzada parcial con otros véspidos. No obstante, existe gran solapamiento encontrándose ambas especies juntas (*Vespula* y *Polistes*) en diferentes altitudes de un mismo territorio. Las picaduras de abejorros son raras por toda Europa y suponen más un riesgo ocupacional<sup>16;54-56</sup>.

Los géneros *Vespula*, *Dolichovespula* y *Vespa*, se encuentran en toda Europa, pero el género *Polistes*, aunque está presente en Europa central, no se encuentra en el Reino Unido y sólo presenta un problema clínico en áreas alrededor del mar Mediterráneo. Las diferentes especies de *Polistes* en toda Europa, muestran una gran similitud en las secuencias de alérgenos de su veneno. Estas diferencias son mayores con sus homólogos americanos<sup>19</sup>.

En nuestro país la distribución de los véspidos comparte las características de las zonas mediterráneas y las del centro y norte de Europa. En el centro de la Península Ibérica<sup>57</sup>, por estudios realizados en Madrid<sup>58;59</sup>, Galicia<sup>60</sup> y Navarra<sup>61</sup>, el véspido predominante es *Vespula*, mientras que en la región mediterránea<sup>54;62-64</sup> y el sudeste de nuestro país, el véspido más frecuente es *Polistes dominulus*<sup>54</sup>, con características similares a las especies que existen en el sur de EE.UU., donde se contabilizan tres veces más muertes por *Polistes* que por *Vespula germánica* y siete veces más que por avispones. En Portugal<sup>65</sup> se distribuyen: 61.8% para *Vespula*, 22.2% *Vespa Crabro* y 16% *Apis*.

Existen diferencias entre las especies de *Polistes* de Europa y América. Hecho importante que debe tenerse en cuenta por los venenos que se utilizan para realizar las pruebas diagnósticas<sup>66</sup>.

La especie más habitual de los Apidae es la *Apis mellifera*. En España, *Vespula germánica* y *Polistes dominulus* son las especies más frecuentes. Aunque se han encontrado especies del género *Vespa* y *Dolichovespula*<sup>67</sup>. Encontrar una especie concreta en un lugar, no necesariamente tiene importancia en las picaduras a humanos, dado que otros factores, como la conducta de los insectos y de los propios humanos, así

como la localización de los nidos u otras variables tienen también su importancia<sup>68</sup>. Los avispones, *Vespa crabro*, habitan a mayor altitud y eso se refleja en la sensibilización alérgica, que no llega al 3% en el sureste mientras que alcanza el 11% en el noroeste<sup>62</sup>.

Los himenópteros de mayor interés alergológico en nuestro país, tanto en la Península ibérica y área mediterránea son las Abejas (*Apis Mellifera*) y las tres especies de avispas: avispa papelera (*Polistes*), avispa común (*Vespula germanica*), siendo éstos los vespídos más importantes, y el avispón (*Vespa crabro*) en menor medida<sup>54;62;69</sup>.

Dentro de los Himenópteros, se producen más picaduras por avispas, y por ello hay un predominio de pacientes con hipersensibilidad a veneno de avispa que de abeja<sup>16;58</sup>. No obstante, en algunas regiones, como el norte de España (Santiago de Compostela) se dan más casos de reacciones a picaduras de abeja<sup>60</sup>. Posiblemente por tener un elevado índice de población rural, mayor afición a la apicultura y la proximidad de las colmenas a los domicilios. También en un estudio realizado en Albania encuentran más reacciones anafilácticas a abejas que a avispas<sup>32</sup>.

## 1.2. Epidemiología

### 1.2.1. Prevalencia de alergia al veneno de himenópteros

Así como la medición de la enfermedad y su tratamiento son las funciones clásicas de la medicina, la medición colectiva de la salud y la enfermedad son la razón de ser de la Epidemiología. La podemos definir también como la ocurrencia de la enfermedad. Los estudios epidemiológicos de prevalencia son necesarios para conocer la magnitud de un proceso en una determinada comunidad, determinar su impacto en la sociedad y para planificar los servicios sanitarios que deberían realizarse teniendo en cuenta las necesidades reales.

La prevalencia real de la alergia al veneno de Himenópteros es desconocida, entre un 56,6-94,5% de personas recuerdan al menos, una vez en su vida, haber sufrido picaduras de Himenópteros<sup>70</sup>.

La prevalencia de alergia al veneno de himenópteros (AVH) ha sido valorada por diversos estudios, siendo más fiables aquellos basados en entrevistas realizadas por un médico que los basados en un cuestionarios<sup>71-74</sup>. Los cuestionarios escritos tienden a subestimar la frecuencia cuando son comparados con los datos recogidos por un médico<sup>75;76</sup>. De estos estudios se puede concluir que la prevalencia de reacciones alérgicas ha picaduras de himenópteros oscilan entre el 2% y 26% para las reacciones locales grandes (RLGs), y entre el 0,3% y 7% para las reacciones sistémicas (RSs). Dependiendo en gran medida de la tasa de exposición, es decir, la probabilidad de recibir picaduras repetidas de himenópteros de la misma familia<sup>77</sup>.

La prevalencia de la AVH en una determinada población varía en función del grupo de edad de la población estudiada, el hábitat, es decir, zonas urbanas o rurales, costumbres o aficiones como a la apicultura en determinadas regiones<sup>60</sup>, el clima; continentales, mediterráneos y húmedos, y el tipo de criterios que se utilizan para el diagnóstico; la historia clínica, principalmente, las pruebas cutáneas y la detección de IgE específica en suero. Por estas diversas razones los estudios obtienen considerables diferencias.

La frecuencia de AVH es mayor a medida que la población recibe mayor número de picaduras<sup>78</sup>, por ello, es más prevalente en población adulta<sup>71;72</sup>, porque han tenido más tiempo para sensibilizarse al haber recibido a priori, un mayor número de picaduras que en la población pediátrica o juvenil<sup>73;74</sup> que ha tenido una menor exposición<sup>55;79</sup>. También existe mayor prevalencia en poblaciones rurales, unas 2.69 veces más, que en zonas urbanas<sup>55;60;80</sup>. Mayor en hombres que en mujeres y mayor en los apicultores, en los que puede superar el 30%<sup>81</sup>. La prevalencia de la picadura por himenópteros y la distribución de las especies tienen una variable interregional. Existe una mayor frecuencia de reacciones en el área mediterránea seca, más favorable para el desarrollo de los vespídos que en las zonas húmedas y frías como Inglaterra o los Países Nórdicos.

En los países europeos, (tabla 4), la prevalencia de RLGs en la población general oscila entre el 1.5%<sup>82-84</sup> y el 11.8%<sup>85</sup>. Y para las RSs entre el 1.3%<sup>82-84</sup> y el 8.9%<sup>85</sup>.

En nuestro país la prevalencia de RLGs es del 5.3%<sup>55</sup> en población general y del 15.8%<sup>86</sup> en población rural y en el caso de las RSs, la prevalencia se sitúa entre el 2.3%<sup>55;68</sup> y el 2.8% respectivamente<sup>86</sup>.

Por todo lo expuesto anteriormente la prevalencia de AVH se situaría en nuestro medio entorno al 7.6%<sup>55</sup> en la población general.

#### **Factores que influyen en la prevalencia de AVH:**

- **Grado de exposición:** determinado por la profesión, factores sociales, culturales, climáticos y lugar de residencia. Mayor en zonas rurales o semirurales que en ciudades<sup>50;86</sup>.
- **Sexo:** la mayoría de los autores describen una preponderancia de los hombres con respecto a las mujeres alrededor de 2:1<sup>65;72;86</sup>. Generalmente asumido por el mayor grado de exposición de los hombres, quienes más frecuentemente trabajan y practican deporte al aire libre. En un estudio de sujetos alérgicos al veneno de himenóptero, al considerar el sexo y especie de insecto responsable, se encontró una proporción de 2.8:1 (hombre/mujer) en alérgicos a las abejas y de 1.2:1 (hombre/mujer) los que eran alérgicos a avispas<sup>50</sup>.
- **Factores genéticos:** se debate todavía si los sujetos atópicos tienen mayor predisposición a desarrollar AVH.

No encuentran diferencias entre atopia y presentar mayor riesgo de AVH Settipane y cols.<sup>87;88</sup>, Lockey y cols.<sup>89</sup> y Arias Cruz y cols.<sup>90</sup>.

Si encuentran mayor frecuencia de atopia en AVH Golden y cols.<sup>72</sup>, Przybilla y cols.<sup>91</sup> y Celikel y cols.<sup>92</sup> donde descubre que el riesgo de sufrir reacciones sistémicas aumenta aproximadamente tres veces cuando está presente una enfermedad atópica y once veces cuando están presentes dos o más enfermedades atópicas concurrentes con respecto a ninguna enfermedad atópica.



### Prevalencia de reacciones sistémicas-anafilácticas a las picaduras. (Recientes estudios epidemiológicos en Europa)

Autor	País	Población de estudio	n	Métodos	R. S. %
Charpin et al.	Francia	Población General	8271	Cu	0.6-3.3
Björnsson et al.	Suecia	Población General	1815	Cu, Test cutáneo, IgE	1.5
Strupler et al.	Suiza	Población General	8322	Cu, IgE	3.5
Schäfer et al.	Alemania	Población Rural	277	Cu, Test cutáneo, IgE	3.3
Kalyoncu et al.	Turquía	Fábrica de papel y miembros de la familia	786	Cu, Test cutáneo, IgE	7.5
Grigoreas et al.	Grecia	Fuerza aérea	480	Cu, Test cutáneo, IgE	3.1
Novembre et al.	Italia	Niños (edad escolar)	1175	Cu, Test cutáneo	0.34
Incorvaia et al.	Italia	Reclutas	701	Cu	2.7
Incorvaia et al.	Italia	Población General	462	Cu, Test cutáneo, IgE	2.8
Incorvaia et al.	Italia	Silvicultores	112	Cu, Test cutáneo, IgE	4.5
Fernández et al.	España	Población Rural	1600	Cu, Test cutáneo, IgE	2.3
Navarro et al.	España	Población General	1064	Cu, Test cutáneo, IgE	2.3
Nittner et al.	Polonia	Población General	3000	Cu, Test cutáneo, IgE	8.9

Tabla 4. Modificada de la tabla 3, del artículo Biló B. M. 2005<sup>16</sup>. R.S., reacciones sistémicas; Cu, cuestionario; IgE test in vitro de IgE específica contra el veneno.

La incidencia de anafilaxia sigue aumentando en todos los grupos demográficos, especialmente los menores de 20 años de edad. Afortunadamente, las muertes relacionadas con anafilaxia parecen haber disminuido en las últimas décadas<sup>93</sup>.

#### 1.2.2. Prevalencia de sensibilización asintomática

La sensibilización asintomática (SA) se define por la existencia de pruebas cutáneas y/o detección de IgE específica en sangre positivas, sin síntomas relevantes tras picaduras de himenópteros. De la misma manera que la prevalencia de AVH oscila en diferentes estudios de varios países, la frecuencia de SA se comporta de igual modo, oscilando entre el 6-20% de la población general<sup>68;72;85;94-96</sup>, (tabla 5).

#### Prevalencia de Sensibilización Asintomática

Autor	País	Población de estudio	Sensibilizados asintomáticos %
Fernández et al.	España	Población Rural	16.4%
Charpin et al.	Francia	Población General	6%
Grigoreas et al.	Grecia	Fuerza aérea	28.7%
Schäfer et al.	Alemania	Población Rural	20%
Nittner-Marszalska et al.	Polonia	Población General	17.1%
Golden et al.	EE.UU.	Población General	15%
Herbert et al.	Canadá	Población General	12%
Navarro et al.	España	Población General	26%

Tabla 5. Prevalencias de sensibilización sintomática en diferentes estudios<sup>55;68;72;85;94-96</sup>.

El riesgo real de una Reacción Sistémica por picadura en estos sujetos con sensibilización asintomática es en principio desconocido. Golden y col.<sup>97</sup> defienden los estudios prospectivos en este tipo de sujetos para determinar si los pacientes que

desarrollan una Reacción Sistémica pueden ser identificados antes de que dicha reacción ocurra, sobre todo teniendo en cuenta, que la mayoría de reacciones mortales suceden en personas que nunca había padecido una reacción clínica alérgica previa por picadura de estos insectos<sup>98</sup>. En un estudio prospectivo<sup>86</sup> durante los 4 años de seguimiento, algunos sujetos mantienen la misma sensibilización que al principio, sin cambios clínicos a pesar de sufrir nuevas picaduras, otros en cambio, se han sensibilizado durante esos años sin por otra parte consecuencias clínicas.

### 1.2.3. Reacciones anafilácticas por diferentes causas

Las reacciones anafilácticas son una manifestación alérgica de tipo I, mediada por IgE, de extrema gravedad con la urgente necesidad de un diagnóstico rápido, prácticamente clínico, y un tratamiento inmediato, ya que estas reacciones implican un potencial compromiso vital. La etiología de las reacciones anafilácticas puede ser motivada por multitud de causas en personas alérgicas. En un estudio realizado en España<sup>99:100</sup>, con un seguimiento de 6 años, se registran un total de 665 casos de anafilaxia, (tablas 6 y 7).

<b>Causas de Anafilaxia en una serie de casos</b>		
<b>Causas de Anafilaxia</b>	<b>Nº de Casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Fármacos</b>	<b>389</b>	<b>58.5%</b>
➤ Antibióticos β-Lactámicos	➤ 213	➤ 54.7%
➤ AINEs	➤ 122	➤ 31.36%
➤ Otros Antibióticos	➤ 42	➤ 10.79%
➤ Otros Fármacos	➤ 12	➤ 3.08%
<b>Picaduras de Himenópteros</b>	<b>88</b>	<b>13.23%</b>
➤ Abeja	➤ 65	➤ 63.86%
➤ Avispa	➤ 23	➤ 26.13%
<b>Alimentos</b>	<b>72</b>	<b>10.82%</b>
➤ Marisco	➤ 23	➤ 31.91%
➤ Nueces	➤ 18	➤ 25%
➤ Rosáceas	➤ 14	➤ 19.4%
➤ Pescado	➤ 5	➤ 6.94%
➤ Leche	➤ 4	➤ 5.55%
➤ Huevo	➤ 3	➤ 4.16%
➤ Otros Alimentos	➤ 3	➤ 4.16%
➤ Otras Frutas	➤ 2	➤ 2.77%
<b>Parásitos</b>	<b>72</b>	<b>10.82%</b>
➤ Anisakis	➤ 68	➤ 95%
➤ Equinococo	➤ 4	➤ 5%
<b>Anafilaxias idiopáticas</b>	<b>32</b>	<b>4.18%</b>
<b>Látex</b>	<b>12</b>	<b>1.80%</b>

Tabla 6. Causas y frecuencia de reacciones anafilácticas<sup>99</sup>.

En un estudio similar realizado en Corea por Yang MS y col<sup>101</sup> se encuentra que las causas de mortalidad por anafilaxia son: medicamentosas del 35.3%, alimentos 34.5%, idiopática 13,2%, por picaduras de insectos 11,8%, inducida por el ejercicio 2,9%, derivados sanguíneos 1,5% y el látex 0,7%.

### Causas más frecuentes de Reacciones Anafilácticas

Autor	País	Nº de Casos	Años	Fármacos	Himenópteros	Alimentos	Idiopáticas	Otros
Helbling	Suiza	246	3	18.1%	58.8%	10.1%	5.3%	
Liew	Australia	112	9	58%	18%	6%	13%	5%
Low	N. Zelanda	18	20	55.5%	22.2%	11.11%	11.11%	
Thong	Singapur	67	5		32.8%	44.8%	22.4%	
Pastorello	Milan	140	2	35.71%	1.5%	39.28%	21.4%	2.9%
Neugut	EE.UU. <sup>+</sup>			0.92-11%	0.5-5%	0.0004%		
Pumphrey	R. U.	56	8	38%	34%	29%		
Pumphrey	R.U.	172		4%	16.3%	38%	11.6%	27.1%*
Bernedo	España	665	6	58.5%	13.23%	10.8%	5%	12.8%▲

Tabla 7. Tasas de reacciones anafilácticas por diferentes etiologías en diferentes estudios<sup>100</sup>. + Son estimaciones de riesgo de anafilaxia.\* Incluye 16% por ejercicio, 3.5% por látex y 7.6% se descartó. ▲ Incluye un 10.8% por parásitos y un 2% por el látex.

#### 1.2.4. Mortalidad por anafilaxia a picaduras de himenópteros

Una única picadura de un himenóptero puede desencadenar una reacción alérgica muy grave, e incluso mortal en sujetos previamente sensibilizados<sup>83;102</sup>. La tasa de mortalidad anual debido a la AVH, se sitúa en 0,5 por millón de habitantes<sup>77;83;103-106</sup>, (tabla 8). Aunque el número real está subestimado, datos similares en los países europeos o en Estados Unidos<sup>107;108</sup>, por lo que cada año se producirían de 15 a 20 fallecimientos por esta causa, en nuestro país. La mayoría de las muertes se producen durante la primera reacción anafiláctica, sin exposición previa<sup>109;110</sup>. La mayoría de los pacientes tienen antecedentes cardiovasculares o enfermedad pulmonar. Dos tercios de los pacientes mueren por una obstrucción bronquial y el resto por infarto de miocardio o fallo del sistema nervioso central<sup>111</sup>, y otra posible causa de mortalidad sería el retraso en el inicio del tratamiento. En el 60% de los casos se produce en la primera hora tras la picadura. Al menos el 75% de las reacciones fatales ocurren en los hombres mayores de 50 años, pero los menores de 10 años también tienen mayor riesgo de morir<sup>112;113</sup>. Sólo algunas muertes fueron descritas en los pacientes tratados con inmunoterapia<sup>114</sup>. Los pacientes con mastocitosis sistémica presentan mayor riesgo de mortalidad<sup>115</sup>. La mayoría de las picaduras se producen entre los meses de mayo y septiembre, siendo

julio y agosto los meses con mayor incidencia de picaduras debido a las altas temperaturas que ponen en gran actividad a estos insectos.

Se han conocido varias muertes por picaduras de vespídos en España, pero pocas se han registrado y estudiado *post mortem*<sup>108</sup>. En un estudio de casos de autopsias *post mortem* por forenses, realizado en Maryland y Shanghai por Shen Y y col<sup>116</sup> se descubre que de los casos de muerte por anafilaxia el 12% se debían a alergia por picaduras de abeja, un 35% a alimentos y un 25% a medicamentos.

### Mortalidad por picadura de Insectos.

Autor	País	Período	Población (en millones de habitantes)	Nº total Muertes	Nº de muertes por año y millón de habitantes
Parrish	EE.UU.	1950-59	164	229	0.14
Somerville	Reino Unido	1959-71	50	61	0.09
Mosbech	Dinamarca	1960-80	5	26	0.25
Nail	EE.UU.	1962-82	200	677	0.16
Müller	Suiza	1961-63	6	61	0.45
Przybilla	Alemania	1979-83	60	53	0.18
Inserm	Francia	1981-91	55	263	0.43

Tabla 8. Mortalidad por picadura de himenópteros, autor Charpin D<sup>83</sup>.

En Norteamérica y Francia, las picaduras de insectos producen más muertes que las mordeduras de serpientes<sup>83;98</sup>. Se estima que 200 personas mueren cada año en Europa tras sufrir una anafilaxia después de una picadura de himenóptero<sup>44;98</sup>. Sin embargo, la verdadera incidencia de las muertes debidas a anafilaxia por picadura de insecto está subestimada, porque la exactitud de todos estos datos es cuestionable por varios motivos; las muertes por picaduras pueden deberse tanto a reacciones alérgicas como por reacciones tóxicas, aunque la mayoría se producen por hipersensibilidad al veneno (95%), existen muertes súbitas que no quedan aclaradas, especialmente aquellas que ocurren al aire libre en los meses de alto riesgo de picadura, y que son atribuidas a causas cardiovasculares<sup>102;103</sup>. El 50% de las muertes ocurren en 30 minutos desde la picadura, principalmente por shock, y el 75% ocurren en las primeras cuatro horas, muerte por asfixia<sup>109;111;117</sup>.

Las muertes por toxicidad suponen un 5% de los casos. Se deben a picaduras múltiples que producen una afectación multiorgánica por toxicidad.

La determinación de los niveles de triptasa sérica e IgE específica en el suero post mortem de pacientes que presentaron muerte súbita, podría identificar algunos casos de anafilaxia mortal, incluyendo aquellos casos de picaduras por insectos. Unos niveles elevados de triptasa revelarían una activación mastocitaria durante una anafilaxia. En el suero de los pacientes fallecidos por picaduras se detectan, en un alto porcentaje, niveles elevados de IgE específica frente a los venenos; no obstante, este dato podría revelar únicamente una sensibilización previa y no haber contribuido a la causa del fallecimiento<sup>118-120</sup>.

### 1.2.5. Factores de riesgo para desarrollar AVH

Los estudios prospectivos han demostrado que una serie de factores de riesgo influirán en que algunos pacientes con historia clínica sugestiva de una reacción alérgica, pruebas cutáneas positivas e IgE específica también positiva, reaccionarán nuevamente si vuelven a ser picados<sup>16</sup>.

Hasta el 60-75% de los pacientes con antecedentes de reacciones sistémicas después de picaduras de abeja y una proporción mucho menor de pacientes alérgicos a la avispa, presentan síntomas sistémicos de nuevo, cuando vuelven a ser picados<sup>121</sup>. La mayoría de las reacciones repetidas son de la misma gravedad, y un pequeño porcentaje son más suaves, que la primera reacción<sup>122</sup>. Alrededor de un 50% de sujetos con RS o mortales, no tenían historia documentada de una RLG anterior. Por lo que se requiere un mayor conocimiento de la historia natural y factores de riesgo, sobre todo en sujetos asintomáticos sensibilizados<sup>123</sup>.

Los factores de riesgo para desarrollar las reacciones más graves son:

#### ***Gravedad de la reacción anterior:***

La intensidad de los síntomas es un dato pronóstico importante; cuanto más grave haya sido la reacción, más probable es que se repita en el futuro. Tras una gran reacción local, un 5-10% de sujetos, desarrollará una reacción sistémica cuando sea de nuevo picado<sup>50;65;124</sup>. Las personas que experimentaron una reacción sistémica leve, tienen un 18% (15-30%), de probabilidad, de presentar una reacción sistémica grave<sup>125-128</sup>, en el caso de los niños y del 14-20% en el de los adultos y si la reacción sistémica

era grave, de hasta el 79% de que ésta se repita tras una nueva picadura<sup>129-132</sup>. El riesgo de reacciones desciende regularmente con el paso del tiempo, aunque no desaparece por completo, permaneciendo entre el 20-30%, incluso 10 años después de la reacción<sup>133</sup>.

***El intervalo de tiempo entre picaduras y el número de picaduras:***

Un corto intervalo entre picaduras, refleja un grado de exposición alto e incrementa el riesgo de una nueva RS después de la primera<sup>122;134;135</sup>. Exceptuando periodos comprendidos entre dos y tres semanas, tras haber sufrido una reacción alérgica después de una picadura, en el que una nueva picadura, no generaría reacción, debido a un periodo refractario o de anergia por la depleción de la IgE específica y degranulación de mastocitos. Durante esta fase las pruebas cutáneas pueden dar un resultado falsamente negativo y los niveles de IgE específica los encontraríamos transitoriamente bajos.

Con el aumento del intervalo entre picaduras, disminuye gradualmente el riesgo de reacción de forma espontánea, aunque hay diferentes opiniones al respecto según los autores<sup>72;133</sup>, pero permanece en un rango del 20 al 30 % incluso después de 10 años<sup>131</sup>. Por el contrario, si se recibe picaduras con elevada frecuencia, mayor de 200 al año, como en el caso de los apicultores, parece inducirse tolerancia. Esto no sucede con menos de 25 picaduras al año<sup>74;136</sup>. Los principales factores de riesgo para experimentar reacciones alérgicas en los apicultores son: menos de 10 picaduras anuales, una constitución atópica y los síntomas de la alergia respiratoria superior durante el trabajo en la colmena<sup>78</sup>. Por otra parte, la mayoría de las picaduras suceden dentro de 2-3 semanas o menos de 5 años después de una reacción sistémica grave<sup>122</sup>. La picadura inicial probablemente active la respuesta IgE y prepare al sujeto para una reacción sistémica que aparecerá con la siguiente picadura.

***La edad:***

Las reacciones sistémicas graves y la tasa de mortalidad son más frecuentes en adultos que en niños<sup>65;125</sup>. La población adulta presenta peor pronóstico, a diferencia de la población infantil<sup>50;137</sup>, porque presentan mayor tendencia a desarrollar lesiones isquémicas<sup>98;138</sup>.

**Enfermedades cardiovasculares y consumo de medicamentos:**

$\beta$ -bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). Pacientes con enfermedades cardiovasculares o el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes o IECAs, está asociado con reacciones severas y parece aumentar el riesgo global de padecer una reacción sistémica<sup>111;139</sup>, ya que estos fármacos pueden interferir con el metabolismo de la bradisinina, aumentando sus niveles y favoreciendo la presencia de reacciones sistémicas<sup>140</sup>.

**Tipo de insecto:**

Pacientes alérgicos al veneno de abeja, tienen mayor riesgo de presentar una reacción sistémica, en la siguiente picadura, que aquellos que son alérgicos al veneno de los vespidos<sup>65;141;142</sup>. Esto puede ser debido a la cantidad de veneno inyectado, la duración de la picadura, determinada por la permanencia del aguijón en la piel y del modo en que es retirado. Todos estos factores se dan en las picaduras de las abejas<sup>40</sup>. Por otra parte, Blaauw<sup>143</sup> observó que el 50% de 38 pacientes alérgicos al veneno de abeja, que sufrieron una repicadura desarrollaron una reacción sistémica, mientras que en 50 pacientes alérgicos al veneno de *Vespula*, solamente el 24% presentó una reacción grave cuando fueron picados de nuevo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,025$ ).

**Niveles elevados de triptasa, mastocitosis:**

Pacientes con mastocitosis, presentan reacciones más graves e incluso mortales, a las picaduras de himenópteros<sup>144;145</sup>. Del mismo modo, niveles elevados de triptasa sérica basal, están asociados fuertemente con reacciones muy graves o anafilácticas después de una picadura e incluso después de suspender la inmunoterapia<sup>146;147</sup>.

En todos los pacientes con anafilaxia después de picaduras de himenópteros, debe determinarse los niveles de triptasa sérica basal y un valor superior a 11,4  $\mu\text{g/l}$  es a menudo debido a mastocitosis, e indica un alto riesgo de anafilaxia muy grave tras una repicadura<sup>148</sup>. La inmunoterapia con veneno es segura y eficaz en esta situación.

**Grado de exposición a nuevas picaduras:**

La profesión y costumbres del paciente son de gran importancia. Lógicamente los apicultores, las profesiones relacionadas con el campo y jardines, las personas que trabajan al aire libre y los aficionados a salir al campo son los que presentan un riesgo más elevado de sufrir nuevas picaduras. En un estudio donde se relaciona las reacciones anafilácticas a la picadura de avispa, por Pérez-Pimiento y cols.<sup>149</sup> se descubre que el 18% de estas reacciones se producen en horario laboral, la edad media es de 37,4 años, el 89% eran hombres y el 94% tenían una historia personal de atopia, una reacción sistémica anterior se produjo en el 17%. La ocupación más frecuente era la jardinería representando el 39%.

**Apicultores y sus familiares:**

El grado de sensibilización de los apicultores frente al veneno de abeja parece estar relacionado con el número anual de picaduras. De acuerdo con esto 50 picaduras/año parecen conferir un mínimo de protección. Cuando son picados más de 200 veces/año, el riesgo de alergia está ausente. Otros investigadores, como Müller<sup>78</sup>, detectaron en apicultores y sus familiares una mayor prevalencia de reacciones alérgicas ante nuevas picaduras si presentaban una serie de factores de riesgo específicos: menos de 10 picaduras al año, antecedentes personales de atopia o síntomas de vías respiratorias superiores durante el trabajo en los panales. Otros estudios realizados en apicultores observan que una IgE específica preestacional frente al veneno de abeja >1,0 kU/L implica un riesgo de hasta 12 veces de presentar una reacción sistémica<sup>150</sup>.

Los estudios epidemiológicos más recientes, apoyados en análisis multivariantes, establecen que el presentar una IgE específica positiva a veneno de abeja, el sexo masculino, una edad superior a 16 años, el trabajar como agricultor y el haber sufrido más de cinco picaduras en los últimos cuatro años, implican un mayor riesgo de sufrir una reacción clínica (RS o RLG) ante una nueva picadura<sup>86;147</sup>.

En un estudio realizado en el este de España por Fernández y cols.<sup>86</sup> llegan a la conclusión, que los que presentan mayor riesgo de tener una RS o RLG son; adultos varones trabajadores agrícolas, sobre todo cuando tienen IgE específica frente a veneno de abeja y sufren más de cinco picaduras cada 4 años.



## 1.3. Manifestaciones clínicas de las picaduras

### 1.3.1. Tipos de reacción

Las abejas, los vespídeos y las hormigas, son insectos sociales, del orden de los himenópteros. Sus picaduras pueden producir reacciones de diversa consideración por la inoculación de su veneno. Las reacciones a picaduras de himenópteros se clasifican en; reacciones locales, reacciones locales grandes, reacciones sistémicas tóxicas (por múltiples picaduras), reacciones sistémicas leves, sistémicas graves o anafilácticas y con menos frecuencia aparecen reacciones inusuales o atípicas, habitualmente de inicio tardío, sin mecanismo patogénico definido, cuyos síntomas sugieren otros mecanismos inmunológicos no mediados por IgE.

Además, la propia toxicidad del veneno puede originar diversos síntomas: parestesias, picor, náuseas, vómitos, taquicardia, sobre todo tras picaduras múltiples.

Una **reacción normal** de una persona no alérgica<sup>151</sup>, a una picadura de himenóptero, consiste en una dolorosa inflamación eritematosa, con una extensión de un diámetro aproximado de una maculo-pápula de 2cm, normalmente no superior a 8-10cm, acompañado de prurito intenso, en el lugar de la picadura, que se resuelve en pocas horas.

En los pacientes que presentan una alergia al veneno de himenópteros (AVH) se encuentra implicado un mecanismo inmunológico que desencadena una reacción alérgica inmediata, de hipersensibilidad tipo I, mediada por IgE específica frente al veneno, de intensidad variable. Dentro de estas reacciones de Hipersensibilidad tipo I, mediadas por IgE específicas, tenemos las **reacciones locales grandes** RLG<sup>152</sup>, inflamación local con un tamaño superior a 10cm y una duración mayor de 24 horas, que puede ir acompañada de malestar general, fiebre y linfadenopatía, y las **reacciones sistémicas**, cuyos síntomas principales son urticaria, angioedema, edema de vías aéreas superiores, broncospasmo y shock; estas últimas son las de mayor importancia y repercusión para el ser humano por el riesgo de muerte. Se clasifican en 4 tipos de gravedad creciente, (tabla 9). La mayor parte de las reacciones se producen tras los primeros 15 minutos de la picadura presentando la máxima mortalidad en la primera hora.

En el 50-80% de pacientes que presentan RLG, se encuentran pruebas cutáneas y/o RAST positivos, aunque algunos autores opinan que también puede haber implicación de mecanismos de inmunidad celular tipo IV, ya que en algunos casos se ha

demostrado positividad en el test de transformación linfocitaria y positividad retardada en las pruebas cutáneas<sup>153</sup>. Los pacientes que han sufrido una RLG tienen una alta probabilidad de volver a presentar este tipo de reacción en caso de una nueva picadura, y se estima que presentan un riesgo de un 5-15% de desarrollar una reacción sistémica en sucesivas picaduras<sup>122;154</sup>.

Excepcionalmente, una RLG puede ser amenazante para la vida, por ejemplo, cuando se produce edema faríngeo/laríngeo tras una picadura en la región oral.

**Las reacciones sistémicas** de tipo anafiláctico comienzan unos minutos después de la picadura. Müller clasifica las reacciones según la gravedad y los síntomas principales: reacciones de grado I se presentan como urticaria generalizada, picazón, taquicardia, malestar y ansiedad. Para la categoría II, angioedema, constricción del pecho, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y mareos son síntomas característicos. En las del grado III, predominan los síntomas respiratorios: disnea, sibilancias, estridor, disfagia, disartria, disfonía y confusión. El grado IV es un shock anafiláctico con hipotensión, colapso, pérdida del conocimiento, incontinencia, y cianosis<sup>155-158</sup>. Los síntomas de la isquemia miocárdica o infarto de miocardio pueden ocurrir durante un episodio de anafilaxia por la contracción de las arterias coronarias inducida por la histamina o los leucotrienos<sup>159;160</sup>.

Las alteraciones en la vía respiratoria, y en concreto, el edema laríngeo, son probablemente la principal causa de muerte por picadura de himenópteros<sup>161</sup>, mientras que los síntomas cardiovasculares se consideran responsables sólo, de una pequeña parte de estas muertes<sup>156</sup>.

Pueden producirse **reacciones tardías**, menos frecuentes, como; vasculitis<sup>162;163</sup>, neuritis, encefalopatía<sup>164;165</sup>, alteraciones hematológicas y enfermedad del suero<sup>162</sup>, que aparecen típicamente 5-7 días después de la picadura o pocas horas si el paciente ya está sensibilizado.

**Las reacciones tóxicas** son debidas a los efectos citotóxicos de la cantidad elevada de veneno y se producen sólo después de picaduras múltiples por muchos insectos (más de 50). Se estima que los efectos tóxicos aparecen con más de 50 picaduras y que la dosis letal para un niño serían unas 100 picaduras y 500 para un adulto, aunque otros autores creen que esta dosis letal sería más alta en adultos, habiéndose comunicado el caso de un paciente que sobrevivió a 2.500 picaduras de abejas. Por lo general se considera que la dosis letal estimada es de unas 20 picaduras/kg en la mayoría de los mamíferos<sup>166</sup>. En caso de múltiples picaduras, la

muerte suele producirse por insuficiencia renal, alteraciones en la coagulación o lesión cerebral y suele acontecer en los días siguientes a las picaduras.

**Reacciones psicógenas**, como síncope vasovagal y el síndrome de hiperventilación, son muy comunes después de las picaduras de insectos. Imitan a las reacciones alérgicas sistémicas severas, complicando el diagnóstico diferencial y las decisiones sobre la inmunoterapia.

#### Clasificación de Müeller, de las reacciones sistémicas a picaduras de himenópteros

Grado	Müeller	Manifestaciones clínicas
Leve	I	Urticaria generalizada, prurito, malestar y ansiedad.
Leve	II	Cualquiera de los síntomas anteriores asociado a 2 o más de los siguientes: angioedema, opresión torácica, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o vértigo.
Grave	III	Cualquiera de los síntomas anteriores asociado a 2 o más de los siguientes: disnea, sibilancias o estridor, disfagia, disartria, disfonía, debilidad, confusión o sensación de muerte inminente.
Grave	IV	Cualquiera de los síntomas anteriores asociado a 2 o más de los siguientes: hipotensión, colapso, pérdida de conocimiento, relajación de esfínteres o cianosis.

Tabla 9. Clasificación de las reacciones sistémicas a picaduras de himenóptero<sup>159</sup>.

### 1.3.2. Reconocimiento de los himenópteros implicados en las picaduras

Según la literatura, la capacidad de reconocer correctamente el himenóptero implicado en la picadura es del 87.5-96.36%<sup>60;167</sup>.

## 1.4. Diagnóstico de alergia al veneno de himenópteros

Se realiza cuando existe una historia clínica de reacción alérgica, reacción local grande o sistémica tras una picadura, junto con la existencia de IgE específica al veneno, ya sea in vivo, mediante pruebas cutáneas, o in vitro, mediante la detección y cuantificación serológica de ésta. Si las pruebas diagnósticas son negativas en pacientes con historia de reacciones sistémicas, deben repetirse unas semanas más tarde. En pacientes con antecedentes de reacciones graves a picaduras, se deben determinar los niveles de triptasa en suero<sup>168</sup>.

### 1.4.1. Historia clínica

Realizar una buena anamnesis, incluyendo una detallada descripción de la **reacción clínica** tras una picadura, como los síntomas, la cronología de la reacción, es decir, el periodo de latencia, intervalo entre la picadura y la aparición de los síntomas, la zona donde se ha recibido la picadura, tratamiento recibido, fecha de la picadura, otras alergias, así como la existencia de otras enfermedades que puedan incrementar la gravedad de la reacción, bien por sí mismas o bien por el tratamiento que conlleven, como ocurre con el uso de  $\beta$ -bloqueantes, es fundamental para llegar al diagnóstico. Ciertos datos deben quedar reflejados en la historia clínica, siempre que sea posible, para ayudar en la **identificación del himenóptero causante**. Información como si quedó el aguijón clavado o introducido en la piel, si el mismo insecto realizó más de una picadura, época del año, lugar donde ocurrió la picadura y características morfológicas del insecto. También si se toleraron picaduras después de haber tenido una reacción sistémica previa.

En la actualidad se considera que las RLG no requieren más estudios diagnósticos y que son susceptibles únicamente de tratamiento sintomático. Sin embargo, en diversos estudios se ha utilizado la inmunoterapia en estos pacientes, consiguiendo reducir la reactividad cutánea 100 veces, con el consiguiente beneficio para el paciente<sup>169</sup>.

#### **Demostración de IgE específica.**

Una vez establecido que el paciente ha presentado una reacción generalizada tras la picadura de un himenóptero y ante el riesgo de que ésta se repita, es imprescindible demostrar frente a qué veneno se encuentra sensibilizado. Las pruebas cutáneas y la detección de IgE específica en sangre, frente al veneno, se utilizan para confirmar el diagnóstico de alergia al veneno y para ayudar a identificar el insecto responsable.

El veneno de abeja se obtiene mediante estimulación eléctrica, introduciendo a la abeja en un habitáculo cerrado, con una membrana en el suelo. Cuando la abeja se posa en él, recibe una pequeña descarga eléctrica que la obliga a picar, depositando el veneno en un recipiente situado debajo de la membrana, (figura 22). Una media de 10-20 colmenas o alrededor de 10.000-20.000 insectos, deben ser sometidos a este proceso para obtener 1gr. de veneno de abeja. El de los vespídos se obtiene por disección de sus sacos de veneno<sup>170</sup>. Alrededor de 30.000 insectos son necesarios para recoger aproximadamente 1gr. de veneno de avispa.

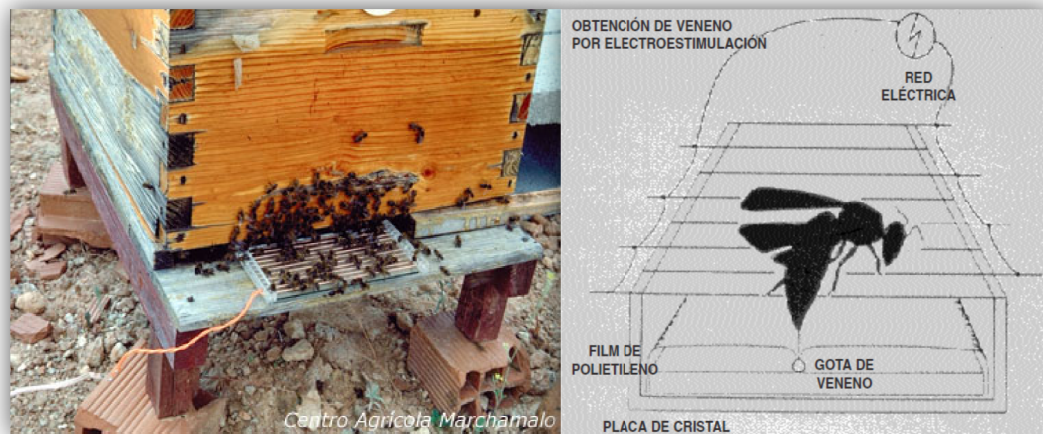


Figura 22. Esquema del equipo colector del veneno de abeja, mediante estimulación eléctrica.

### 1.4.2. Pruebas cutáneas

En primer lugar se realiza un prick test, (figura 23), que consiste en colocar una gota de histamina, (control positivo), una gota de suero fisiológico (control negativo), y una gota de cada veneno; *Apis*, *Polistes* y *Vespula*, a la concentración de 1 µg/ml. Es excepcional que ésta resulte positiva y muchos autores la desestiman.

Con estos extractos de venenos, se hacen diluciones para realizar pruebas cutáneas en intradermorreacción; comenzando a una concentración de 0,0001 µg/ml, y realizando incrementos graduales, seriados y progresivos hasta llegar a 1 µg/ml, siendo óptimas las concentraciones de 0,01 y 0,1 µg/ml para venenos de *Apis* y *Vespula*. En el caso de *Polistes* se aconsejan concentraciones mayores, concretamente de 0,1 y 1 µg/ml. Concentraciones más altas pueden producir falsos positivos.

Si en esta primera fase no se detecta positividad, se continúa con la prueba intradermorreacción. Generalmente se inyectan las diluciones del veneno en la superficie volar del antebrazo, (figura 24). En el momento de observar una reacción concluyente, se detiene la prueba, (figuras 25 y 26). La sensibilidad estimada para las pruebas de intradermorreacción a la concentración de 1µg/ml es superior al 90%<sup>171-175</sup>. La especificidad de la prueba cutánea es más difícil de definir, por la existencia de los pacientes sensibilizados asintomáticos. A través de los tests cutáneos los mastocitos son estimulados con extracto de veneno.



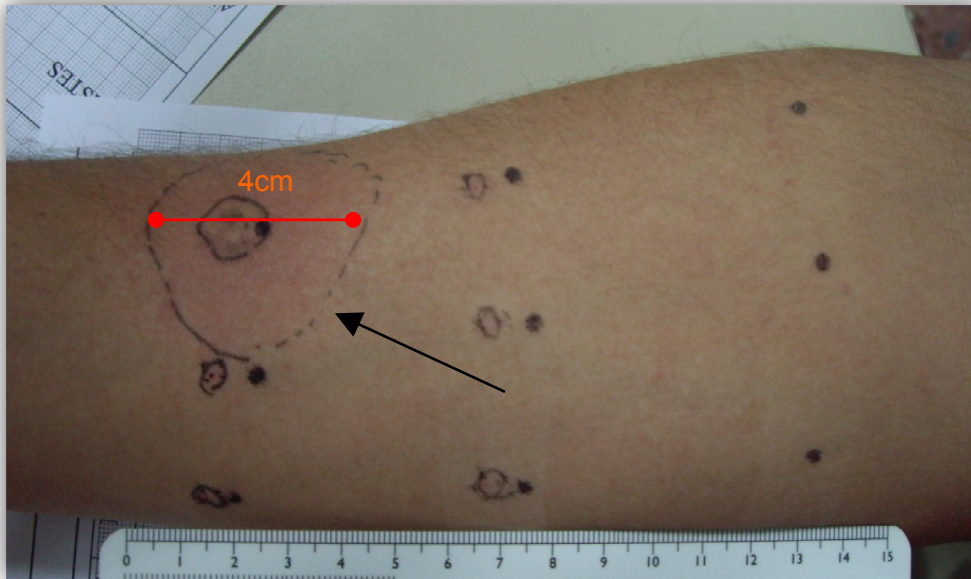
Figura 23. Prueba prick test. H (Control positivo con Histamina), S (Control negativo con suero fisiológico), A (Veneno de Abeja), P (Veneno de *Polistes*), V (Veneno de *Vespula*).



Figura 24. Prueba intradérmica. Reacción control positivo con Histamina, flecha roja. Inoculación de los 3 venenos de himenóptero.



Figuras 25. Lectura de intradermorreacción: Reacción positiva a los 20 minutos.



Figuras 26. Lectura de intradermorreacción: Reacción positiva a los 20 minutos.

Las reacciones intradérmicas tienen una especificidad y una sensibilidad elevadas. Deben realizarse siempre que el paciente haya experimentado una reacción sistémica, cuando se considere la inmunoterapia como pauta de tratamiento y en ocasiones, ante RLG. Como la mayoría de las veces no se puede identificar el himenóptero causante de la reacción por la historia clínica, las pruebas cutáneas se realizan con todos los extractos disponibles comercialmente, según la frecuencia de la especie de himenóptero en cada zona. En nuestro medio se suelen realizar con dos extractos de venenos de avispas: *Vespula* (mezcla de *V. germanica* y *V. vulgaris*) y *Polistes dominulus*, y el tercero es veneno purificado de abeja, *Apis mellifera*. No se deben realizar hasta pasadas tres semanas después de la picadura, para evitar falsos negativos durante el período refractario<sup>50</sup>, que se produce inmediatamente después de una picadura.

Si la reacción es sólo positiva a la concentración de 1µg/ml tiene que evaluarse con cuidado, ya que pueden ser falsos positivos o una reacción irritante, sobre todo con los venenos de *Apis mellifera* y *Vespula germánica*, e incluso con concentraciones superiores, pueden provocar reacciones no específicas o irritativas.

Ante una historia sugerente de alergia y pruebas cutáneas negativas, siempre deberán repetirse en unas semanas, incluso hasta 2 meses, porque la duración de la refractariedad puede ser mayor<sup>97</sup>. Si persistiera la negatividad, se debe intentar demostrar la existencia de IgE específica por otras técnicas.

**Valor diagnóstico y predictivo de la intradermorreacción.** Una prueba positiva significa sensibilización, pero no predice lo que ocurrirá en las siguientes picaduras y no discrimina entre una reacción local y una generalizada<sup>176</sup>. Hay que saber que toda picadura puede inducir la formación transitoria de IgE específica. Es decir, una prueba positiva no es sinónimo de alergia. Por el contrario, la negatividad de las pruebas tampoco excluye el diagnóstico de alergia<sup>177</sup>, hasta un tercio aproximadamente de las personas alérgicas al veneno pueden presentar pruebas cutáneas negativas<sup>178</sup>.

Los venenos de *Vespula* y *Polistes* son alérgicamente diferentes, aunque comparten ciertos alérgenos, lo que se traduce en pruebas positivas para ambos venenos con relativa frecuencia. Dilucidar sólo por las pruebas cutáneas si esta positividad se debe a reactividad cruzada o a una doble sensibilización muchas veces es imposible.

Las pruebas cutáneas son el método más rápido, sensible y barato de detectar IgE específica frente a los venenos. Salvo excepciones, todo estudio comenzará por la realización de pruebas cutáneas con extractos purificados de venenos de himenópteros. Una prueba cutánea positiva en correlación con una historia clínica positiva es suficiente para el diagnóstico, pero con relativa frecuencia, existen datos discordantes, como pruebas negativas con historia de alergia al veneno, o bien pruebas positivas para más de un veneno. Hasta un 25% de la población general presenta IgE específica frente a venenos de himenópteros, pero sólo un 3% de la población, refiere haber presentado reacciones generalizadas tras una picadura. La sensibilización puede ser autolimitada y en el 30-50% de los casos desaparece al cabo de 5-10 años, aunque también puede persistir décadas, incluso sin el estímulo de nuevas picaduras. Entre las personas sensibilizadas, sin reacción previa, el 17% pueden desarrollar reacciones generalizadas ante nuevas picaduras. Es decir, la presencia de IgE constituye un riesgo de reacciones generalizadas, pero no se dispone de parámetros para discernir qué individuos, de entre todos los sensibilizados, presentarán reacciones generalizadas y cuales no.

Entre los pacientes con una reacción local exagerada, un 50-80% presentarán pruebas cutáneas o serológicas positivas, sin embargo, sólo el 5-10% de ellos sufrirán una reacción generalizada, de las cuales sólo un 1-2% serán graves. Curiosamente el riesgo de presentar una reacción alérgica es menor, entre las personas sensibilizadas que han sufrido una RLG que entre las que no la han presentado<sup>128</sup>.

También pueden encontrarse pruebas positivas tanto para abeja como para véspidos, aunque el paciente refiera historia sólo con una clase de himenóptero. Esto puede corresponder a una verdadera doble sensibilización y simplemente que el



paciente no recuerde correctamente los acontecimientos, o en muchos casos esta doble positividad se debe a una reactividad cruzada entre ambos venenos. Si se realizan estudios de inhibición con diferentes técnicas, utilizando carbohidratos sintéticos como inhibidores, se puede comprobar que los oligosacáridos de las glicoproteínas del veneno, son una estructura importante responsable de la reactividad cruzada entre los venenos de abeja y de *Vespula*; más de la mitad de los pacientes reconocen estos carbohidratos del veneno y, en muchos de ellos, la doble sensibilidad se debe exclusivamente a los glicanos. Este hallazgo es importante porque parece que estos anticuerpos IgE que reconocen la porción carbohidratada de las proteínas del veneno, tienen escasa o nula relevancia clínica, pero constituyen un problema para el diagnóstico<sup>178</sup>.

El riesgo principal de esta prueba al igual que con cualquier prueba cutánea, es de inducir una reacción generalizada.

La técnica y precisión en los test cutáneos en alergias a picadura de insectos es importante. Cuando se realiza la prueba intradérmica, se pueden producir errores involuntarios que planteen serios problemas en la interpretación de los resultados<sup>179</sup>. La importancia de una técnica correcta e impecable, garantiza el diagnóstico y un seguimiento preciso de la inmunoterapia.

La disminución de la sensibilidad en las pruebas cutáneas, es del 12% por año aproximadamente. Ésta pérdida de sensibilidad en la prueba cutánea con veneno, desaparece más rápidamente en pacientes sensibilizados asintomáticos, que en pacientes que reciben inmunoterapia con veneno<sup>131</sup>.

### 1.4.3. Determinación en suero de IgE específica

La otra forma de confirmar la sensibilización, es decir, la demostración de la existencia de anticuerpos IgE específicos contra el veneno de himenópteros, es con los test in vitro del suero del paciente. La prueba RAST (radioalergosorbent test)/CAP, que detecta anticuerpos IgE específicos contra veneno de himenópteros en suero, es más específica que las pruebas cutáneas, pero éstas tienen mayor sensibilidad. Los venenos

disponibles son: de abeja (*Apis mellifera*), avispa (*Vespula*, *Polistes*), (*Dolichovespula maculata* y *arenaria*) y avispon (*Vespa crabro*).

Actualmente no hay ningún marcador predictivo que pueda indicarnos mayor sensibilización. Los resultados positivos en los test, aumentan la probabilidad de padecer reacciones sistémicas que si los resultados son negativos. El hecho de no detectar anticuerpos IgE específicos, en pacientes con historia de reacción sistémica, no implica que haya descendido la reactividad clínica. En algunos casos de sujetos con antecedentes de reacciones sistémicas e IgE indetectable, ésta puede detectarse con técnicas más sensibles. Estos paciente con niveles de IgE indetectable con las técnicas ordinarias, siguen teniendo suficiente IgE para sufrir reacciones sistémicas<sup>97</sup>. Hay correlación lineal entre los niveles basales de anticuerpos IgE específicos e IgE total<sup>176</sup>.

Hasta un tercio de los pacientes con historia compatible de alergia a veneno, presentan pruebas cutáneas negativas. No obstante, la determinación de IgE específica por RAST es menos sensible que las pruebas cutáneas; aproximadamente el 15-20% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas presentan RAST negativo. Sin embargo, también es cierto que en un 5-10% de los pacientes con pruebas cutáneas negativas, e historia de alergia a las picaduras, los resultados del RAST son positivos, es decir, en algunos casos la determinación de IgE específica por RAST sí es útil para el diagnóstico. Por lo tanto, las pruebas cutáneas y serológicas deben usarse de forma complementaria para poder diagnosticar al máximo número de pacientes. El perfeccionamiento de las técnicas de determinación de IgE in vitro (CAP) ha conseguido aumentar el número de pacientes en los que se demuestra IgE específica.

Niveles en sangre de IgE específica, mayores de 0,10 KU<sub>A</sub>/l indican sensibilización. No existe correlación entre la concentración de la IgE sérica específica y la gravedad de la reacción alérgica o reactividad individual del paciente. Aunque en un estudio encuentran que los pacientes con alergia al veneno de himenópteros y niveles altos de IgE total (>250 KU/l), predominantemente desarrollan reacciones sistémicas de grado I-II y parecen estar protegidos de las reacciones de grado III<sup>180</sup>. En los pacientes con reacciones sistémicas leves, grado I (síntomas cutáneos), se observaron mayores niveles de IgE total (248,0KU/l) en comparación con los pacientes con reacciones moderadas grado II (síntomas pulmonares, cardiovasculares o gastrointestinales; 75,2kU/l) y reacciones graves grado III (broncoconstricción, vómitos, shock anafiláctico, o pérdida de la conciencia; 56,5kU/l). Sin embargo, esta hipótesis debe ser confirmada por estudios más prolongados según el autor.

La coexistencia de una doble positividad en el mismo individuo a abejas y vespídos o entre vespídos, no es infrecuente, pudiendo observarse por la existencia de una doble sensibilización o bien por la reactividad cruzada entre epítomos de la hialuronidasa de ambos venenos<sup>181</sup>, o bien por la existencia de anticuerpos IgE específicos contra epítomos de hidratos de carbono, que pueden inducir múltiples resultados positivos en las pruebas, con una significación clínica desconocida<sup>182</sup>. En estos casos puede utilizarse la técnica de inhibición de RAST/CAP, imprescindible para diferenciar entre reactividad cruzada de la doble sensibilización. Esta técnica es importante cuando se va a indicar tratamiento con inmunoterapia<sup>183</sup>. Su principal inconveniente radica en que no están al alcance de la mayoría de los centros.

La determinación de IgG no es útil para el diagnóstico de alergia al veneno ni para predecir el riesgo de reacción frente a nuevas picaduras. Los anticuerpos IgG específicos aumentan después de una picadura y su nivel o concentración suele reflejar exposición, sin relacionarse con la presencia o ausencia de una reacción alérgica<sup>50</sup>. Inicialmente la IgG específica disminuye más rápidamente que la IgE específica<sup>184</sup>. En el caso concreto de los apicultores, la concentración de los anticuerpos IgG específicos contra el veneno de la abeja, se correlaciona muy bien con el número de picaduras anuales que recibe y el número de años que lleva en la apicultura<sup>185</sup>. La IgG específica es mayor en sujetos con mayor número de picaduras<sup>86</sup>. La inmunoterapia con veneno produce inicialmente un aumento de los anticuerpos IgG<sup>184;186</sup> acompañado de un descenso de los anticuerpos IgE, aunque ningún cambio en la concentración de estos anticuerpos se relaciona estrechamente con la respuesta clínica a la inmunoterapia<sup>187</sup>. No se recomienda la evaluación, de forma rutinaria, de los niveles de anticuerpos IgG específicos, en el diagnóstico de la alergia al veneno de los himenópteros, ni antes ni después del tratamiento<sup>188</sup>, aunque se han utilizado para el seguimiento de la inmunoterapia.

**Reacciones con IgE específica negativa:** Existe un pequeño porcentaje de pacientes, generalmente inferior al 4%<sup>189</sup>, que sufren reacciones sistémicas tras la picadura de un himenóptero y que un estudio diagnóstico adecuado, no consigue demostrar ni in vivo ni in vitro, la existencia de IgE específica frente al veneno de himenópteros. En estos casos hablaremos de reacciones con IgE específica negativa. El abordaje terapéutico, desde el punto de vista etiológico es un reto, que desde hace ya algún tiempo, ha sido debatido por diversos investigadores<sup>190;191</sup>.

#### 1.4.4. Otras pruebas diagnósticas

Otros ensayos in vitro pueden utilizarse en los casos en los que se obtengan resultados negativos, tanto con las pruebas cutáneas como con la detección de IgE específica en sangre, cuando el paciente ha experimentado una reacción anafiláctica.

##### ***Inmunodetección (Western blot):***

Esta técnica permite determinar la existencia de IgE específica para las diferentes proteínas contenidas en un extracto, previamente separadas por electroforesis. La técnica es mucho más compleja que el CAP y hoy por hoy es un método de utilidad en investigación. Esta técnica se ha demostrado útil para determinar IgE específica para veneno de *Vespula*, con una alta sensibilidad, pero aparentemente con cierta pérdida de especificidad, aunque, si los resultados se valoran sólo frente al antígeno 5 y a la hialuronidasa, la especificidad aumenta hasta el 97 y 100%, respectivamente.

##### ***Liberación de histamina:***

La liberación de histamina por basófilos de sangre periférica se ha utilizado desde hace décadas en centros especializados. La sensibilidad y la especificidad son bastante altas, pero no existe una buena correlación entre los resultados de la liberación de histamina y la gravedad de la reacción presentada<sup>192;193</sup>.

##### ***Liberación de leucotrienos por los basófilos:***

Los resultados obtenidos por esta técnica se correlacionan bien con los resultados de la liberación de histamina, pero difieren, según los diferentes autores, cuando se comparan con las determinaciones de IgE específica (pruebas cutáneas y CAP)<sup>194;195</sup>.

##### ***Test de activación de basófilos mediante citometría de flujo:***

Ofrece una mayor sensibilidad y valor predictivo positivo, en comparación con las pruebas cutáneas y la determinación de la IgE específicas, para detectar sensibilización al veneno de himenópteros<sup>196</sup>. Esta técnica permite la cuantificación de los cambios en la expresión de marcadores de superficie celular. Cuando los basófilos reconocen un alérgeno específico y se unen a él, no sólo liberan mediadores, sino que también modifican la expresión de diferentes marcadores (CD45, CD63, CD69, CD203c), que pueden ser detectados por citometría utilizando anticuerpos monoclonales específicos. Actualmente el marcador más utilizado es el CD63 y, en menor medida, el CD203c. El

marcador CD63 lo expresan diferentes tipos celulares (basófilos, mastocitos, macrófagos y plaquetas). En el basófilo no activado, este marcador se encuentra en los gránulos citoplasmáticos y se expresa débilmente en la superficie celular, tanto de pacientes alérgicos como no alérgicos. Cuando el gránulo se fusiona con la membrana plasmática, el marcador CD63 se expresa con alta densidad en la superficie de basófilos activados, reflejando la liberación de histamina. Cuando se estudian venenos de himenópteros, la correlación (sensibilidad y especificidad) entre los resultados obtenidos con la citometría y la historia clínica es excelente, así como con los resultados de la liberación de histamina, demostrando el paralelismo existente entre la expresión de CD63 y la liberación de histamina. El marcador CD203c se expresa exclusivamente en basófilos, mastocitos y sus progenitores. Con esta técnica los resultados son similares a los obtenidos con CD63<sup>197</sup>. A la vista de todos estos resultados, es evidente que estas pruebas son útiles para el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes. Sus inconvenientes más importantes son que la sangre debe ser procesada en fresco, que se necesitan múltiples concentraciones de veneno purificado y que el coste de la prueba es elevado<sup>198</sup>. Por todo ello, hoy por hoy, están restringidas al campo de la investigación.

#### **Niveles de triptasa:**

La concentración en suero de la **triptasa**, debe determinarse en todos aquellos pacientes con antecedentes de reacciones graves<sup>146;199</sup>.

#### **1.4.5. Test de repicadura: prueba de provocación**

La prueba de provocación con insecto vivo no está indicada para el diagnóstico. En casos excepcionales puede ser necesario recurrir a ésta técnica<sup>64;200</sup>. Se debe efectuar por personal especializado y en medio hospitalario<sup>201;202</sup>. Desde un punto de vista práctico los resultados de la picadura controlada no son definitivos, ya que después de tolerar una picadura, la probabilidad de presentar nuevas reacciones con futuras picaduras es del 15-20%<sup>128</sup>.

El test de picadura o repicadura intrahospitalaria (RIH) con himenópteros, es un test de provocación, que consiste en someter al paciente a una o más picaduras, con estos insectos vivos, de manera controlada y en medio intrahospitalario.

Con esta técnica se demostró la eficacia de la inmunoterapia con veneno puro<sup>141</sup>.

En general se puede admitir de manera consensual, que a todo paciente tratado con IT, y que no haya experimentado una repicadura espontánea, se le debería realizar una RIH, antes de suspenderla, para identificar aquellos pacientes que aún no están protegidos, como garantía de su efectividad<sup>64;203</sup>.

Un resultado negativo en una prueba de provocación no es suficiente para descartar que el paciente sufra de nuevo una reacción sistémica en caso de nueva picadura en el futuro<sup>204</sup>.

**Mastocitosis:** Enfermedad de muy baja incidencia, se caracteriza por el acúmulo anormal de mastocitos en diversos tejidos. Sus síntomas son el resultado de la liberación de mediadores mastocitarios, como la triptasa, citocinas, el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) o la histamina, y con menor frecuencia, de la destrucción tisular que originan dichos infiltrados. La mastocitosis se clasifica en formas cutáneas, enfermedad benigna de la piel que puede remitir espontáneamente y formas sistémicas, enfermedad persistente cuyo curso clínico varía desde formas asintomáticas durante años hasta formas altamente agresivas. Los síntomas clínicos fundamentales son: prurito sistémico, episodios de eritema generalizado (flushing), náuseas, vómitos, diarrea, urticaria o dermografismo y cefalea. Los infiltrados de mastocitos pueden encontrarse en la piel, médula ósea, hígado, bazo y nódulos linfáticos, lo que ocasiona, como consecuencia, niveles séricos muy elevados de triptasa e histamina. Los pacientes afectados de mastocitosis, al tener una mayor población de mastocitos, presentan reacciones alérgicas y pseudoalérgicas más graves ante exposición a contrastes yodados, ingesta de aspirina y otros AINEs<sup>205</sup>, o por picaduras de insecto himenópteros, siendo el mayor desencadenante de reacciones sistémicas en estos pacientes<sup>206</sup>, habiéndose descrito reacciones mortales.

La mastocitosis sistémica puede ser indolente, en el 90% de los casos, siendo después de la urticaria pigmentosa, la forma de mejor pronóstico, o ser agresiva con enfermedad hematológica concomitante, como leucemia o linfoma de mastocitos, ambas de mal pronóstico<sup>207;208</sup>.

En algunos pacientes no se detecta IgE específica. El tratamiento con IT en aquellos pacientes en los que se detecta IgE específica no siempre da buen resultado. Estudios recientes, demuestran que algunos pacientes que recibieron dosis adecuadas de IT con veneno durante varios años, y al ser repicados, seguían experimentando una reacción sistémica, presentaban niveles elevados de triptasa y padecían mastocitosis sistémica. Esto podría explicar algunos fracasos de la IT y en los que un incremento de

las dosis de veneno ayudaría a alcanzar protección<sup>209</sup>. A pesar de esto, hay descritas reacciones mortales tras repicadura espontánea por *Vespula*, a pesar de la IT, en pacientes con mastocitosis.

**Reacción sistémica por alergia a un veneno no estudiado:** Los véspidos más comunes encontrados, tanto en España como en el resto de Europa son, con gran diferencia, *Polistes* y *Vespula*<sup>69;210;211</sup>. No obstante, se sabe que existen otros muchos<sup>54;57</sup>, incluso con bastante menor grado de reactividad cruzada que la existente entre los dos mencionados<sup>62</sup>. En algunos de los estudios realizados en el sudeste de España, además de *Vespula (V germanica)*, *Polistes (A dominulus, A gallicus, A ninfa)* y *Vespa crabro*, se ha demostrado la existencia de otros véspidos, como *Scheliphron destillatorium*, *Phylantus triangulum* o *Suicopolistes somenovi*, de cuyos venenos no se dispone para estudio<sup>212</sup>.

## 1.5. Tratamiento de la alergia al veneno de himenópteros

### 1.5.1 Medidas generales, prevención y tratamiento sintomático

Los pacientes alérgicos a himenópteros, han de tener en cuenta las siguientes medidas, para evitar el contacto con el insecto causante de su alergia:

1. Evitar o ser precavidos al comer o beber al aire libre, porque atrae a los insectos.
2. Evitar ropa de colores llamativos (naranja, rojo...) y perfumes de olores fuertes.
3. No acercarse a árboles frutales, flores, arbustos y proximidades de basura.
4. No realizar trabajos de jardinería.
5. No acercarse a colmenas, panales o nidos de avispa.
6. Vigilar zonas con piscina.
7. Viajar en automóvil con las ventanas cerradas.
8. Usar calzado adecuado, guantes, manga larga, sombrero y pantalones largos en trabajos de jardinería o al aire libre y en ocasiones utilizar insecticidas.
9. Evitar los movimientos bruscos cuando se detecte una abeja o una avispa cerca.
10. En los paseos en bicicleta o motocicleta, llevar casco, manga larga y guantes.
11. Pacientes con reacciones graves deben estar provistos de la medicación de emergencia y adiestrados en su empleo.

**Tratamiento sintomático:** En primer lugar alejarse de la zona de la picadura y en el caso de que ésta haya sido realizada por una abeja, extraer el aguijón con ayuda de una pinza sin comprimirlo, para evitar que penetre parte del veneno que persiste aún en la bolsa. Éste aguijón debe eliminarse rápidamente porque se ha demostrado que mientras el aguijón siga incrustado en la piel, continúa la inoculación de veneno<sup>213</sup>. En las reacciones locales leve-moderadas, deberá aplicarse bolsa de hielo o compresas frías, y agua fría o amoníaco, porque en los primeros momentos, retrasa la absorción de veneno. Posteriormente puede añadirse una crema de corticoides. Si no es suficiente, se añadirán antihistamínicos orales y analgesia. Si la inflamación es muy intensa o en las RLG, se añadirán corticoides orales durante unos días. La aparición de prurito en palmas de manos, plantas de los pies y zona genital, puede ser un síntoma prodrómico, que anuncie una evolución a cuadros más graves como una anafilaxia. Cursa con clínica multiorgánica, bien respiratoria (opresión torácica, disnea sibilante, tos, ocupación faríngea), digestiva (dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos) o afectación cardiovascular (hipotensión o shock anafiláctico). Las manifestaciones cutáneas pueden retrasarse en las reacciones muy graves o estar ausentes<sup>129</sup>.

En las reacciones sistémicas leves, se puede tratar con antihistamínicos y corticoides, pero el tratamiento de elección que no debe faltar, es la adrenalina, 1:1000, por su rápido efecto, su potencia y una vida media corta, como en los casos más graves (urticaria, angioedema, edema laríngeo, asma bronquial, reacciones anafilácticas y shock). Posee acciones  $\alpha$  (vasoconstricción) y  $\beta$ , con efecto  $\beta_1$  (inotropismo y cronotropismo positivo) y  $\beta_2$  (broncodilatador e inhibidor de la liberación de mediadores)<sup>214</sup>. Se aplicará inmediatamente<sup>129</sup> por vía intramuscular, 0,3-0,5ml en adultos y en niños 0,01ml/kg, se puede repetir cada 15 minutos hasta 3 veces. Si se demora la aplicación de adrenalina tras un shock anafiláctico, se ha demostrado que puede comprometerse la recuperación hemodinámica, a pesar de una elevada concentración de adrenalina en sangre<sup>215</sup>. En una segunda línea de tratamiento, se encuentran los antihistamínicos y los corticoides para prevenir la reacción tardía. No aportan nada en el tratamiento inicial, pero previenen la aparición de reacciones prolongadas o bifásicas<sup>216</sup>, (tabla 10), es decir; la reaparición de la clínica 8-12 horas después de la picadura. Puede presentarse hasta en el 20% de los casos, sin poder predecir en la fase inicial esta evolución posterior.

La superioridad de la administración de la adrenalina intramuscular<sup>217</sup>, respecto a la vía subcutánea, se debe al rápido aumento de su concentración en plasma, niveles más elevados y por consiguiente, al inicio de sus efectos farmacológicos<sup>217;218</sup>. La zona de elección es la cara anterolateral del muslo, aconsejando masajear posteriormente la

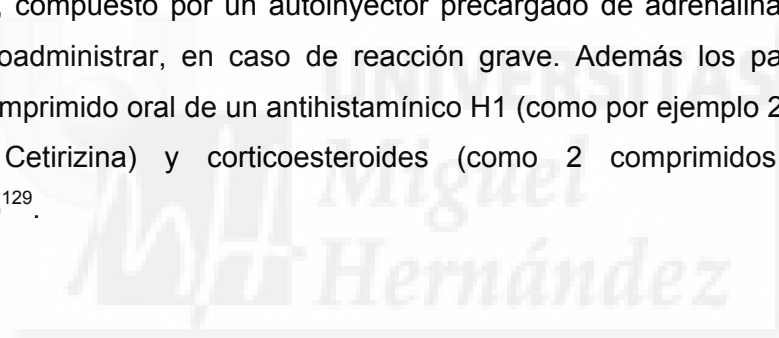


zona para favorecer su absorción. En aquellos pacientes ya diagnosticados o con un riesgo de anafilaxia conocido, resulta muy práctico el adiestramiento en el uso de un autoinyector de adrenalina. En España está comercializada como Jext® (ALK-Abelló) 0,15 mg (niños) o 0,3 mg (adultos) y Altellus® (Meda).

Hay que sumar medidas generales como; mantener la vía aérea, torniquete venoso, control de constantes y fluidoterapia. Otros fármacos que se utilizan son; aminofilina y salbutamol. Además deberá ser trasladado a un servicio de urgencias y se mantendrá en observación. Posteriormente deberán ser remitidos al alergólogo para su valoración.

En los cuadros clínicos tóxicos por múltiples picaduras, el tratamiento es sintomático, manteniéndose al paciente en observación.

Los pacientes alérgicos al veneno de himenópteros que no hayan recibido inmunoterapia, deberán llevar un kit de emergencia<sup>219</sup>, especialmente en la temporada de insectos, compuesto por un autoinyector precargado de adrenalina, para que se lo puedan autoadministrar, en caso de reacción grave. Además los pacientes deberán tomar un comprimido oral de un antihistamínico H1 (como por ejemplo 2 comprimidos de 10mg de Cetirizina) y corticosteroides (como 2 comprimidos de 50mg de Prednisona)<sup>129</sup>.



## Tratamiento de las reacciones sistémicas a picaduras de himenópteros

Tipo de reacción	Tratamiento y dosis	Notas
Urticaria leve	Antihistamínicos por vía oral o parenteral	Observar durante 60 minutos
Urticaria, angioedema	Comprobar la TA y la FC Perfusión i. v. con suero salino Antihistamínicos por vía oral o parenteral Corticoides orales o parenterales Si los síntomas progresan y se agravan: ➤ Adrenalina (1mg/ml) ➤ Adultos 0.30-0.50mg i.m. ➤ Niños 0.01ml/kg i.m.	El paciente debe estar en observación hasta que los síntomas desaparezcan totalmente
Edema laríngeo	Adrenalina inhalada e i.m.	Intubación, traqueotomía o cricotomía, puede ser necesaria en los casos más graves de edema laríngeo
Obstrucción bronquial	Leve o moderada: $\beta$ 2-agonistas por inhalación Severa: Adrenalina inhalada, $\beta$ 2-agonistas (0.5mg/ml) 1 año:0.05-0.1mg; 7 años:0.2-0.4mg; adultos 0.25-0.5mg i.v.	Todos los pacientes con síntomas respiratorios deben ser hospitalizados; aquellos con edema laríngeo deben recibir atención médica intensiva tan pronto como sea posible.
Shock anafiláctico	Adrenalina (1mg/ml), Adultos 0.30-0.50mg i.m., Niños 0.01ml/kg i.m. Puede repetirse cada 5-15 minutos, excepcionalmente intravenosa. Colocar al paciente en posición supina Oxígeno 5-10 litros/minuto Revisar la tensión arterial y la frecuencia cardíaca Restauración del volumen por vía intravenosa Antihistamínicos y corticoides intravenosos Perfusión de dopamina y adrenalina	Hospitalización necesaria debido al riesgo de una anafilaxia tardía.  Si las inyecciones de adrenalina con o sin antihistamínicos y la expansión del volumen no corrigen la hipotensión.
	Glucagón: 0.1mg/kg i.v. (náuseas, vómitos)	Para la hipotensión refractaria y el bronco espasmo en pacientes con $\beta$ -bloqueantes

Tabla 10. Tratamiento de las reacciones sistémicas a picaduras de himenóptero. TA: tensión arterial. FC: Frecuencia cardíaca.

### 1.5.2. Inmunoterapia

La inmunoterapia (IT) es el único tratamiento eficaz, para la prevención de reacciones alérgicas graves a las picaduras de himenópteros, en individuos sensibilizados, siendo capaz de modificar la historia natural de la enfermedad. Es aceptada a nivel mundial como el modelo terapéutico más eficaz y seguro, proporcionando unos niveles de protección tras nuevas picaduras del 92-98%. Se debe realizar en un centro hospitalario y a partir de los 5 años de edad. No está indicada,

cuando la hipersensibilidad a veneno de himenópteros no se ha podido demostrar, por pruebas cutáneas o por presencia de anticuerpos IgE específicos. El tratamiento también mejora la salud relacionada con la calidad de vida en estos pacientes<sup>220</sup>.

La IT consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes por vía subcutánea, del alérgeno que ha provocado síntomas de hipersensibilidad inmediata, con el fin de lograr tolerancia clínica, es decir, una hiposensibilización<sup>221</sup>, ante una nueva exposición al alérgeno.

La inmunoterapia con alérgenos empezó a utilizarse en 1911<sup>170;222</sup>, y la primera vez en aplicarla en el tratamiento de los himenópteros fue en 1925, utilizándose extractos del cuerpo entero de la abeja, consiguiendo una desensibilización parcial<sup>223-225</sup>. En 1930 Benson y Semenov, publicaron que la inmunoterapia con extracto de cuerpo total, era una opción terapéutica para prevenir las reacciones producidas por picaduras de abejas. Posteriormente Lessof, demostró que transfundiendo suero procedente de apicultores, con un alto título de IgG específica frente a abejas, conseguía una protección temporal, en los pacientes alérgicos al veneno de himenópteros. En 1976 Hunt y col.<sup>141</sup> publicaron un estudio donde se demuestra, que la eficacia del tratamiento inmunoterápico con veneno puro de abeja, era netamente superior al realizado con el extracto de cuerpo total y/o placebo, demostrando que las proteínas constituyentes del veneno de estos insectos, eran los alérgenos responsables de la hipersensibilidad inmediata, por su picadura<sup>171</sup>. Ellos mismos<sup>141</sup>, en 1978, desarrollaron un tratamiento específico con veneno puro de estos insectos, que demostró su capacidad para prevenir una reacción anafiláctica, como consecuencia de una picadura posterior y obtener una curación permanente en muchos pacientes.

Después de varias décadas de controversias, la inmunoterapia específica con alérgenos, fue reconocida como un tratamiento efectivo para la alergia respiratoria e himenópteros, por la Organización Mundial de la Salud en 1998.

### **1.5.3. Mecanismo de acción de la inmunoterapia con veneno**

Aunque es un hecho bien documentado, que la tolerancia a picaduras de insectos se puede lograr a través de la inmunoterapia, los mecanismos implicados todavía no se conocen en profundidad<sup>129</sup>. Se conoce inicialmente un aumento de anticuerpos IgG específicos contra alérgenos del veneno, en particular de IgG4<sup>184;226</sup>, y

una disminución en la liberación de mediadores. Posteriormente se observa una disminución de la producción de interleucinas 4 y 5, IL-4, IL-5, por parte de las células T CD4 y un cambio hacia un aumento en la producción de interferón-alfa, IFN- $\alpha$ <sup>227-234</sup>. La IT con veneno de himenópteros, es capaz de inducir un cambio de respuesta Th2 a una respuesta de tipo Th1, con un descenso en los niveles de citoquinas Th2 (IL4, IL-5 e IL-13)<sup>227;232;235</sup>, y con un incremento en los niveles de IFN- $\gamma$ <sup>232</sup>. Asimismo, se ha observado que este tratamiento es capaz de inducir un incremento en la producción de IL-10<sup>236</sup>, similar al de los apicultores que desarrollan una tolerancia natural, tras repetidas picaduras. La IL-10 participa de forma esencial en la regulación de las respuestas inflamatorias y ejerce una función inhibitoria sobre la proliferación y producción de citocinas, tanto de la población Th1 como Th2<sup>237</sup>.

Los estudios con IT en pacientes alérgicos con un seguimiento durante 5 años, observan que durante el primer año, se produce un incremento de los niveles de los anticuerpos IgE específicos, más intenso y sobre todo precoz, con un descenso posterior a partir del primer año, que puede incluso desaparecer<sup>238;239</sup>. Los niveles de IgG total también se elevan al inicio, descendiendo luego lentamente pero manteniéndose siempre por encima de las cifras iniciales, con títulos altos<sup>240</sup>. Primeramente aumentan los anticuerpos IgG tipo 1 y posteriormente los IgG tipo 4, siendo este incremento parejo al descenso de la IgE. En este proceso se implica a la IL-10, que parece actuar como supresora de la IgE total y específica y reguladora de la IgG<sup>228</sup>.

La elevación de la IgG4 no sólo se observa en pacientes tratados con IT, sino también en sujetos muy expuestos a picaduras que han desarrollado una tolerancia natural<sup>228</sup>. Los niveles de IgG no pueden ser empleados como factores predictivos de tolerancia a nueva picadura; sin embargo, la elevación de la IgG, especialmente de la IgG4, es un acontecimiento deseable en el conjunto de cambios producidos por la IT.

En otro estudio con un seguimiento de 4 años, revelan que en los pacientes con antecedentes de reacciones sistémicas y en los sujetos sin reacciones tras las picaduras, la IgE específica frente a abeja aumenta significativamente. Y en el grupo de sujetos con reacciones locales grandes, la IgE específica frente a *Polistes* disminuía significativamente a los largo de los 4 años<sup>241</sup>.

#### 1.5.4. Selección de pacientes con indicación de inmunoterapia

La indicación de iniciar la inmunoterapia depende de 2 factores principalmente: en primer lugar, qué reacción tendrá el paciente tras una nueva picadura y por otra parte, la probabilidad o riesgo de exposición que tendrá el paciente, de volver a ser picado de nuevo. Por eso la importancia de valorar la epidemiología, la historia natural de los pacientes y el impacto sobre su calidad de vida<sup>242</sup>. De ésta forma podremos intuir si el paciente, tras una nueva picadura, sufrirá una reacción de similares características a la anterior o si por el contrario, éstas serán superiores o inferiores en intensidad. En pacientes que han presentado una reacción local grande, alrededor del 5-10% sufrirán<sup>122;141;154</sup>, una reacción sistémica tras una picadura; si han padecido una reacción sistémica leve, con síntomas cutáneos exclusivamente, el riesgo sube al 15-30%, pero si ha experimentado una reacción sistémica grave, tiene más del 50%, hasta el 75% de probabilidad, de que se repita de nuevo<sup>129;133;143;243-245</sup>. Con lo anteriormente expuesto, entendemos que el grado de gravedad de la clínica tras una picadura, es el factor más importante para determinar el riesgo y tipo de clínica en futuras exposiciones.

Actualmente, la indicación absoluta de IT al veneno de himenóptero, son aquellos pacientes con historia clínica de reacción sistémica grave, acompañados de síntomas respiratorios (disnea) y cardiovasculares (hipotensión), (grados III y IV de Müeller), (tabla 11), y en los que se demuestre un mecanismo IgE dependiente, ya sea por pruebas cutáneas y/o determinación de IgE específica<sup>129</sup>. La IT no está indicada cuando las pruebas de hipersensibilidad inmediata son negativas, reacción no mediada por IgE, en reacciones locales grandes, o en reacciones inusuales tales como; vasculitis, nefritis, fiebre y trombocitopenia<sup>124;125;138</sup>. En niños con un alto grado de exposición y con reacciones sistémicas cutáneas repetidas, por ejemplo, hijos de apicultores, puede considerarse la inmunoterapia.

En casos de reacciones sistémicas leves, como urticaria, eritema, prurito o angioedema, sin otros síntomas acompañantes, tienen un pronóstico mejor, sobre todo en el caso de los niños, ya que se ha demostrado que en ellos sólo en el 9,2% vuelve a producirse una reacción, tras una segunda picadura. Los adultos con una reacción sistémica leve, han demostrado un bajo riesgo de reexposición, entre el 14 y el 33%, como han publicado varios grupos<sup>143;245</sup>.

## Indicación de inmunoterapia con veneno

Tipo de reacción	Pruebas diagnósticas (cutáneas y/o IgE)	Decisión de administrar IT
<b>Sistémica grave</b> (grados III y IV de Müeller) Adultos/niños con síntomas respiratorios y cardiovasculares	Positivo Negativo	Sí No
<b>Sistémica leve/moderada</b> (grados I y II de Müeller) Urticaria si hay factores de riesgo o deterioro de la calidad de vida	Positivo Negativo	Sí/No* No
<b>Reacciones locales grandes</b>	Positivo o Negativo	No
<b>Reacciones inusuales</b>	Positivo o Negativo	No

Tabla 11. Indicación de inmunoterapia con veneno. \* La inmunoterapia puede estar especialmente indicada en personas muy expuestas, con reacciones repetidas, o en aquellas en las cuales su calidad de vida puede empeorar por el miedo a sufrir una picadura. En EE.UU. se emplea a menudo la inmunoterapia en estos casos, mientras que en Europa es menos común.

Los niños con alergia a veneno de himenópteros presentan mejor pronóstico que los adultos<sup>242</sup>, en ellos no se recomienda la IT antes de los 5 años. En adultos con reacciones alérgica previas, tras una repicadura, el 37% presentará una reacción menor que la anterior, el 42% presentará la misma clínica y el 21.1% tendrán una reacción más grave<sup>79</sup>. En el caso de los menores de 16 años, que presentaron una reacción sistémica grave, tras una repicadura el 75% presentará una menor clínica y mejor respuesta sin tratamiento. De éstos, el 63% no tendrá ninguna reacción sistémica. El otro 25% restante, presentará el mismo tipo de clínica tras la repicadura<sup>79</sup>.

Pacientes en tratamiento con fármacos bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos deben suspenderlo antes de iniciar la IT<sup>83</sup>, y en aquellos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y se indique IT, es necesario reconsiderar dicho tratamiento, ya que estos fármacos pueden interferir con el metabolismo de la bradicinina, aumentando sus niveles y favorecer la presencia de reacciones sistémicas<sup>140</sup>. Está claramente definido que la IT con veneno, no debe empezarse en la mujer embarazada, pero su mantenimiento no está contraindicado en caso de embarazo<sup>246</sup>.

En personas con alto riesgo de picaduras como; apicultores, bomberos, trabajadores agrícolas, etc... se les debe ofrecer IT a aquellos que hayan experimentado una reacción anafiláctica leve o moderada reciente, y desee continuar con su actividad laboral e incluso en aquellos que han sufrido una anafilaxia grave y decidan abandonar el trabajo. Son pacientes de alto riesgo, en los que en algunos casos, es preciso emplear dosis más altas durante el mantenimiento, de 200  $\mu$ g de veneno, para lograr protección. Curiosamente, dentro de la población de apicultores, el

grado de sensibilización se considera inversamente proporcional al número de picaduras sufridas por año, aquellos apicultores que son picados al menos 50 veces por año, tienen prácticamente siempre pruebas cutáneas positivas e IgE específica in vitro, frente a dicho veneno, pero sólo una minoría experimenta reacciones anafilácticas tras una picadura<sup>92;247</sup>.

La IT con veneno se puede utilizar con seguridad y éxito, en pacientes con urticaria pigmentosa que han padecido una reacción anafiláctica grave<sup>145</sup>. La mastocitosis es un factor de riesgo de reacciones sistémicas a picaduras de himenópteros, y la inmunoterapia en estos casos, puede ser beneficiosa<sup>248</sup>, aunque no está clara su utilidad una vez finalizada la misma<sup>145</sup>.

### 1.5.5. Contraindicaciones de la Inmunoterapia

No son tan estrictas como en las enfermedades alérgicas respiratorias.

Estas contraindicaciones son:

- Padecer enfermedades inmunológicas e inmunodeficiencias severas o en tratamiento inmunosupresor.
- Enfermedades malignas.
- Trastornos psicológicos severos.
- Tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes e IECAs.
- Cardiopatía isquémica.
- Poco colaboradores o que realicen un mal cumplimiento del tratamiento.

Aunque las enfermedades autoinmunes y malignas se consideran como contraindicaciones para la inmunoterapia específica de alérgeno, se ha demostrado que la IT es segura y eficaz en pacientes con una enfermedad maligna en remisión y enfermedades autoinmunes, tales como; artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y tiroiditis autoinmune.

### 1.5.6. Selección del veneno para la inmunoterapia

Se basa en la historia clínica y en los resultados positivos de las pruebas diagnósticas frente a los diferentes venenos, identificando las especies de himenópteros implicados. La elección del veneno está clara cuando sólo se es alérgico a un veneno, pero cuando las pruebas confirman la positividad a varios venenos, la dificultad estriba en saber si existe alergia a todos los venenos, o si se trata de reactividad cruzada entre los componentes de los diferentes venenos<sup>183</sup>. La reactividad cruzada entre venenos de *Vespula*, *Dolichovespula* y *Vespa* es fuerte, pero menos entre estos tres géneros y los *Polistes*<sup>16;249;250</sup>. En vista de la relativa limitada importancia clínica de *Polistes* en Europa en los climas templados, el tratamiento con veneno de *Vespula* suele ser suficiente por sí sólo en estas áreas. En la zona del Mediterráneo, en pacientes que son positivos para los venenos de *Polistes* y *Vespula*, parece justificado que reciban ambos tipos de veneno, a menos que se pueda identificar una reactividad cruzada mediante el RAST-inhibición<sup>251</sup>. En el caso de doble positividad, tanto a abeja como a *Vespula*, se debe recurrir al RAST-inhibición, para distinguir entre reactividad cruzada o doble sensibilización<sup>252;253</sup>. La IT con ambos venenos sólo está indicada ante una doble sensibilización documentada.

Debido a la extensa reactividad cruzada entre *Vespula* y *Dolichovespula*, el tratamiento solamente con *Vespula*, sería suficiente en aquellas áreas en que no se registra *Polistes*. Igualmente los venenos de abeja y abejorro muestran una marcada reactividad cruzada y la IT solamente con veneno de abeja, también sería suficiente en la mayoría de los casos<sup>56;254</sup>, porque lo más probable es que se trate de una sensibilización primaria al veneno de abeja, aunque se han descrito casos de falta de éxito, al tratar alérgicos al abejorro con veneno de abeja<sup>56</sup>. La prevalencia de alergia al veneno del abejorro, aunque poco frecuente en la población general, ha aumentado en la última década debido a la utilización de este tipo de Himenóptero para la polinización de las plantas en los invernaderos, indicándose en trabajadores alérgicos a la picadura de estos insectos inmunoterapia con veneno de Abejorro<sup>255</sup>.



### 1.5.7. Protocolos de tratamiento

Desde la primera IT con extracto de veneno puro en 1974, los protocolos de las distintas duraciones, se han elaborado con un esfuerzo por maximizar la protección y minimizar los efectos secundarios<sup>256</sup>. El riesgo de reacción durante su aplicación, tiene que ver más con la naturaleza del veneno que del régimen utilizado<sup>257</sup>. Con veneno de abeja se producen más reacciones adversas que con el de avispa<sup>257</sup>.

El tiempo necesario para alcanzar la dosis de mantenimiento adecuada de 100 µg (equivalente aproximadamente a dos picaduras de abeja y un número mucho mayor de picaduras de *Vespula*) con protocolos lentos, es de varias semanas o meses<sup>258-260</sup>, mientras que protocolos de pauta rápida<sup>258;261-265</sup> o ultrarápida<sup>266-270</sup>, precisan varios días o sólo unas pocas horas respectivamente<sup>271;272</sup>.

La dosis inicial es de 0,01 µg a 0,1µg y se duplica aproximadamente en intervalos semanales (en protocolos convencionales, lentos) o en intervalos de 15 minutos (protocolos ultrarrápidos), hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 100µg<sup>273</sup>. Después de la inyección, los pacientes deben ser observados durante al menos 30 minutos. Ésta dosis de mantenimiento se realiza cada 4 semanas durante el primer año y cada 6 semanas en los años sucesivos e incluso cada 8 semanas a partir del tercero<sup>274</sup>, hasta finalizar el tratamiento de 5 años. Se recomiendan dosis de mantenimiento de 200µg cuando el paciente no responde, a pesar de una pauta de 100µg, al presentar reacciones sistémicas a picaduras de insectos y tras las inyecciones de la inmunoterapia con 100µg<sup>209</sup>. También se recomienda una dosis de mantenimiento de 200µg en las poblaciones expuestas como los apicultores<sup>275</sup>.

### 1.5.8. Seguridad de la inmunoterapia con veneno

Generalmente es bien tolerada. Los efectos adversos son más frecuentes que la IT con alérgenos inhalantes<sup>242</sup> y suelen ser reacciones alérgicas de tipo inmediato, principalmente cutáneas (habones, prurito), que ocurren con más frecuencia, durante la fase inicial de aumento de dosis. La administración de IT produce de media un 10% de reacciones sistémicas, de estas el 20 % son severas<sup>176;276-278</sup>, principalmente durante el periodo de incremento de dosis, entre 10 y 50µg/ml. Por esta posibilidad es necesario que la IT se realice en un medio hospitalario. Un problema menos serio, pero más frecuente, es la aparición de reacciones locales grandes, que no significa un aumento

de riesgo para una posible reacción sistémica futura. Los venenos de abeja inducen más efectos secundarios que los de avispa<sup>1</sup>, se desconoce la razón, y en general también aparecen con más frecuencia en protocolos rápidos que en los lentos. La premedicación con antihistamínicos en la fase inicial de la IT, reduce tanto las manifestaciones locales como las sistémicas. El pretratamiento con antihistamínicos debe ser prescrito 1 o 2 días antes de la IT y debe continuarse hasta la fase de mantenimiento de dosis, si ésta ha sido bien tolerada al menos tres veces<sup>277;279;280</sup>. Esta circunstancia sugiere que la premedicación inicial con antihistamínicos, podría aumentar la eficacia de la IT<sup>281;282</sup>. Si aparecen síntomas sistémicos objetivables, la dosis se reduce en una o dos concentraciones, para posteriormente ir aumentándose gradualmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento<sup>283</sup>.

Las reacciones muy graves se producen en la fase de mantenimiento de la IT, incluso en pacientes con una fase de aumento de la dosis bien tolerada<sup>284</sup>.

### 1.5.9. Duración de la inmunoterapia con veneno

Según los criterios de la EAACI<sup>276</sup>, los posibles criterios para interrumpir el tratamiento serían los siguientes:

- Duración del tratamiento entre 3-5 años.
- No haber tenido reacciones sistémicas en el curso de la IT.
- Es deseable haber podido demostrar la eficacia del tratamiento, mediante prueba de provocación o haber tolerado una picadura espontánea.
- Negativización de pruebas cutáneas y desaparición de la IgE específica.

El riesgo de padecer una reacción sistémica tras 5-6 años de IT, en pacientes con historia de reacciones sistémicas durante la administración de la IT, pruebas cutáneas persistentes y fuertemente positivas y una reacción grave previa al tratamiento, es de un 5-10%<sup>285</sup>.

### 1.5.10. Eficacia de la inmunoterapia con veneno

La inmunoterapia con veneno es muy eficaz para prevenir reacciones alérgicas sistémicas, después de una nueva picadura. El porcentaje de eficacia cuando se

administra correctamente supera el 95%<sup>176;286;287</sup>. Se han descrito reacciones tras una repicadura, en menos del 5% de pacientes que estaban recibiendo IT con veneno<sup>288</sup>, pero en estos casos, los síntomas fueron generalmente leves y menos graves que antes de la IT, indicando al menos un éxito parcial del tratamiento. Para verificar la efectividad de la IT a veneno, se acepta como estándar una reexposición bien tolerada a una picadura, espontánea o por provocación en el hospital. En estudios de pacientes que han sido expuestos a pruebas de provocación, más del 90% de pacientes en tratamiento con IT a veneno de *Vespidos*, tuvieron protección total y un 75-80% de los pacientes alérgicos al veneno de abeja. El hecho de que la cantidad de veneno inyectado por una picadura de abeja es mayor<sup>40</sup>, puede explicar esta diferencia en los resultados de la IT. El resto de pacientes desarrollaron síntomas sistémicos menores a los que habían sufrido antes del tratamiento, por lo que tenían una protección parcial, pero hay una tendencia al aumento en la gravedad de las reacciones, después de repetidas picaduras<sup>289</sup>. Cerca de la mitad de las recaídas se producen después de la primera exposición y la otra mitad tras posteriores repicaduras<sup>289</sup>.

Las recaídas pueden ocurrir hasta en un 20% de los pacientes, normalmente entre un 10-15%, tras repicaduras muchos años después del tratamiento<sup>281</sup>. Estas recaídas se producen con más frecuencia en pacientes que sufrieron reacciones anafilácticas graves antes del tratamiento, los que presentaron reacciones sistémicas durante la IT, los pacientes con alergia a las abejas y los tratados durante menos de 5 años<sup>242</sup>.

Los estudios basados en el seguimiento de pacientes sometidos a IT han demostrado que este tratamiento disminuye el riesgo de anafilaxia, incluso por debajo del riesgo descrito en la población sin antecedentes de reacciones que es del 3%<sup>128</sup>, (tabla 12 y 13 y gráfico 1).

Riesgo de reacción anafiláctica		
Historia de reacción previa	Riesgo aprox. de anafilaxia	Indicación de Inmunoterapia
Sin reacciones	3%	No
Reacción local grande	10%	No
Reacción cutánea en la infancia	10%	No
Anafilaxia a cualquier edad	50-60%	Si
Tratamiento con Inmunoterapia	2%	-

Tabla 12. Muestra el riesgo de presentar una reacción anafiláctica en diferentes supuestos. Modificado de Freeman<sup>280</sup>, 2004.

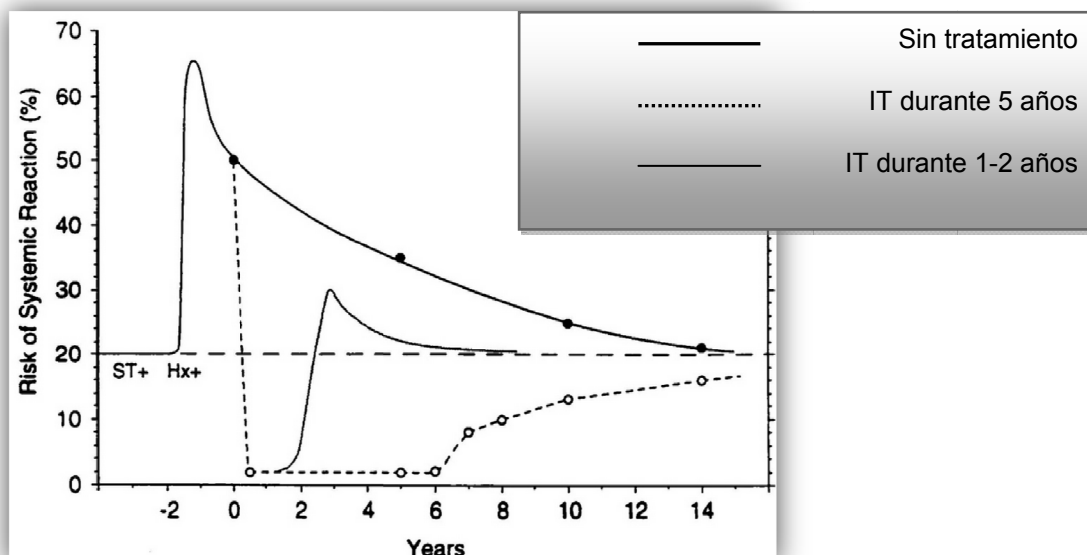


Gráfico 1. Expone el riesgo de anafilaxia en pacientes tratados y no tratados con inmunoterapia específica (Golden, 2005)<sup>128</sup>.

La IT es un tratamiento que mejora de forma significativa la calidad de vida de los pacientes<sup>291-293</sup>, siendo éste un parámetro percibido por el individuo y no tenido en cuenta en las valoraciones de eficacia de la IT.

### Riesgo de recaída después de interrumpir la inmunoterapia con veneno

#### Elevado en:

- Adultos respecto de los niños<sup>289;294;295</sup>
- Alergia a abeja respecto de Vespula<sup>289</sup>
- Reacciones más severas antes de la inmunoterapia
- Reacciones sistémicas con el pretratamiento
- Reacciones sistémicas durante las inyecciones del tratamiento o tras repicaduras<sup>50;285;296-298</sup>
- Inmunoterapia durante 3 años respecto de más de 5 años<sup>289</sup>
- Elevados niveles basales en suero de triptasa
- Mastocitosis<sup>115;145;146</sup>
- Permanencia de sensibilidad cutánea tras cesar la inmunoterapia<sup>299</sup>

#### No influye:

- Sexo
- Atopia<sup>300</sup>
- IgE específica frente al veneno al interrumpir la inmunoterapia
- IgG específica frente al veneno al interrumpir la inmunoterapia<sup>50;300</sup>

#### Menor cuando:

- Las pruebas cutáneas y la IgE específica se negativizan al interrumpir la inmunoterapia

Tabla 13. Muestra el riesgo de recaída después de interrumpir la inmunoterapia con veneno.

La mayoría de los pacientes alérgicos que experimentan una reacción sistémica o anafiláctica, después de una picadura, viven este evento de forma traumática, repercutiendo esta alteración de su salud en su calidad de vida. Aproximadamente, un

tercio de los pacientes alérgicos a veneno, presenta una repercusión negativa en su calidad de vida<sup>293</sup>, por lo que la IT, que evita reacciones sistémicas futuras, mejora esta calidad de vida. Siendo una importante razón para ofrecerla a pacientes alérgicos<sup>291</sup>.

## **1.6. Repercusión de la alergia al veneno de himenóptero**

### **1.6.1. Repercusión de la AVH en las actividades laborales**

La mayoría de los pacientes alérgicos que experimentan una reacción sistémica o anafiláctica, después de una picadura, viven este evento de forma traumática, repercutiendo esta alteración de su salud en su calidad de vida. Aproximadamente, un tercio de los pacientes alérgicos al veneno, presenta una repercusión negativa en su calidad de vida<sup>293</sup>, por lo que la IT, que evita reacciones sistémicas futuras, mejora esta calidad de vida. Siendo una importante razón para ofrecerla a pacientes alérgicos<sup>291</sup>. Además, la alergia al veneno de himenópteros, puede ocasionar en determinados colectivos de trabajadores expuestos a picaduras, repercusiones que influyen de forma negativa en el desempeño de sus tareas o funciones. El 44% de los pacientes alérgicos al veneno de himenópteros, presenta efectos negativos en su actividad laboral por este motivo.

Los efectos negativos o el impacto que la alergia al veneno de los himenópteros produce en la actividad laboral, fueron estudiados por E. Kahan et al.<sup>301</sup> donde describen que el 48.5% de los trabajadores alérgicos, que están recibiendo inmunoterapia, presentan repercusiones o efectos negativos en sus actividades laborales rutinarias<sup>302</sup>. Destacando que los trabajadores de las fuerzas armadas, serían quienes presentan mayor frecuencia de efectos negativos, seguido de los obreros (sector del transporte, la agricultura y la industria) y finalmente los trabajadores de oficinas. También produce efectos negativos el tipo de reacción, las graves, mayor que las moderadas y éstas que las leves. Tras reacciones locales grandes o sistémicas, este miedo lleva a evitar aquellas situaciones que aumentan el contacto con los insectos, como por ejemplo, las actividades en el exterior<sup>291;303</sup>.

Pérez Pimiento y col.<sup>149</sup>, en un estudio sobre frecuencia y características epidemiológicas de la alergia al veneno de avispa, en el lugar de trabajo, documentan que sólo el 18% de los pacientes con reacciones alérgicas, presentaron la reacción anafiláctica en horario laboral. El perfil de este tipo de paciente fue de una edad media

de 37.4 años, un 89% eran hombres y el 94% tenía antecedentes de atopía. Los jardineros serían el colectivo que más presenta las reacciones anafilácticas, representando el 39%, todos eran atópicos y varones, seguidos por los trabajadores de la construcción con un 17% y los conductores de vehículos con un 11%. La mayoría de las reacciones se produjeron durante la temporada de verano 61%, concretamente entre los meses de agosto y octubre, y predominaron en las zonas rurales, 56%. El 61% de ellos recibió una picadura el año anterior. Los casos que presentaron una reacción anafiláctica fuera del horario laboral, tenían una edad media de 40.6 años, la razón hombre/mujer fue de 35/45, y un 23% de estos pacientes tenían atopía.

Diferentes investigaciones en determinados colectivos como; silvicultores y agentes forestales<sup>80;84;304;305</sup>, militares o fuerzas armadas<sup>24;306</sup>, jardineros, veterinario y biólogo que trabajen en invernaderos<sup>90;254;307</sup>, descubren mayores prevalencias de alergia a veneno de himenóptero, que en la población general, debido a una mayor exposición a picaduras de estos insectos, relacionadas con el desempeño de su trabajo (tabla 14). Siendo por tanto un riesgo laboral. Los apicultores son los trabajadores con mayor exposición a abejas, presentando una prevalencia de alergia a su veneno del 51.4%<sup>136</sup>.

La prevalencia de alergia al veneno del abejorro, aunque poco frecuente en la población general, ha aumentado en la última década, debido a la utilización de éste tipo de himenóptero para la polinización de las plantas en los invernaderos. Por lo que la alergia a su veneno, es cada vez más común en empleados de invernaderos, veterinarios y biólogos que trabajan con este tipo de insecto<sup>90;254;307</sup>. Aproximadamente el 6% de los pacientes alérgicos al veneno de himenópteros, se debe al veneno del abejorro<sup>308</sup>.

#### Estudios de alergia al veneno de himenópteros en diferentes colectivos de trabajadores

Autor	País	Año	Colectivo de trabajadores
De la Torre-Morin F y cols.	España	1995	Apicultores, 51.4%
Pérez-Pimiento A y cols.	España	2007	Jardineros 39%, Construcción 17%, Transportistas 11%
Copertaro A y cols.	Italia	2006	Agentes forestales
Incorvaia C y cols.	Italia	2004	Silvicultores
Shimizu T y cols.	Japón	1995	Agentes forestales
Thong BY y cols.	Singapur	2005	Militares, 61% de todos los alérgicos
Kochuyt AM y cols.	Bélgica	1993	Trabajadores de invernaderos y biólogos
de Groot H y cols.	Holanda	1995	Trabajadores de invernaderos y biólogos
Arias Cruz A	México	2007	Veterinario y biólogos

Tabla 14. Muestra los estudios de alergia a veneno de himenópteros en diferentes colectivos de trabajadores<sup>136</sup>.

## 1.6.2. Riesgo de picaduras de himenópteros en bomberos

Los cuerpos de bomberos son un servicio público de emergencias del Estado. Éste servicio puede depender de la Comunidad Autónoma, el Ayuntamiento o la Diputación pertinente. En cada uno de ellos la legislación que les regula es diferente. Esto hace que las características de cada organización sean variables. Pero los cuerpos de bomberos existentes en España, pese a algunas diferencias, son comparables, porque las tareas desarrolladas por este colectivo son muy semejantes<sup>309;310</sup>.

La variedad de actividades que realizan los bomberos durante su trabajo es muy amplia. Entre las intervenciones que realizan se encuentra:

- Incendios urbano (viviendas, locales, oficinas), suburbanos (sótano, túneles, garajes), rurales (viviendas unifamiliares, granjas) y forestales (monte bajo, matorrales, arbolado).
- Emergencias e intervenciones con mercancías peligrosas (explosión- deflagración, fugas y vertidos, trasvase o traslado).
- Salvamentos y rescates (accidentes de vehículos, rescates en ascensores, rescate en montaña, hundimientos, rescates en interior de pozos, etc.).
- Saneamiento y consolidación de construcciones.
- Desagües (trombas de agua, roturas de tuberías, obstrucciones en la red de saneamiento, etc.).
- Acceso a locales o recintos cerrados.
- Asistencia a personas alteradas, enfermos mentales y suicidas.
- Asistencia técnica (inspección, control y asesoramiento, investigación de siniestros, valoración de situaciones de riesgo, etc.).
- Actividades de prevención (revisión de locales y edificios, gestión de hidrantes, etc.).
- Acciones divulgativas (charlas a colegios, cursos a empresas, simulacros, etc.).
- Otras actuaciones (caída de árboles, caída de objetos, etc.).
- Disponibilidad para el servicio, estar a disposición, en el parque de bomberos.
- **Retirada y control de colmenas, enjambres y nidos de himenópteros.**
- Ventilación en un incendio (realizar aberturas para permitir la evacuación de gases).
- Exploración en un incendio (realizar aberturas en paredes y techos para controlar la propagación del fuego y el desarrollo de nuevos focos de incendio).
- Extinción del incendio.
- Rescate, auxilio y evacuación de personas.
- Desplazamientos a pie (andar, correr, subir, bajar).
- Trabajo pesado (demolición, desmonte de tierras, forzar una puerta, etc.).
- Verificación, inspección y supervisión.
- Mantenimiento del parque.
- Mantenimiento y reparación de vehículos o equipos.

- Transporte y manutención de equipos.
- Prácticas de intervención (maniobras) y formación continua.
- Mantenimiento y preparación física.
- Desplazamientos en vehículos.

### Relación de los servicios desarrollados durante el año 2009:

Incendio Vivienda, Industria, Local Público	856
Incendio Garaje	17
Incendio Vehículos	300
Incendio Contenedores	718
Incendio Matorrales	400
Incendio Solares	246
Incendio Vertederos	92
Incendio Enseres Vía Pública	129
Incendios Forestales	3
Incendios Árboles	113
Incendios Bajo Rasante (Metro, Túnel...), Otros Incendios	195
<b>Todos los incendios</b>	<b>3070</b>
Saneado Edificación	429
Inspección Edificación	195
Otros Relacionados con la Edificación	141
<b>Total Edificación</b>	<b>765</b>
Agua (cortes, fugas, achiques,...)	279
Gas. Fugas	109
Rescates en Ascensor	352
Aperturas de Puerta	542
Atención a Impedidos	140
Rescate de Animales	32
Suicidas	22
Desconexión de Alarmas	46
Árboles. Cortes de Ramas y Árboles	157
Accidentes de Tráfico	119
<b>Himenópteros (Abejas, Avispas...)</b>	<b>389</b>
Caída Carteles, Farolas y Otros	220
Electricidad. Líneas y aparatos eléctricos	49
Caídas en Zanjas, Pozos,...	22
Salvamento en Medio Acuático	2
Otros Salvamentos	125
<b>Diversos</b>	<b>2605</b>
Falsas alarmas	388
Absorción de Derrames	990
MM. PP	4
Actividades Divulgativas, Información y Educación Pública	78
Actividades Preventivas, Retenes de Prevención	505
Inspección, Control, Asesoramiento, Inspecciones Varias	140
Inspección, Control, Asesoramiento, Revisión de Hidratantes	172
Inspección, Control, Asesoramiento, Verificación de Columnas Secas	22
<b>Inspección y prevención</b>	<b>2299</b>

Tabla 15. Datos extraídos de la memoria de 2009 del cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia.



El cómputo global de los servicios realizados por el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia en el año 2009, asciende a un total de 8.739 (obtenido de las memorias, año 2009, del cuerpo de bomberos, tabla 15 y gráfico 2). La retirada de colmenas, enjambre y nidos de himenópteros, representa el 4.45% del total de los servicios aproximadamente, con unas 400 intervenciones. Pero son durante los meses comprendidos entre mayo y octubre, cuando se concentra la mayor parte de esta actividad, realizándose este tipo de misiones a diario.

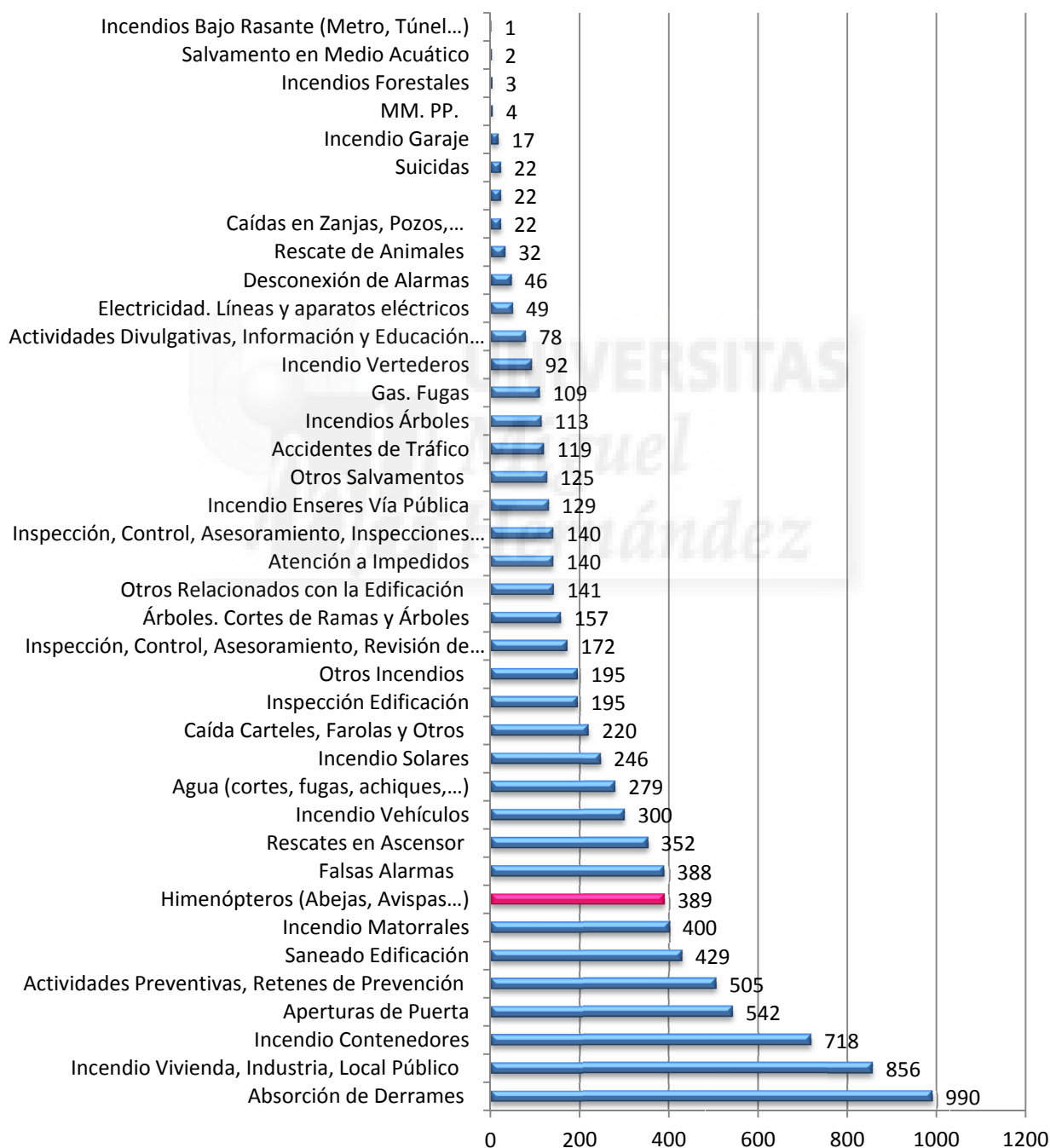


Gráfico 2. Muestra los diferentes avisos o servicios de los bomberos.

### 1.6.3. Servicios relacionados con himenópteros

Uno de los servicios que tradicionalmente viene realizando el cuerpo de bomberos, es el tratamiento de himenópteros, manipulación, traslado de colonias de abejas y retirada de nidos de avispas principalmente. Servicios que se realizan por la propia peculiaridad de la ciudad de Valencia, abierta a la huerta, con una importante riqueza floral y con un clima mediterráneo benigno. En primavera las colonias se dividen para poder sobrevivir, creando los enjambres, que constituirán nuevas colonias independientes, resultando la aparición de los mismos en los lugares más inverosímiles de la ciudad, dando lugar este hecho a alarma social. Además de las complicaciones que pueden ocasionar a los ciudadanos ante posibles picaduras, especialmente para los niños, ancianos y las personas alérgicas. Es ahí donde los bomberos actúan en el control y traslado de estos enjambres, así como de las colonias establecidas, que pueden aparecer cerca de las viviendas, incluso dentro de las mismas. No es una actuación anecdótica la que se desarrolla a lo largo del año, y además, son servicios complejos, en los que se debe poner a prueba la destreza de los bomberos, su ingenio y paciencia (figura 27, 28 y 29).



Figura 27. Varias fotos que muestran multitud de enjambres estacionales en diferentes lugares.



Figura 28. Bomberos de la ciudad de Valencia realizando un servicio de himenópteros en el tejado de un edificio.

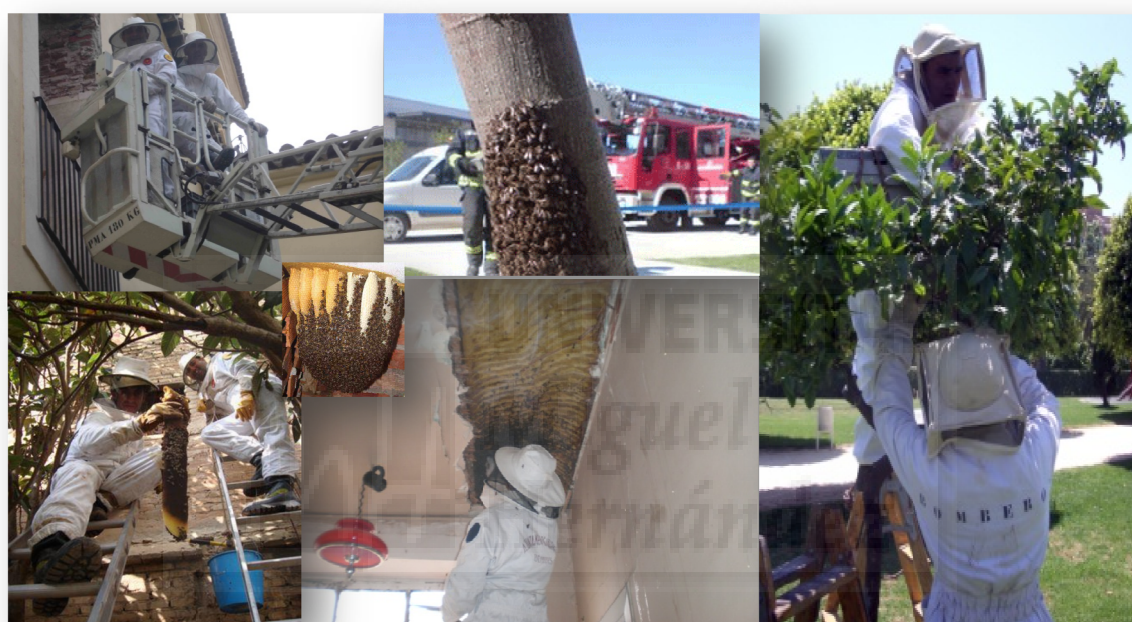


Figura 29. Bomberos de la ciudad de Valencia retirando colmenas en viviendas y la vía urbana.

#### 1.6.4. Riesgo de picaduras de himenópteros en el Cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia

Las colmenas y los nidos suelen situarse en la mayoría de los casos en las viviendas y en la vía pública, y generalmente requieren la actuación e intervención de los bomberos (gráfico 3).

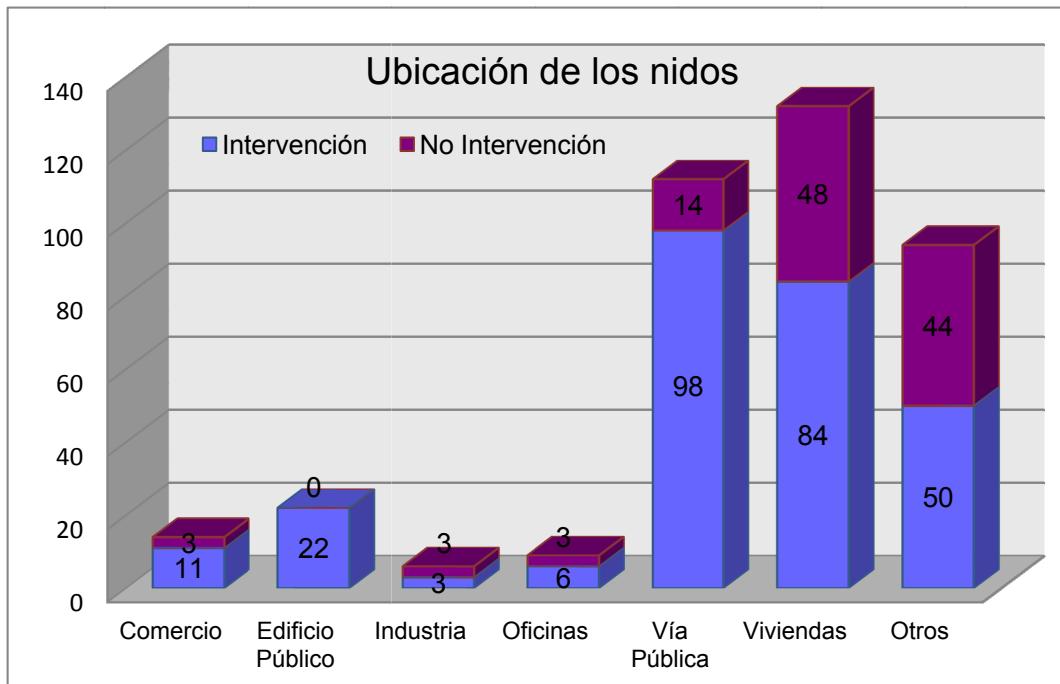


Gráfico 3. Localización de las colmenas, enjambres y nidos.

Este tipo de actuaciones suele realizarse entre los meses de abril y septiembre, pero es en el mes de mayo donde se realizan prácticamente la mitad de los servicios relacionados con himenópteros (gráfico 4).

### Intervenciones por mes

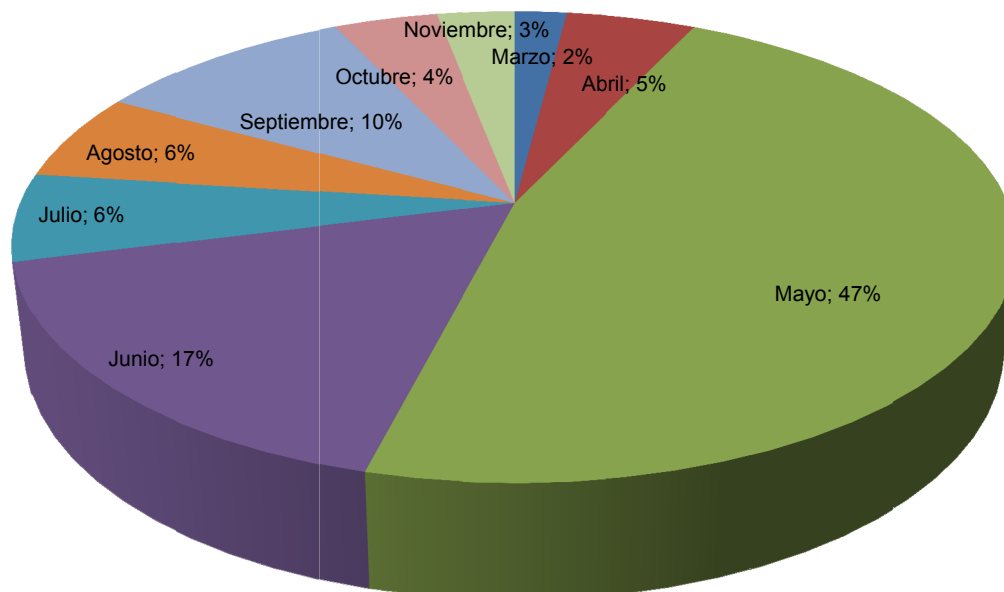


Gráfico 4. Frecuencia de servicios o intervenciones por mes.

En el 88% de los servicios realizados, el tipo de himenóptero implicado es la abeja (gráfico 5).

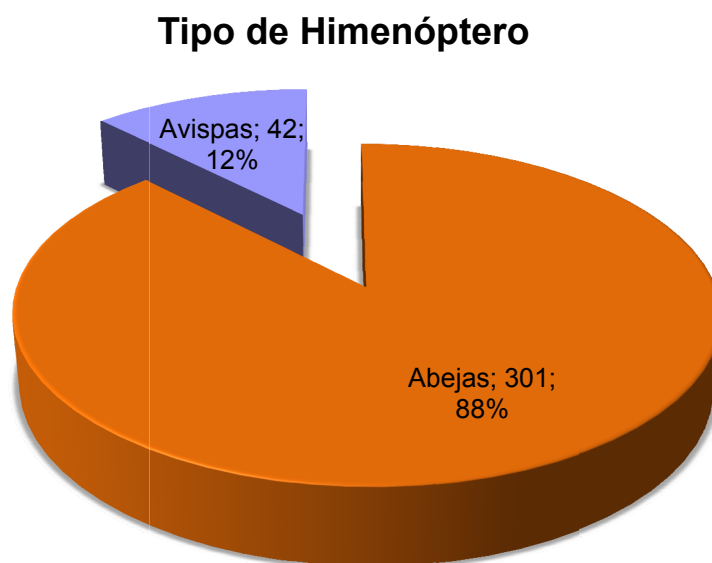


Gráfico 5. Frecuencia de los himenópteros.

Los tipos de servicios más frecuentes suelen ser inspecciones de lugares, por llamadas de particulares, donde aparecen himenópteros, seguidos de la retirada de enjambres y colmenas (gráfico 6). El parque de bomberos que realiza mayor actividad relacionada con himenópteros es el parque central, el más grande (gráfico 7).

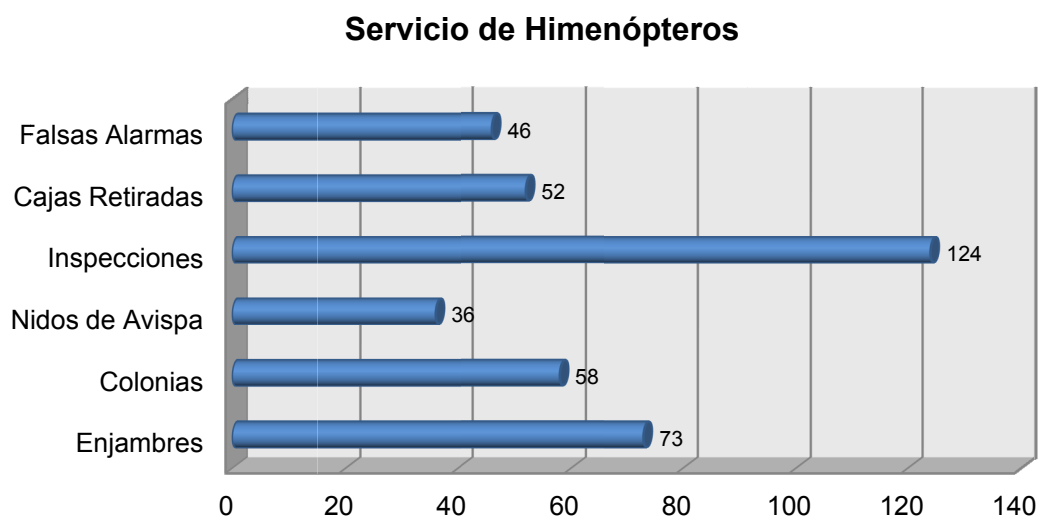


Gráfico 6. Tipos de servicios de himenópteros.

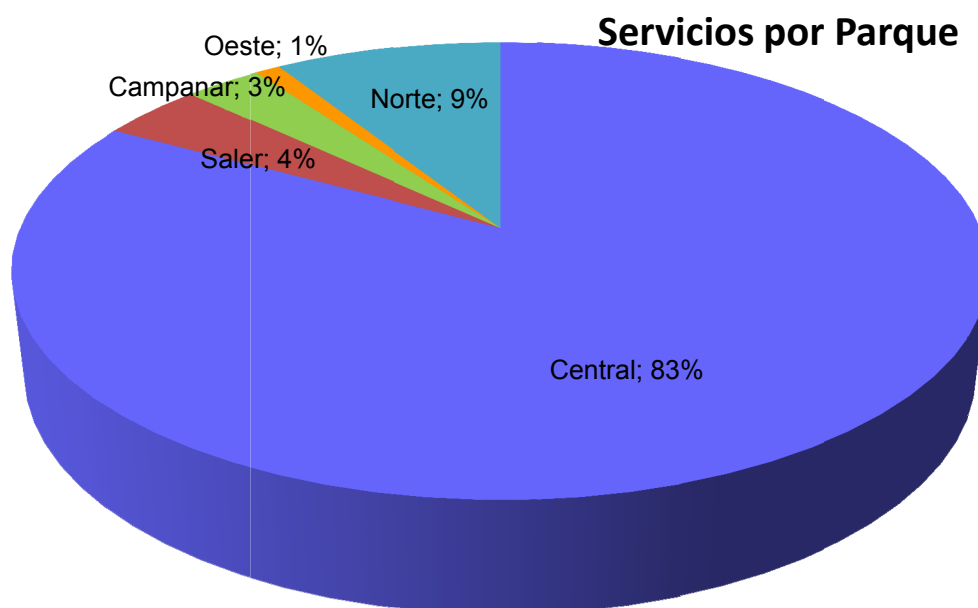


Gráfico 7. Servicios realizados por parque.

En 2009 y 2010 se realizaron un total de 389 y 242 intervenciones relacionadas con himenópteros respectivamente (tabla 16).

Intervenciones relacionadas con himenópteros		
	Año 2009	Año 2010
Retirada de enjambres	73	46
Retirada de colonias	58	36
Retirada de nidos de avispas	36	22
Inspecciones	124	78
Cajas de himenópteros retiradas	52	32
Falsas alarmas	46	28
<b>Total de intervenciones</b>	<b>389</b>	<b>242</b>

Tabla 16. Intervenciones de himenópteros realizadas durante los años 2009 y 2010.

El cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia, sufre una mayor exposición a los himenópteros, aumentando la frecuencia a ser picados y por consiguiente a desarrollar una alergia al veneno de estos insectos, lo que entraña un riesgo importante para su salud. Como ha sucedido en numerosas ocasiones con reacciones sistémicas y anafilácticas.

Atendiendo a la Ley de Prevención de Riesgos Laborales y con el fin de velar por la seguridad y salud de los trabajadores, creemos necesario que es importante evaluar este riesgo, desarrollando en primer lugar un estudio descriptivo de las características clínico-epidemiológicas, de las reacciones a picaduras de himenópteros en este colectivo.

La retirada de nidos, enjambres o colmenas de himenópteros, tanto en nuestro país, como en la mayoría de países, suele ser competencia de los equipos de emergencias, principalmente de los cuerpos de bomberos. En nuestro país podemos encontrar que en la ciudad de Madrid, el cuerpo de bomberos retira también más de 400 nidos y enjambres al año y en el País vasco se realizan unas 160 intervenciones relacionadas con himenópteros por año. Una demostración de que en otros países los cuerpos de bomberos también intervienen en la retirada de nidos y enjambres de insectos, es que el 15 de abril de 2006, un bombero murió tras sufrir 50 picaduras de abejas, al acudir a retirar una colmena de abejas en una zona de la ciudad de Granada (Nicaragua). Éste sería el primer caso documentado, de la muerte de un bombero interviniendo en un servicio de himenópteros.

### **1.6.5. Protocolo de actuación en los servicios de himenópteros**

Las actuaciones relacionadas con himenópteros, siguen un protocolo riguroso y establecido, donde se despliega un dispositivo elaborado en cada ocasión, con los medios humanos y materiales necesarios, en función de las condiciones presentes y que precisa frecuentemente la colaboración de otras entidades como pueden ser principalmente; la comunidad de vecinos, particulares, la policía y un apicultor concertado, en el caso de que el himenóptero implicado sea la abeja, al que se le lleva la colmena una vez recogida.

Hay diferencias en la ejecución de las intervenciones, en función de si se trata de nidos de avispas o colmenas y enjambres en el caso de abejas.

Generalmente, tras la llamada al cuerpo de bomberos de un particular, la comunidad o la policía, referente a la existencia de un nido de himenópteros en una zona de la ciudad, los bomberos se dirigen al lugar a realizar una primera inspección y valoración. En primer lugar determinan si es una situación urgente, que suelo ser lo más frecuente, o bien corresponde a una emergencia y por tanto hay que retirar el nido inmediatamente. En el primer caso, adoptan unas medidas preventivas, señalizando el área implicada y proporcionando una serie de instrucciones a los vecinos, como cerrar las ventanas, no encender las luces por la noche, porque las abejas podrían creer que ya es de día y aumentarían su actividad, etc...

Ocasionalmente se opta por esperar en aquellos casos en los que por la ubicación, no interfieren excesivamente con los ciudadanos, no está cerca de instituciones como colegios o centros de ocio, o bien en el caso de que sea un enjambre provisional, con una duración generalmente corta de menos de dos o tres días. Estos

enjambres provisionales, con un tamaño variable, son una acumulación de abejas, sin panales, larvas o zonas de cría, miel y polen. Estos enjambres se producen al emigrar parte de las abejas de una colmena, con la finalidad de buscar una nueva ubicación donde desarrollar una colonia. Estos enjambres son provisionales, porque las abejas pueden vivir dos días con las provisiones almacenadas en su buche, a la espera de encontrar un asiento para el anidamiento definitivo. En estas situaciones las abejas no se muestran muy hostiles, al no tener que defender la colmena, ya que se encuentran en una situación transitoria.

Por este motivo la mayoría de las intervenciones se deben a la retirada de colmenas estacionarias, generalmente grandes y a nidos de avispa. Las colmenas suelen situarse en los falsos techos de las viviendas, debajo de las tejas, huecos de paredes y otros lugares donde habitualmente hay un hueco pequeño de entrada y una cámara mayor en el interior, donde fabricar los panales, las zonas de cría y el almacenamiento de miel y polen.

En el caso de las abejas, si se determina la recogida de una colmena en una vivienda o edificio, se solicita una autorización al propietario, a la comunidad de vecinos y a la policía, por la necesidad de romper parte de la pared o techo, para acceder a la colmena y poder retirarla (figura 30).



Figura 30. Recogida de una colmena en un edificio que implica romper el techo y recogida de un enjambre en un parque público.



Finalmente cuando se determina la retirada de la colmena, los bomberos equipados con los equipos de protección individual, que se componen de un traje de apicultor y varios tipos de guantes, tanto para la retirada de las abejas como de la miel, una caja de apicultura donde agrupar a las abejas, un ahumadero, vinagre y otros medios como una escalera mecánica, arnes de seguridad, grúas etc...(figura 30 y 31).



Figura 31. Bomberos de la ciudad de Valencia procediendo a la retirada de enjambres, colmenas y nidos de himenópteros, en diferentes edificios con sus medidas de protección.

El mejor momento para la retirada de la colmena es el atardecer, con el objetivo de finalizar por la noche, momento en el que tanto las abejas como las avispas están todas en la colmena, están menos activas y agresivas y pueden recogerse todas al mismo tiempo. Los inconvenientes de realizar esta actividad por la mañana, por la tarde o los días nublados, son que en esos momentos, sobre todo por la mañana, los insectos están más reactivos y se muestran más agresivos, dificultando la tarea de recogida. También en esos momentos del día, las avispas y abejas exploradoras, están fuera del nido y podrían regresar después de haber retirado la colmena, volviendo a anidar, creando una nueva colmena.

En el caso de las abejas, en primer lugar se sondea la posible extensión y amplitud de la colmena mediante una cámara de infrarrojos (figura 32), que al ser sensible al calor, detecta las zonas de actividad detrás de las paredes. Los bomberos emplean este tipo de cámaras en rescates de personas, en lugares con mucho humo y mala visibilidad. Seguidamente golpean y realizan unas perforaciones en las paredes o falsos techos para ubicar el panal y calcular su extensión detrás de la pared o en el techo (figura 33). Posteriormente se decide realizar una abertura suficiente, en función

del tamaño de la colmena y se procede a la retirada progresiva y meticulosa de los panales en primer lugar, que poseen las larvas de abejas, la miel y el polen. Se retira la miel con un guante especial por la viscosidad, y los panales con las larvas se introducen en las cajas de apicultura. Cuando se entra en la cámara donde está la colmena se emplea un ahumadero, que desprende un humo aromático que repele a las abejas.

Las abejas son consideradas animales protegidos y por ello está prohibido agredirlas o matarlas, debiendo ser entregadas en cajas a un apicultor.



Figura 32. Se muestra una cámara de infrarrojos o térmica (sensible al calor), que detecta zonas de actividad, presencia de himenópteros, detrás de las paredes.



Figura 33. Retirada de una colmena por el cuerpo de bomberos en el techo de una vivienda.

En el caso de las avispas, al no considerarse animal protegido, la retirada de los nidos se produce de forma distinta. Los nidos de avispas, generalmente no son tan grandes como las colmenas, suelen estar más visibles, teniendo mayor accesibilidad a los mismos. También se actúa al atardecer. Se recogen los nidos y se introducen en unas bolsas, se cierran y se aplica un insecticida, a la espera de la muerte de los insectos. Antiguamente se rociaban con gasoil, con la finalidad de impedirles el vuelo y producirles la muerte por asfixia.

Las picaduras que sufren los bomberos, pueden producirse en cualquier momento durante la operación de retirada de la colmena, pero suelen darse con mayor frecuencia en el momento inicial de la entrada en la ubicación de la colmena y durante el transporte, porque las cajas de apicultura poseen aberturas para la entrada y salida de las abejas. Las picaduras se producen a pesar de llevar el traje de apicultor y guantes, por algún hueco del traje, introduciéndose dentro de la ropa o cuando se quitan el traje. Los himenópteros suelen picar sólo en legítima defensa y atacan cuando perciben una amenaza potencial<sup>129</sup>.

### 1.6.6. Anidaciones en los distritos de la ciudad de Valencia



Figura 34. Mapa de la ciudad de Valencia con el número de intervenciones de himenópteros por distrito, en el año 2009.

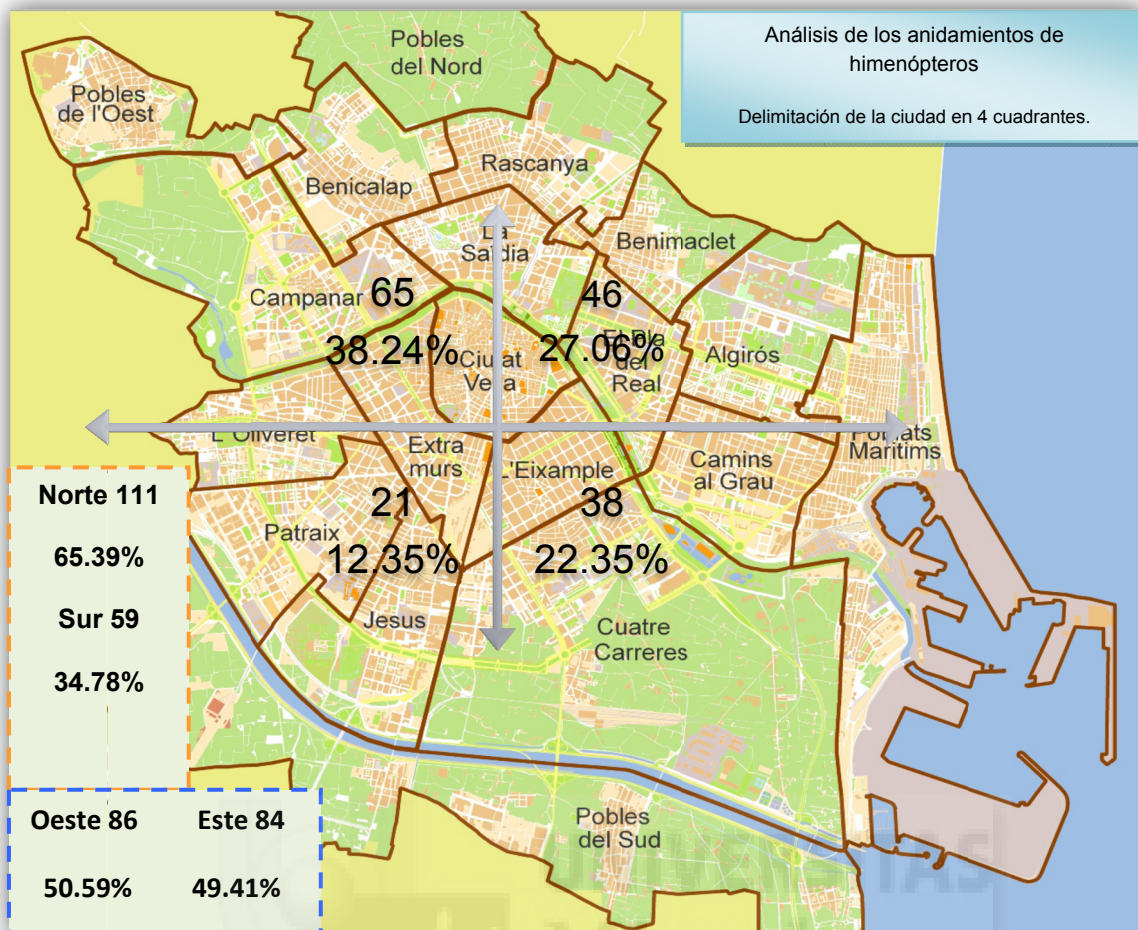


Figura 35. Mapa de la ciudad de Valencia dividido en 4 cuadrantes, con el número de intervenciones de himenópteros en el año 2009.

Dividendo la ciudad de Valencia en cuatro cuadrantes iguales, mediante un eje horizontal y otro vertical, se observa que en el cuadrante noroeste es donde se producen el mayor número de anidamientos de himenópteros, con un total de 65 nidos, representando el 38.24% del total. El cuadrante con menor número de enjambres es el suroeste, con un total de 21, constituyendo el 12.35%. Los cuadrantes noreste y sureste tienen un número similar de nidos, 46 (27.06%) y 38 (22.35%) respectivamente. Diferenciando entre una zona norte y otra sur, encontramos que en la zona norte se producen casi el doble de anidamientos que en la zona sur, concretamente 111 nidos (65.37%), comparado con los 59 (34.78%) de la zona sur. Esta diferencia no la encontramos al comparar la zona este con la oeste, donde el resultado es equivalente con 84 (49.41%) en el primer caso y 86 (50.59%) en el segundo.

La conclusión que podemos obtener, analizando el mapa de esta forma, sería que los anidamientos se producen en un porcentaje mayor, concretamente con el doble de frecuencia en la zona norte, predominando en el cuadrante noroeste, que en la mitad inferior de la ciudad.



Figura 36. Mapa de la ciudad de Valencia sectorizado mediante anillos crecientes.

En este segundo mapa, la ciudad de Valencia se sectoriza mediante anillos crecientes. La numeración que vemos hacia abajo representa los nidos o enjambres que hay en cada sector. En el primer tramo hay 8 nidos, en el segundo 32, en el tercero 78 y en el cuarto 52. La numeración de la derecha representa el sumatorio de los nidos de cada sector a medida que aumenta el área. Analizando el mapa de esta forma encontramos que el incremento de los nidos no es proporcional con respecto al incremento del área a partir del tercer anillo, siendo mayor la diferencia en el cuarto sector, donde pese al mayor aumento del área, disminuyen los anidamientos. Primero se objetiva un incremento 4 veces mayor, al pasar de 8 nidos a 32. Pero del segundo al tercer tramo, el aumento es ligeramente superior al doble, cuando el área ha tenido un incremento mucho mayor. Finalmente entre el tercer y el cuarto tramo, se produce una disminución en el número de nidos, rompiendo la tendencia creciente proporcionada y armonizada por el aumento del área. Este hecho podría explicarse porque a medida que nos alejamos del centro urbano, comienzan a aparecer zonas menos densamente pobladas, con zonas de huerta y solares sin construcción, donde a pesar de existir anidamientos no suelen afectar a los ciudadanos y se solicita con menor frecuencia la retirada de los mismos por parte de los bomberos.

## 1.7. Validez y seguridad de un estudio

La medicina es una ciencia de probabilidades y un arte de manejar la incertidumbre. Dicha incertidumbre se extiende no sólo a las actividades preventivas, terapéuticas y pronósticas sino también a las diagnósticas. Cuando existen varias hipótesis diagnósticas, en este caso ser alérgico al veneno de himenópteros o no serlo, se realizarán las pruebas complementarias (IDR e IgE), que tratarán de aclarar las dudas existentes, que en nuestro caso sería la confirmación de la alergia. Es evidente que una buena prueba diagnóstica es la que ofrece resultados positivos en enfermos y negativos en sanos. Por lo tanto, las condiciones que deben ser exigidas a un test son:

**Validez:** es el grado en que un test mide lo que se supone que debe medir. La sensibilidad y la especificidad de un test son medidas de su validez. La sensibilidad es la capacidad del test para detectar la enfermedad y la especificidad la capacidad para detectar a los sanos. **Reproductividad:** es la capacidad del test para ofrecer los mismos resultados cuando se repite su aplicación en circunstancias similares. La variabilidad biológica del hecho observado, la introducida por el propio observador y la derivada del propio test, determinan su reproductividad. **Seguridad:** viene determinada por el valor predictivo de un resultado positivo o negativo. Esta probabilidad está muy influenciada por la prevalencia de la patología. La prevalencia es un factor determinante en los valores predictivos de un test. Valor predictivo positivo es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. Valor predictivo negativo es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.

Para no depender de la prevalencia de la enfermedad podemos utilizar la razón de verosimilitudes, razón de probabilidad, o cociente de probabilidades, que miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad. Calculan la probabilidad postprueba.





***Justificación, Hipótesis de  
Trabajo y Objetivos***

---



## 2. Justificación, Hipótesis y Objetivos

---

### 2.1. Justificación

Multitud de estudios en diferentes países sobre la alergia al veneno de himenópteros, descubren mayores prevalencias de este tipo de alergia, que en la población general, en determinados colectivos como; apicultores, silvicultores, agentes forestales, jardineros, militares, veterinarios y biólogos, debido a una mayor exposición a sus picaduras, relacionadas con el desempeño de su trabajo.

En un estudio<sup>149</sup> documentan que el 18% de las reacciones anafilácticas por alergia al veneno de los himenópteros, se produce en horario laboral.

Con estos datos y sabiendo que el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia, realiza más de 300 intervenciones relacionadas con himenópteros al año, que ocasionó un total de 107 picaduras de himenópteros en el año 2008, año previo al estudio, y que requirió que un 15% de los bomberos acudiera a un centro sanitario para tratarse la reacción tras una picadura, consideramos que este aumento de exposición, se correlaciona con un aumento de la prevalencia de la alergia a himenópteros en este colectivo, riesgo que hasta ahora no se ha tenido en cuenta.

Según la Ley de Prevención de Riesgos Laborales 31/1995 de 8 de Noviembre (B. O. E. de 10 de Noviembre de 1995) edición actualizada de Abril de 2007, el artículo 40.2 de la Constitución Española *“encomienda a los poderes Públicos, como uno de los principios rectores de la política social y económica, velar por la seguridad e higiene en el trabajo”*. Este mandato constitucional conlleva la necesidad de desarrollar una política de protección de la salud de los trabajadores, mediante la prevención de los riesgos derivados de su trabajo y encuentra en la presente Ley su pilar fundamental. En la misma se configura el marco general en el que habrán de desarrollarse las distintas acciones preventivas, en coherencia con las decisiones de la Unión Europea, que ha expresado su ambición de mejorar progresivamente las condiciones del trabajo.

Atendiendo a la Ley de prevención de riesgos laborales, decidimos realizar este estudio, con la finalidad de evaluar el riesgo de la AVH en el colectivo de trabajadores del cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia.

## 2.2. Hipótesis de trabajo

La mayor exposición a picaduras de himenópteros, en el colectivo de bomberos de la ciudad de Valencia, causado por su trabajo, debe producir una mayor prevalencia de alergia a estos insectos. Siendo un riesgo propio de su trabajo.

## 2.3. Objetivos

### 2.3.1. Objetivo principal

- ✓ Proporcionar una protección integral al cuerpo de bomberos, modificando el protocolo de vigilancia de la salud, al realizar screening de trabajadores sensibles al veneno de himenópteros.

### 2.3.2. Objetivos secundarios

- Descripción de las características clínico-epidemiológicas, de las picaduras de himenópteros en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia.
- Demostrar que el cuerpo de bomberos, como colectivo de trabajadores, presenta un riesgo mayor, que la población general, de sufrir picaduras y por este motivo presentar mayor probabilidad de desarrollar alergia al veneno de himenópteros<sup>80;84;304;305</sup>.
- Conocer la prevalencia de AVH en los bomberos de la ciudad de Valencia.
- Demostrar que las picaduras de himenópteros son un riesgo más dentro de la profesión de bomberos, por presentar una mayor exposición que la población general y otros colectivos de riesgo.
- Diseñar un cuestionario con alta sensibilidad y especificidad, para seleccionar trabajadores con alergia al veneno de himenópteros (AVH).

## **2.4. Aplicabilidad y utilidad de los resultados**

Cuando se evalúa la exposición a picaduras de himenópteros en los trabajadores de riesgo, en este caso los bomberos de la ciudad de Valencia y en general a todos los bomberos del panorama nacional, podemos saber en qué trabajadores es necesario realizar las pruebas diagnósticas de alergia a picaduras de himenópteros, por su sensibilidad, y prevenir posibles reacciones alérgicas graves que puedan comprometer su vida.

Se puede aplicar o resultaría útil para trabajadores de otros oficios (jardineros, fuerzas armadas, agricultores, técnicos forestales, transportistas, albañiles, recogedores de basura y actividades que se desarrollan en el campo o al aire libre, como algunos deportes, etc.), que también se exponen con mayor frecuencia a picaduras de himenópteros.





# ***Material y Métodos***

---

## 3. Material y Métodos

### 3.1. Diseño del estudio

Tras una exhaustiva investigación sobre las preguntas más frecuentemente empleadas, para evaluar la clínica de las personas que han sufrido una picadura de himenóptero, se configura un cuestionario (anexo 1), similar a otros estudios<sup>58</sup>, con el objetivo de que, recogiendo el mayor número de datos, se pueda discriminar con una alta sensibilidad, a trabajadores que por sus antecedentes de reacciones a picaduras, junto con sus antecedentes personales y su frecuencia de exposición a futuras picaduras, debería realizarse las pruebas diagnósticas de confirmación sobre la alergia a veneno de himenópteros.

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y transversal, en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia, integrado, en la fecha de realización del estudio, por un total de 413 efectivos.

### 3.2. Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión: todos aquellos bomberos operativos, que realicen la totalidad de actividades de sus funciones, sin ninguna restricción, sin ninguna patología ni antecedente médico cardiovascular, respiratorio u otra enfermedad de interés, que hayan cumplimentado el cuestionario y acepten realizarse las pruebas diagnósticas en caso de ser seleccionados en uno u otro grupo, y además que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión: trabajadores que no realicen actividades fuera del parque de bomberos, por dedicarse a tareas de mantenimiento y control de los equipos u otras actividades de gestión y administrativas. Bomberos con antecedentes médicos o con alguna limitación o incapacidad parcial de sus actividades y bomberos pendientes de jubilarse.

### 3.3. Variables analizadas

Las variables analizadas son las siguientes:

- Edad: esta variable cuantitativa se ha codificado en años.
- Dónde vive: variable cualitativa ordinal, codificada en:

Ciudad >10.000 habitantes. Ciudad <10.000 habitantes. Zona rural

- Familiar de apicultor: variable cualitativa dicotómica, codificada en: Si o No.
- Trabajos anteriores: esta variable cualitativa recoge los trabajos realizados por el trabajador, antes de ser bombero. Codificada según las siguientes categorías: Agricultor, Jardinero, Militar, Albañil, Apicultor, Transportista, Soldador, Topógrafo, Agente forestal, Administrativo, Socorrista.
- Riesgo de exposición: esta variable cualitativa ordinal, se codifica del siguiente modo: Una picadura al año. Una picadura al mes. Una picadura a la semana.
- Nº de picaduras al año: variable cualitativa ordinal codificada en: Una picadura al año. Entre 1 y 5 picaduras al año. Más de 5 picaduras al año.
- Nº de picaduras simultáneas: esta variable cualitativa ordinal recoge si alguna vez el trabajador ha recibido más de una picadura al año: Una picadura. Entre 2 y 5 picaduras. Más de 5 picaduras.
- Localización de la picadura: zona del cuerpo donde se recibe la picadura. Variable cualitativa codificada en estas categorías: Cabeza, Cuello, Extremidad superior, Extremidad inferior.
- Época del año: estación del año en la que recibe picaduras con mayor frecuencia. Variable cualitativa codificada por estaciones: Invierno, Primavera, Verano, Otoño, Indiferente.
- Insecto que le pica: variable cualitativa codifica en: Avispa, Abeja o Ambas.
- Zona geográfica: lugar donde se suelen producir las picaduras. Variable cualitativa codificada en las siguientes categorías: Línea de costa, Centro urbano, Zona rural, Casa aislada, Urbanización, Parque urbano, Bosque o Campo.
- Tiempo en aparecer la clínica: tiempo desde que se recibe la picadura hasta que aparecen los primeros síntomas. Variable cualitativa ordinal codificada por tiempos: Menos de una hora, Entre una y 6 horas, Entre 6y 24 horas o Más de 24 horas.
- Tipo de reacción tras la picadura: manifestaciones clínicas tras la picadura. Variable cualitativa codificada según las siguientes categorías: Habón, Reacción

local grande > 10cm, Reacción sistémica, Shock, Edema de cara, lengua y labios o Disnea.

- Tiempo de resolución: tiempo en el que se resuelve la clínica. Variable cuantitativa ordinal codificada del siguiente modo: Menos de 24 horas, Entre 24 y 48 horas o Más de 48 horas.
- RLG antes de reacciones sistémicas: pretende descubrir si antes de sufrir reacciones sistémicas se habían experimentado RLG. Variable cualitativa dicotómica codificada en: Si o No.
- Tratamiento recibido: tratamiento que se recibe tras la picadura o acudir a un nivel asistencial. Variable cualitativa codificada en las siguientes categorías: Ninguno, Local, Médico de atención primaria, SAMU y Hospital.
- Antecedentes alérgicos: esta variable recoge varios tipos de alergia como; bronquitis asmáticas, rinitis alérgica perenne, alergia a medicamentos, alimentos, dermatitis alérgica, fiebre del heno, alergia al polen (se englobarán juntos) y a los ácaros del polvo. Se codifica como variable cualitativa dicotómica del siguiente modo: Si o No.

### 3.4. Intervención

El estudio se inicia en primer lugar, exponiendo pósteres informativos (anexo 2), en cada uno de los 6 parques de bomberos, donde se distribuyen a los trabajadores, para que éstos conocieran los objetivos, la metodología y el propósito del estudio.

Posteriormente se distribuye el cuestionario a toda la plantilla de bomberos, a través de los jefes de bomberos de los diferentes parques de bomberos, obteniendo respuesta de 385 trabajadores (93.22% de la plantilla), de los que sólo 3 son mujeres. En la mitad de los casos se realizó además una entrevista personal por parte del médico, con el objetivo de mejorar la cumplimentación del mismo. Principalmente se revisan el grupo de casos más graves. Un total de 14 bomberos (16.47%), sobreestimaron la clínica que manifestaron cuando les picó un himenóptero. Éste hecho se debe principalmente, como reflejan otros estudios<sup>85</sup> a que los cuestionarios auto-cumplimentados, tienden a sobrevalorar la clínica que experimentan los pacientes tras una picadura de himenóptero, magnificando los datos en comparación con los cuestionarios completados con la ayuda de un médico. Los cuestionarios empleados en este tipo de estudios, sirven y suelen utilizarse como una herramienta de screening, en

estudios epidemiológicos y se caracterizan por una mayor sensibilidad que especificidad.

En este momento se realizaron 2 grupos, el grupo de casos (aquellos que el cuestionario intuye que pueden ser alérgicos) y un grupo control, seleccionado al azar con el resto de trabajadores que no son casos.

Los resultados de los cuestionarios respondidos se introdujeron en una tabla de Excel y posteriormente se importaron para su análisis, mediante el programa SPSS para Windows, versión 19.0.

Nuestro estudio pretendía incluir a toda la plantilla del cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia, que está compuesta por los 413 bomberos con riesgo de exposición a picaduras de himenópteros. De esta población se seleccionaron y estudiaron a los bomberos que decidieron participar (por consentimiento expreso) voluntariamente en el estudio, concretamente 385; 25 bomberos no participaron por estar de baja y los otros 3 restantes decidieron no participar por motivos no relacionados con el estudio. El estudio tuvo una duración de 18 meses.

En principio no detectamos limitaciones en este estudio, pues consta de unos apartados bien esquematizados, estructurados y escalonados, que transcurren por distintos niveles, recogiendo la información y analizándola progresivamente, conforme se van realizando los procedimientos.

En cuanto a los posibles sesgos que podíamos encontrar en el estudio, destacan los sesgos de información o mala clasificación, por que los cuestionarios o registros son incorrectos, que sucedió en 14 casos, que al haber sido previsto por la literatura, se revisaron los casos más dudosos en dos ocasiones, y además los trabajadores pueden olvidar, produciendo un sesgo de recuerdo, a algún aspecto concreto. Los estudios descriptivos son proclives a este tipo de sesgos, por ello con la finalidad de minimizarlos, se realizó una vigilancia especial de este tipo de sesgos, mediante la realización de una entrevista individualizada por parte del médico, donde se detectó la mala clasificación de estos 14 casos y se corrigió.

Una vez concluida la primera fase del estudio "*Descripción de las características clínico-epidemiológicas de la alergia al veneno de himenópteros en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia*", que es un estudio observacional descriptivo, transversal y prospectivo, iniciamos la segunda fase que consiste en descubrir la prevalencia de alergia al veneno de himenópteros en este colectivo, siendo un estudio



analítico de casos y controles. Para ello es necesario someter a los trabajadores a las pruebas diagnósticas de confirmación de alergia.

Estas pruebas consisten en:

- ▲ Pruebas de intradermorreacción.
- ▲ Detección de IgE específica frente a los 3 venenos.

Con la finalidad de discriminar a quienes se les realizan las pruebas, de la forma más eficiente y evitar la realización de pruebas innecesarias, utilizamos la siguiente estrategia: del total de bomberos que aceptan participar en el estudio y contestan el cuestionario o encuesta, 385 en total, se selecciona el grupo de casos, en función de la clínica o reacciones que han presentado tras recibir una picadura de un himenóptero. Este grupo lo configuran aquellos individuos que contestaron haber experimentado reacciones adversas como: eritema y edema mayor de 10cm, urticaria generalizada, angioedema, hipotensión, disnea, pérdida de consciencia o shock. Es decir, reacciones locales grandes o reacciones sistémicas leves, con sólo manifestaciones cutáneas, o graves. Atendiendo a la clasificación de Müller. Asimismo incluimos aquellos trabajadores que han acudido a un nivel asistencial, debido a la gravedad de la clínica. Finalmente obtenemos un total de 76 individuos en el grupo de casos. Para obtener un grupo control, representativo, realizamos una selección al azar, del resto de bomberos obteniendo un total de 102 bomberos. Éste grupo representa el grupo control, que se diferencia únicamente del grupo de casos, en que no experimentan reacciones exageradas después de una picadura de himenópteros y nos servirá de referencia para comparar los resultados en el grupo de casos.

Ambos grupos se someterán a la realización de las pruebas diagnósticas de la alergia al veneno de himenóptero. Antes de efectuar a los trabajadores las pruebas diagnósticas se les hizo firmar 2 consentimientos informados, (anexo 6 y 7), tras proporcionales una charla informativa de los objetivos y posibles riesgos del estudio. Este formulario lo cumplimentaron todos los bomberos.

Estas pruebas consisten en la detección de IgE específica para los diferentes venenos de himenóptero, en este caso para las familias de *Apis mellifera*, *Vespula* y *Polistes*. Estas pruebas se realizarán tanto en la piel, pruebas intradermorreacción como en la sangre, detección de IgE específica. Se diseña una hoja de papel milimetrado donde se realizarán las lecturas de las intradermorreacciones (anexo 5).

Se establecen 12 días para realizar las pruebas cutáneas, por médicos especialistas en alergia.

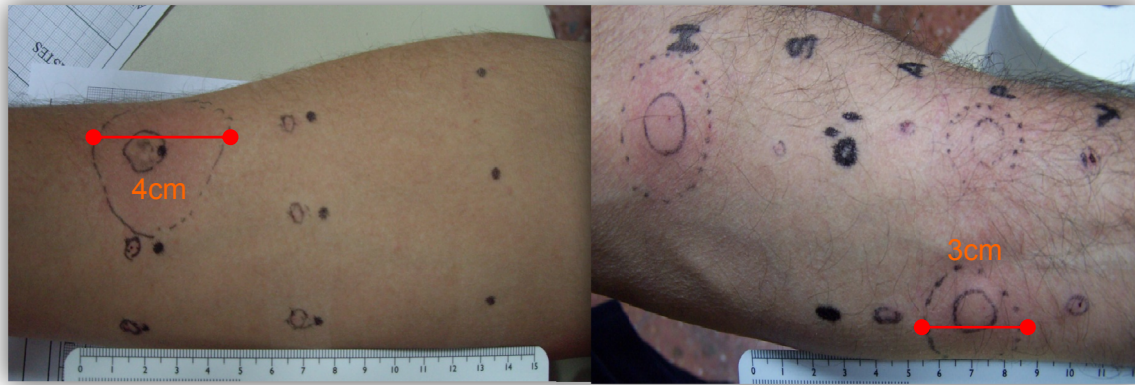
En primer lugar se rotula un antebrazo con 4 ubicaciones, donde se realizarán los controles positivo y negativo. Es decir, se realiza un prick con histamina y control negativo (figura 37), que es suero fisiológico, y dos intradermorreacciones (figura 38), una de histamina diluida al 0.1µg/ml y de suero fisiológico. Estas pruebas nos servirán de patrón o referencia para comparar las pruebas que se realicen con veneno. En un primer momento se marca mediante cuatro puntos con un rotulador, la reacción o pápula que se produce cuando se inocula la cantidad de reactivo. A continuación se espera 20 minutos para realizar la lectura del prick y 20 minutos también para lectura de la intradermorreacción (figura 39 y 40). Posteriormente se rotula el crecimiento de la macula-pápula que se forma, junto con la extensión del eritema resultante. Formando de esta forma una especie de 3 anillos consecutivos de tamaños crecientes. Seguidamente se adhiere un fixo que cubre toda la zona de la reacción. Finalmente se despega y se pega en una tabla de papel milimetrado (anexo 5), donde se realizará la lectura y las mediciones oportunas posteriores. Estas mediciones se incorporarán de nuevo en una tabla del programa estadístico SPSS, donde se gestionarán los datos y se realizará el análisis estadístico.



Figura 37. Prueba prick test.



Figura 38. Prueba intradérmica.



Figuras 39 y 40. Reacción positiva a los 20 minutos.

Una vez realizadas las pruebas de control, positivo y negativo, el prick test e intradermorreacción a la dosis de  $0.001\mu\text{g/ml}$  se rotula el otro antebrazo, realizándose una división virtual de 6 cuadrantes. Estos cuadrantes se disponen en 3 filas de 3 espacios. Se realizarán las pruebas de los tres venenos empleados, *Apis mellifera*, *Vespula* y *Polistes*, a las concentraciones de  $0.01\mu\text{g/ml}$ , primera fila,  $0.1\mu\text{g/ml}$ , segunda fila y  $1\mu\text{g/ml}$  tercera fila, de los diferentes venenos (figuras 39 y 40). Las pruebas prick se leerán a los 10 minutos y las intradermorreacciones a los 20 minutos. Primero se realizan las pruebas a la concentración de  $0.1\mu\text{g/ml}$  y a los 20 minutos, si no se ha producido una reacción diagnóstica positiva, se realiza la siguiente inyección a la concentración de  $1\mu\text{g/ml}$ .

Consideramos un prick-test positivo cuando la pápula es  $\geq$  de 3 mm que el control negativo (solución salina fisiológica fenolada)<sup>311</sup>. Así mismo, consideramos una intradermorreacción positiva si se produce una pápula  $\geq$  5 mm con eritema que el control negativo en intradermo (solución salina fisiológica fenolada)<sup>175</sup>.

Cada año los bomberos se someten a un reconocimiento médico rutinario, de vigilancia de la salud, realizado por el servicio médico de prevención de riesgos laborales, del cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia, que depende del Ayuntamiento, y que contempla la realización de una historia clínica, donde incluyen los antecedentes médicos, una exploración física exhaustiva, una prueba de esfuerzo y una analítica que incluye un hemograma, bioquímica de sangre y de orina. Se solicita al personal de enfermería la extracción de 10-12ml de sangre a cada trabajador, para aprovechar parte del suero con la finalidad de realizar la detección de los anticuerpos IgE específicos en suero.

En un primer momento, se centrifuga la sangre (figura 41), obteniendo entre 4-6ml (figuras 42 y 43) de suero por sujeto, para la detección de la IgE específica contra el veneno de los himenópteros.

Posteriormente este suero se congela a  $-20^{\circ}\text{C}$ , hasta su análisis que se realiza en el Hospital General Universitario de Elche, (figura 44).

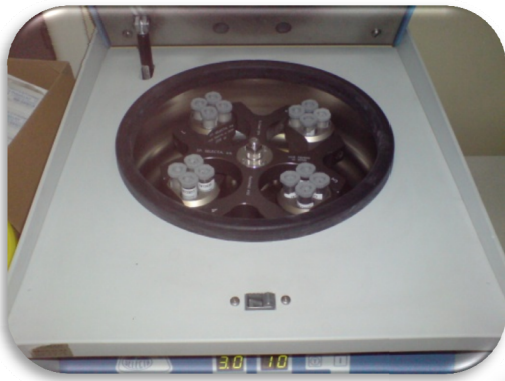


Figura 41. Centrifugadora



Figura 43. Tubos centrifugados



Figura 42. Suero.

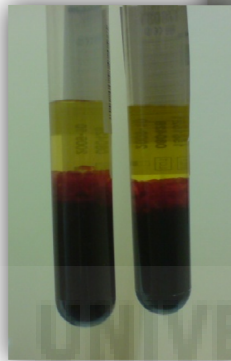


Figura 44. Laboratorio donde se analizaron las 176 muestras de suero.





# ***Resultados***

---

## 4. Resultados

### 4.1. Estadística descriptiva

#### 4.1.1. Frecuencia del tipo de clínica tras picaduras de himenópteros

El cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia se compone de una plantilla total de 413 bomberos. Para calcular la prevalencia de alergia al veneno de himenópteros, AVH, en este colectivo, el servicio médico de los bomberos les realiza una entrevista individualizada, mediante un cuestionario diseñado por un alergólogo, (anexo 1 y 1.2). Con la finalidad de descubrir posibles trabajadores alérgicos al veneno de himenópteros. Un total de 385 bomberos, el 93.22% de todos los trabajadores, responden el cuestionario con los siguientes resultados (tabla 17 y gráfico 8):

- No reacciones alérgicas: 299, 77.66%.
- Total reacciones clínicas: 86, 22.34%. De las cuales:
  - Reacciones locales grandes (RLG): 58, 15.06%
  - Reacciones sistémicas (RS): 28, 7.3%

No contestan 28 trabajadores; 25 por estar de baja médica o prejubilados en el momento del estudio, y 3 no desean participar.

De los 385, 18 (4.67%) no han sido picados nunca y el resto, 367, han sido picados en alguna ocasión, representando una tasa de exposición a las picaduras de himenópteros del 95.32%. Estos 18 pertenecen al grupo de no reacciones adversas compuesto por 299, representando el 6.02% de éstos.

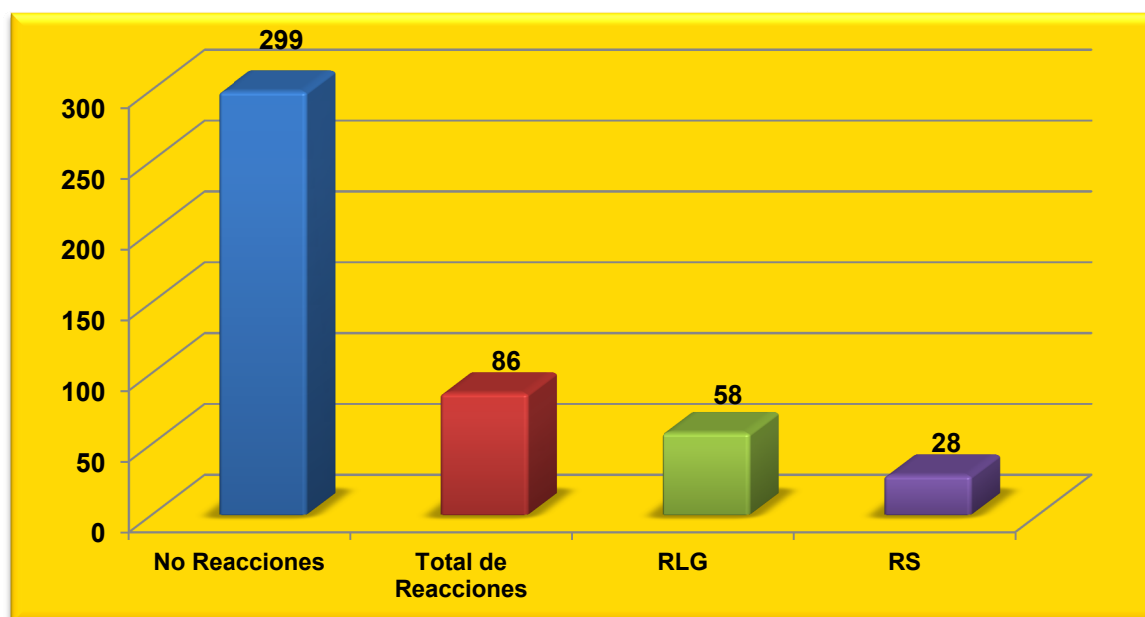


Gráfico 8. Representación del tipo de clínica en los bomberos tras las picaduras.

Estos 86 casos iniciales son entrevistados y valorados por un alergólogo, quien decide con los criterios actuales, en una entrevista más detallada y personal, que en realidad se han producido un total de 76 reacciones clínicas de características alérgicas tras la picadura de un himenóptero, 54 RLG (14.03%) y 22 RS (5.72%), (tabla 18 y gráfico 10). Siendo más restrictivo y ante una posible duda se descartan 4 RLG y 6 RS, que pasan a ser controles, por ser dudosa su clínica, si la reacción llegó a los 10cm o se tenían dudas, adoptando una postura o criterio más restrictivo. En numerosas ocasiones los pacientes picados por un insecto, pueden percibir reacciones mayores que la realidad. Dos de estos 10 casos que se descartan, son positivos a alguna de las pruebas.

Estos resultados nos revelan que uno de cada 5 bomberos, el 20.7% (76/367), ha presentado una reacción alérgica de diferente gravedad, después de una picadura de insecto. Esta frecuencia es casi 3 veces más, que en la población general española y en la mayoría de los países europeos que se sitúa entorno al 7.6%<sup>55</sup>.

Resultados del cuestionario del Servicio Médico del cuerpo de bomberos:

Tipo de clínica	Bomberos	Porcentaje	
No clínica / Habón	299	77.7%	77.7% No RA
RLG >10cm	58	15.06%	22.34% RLG+RS
RS	28	7.3%	
<b>Total</b>	<b>385</b>	<b>100%</b>	

Tabla 17. Muestra los resultados de la clínica de los bomberos, obtenidos por el cuestionario. RA = Reacción alérgica. No reacción = habón. RLG = reacción local grande. RS = reacción sistémica.



### Tipo de Reacción

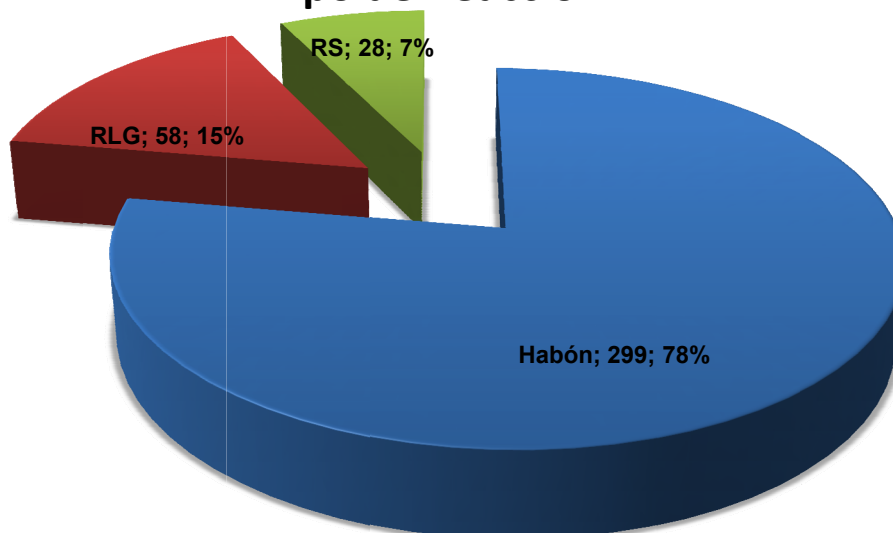


Gráfico 9. Ilustra el tipo de reacción tras las picaduras de himenópteros y su frecuencia, obtenido del cuestionario realizado por el Servicio Médico del cuerpo de bomberos, realizado por un médico del trabajo. Habón = no reacción. RLG = reacción local grande. RS = reacción sistémica.

Resultados del cuestionario supervisado por un Alergólogo:

Tipo de clínica	Bomberos	Porcentaje	
No Clínica / Habón	309	80.2%	80.2% No RA
RLG >10cm	54	14.03%	19.74% RLG+RS
RS	22	5.72%	
<b>Total</b>	<b>385</b>	<b>100%</b>	

Tabla 18. Muestra los resultados de la clínica de los bomberos, supervisado por un alergólogo. RA = Reacción alérgica. No reacción = habón. RLG = reacción local grande. RS = reacción sistémica.

### Tipo de Reacción

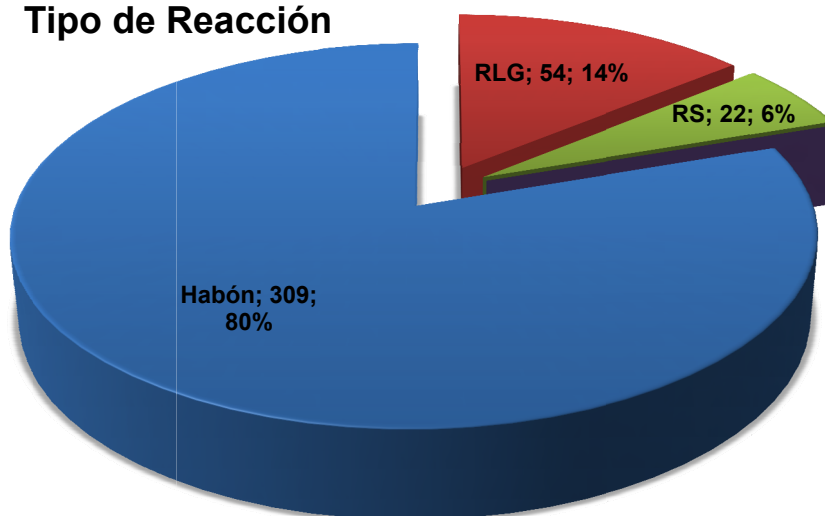


Gráfico 10. Muestra el tipo de reacción, obtenido de la entrevista realizada por un Alergólogo. Habón = no reacción. RLG = reacción local grande. RS = reacción sistémica.

Con el fin de poder comparar al grupo de reacciones frente al grupo de no reacciones, se selecciona a 1 de cada 3 bomberos del grupo de no reacciones que son 309, mediante un muestreo aleatorio simple y sistemático, obteniendo **102**, que los llamaremos **controles**, para compararlos con los que presentan reacciones tras picaduras, que los llamaremos **casos**, que son **76**, con la finalidad de encontrar posibles diferencias entre ambos grupos, que sólo los diferencia el tipo de clínica, reacción alérgica o no reacción alérgica después de una picadura de himenóptero.

El colectivo de bomberos es predominantemente masculino, en el que trabajan sólo 3 mujeres, que no tiene reacción a picaduras y no forman parte de ningún grupo, ni el de casos ni el de controles.

Dentro de las reacciones sistémicas destacan; urticaria generalizada, prurito y angioedema 19 (4.93%), edema de cara, lengua y labios 2 (0.52%) y se dio un caso de disnea y shock 1 (0.3%).

Estos son los datos de todo el cuerpo de bomberos. A pesar de que cualquier bombero, puede realizar un servicio de himenópteros y exponerse al riesgo de sufrir picaduras, tradicionalmente, este tipo de trabajo relacionado con la retirada de las colmenas, lo realizaban un grupo más reducido, de 51 bomberos. Éste grupo sería el que ha estado más expuesto y ha recibido mayor número de picaduras y por consiguiente debería estar más sensibilizado.

Calculando la prevalencia utilizando sólo a los 51 bomberos más expuestos, y los datos del cuestionario, obtenemos una prevalencia de reacciones adversas, en este grupo, del 39.2%, siendo un 29.4%, (15), de reacciones locales grandes y un 9.8%, (5), de reacciones sistémicas (tabla 19).

Tipo de clínica	Bomberos más expuestos	Porcentaje	
No Clínica / Habón	31	60.8%	60.8% No RA
RLG >10cm	15	29.4%	39.2% RLG+RS
RS	5	9.8%	
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>	

Tabla 19. Expone los resultados de la clínica en los bomberos más expuestos.

Estas cifras de prevalencia, aunque por debajo de las frecuencias de alergia en los apicultores españoles<sup>136</sup> que se sitúa en un 51.4%, se aproximan más que a la población general.

#### 4.1.2. Frecuencia de las variables del cuestionario

Los cuestionarios son una herramienta muy valiosa y ampliamente utilizados en la investigación para obtener información, aunque existe una discusión sobre la extensión y los potenciales sesgos u errores que afectan a la validez de la información conseguida, sin una clara conciencia de la magnitud ni de la diversidad de los mismos<sup>312</sup>.

Se define **cuestionario** como un conjunto predeterminado de preguntas utilizado para recolectar datos e información, y **sesgo** como aquellos errores que modifican la información, alejándola de la realidad, y que son inherentes al instrumento utilizado en la observación o a la metodología usada en su aplicación<sup>313</sup>.

Con la finalidad de evitar, prevenir o minimizar esos potenciales errores o sesgos, que puedan invalidar la información obtenida por el cuestionario, se realizó una entrevista personalizada con el trabajador y la participación del alergólogo, en el grupo de estudio.

**Edad.** La edad media de los trabajadores es de 43.89 años  $\pm \sigma$  10.128. (Error típico de la media 0.518, mediana 43 años) [IC95 44,91- 42,87], y el rango de edades se comprende entre 26-64 años.

**Ciudad de residencia.** La mayoría, un 68%, vive en zonas urbanas de más de 10.000 habitantes, (tabla 20).

Lugar de residencia	Frecuencia	Porcentaje
>10000 hab.	251	68%
5000-10000 hab.	75	20.3%
< 5000 hab.	43	11.7%
Total respuestas	369	96%
No responden	16	4%
Total	385	

Tabla 20. Lugar de residencia de los bomberos.

**Ser familiar de apicultor o dedicarse a la apicultura.** El 2.9% (11) de los bomberos refiere tener un familiar próximo apicultor o dedicarse él mismo a la apicultura como hobby, (tabla 21).

Dedicarse a la apicultura	Frecuencia	Porcentaje
No	368	97%
Si	11	2.9%
Total respuestas	379	98.4%
No responden	6	1.6%
Total	385	

Tabla 21. Muestra los resultados de la pregunta: Ser familiar de apicultor o dedicarse a la apicultura.

**Trabajos anteriores a ser bombero.** La mayoría de los trabajadores, 88.5%, ha trabajado exclusivamente como bombero, pero un 11.5% ha realizado otra actividad laboral anterior a la profesión de bombero. Dentro de esas actividades destacan un 5.2% (20) ha sido agricultor, un 2.9% (11) jardinero, un 1.3% (5) ha sido apicultor, un 0.8% (3) militar, un 0.5% (2) agente forestal, un 0.5% (2) trabajos de oficina y un 0.3% (1) topógrafo, (tabla 22).

Trabajos anteriores	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	338	88.5%
Apicultor	5	1.3%
Agricultor/Jardinero	31	8.1%
Otros	8	2.1%
Total respuestas	382	99.2%
No responden	3	0.8%
Total	385	

Tabla 22. Muestra los resultados de la pregunta: trabajos anteriores a ser bombero.

**Riesgo de recibir una picadura.** El 15.6% (59) de los bomberos (suma de la respuesta mensual, semanal y diaria) declara que presenta un riesgo de picadura superior a más de una picadura al mes y el 51.2% (194) que por lo menos una al año, (tabla 23).

Riesgo de picadura	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	126	33.2%
Anual	194	51.2%
Mensual	22	5.8%
Semanal	23	6.1%
Diaria	14	3.7%
Total respuestas	379	98.4%
No responden	6	1.6%
Total	385	

Tabla 23. Muestra los resultados de la pregunta: riesgo de recibir una picadura.

**Número de picaduras al año.** En cuanto al número de picaduras que reciben al año, el 19.8% (74) manifiesta recibir más de una picaduras al año, (tabla 24).

Picaduras al año	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	95	25.4%
1 picadura	205	54.8%
2-5 picaduras	58	15.5%
> 5 picaduras	16	4.3%
Total respuestas	374	97.1%
No responden	11	2.9%
Total	385	

Tabla 24. Muestra los resultados de la pregunta: número de picaduras que recibe al año.

**Picaduras simultáneas.** Un 34.1% (115) de los bomberos, relata haber sufrido sólo una picadura de forma simultánea, un 14.8% (50) entre 2 y 5 picaduras de forma concurrente y un 3.9% (13) comenta haber recibido más de 5 picaduras de forma simultánea, (tabla 25). Destaca que el 12.5% (48) de los bomberos no contestan a esta pregunta, probablemente por un sesgo de memoria, sobre todo si la picadura sucedió hace tiempo, y al no recordar con exactitud el número de picaduras recibidas simultáneamente durante un servicio, optan por no responder la pregunta.

Picaduras simultáneas	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	159	47.2%
1 picadura	115	34.1%
2-5 picaduras	50	14.8%
> 5 picaduras	13	3.9%
Total respuestas	337	87.5%
No responden	48	12.5%
Total	385	

Tabla 25. Muestra los resultados de la pregunta: picaduras simultáneas.

**Localización de las picaduras.** La localización de las picaduras suele ser más frecuente en la extremidad superior con un 20.2%, seguido de la cabeza 5.2%, la extremidad inferior 4.5%, un 3.1% en el cuello y un 1.8% en el tronco, (tabla 26).

Localización de la picaduras	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	182	47.6%
Cabeza	20	5.2%
Cuello	12	3.1%
Tronco	7	1.8%
Extremidad superior	77	20.2%
Extremidad inferior	17	4.5%
Múltiple	67	17.5%
Total respuestas	382	99.2%
No respuestas	3	0.8%
Total	385	

Tabla 26. Muestra los resultados de la pregunta: localización de las picaduras.

**Tipo de insecto.** El insecto al que están más expuestos es la avispa con un 17.2%, seguido muy de cerca por la abeja con un 17% y de ambos con un 29.3%, (tabla 27). Hay un porcentaje muy alto, el 36%, que responden desconocido y un 9.6%, de los bomberos no responden la pregunta. Probablemente porque no hay muchas diferencias entre los servicios de abejas y los de vespídos. Otra posible explicación, propia de los cuestionarios, es el sesgo derivado de problemas en la redacción de la pregunta, concretamente los problemas con las escalas y las categorías, en las que el encuestado se ve forzado a seleccionar una categoría, normalmente entre el Sí y el No, en este

caso entre abejas y avispa y ante la fatiga o esfuerzo tenga una tendencia central, es decir, a contestar ambos, desconocido o a no contestar<sup>312</sup>.

Tipo de insecto	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	127	36.5%
Avispa	60	17.2%
Abeja	59	17%
Ambas	102	29.3%
Total respuestas	348	90.4%
No responden	37	9.6%
Total	385	

Tabla 27. Muestra los resultados de la pregunta: tipo de insecto del que recibe la picadura.

**Estación del año con mayor frecuencia a picaduras.** La época del año que reciben mayor número de picaduras es en verano con el 42.7%, seguido de la primavera con el 16.1%, y el 0.6% en otoño e invierno, (tabla 28). Un 20.2% responden no encontrar diferencias sobre la frecuencia de picaduras a lo largo del año. Un 35.3% responden desconocido y un 8% no responden a la pregunta, probablemente por no recordarlo con exactitud.

Estación del año con mayor frecuencia de picaduras	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	125	35.3%
Invierno	2	0.6%
Primavera	57	16.1%
Verano	151	42.7%
Otoño	2	0.6%
Indiferente	17	20.2%
Total respuestas	354	92%
No responden	31	8%
Total	385	

Tabla 28. Muestra los resultados de la pregunta: Estación del año con mayor frecuencia a picaduras.

**Año de la última picadura.** En el último año, un 34.2% de los bomberos afirma haber recibido una picadura de himenóptero. Se objetiva una reducción en el número de picaduras conforme más alejado es el año de la última picadura. Este hecho nos pone de manifiesto el sesgo de memoria, al poder recordar mejor las picaduras de los años más recientes respecto de los más lejanos, (tabla 29 y gráfico 11). También se podría dar el sesgo del mínimo esfuerzo, al no recordar con exactitud las fechas aproximadas, que suponen un esfuerzo, optan por no contestar. Situación que se da en el 32% de los encuestados.

Año de la última picadura	Frecuencia	Porcentaje
Hace 1 año	89	34.2%
Entre 2 y 5 años	66	25.4%
Entre 6 y 10 años	89	34.2%
Entre 11 y 20 años	10	4%
Entre 21 y 30 años	6	2.3%
Total respuestas	260	68%
No respuestas	125	32%
Total	385	

Tabla 29. Muestra los resultados de la pregunta: año de la última picadura.

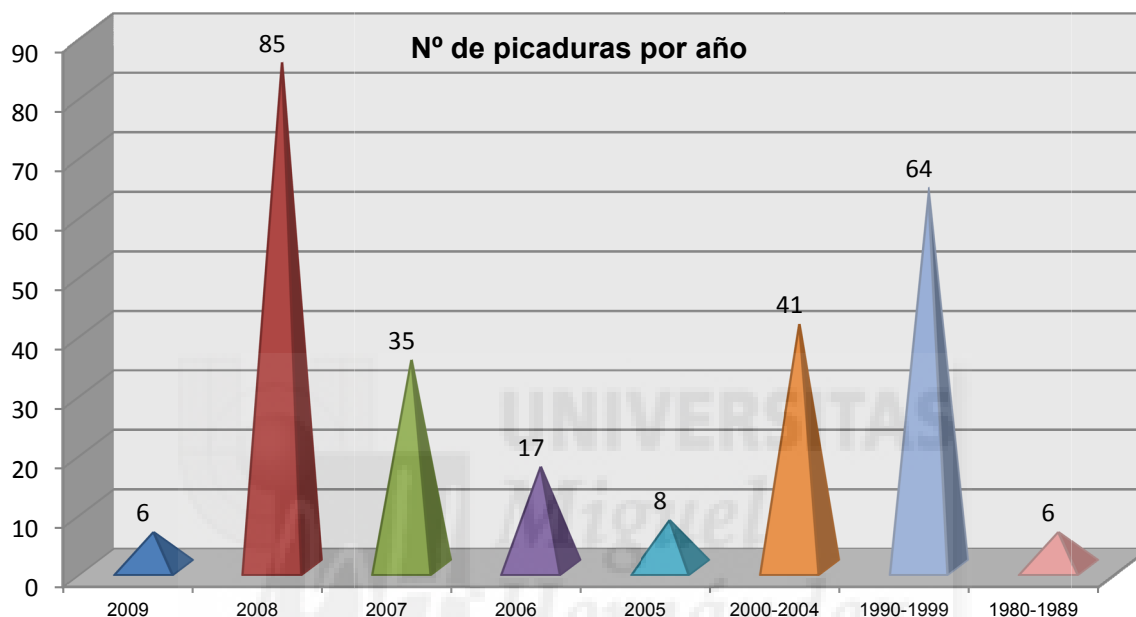


Gráfico 11. Número de picaduras que recibe el colectivo por año. A principio de 2009 se finalizó la recogida de datos.

**Ubicación donde fue picado.** El mayor porcentaje de picaduras se produce en zonas rurales con el 39%, seguido del centro urbano con el 13.4%, (tabla 30).

Ubicación donde fue picado	Frecuencia	Porcentaje
No recuerda	94	26.7%
Línea de costa	6	1.7%
Centro urbano	47	13.4%
Urbanización	17	5%
Zona rural / Campo	136	39%
Múltiple	52	15%
Total respuestas	352	91.4%
No responden	33	8.6%
Total	385	

Tabla 30. Muestra los resultados de la pregunta: Ubicación donde fue picado.

**Tiempo en aparecer la clínica tras la picadura.** En la mayoría de los trabajadores, 48.7%, en menos de una hora, en concreto en los primeros 15 minutos. En un 7.4% la clínica aparece entre 1 y 6 horas y un 1.7% entre las 6 y las 24 horas, (tabla 31).

Tiempo en aparecer la clínica	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	146	41.8%
<1 hora	170	48.7%
Entre 1 y 6 horas	26	7.4%
Entre 6 y 24 horas	6	1.7%
> 24 horas	1	0.3%
Total respuestas	349	90.6%
No responden	36	9.4%
Total	385	

Tabla 31. Muestra los resultados de la pregunta: tiempo en aparecer la clínica tras la picadura.

**Tipo de reacción clínica tras la picadura.** Destaca un 14% de RLG y un 5.7% de RS, (tablas 32 y 33).

Reacción tras la picadura	Frecuencia	Porcentaje
No reacción (Habón sólo)	309	80.3%
RLG > de 10cm	54	14%
Urticaria generalizada / angioedema	19	5%
Shock	1	0.3%
Edema facial intenso	2	0.52%
Total	385	

Tabla 32. Muestra los resultados de la pregunta: Tipo de reacción clínica tras la picadura, con todas las categorías.

Reacción tras la picadura	Frecuencia	Porcentaje
No reacción (Habón sólo)	309	80.3%
RLG > de 10cm	54	14%
Reacción sistémica	22	5.7%
Total	385	

Tabla 33. Muestra los resultados de la pregunta: Tipo de reacción clínica tras la picadura, sólo con RLG y RS.

**Tiempo de resolución de la clínica.** La mayoría de los bomberos, un 50.8%, refiere que la clínica, picor y edema, se resuelve en menos de 24 horas, lo habitual en la mayoría de las picaduras en población no alérgica. Un 35.4% presenta una duración de la clínica entre 24 y 48 horas. Y en un 14% la clínica persiste más de 48 horas, (tabla 34). Éstos dos últimos grupos, donde la clínica presenta una duración mayor de 24 horas, suelen ser personas que han presentado su clínica en un contexto de sensibilización, en la mayoría de los casos, o bien la zona de la picadura se ha



infectado, alargando el proceso de recuperación. Destaca la alta tasa de no respuesta, un 32%, probablemente por el sesgo de fatiga, mínimo esfuerzo o memoria.

Tiempo de resolución de la clínica	Frecuencia	Porcentaje
<24 horas	132	50.8%
Entre 24 y 48 horas	92	35.4%
>48 horas	36	14%
Total respuestas	260	68%
No responden	125	32%
Total	385	

Tabla 34. Muestra los resultados de la pregunta: tiempo de resolución de la clínica.

**Haber presentado RLG antes de RS.** Un 9% afirma haber sufrido una RLG antes de presentar una RS, (tabla 35). Ésta es la historia más frecuente de la evolución del proceso alérgico. Pero en ocasiones, puede aparecer una reacción sistémica, alrededor del 40-80%<sup>109;111</sup>, sin que previamente se haya experimentado una RLG. La tasa de no respuestas que es del 27%, puede deberse al sesgo de pregunta muy compleja para algunos trabajadores.

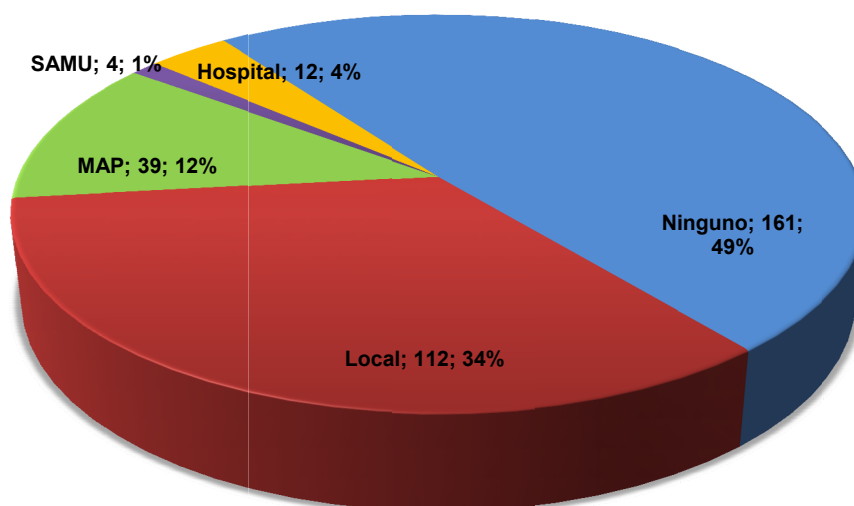
Presentar RLG antes de RS	Frecuencia	Porcentaje
No	257	91.13%
SI	25	9%
Total respuestas	282	73%
No responden	103	27%
Total	385	

Tabla 35. Muestra los resultados de la pregunta: Haber presentado RLG antes de RS.

**Tratamiento tras una picadura.** Casi el 17% de los trabajadores acude a un nivel asistencial para recibir tratamiento, tras la picadura de un himenóptero, (tabla 36 y gráfico 12). Destacando que el 5% acudió al hospital o llamó a un servicio de emergencia, para recibir tratamiento.

Tratamiento tras la picadura	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	161	49%
Local	112	34.1%
Médico de cabecera	39	12%
SAMU	4	1.2%
Hospital	12	3.7%
Total respuestas	328	85%
No responden	57	15%
Total	385	

Tabla 36. Muestra los resultados de la pregunta: tratamiento tras una picadura.



### Tratamiento de las picaduras

Gráfico 12. Tratamiento recibido tras la picadura de un himenóptero. MAP (médico de atención primaria). SAMU (Servicio de Atención Médica de Urgencia).

**Antecedentes alérgicos en todos los bomberos.** De los 385 bomberos, un 29.6% (114) está diagnosticado de alguna enfermedad alérgica, por lo menos una, (tablas 37, 38, 39 y 40 y gráfico 13), sumando entre todos los tipos de alergia, un total de 212 alergias, en esos 114 bomberos. Y el resto 70.4% (271), no están diagnosticados de ninguna alergia. La fiebre del heno, que hay 2, se suma a la alergia al polen.

- Un 14.5% relata alergia al polen, principalmente; gramíneas, olivo y parietaria.
- Un 12% describe alergia a los ácaros del polvo.
- Un 9.4% presenta alergia a medicamentos; Penicilina, otros antibióticos y AINEs.
- Un 5.7% refiere tener dermatitis alérgica.
- Un 5.2% padece rinitis alérgica perenne.
- Un 3.1% tiene alergia a alimentos.
- Un 3.4% narra alergia al pelo de animal, principalmente al de gato y perro.
- Un 2% de los bomberos sufre bronquitis asmática.

Antecedentes alérgicos de toda la muestra	Frecuencia	Porcentaje
No estar diagnosticado de ninguna alergia	271	70.4%
<b>Bomberos con Alergia a algo</b>	<b>114</b>	<b>29.6%</b>
Bronquitis asmática	8	2%
Rinitis	20	5.2%
Alergia a medicamentos	36	9.4%
Alergia a alimentos	12	3.1%
Alergia al polen	56	14.5%
Dermatitis	22	5.7%
Alergia a los ácaros	45	12%
Alergia a epitelios de animales	13	3.4%
<b>Total alergias de los 114 con antecedentes alérgicos</b>	<b>212</b>	

Tabla 37. Muestra la frecuencia de los tipos de alergia en el cuerpo de bomberos.

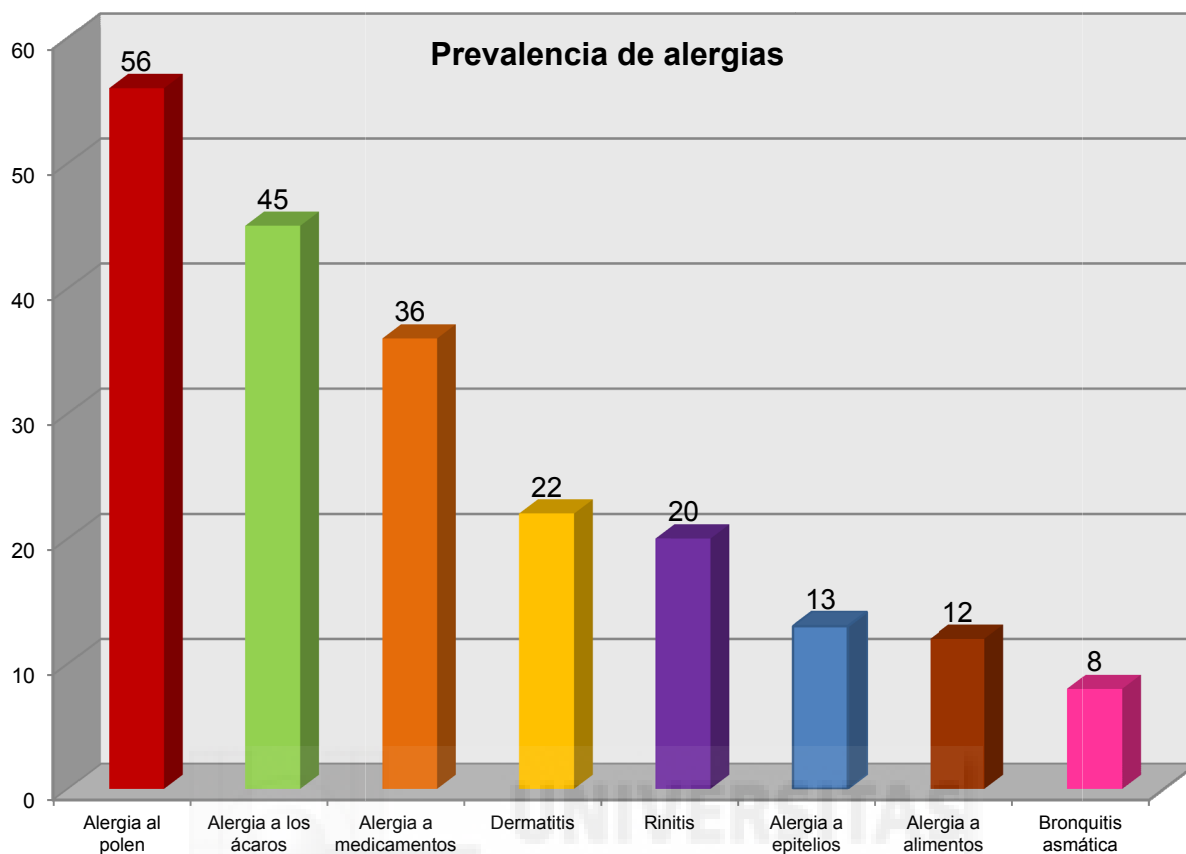


Gráfico 13. Ilustra la prevalencia de enfermedades alérgicas en los bomberos.

Antecedentes alérgicos de todos los bomberos	Frecuencia	Porcentaje
No	271	70.4%
SI	114	29.6%
<b>Total</b>	<b>385</b>	

Tabla 38. Muestra la frecuencia total de alergia en el cuerpo de bomberos.

Sólo teniendo en cuenta el grupo de Casos (76) y Controles (102), total 178.

De los 178 bomberos del grupo de estudio (Casos y Controles), un 43% (77) está diagnosticado de alguna enfermedad alérgica, por lo menos una, (tablas 39 y 40), sumando entre todos los tipos de alergia, un total de 133 alergias, en esos 77 bomberos. Y el resto, el 57% (101), no están diagnosticados de ninguna alergia.

Antecedentes alérgicos en los Casos y Controles	Frecuencia	Porcentaje
No estar diagnosticado de ninguna alergia	101	57%
<b>Bomberos del grupo de estudio con alergia a algo</b>	<b>77</b>	<b>43%</b>
Bronquitis asmática	3	1.7%
Rinitis	10	5.6%
Alergia a medicamentos	33	18.5%
Alergia a alimentos	7	4%
Alergia al polen	33	18.5%
Dermatitis	15	8.4%
Alergia a los ácaros	26	14.6%
Alergia a epitelios de animales	6	3.4%
<b>Total alergias de los 77 con antecedentes alérgicos</b>	<b>133</b>	

Tabla 39. Muestra la frecuencia de los tipos de alergia en los grupos caso y control.

Antecedentes alérgicos	Frecuencia	Porcentaje
No	101	57%
SI	77	43%
<b>Total</b>	<b>178</b>	

Tabla 40. Muestra la frecuencia total de alergia en los grupos caso y control.

Al comparar los resultados de las alergias tanto en el grupo de estudio (178), como en el colectivo total de bomberos (385), destaca que la prevalencia de alergias es mayor en el grupo de estudio, en concreto un 13.4%, que en toda la plantilla de bomberos, 43% y 29.6% respectivamente.

**A que edad aparecieron las alergias.** La mayoría de alergias se diagnostican entre los 10 y los 30 años con un 13%, seguido de los menores de 10 años, 11.5%, (tabla 41). El 25.2% no responden esta pregunta probablemente por el sesgo de fatiga, mínimo esfuerzo o de pregunta muy compleja para algunos trabajadores.

Cuando se diagnosticó de alergia	Frecuencia	Porcentaje
Desconocido	100	34.7%
< de 10 años	33	11.5%
10-30 años	37	13%
30-40 años	18	6.3%
>40 años	9	3.1%
Nunca	91	32%
<b>Total respuestas</b>	<b>288</b>	<b>74.8%</b>
No responden	97	25.2%
<b>Total</b>	<b>385</b>	

Tabla 41. Muestra la edad a la que aparecieron las alergias.

**Reconocimiento de los himenópteros.** El 97% de los encuestados reconoce correctamente los tipos de himenóptero, demostrando su conocimiento sobre este tipo de insectos, (tabla 42).

Reconocimiento del himenóptero	Frecuencia	Porcentaje
0% de aciertos	2	0.63%
20% de aciertos	3	0.94%
40% de aciertos	0	0%
60% de aciertos	2	0.63%
80% de aciertos	3	0.94%
100% de aciertos	308	97%
Total respuestas	318	82.6%
No responden	67	17.4%
Total	385	

Tabla 42. Muestra la frecuencia del reconocimiento de los himenópteros en el cuerpo de bomberos.

#### 4.1.3. Frecuencia de las pruebas diagnósticas de AVH

De los 385 bomberos que participan en el estudio, se selecciona una muestra de 178 bomberos. **76 Casos** (los que presentan una reacción de características alérgicas tras la picadura de un himenóptero), compuesto por los 54 casos de RLG y 22 de RS, y un grupo de **102 Controles**, representativo del grupo que no ha presentado reacciones alérgicas después de una picadura. De los 178 bomberos seleccionados, se realizan las pruebas completas 167 (tanto la IDR como la sIgE en sangre).

10 bomberos se realizan una de las dos pruebas, es decir, o la IDR o la detección de sIgE en sangre, y 1 bombero, no se realiza ninguna de las dos pruebas.

Por lo tanto tenemos que de los 178 individuos que componen la muestra, hay 167 individuos con pruebas completas, 10 con una de las dos pruebas y 1 sin ninguna prueba diagnóstica, que forma parte del grupo de Casos con RLG.

De los 10 bomberos con pruebas parciales, es decir, que se han realizado una de las dos pruebas diagnósticas (IDR o sIgE en sangre), 1 pertenece al grupo de Casos con RLG, y presenta la sIgE negativa (la única prueba que se hizo), 2 pertenecen al grupo de Casos con RS (ambos se realizaron sólo la determinación de sIgE en sangre, uno la tiene positiva y otro negativa), y 7 pertenecen al grupo Control (de los cuales uno se realizó la IDR que le sale positiva y 6 se realizaron la determinación de sIgE, que la tienen negativa), (tabla 42.1 y 42.2).

	Casos RLG	Casos RS	Controles	Total
<b>Pruebas completas</b>	52	20	95	167
<b>Pruebas parciales</b>	1 (1-)♦	2 (1+) y (1-)Δ	7 (1+) y (6-)*	10
<b>Pruebas efectivas</b>	52	21	96	<b>169</b>
<b>Pruebas no realizadas</b>	1	0	0	1
<b>Bomberos descartados</b>	2	1	6	<b>9</b>
<b>Total</b>	54	22	102	178
<b>Total Casos</b>	76			
<b>Total Controles</b>			102	

Tabla 42.1. Muestra las pruebas realizadas (completas, parciales o ninguna) de la muestra, compuesta por los tres grupos (Casos RLG, Casos RS y Controles). ♦ = resultado negativo de la prueba parcial de los casos RLG. Δ = un resultado positivo y otro negativo de las 2 pruebas parciales de los casos RS. \* = un resultado positivo y 6 negativos de las pruebas parciales de los controles.

	Las 2 pruebas realizadas en el mismo bombero	IDR realizadas	slgE realizadas	Pruebas efectivas*
<b>Casos RLG 54</b>	52 (-2)	52 (-2)	53 (-1)	52 (-2)
<b>Casos RS 22</b>	20 (-2)	20 (-2)	22	21 (-1)
<b>Controles 102</b>	95 (-7)	96 (-6)	101 (-1)	96 (-6)
<b>Total 178</b>	167 (-11)	168 (-10)	176 (-2)	169 (-9)

Tabla 42.2. Muestra las pruebas realizadas (IDR/slgE) de la muestra, compuesta por los tres grupos (Casos RLG, Casos RS y Controles). \*Pruebas efectivas = sirven para saber si una persona es positiva y por lo tanto es alérgica si es un Caso o un sensibilizado asintomático si es un Control. Por lo tanto sólo es útil el resultado positivo. Un valor negativo en una prueba, cuando falta la otra, no nos sirve para discriminar si es o no es alérgico. Por consiguiente si sólo se ha realizado una prueba de las dos, y es negativa, no lo contamos como prueba efectiva.

Con la finalidad de aprovechar y rentabilizar las pruebas realizadas de los 10 bomberos, que se han realizado una de las dos pruebas diagnósticas, se decide contabilizar a esos 2 bomberos que tienen la única prueba que se han realizado, positiva. Los otros 8 que se han realizado una de las dos pruebas y tienen un resultado negativo, no se contarán, porque el hecho de ser negativa la única prueba que se han realizado no nos ayuda para confirmar si es alérgico al veneno de himenópteros. Pero si el resultado de una prueba, aunque sólo se haya realizado una (IDR o slgE), resulta ser positivo, el bombero lo consideramos **positivo**, es decir, alérgico si pertenece al grupo de Casos y sensibilizado asintomático, si pertenece al grupo Control.

Por lo tanto consideraremos que se han realizado un total de **169 pruebas efectivas**, las 167 completas y las 2 parciales que dan positivo. Descartando 1 bombero que no se

realizó ninguna prueba y las 8 pruebas parciales que resultan negativas. Descartando un total de 9 bomberos.

Tenemos un total de 169 (95%), pruebas realizadas efectivas, es decir que nos sirven para el estudio, de las 178 pruebas previstas, que es el total de nuestra muestra. Descartamos a 9 (5%) personas de la muestra, uno (0.56%) por no hacerse ninguna prueba diagnóstica y 8 (4.5%) por tener pruebas parciales que resultan negativas y no nos aportan información.

De las 169 pruebas efectivas que utilizaremos para nuestro estudio y análisis, se obtienen 102 positivas (60.35%) y 67 negativas (39.65%), (gráfico 14).

En esta tabla 43, se expone que alguna de las 2 pruebas sea positiva.

Pruebas realizadas IDR/IgE	Controles	CasosRLG	CasosRS	Total
<b>Negativas -</b>	56 (54.9%)	8 (14.8%)	3 (13.6%)	67 (39.65%)
<b>Positivas +</b>	40 (39.2%)	44 (81.5%)	18 (81.8%)	102 (60.35%)
<b>Pruebas no realizadas</b>	6 (5.8%)	2 (3.7%)	1 (4.5%)	9 (5%)
<b>Total</b>	102 (100%)	54 (100%)	22 (100%)	178

Tabla 43. Muestra los resultados de las pruebas diagnósticas que se realizan o no en los casos, tanto los de RLG y los de RS, y los controles. Caso=RLG, CasoRS=RS.

Agrupando a los casos en un único grupo, obtenemos la siguiente tabla 44.

Pruebas realizadas IDR/IgE	Controles	Casos totales	Total
<b>Negativas -</b>	56 (54.9%)	11 (14.4%)	67
<b>Positivas +</b>	40 (39.2%)	<b>62 (81.6%)</b>	102
<b>Pruebas no realizadas</b>	6 (5.9%)	3 (4%)	9
<b>Total</b>	102 (100%)	76 (100%)	178

Tabla 44. Muestra los resultados de las pruebas diagnósticas que se realizan o no en los casos juntos y en los controles.

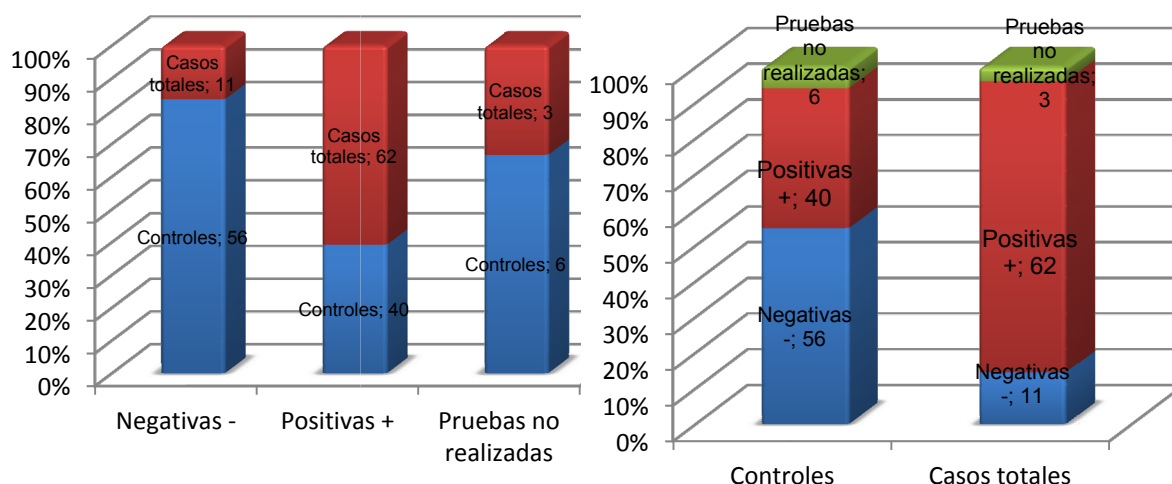


Gráfico 14. Representa en gráficos las tablas previas. Destaca que en el grupo de casos, la mayoría de las pruebas son positivas a diferencia del grupo control donde son negativas.

Representación de las pruebas positivas y negativas en casos y controles, donde encontramos que en el **grupo control**, la mayoría de las pruebas son negativas, 58.3%, 56/96, y en el **grupo de casos**, la mayoría de las pruebas son positivas, 84.9%, 62/73. De la misma forma, dentro de las **pruebas negativas**, la mayoría son controles, 83.6%, 56/67 y de todas las **pruebas positivas**, la mayoría son casos, 60.8%, 62/102. Sabiendo de antemano que dentro del grupo control hay un porcentaje con pruebas positivas, a pesar de no tener clínica, son los **sensibilizados asintomáticos**, que representan el 41.7%, 40/96.

Resultados de los que se someten a las pruebas, sin tener en cuenta las pruebas no realizadas (tabla 45 y gráfico 15):

Pruebas realizadas IDR/IgE	Controles	Casos totales	Total
Negativas -	56 (56.2%)	11 (15%)	67
Positivas +	40 (41.7%)	<b>62 (85%)</b>	102
Total	96 (100%)	73 (100%)	169

Tabla 45. Muestra los resultados de las pruebas diagnósticas que se realizan en los casos y controles.

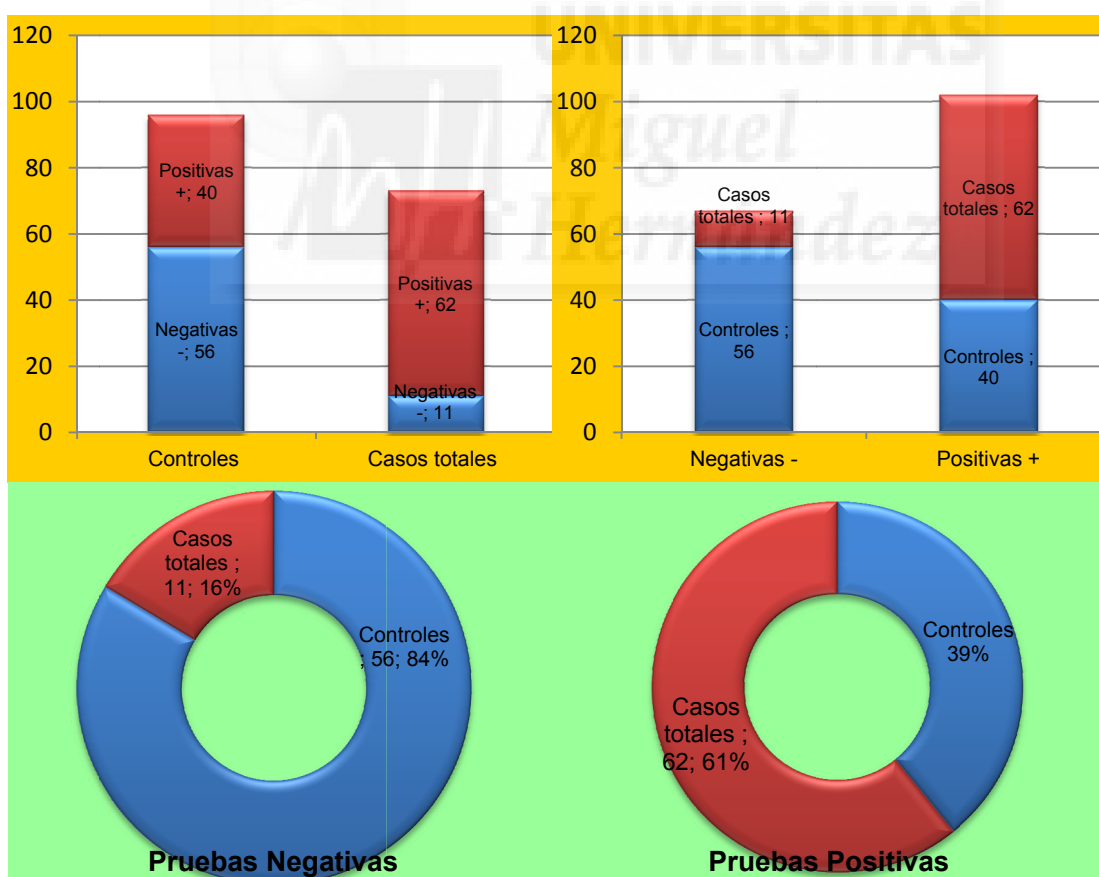


Gráfico 15. Se representan varios tipos de gráficos donde se ilustra la relación entre los casos y controles con las pruebas positivas y negativas. Encontrando la mayor relación entre los casos y las pruebas positivas y los controles con las pruebas negativas.



En la siguiente tabla 46, se muestra los que son positivos a alguna prueba diagnóstica y los que son positivos a las 2, (gráfico 16 y 16.1).

	+ al menos a una prueba de las 2, IDR/IgE	IDR+IgE, + a las 2
<b>Casos</b>	44 (84.61%) de los 52	24 (46.15%) de los 52
<b>CasosRS</b>	18 (85.71%) de los 21	11 (52.4%) de los 21
<b>Controles</b>	40 (41.7%) de los 96	19 (19.8%) de los 96
<b>Total</b>	102 (60.35%) de los 169	54 (32%) de los 169

Tabla 46. En esta tabla se muestra los que son positivos a alguna prueba diagnóstica y los que son positivos a las 2.

Desglosado por tipo de prueba, en valor absoluto y en porcentaje, (tabla 47).

	IgE+ e IDR-	IDR+ e IgE -	IDR - e IgE -	IDR+ e IgE+	Alguna prueba positiva	Pruebas realizadas
<b>CasoRLG</b>	1 (2%)	19 (36.5%)	8 (15.4%)	24 (46.2%)	44 (84.6%)	52 (100%)
<b>CasoRS</b>	2 (9.5%)	5 (24%)	3 (14.3%)	11 (52.4%)	18 (85.7%)	21 (100%)
<b>Control</b>	3 (3.1%)	18 (18.8%)	56 (58.3%)	19 (19.8%)	40 (41.7%)	96 (100%)
<b>Total</b>	6 (3.6%)	42 (24.9%)	67 (39.7%)	54 (32%)	102 (60.4%)	169 (100%)

Tabla 47. Se muestra los que son positivos a alguna prueba diagnóstica de forma independiente.

- Alérgicos por clínica solamente = 19.74%. 76 Casos de 385 trabajadores.
- Alérgicos por clínica más una de las 2 pruebas positiva = 16.1%. 62 de 385.
- Alérgicos por clínica más las 2 pruebas diagnósticas positivas = 9.35%. 35 de 385.

A medida que somos más exigentes para el diagnóstico o requerimos más criterios, encontramos menos trabajadores que cumplen esos criterios, reduciéndose la prevalencia. De los 73 Casos que se realizan las pruebas, 62 (85%) tienen alguna prueba positiva y 35 (48%), de esos 73 Casos, tienen las dos pruebas positivas. De los 62 que tienen alguna prueba positiva, 35 (56.5%) tienen las dos pruebas positivas.

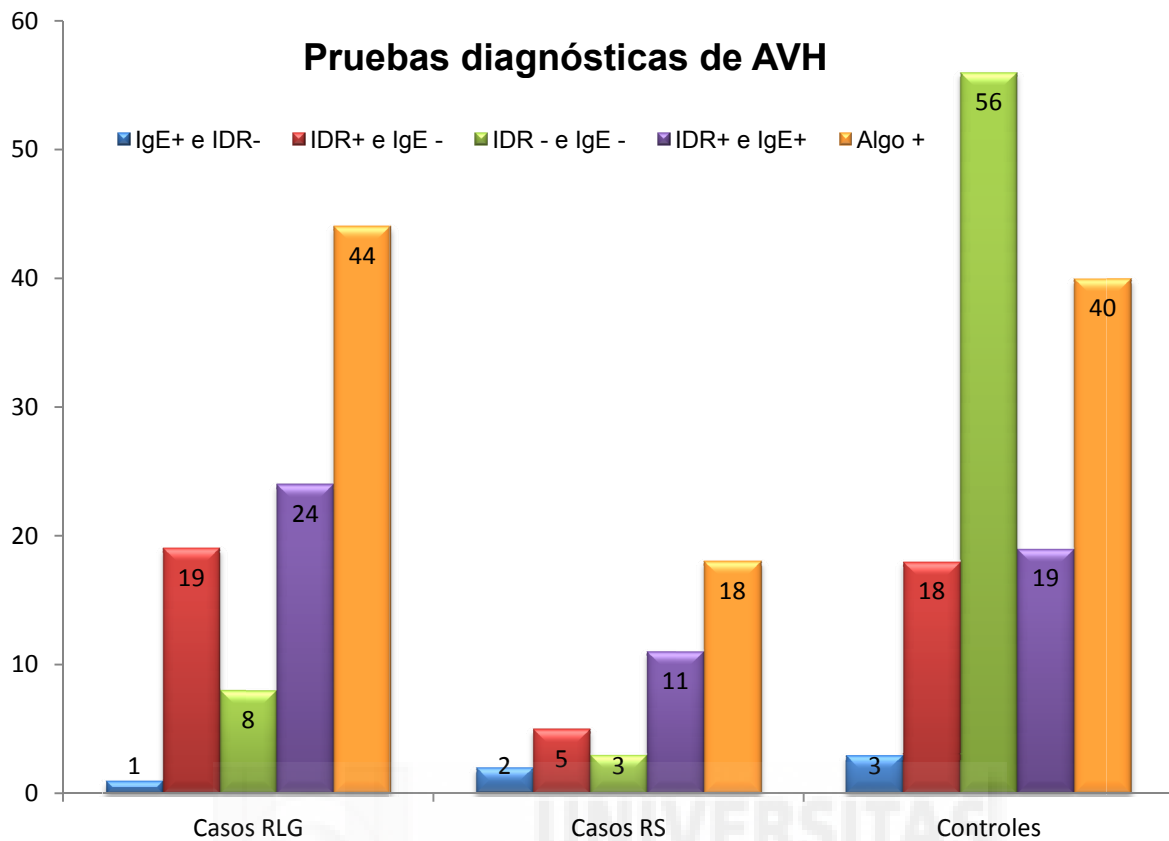


Gráfico 16. Desarrolla el resultado del tipo de prueba en cada grupo. Observamos con detalle que en el grupo de casos, tanto de RLG como de RS, hay una mayor frecuencia de pruebas diagnósticas de alergia positivas, que en el grupo control, donde destacan las pruebas negativas.



Gráfico 16.1. Muestra los resultados de ambas pruebas (IDR e IgE) positivas o al menos una de ellas, en el grupo de los casos, tanto de RLG como de RS, el grupo control y el total.

Calculando la prevalencia de reacciones adversas utilizando sólo a los 51 bomberos más expuestos, obtenemos un 39.2%, siendo un 29.4% (15), de RLG y un 9.8% (5), de RS. Si contamos los que tienen las pruebas positivas, alcanzamos una prevalencia de AVH en el grupo de los más expuestos del 35.3%, siendo un 27.45% (14), de RLG y un 7.84% (4), de RS. El porcentaje de sensibilización asintomática es del 50%, es decir, 8 de los 16 controles, presenta pruebas alérgicas positivas sin clínica alérgica, (tabla 48).

Del grupo más expuesto, 51 en total, 20 forman parte del grupo de Casos (15 de RLG y 5 de RS), 16 se encuentran en el grupo Control y los otros 15 no forman parte de ningún grupo de estudio.

Pruebas realizadas IDR/IgE de los más expuestos	CasosRLG	CasosRS	Controles	Total
Positivas +	14 (93.3%)	4 (80%)	8 (50%)	26
Negativas -	1 (6.7%)	1 (20%)	8 (50%)	10
Total	15 (100%)	5 (100%)	16 (100%)	36

Tabla 48. Muestra los resultados de las pruebas diagnósticas de los casosRLG, casosRS y controles en el grupo de bomberos más expuesto.

#### 4.1.4. Relación entre las pruebas de intradermorreacción de los diferentes himenópteros

De todos los resultados positivos, entre el grupo de casos y controles, a las pruebas diagnósticas frente a la alergia de los 3 himenópteros, obtenemos que el 56.85% son positivas a un único himenóptero y el resto, el 43.15%, son positivas a más de un himenóptero, hecho atribuible a una doble sensibilización verdadera o a una reacción cruzada. En concreto la doble sensibilización entre *Apis* y véspidos es: *Apis* y *Polistes* juntos el 6.9%, *Apis* y *Vespula* juntos el 6.9% y *Apis*, *Vespula* y *Polistes* juntos, el 18.62%. Los dos véspidos juntos, *Polistes* y *Vespula*, el 10.78%.

En las siguientes tablas (49 y 50) y gráficas (17, 18, 19), se exponen los resultados de las pruebas de intradermorreacción de los 3 himenópteros, donde se puede analizar la relación de positividad entre ellos.

		IDR <i>Apis</i>		IDR <i>Polistes</i>		IDR <i>Vespula</i>	
		Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
IDR <i>Apis</i>	Negativo	107	0	86	21	87	20
	Positivo	0	62	43	19	43	19
IDR <i>Polistes</i>	Negativo	86	43	129	0	109	20
	Positivo	21	19	0	40	21	19
IDR <i>Vespula</i>	Negativo	87	43	109	21	130	0
	Positivo	20	19	20	19	0	39

Tabla 49. Enseña los resultados de las pruebas de intradermorreacción de los tres himenópteros estudiados y la doble positividad en algunos casos, en los dos grupos de estudio.

IDR	Apis		Polistes		Vespula	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
<b>Casos</b>	39 (54.2%)	33 (45.8%)	28 (38.9%)	44 (61.1%)	21 (29.2%)	51 (70.8%)
<b>Controles</b>	23 (24%)	73 (76%)	12 (12.5%)	84 (87.5%)	18 (18.7%)	78 (81.3%)
<b>Total</b>	62 (36.9%)	106 (63.1%)	40 (23.8%)	128 (76.2%)	39 (23.2%)	129 (76.8%)
	168 (100%)		168 (100%)		168 (100%)	

Tabla 50. Muestra los resultados de las pruebas de intradermorreacción de los 3 himenópteros, de los 2 grupos de estudio.

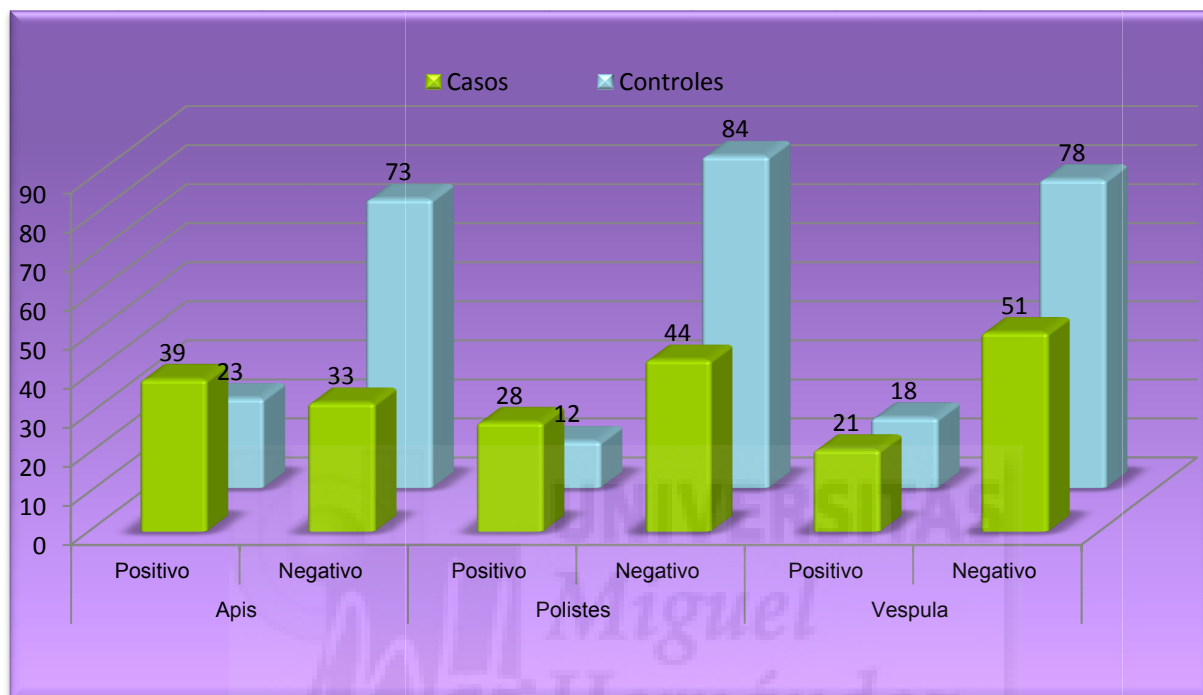


Gráfico 17. Muestra los resultados de las pruebas de intradermorreacción de los 3 himenópteros, de los 2 grupos de estudio.

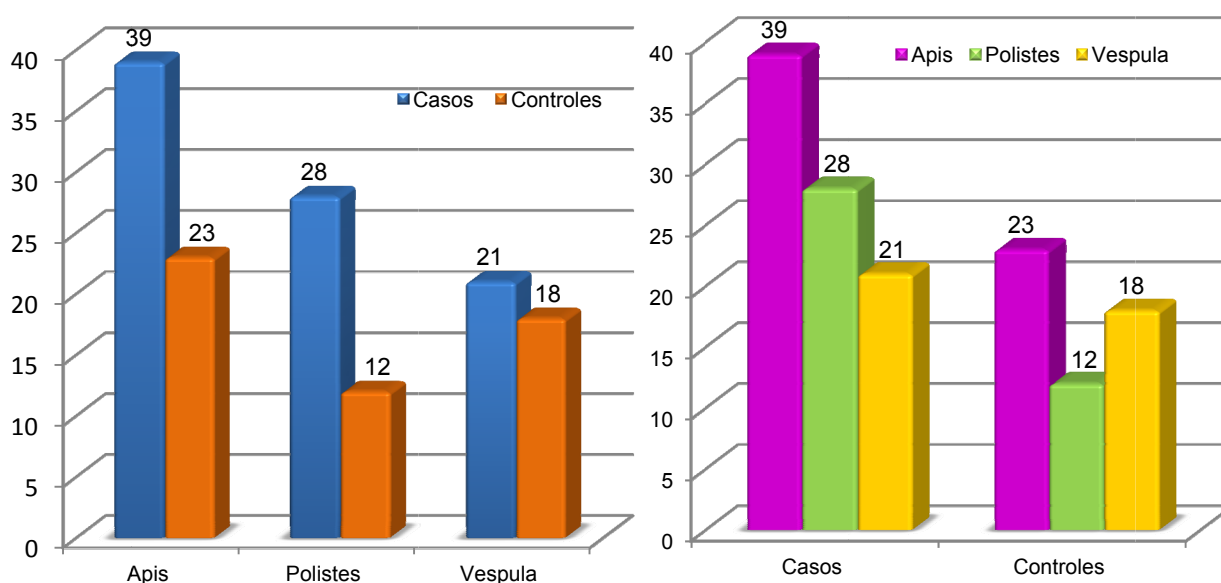


Gráfico 18. Enseña los resultados de las pruebas de intradermorreacción que resultan positivas de los tres himenópteros, de los 2 grupos de trabajo.

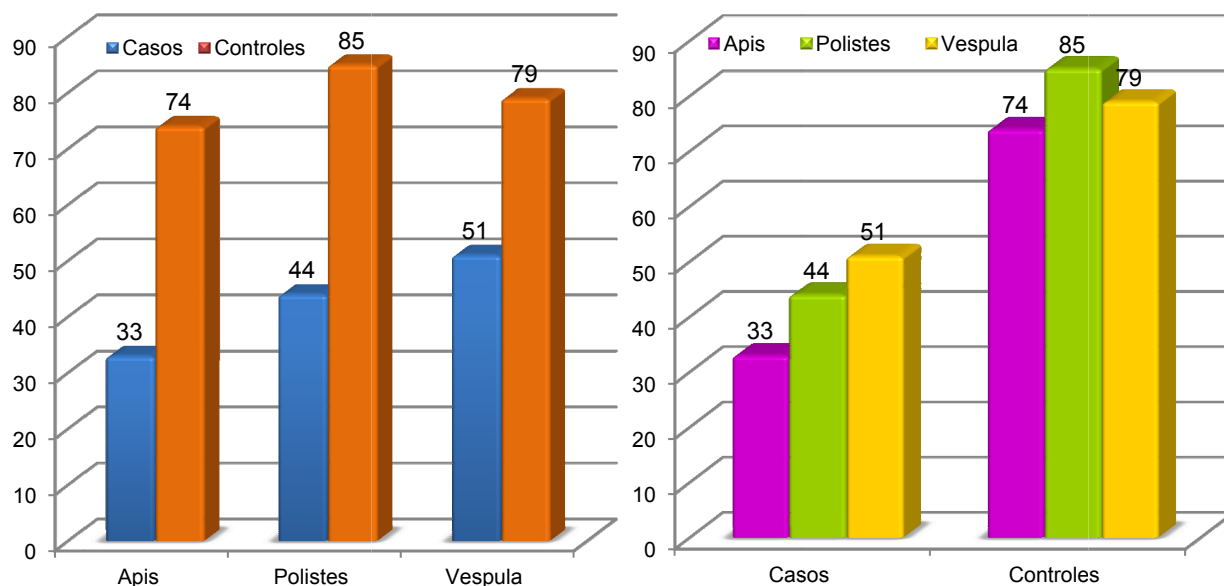


Gráfico 19. Enseña los resultados de las pruebas de intradermorreacción que resultan negativas de los tres himenópteros, de los 2 grupos de estudio.

#### 4.1.5. Tipo de himenóptero implicado: *Apis*, *Polistes* y *Vespula*

Esta tabla muestra la frecuencia de los tipos de himenópteros; *Apis*, *Polistes* y *Vespula*, que resultan en las pruebas diagnósticas, tanto de los casos como de los controles juntos. Donde destaca *Apis* como el himenóptero más prevalente, representando el 36.3%, seguido de *Polistes* con el 11% y de *Vespula* con el 10%, (tabla 51 y gráfico 20).

Todos los positivos	Número	Porcentaje
<i>Apis</i>	37	36.27%
<i>Polistes</i>	11	10.78%
<i>Vespula</i>	10	9.8%
<i>Apis + Polistes</i>	7	6.9%
<i>Apis + Vespula</i>	7	6.9%
<i>Vespula + Polistes</i>	11	10.78%
<i>Apis + Polistes + Vespula</i>	19	18.63%
<b>Total</b>	<b>102</b>	<b>100%</b>

Tabla 51. Enseña la prevalencia de los himenópteros en todos los positivos.

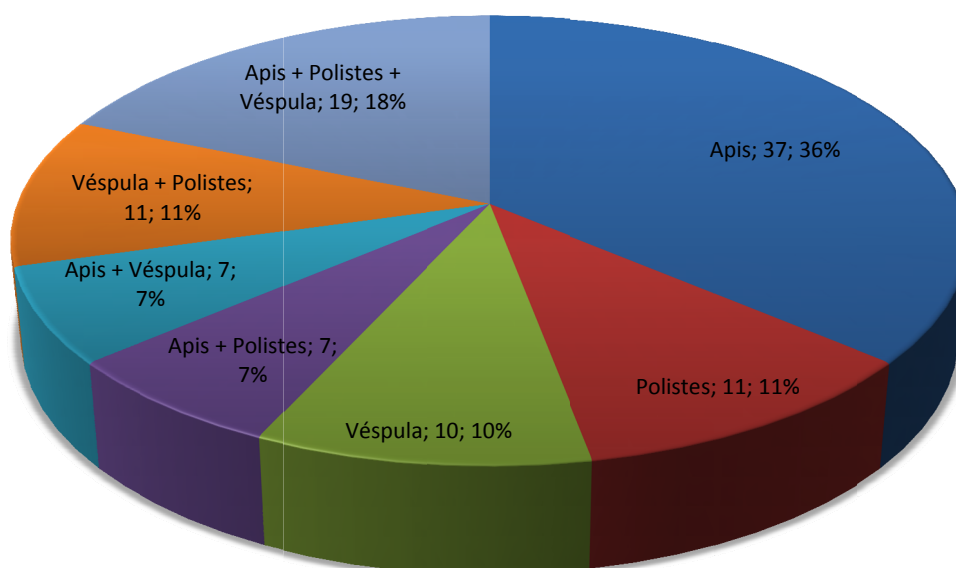


Gráfico 20. Muestra la frecuencia de los tipos de himenópteros; *Apis*, *Polistes* y *Vespula*, que resultan en las pruebas diagnósticas, tanto de los casos como de los controles juntos.

Si diferenciamos en grupo de casos y de controles de forma separada, obtenemos que en el grupo de los **Casos**, se mantiene esta tendencia, con mayor proporción de *Polistes*, 15%, sobre *Vespula*, 8%, (tabla 52 y gráfico 21).

62 Casos + de los 73 que se han realizado las pruebas	Número	Porcentaje
<i>Apis</i>	21	28.76%
<i>Polistes</i>	9	12.4%
<i>Vespula</i>	5	6.85%
<i>Apis + Polistes</i>	4	5.5%
<i>Apis + Vespula</i>	2	2.74%
<i>Vespula + Polistes</i>	6	8.22%
<i>Apis + Polistes + Vespula</i>	15	20.55%
Negativos	11	15%
Total	73	100%

Tabla 52. Enseña la prevalencia de los himenópteros en el grupo de casos.

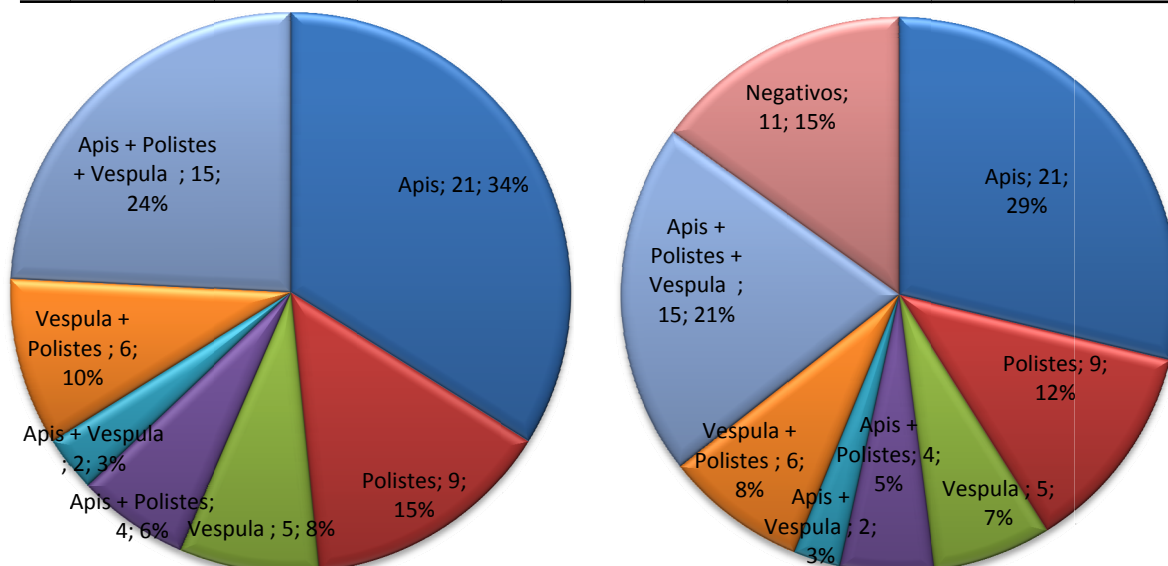


Gráfico 21. Frecuencia del tipo de himenóptero en los casos, sin tener en cuenta a los negativos, en el primer gráfico y contando con ellos en el segundo.

En el caso de los **Controles** también encontramos una mayor prevalencia de *Apis* 16.7%, pero el segundo en frecuencia es *Vespula* con el 5.2% y finalmente *Polistes* con el 2%, (tabla 53 y gráfico 22).

40 Controles positivos de los 96 Controles totales	Número	Porcentaje
<i>Apis</i>	16	16.7%
<i>Polistes</i>	2	2.08%
<i>Vespula</i>	5	5.2%
<i>Apis + Polistes</i>	3	3.12%
<i>Apis + Vespula</i>	5	5.2%
<i>Vespula + Polistes</i>	5	5.2%
<i>Apis + Polistes + Vespula</i>	4	4.17%
<b>Negativos</b>	56	58.3%
<b>Total</b>	96	100%

Tabla 53. Enseña la prevalencia de los himenópteros en el grupo control.

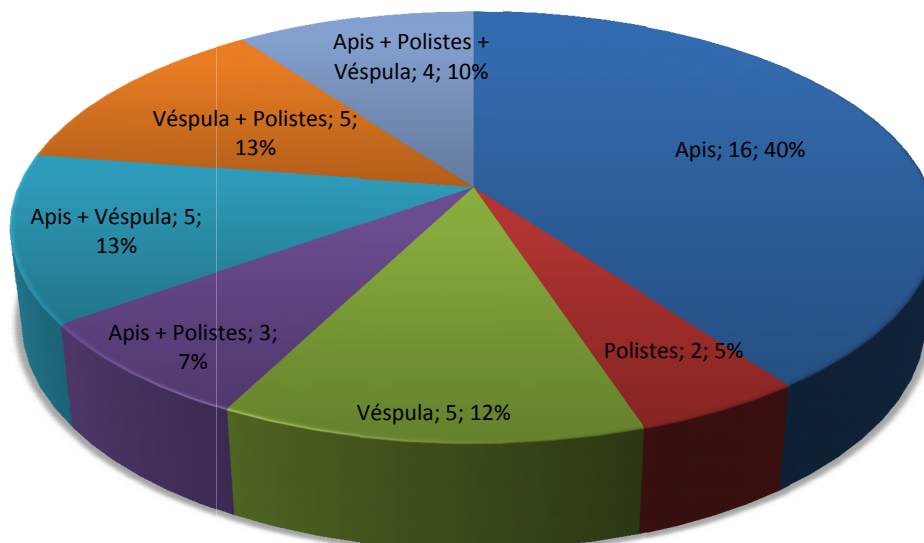


Gráfico 22. Muestra la frecuencia de los tipos de himenópteros; *Apis*, *Polistes* y *Vespula*, que resultan en las pruebas diagnósticas de los controles.

En la tabla 53.1, se muestra la frecuencia de sensibilización de los diferentes himenópteros en los dos grupos de estudio, tanto juntos como por separado, evidenciando que la alergia al veneno de *Apis*, es la de mayor prevalencia, con un 36.27%, seguido de *Polistes* con un 10.8% y *Vespula* con un 9.8% (gráficos 22.1 y 22.2).

	Todos los positivos		Casos		Controles	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<i>Apis</i>	37	36.27%	21	28.76%	16	16.7%
<i>Polistes</i>	11	10.78%	9	12.4%	2	2.08%
<i>Vespula</i>	10	9.8%	5	6.85%	5	5.2%
<i>Apis + Polistes</i>	7	6.9%	4	5.5%	3	3.12%
<i>Apis + Vespula</i>	7	6.9%	2	2.74%	5	5.2%
<i>Vespula + Polistes</i>	11	10.78%	6	8.22%	5	5.2%
<i>Apis + Polistes + Vespula</i>	19	18.63%	15	20.55%	4	4.17%
Negativos			11	15%	56	58.3%
Total	102	100%	73	100%	96	100%

Tabla 53.1. Expone el la frecuencia del tipo de himenóptero en los diferentes grupos.

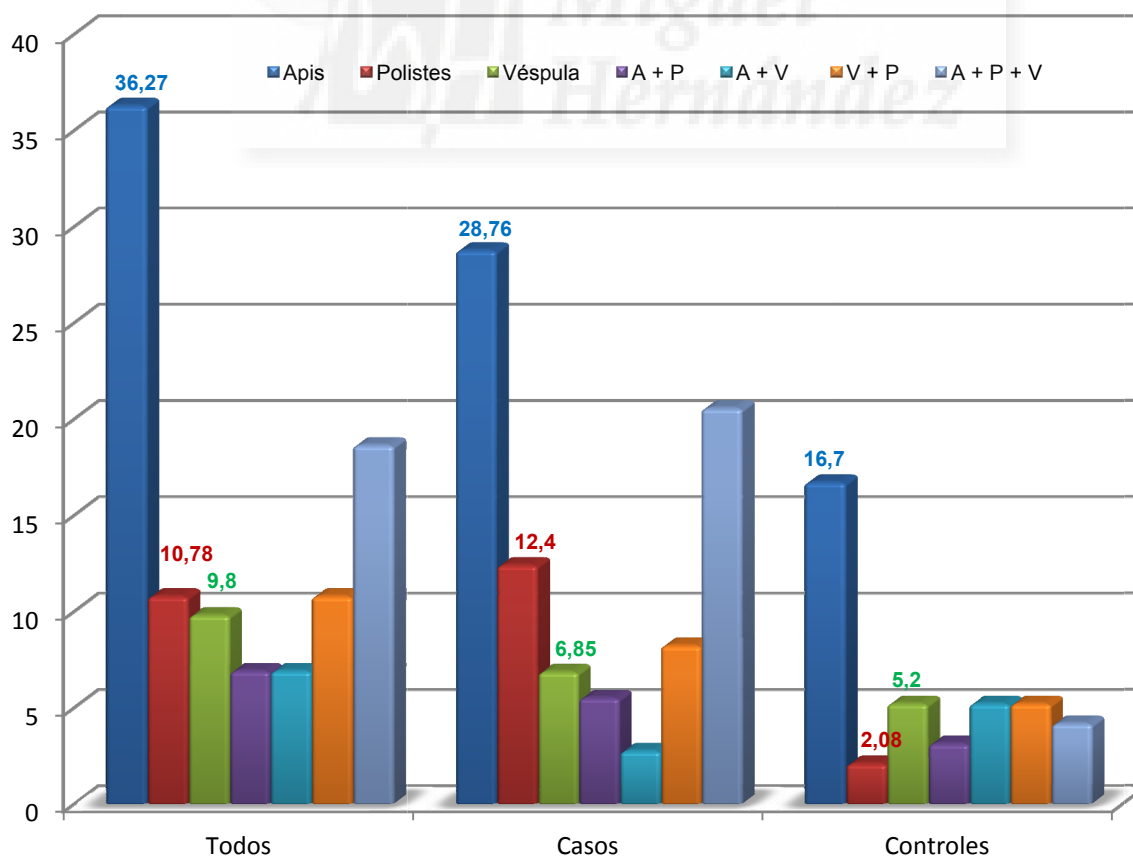


Gráfico 22.1. Ilustra la frecuencia del tipo de himenóptero en los diferentes grupos de estudio. A = *Apis*, P = *Polistes* y V = *Vespula*.



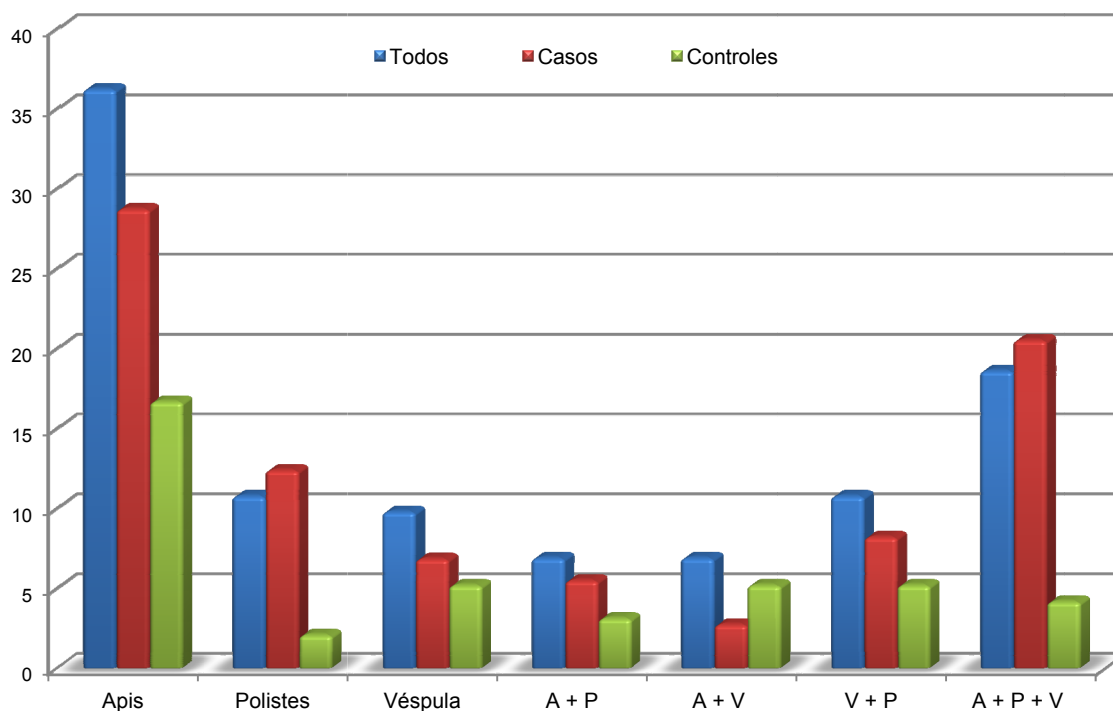


Gráfico 22.2. Ilustra la distribución de los diferentes grupos de estudio, con el tipo de himenóptero en. A = *Apis*, P = *Polistes* y V = *Vespa*.

Dentro de las funciones de los bomberos, como cuerpo de emergencias, se incluye la retira de enjambres, colmenas y nidos de himenópteros, principalmente en la ciudad, donde generan alarma a los ciudadanos. En la ciudad de Valencia realizan más de 400 servicios o avisos, que consisten en la retirada de estos nidos de himenópteros, representando hasta el 5% de todas sus tareas o emergencias.

Por los datos previos, podemos concluir que los bomberos son un colectivo de riesgo a sufrir picaduras de insectos, y por ello a presentar mayor prevalencia de alergia a su veneno, que la población general.

La mayor prevalencia de alergia que presentan a *Apis*, frente a los véspidos puede deberse a:

- Forma de exponerse a los diferentes himenópteros.
- Son el himenóptero predominante en la región.
- La flora y fauna de una zona mediterránea próxima al litoral.

- Extensas zonas de huerta englobadas por la ciudad, debido a su crecimiento.
- Las abejas generan colmenas mayores que producen más alarma ciudadana, motivando más intervenciones.

Las abejas se consideran o poseen la categoría de animal protegido. Por ello ante la presencia de una colmena o enjambre en un núcleo urbano, su forma de captura está protocolizada de tal manera, que hay que recogerlas sin causarles ningún daño, o el mínimo posible, en contenedores especiales y posteriormente entregarlas a una autoridad oficial, que las custodia, o directamente a un apicultor, para que las cuide. Esta situación provoca que el bomberos trabaje cerca de la abeja, incluso recogéndola con la mano en ocasiones para introducirlas en los contenedores. Situación que aumenta la probabilidad de ser picado.

En el caso de los véspidos, los nidos suelen ser más pequeños y la forma de proceder es destruir o exterminar los nidos, sin recogerlos. No se evita causarles daño, por lo que la relación bombero-himenóptero, no es tan estrecha o cercana, reduciendo las posibilidades de picadura.

Esta diferente forma de relacionarse o exponerse con las diferentes especies de himenópteros, es el causante de sufrir un mayor número de picaduras de las abejas que de los véspidos, desarrollando por consiguiente mayor prevalencia de alergia a *Apis*, que a *Polistes* y *Vespula*.

	<i>Apis</i>	<i>Polistes</i>	<i>Vespula</i>
<b>Positivos</b>	70	47	48
<b>Negativos</b>	99	121	119
<b>Total pruebas efectivas de cada insecto</b>	169	168	167

Tabla 54. Muestra las pruebas positivas y negativas a los 3 himenópteros.

Se realizan 169 pruebas diagnósticas y efectivas de *Apis*, 168 de *Polistes* y 167 de *Vespula*, 70 bomberos presentan alguna de las pruebas positivas (tanto IDR como IgE o las 2) a *Apis*, 47 a *Polistes* y 48 a *Vespula* (tabla 54).

#### 4.1.6. Prevalencia de AVH en el cuerpo de bomberos

La prevalencia de AVH en esta población de trabajadores, teniendo en cuenta sólo la clínica del cuestionario, es del 22.34%, 86 casos (58 con RLG y 28 con RS). Con la entrevista del especialista en alergia, es del 19.74%, 76 casos (54 RLG y 22 RS), de los que 73 se someten a las pruebas diagnósticas de alergia al veneno de himenópteros, obteniendo 62 pruebas positivas, el 85%. Lo que sitúa la prevalencia de AVH en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia en el 16.1% (44 RLG y 18 RS). La prevalencia de los sensibilizados asintomáticos es del 41.7%. Si realizamos la prevalencia sólo con el grupo más expuesto, 51 (14 RLG y 4 RS), obtenemos una prevalencia del 35.3% de AVH (clínica más pruebas diagnósticas) y de sensibilizados asintomáticos del 50%, (tabla 54.1).

<b>Criterios diagnósticos</b>	<b>Prevalencia de AVH en el cuerpo de bomberos</b>
Cuestionario	22.34% (86/385)
Entrevista con alergólogo	19.74% (76/385)
Clínica más pruebas diagnósticas	<b>16.1% (62/385)</b>
Sensibilizados asintomáticos	41.7% (40/96)
	<b>Prevalencia de AVH en los más expuestos</b>
Entrevista con alergólogo	39.22% (20/51)
Clínica más pruebas diagnósticas	<b>35.3% (18/51)</b>
Sensibilizados asintomáticos	50% (8/16)

Tabla 54.1. Resume las prevalencias de alergia al veneno de himenópteros, en función del criterio diagnóstico empleado (historia clínica, tanto del cuestionario como la entrevista con el alergólogo, y las pruebas diagnósticas, IDR e sIgE), tanto de todo el cuerpo de bomberos como del grupo más expuesto.

## 4.2. Estadística analítica. Análisis de datos.

### 4.2.1. Relación de la clínica con los antecedentes alérgicos

Llamamos Casos a los que presentan clínica de características alérgicas tras una picadura y Controles a los que no presentan clínica alérgica tras una picadura.

Si relacionamos la clínica con tener antecedentes alérgicos como: bronquitis asmática, rinitis, dermatitis, alergia a medicamentos, a alimentos, al polen, a los ácaros, al epitelio de animales o a alguna alergia, que puede ser a más de una, observamos que las únicas variables alérgicas que tienen una relación estadísticamente significativa con tener clínica tras una picadura de un himenóptero, es tener rinitis, alergia al polen o tener un antecedente alérgico en general, (tabla 55).

La variable alergia a algo, resume si el trabajador está diagnosticado de alguna alergia, puede ser a más de una.

		Casos	Controles	Odds Ratio	P-valor	Intervalo de Confianza
Bronquitis asmática	Si	2 (3.2%)	1 (1.1%)	OR=2.867	P =0.375	IC (0.254-32.335)
	No	60 (96.8%)	86 (98.9%)			
Rinitis	Si	8 (12.7%)	2 (2.3%)	OR=6.255	P =0.014	IC (1.281-30.549)
	No	55 (87.3%)	86 (97.7%)			
Alergia a Medicamentos	Si	12 (52.2%)	11 (47.8%)	OR=1.547	P =0.333	IC (0.637-3.760)
	No	55 (87.3%)	78 (58.6%)			
Alergia a Alimentos	Si	4 (57.1%)	3 (42.9%)	OR=1.814	P =0.348	IC (0.392-8.404)
	No	61 (42.4%)	83 (57.6%)			
Alergia al Polen	Si	20 (60.6%)	13 (39.4%)	OR=2.488	P =0.023	IC (1.132-5.469)
	No	47 (38.2%)	76 (61.8%)			
Dermatitis	Si	7 (46.7%)	8 (53.3%)	OR=1.266	P =0.666	IC (0.434-3.690)
	No	56 (40.9%)	81 (59.1%)			
Alergia a los Ácaros	Si	14 (53.8%)	12 (46.2%)	OR= 1.797	P =0.173	IC (0.768-4.200)
	No	50 (39.4%)	77 (60.6%)			
Alergia a Epitelios	Si	3 (50%)	3 (50%)	OR= 1.329	P =0.522	IC (0.261-6.774)
	No	73 (42.9%)	97 (57.1%)			
Alergia a algo	Si	43 (55.8%)	34 (44.2%)	OR=2.644	P =0.002	IC (1.434-4.876)
	No	33 (32.7%)	68 (67.3%)			

Tabla 55. Expone la relación entre los antecedentes alérgicos con el tipo de clínica.

De los 385 bomberos, 135 (35.06%), tienen algún antecedente alérgico y 250 (64.9%) no están diagnosticados de ninguna alergia. Hay 53 tipos de alergia entre los 96 controles que se realizan las pruebas alérgicas frente a himenópteros, y existen 70 tipos de alergia entre los 73 casos que se realizan las pruebas diagnósticas. De los 73 casos, 43, el 59%, están diagnosticados de alguna alergia, al menos una y de los 96 controles, 34, el 35.4%, están diagnosticados de al menos una alergia. Siendo mayor la prevalencia de alergia, del orden de 2.6 veces más, en el grupo de los casos que en el grupo control, es decir, ser caso implica tener 2.6 veces más un antecedente alérgico a algo, que ser un control (tabla 56 y gráficos 23, 24 y 25).

Ant. Alérgicos*	Alergia Si	Alergia No	Total	Odds Ratio	P-valor	IC**
Casos	43 (55.8%)	33 (32.7%)	76 (42.5%)	OR = 2.606	P = 0.002	IC (1.412-4.809)
Controles	34 (34.2%)	68 (67.3%)	102 (57.5%)			
Total	77 (100%)	101 (100%)	178 (100%)			

Tabla 56. Muestra los antecedentes alérgicos en el grupo de casos y controles, enseñando que los casos presentan 2.64 veces más antecedentes alérgicos que los controles. \*Ant = antecedentes. \*\*IC = intervalo de confianza.

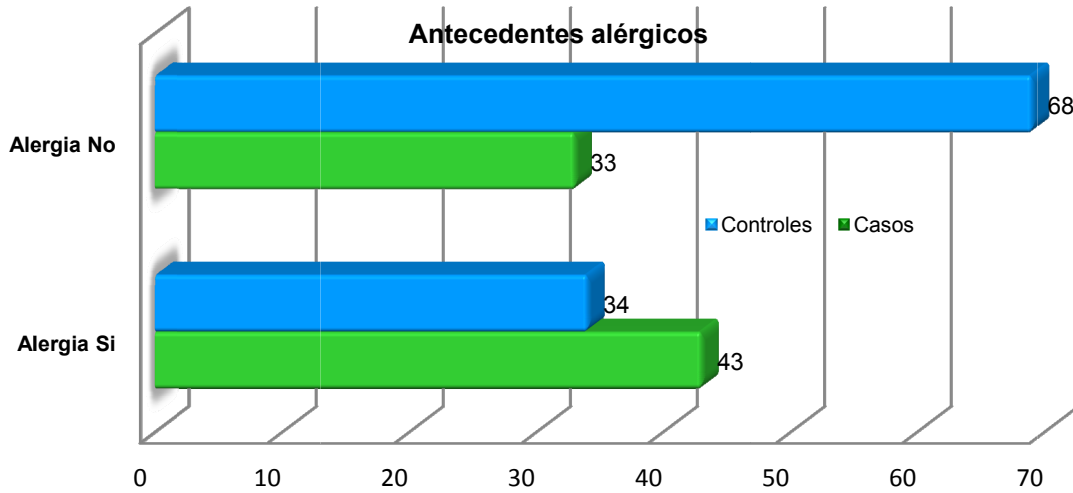


Gráfico 23. Muestra las diferencias entre los antecedentes alérgicos en los casos y controles.

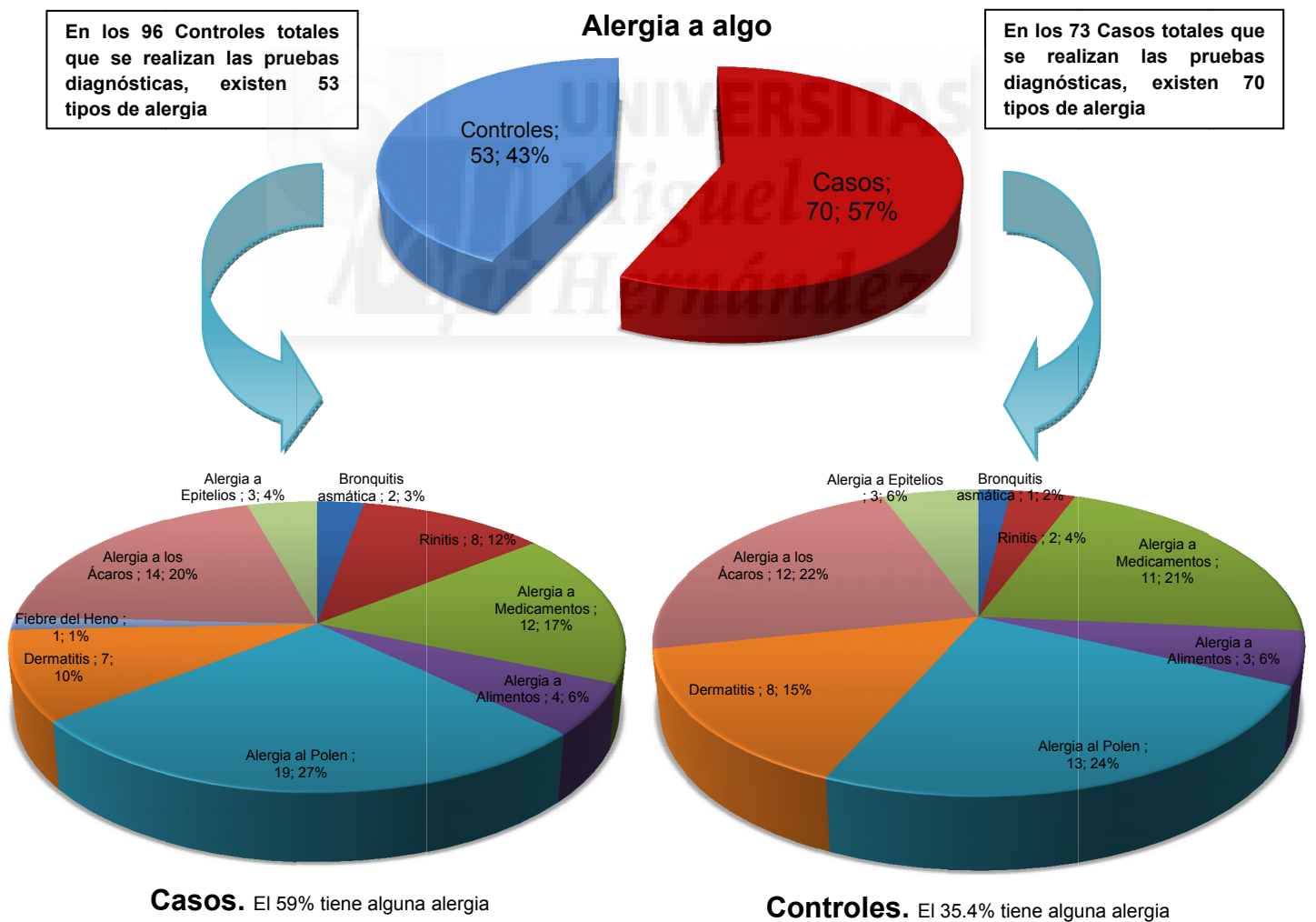


Gráfico 24. Frecuencia y tipos de alergia entre los casos y los controles.

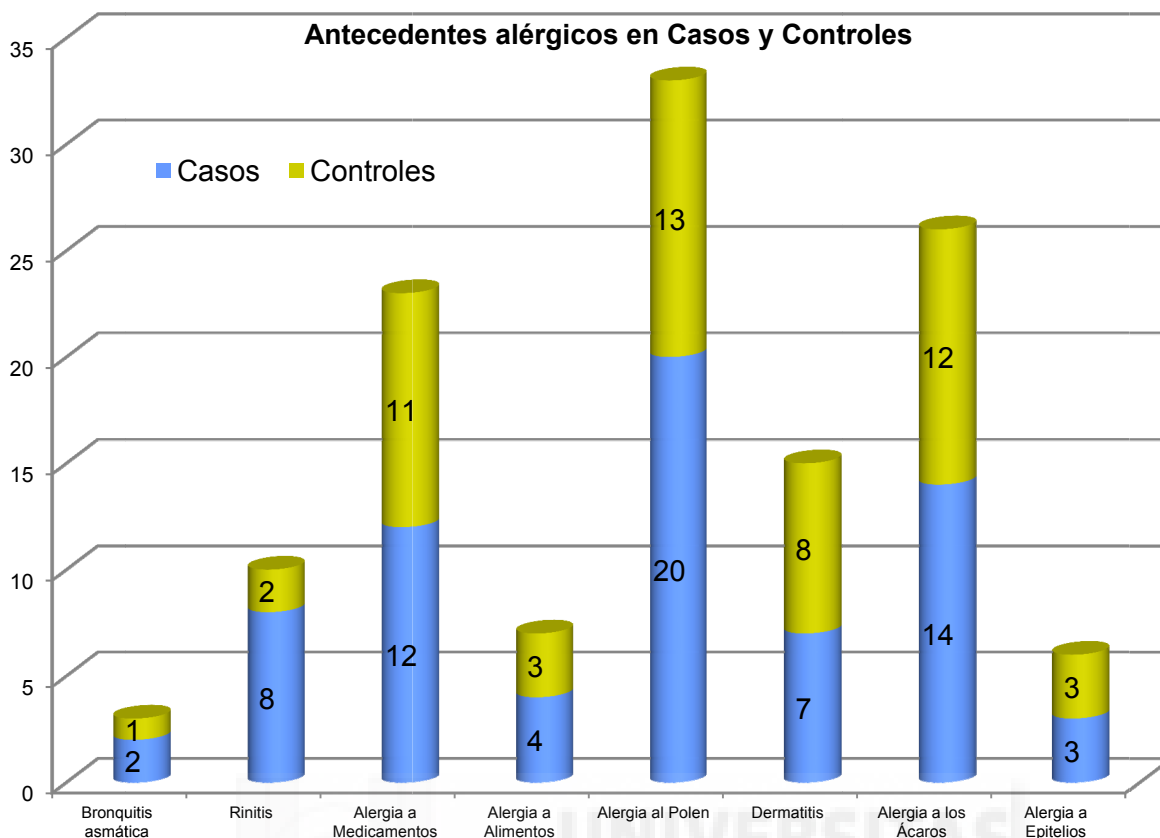


Gráfico 25. Representa los antecedentes alérgicos con el tipo de clínica.

Casi todos los tipos de alergia son más prevalentes en el grupo de Casos.

#### 4.2.2. Relación de la edad con los antecedentes alérgicos

Cuando analizamos la existencia de una asociación entre la edad, tomando diferentes puntos de corte (30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 años), y los antecedentes alérgicos, descubrimos que tener menos de 40 años supone 1.64 veces más riesgo de tener una alergia, que los mayores de 40 años, asociación estadísticamente significativa con un valor de  $p = 0.021$ . Igual que tener menos de 45 años supone más riesgo, 1.6 veces más riesgo, de tener una alergia que los mayores de 45 años, asociación estadísticamente significativa con un valor de  $p = 0.037$ , (tabla 57 y gráficos 26, 27 y 28). Cuando analizamos el resto de segmentos de edad y los antecedentes alérgicos, no encontramos asociación o diferencias estadísticamente significativas.

		Alergia Si	Alergia No	Odds Ratio	P-valor	Intervalo de Confianza
Edad	=<35 años	40 (38.8%)	63 (61.2%)	OR=1.210	P=0.423	IC (0.759-1.931)
	>35 años	96 (34.4%)	183 (65.6%)			
Edad	=<40 años	68 (42.2%)	93 (57.8%)	OR=1.645	P=0.021	IC (1.077-2.513)
	>40 años	68 (30.8%)	153 (69.2%)			
Edad	=<45 años	89 (39.9%)	134 (60.1%)	OR=1.583	P=0.037	IC (1.026-2.441)
	>45 años	47 (29.6%)	112 (70.4%)			

Tabla 57. Muestra la relación de la edad, con diferentes puntos de corte, con tener o no antecedentes alérgicos.

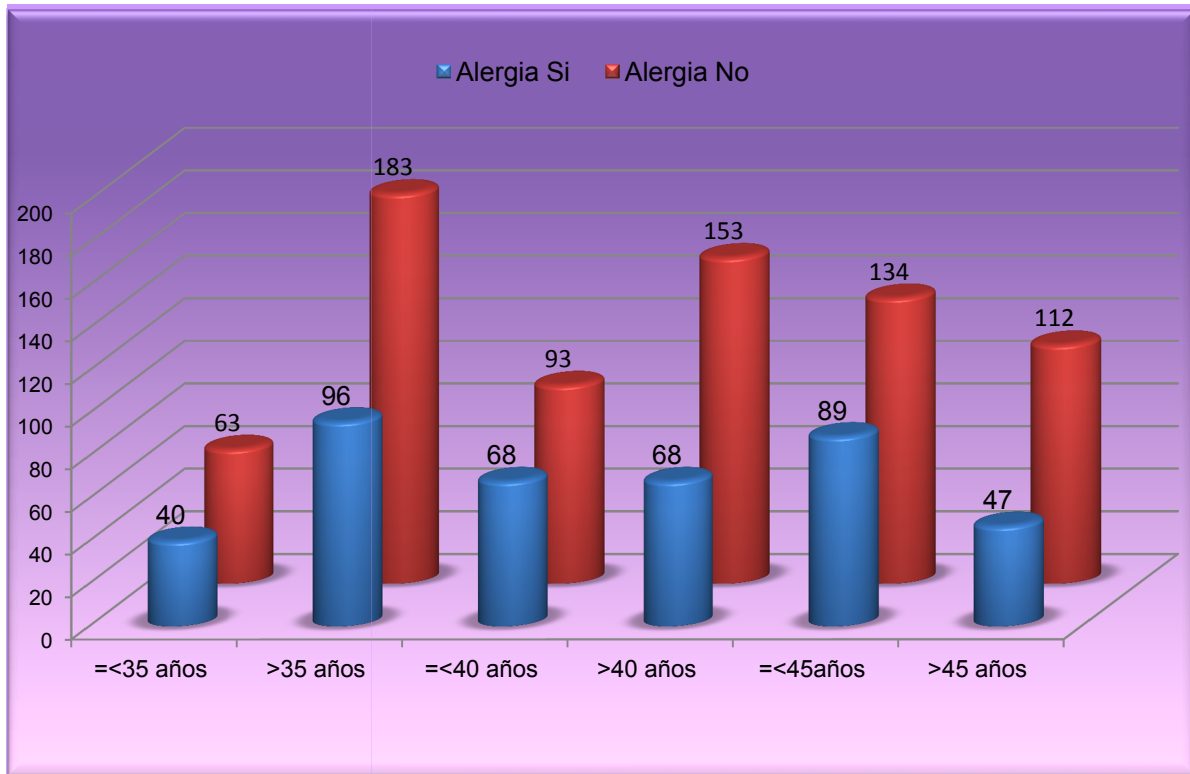
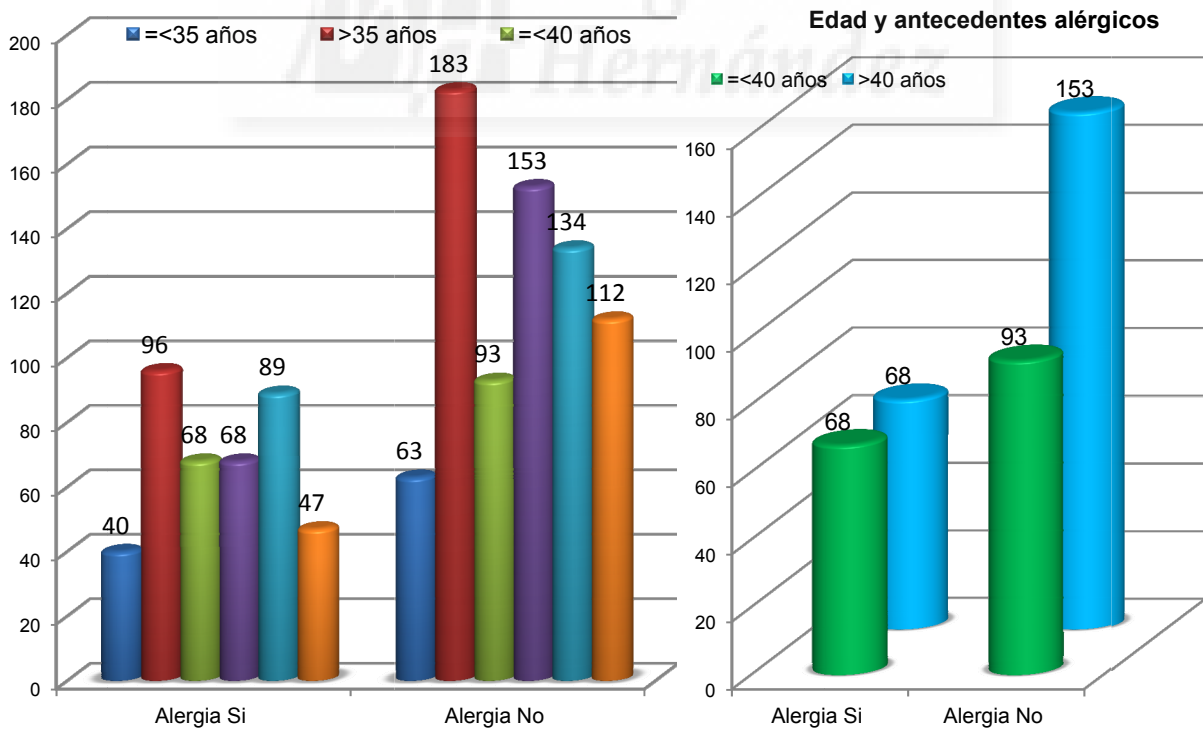


Gráfico 26. Muestra la relación entre los antecedentes alérgicos con diversos puntos de corte de edad.



Gráficos 27 y 28. El primer gráfico muestra la relación de los antecedentes alérgicos con diversos puntos de corte de edad. El segundo gráfico expone la relación entre los antecedentes alérgicos y la edad mayor o menor de 40 años.

### 4.2.3. Relación de la clínica con las pruebas diagnósticas

Cuando analizamos la clínica tras una picadura, con las pruebas diagnósticas frente a la alergia al veneno de himenópteros, descubrimos que existe una asociación estadísticamente significativa entre presentar clínica alérgica a las picaduras de himenópteros y tener un resultado positivo en las pruebas diagnósticas, (tabla 58 y gráficos 29, 30 y 31).

Con la finalidad de obtener la mayor información y aprovechar al máximo todas las pruebas que se han realizado, en el análisis que hemos realizado en este apartado, hemos tenido en cuenta las **pruebas que se han realizado por separado**, es decir, por un lado todas la IDR que se han realizado y por otro todas las slgE que se han determinado. Recordemos que se han realizado un total de 168 IDR y un total de 176 determinaciones de slgE (tabla 42.2). En este apartado no vamos a tener en cuenta el concepto de pruebas efectivas, aquellas en las que el bombero se ha realizado las 2 pruebas, o solamente se ha realizado una y resulta positiva. Sólo se tendrán en cuenta las pruebas efectivas cuando analicemos la relación entre alguna prueba positiva o las dos negativas, que es el tercer análisis de la tabla.

Pruebas realizadas:

- ✓ Se han realizado 72 IDR en los Casos y 96 IDR en los Controles.
- ✓ Se han realizado 75 slgE en los Casos y 101 slgE en los Controles.
- ✓ Se han realizado 73 pruebas efectivas en los Casos y 96 en los Controles.

Estas 3 variables (IDR, slgE y alguna prueba positiva) son significativas, es decir:

- Ser caso o tener clínica supone 7.24 veces más de que la IDR sea positiva.
- Ser caso o tener clínica supone 3.7 veces más de que la slgE sea positiva.
- Ser caso o tener clínica supone 7.9 veces más de que alguna prueba diagnóstica (IDR o slgE) sea positiva.

	Casos	Controles	Odds Ratio	P-valor	Intervalo de Confianza
<b>IDR+</b>	59 (81.9%)	37 (38.5%)	OR=7.24	<b>P=0.000</b>	IC (3.5-15)
<b>IDR-</b>	13 (18.1%)	59 (61.5%)			
<b>slgE +</b>	38 (50.7%)	22 (21.8%)	OR=3.7	<b>P=0.000</b>	IC (1.92-7.1)
<b>slgE -</b>	37 (49.3%)	79 (78.2%)			
<b>Alguna prueba positiva</b>	62 (84.9%)	40 (41.7%)	OR=7.9	<b>P=0.000</b>	IC (3.7-16.9)
<b>Las 2 pruebas negativas</b>	11 (15.1%)	56 (58.3%)			

Tabla 58. Muestra el análisis bivariante entre los casos y controles con las pruebas diagnósticas frente a la alergia de himenópteros.



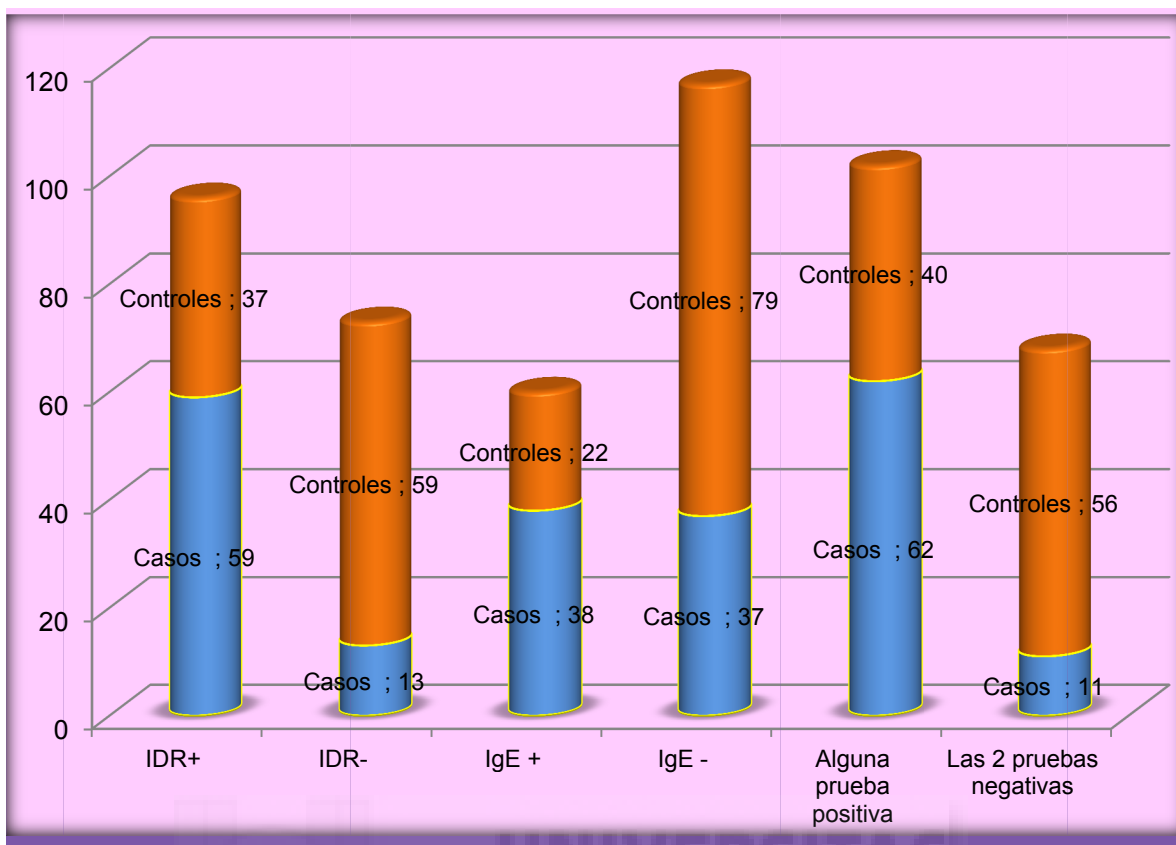


Gráfico 29. Ilustran la relación entre los casos y controles, con las pruebas diagnósticas frente a la alergia de himenópteros.

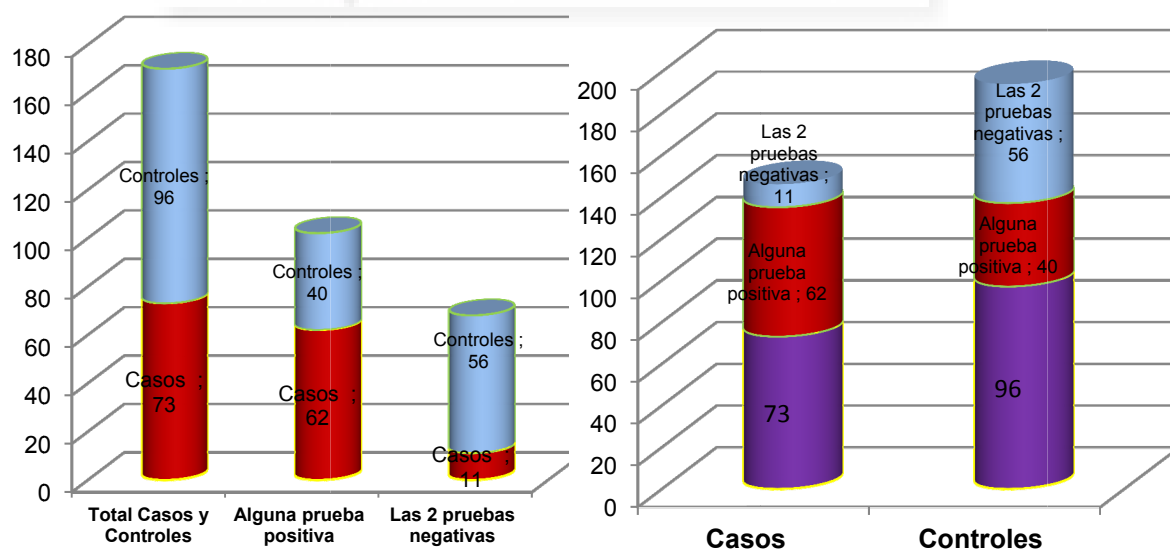


Gráfico 30. Muestran la relación entre las pruebas diagnósticas y los casos y controles.

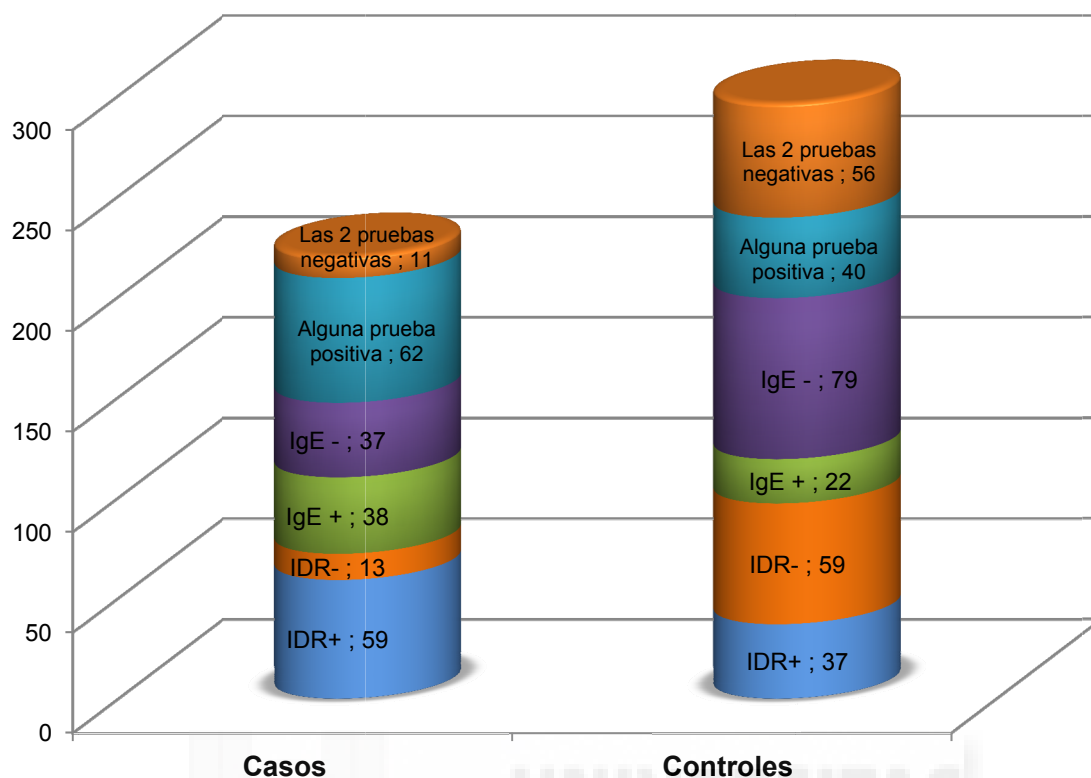
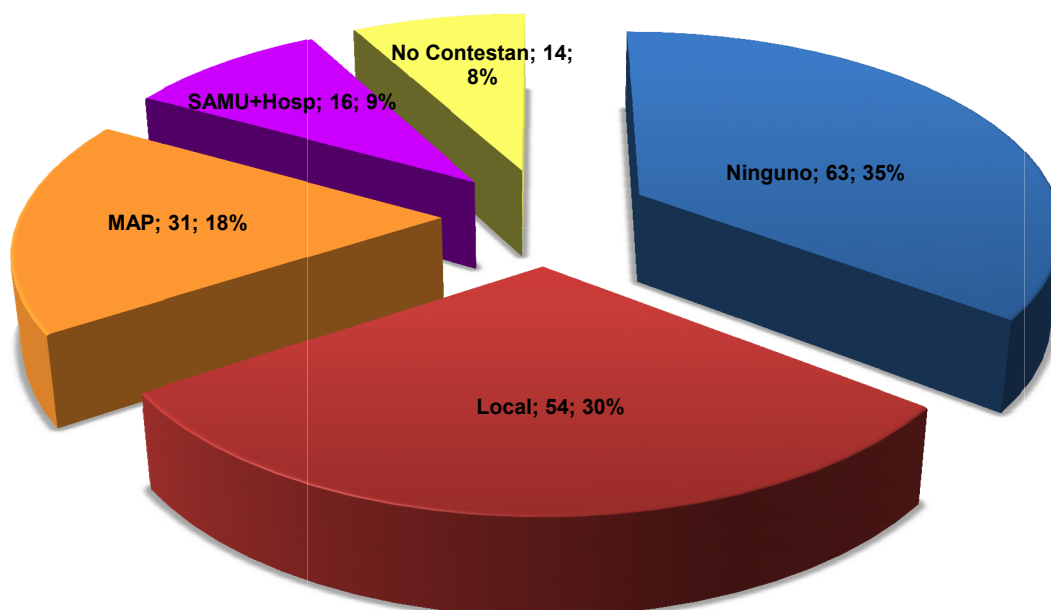


Gráfico 31. Diferencia qué pruebas son positivas y negativas en ambos grupos, casos y controles.

#### 4.2.4. Relación de la clínica con su duración y tratamiento

Los bomberos que acuden a un nivel asistencial sanitario, presentan 9 veces más probabilidades de ser caso, o tener clínica tras una picadura de insecto, que los controles. Diferencia estadísticamente significativa, (gráfico 32, tabla 59 y tabla 60).

Tratamiento	Ninguno	Local	MAP	SAMU+Hosp	Total respuestas	No contestan
<b>Casos y Controles</b>	63	54	31	16	164	14



## Casos y Controles

Gráfico 32 y tabla 59. Muestran el tratamiento que han recibido los casos y los controles. MAP (médico de atención primaria).

		Casos	Controles	Odds Ratio	P-valor	Intervalo de Confianza
Tratamiento Médico	Si	38 (50.7%)	9 (10.1%)	OR=9.129	P=0.000	IC (4.003-20.821)
	No	37 (49.3%)	80 (89.9%)			
Total respuestas		75	89			
No contestan/Pérdidas		1	13			

Tabla 60. Muestra la diferencia estadísticamente significativa entre ser caso y acudir a un nivel asistencial respecto a los controles.

Hay 14 bomberos del grupo de estudio (Casos (76) y Controles (102) que en total son 178) que no contestan la pregunta de tratamiento recibido después de una picadura.

Los casos reciben tratamiento médico tras las picaduras, tanto de su médico de cabecera como de un servicio de urgencias, ya sea del SAMU o acudir a urgencias del hospital, con mayor frecuencia, el 50.7%, que los controles, el 10.1% (tabla 60, 61 y 62 y gráfico 33, 34, 35 y 36). En el gráfico 33 se observa una línea de tendencia que objetiva que el tratamiento es mayor en los casos que en los controles.

Tratamiento	Ninguno	Local	MAP	SAMU+Hospital	Total	NC*
Control-	30	15	6	1	52	8
Control+	24	11	2	0	37	5
Caso-	4	4	3	2	13	1
Caso+	5	24	20	13	62	0
Total	63	54	31	16	164	14

Tabla 61. Se expone el tratamiento en el grupo de controles y de casos, diferenciando los que presenta pruebas positivas y negativas en cada grupo. \*NC = no contestan.

En los gráficos sólo se representan los que contestan el cuestionario y se omiten los que no responden.

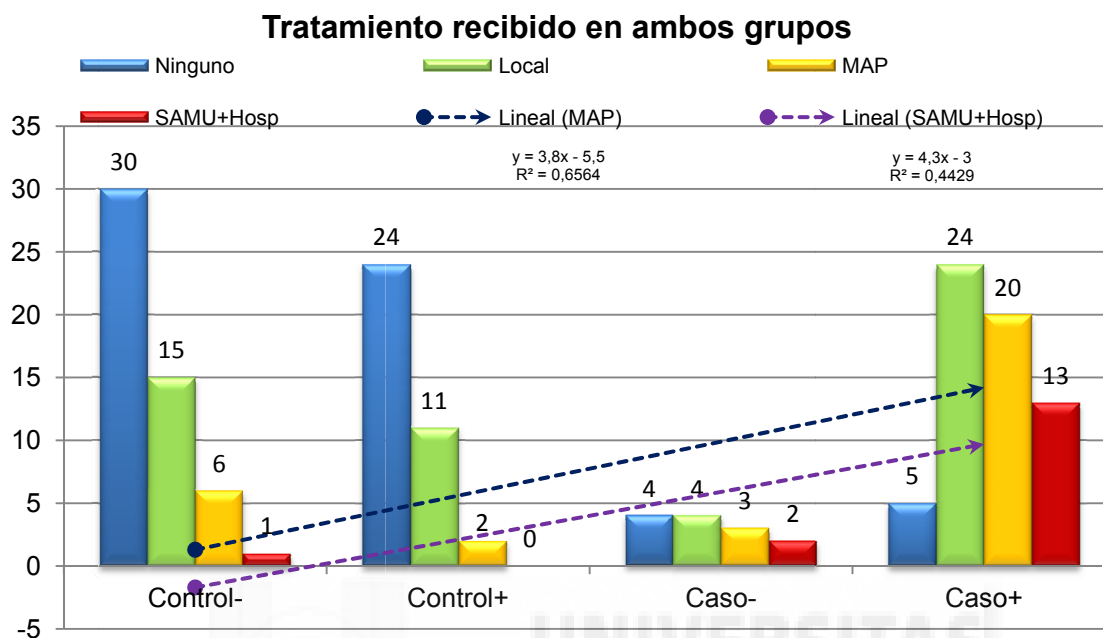


Gráfico 33. Muestra los diferentes tratamientos en el grupo de casos y de controles, diferenciando los que tiene las pruebas positivas y negativas de cada grupo, y la línea de tendencia del tratamiento, con el médico de cabecera y el tratamiento de emergencias, que engloba al SAMU y acudir al servicio de urgencias del Hospital.

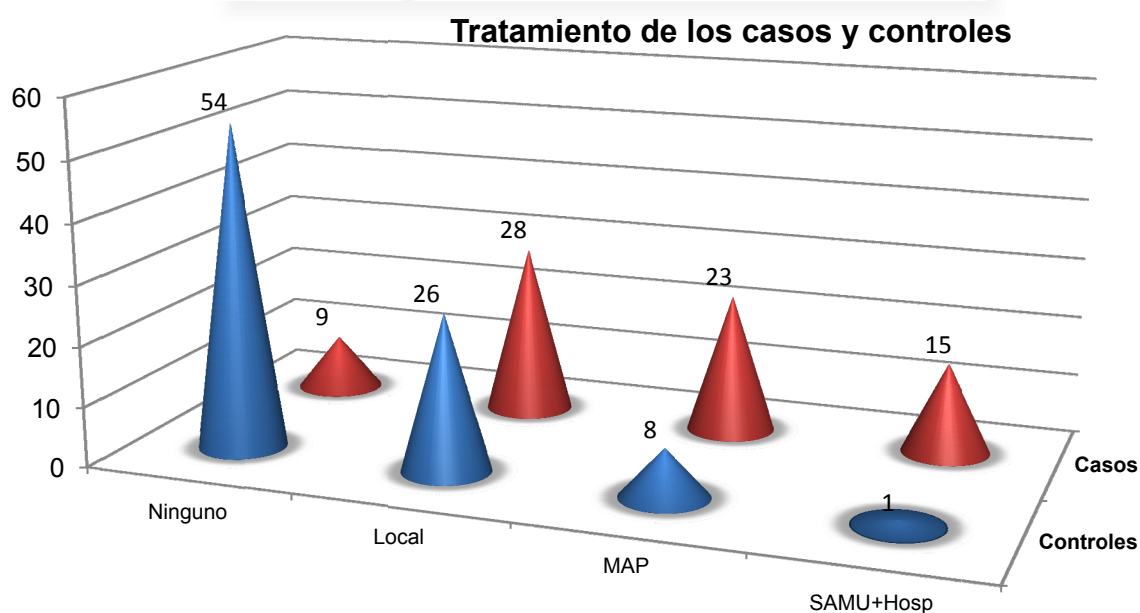


Gráfico 34. Ilustra el tratamiento de los casos y controles, descubriendo que el grupo control tiene cada vez menos trabajadores conforme se aumenta la intensidad del tratamiento, a diferencia del grupo de casos, donde encontramos una mayor prevalencia en los tratamientos más intensos.

Si presuponemos que los 14 bomberos que no contestan la pregunta del tratamiento, que son las pérdidas que tiene esta pregunta, lo más probable que no recibieran ningún tratamiento, porque si hubieran recibido algún tratamiento tendrían más probabilidad de recordar, obtenemos la siguiente tabla (tabla 61.2).

		Casos	Controles	Odds Ratio	P-valor	Intervalo de Confianza
Tratamiento Médico	Si	38 (50%)	9 (8.8%)	OR=10.33	P=0.000	IC (4.556-23.432)
	No	38 (50%)	93 (91.2%)			
Total		76	102			

Tabla 61.2. Muestra la diferencia estadísticamente significativa entre ser caso y recibir tratamiento respecto a los controles, presuponiendo que las pérdidas son bomberos que no se aplican ningún tratamiento después de una picadura.

Tratamiento	Ninguno	Local	MAP+SAMU+Hosp	Total	*NC
Positivos	29	35	35	99	5
Negativos	34	19	12	65	9
Total	63	54	47	164	14

Tabla 62. Muestra la relación de los resultados de las pruebas diagnósticas con el tratamiento recibido. \*NC = no contestan.

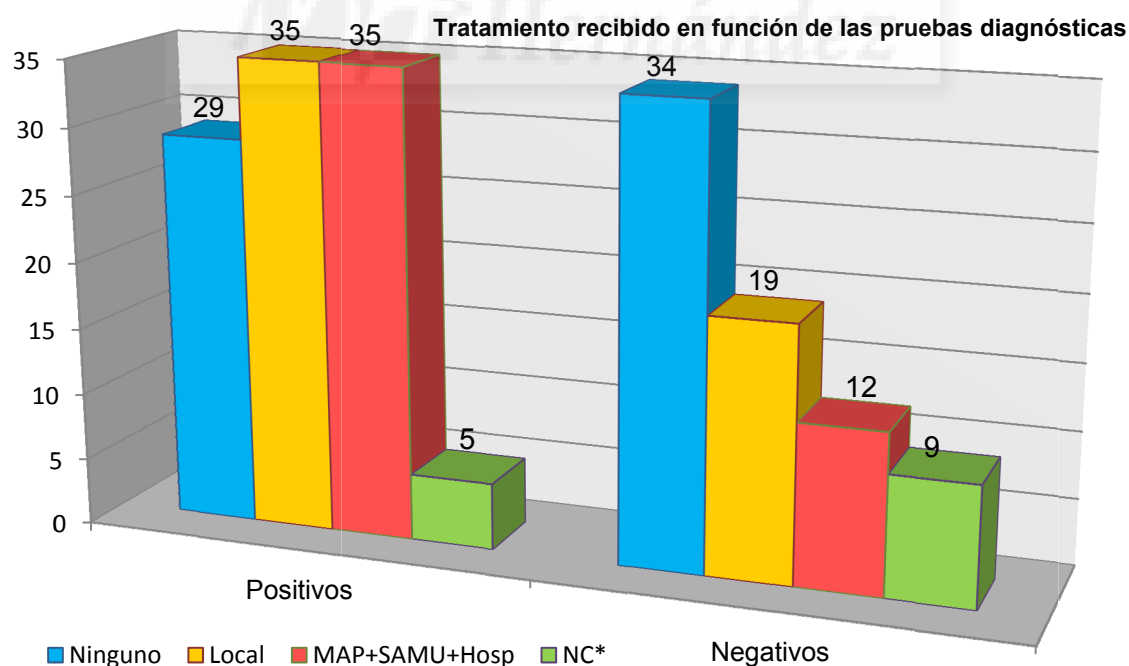


Gráfico 35. Muestra el tratamiento recibido en función de las pruebas diagnósticas, donde se observa que los que reciben tratamiento presentan con mayor probabilidad pruebas positivas.

Los casos presentan una duración de la clínica entre 24 y 48 horas, 2 veces más, que los controles, cuya duración suele ser menor de 24 horas. Diferencia estadísticamente significativa, (gráfico 32 y tabla 59).

		Casos	Controles	Odds Ratio	P-valor	Intervalo de Confianza
Tiempo de resolución de la clínica	24-48h	45 (66.2%)	33 (49.3%)	OR=2.016	P=0.047	IC (1.007-4.035)
	<24h	23 (33.8%)	34 (50.7%)			
Total respuestas		68	67			
No contestan/Pérdidas		8	35			

Tabla 60.1. Muestra las diferencias estadísticamente significativas entre ser caso y presentar una clínica con una duración mayor de 24 horas, respecto a los controles.

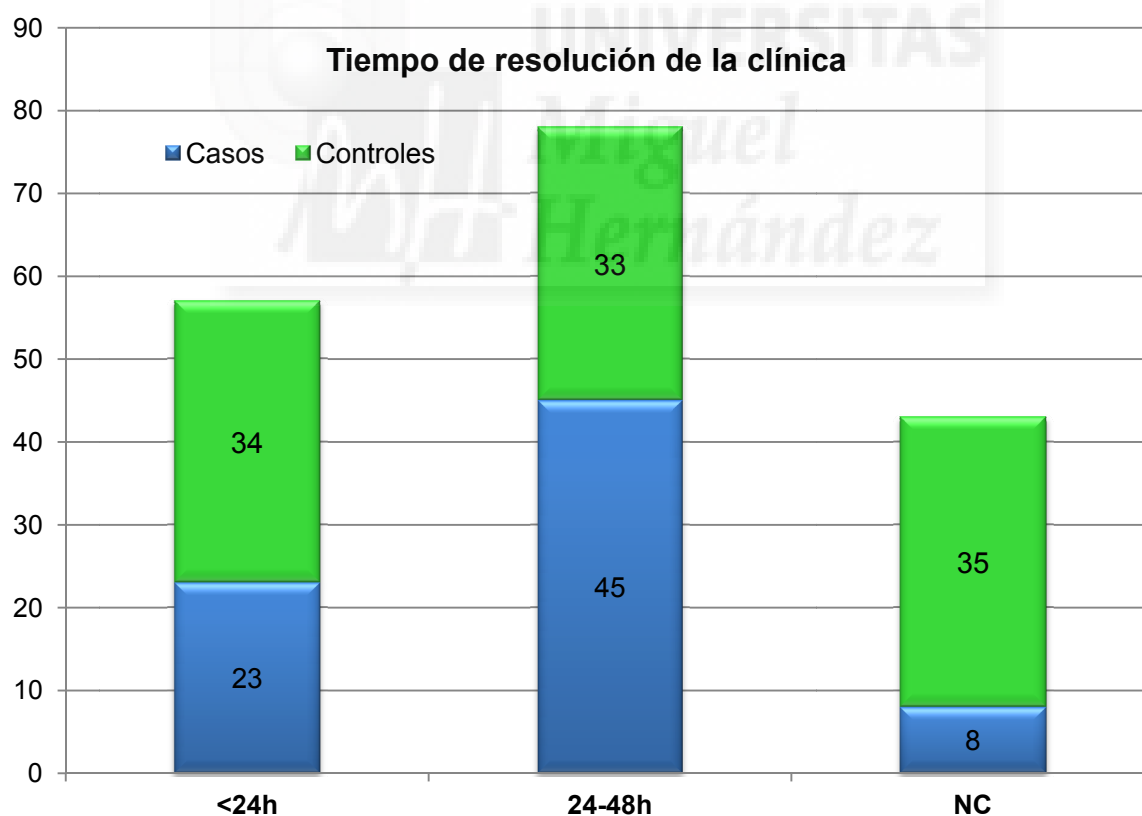


Gráfico 36. Muestra el tiempo de resolución de la clínica. NC = no contestan.

#### 4.2.5. Relación entre la clínica y el tipo de ciudad

El tipo de ciudad, mayor o menor a 10.000 habitantes, no se relaciona con la clínica, (gráfico 37 y tabla 63). En el tipo de ciudad no se encuentran diferencias porque la ciudad de Valencia, en su proceso de expansión, debido a su crecimiento, ha englobado a numerosos pueblos de alrededor, conformando una especie de metrópolis, sin fronteras claras entre los diferentes pueblos de la comarca. La Comunidad Valenciana es donde hay mayor apicultura de España, debido a que hay más horas de sol y por ello más floración, entre otros factores.

Tipo de Ciudad	Casos	Controles	Odds Ratio	P-valor	Intervalo de Confianza
Ciudad >10.000	50 (68.5%)	64 (67%)	OR=01.087	P=0.800	IC (0.566-2.084)
Ciudad <10.000	23 (31.5%)	32 (33%)			
<b>Total respuestas</b>	73	96			
<b>No responden</b>	3	6			

Tabla 63. Muestra la no existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de ciudad y ser caso o control.

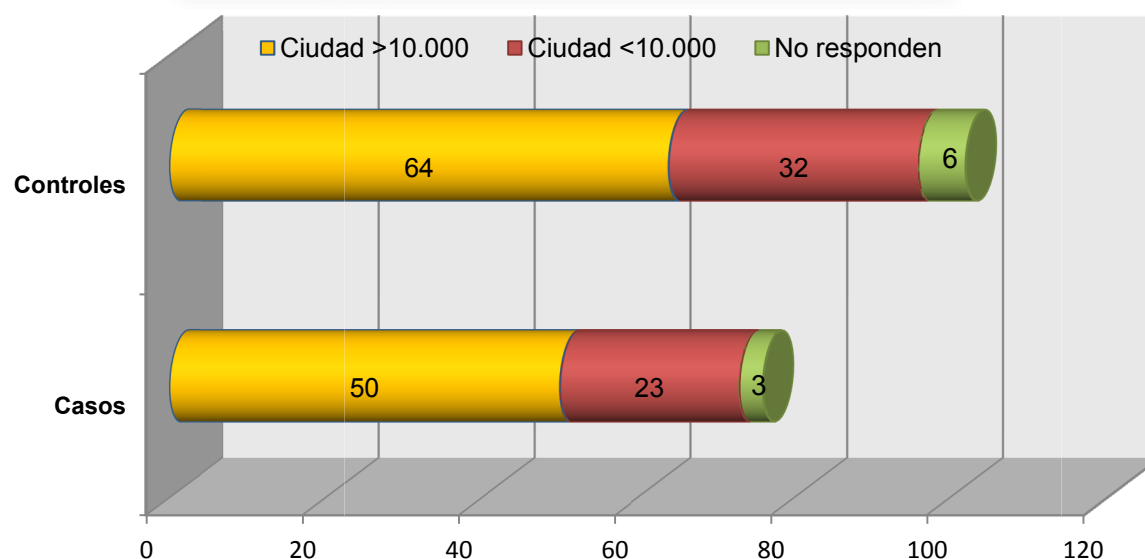


Gráfico 37. Muestra la relación entre el tipo de ciudad y los grupos, casos y controles.

#### 4.2.6. Relación entre la clínica y la edad

La edad media de los Casos es de 41.87 años  $\pm$  10.201 $\sigma$  (desviación típica) años. La edad media de los Controles es de 44.17 años  $\pm$  10.106 $\sigma$  (desviación típica) años. Las edades de los casos oscilan entre 26 y 62 años y la de los controles entre 27 y 64 años. Hay 3 Controles, de los 102 totales, que no contestaron su edad. Por lo tanto sólo tendremos en cuenta a los que contestaron que son 99.

Cuando analizamos la relación entre la clínica y la edad, no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre tener clínica, ser caso o control, con edades mayores o menores de 35 y 45 años. Se establecen estas edades como puntos de corte por situarse la edad media entre los 42 años en los casos y los 44 años en los controles.

Existe una tendencia o asociación cuando dividimos a la población en menor y mayor de 35 años respecto a la clínica, de tal forma que hay más casos mayores de 35 años que menores de 35, muy cerca de la significación estadística,  $p=0.076$ , pero sin serlo, (tabla 64 y gráfico 38).

La edad mayor o menor de 45 años no se asocia de manera significativa con ser caso o control, la magnitud no es significativa, (tabla 64 y gráfico 38).

		Casos	Controles	Odds Ratio	P-valor	Intervalo de Confianza
Edad	<b>=&lt;45 años</b>	52 (68.4%)	58 (58.6%)	OR=1.531	P=0.183	IC (0.8.17-2.87)
	<b>&gt;45 años</b>	24 (31.6%)	41 (41.4%)			
<b>Total respuestas</b>		76	99			
<b>No contestan</b>		0	3			
Edad	<b>=&lt;35 años</b>	27 (35.5%)	23 (23.2%)	OR=1.82	<b>P=0.076</b>	IC (0.939-3.53)
	<b>&gt;35 años</b>	49 (64.5%)	76 (76.8%)			
<b>Total respuestas</b>		76	99			
<b>No contestan</b>		0	3			

Tabla 64. Muestra el análisis entre la edad y la clínica, sin encontrar diferencias significativas entre ambas.



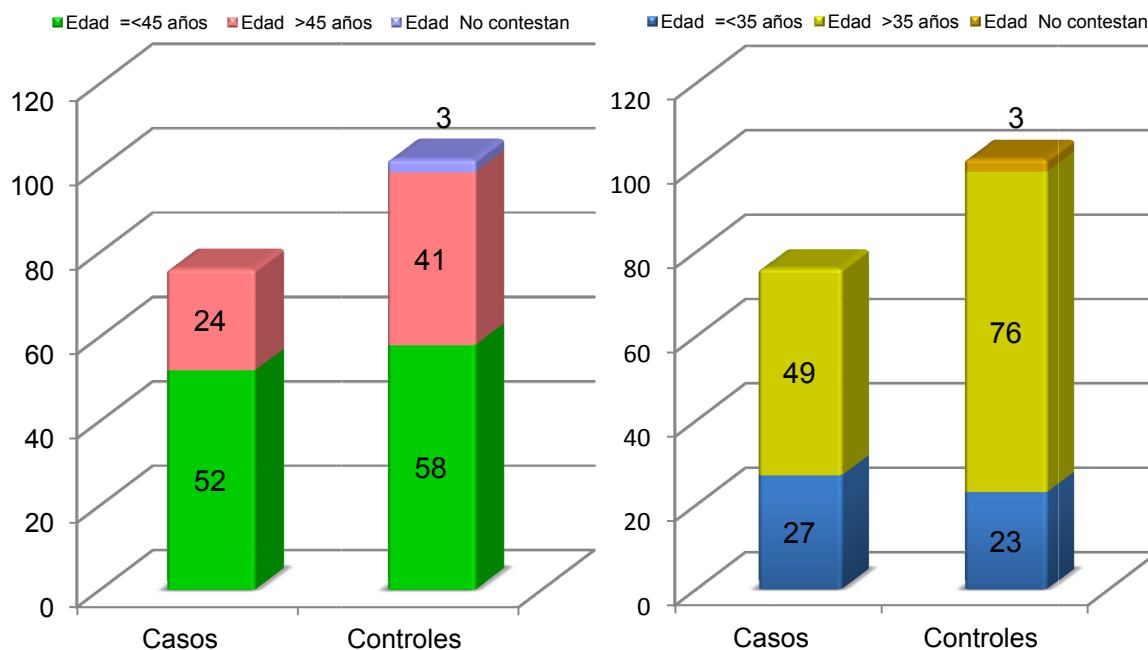


Gráfico 38. Expresa la relación entre las casos y controles con los dos tipos de edad.

Si tenemos en cuenta sólo al grupo de casos y lo dividimos en casos con reacciones locales grandes (CasosRLG) y casos con reacciones sistémicas (CasosRS) y lo asociamos con la edad, obtenemos que la mediana de edad en los CasosRLG y en los CasosRS es de 37 y 46 años respectivamente, es decir, que tienen una diferencia de 9 años de edad, si comparamos las medianas. La edad media de los CasosRLG es de 39.9 años  $\pm$  9.39 $\sigma$  años y la de los CasosRS es de 46.7 años  $\pm$  10.72 $\sigma$  años. La diferencia de edad media entre ambos grupos es de casi 7 años. Al realizar el análisis descriptivo para conocer la magnitud de la asociación, entre la edad de los casos con reacciones locales grandes y reacciones sistémicas, recurrimos a la prueba de la T de Student, descubriendo una asociación o diferencia estadísticamente significativa entre las edades de ambos grupos, con un valor de  $p=0.008$  con un IC al 95% (-11.7, -1.84) para la diferencia. Siendo los Casos con RS de más edad que los Casos con RLG (gráfico 39).

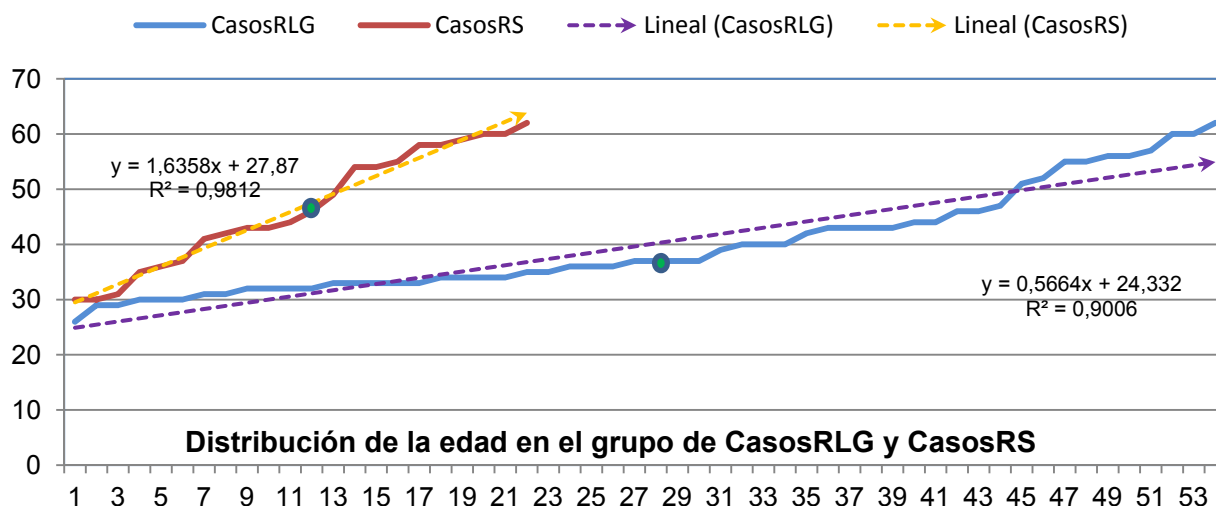


Gráfico 39. Muestra las tendencias de la edad en los grupos de CasosRLG y de CasosRS. El punto verde indica la edad media de cada grupo. El eje X o de abscisas se representa al número de bomberos. Con la línea roja al grupo de CasosRS que son 22 y la línea azul representa al grupo de CasosRLG que son 54. Las 2 curvas se representan en el mismo gráfico para presentar los datos integrados. En el eje Y o de ordenadas se representa la edad. El punto verde de la gráfica roja representa la edad media del grupo CasosRS que es de 46.7 años y el punto verde de la gráfica azul representa la edad media del grupo CasosRLG que es de 39.9 años.

#### 4.2.7. Relación entre la clínica y los años de servicio

La media en años de servicio o trabajados de los Casos es de  $16.87 \pm 10.201\sigma$  años y la media de los años de servicio de los Controles es de  $19.17 \pm 10.160\sigma$ . Los años de servicio oscilan de 1 a 37 años en el grupo de Casos y de 2 a 39 años en el grupo Control.

Encontramos una mayor prevalencia de los casos que llevan más de 10 años trabajando como bomberos, respecto a los que llevan menos de 10 años, pero son diferencias, o es una asociación, no estadísticamente significativa  $p$ -valor = 0.074, (tabla 65 y gráfico 40). No contestaron 3 Controles.

		Casos	Controles	Odds Ratio	P-valor	I.C.*
Años de Servicio	=<15 años	40 (52.6%)	40 (40.4%)	OR=1.639	P=0.108	IC (0.9-3)
	>15 años	36 (47.4%)	59 (59.6%)			
Años de Servicio	=<10 años	27 (35.5%)	23 (23.2%)	OR=1.842	<b>P=0.074</b>	IC (0.94-3.53)
	>10 años	49 (64.5%)	76 (76.8%)			
Total respuestas		76	99			
No contestan		0	3			

Tabla 65. Muestra la relación entre los años de servicio y los grupos de estudio, casos y control, estableciendo 2 puntos de corte, 10 y 15 años de trabajo. \*I.C. = intervalo de confianza.

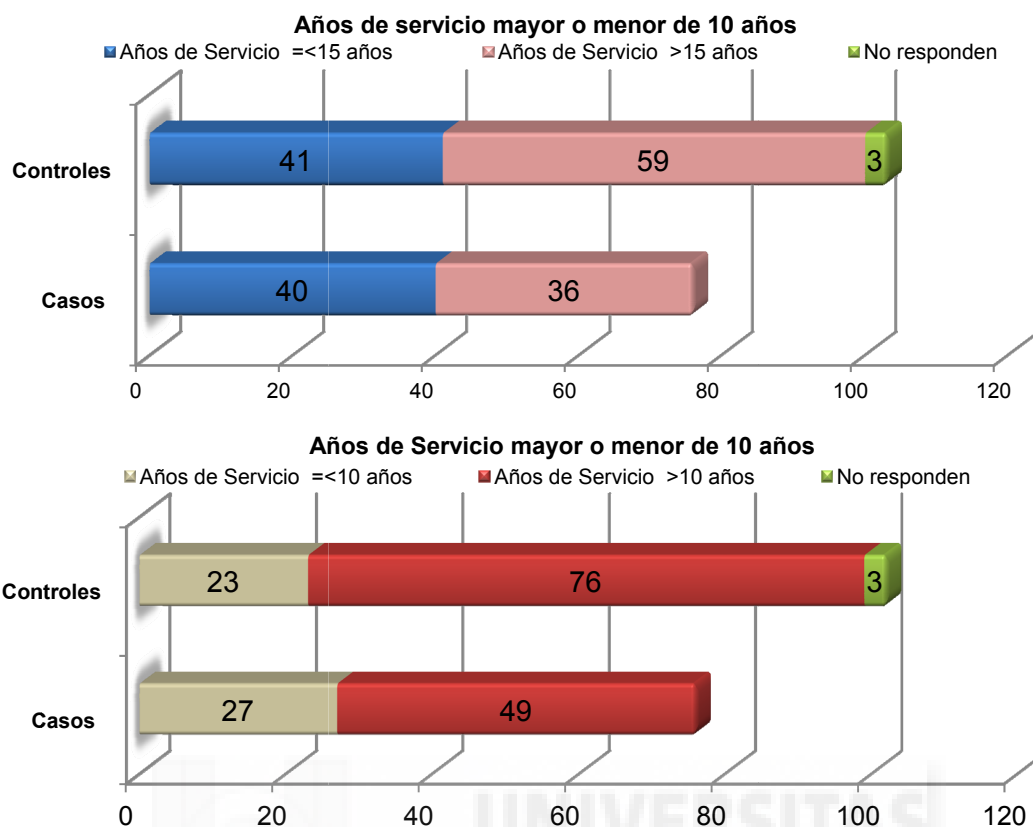


Gráfico 40. La primera gráfica muestra la relación entre los grupos, casos y control y los años de servicio, estableciendo como punto de corte 15 años de servicio. La segunda gráfica lo muestra con el punto de corte en 10 años de servicio.

#### 4.2.8. Relación entre la clínica y el nivel de IgE total

La variable IgE total se distribuye de forma no paramétrica. De las 175 IgE totales que se realizan, se obtiene una mediana de 44.5UI/ml (unidades internacionales) con los siguientes percentiles:

Percentil 25 = 17.8UI/ml. Percentil 50 = 44.5UI/ml. Percentil 75 = 113.5UI/ml.

La Inmunoglobulina E total (IgE total) ofrece información importante sobre el estado inmune humoral, y sus niveles se detectan de forma rutinaria en la práctica clínica. Hay muchas enfermedades asociadas con la IgE total como la enfermedad atópica o enfermedades autoinmunes, aunque no tiene mucho valor predictivo para el diagnóstico de estos trastornos. Aunque los estudios epidemiológicos indican que la IgE total se incrementa en la rinitis alérgica, dermatitis atópica y asma alérgico, hay una gran cantidad de solapamiento con los valores de IgE en individuos asintomáticos normales, por lo que su valor predictivo es bastante bajo<sup>314</sup>.

Las cifras de IgE total se elevan principalmente en los pacientes atópicos, aun sin manifestaciones de enfermedad alérgica, o en los que sufren alguna enfermedad alérgica respiratoria, digestiva o cutánea. Los pacientes con dermatitis atópica suelen tener niveles más elevados de IgE total con respecto a otras enfermedades alérgicas. También se encuentran con frecuencia niveles elevados de IgE total en otras situaciones distintas de la alergia, como en las infecciones por parásitos, patologías infecciosas, inflamatorias, neoplásicas o inmunodeficiencias.

No existe una cifra de IgE definida como punto de corte a partir del cual los niveles se consideren anormalmente altos, aunque el 78% de los individuos atópicos presenten niveles superiores a 100 kU/l<sup>315</sup>. Sin embargo, en los niños la IgE total se eleva progresivamente hasta la edad de 10-15 años, y pueden alcanzar cifras de 300 kU/l sin asociarse a ninguna enfermedad. Una IgE total normal no excluye la posibilidad de padecer un proceso alérgico. Por tanto, la función principal de la determinación de IgE total en la práctica clínica será apoyar o descartar una sospecha clínica. Es importante considerar que en los pacientes con una sospecha de reacción alérgica, el estudio alergológico se apoye principalmente en las pruebas cutáneas y en la determinación de IgE específica, pruebas de mayor valor diagnóstico que la elevación de la IgE total.

Al obtener una mediana de 44.5UI/ml, se realiza un primer análisis situando el punto de corte del nivel de IgE total en 45UI/ml y otro en el punto de corte de IgE total de 100UI/ml, como nivel de normalidad aproximado<sup>315</sup>.

Se realizan un total de 175 niveles de IgE total. 75 Casos y 100 Controles.

Obtenemos que tener niveles de IgE total mayores a 45UI/ml, es un riesgo 2.669 veces más de ser un caso o de presentar clínica después de una picadura, respecto de ser un control, o no tener clínica. Concluyendo que hay una asociación estadísticamente significativa entre tener niveles de IgE total mayor a 45UI/ml y ser un caso, valor de  $p = 0.0019$ , (tabla 66 y gráfico 41). Un 60% de los controles tiene niveles de IgE total menor de 45UI/ml y un 64% de los casos mayor de 45UI/ml.

IgE Total	Casos	Controles	Total	Odds Ratio	P-valor	I.C.
>45 UI	48 (64%)	40 (40%)	88 (50.3%)	OR=2.667	P=0.0019	IC (1.437-4.949)
=<45 UI	27 (36%)	60 (60%)	87 (49.7%)			
Total	75 (100%)	99 (100%)	175 (100%)			
No realizadas	1	2	3			

Tabla 66. Muestra la asociación entre la clínica, casos y controles, y los niveles de IgE total mayores o menores de 45UI.

Cuando establecemos el corte del nivel de IgE total en 100UI/ml, nos encontramos muy cerca de obtener una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de IgE total mayor o menor de 100UI/ml con tener clínica, con un riesgo de 1.88 y un valor de  $p=0.06$ . Es decir, que tener niveles de IgE total mayor de 100UI/ml supone prácticamente 1.88 veces más riesgo de ser un caso, (tabla 67 y gráfico 42).

IgE Total	Casos	Controles	Total	Odds Ratio	P-valor	I.C.
>100 UI	27 (36%)	23 (23%)	50 (28.6%)	OR=1.883	P=0.06	IC (0.97-3.65)
=<100 UI	48 (64%)	77 (77%)	125 (71.4%)			
<b>Total</b>	<b>75 (100%)</b>	<b>100 (100%)</b>	<b>175 (100%)</b>			
<b>No realizadas</b>	1	2	3			

Tabla 67. Muestra la asociación entre la clínica, casos y controles, y los niveles de IgE total mayores o menores de 100UI.

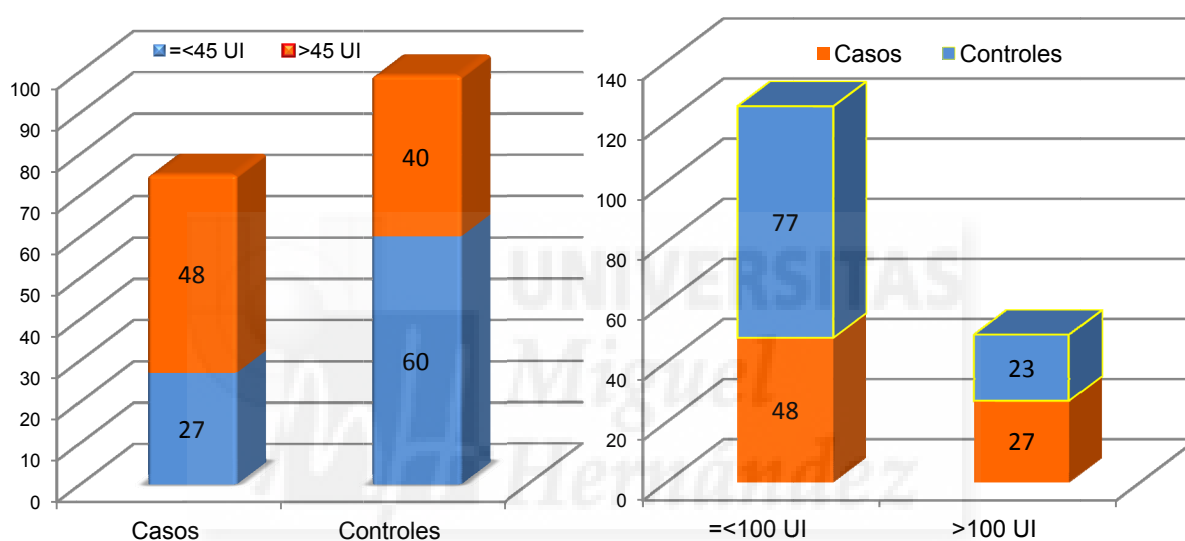


Gráfico 41 y 42. El primer gráfico ilustra la asociación entre la clínica, casos y controles, y los niveles de IgE total mayores o menores de 45UI. El segundo gráfico ilustra la relación entre los niveles de IgE total mayor o menor de 100UI con la clínica.

La media de todas las IgE totales es 93.97, prácticamente de 94UI/ml. Si realizamos el análisis en ese punto de corte, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre tener niveles de IgE total mayor a 94UI/ml y ser un caso, valor de  $p = 0.039$ , (tabla 66 y gráfico 41).

IgE Total	Casos	Controles	Total	Odds Ratio	P-valor	I.C.
>94 UI	29 (38.7%)	24 (23%)	53 (30%)	OR=1.996	P=0.038	IC (1.04-3.836)
=<94 UI	46 (61.3%)	76 (77%)	122 (70%)			
<b>Total</b>	<b>75 (100%)</b>	<b>100 (100%)</b>	<b>175 (100%)</b>			
<b>No realizadas</b>	1	2	3			

Tabla 67.1. Muestra la asociación entre la clínica, casos y controles, y los niveles de IgE total mayores o menores de 94UI.

#### 4.2.9. Relación entre los niveles de IgE total mayor de 45UI/ml, con los tres tipos clínica

Al dividir la clínica en 3 grupos y analizarla con los niveles de IgE total, se descubre una asociación significativa entre los 3 tipos de clínica con un valor de  $P < 0.05$ , (tabla 68 y gráfico 43). Los controles se asocian con niveles de IgE total  $< 45\text{UI/ml}$  y los casos con niveles de IgE total  $> 45\text{UI/ml}$ .

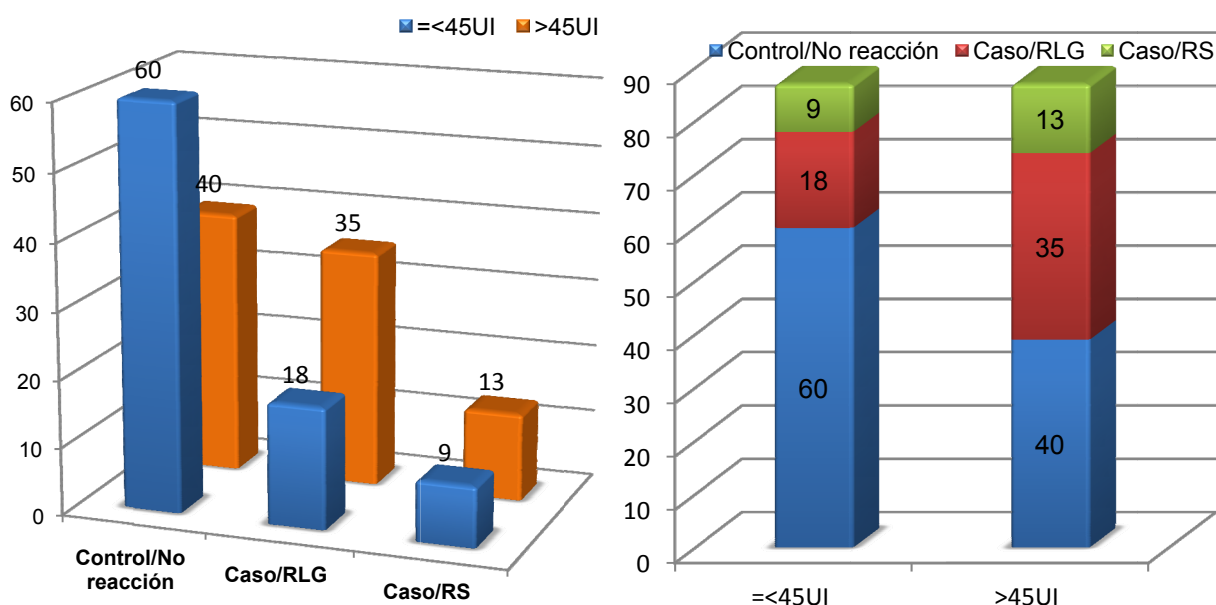
	$\leq 45\text{UI/ml}$	$> 45\text{UI/ml}$	Total	Pérdidas	P-Valor
Control/No reacción	60 (69%)	40 (44.5%)	100 (56.9)	2	P = 0.005
Caso/RLG	18 (20.7%)	35 (38%)	53 (30.5%)	1	
Caso/RS	9 (10.3%)	13 (14.5%)	22 (12.6%)	0	
Total	87 (100%)	88 (100%)	175 (100%)	3	

Tabla 68. Expone la evaluación entre clínica y niveles de IgE total mayor o menor de 45UI/ml.

Si analizamos sólo el grupo de casos, reacciones locales grandes con reacciones sistémicas, observamos que el grupo con niveles de IgE total mayores de 45UI/ml es mayor, 48 frente a 27, (tabla 69 y gráfico 44). En este grupo el 73% son casos con RLG y el 27% son casos con RS. Los que tienen IgE total  $> 45\text{UI/ml}$  no presentan mayor probabilidad de ser casos con RS.

	$\leq 45\text{UI/ml}$	$> 45\text{UI/ml}$	Total	Pérdidas
Caso/RLG	18 (66.7%)	35 (73%)	53 (70.6%)	1
Caso/RS	9 (33.3%)	13 (27%)	22 (29.4%)	0
Total	27 (100%)	48 (100%)	75 (100%)	1

Tabla 69. Expone la relación entre los niveles de IgE total con el grupo de casos (RLG y RS).



Gráficos 43 y 44. Muestran la relación entre los niveles de IgE total con los diferentes tipos de clínica, ilustrando que en el grupo de IgE total mayor de 45UI/ml, hay más casos y menos controles, al contrario que el grupo menor de 45UI/ml.

#### 4.2.10. Relación entre los niveles de IgE total con los años desde la última picadura

Si dividimos la fecha de la última picadura entre hace más o menos de 5 años, se observa que los niveles de IgE total tienen la tendencia a ser mayores de 45UI/ml cuando la última picadura se produce hace menos de 5 años, que los que presentan la última picadura entre los 6 y 10 años. Aunque este resultado no es estadísticamente significativo,  $P=0.373$ ,  $OR = 0.742$  con IC (0.385-1.43), (tabla 70). Hay 16 pérdidas o no respuestas, a la pregunta de la fecha de la última picadura, probablemente por el sesgo de memoria como se comentó anteriormente.

IgE total	IgE <45UI/ml	IgE > 45UI/ml	Total	Pérdidas	
<5 años de la UP*	49 (47.1%)	55 (52.9%)	104 (100%)	7	$P=0.373$
De 6 -10 años de la UP	30 (54.5%)	25 (45.5%)	55 (100%)	9	$OR=0.742$
<b>Total</b>	79 (49.7%)	80 (50.3%)	159 (100%)	16	IC (0.385-1.43)

Tabla 70. Muestra la relación entre los niveles de IgE total mayor o menor de 45UI y la fecha de la última picadura, diferenciando entre menor o mayor de 5 años. \*UP = última picadura.

Si dividimos la fecha de la última picadura en hace menos de 2 años, entre 3 y 5 años y mayores de 5 años, asociados con los niveles de IgE total mayor o menor de 45UI/ml, obtenemos que cuando la última picadura se produce hace menos de 2 años, los niveles de IgE total tienen la tendencia a ser mayores de 45UI/ml, que los que presentan la última picadura entre 3 y 5 años y mayor a 5, en los que predominan valores menores de 45UI/ml. Aunque este resultado no es significativo,  $P=0.571$ , (tabla 71).

IgE total	IgE <45UI/ml	IgE > 45UI/ml	Total	Pérdidas
De 0 a 2 años de la UP*	35 (45.5%)	42 (54.5%)	77 (100%)	3
De 3 a 5 años de la UP	14 (51.9%)	13 (48.1%)	27 (100%)	4
De > 5 años de la UP	30 (54.5%)	25 (45.5%)	55 (100%)	9
<b>Total</b>	79 (49.7%)	80 (50.3%)	159 (100%)	16

Tabla 71. Exposición de los niveles de IgE total (divididos en mayor o menor de 45 UI/ml), relacionados con la fecha de la última picadura (dividida entre menores de 2 años, entre 3 y 5 años y mayor a 5 años). No se encuentra asociación estadísticamente significativa. \*UP = última picadura.

Se toma el nivel de la IgE total de 45 UI/ml como punto de corte al ser la media entre el grupo de casos y de controles.

Si analizamos la **condición atópica** (estar diagnosticado de una alergia) y los **niveles de IgE total**, obtenemos que tanto los niveles de IgE total mayor de 45 y 100UI/ml, tienen un riesgo de 2.6 y 1.9 veces más, de estar diagnosticado de una alergia que no estar diagnosticado de ninguna alergia (tablas 71.1 y 71.2).

IgE Total	Atopia	No atopía	Total	No realizadas	Odds Ratio	P-valor	I.C.
>45 UI	49 (63.7%)	39 (39.8%)	88 (50.3%)	1	OR=2.647	<b>P=0.0019</b>	IC (1.43-4.900)
≤45 UI	28 (36.3%)	59 (60.2%)	87 (49.7%)	2			
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>98 (100%)</b>	<b>175 (100%)</b>	<b>3</b>			

Tabla 71.1. Muestra la relación entre la condición atópica y los niveles de IgE total mayor o menor de 45UI/ml.

IgE Total	Atopia	No atopía	Total	No realizadas	Odds Ratio	P-valor	I.C.
>100 UI	28 (35.9%)	22 (22.7%)	50 (28.6%)	1	OR=1.909	<b>P=0.056</b>	IC (0.98-3.70)
≤100 UI	50 (74.1%)	75 (77.3%)	125 (71.4%)	2			
<b>Total</b>	<b>78 (100%)</b>	<b>97 (100%)</b>	<b>175 (100%)</b>	<b>3</b>			

Tabla 71.2. Muestra la relación entre la condición atópica y los niveles de IgE total mayor o menor de 100UI/ml.

#### 4.2.11. Relación del nivel de IgE total con los últimos 5, 10 y 30 años de la última picadura

Los niveles de IgE total, también descienden conforme pasan los años de la última picadura, si tenemos en cuenta sólo los últimos 5 años. El resultado es estadísticamente no significativo con un valor de  $P = 0.506$  y un Coeficiente de Correlación Rho de Spearman de  $r = -0.066$ , (tabla 78 y gráfico 50).

Explicación tabla:

- ▲ Se determina el nivel de IgE total en 175 bomberos.
- ▲ Hay 155 bomberos que contestan que la fecha de su última picadura fue hace menos de 5 años.
- ▲ Hay 104 bomberos con las dos condiciones, tener los niveles de IgE total y que la fecha de su última picadura fuera hace menos de 5 años.

Rho de Spearman		Años de la UP	IgE total
<b>Años de la UP</b>	Coeficiente de correlación	1.000	-0.066
	Sig. (bilateral)		0.506
	N	155	104
<b>IgE Total</b>	Coeficiente de correlación	-0.066	1.000
	Sig. (bilateral)	0.506	
	N	104	175

Tabla 78. Muestra la correlación entre el nivel de IgE total con los últimos 5 años que han pasado de la última picadura.



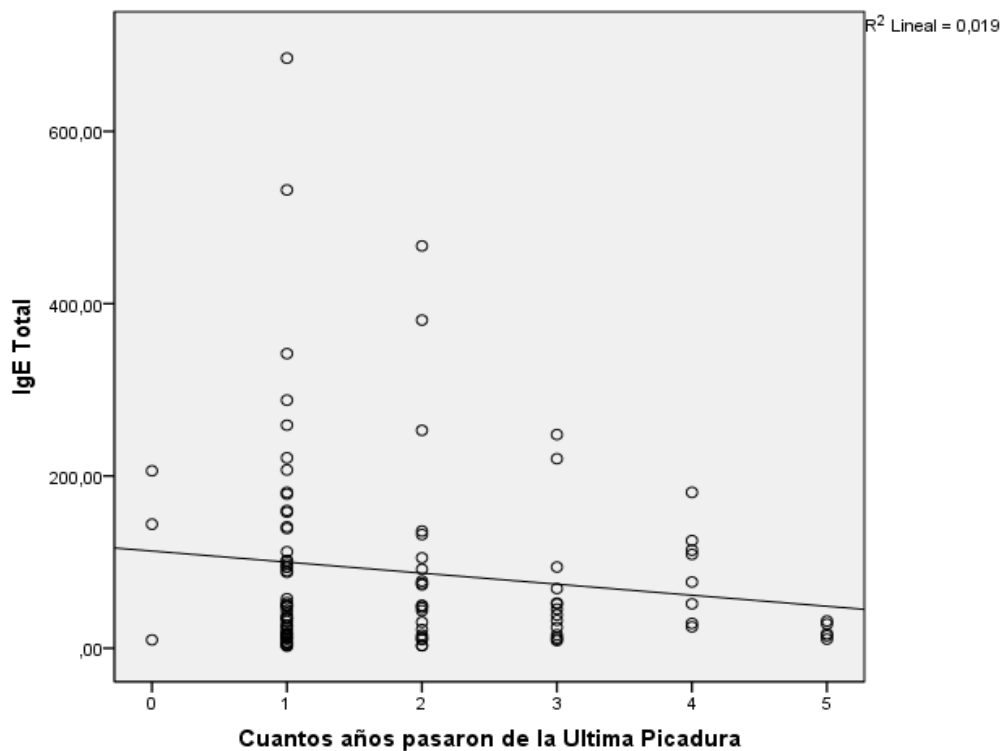


Gráfico 50. Gráfico importado del programa SPSS donde se ilustra que cuanto más tiempo pasa de la última picadura, contando sólo los últimos 5 años, los niveles de IgE total descienden de forma progresiva, sin ser significativo.

Los niveles de IgE total se mantienen de forma prácticamente constante conforme pasan los años de la última picadura, teniendo en cuenta en esta ocasión los últimos 10 años. El resultado es estadísticamente no significativo con un valor de  $P = 0.402$  y un Coeficiente de Correlación Rho de Spearman de  $r = -0.068$ , (tabla 79 y gráfico 51).

Explicación tabla:

- ✦ Se determina el nivel de IgE total en 175 bomberos.
- ✦ Hay 244 bomberos que contestan que la fecha de su última picadura fue hace menos de 10 años.
- ✦ Hay 152 bomberos con las dos condiciones, tener los niveles de IgE total y que la fecha de su última picadura fuera hace menos de 10 años.

Rho de Spearman		Años de la UP	IgE total
Años de la UP	Coefficiente de correlación	1.000	-0.068
	Sig. (bilateral)		0.402
	N	244	152
IgE Total	Coefficiente de correlación	-0.068	1.000
	Sig. (bilateral)	0.402	
	N	152	175

Tabla 79. Muestra la correlación entre el nivel de IgE total con los últimos 10 años que han pasado de la última picadura.

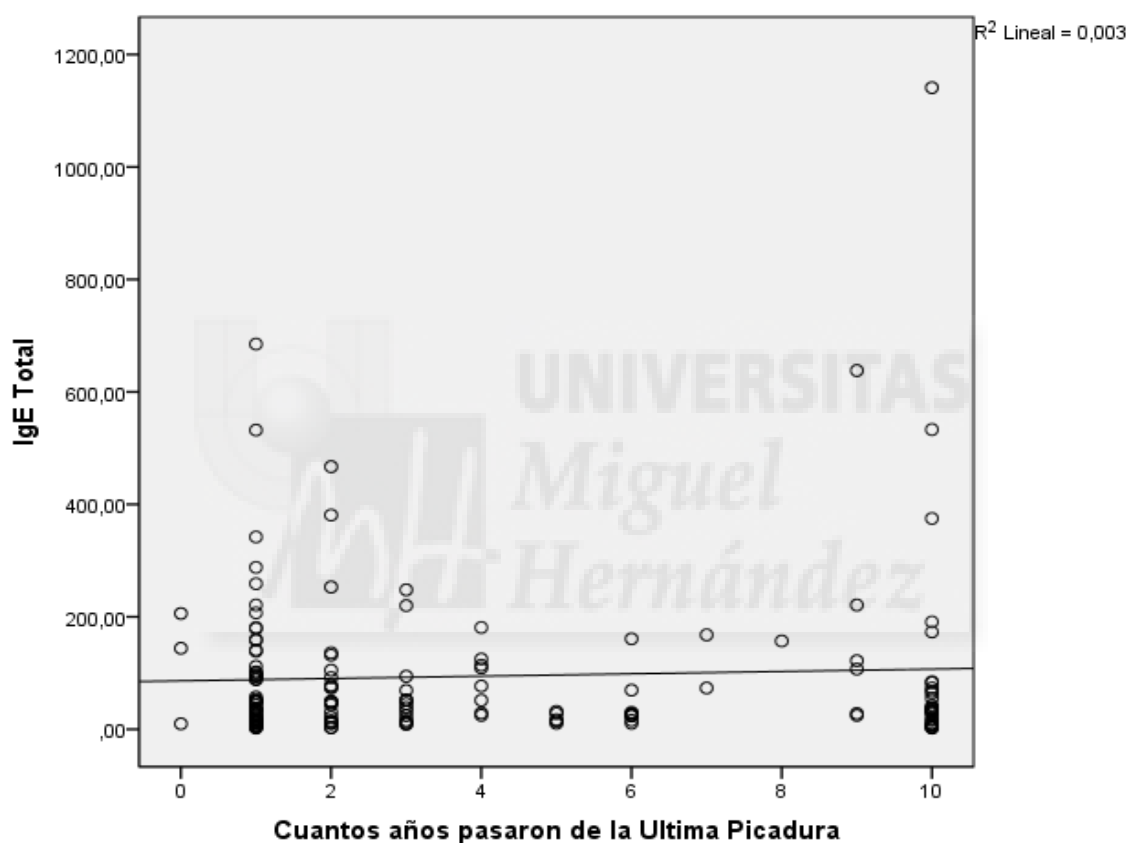


Gráfico 51. Gráfico importado del programa SPSS donde se ilustra que el valor de la IgE total se mantiene prácticamente constante en los últimos 10 años desde la última picadura.

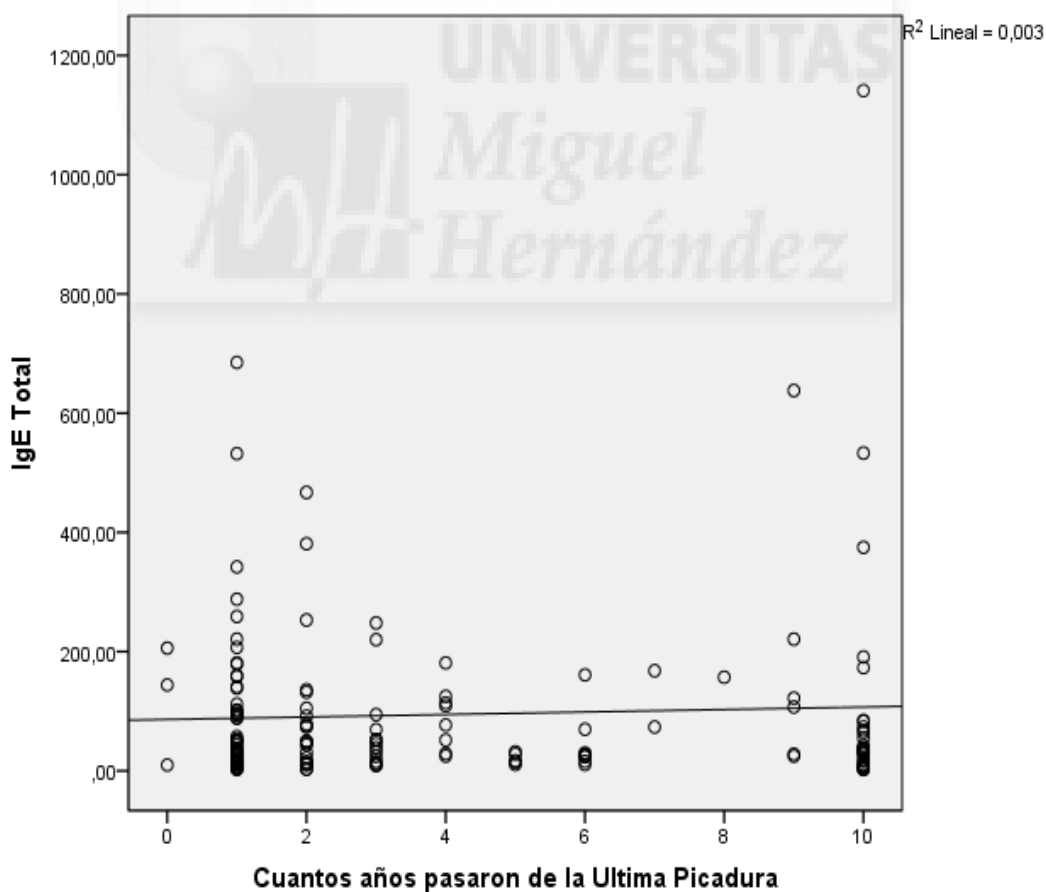
Los niveles de IgE total se mantienen de forma prácticamente constante pero con un ligero aumento, conforme pasan los años de la última picadura, teniendo en cuenta en esta ocasión los últimos 30 años. El resultado es no significativo con un valor de  $P = 0.710$  y un Coeficiente de Correlación Rho de Spearman de  $r = -0.03$ , (tabla 80 y gráfico 52).

Explicación tabla:

- ▲ Se determina el nivel de IgE total en 175 bomberos.
- ▲ Hay 160 bomberos que contestan que la fecha de su última picadura fue hace menos de 30 años.
- ▲ Hay 160 bomberos con las dos condiciones, tener los niveles de IgE total y que la fecha de su última picadura fuera hace menos de 30 años.

Rho de Spearman		Años de la UP	IgE total
Años de la UP	Coefficiente de correlación	1.000	-0.30
	Sig. (bilateral)		0.710
	N	260	160
IgE Total	Coefficiente de correlación	-0.03	1.000
	Sig. (bilateral)	0.710	
	N	160	175

Tabla 80. Muestra la correlación entre el nivel de IgE total con los últimos 30 años que han pasado de la última picadura.



Gráfica 52. Gráfico importado del programa SPSS donde se ilustra que el valor de la IgE total se mantiene prácticamente constante e incluso aumenta en los últimos 30 años desde la última picadura.

Los niveles de IgE total no tienen relación con la fecha de la última picadura.

#### 4.2.12. Análisis de los niveles de IgE específica de los 3 himenópteros con la fecha de la última picadura.

Si contabilizados a todos los bomberos que se realizan la prueba de la IgE específica, obtenemos 176 en total, con los detalles que se observan en la siguiente tabla 72. Se contabilizan todos los resultados, incluidos los valores menores de 0.35kU/l que se les asigna el valor de 0.

	Nivel de IgE <i>Apis</i>	Nivel de IgE <i>Polistes</i>	Nivel de IgE <i>Vespula</i>
<b>Válidos</b>	176	176	176
<b>Perdidos</b>	209	209	209
<b>Media</b>	1.135	0.287	0.141
<b>Desviación típica</b>	6.69	1.02	0.54
<b>Mínimo</b>	0	0	0
<b>Máximo</b>	86.6	6.91	3.85

Tabla 72. Exposición de la contabilización de los niveles de IgE (específica).

Si no se contabilizan los resultados con valores menores de 0.35kU/l, obtenemos la siguiente tabla 73 y gráfico 45, donde observamos que *Apis* es el himenóptero más frecuente, seguido de *Polistes* y *Vespula*.

	Nivel de IgE <i>Apis</i>	Nivel de IgE <i>Polistes</i>	Nivel de IgE <i>Vespula</i>
<b>Válidos</b>	42	29	18
<b>Perdidos</b>	343	356	367
<b>Media</b>	4.78	1.75	1.39
<b>Mediana</b>	1.9	0.82	1.1
<b>Desviación típica</b>	13.21	2	1.11
<b>Mínimo</b>	0.39	0.40	0.36
<b>Máximo</b>	86.6	6.91	3.85
<b>Percentil 25</b>	0.89	0.60	0.53
<b>Percentil 50</b>	1.9	0.82	1.1
<b>Percentil 75</b>	4.19	1.57	1.77

Tabla 73. Muestra la contabilidad y análisis de los niveles de IgE específica de los 3 himenópteros.

## Niveles de IgE específica &gt;0,35 UI

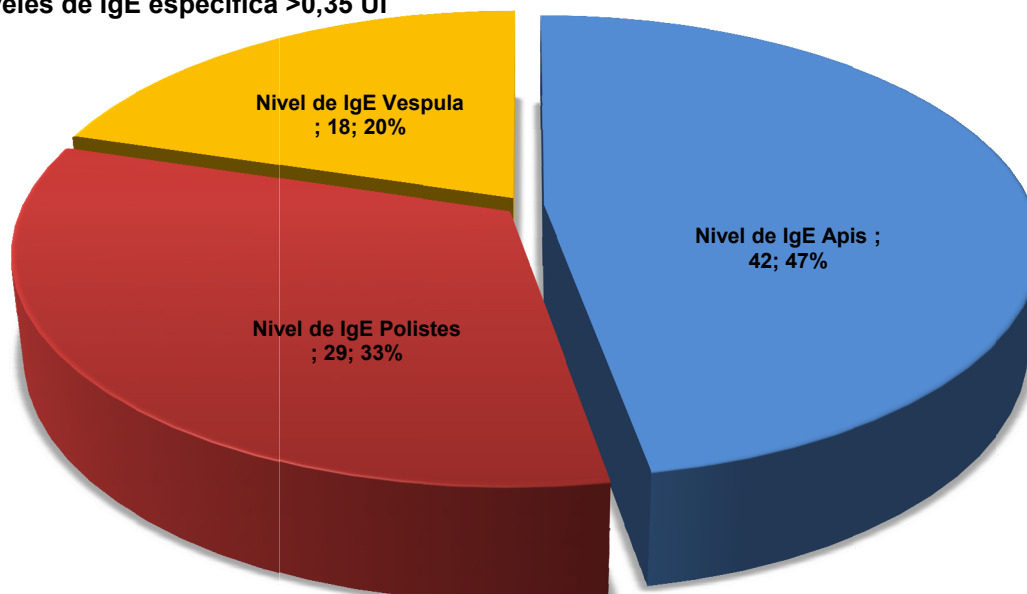


Gráfico 45. Ilustra todos los valores positivos que se obtienen de las IgE específicas de los 3 himenópteros.

Al analizar la variable fecha de la última picadura observamos que presenta una distribución no paramétrica y una mediana de hace 3 años con los siguientes percentiles: Percentil 25 = 1, Percentil 50 = 3, percentil 75 = 10

Cuando analizamos la fecha de la última picadura con ser caso o control, obtenemos una asociación, porque hay más casos cuando la fecha de la última picadura se produjo hace menos de 5 años, que controles, pero no es significativo, valor de  $p = 0.176$ , (tabla 74 y gráfico 46). Hay 18 (10.1%) bomberos que no contestan sobre la fecha de la última picadura dentro del grupo de Casos y Controles.

UP* hace 5 años	Casos	Controles	Total	Odds Ratio	P-valor	I.C.
< de 5 años	50 (69.4%)	52 (59.1%)	102 (63.8%)	OR = 1.573	P = 0.176	IC (0.815-3.036)
> de 5 años	22 (30.6%)	36 (40.9%)	58 (36.3%)			
<b>Total</b>	72 (100%)	88 (100%)	160 (100%)			
<b>No contestan</b>	4	14	18			
<b>Total bomberos</b>	76	102	178			

Tabla 74. Muestra la relación entre los 2 grupos y si la última picadura se produjo hace más o menos de 5 años. \*UP = última picadura.

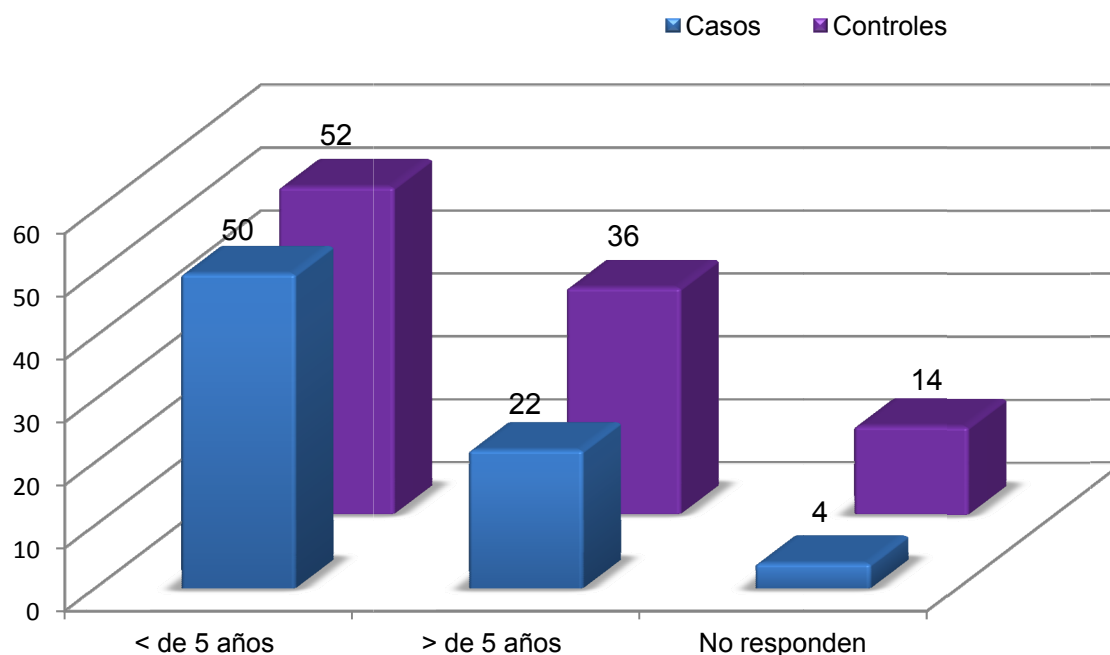


Gráfico 46. Muestra la relación entre los 2 grupos y la fecha de la última picadura, menor o mayor de 5 años.

#### 4.2.13. Relación del nivel de *sIgE* de *Apis* con los años de la última picadura

Se realiza una correlación no paramétrica entre los niveles de IgE específica frente a *Apis* con los años de la última picadura, descubriendo un Coeficiente de Correlación Rho de Spearman de  $r = -0.4$  con un valor de  $P < 0.001$ . Esto nos revela que existe una correlación inversa entre los años de la última picadura y el nivel de IgE específica frente a *Apis*, es decir, a medida que la picadura es más reciente los niveles de IgE específica a *Apis* son mayores, y a medida que pasan los años de la picadura los niveles de IgE específica frente a *Apis* disminuyen, concentrando los niveles más altos en los últimos 5 años de la última picadura, (tabla 75 y gráfica 47), que es la evolución natural de la enfermedad<sup>184;316</sup>.

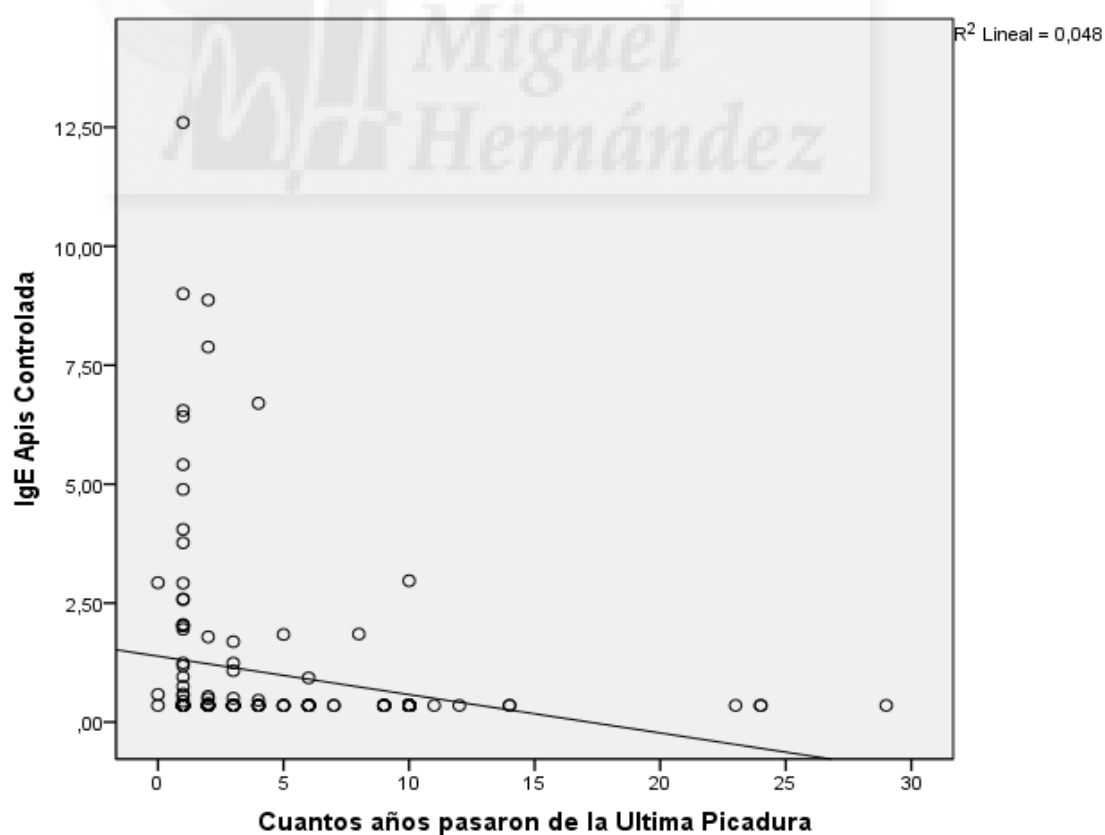
Ambas variables, los niveles de IgE específica frente a *Apis* y los años desde la última picadura, son no paramétricas. UP, última picadura.

En la tabla observamos que de los 385 bomberos, sólo 260 contestan a la pregunta de la fecha de la última picadura (150 no responden a esta pregunta,

probablemente por el sesgo de memoria), de los cuales 161, se ha realizado la determinación de la sIgE frente a *Apis*, de los 176 bomberos que se han realizado la determinación de la sIgE frente a *Apis*. Al cruzar los 260 que responden a la pregunta de la fecha de la última picadura, con las 176 determinaciones de sIgE frente a *Apis*, obtenemos 161 bomberos con las dos condiciones, haber respondido a la pregunta y tener los niveles de sIgE frente a *Apis*.

Rho de Spearman		Años de la UP*	IgE <i>Apis</i>
Años de la UP*	Coefficiente de correlación	1.000	-0.382
	Sig. (bilateral)		0.000
	N	260	161
IgE <i>Apis</i>	Coefficiente de correlación	-0.382	1.000
	Sig. (bilateral)	0.000	
	N	161	176

Tabla 75. Muestra la correlación entre el nivel de IgE frente a *Apis* con los años que han pasado desde la última picadura. \*UP = última picadura.



Gráfica 47. Gráfico importado del programa SPSS donde se ilustra que cuanto más tiempo pasa de la última picadura, menor son los niveles de IgE frente a *Apis* de forma progresiva.

#### 4.2.14. Relación del nivel de *slgE* de *Polistes* con los años de la última picadura

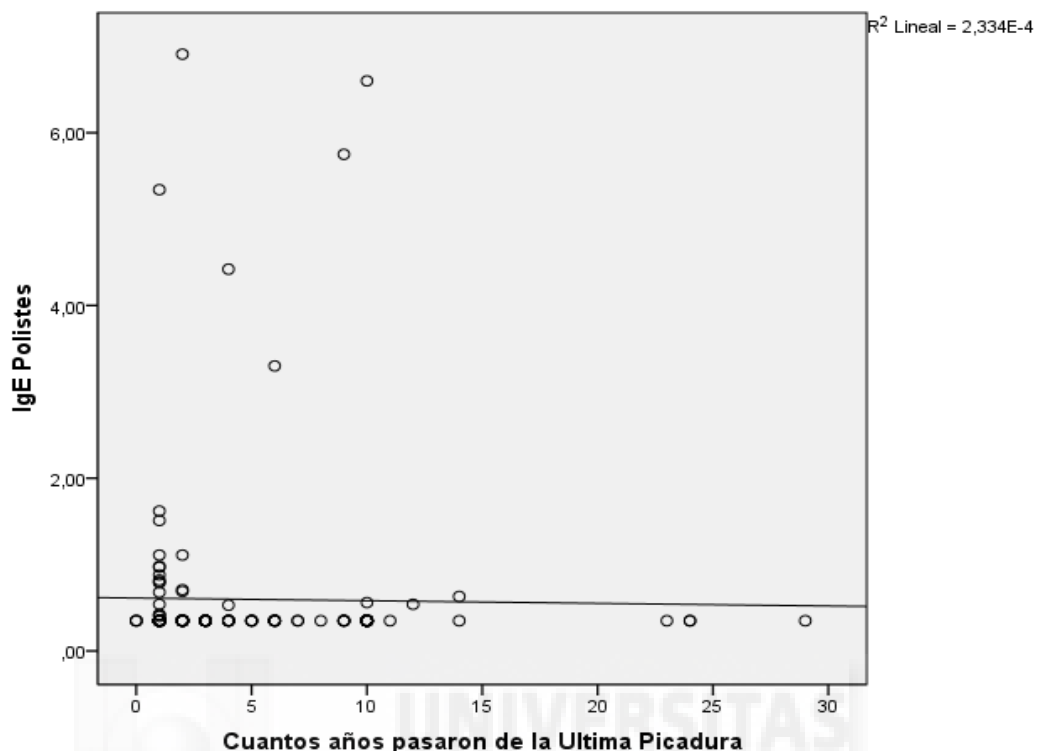
Se realiza una correlación no paramétrica entre los niveles de IgE específica frente a *Polistes* con los años de la última picadura, descubriendo un Coeficiente de Correlación Rho de Spearman de  $r = -0.180$  con un valor de  $P = 0.022$ . Esto nos revela que existe una correlación inversa entre los años de la última picadura y el nivel de IgE específica frente a *Polistes*, es decir, a medida que la picadura es más reciente, los niveles de IgE específica frente a *Polistes* son mayores. A medida que pasas los más años de la última picadura, decrecen los niveles de IgE específica frente a *Polistes*, (tabla 76 y gráfico 48).

Ambas variables, los niveles de IgE específica frente a *Polistes* y los años desde la última picadura son no paramétricas. UP, última picadura.

Rho de Spearman		Años de la UP	IgE <i>Polistes</i>
Años de la UP	Coeficiente de correlación	1.000	-0.180
	Sig. (bilateral)		0.022
	N	260	161
IgE <i>Polistes</i>	Coeficiente de correlación	-0.180	1.000
	Sig. (bilateral)	0.022	
	N	161	176

Tabla 76. Muestra la correlación entre el nivel de IgE específica frente a *Polistes* con los años que han pasado desde la última picadura. 260 bomberos contestan la fecha de la última picadura. Se realizan 176 determinaciones de IgE frente a *Polistes*. Cuando se cruzan ambas variables hay 161 que cumplen ambas condiciones.





Gráfica 48. Gráfico importado del programa SPSS donde se ilustra que cuanto más tiempo pasa de la última picadura, menor son los niveles de IgE específica frente a *Polistes* de forma progresiva.

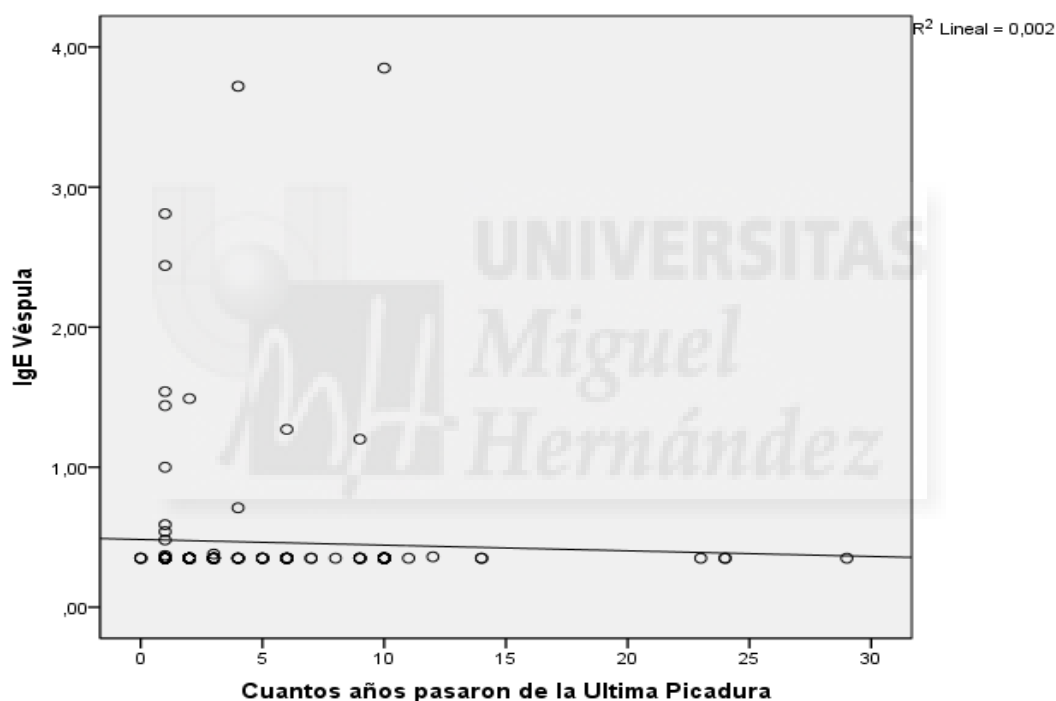
#### 4.2.15. Relación del nivel de sIgE de *Vespula* con los años de la última picadura

Se realiza una correlación no paramétrica entre los niveles de IgE específica frente a *Vespula* con los años de la última picadura, descubriendo un Coeficiente de Correlación Rho de Spearman de  $r = -0.146$  con un valor de  $P = 0.065$ , resultado no significativo. Esto nos revela que existe una correlación inversa entre los años de la última picadura y el nivel de IgE específica frente a *Vespula*, es decir, a medida que la picadura es más reciente los niveles de IgE específica a *Vespula* son mayores. A más años de la última picadura menor nivel de IgE específica a *Vespula*, aunque el resultado es no significativo, (tabla 77 y gráfica 49).

Ambas variables, los niveles de IgE específica a *Vespula* y los años desde la última picadura son no paramétricas. UP, última picadura.

Rho de Spearman		Años de la UP	IgE <i>Vespula</i>
Años de la UP	Coefficiente de correlación	1.000	-0.146
	Sig. (bilateral)		0.065
	N	260	161
IgE <i>Vespula</i>	Coefficiente de correlación	-0.146	1.000
	Sig. (bilateral)	0.065	
	N	161	176

Tabla 77. Muestra la correlación entre el nivel de IgE específica frente a *Vespula* con los años que han pasado desde la última picadura. Se realizan 176 determinaciones de IgE frente a *Vespula*. Cuando se cruzan ambas variables hay 161 que cumplen ambas condiciones.



Gráfica 49. Gráfico importado del programa SPSS donde se ilustra que cuanto más tiempo pasa de la última picadura, menor son los niveles de IgE frente a *Vespula* de forma progresiva, sin ser significativo.

#### 4.2.16. Relación de las picaduras con la estación del año en los dos grupos

Los meses donde se producen el mayor número de picaduras es en verano con un 47%, seguido de la primavera con un 18.7%. En otoño e invierno, 1.2 y 0.6%

respectivamente, prácticamente no se producen picaduras, (tabla 81 y gráfico 53). Sin encontrar diferencias significativas entre el grupo de casos y de controles.

Estación del año	Casos	Controles	Total
Desconocido	20.3% (15)	31.5% (29)	26.5% (44)
Indiferente	6.8% (5)	5.4% (5)	6% (10)
Invierno	0% (0)	1.1% (1)	0.6% (1)
Primavera	21.7% (16)	16.4% (15)	18.7% (31)
Verano	50% (37)	44.6% (41)	47% (78)
Otoño	1.4% (1)	1.1% (1)	1.2% (2)
Total respuestas	100% (74)	100% (92)	100% (166)
No responden	(2)	(10)	(12)
Total	(76)	(102)	(178)

Tabla 81. Muestra la distribución de las picaduras en las diferentes estaciones del año en ambos grupos. No responden, a la pregunta de en qué estación se produce la picadura, 2 Casos y 10 Controles.

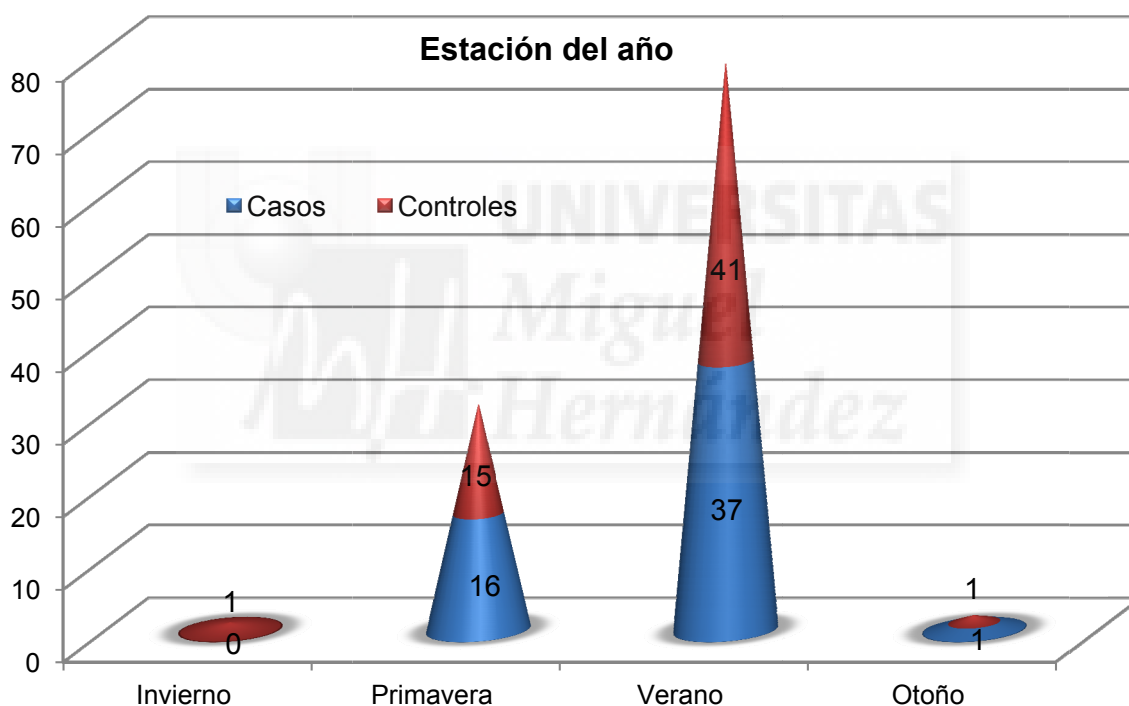


Gráfico 53. Ilustra la distribución de las picaduras en las diferentes estaciones del año en ambos grupos. Sólo se ha tenido en cuenta las 4 estaciones, sin contar con los que no responden, los que contestan desconocido o indiferente.

#### 4.2.17. Número de picaduras que reciben en los dos grupos

La mayoría de los bomberos, el 48.5%, recibe una picadura al año, seguido del grupo que recibe de 2 a 5 picaduras al año, el 20.5% y del grupo que recibe más de 5

picaduras al año, el 7%, sin una diferencia significativa entre el grupo de casos y de controles, (tabla 82 y gráfico 54).

Número de picaduras	Casos	Controles	Total
Desconocido	17.6% (13)	28.9% (28)	24% (41)
1 picadura	45.9% (34)	50.5% (49)	48.5% (83)
2-5 picaduras	28.4% (21)	14.4% (14)	20.5% (35)
> 5 picaduras	8.1% (6)	6.2% (6)	7% (12)
Total respuestas	100% (74)	100% (97)	100% (171)
No responden	(2)	(5)	(7)
Total	(76)	(102)	(178)

Tabla 83. Muestra la distribución del número de picaduras en ambos grupos, en un año. No responden, a la pregunta de cuantas picaduras reciben al año, 2 Casos y 5 Controles.

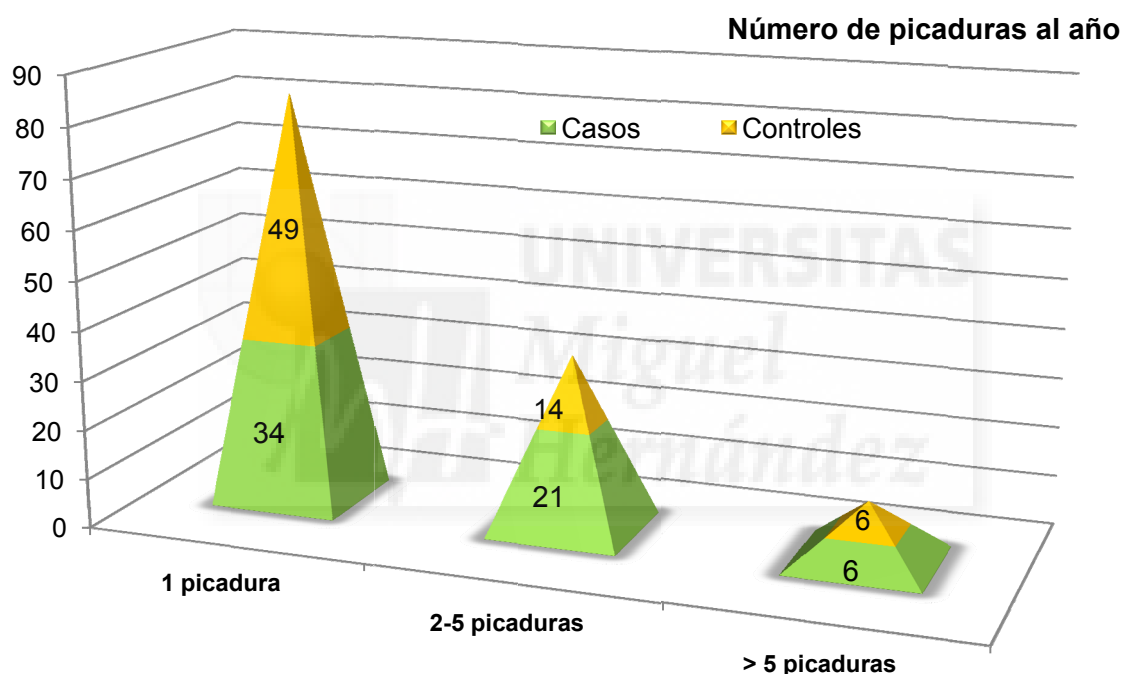


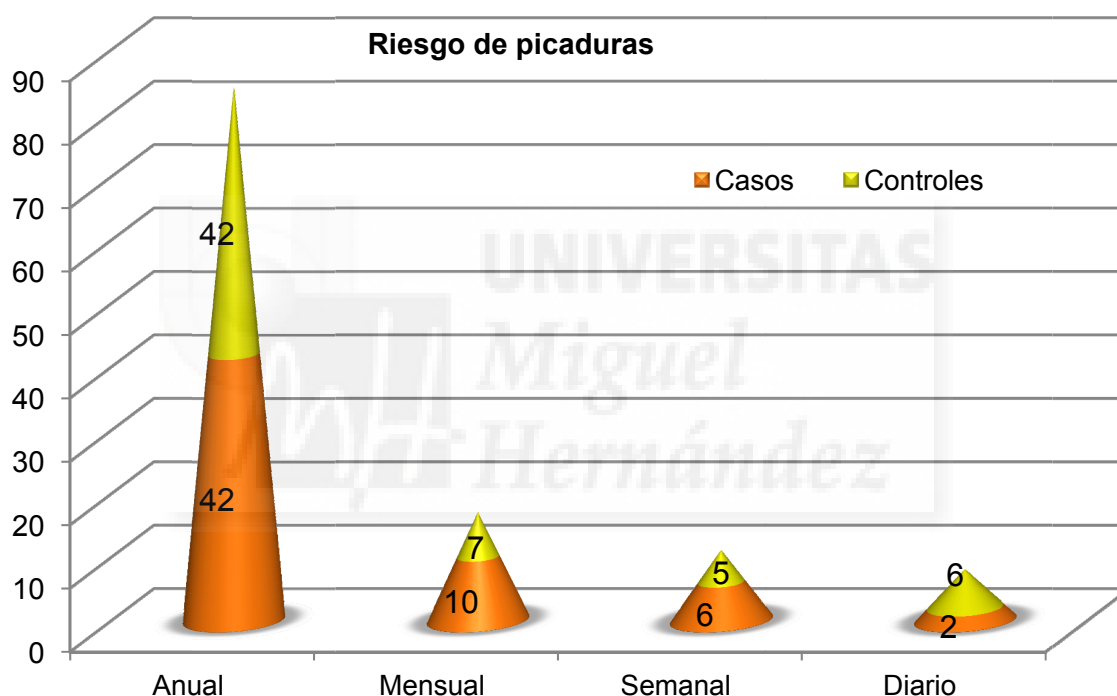
Gráfico 54. Ilustra la distribución del número de picaduras en ambos grupos, en un año. Sólo se ha tenido en cuenta a los que responden, sin contar con los que no responden o los que contestan desconocido.

#### 4.2.18. Riesgo de picaduras en los dos grupos

El riesgo que presentan los bomberos de ser picados por los himenópteros es de una vez al año aproximadamente, según el 48.3% de los trabajadores, seguido de una vez al mes con el 9.8%, sin una diferencia significativa entre el grupo de casos y de controles, (tabla 84 y gráfico 55).

Riesgo de picadura	Casos	Controles	Total
Desconocido	21.1% (16)	38.8% (38)	31% (54)
Anual	55.3% (42)	42.9% (42)	48.3% (84)
Mensual	13.2% (10)	7.1% (7)	9.8% (17)
Semanal	7.9% (6)	5.1% (5)	6.3% (11)
Diario	2.6% (2)	6.1% (6)	4.6% (8)
Total respuestas	100% (76)	100% (98)	100% (174)
No responden	(0)	(4)	(4)
Total	(76)	(102)	(178)

Tabla 84. Muestra la distribución del riesgo de sufrir picaduras en ambos grupos. No responden, a la pregunta riesgo de picaduras, 4 Controles.



Gráfica 55. Ilustra la distribución del riesgo de sufrir picaduras en ambos grupos. Sólo se ha tenido en cuenta a los que responden, sin contar con los que no responden o los que contestan desconocido.

#### 4.2.19. Localización de las picaduras en los dos grupos

La localización más frecuente de las picaduras es la extremidad superior con casi un 20%, seguido de la extremidad inferior con un 6.8%, la cabeza con un 5.7%, el cuello con un 3.4% y el tronco con un 1.1%, sin una diferencia significativa entre el grupo de casos y de controles, (tabla 85 y gráfico 56).

Localización de la picadura	Casos	Controles	Total
Desconocido	26.3% (20)	50% (50)	39.8% (70)
Cabeza	6.6% (5)	5% (5)	5.7% (10)
Cuello	2.6% (2)	4% (4)	3.4% (6)
Tronco	2.6% (2)	10% (0)	1.1% (2)
Extremidad superior	17.1% (13)	22% (22)	19.9% (35)
Extremidad inferior	10.5% (8)	4% (4)	6.8% (12)
Múltiple	34.2% (26)	15% (15)	23.3% (41)
Total respuestas	100% (76)	100% (100)	100% (176)
No responden	(0)	(2)	(2)
Total	(76)	(102)	(178)

Tabla 85. Muestra la localización de las picaduras en ambos grupos. No responden, a la pregunta localización de la picadura, 2 Controles.

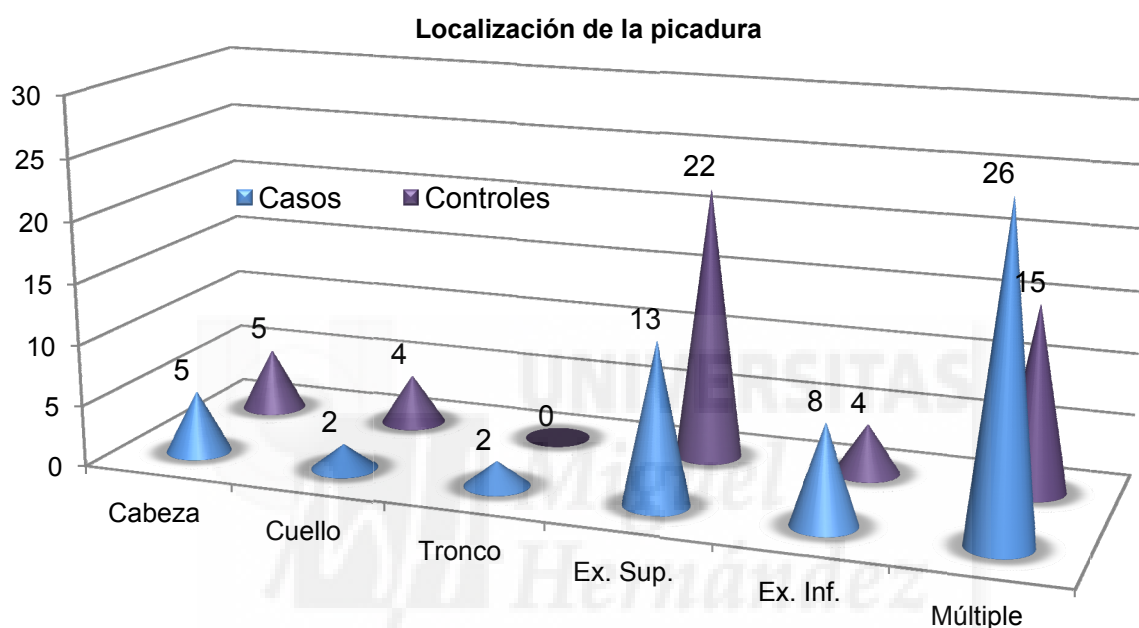


Gráfico 56. Ilustra la localización de las picaduras en ambos grupos. Sólo se ha tenido en cuenta a los que responden, sin contar con los que no responden o los que contestan desconocido.

#### 4.2.20. Distribución de los dos grupos en los Parques de Bomberos

Los parques con mayor muestra son el central con un 49 (27.4%) efectivos, la sección 4 con 33 (18.4%), la sección 2 con 31 (16.7%), la sección 5 con 30 (16.7%), la sección 1 con 22 (12.3%) y la sección 3 con 14 (7.8%). Hay un mayor volumen tanto de casos como de controles en el parque central, que se debe a que es el de mayores dimensiones, y el resto de parques presentan una distribución muy similar, sin diferencias entre los casos y los controles. Que los controles guarden una proporción

similar a los casos, hace que los grupos sean más parecidos y por consiguiente más fáciles de comparar y que la elección aleatorizada ha sido uniforme, (tabla 86 y gráfico 57).

Parques de bomberos	Casos	Controles	Total
Parque central	24 (31.6%)	24 (23.5%)	48 (27%)
Sección 1	7 (9%)	15 (14.7%)	22 (12.4%)
Sección 2	14 (18.4%)	17 (16.7%)	31 (17.4%)
Sección 3	5 (6.6%)	9 (8.8%)	14 (7.9%)
Sección 4	15 (20%)	18 (17.6%)	33 (18.5%)
Sección 5	11 (14.5%)	19 (18.6%)	30 (16.9%)
<b>Total</b>	<b>76 (100%)</b>	<b>102 (100%)</b>	<b>178 (100%)</b>

Tabla 86. Muestra la distribución de los bomberos en los diferentes parques en los dos grupos.

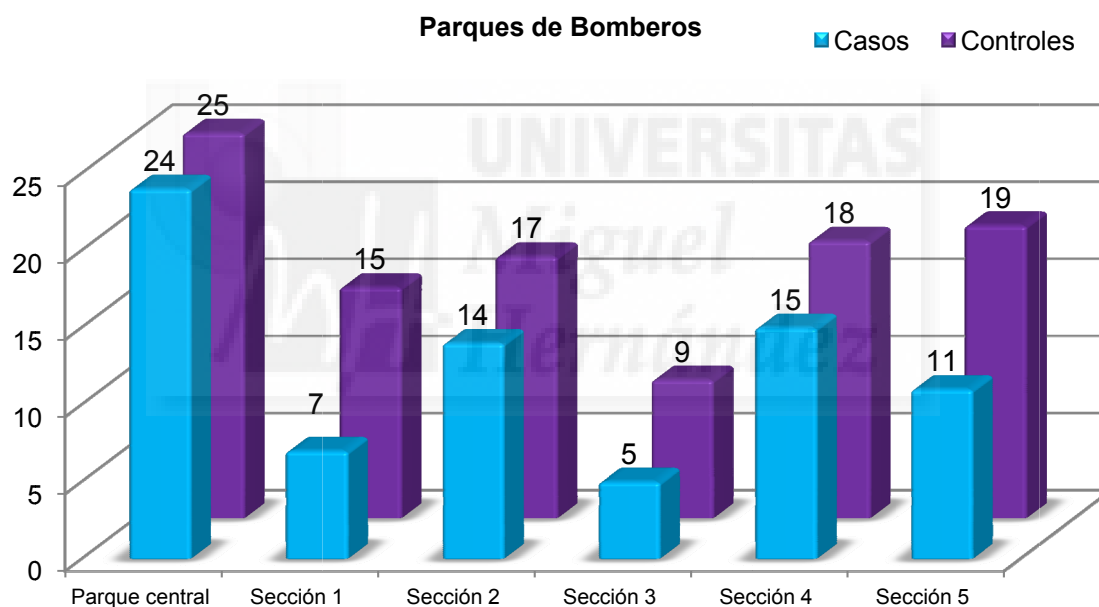


Gráfico 57. Ilustra la distribución de los bomberos en los diferentes parques en los dos grupos.

#### 4.2.21. Relación de los trabajos anteriores con los dos grupos

La mayoría de los bomberos, el 88.2%, no ha realizado otro trabajo antes de entrar en su profesión de bombero. Un 8.5% ha realizado tareas de jardinería y agricultura, un 2.8% fue apicultor y un 2.3% se dedicó a otros oficios como: trabajo de oficina, topógrafo, albañil, repartidor, etc..., (tablas 87 y gráfico 58).

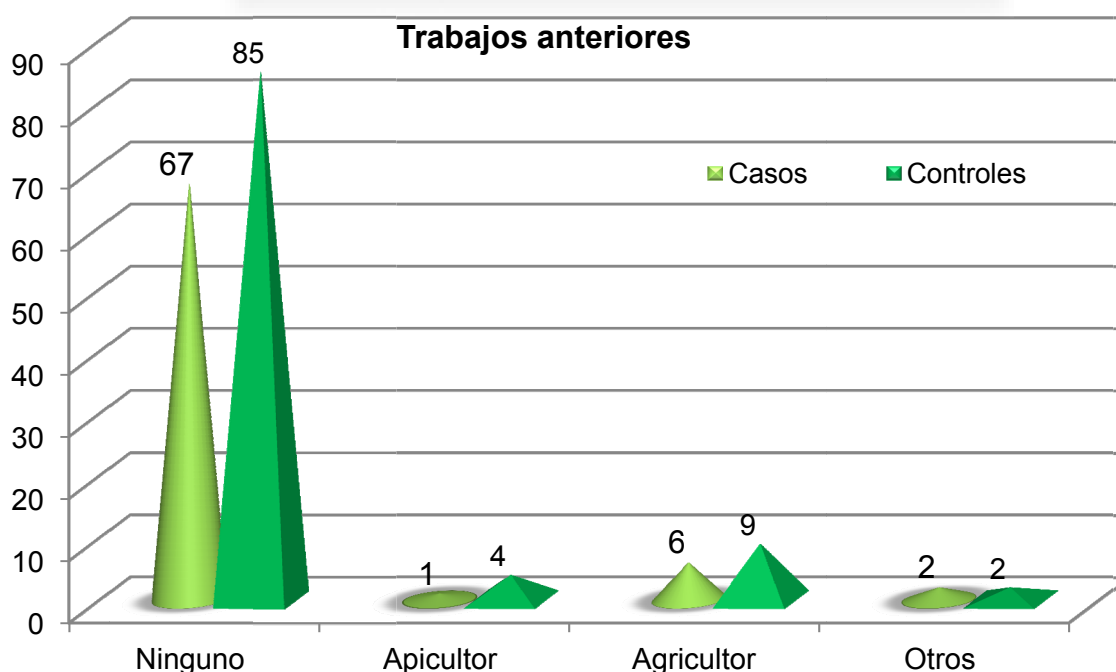
Trabajos anteriores	Casos	Controles	Total
Ninguno	88.2% (67)	85% (85)	86.4% (152)
Apicultor	1.3% (1)	4% (4)	2.8% (5)
Agricultor /Jardinero	7.9% (6)	9% (9)	8.5% (15)
Otros	2.6% (2)	2% (2)	2.3% (4)
Total respuestas	100% (76)	100% (100)	100% (176)
No responden	(0)	(2)	(2)
Total	(76)	(102)	(178)

Tabla 87. Muestra la distribución de los trabajos de los bomberos, antes de ejercer su profesión, en los dos grupos. No responden, a la pregunta trabajos anteriores, 2 Controles.

Al juntar los trabajos en dos grupos, aquellos que en la literatura presentan mayor riesgo de picaduras de himenópteros, como; agricultores, jardineros y apicultores, y los que presentan un menor riesgo, como; trabajo de oficina, topógrafo, albañil, repartidor, etc... y los analizamos mediante la prueba de Chi-cuadrado, observamos que no hay una asociación estadísticamente significativa entre trabajos de riesgo previos y trabajos sin riesgo, (tabla 88). 2 bomberos que pertenecen al grupo Control no contestaron a esta pregunta.

Trabajos anteriores	Casos	Controles	Total	Odds Ratio	P-valor	I.C.
Trabajos de riesgo	7 (9.2%)	13 (13%)	20 (11.4%)	OR = 0.679	P = 0.433	IC (0.257-1.794)
Trabajos sin riesgo	69 (90.8%)	87 (87%)	156 (88.6%)			
Total respuestas	76 (100%)	100 (100%)	176 (100%)			
NC*	(0)	(2)	(2)			
Total	(76)	(102)	(178)			

Tabla 88. Muestra la asociación entre trabajos con y sin riesgo, con ser caso o control. 2 bomberos que pertenecen al grupo Control no contestaron a esta pregunta. \*NC = no contestan.



Gráfica 58. Ilustra la distribución de los trabajos de los bomberos, antes de ejercer su profesión, en los dos grupos. Sólo se ha tenido en cuenta a los que responden, sin contar con los que no responden.



### 4.3. Concordancia entre las pruebas diagnósticas

#### 4.3.1. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de *Apis* en los dos grupos

Con la finalidad de confrontar o examinar la fiabilidad de los dos procedimientos diagnósticos empleados para la detección de la alergia al veneno de los tres himenópteros, en nuestro caso las pruebas de intradermorreacción (IDR) y la detección de IgE específica (slgE) en sangre, se realiza la concordancia entre ellas con el índice Kappa.

En el caso de *Apis* se obtiene un valor de **Kappa=0.538** (error estándar = 0.072, IC al 95% (0.387-0.67)) entre ambas pruebas. Siendo una fuerza de concordancia moderada-alta, (tabla 89 de valoración del índice Kappa y fuerza de concordancia). Además realizamos un Chi-cuadrado de Pearson entre la slgE e IDR frente al veneno de *Apis*, con un valor de  $P=0.000$  y una OR= 17.81 con un IC (7.111-44.603). Demostrando la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre ambas pruebas, slgE e IDR de *Apis*, (tabla 89 y 90).

Pruebas realizadas en los Casos y Controles:

- Se realizan un total de 168 IDR de las cuales 62 son positivas y 106 negativas.
- No se realizan 10 IDR
- Se realizan 176 slgE frente a *Apis* de las que 42 son positivas y 134 negativas.
- No se realizan 2 slgE frente a *Apis*.
- Hay una persona que no se realiza ninguna prueba.
- Si analizamos los bomberos con las 2 pruebas, obtenemos la siguiente tabla 89.

	IDR <i>Apis</i> Positivo	IDR <i>Apis</i> Negativo	Total	Pruebas no realizadas	Total slgE teórico	Índice Kappa =0.538
IgE <i>Apis</i> +	34 (55.7%)	7 (6.6%)	41 (24.6%)	1 IDR	42	OR=17.809
IgE <i>Apis</i> -	27 (44.3%)	99 (93.4%)	126 (75.4%)	8 IDR	134	P = 0.000
Total que tiene las 2 pruebas	61 (100%)	106 (100%)	167 (100%)			IC (7.111-44.603)
Pruebas no realizadas	1 slgE	0		10		
Total IDR teórico	62	106			176	
Total IDR	168					

Tabla 89. Concordancia entre las pruebas diagnósticas. Chi-cuadrado de Pearson e índice Kappa entre slgE e IDR frente al veneno de *Apis*, en los Casos y Controles. Se detallan las pérdidas porque las pruebas parciales no se pueden comparar.

Valoración del Índice Kappa	
Valor de K	Fuerza de concordancia
<0.00	Sin acuerdo
0.00-0.20	Pobre / Insignificante
0.21-0.40	Débil / Mediano
0.41-0.60	Moderada
0.61-0.80	Buena / Sustancial
0.81-1.00	Muy buena / Casi perfecto

Tabla 90. Valoración del índice Kappa y fuerza de concordancia.

#### 4.3.2. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de *Polistes* en los dos grupos

En el caso de *Polistes* se obtiene un valor de **Kappa=0.583** (error estándar = 0.081, IC al 95% (0.424-0.741)) entre ambas pruebas. Siendo una fuerza de concordancia moderada-alta, ver tabla 90 de valoración del índice Kappa y fuerza de concordancia. Además realizamos un Chi-cuadrado de Pearson entre la *slgE* e IDR frente al veneno de *Polistes*, con un valor de  $P=0.000$  y una  $OR=27.3$  con un IC (9.72-76.57). Demostrando la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre ambas pruebas, *slgE* e IDR de *Polistes*, (tabla 91).

	IDR <i>Polistes</i> Positivo	IDR <i>Polistes</i> Negativo	Total	Pruebas no realizadas	Total <i>slgE</i> teórico	Índice Kappa =0.583
<b>IgE <i>Polistes</i> +</b>	23 (57.5%)	6 (4.7%)	29 (17.4%)	0 IDR	29	OR=27.3
<b>IgE <i>Polistes</i> -</b>	17 (42.5%)	121 (95.3%)	138 (82.6%)	9 IDR	147	P = 0.000
<b>Total que tiene las 2 pruebas</b>	40 (100%)	127 (100%)	167 (100%)			IC (9.72-76.57)
<b>Pruebas no realizadas</b>	0	1 <i>slgE</i>		10		
<b>Total IDR teórico</b>	40	128			176	
<b>Total IDR</b>	168					

Tabla 91. Concordancia entre las pruebas diagnósticas. Chi-cuadrado de Pearson e índice Kappa entre *slgE* e IDR frente al veneno de *Polistes*, en los Casos y Controles.

### 4.3.3. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de *Vespula* en los dos grupos

En el caso de *Vespula* se obtiene un valor de **Kappa=0.197** (error estándar = 0.113, IC al 95% (-0.023-0.418)) entre ambas pruebas. Siendo una fuerza de concordancia pobre o insignificante, (tabla 90 de valoración del índice Kappa y fuerza de concordancia). Además realizamos un Chi-cuadrado de Pearson entre la sIgE e IDR frente al veneno de *Vespula*, con un valor de  $P=0.0073$  y una  $OR= 3.9667$  con un IC (1.45-10.86). Demostrando que existe una asociación estadísticamente significativa entre ambas pruebas, sIgE e IDR de *Vespula*, (tabla 92).

	IDR <i>Vespula</i> Positivo	IDR <i>Vespula</i> Negativo	Total	Pruebas no realizadas	Total sIgE teórico	Índice Kappa =0.197
IgE <i>Vespula</i> +	9 (23%)	9 (7%)	18 (10.2%)	0 IDR	18	OR=3.9667
IgE <i>Vespula</i> -	30 (77%)	119 (93%)	149 (89.8%)	9 IDR	158	P = 0.0073
Total que tiene las 2 pruebas	39 (100%)	128 (100%)	167 (100%)			IC (1.45-10.86)
Pruebas no realizadas	0	1 sIgE		10		
Total IDR teórico	39	129			176	
Total IDR	168					

Tabla 92. Concordancia entre las pruebas diagnósticas. Chi-cuadrado de Pearson e índice Kappa entre sIgE e IDR frente al veneno de *Vespula*, en los Casos y Controles.

### 4.3.4. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de *Apis* en los Casos

En el grupo de Casos de *Apis* se obtiene un valor de **Kappa=0.538** (error estándar = 0.098, IC al 95% (0.347-0.730)) entre ambas pruebas. Siendo una fuerza de concordancia moderada-alta, ver tabla 90 de valoración del índice Kappa y fuerza de concordancia. Además realizamos un Chi-cuadrado de Pearson entre la sIgE e IDR frente al veneno de *Apis*, con un valor de  $P=0.000$  y una  $OR= 24.8$  con un IC (5.16-119.05). Demostrando la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre ambas pruebas, sIgE e IDR de *Apis*, (tabla 93).

Pruebas realizadas en los Casos:

- Se realizan un total de 72 IDR de las cuales 39 son positivas y 33 negativas.
- No se realizan 4 IDR
- Se realizan 75 slgE frente a *Apis* de las que 27 son positivas y 48 negativas.
- No se realizan 1 slgE frente a *Apis*.
- Hay una persona que no se realiza ninguna prueba.
- Si analizamos los bomberos con las 2 pruebas, obtenemos la siguiente tabla 93.

	IDR <i>Apis</i> Positivo	IDR <i>Apis</i> Negativo	Total	Pruebas no realizadas	Total slgE teórico	Índice Kappa =0.538
IgE <i>Apis</i> +	24 (61.5%)	2 (6.1%)	26 (36.1%)	1 IDR	27	OR=24.8
IgE <i>Apis</i> -	15 (38.5%)	31 (93.9%)	46 (63.9%)	2 IDR	48	P = 0.000
Total que tiene las 2 pruebas	39 (100%)	33 (100%)	72 (100%)			IC (5.16-119.05)
Pruebas no realizadas	0	0		3		
Total IDR teórico	39	33			75	
Total IDR	72					

Tabla 93. Concordancia entre las pruebas diagnósticas. Chi-cuadrado de Pearson e índice Kappa entre slgE e IDR frente al veneno de *Apis*, en los Casos.

#### 4.3.5. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de *Polistes* en los Casos

En el grupo de Casos de *Polistes* se obtiene un valor de **Kappa=0.541** (error estándar = 0.105, IC al 95% (0.334-0.748)) entre ambas pruebas. Siendo una fuerza de concordancia moderada-alta, (tabla 90 de valoración del índice Kappa y fuerza de concordancia). Además realizamos un Chi-cuadrado de Pearson entre la slgE e IDR frente al veneno de *Polistes*, con un valor de P=0.000 y una OR= 15.45 con un IC (4.3-55.44). Demostrando la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre ambas pruebas, slgE e IDR de *Polistes*, (tabla 94).

	IDR <i>Polistes</i> Positivo	IDR <i>Polistes</i> Negativo	Total	Pruebas no realizadas	Total slgE teórico	Índice Kappa =0.541
IgE <i>Polistes</i> +	17 (60.7%)	4 (9.1%)	21 (29.2%)	1 IDR	22	OR=15.45
IgE <i>Polistes</i> -	11 (39.3%)	40 (90.9%)	51 (70.8%)	2 IDR	53	P = 0.000
Total que tiene las 2 pruebas	28 (100%)	44 (100%)	72 (100%)			IC (4.3-55.44)
Pruebas no realizadas	0	0		3		
Total IDR teórico	28	44			75	
Total IDR	72					

Tabla 94. Concordancia entre las pruebas diagnósticas. Chi-cuadrado de Pearson e índice Kappa entre slgE e IDR frente al veneno de *Polistes*, en los Casos.

#### 4.3.6. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de *Vespula* en los Casos

En el grupo de Casos de *Vespula* se obtiene un valor de **Kappa=0.091** (error estándar = 0.151, IC al 95% (-0.205-0.388)) entre ambas pruebas. Siendo una fuerza de concordancia pobre o insignificante, (tabla 90 de valoración del índice Kappa y fuerza de concordancia). Además realizamos un Chi-cuadrado de Pearson entre la slgE e IDR frente al veneno de *Vespula*, con un valor de P=0.663 y una OR= 1.34 con un IC (0.35-5.08). Demostrando que no existe una asociación estadísticamente significativa entre ambas pruebas, slgE e IDR de *Vespula*, (tabla 95).

	IDR <i>Vespula</i> Positivo	IDR <i>Vespula</i> Negativo	Total	Pruebas no realizadas	Total slgE teórico	Índice Kappa =0.091
IgE <i>Vespula</i> +	5 (23.8%)	8 (15.7%)	13 (18%)	1 IDR	14	OR=1.68
IgE <i>Vespula</i> -	16 (76.2%)	43 (84.3%)	59 (82%)	2 IDR	61	P = 0.418
Total que tiene las 2 pruebas	21 (100%)	51 (100%)	72 (100%)			IC (0.478-5.9)
Pruebas no realizadas	0	0		3		
Total IDR teórico	21	51			75	
Total IDR	72					

Tabla 95. Concordancia entre las pruebas diagnósticas. Chi-cuadrado de Pearson e índice Kappa entre slgE e IDR frente al veneno de *Vespula*, en los Casos.

### 4.3.7. Concordancia entre las pruebas diagnósticas de los tres himenópteros en los Controles

En el grupo de Controles de los tres himenópteros, *Apis*, *Polistes* y *Vespula*, se obtiene un valor de Kappa=0.434, 0.555 y 0.289 respectivamente entre ambas pruebas. Siendo una fuerza de concordancia moderada para *Apis*, moderada-alta para *Polistes* y débil para *Vespula*, (tabla 90 de valoración del índice Kappa y fuerza de concordancia). Además realizamos un Chi-cuadrado de Pearson entre la slgE e IDR frente a los tres veneno, con un valor de P=0.000 y una OR= 11.33 con un IC (3.29-39.03) para *Apis*, un valor de P=0.000 y una OR= 40.5 con un IC (6.68-245.6) para *Polistes* y con un valor de P=0.000 y una OR= 21.71 con un IC (2.25-208.97) para *Vespula*. Demostrando la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre ambas pruebas, slgE e IDR de los tres himenópteros en el grupo Control, (tabla 96).

Pruebas realizadas en los Controles:

- Se realizan un total de 96 IDR de las cuales 37 son positivas y 59 negativas.
- No se realizan 6 IDR
- Se realizan 101 slgE de las que 21 son positivas y 80 negativas.
- No se realizan 1 slgE en los Controles.
- Si analizamos los bomberos con las 2 pruebas, obtenemos la siguiente tabla 96.

	IDR <i>Apis</i> Positivo	IDR <i>Apis</i> Negativo	Total	Pruebas no realizadas	Total sIgE teórico	Índice Kappa =0.434
<b>IgE <i>Apis</i> +</b>	10 (45.5%)	5 (6.8%)	15 (15.8%)	0		OR=11.33
<b>IgE <i>Apis</i> -</b>	12 (54.5%)	68 (93.2%)	80 (84.2%)	6 IDR		P = 0.000
<b>Total</b>	22 (100%)	73 (100%)	95 (100%)		101	IC (3.29-39.03)
	IDR <i>Polistes</i> Positivo	IDR <i>Polistes</i> Negativo	Total			Índice Kappa =0.555
<b>IgE <i>Poliste</i> +</b>	6 (50%)	2 (2.4%)	8 (8.4%)	0		OR=40.5
<b>IgE <i>Polistes</i> -</b>	6 (50%)	81 (97.6%)	87 (91.6%)	6 IDR		P = 0.000
<b>Total</b>	12 (100%)	83 (100%)	95 (100%)		101	IC (6.68-245.6)
	IDR <i>Vespula</i> Positivo	IDR <i>Vespula</i> Negativo	Total			Índice Kappa =0.289
<b>IgE <i>Vespula</i> +</b>	4 (22.2%)	1 (1.3%)	5 (5.3%)	0		OR=21.71
<b>IgE <i>Vespula</i> -</b>	14 (77.8%)	76 (98.7%)	90 (94.7%)	6 IDR		P = 0.000
<b>Total</b>	18 (100%)	77 (100%)	95 (100%)		101	IC (2.25-208.97)
<b>Pruebas no realizadas</b>	1 sIgE	0				
<b>Total IDR teórico</b>					101	
<b>Total IDR</b>	96					

Tabla 96. Concordancia entre las pruebas diagnósticas. Chi-cuadrado de Pearson e índice Kappa entre sIgE e IDR frente a los tres venenos de himenópteros, *Apis*, *Polistes* y *Vespula*, en el grupo Control.

#### 4.3.8. Conclusión de la concordancia de las pruebas diagnósticas

Según la literatura la coincidencia entre las pruebas diagnósticas, IDR e sIgE, es decir que ambas tengan el mismo resultado positivo, se sitúa en torno al 51%<sup>317314</sup>. En nuestro estudio, si analizamos el número de aciertos, que ambas pruebas coincidan (IDR e IgE), en el grupo de Casos, obtenemos el siguiente resultado para cada himenóptero:

- *Apis*: de 72 pruebas, coinciden 55, un 76.4%, con una Sensibilidad del 61.5%.
- *Polistes*: de 72 pruebas, coinciden 57, un 79.2%, con una Sensibilidad del 60.1%.
- *Vespula*: de 71 pruebas, coinciden 47, un 66.2%, con una Sensibilidad del 20%.

En el caso de *Apis* y *Polistes* se obtienen concordancias mayores que en la literatura, pero para *Vespula* se obtiene una concordancia menor, probablemente sea debido a las reacciones cruzadas entre himenópteros.

El índice Kappa para *Apis* y *Polistes* en ambos grupos, tanto juntos como por separado, es de moderado con tendencia a bueno (0.528-0.583). En el caso de *Vespula* es débil para los controles (0.28) y para ambos grupos juntos, y pobre para el grupo de casos (0.049), (tabla 97).

Índice Kappa	<i>Apis</i>	<i>Polistes</i>	<i>Vespula</i>
Casos	0.538	0.541	0.091
Controles	0.434	0.555	0.289
Casos y Controles	0.538	0.583	0.197

Tabla 97. Expone la concordancia de las pruebas diagnósticas de los tres himenópteros en los grupos de estudio.

Si unimos los tres himenópteros y analizamos las pruebas de concordancia en los dos grupos, obtenemos un índice de concordancia Kappa de 0.45, con una fuerza de concordancia moderada, (tabla 98 y gráfico 59). Hay 167 bomberos con ambas pruebas realizadas, para comprobar la concordancia.

Los 3 himenópteros	IDR Positivo	IDR Negativo	Total	Pruebas no realizadas	Total slgE teórico
IgE +	54 (56.3%)	5 (8.2%)	59 (35.5%)	1 IDR	60
IgE -	41 (43.7%)	67 (91.8%)	108 (64.5%)	8 IDR	116
Total que tiene las 2 pruebas	95 (100%)	72 (100%)	167 (100%)		
Pruebas no realizadas	1 slgE				
Total IDR teórico	96	72			176
Total IDR	168				

Tabla 98. Expone la relación entre la concordancia de las pruebas diagnósticas, de los tres himenópteros en los grupos de estudio.

Índice kappa	Error estándar	I.C 95%	Fuerza de la concordancia	Acuerdo observado	0,72
0,470	0,066	(0,340-0,601)	Moderada	Acuerdo esperado	0,48



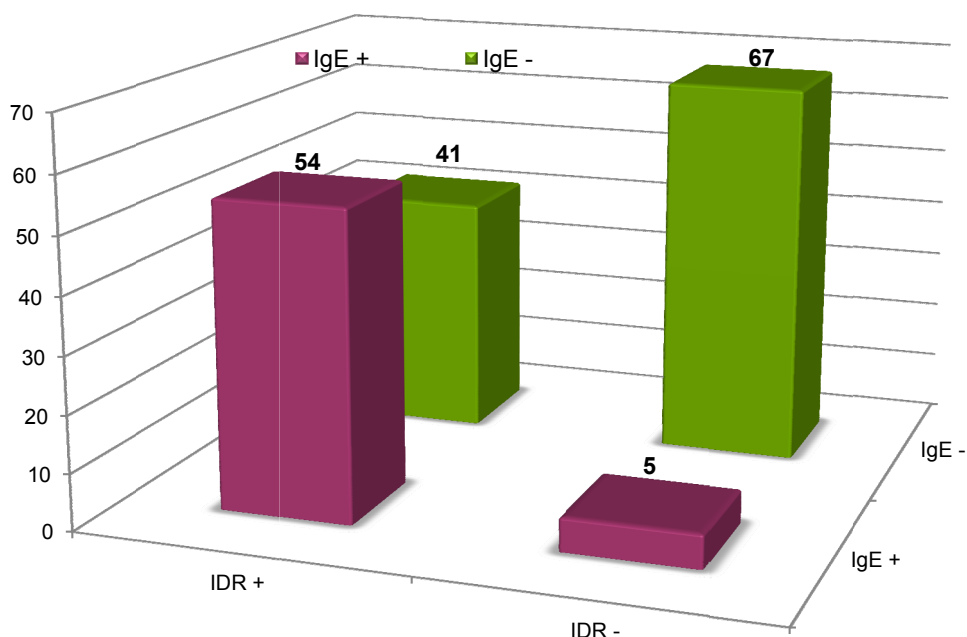


Gráfico 59. Ilustra la concordancia entre las pruebas diagnósticas, uniendo a los tres himenópteros de los dos grupos.

Cuando se analiza por separado a los grupos casos y controles, obtenemos una fuerza de concordancia débil en el grupo de casos, con un índice de concordancia Kappa de 0.254 y una fuerza de concordancia moderada en el grupo control, con un índice de concordancia Kappa de 0.503, (tablas 99 y 100). Siendo mayor la concordancia en los controles que en los casos.

Pruebas realizadas en los Casos:

- Se realizan un total de 72 IDR de las cuales 59 son positivas y 13 negativas.
- No se realizan 4 IDR
- Se realizan 75 sIgE de las que 37 son positivas y 35 negativas.
- No se realizan 1 sIgE en los Casos.
- Un bombero no se realiza ninguna de las 2 pruebas.
- Si analizamos los bomberos con las 2 pruebas (72), obtenemos la tabla 99.

Grupo Casos	IDR Positivo	IDR Negativo	Total	Pruebas no realizadas	Total sIgE teórico
IgE +	35 (59.3%)	2 (15.4%)	37 (51.4%)	1 IDR	38
IgE -	24 (40.7%)	11 (84.6%)	35 (48.6%)	2 IDR	37
Total que tiene las 2 pruebas	59 (100%)	13 (100%)	72 (100%)		
Pruebas no realizadas	0	0		3	
Total IDR teórico	59	13			75
Total IDR	72				

Tabla 99. Muestra la concordancia entre las pruebas diagnósticas en los casos.

Índice kappa	Error estándar	I.C 95%	Fuerza de la concordancia	Acuerdo observado	0.64
0,265	0,115	(0,039-0,491)	Débil	Acuerdo esperado	0.509

Pruebas realizadas en los Controles:

- Se realizan un total de 96 IDR de las cuales 36 son positivas y 59 negativas.
- No se realizan 6 IDR
- Se realizan 101 sIgE de las que 22 son positivas y 73 negativas.
- No se realizan 1 sIgE en los Controles.
- Si analizamos los bomberos con las 2 pruebas (95), obtenemos la tabla 100.

Grupo Controles	IDR Positivo	IDR Negativo	Total	Pruebas no realizadas	Total sIgE teórico
IgE +	19 (52.8)	3 (5%)	22 (23.1%)	0	22
IgE -	17 (47.2)	56 (95%)	73 (76.9%)	6 IDR	79
Total que tiene las 2 pruebas	36 (100%)	59 (100%)	95 (100%)		
Pruebas no realizadas	1 sIgE	0		7	
Total IDR teórico	37	59			101
Total IDR	96				

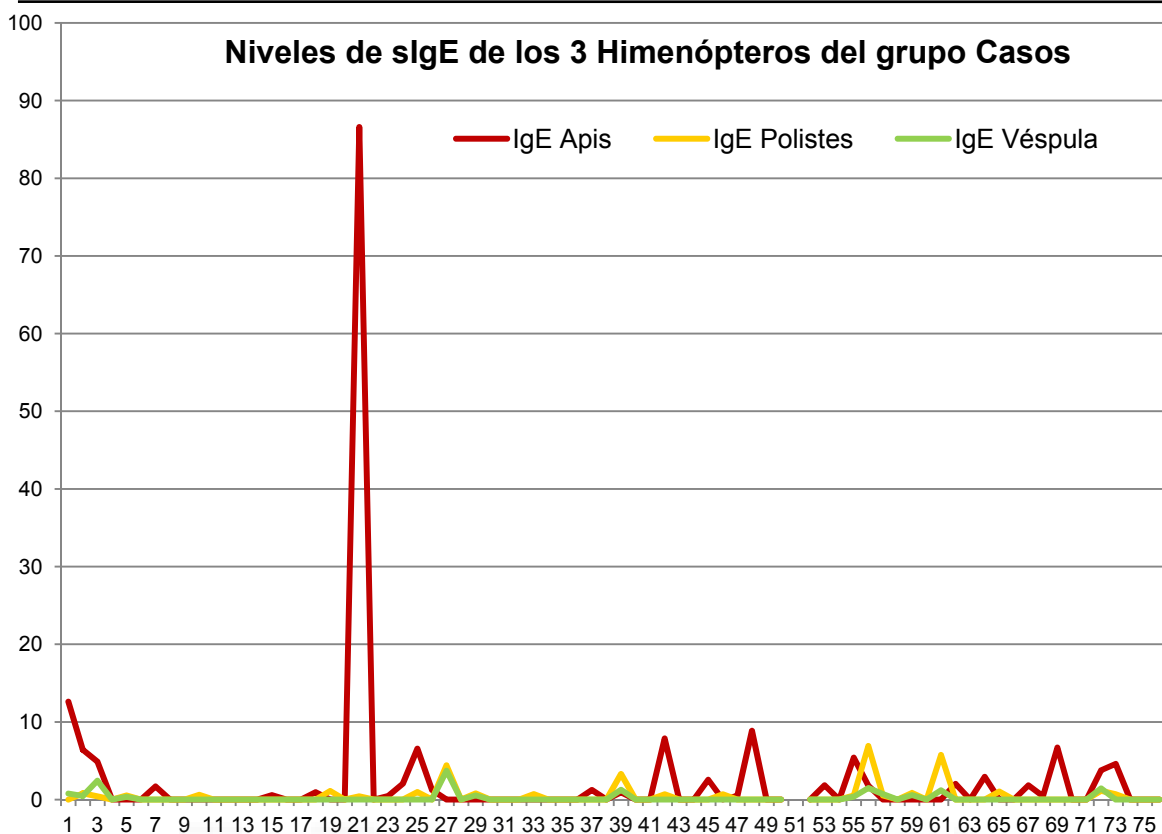
Tabla 100. Muestra la concordancia entre las pruebas diagnósticas en los controles.

Índice kappa	Error estándar	I.C 95%	Fuerza de la concordancia	Acuerdo observado	0.79
0,516	0,096	(0,328-0,705)	Moderada	Acuerdo esperado	0.565

## 4.4. Análisis de los niveles de IgE específica

### 4.4.1. Análisis de los niveles de sIgE en el grupo de Casos

En la siguiente gráfica 60, se muestra la distribución de los niveles de IgE específica de los tres himenópteros en el grupo de Casos. Observamos que los niveles de sIgE mayores, corresponden a *Apis*, posteriormente a *Polistes* y los niveles más bajos a *Vespula*.



Gráfica 60. Se expone de forma gráfica la distribución de los niveles de IgE específica de los tres himenópteros en el grupo de Casos.

#### 4.4.2. Análisis de los niveles de sIgE en el grupo Control

En la siguiente gráfica 61, se representa la distribución de los niveles de IgE específica de los tres himenópteros del grupo Control. Observamos que predominan los niveles de sIgE de *Apis*, respecto de *Polistes* y *Vespula*.

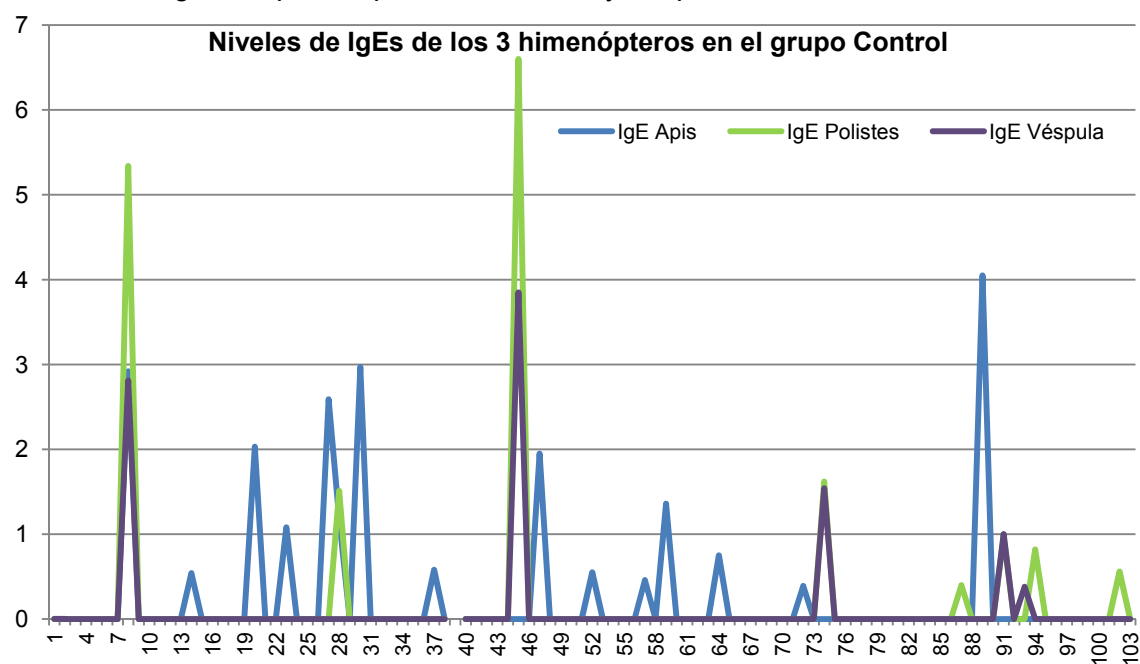


Gráfico 61. Ilustra la distribución de los niveles de IgE específica de los tres himenópteros del grupo Control.

Al comparar los niveles de sIgE, de cada himenóptero, en el grupo de Casos y de Controles, descubrimos que los niveles de sIgE en el grupo de Casos son mayores, (tablas 101, 102, 103 y 104).

Casos	Media sIgE / total Casos con sIgE	Media
IgE <i>Apis</i>	177.41/75	2.365 UI
IgE <i>Polistes</i>	32.94/75	0.439 UI
IgE <i>Vespula</i>	15.38/75	0.205 UI

Tabla 101. Muestra las medias de los niveles de IgE específica de los tres himenópteros, en el grupo de casos, contando como cero los valores menores de 0.35.

Controles	Media sIgE / total Controles con sIgE	Media
IgE <i>Apis</i>	23.4/101	0.231 UI
IgE <i>Polistes</i>	17.82/101	0.176 UI
IgE <i>Vespula</i>	9.58/101	0.095 UI

Tabla 102. Muestra las medias de los niveles de IgE específica de los tres himenópteros, en el grupo control, contando como cero los valores menores de 0.35.

Casos	Total nivel IgE/ n	Media
IgE <i>Apis</i>	177.41/27	6.570 UI
IgE <i>Polistes</i>	32.94/21	1.568 UI
IgE <i>Vespula</i>	15.38/13	1.183 UI

Tabla 103. Muestra las medias de los niveles de IgE específica de los tres himenópteros, en el grupo casos, contando sólo los que tiene resultado positivo.

Controles	Total nivel IgE/ n	Media
IgE <i>Apis</i>	23.4/15	1.56 UI
IgE <i>Polistes</i>	17.8/8	2.23 UI
IgE <i>Vespula</i>	9.6/5	1.92 UI

Tabla 104. Muestra las medias de los niveles de IgE específica de los tres himenópteros, en el grupo control, contando sólo los que tiene resultado positivo.

Los niveles de IgE específica frente a *Apis* son mayores que los niveles de IgE específica frente a *Polistes* y éstos a su vez mayor que los de *Vespula*.

#### 4.4.3. Niveles de sIgE de los tres himenópteros en los dos grupos

En los siguientes gráficos 62, 63, 64, 65, se muestran los niveles de la sIgE de los tres himenópteros de los dos grupos, juntos en una gráfica (gráfica 62) y por separado (gráficas 63, 64 y 65). Se observa que los niveles van disminuyendo conforme pasamos de los casos, que comprenden del 1 hasta el número 75, hacia los controles, que van del 76 hasta el 176. 2 bomberos, un caso y un control, no se realizaron la determinación de sIgE en sangre.

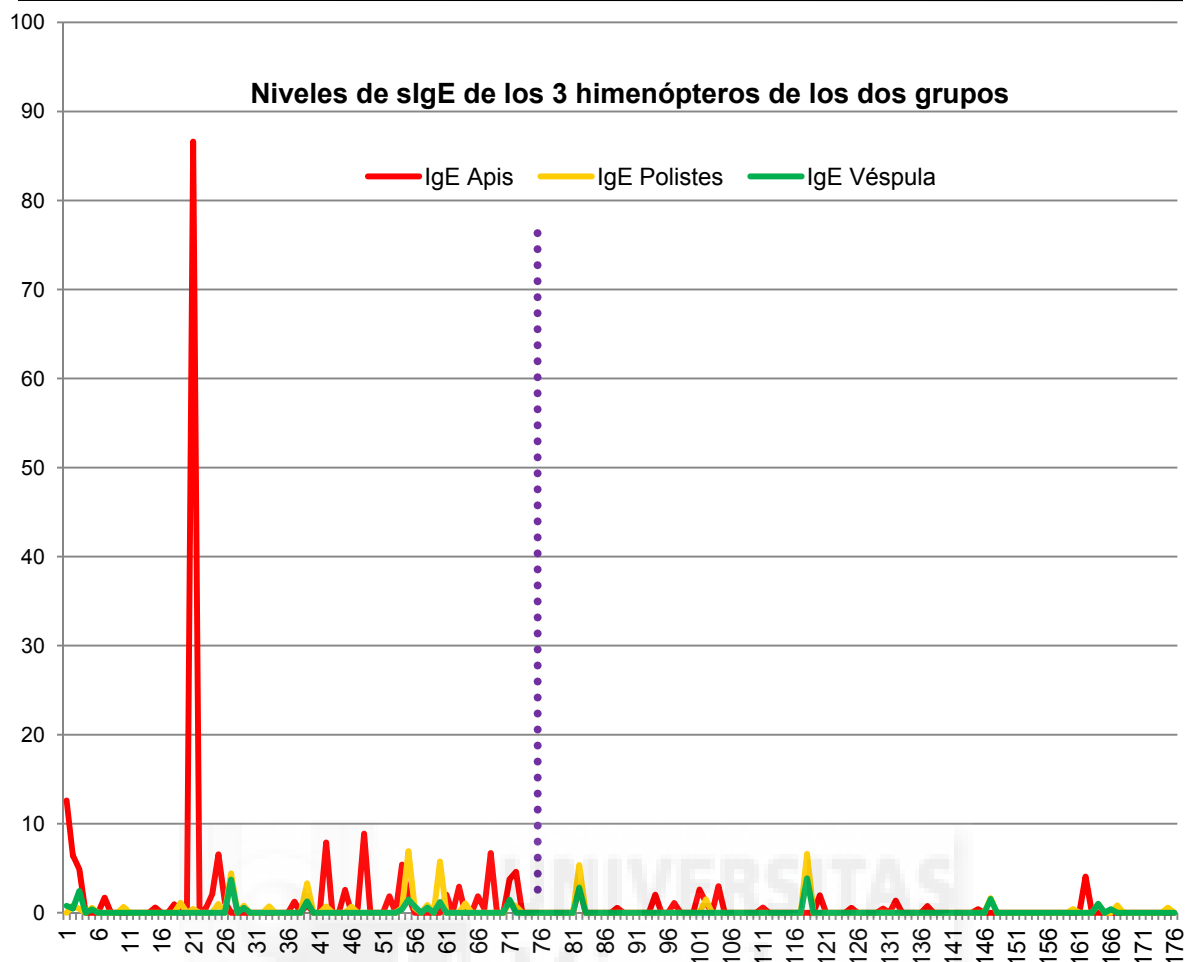


Gráfico 62. Ilustra los niveles de la sIgE de los tres himenópteros de los dos grupos. La línea de puntos separa los Casos (75) a la izquierda, del 1 al 75 de los Controles (101) que están a la derecha, del 76 al 176.

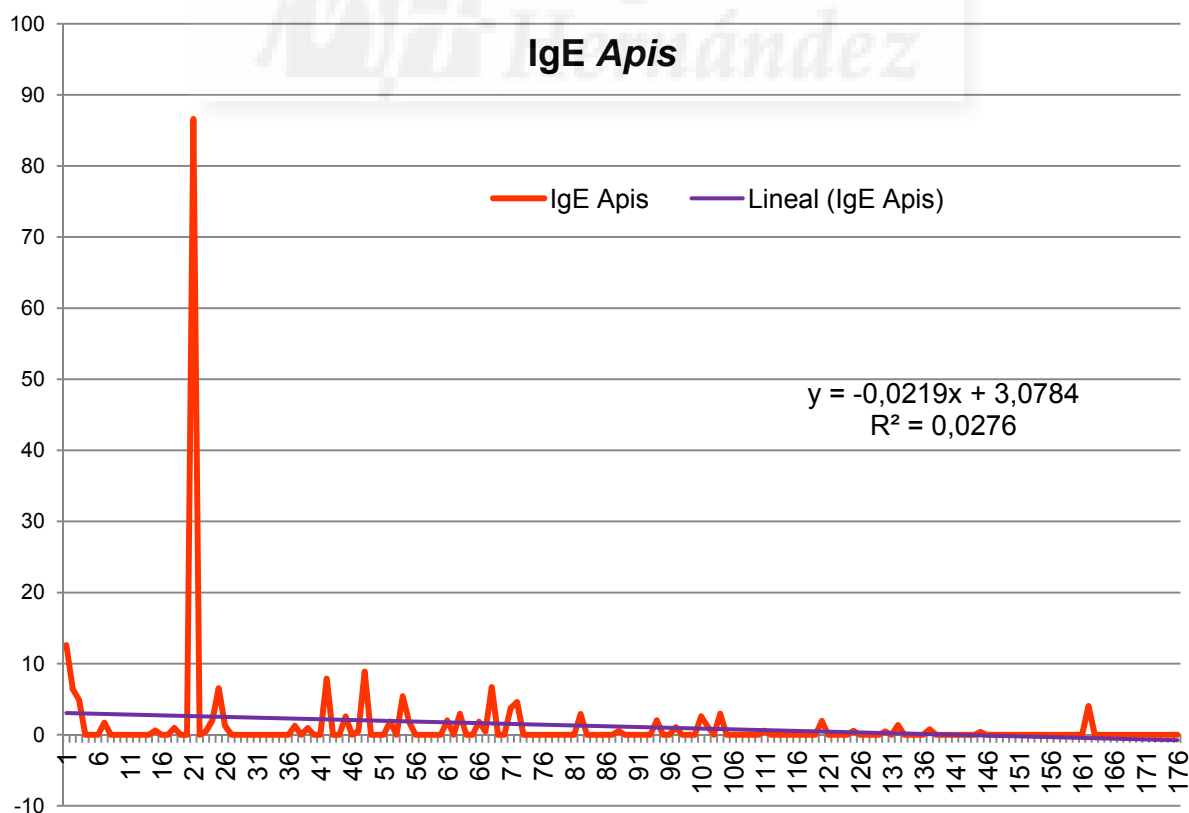


Gráfico 63. Ilustra la distribución de los niveles de IgE específica frente a *Apis* con la línea de tendencia, donde se objetiva que los niveles van decreciendo a medida que se pasa del grupo de casos al grupo control.

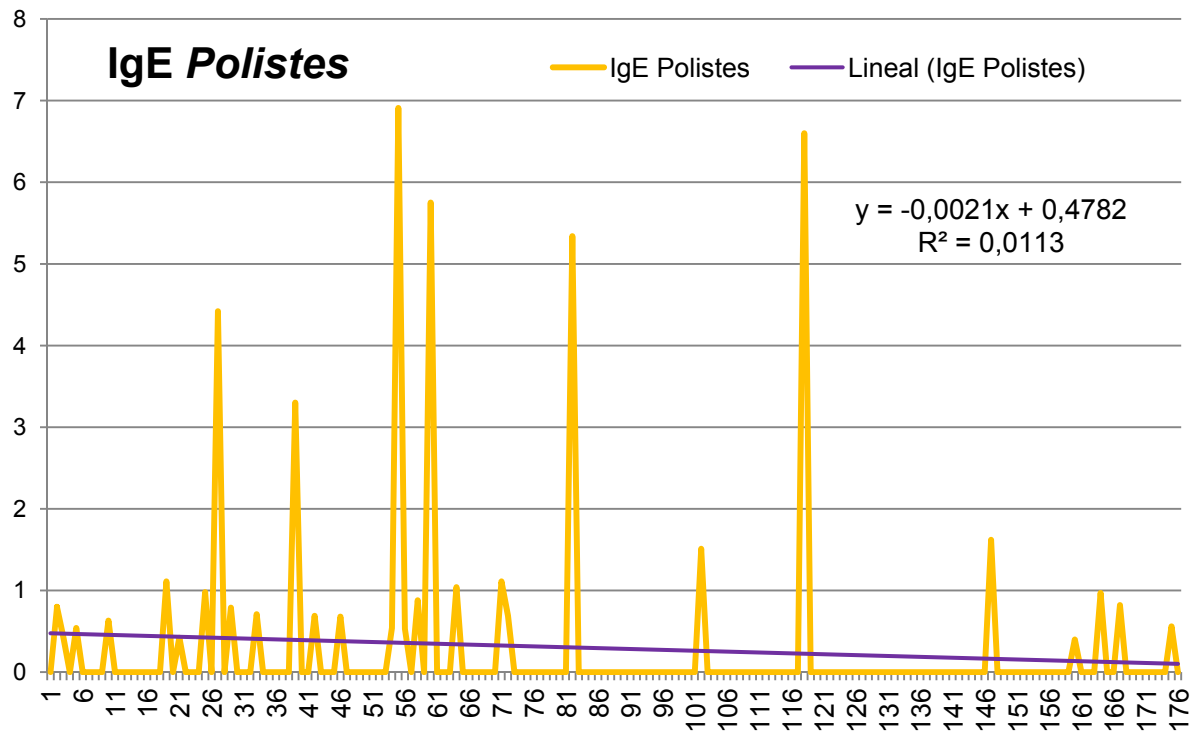


Gráfico 64. Ilustra la distribución de los niveles de IgE específica frente a *Polistes* con la línea de tendencia, donde se objetiva que los niveles van decreciendo a medida que se pasa del grupo de casos al grupo control.

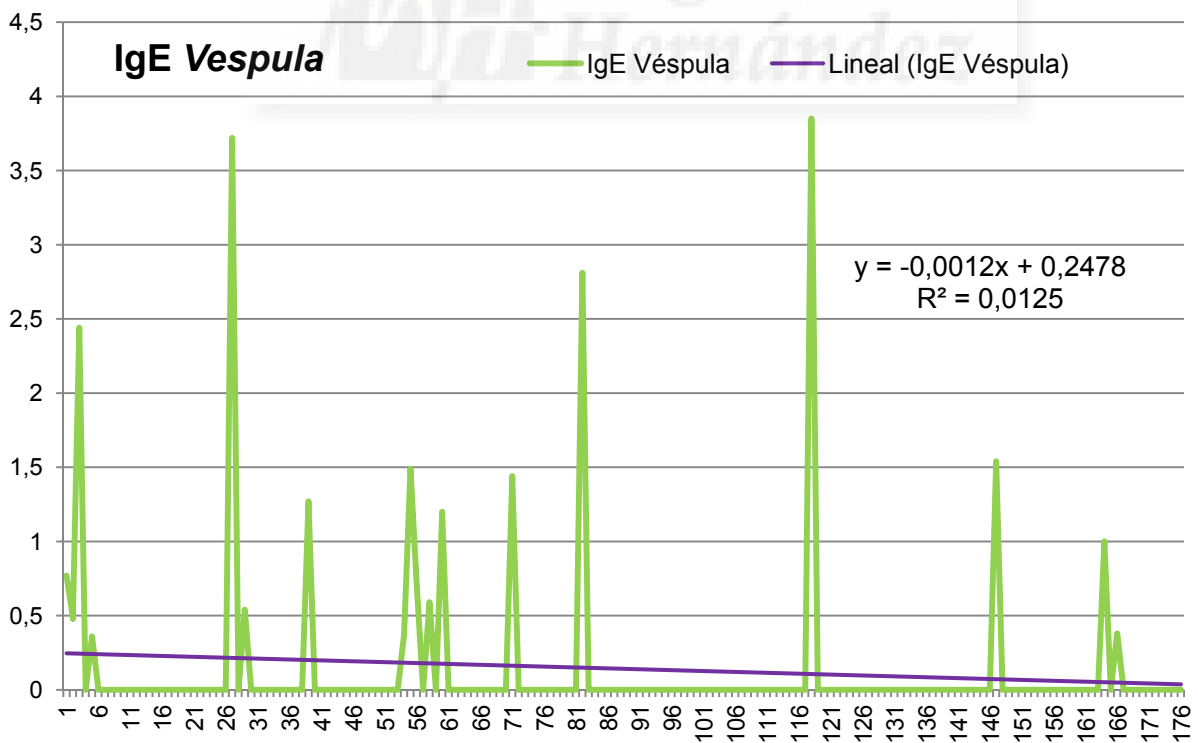


Gráfico 65. Ilustra la distribución de los niveles de IgE específica frente a *Vespula* con la línea de tendencia, donde se objetiva que los niveles van decreciendo a medida que se pasa del grupo de casos al grupo control.

#### 4.4.4. Comparación entre los niveles de sIgE de los tres himenópteros en el grupo de casos

En los siguientes gráficos 66 y 67, se ordenan los niveles de sIgE de *Apis*, de mayor a menor (formando una línea decreciente), y se superponen los niveles de sIgE de *Polistes* y *Vespula*. De los 75 Casos que se realizan la determinación de la sIgE, tenemos en total **38 positivos** a al menos uno de los 3 venenos de los himenópteros.

La primera conclusión que obtenemos es que no hay diferencias de los niveles de IgE específica entre Casos con reacción local grande y Casos con reacción sistémica.

Además observamos que los niveles de sIgE de *Apis* no tienen relación con los de *Polistes* y *Vespula*, que sí tienen alguna relación entre ellos. De 13 positivos de *Vespula*, hay 7 picos que coinciden con picos de *Polistes*. Los niveles de *Polistes* son más altos, lo que podría indicar que son reacciones cruzadas entre *Polistes* y *Vespula*.

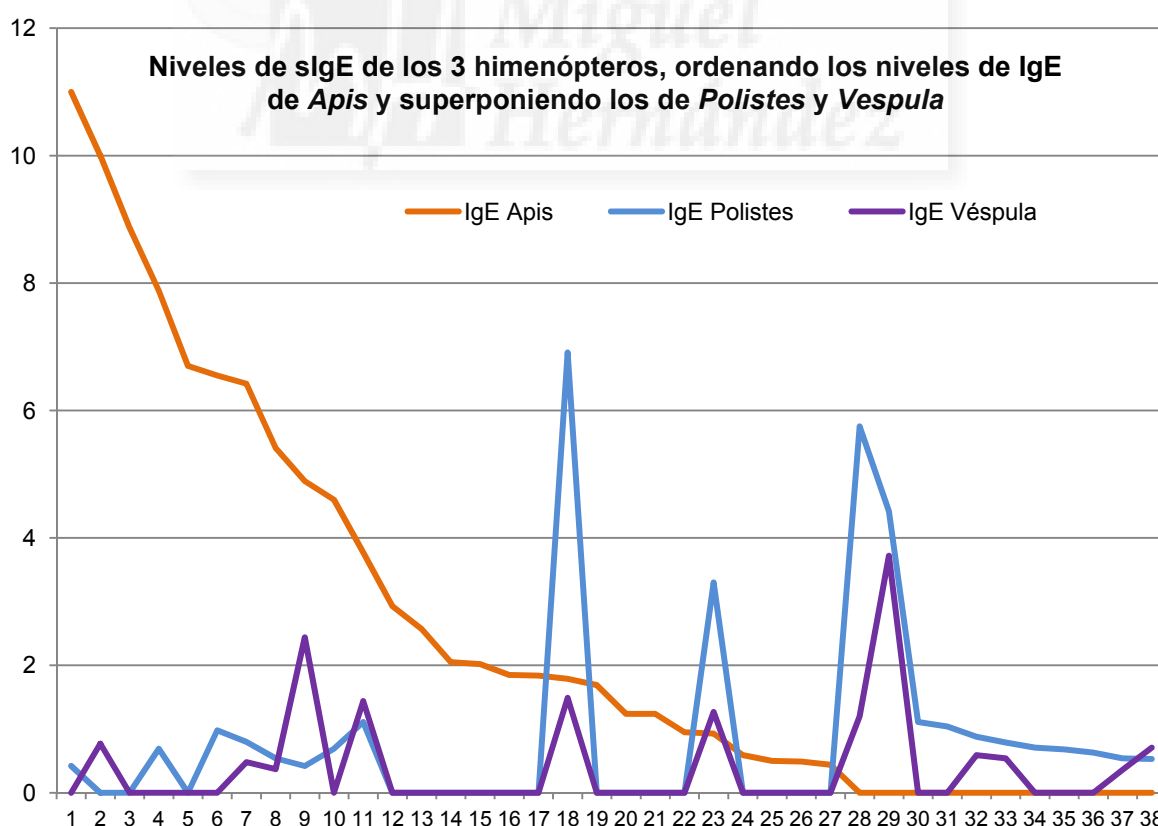


Gráfico 66. Ilustra la distribución decreciente de los niveles de sIgE frente a *Apis*, superponiendo los niveles de sIgE frente a *Polistes* y *Vespula*. Se observan que algunos picos de *Polistes* y *Vespula* coinciden, lo que podría sugerir una reacción cruzada entre ambos.

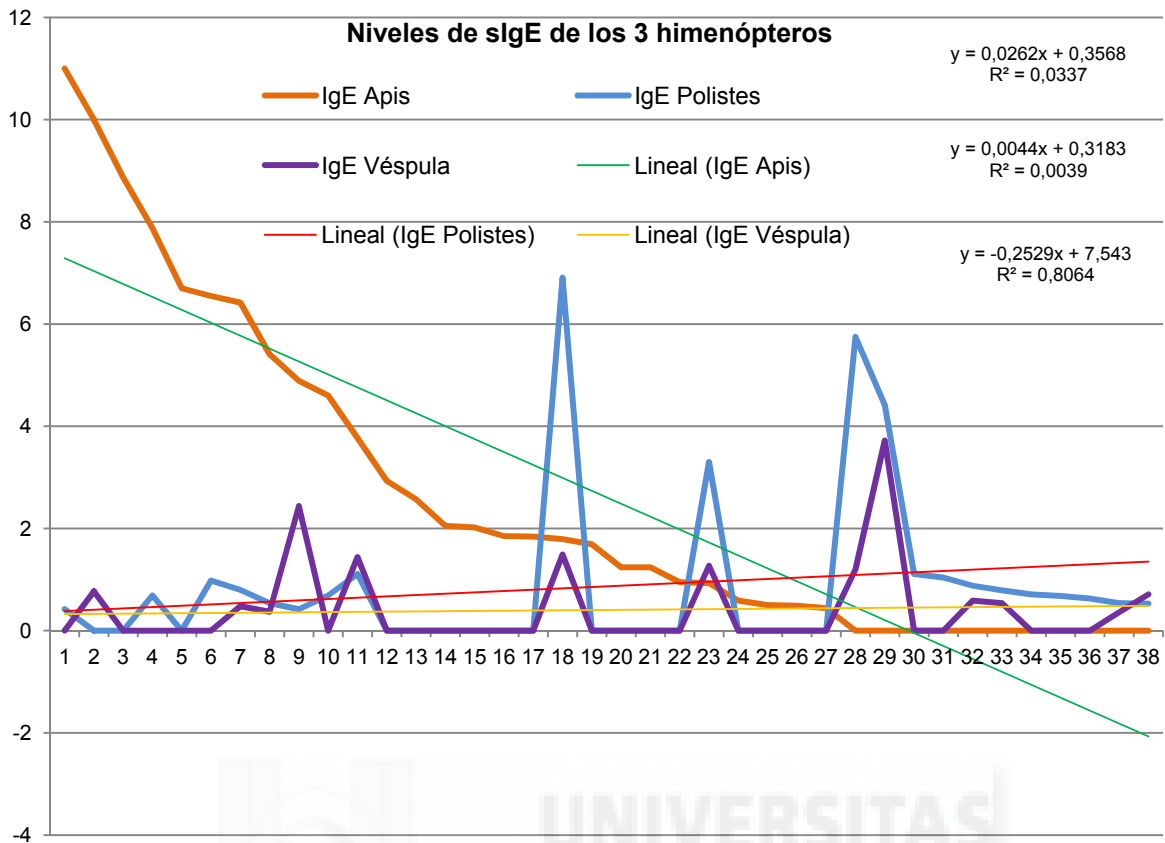


Gráfico 67. Ilustra la distribución decreciente de los niveles de sIgE frente a *Apis*, superponiendo los niveles de sIgE frente a *Polistes* y *Vespula*. Se observan que algunos picos de *Polistes* y *Vespula* coinciden, lo que podría sugerir una reacción cruzada entre ambos. Además se añaden las líneas de tendencia de los niveles de las sIgE.

#### 4.4.5. Comparación entre los nivel de IgE total e sIgE de *Apis*

El siguiente gráfico 68, representa los niveles de IgE total e IgE específica frente a *Apis* superpuestas, con la línea de tendencia de los niveles de IgE total, donde descubrimos que los niveles de IgE total también disminuyen a medida que pasamos de los Casos hacia los Controles, siendo mayor en el grupo de Casos.



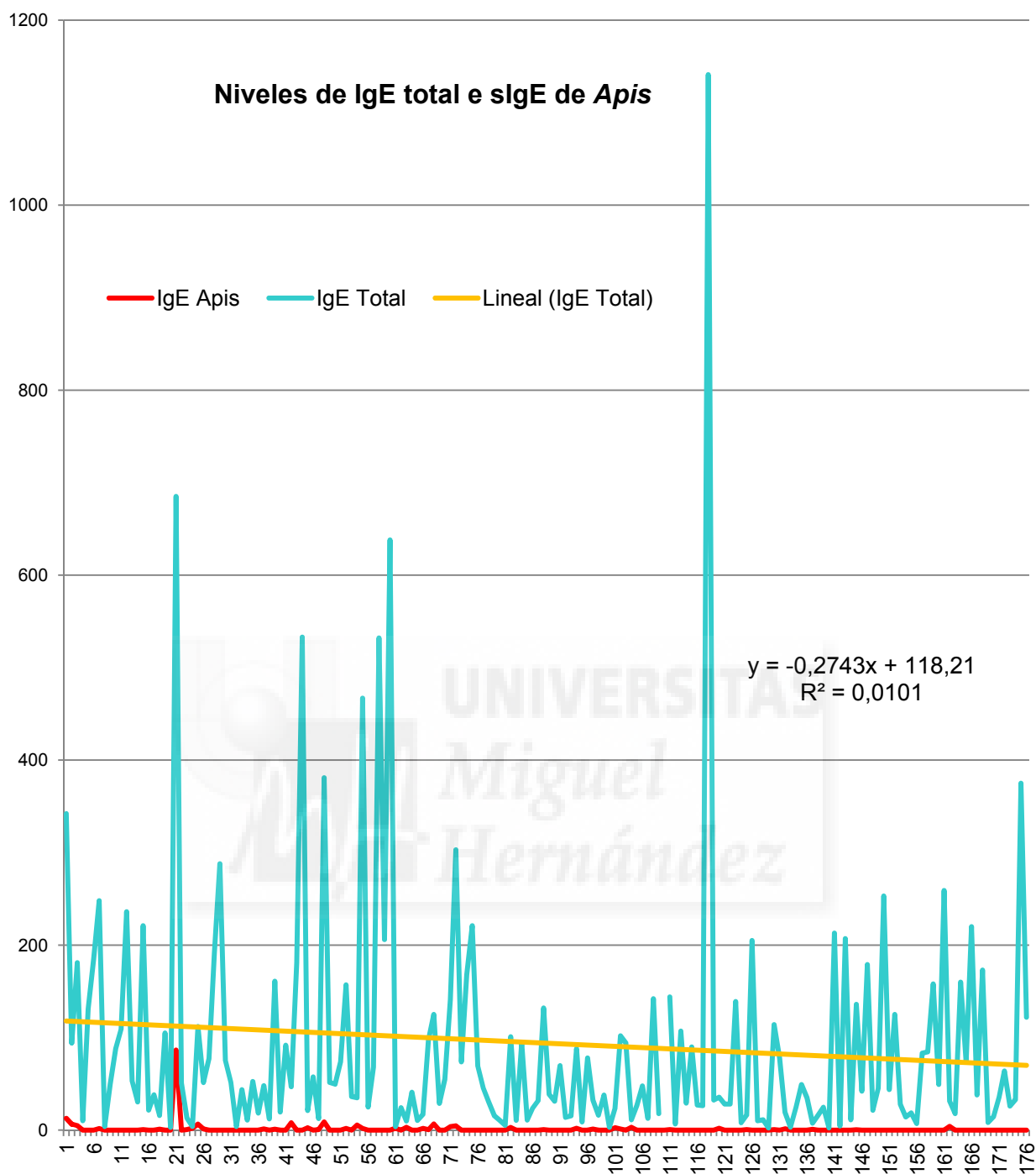


Gráfico 68. Ilustra los niveles de IgE total e IgE específica frente a *Apis* superpuestas, con la línea de tendencia de los niveles de IgE total.

## 4.5. Análisis multivariante

### 4.5.1. Análisis multivariante de todas las variables con asociación estadísticamente significativa

Si analizamos todas las variables que salen significativas en el univariante (rinitis, alergia al polen, estar diagnosticado de una alergia, prueba cutánea, presencia de sIgE, tratamiento recibido tras una picadura, tiempo de resolución de la clínica y tener niveles de IgE total mayor de 100UI/ml) con la finalidad de buscar una asociación entre ellas, descubrimos que las únicas que tienen una asociación de forma estadísticamente significativa con ser caso o control, es decir, tener o no clínica, es el tratamiento y las pruebas cutáneas. Las demás variables presentan una asociación estadísticamente significativa con ser caso o control de forma individual, pero sin relación entre ellas.

Algunas variables como; tener antecedentes alérgicos, un tiempo de resolución de la clínica mayor de 24 horas y tener IgE total mayor de 100UI/ml, presentan una asociación con ser caso en el multivariante, pero sin ser estadísticamente significativa, (tabla 105 y gráficos 69 y 70).

Las variables dependientes son aquellas que en el análisis univariante, obtenemos una asociación estadísticamente significativa con la clínica (rinitis, alergia al polen, estar diagnosticado de una alergia, prueba cutánea, presencia de sIgE, tratamiento recibido tras una picadura, tiempo de resolución de la clínica y tener niveles de IgE total mayor de 100UI), es decir, ser caso o control. Y las variables de resultado son los grupos de estudio, Casos (tener clínica tras una picadura) y los Controles (no tener clínica tras una picadura).

Variables significativas	Casos % (n)	Controles % (n)	ORc* (IC 95%)	ORa** (IC 95%)	Valor P	
Rinitis	Si	12.7% (8)	2.3% (2)	6.26 IC (1.28-30.55)	6.35E8 IC (0.0-∞)	0.999
	No	87.3% (55)	97.7% (86)			
Alergia al Polen	Si	60.6% (20)	39.4% (13)	2.49 IC (1.132-5.47)	0.96 IC (0.16-5.89)	0.967
	No	38.2% (47)	61.8% (76)			
Alergia a algo	Si	56.4% (44)	43.6% (34)	2.67 IC (1.45-4.91)	1.75 IC (0.55-5.54)	0.344
	No	32.4% (33)	67.6% (69)			
IDR	+	81.9% (59)	38.1% (37)	7.36 IC (3.56-15.23)	6.72 IC (1.88-24.08)	<b>0.003</b>
	-	18.1% (13)	61.9% (60)			
slgE	+	50.7% (38)	21.6% (22)	3.73 IC (1.94-7.2)	1.06 IC (0.33-3.40)	0.916
	-	49.3% (37)	78.4% (80)			
IDR/slgE+	+	84.9% (62)	41.2% (40)	8.03 IC (3.76-17.14)		
	-	15.1% (11)	58.8% (57)			
Tiempo Resolución >24h	>24h	66.2% (45)	49.3% (33)	2.02 IC (1.01-4.04)	1.5 IC (0.54-4.15)	0.441
	<24h	33.8% (23)	50.7% (34)			
Tratamiento	Si	50.7% (38)	10.1% (9)	9.13 IC (4.003-20.8)	10.14 IC (2.97-34.6)	<b>0.000</b>
	No	49.3% (37)	89.9% (80)			
IgE total > 100UI	Si	36% (27)	22.2% (22)	1.97 IC (1.01-3.84)	1.5 IC (0.45-5)	0.503
	No	64% (48)	77.8% (77)			

Tabla 105. Expone el análisis multivariante entre las variables dependientes y de resultado, obteniendo una asociación estadísticamente significativa con las variables de IDR y el tratamiento. \*ORc = Odds Ratio corregida. \*\*ORa = Odds Ratio ajustada. IC = intervalo de confianza.

Destaca que de las dos pruebas diagnósticas para la alergia al veneno de los himenópteros, la IDR y la detección de slgE en sangre, sólo se obtiene una asociación estadísticamente significativa para la prueba de IDR y no para la slgE, concluyendo que es más importante la IDR que la slgE para el diagnóstico y que por consiguiente, hay una mayor relación entre la IDR y la clínica que entre ésta y la slgE.

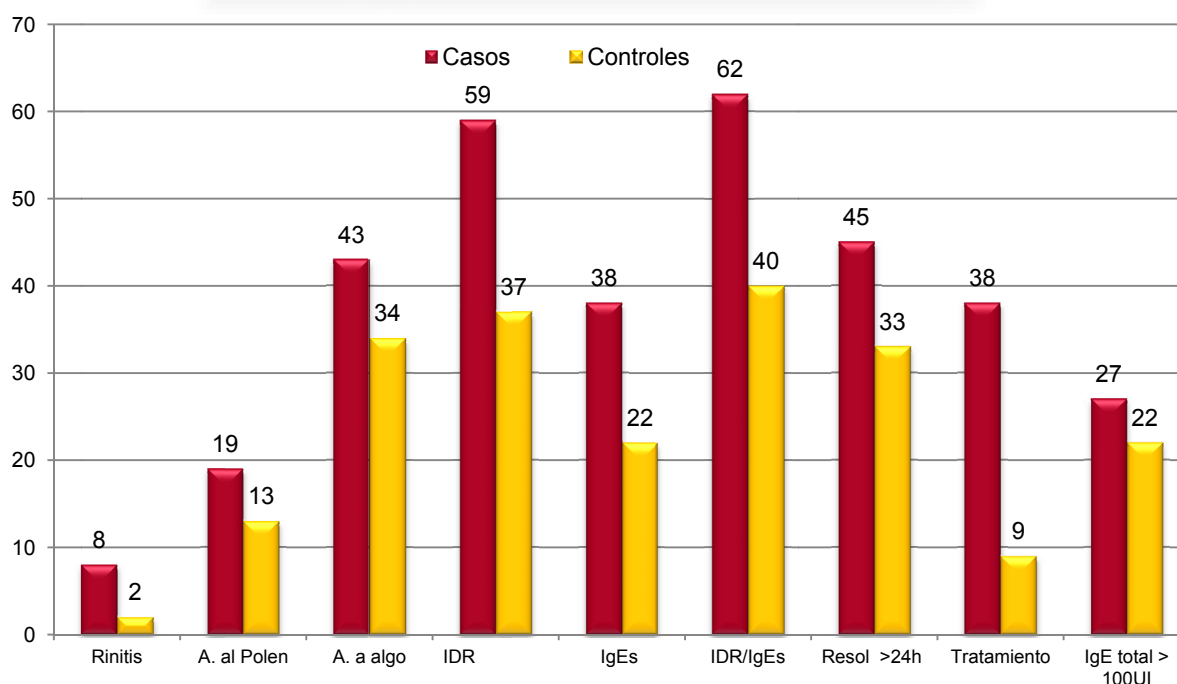


Gráfico 69. Se exponen las diferentes variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante. En estas variables el grupo de los casos siempre es mayor que el de los controles, debido a su asociación.

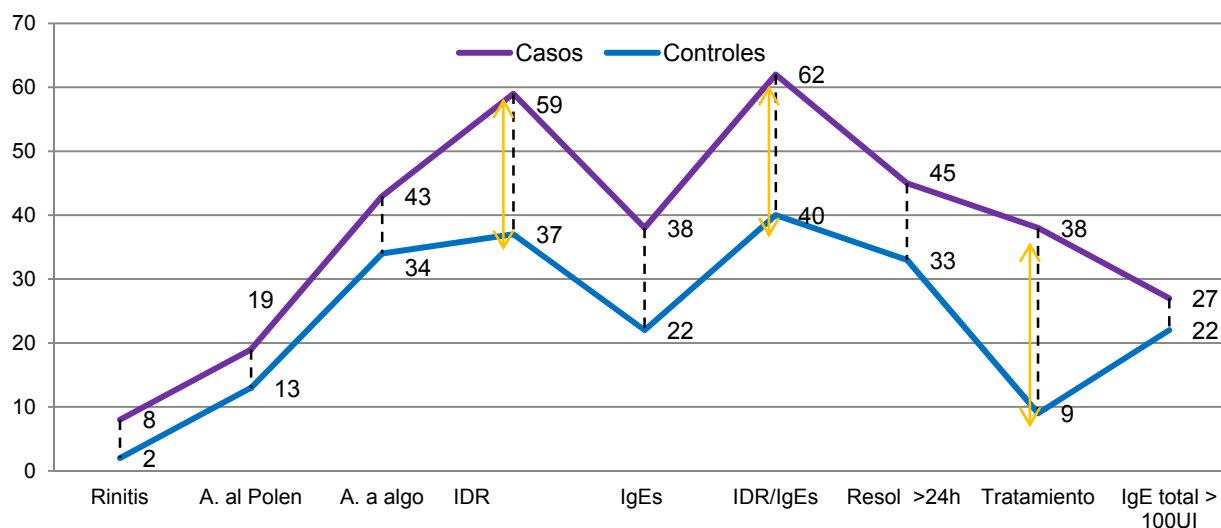


Gráfico 70. Se exponen las diferentes variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante. En estas variables el grupo de los casos siempre está por encima de los controles, debido a su asociación con ellas. Las flechas amarillas indican las variables con mayor diferencia, que son las que presentan asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariante; la IDR, ambas pruebas diagnósticas juntas (IDR e sIgE) y el tratamiento.

#### 4.5.2. Análisis multivariante de las pruebas diagnósticas, IgE total, tratamiento, antecedentes alérgicos y tiempo de resolución, con la clínica

Si analizamos la asociación entre las variables: pruebas diagnósticas, antecedentes alérgicos, tiempo de resolución de la clínica, tratamiento y tener niveles de sIgE mayor de 100UI, con la clínica, que presentan una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante, las únicas que tienen una asociación de forma estadísticamente significativa con ser caso o control, es decir, tener clínica, es el tratamiento, la IDR y prácticamente tener antecedentes alérgicos con un valor de  $p=0.052$ . Las demás variables no presentan una asociación estadísticamente significativa con ser caso o control, (tabla 106).

Variables significativas	Casos % (n)	Controles % (n)	ORc* (IC 95%)	ORa** (IC 95%)	Valor P
<b>Alergia a algo</b>					
<b>Si</b>	55.8% (43)	34.2% (34)	2.64 IC (1.43-4.88)	2.43 IC (0,992-5,971)	<b>0,052</b>
<b>No</b>	32.4% (33)	67.6% (69)			
<b>IDR</b>					
<b>+</b>	81.9% (59)	38.1% (37)	7.36 IC (3.56-15.23)	8.5 IC (2,748-26,382)	<b>0.000</b>
<b>-</b>	18.1% (13)	61.9% (60)			
<b>sIgE</b>					
<b>+</b>	50.7% (38)	21.6% (22)	3.73 IC (1.94-7.2)	0.95 IC (0,326-2,755)	0.922
<b>-</b>	49.3% (37)	78.4% (80)			
<b>Tiempo Resolución &gt;24h</b>					
<b>&gt;24h</b>	66.2% (45)	49.3% (33)	2.02 IC (1.01-4.04)	1.63 IC (0,653-4,055)	0.295
<b>&lt;24h</b>	33.8% (23)	50.7% (34)			
<b>Tratamiento</b>					
<b>Si</b>	50.7% (38)	10.1% (9)	9.13 IC (4.003-20.8)	7.1 IC (2,439-20,686)	<b>0.000</b>
<b>No</b>	49.3% (37)	89.9% (80)			
<b>IgE total &gt; 100UI/ml</b>					
<b>Si</b>	36% (27)	22.2% (22)	1.97 IC (1.01-3.84)	1.3 IC (0,470-3,636)	0.608
<b>No</b>	64% (48)	77.8% (77)			

Tabla 106. Representa el análisis multivariante de los antecedentes alérgicos a algo, pruebas diagnósticas, el tiempo de resolución, el tratamiento y tener niveles de sIgE mayor de 100UI, con la clínica. \*ORc = Odds Ratio corregida. \*\*ORa = Odds Ratio ajustada. IC = intervalo de confianza.

La alergia a algo alcanza la significación estadística, valor de  $p=0.033$ ,  $ORa=2.62$  con un IC al 95% (1.08-6.4), si realizamos el análisis multivariante retirando la variable IgE total.

#### 4.5.3. Análisis multivariante de los antecedentes personales y la IgE total con la clínica

Si analizamos la asociación entre las variables relacionadas con los antecedentes alérgicos (rinitis, alergia al polen y alergia a algo), el tiempo de resolución, el tratamiento y tener niveles de sIgE mayor de 100UI/ml, que presentan una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante, la única que tiene una asociación de forma estadísticamente significativa con ser caso o control, es decir, tener clínica, es el tratamiento. Las demás variables no presentan una asociación estadísticamente significativa con ser caso o control. Tener niveles de IgE total mayor de 100UI/ml y tener alergia a algo presentan asociación con la clínica pero sin significación estadística, (tabla 107).

Variables significativas	Casos % (n)	Controles % (n)	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)	Valor P	
<b>Rinitis</b>	<b>Si</b>	12.7% (8)	2.3% (2)	6.26 IC (1.28-30.55)	8.45E8 IC (0.0-∞)	0.999
	<b>No</b>	87.3% (55)	97.7% (86)			
<b>Alergia al Polen</b>	<b>Si</b>	59.4% (19)	40.6% (13)	2.36 IC (1.07-5.23)	1.28 IC (0.26-6.25)	0.76
	<b>No</b>	38.2% (47)	61.8% (76)			
<b>Alergia a algo</b>	<b>Si</b>	55.8% (43)	34.2% (34)	2.64 IC (1.43-4.88)	1.93 IC (0.66-5.6)	0.23
	<b>No</b>	32.4% (33)	67.6% (69)			
<b>Tiempo de Resolución</b>	<b>&gt;24h</b>	66.2% (45)	49.3% (33)	2.02 IC (1.01-4.04)	1.61 IC (0.64-4.07)	0.311
	<b>&lt;24h</b>	33.8% (23)	50.7% (34)			
<b>Tratamiento</b>	<b>Si</b>	50.7% (38)	10.1% (9)	9.13 IC (4.003-20.8)	7.4 IC (2.63-20.78)	<b>0.000</b>
	<b>No</b>	49.3% (37)	89.9% (80)			
<b>IgE total &gt; 100UI/ml</b>	<b>Si</b>	36% (27)	22.2% (22)	1.97 IC (1.01-3.84)	2.27 IC (0.82-6.30)	0.17
	<b>No</b>	64% (48)	77.8% (77)			

Tabla 107. Representa el análisis multivariante de los antecedentes alérgicos (rinitis, alergia al polen y alergia a algo), el tiempo de resolución, el tratamiento y tener niveles de sIgE mayor de 100UI/ml, con la clínica.

#### 4.5.4. Análisis multivariante con los antecedentes personales

Si analizamos la asociación entre las variables relacionadas con los antecedentes alérgicos (rinitis, alergia al polen y alergia a algo), que presentan una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante, ninguna tiene una asociación de forma significativa con ser caso o control, es decir, tener clínica. Tener rinitis o alergia a algo presenta una asociación con la clínica pero sin significación estadística, (tabla 108).

Variables significativas	Casos % (n)	Controles % (n)	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)	Valor P	
<b>Rinitis</b>	<b>Si</b>	12.7% (8)	2.3% (2)	6.26 IC (1.28-30.55)	4.18 IC (0.76-23)	0.101
	<b>No</b>	87.3% (55)	97.7% (86)			
<b>Alergia al Polen</b>	<b>Si</b>	59.4% (19)	40.6% (13)	2.36 IC (1.07-5.23)	0.99 IC (0.34-2.9)	0.98
	<b>No</b>	38.2% (47)	61.8% (76)			
<b>Alergia a algo</b>	<b>Si</b>	55.8% (43)	34.2% (34)	2.64 IC (1.43-4.88)	1.8 IC (0.8-4)	0.153
	<b>No</b>	32.4% (33)	67.6% (69)			

Tabla 108. Representa el análisis multivariante de los antecedentes alérgicos (rinitis, alergia al polen y alergia a algo) con la clínica.

#### 4.5.5. Análisis multivariante con los antecedentes alérgicos de rinitis y polen

Si analizamos solamente la asociación entre las variables rinitis y alergia al polen con tener clínica, obtenemos como resultado que ninguna tiene una asociación estadísticamente significativa con tener clínica. Pero se observan una asociación casi significativa,  $p = 0.093$ , entre la rinitis y tener clínica, (tabla 109).

Variables significativas	Casos % (n)	Controles % (n)	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)	Valor P	
<b>Rinitis</b>	<b>Si</b>	12.7% (8)	2.3% (2)	6.26 IC (1.28-30.55)	4.3 IC (0.79-23.57)	<b>0.093</b>
	<b>No</b>	87.3% (55)	97.7% (86)			
<b>Alergia al Polen</b>	<b>Si</b>	59.4% (19)	40.6% (13)	2.36 IC (1.07-5.23)	1.48 IC (0.59-3.72)	0.402
	<b>No</b>	38.2% (47)	61.8% (76)			

Tabla 109. Representa el análisis multivariante de los antecedentes alérgicos (rinitis y alergia al polen) con la clínica.

#### 4.5.6. Análisis multivariante con los antecedentes alérgicos de rinitis y polen y como variable de resultado IgE mayor de 100UI/ml

Si analizamos las variables de antecedentes alérgicos (rinitis y alergia al polen) como variables dependientes, y como variable de resultado niveles de IgE mayor de 100UI/ml, descubrimos que la alergia al polen presenta una asociación estadísticamente significativa con niveles de IgE mayores de 100UI/ml, (tabla 110).

Variables significativas	ORa (IC 95%)	Valor P	
<b>Rinitis</b>	<b>Si</b>	2 IC (0.45-9)	0.365
	<b>No</b>		
<b>Alergia al Polen</b>	<b>Si</b>	2.65 IC (1.034-6.8)	<b>0.043</b>
	<b>No</b>		

Tabla 110. Representa el análisis multivariante de los antecedentes alérgicos (rinitis y alergia al polen) con los niveles de IgE total mayor de 100UI/ml.

#### 4.5.7. Análisis multivariante entre las variables y los niveles de IgE mayor de 100UI/ml como variable de resultado

Si realizamos el análisis del multivariante con la IgE mayor de 100UI/ml como variable de resultado y como variables dependientes al resto, obtenemos que la variable alergia al polen presenta una asociación estadísticamente significativa con los niveles de IgE total mayor de 100UI/ml, y que la rinitis y la slgE en sangre, presentan una asociación muy cerca de la significación estadística con los niveles de IgE total mayor de 100UI/ml, (tabla 111).

Variables significativas	ORa (IC 95%)	Valor P
Rinitis Si	8.33 IC (0.69-100.5)	0.095
No		
Alergia al Polen Si	6.65 IC (1.36-32.49)	0.019
No		
Alergia a algo Si	0.707 IC (0.22-2.3)	0.565
No		
IDR +	2.76 IC (0.73-10.39)	0.134
-		
slgE +	2.57 IC (0.843-7.82)	0.097
-		
Tiempo de resolución >24h	0.87 IC (0.3-2.48)	0.79
<24h		
Tratamiento Si	1.72 IC (0.59-5.03)	0.319
No		

Tabla 111. Representa el análisis multivariante de todas las variables previas como dependientes y como variable de resultado los niveles de IgE total mayor de 100UI.

#### 4.5.8. Análisis multivariante entre las variables; rinitis, IDR, slgE e IgE mayor de 100UI/ml con alergia al polen como variable de resultado

Al analizar la asociación con el análisis del multivariante entre las variables; rinitis, IDR, slgE y la IgE total mayor de 100UI/ml como variables dependientes y como variable de resultado alergia al polen, obtenemos que la variable rinitis y la IgE total mayor de 100UI/ml presentan una asociación estadísticamente significativa con la alergia al polen, concluyendo que las tres variables, rinitis, alergia al polen y niveles de IgE total mayor de 100UI/ml, tienen una asociación estadísticamente significativa entre las tres, (tabla 112).

Variables significativas		ORa (IC 95%)	Valor P
Rinitis	Si	15.23 IC (2.56-90.52)	<b>0.003</b>
	No		
IDR	+	0.94 IC (0.28-3.18)	0.928
	-		
slgE	+	1.52 IC (0.46-5)	0.492
	-		
IgE total > 100UI	Si	2.8 IC (1.01-7.82)	<b>0.048</b>
	No		

Tabla 112. Representa el análisis multivariante de todas las variables; rinitis, IDR, slgE e IgE total mayor de 100UI como dependientes y como variable de resultado la alergia al polen. Demostrando la asociación estadísticamente significativa entre la rinitis, la alergia al polen y los niveles de IgE total mayor de 100UI.

#### 4.5.9. Análisis multivariante entre las variables; rinitis, alergia al polen, alergia a algo, y el tratamiento, con el tiempo de resolución de la clínica como variable de resultado

Si realizamos el análisis multivariante con el tiempo de resolución de la clínica como variable de resultado y como variables dependientes; rinitis, alergia al polen, alergia a algo y el tratamiento, se descubre que existe una asociación estadísticamente significativa entre las variables rinitis y tratamiento, con el tiempo de resolución de la clínica. De tal forma que recibir tratamiento tras una picadura supone 5 veces más riesgo de que la duración de la picadura sea mayor de 24 horas. Tener rinitis sería un factor de protección con tener una clínica con una duración mayor de 24 horas, (tabla 113).

Variables significativas		ORa (IC 95%)	Valor P
Rinitis	Si	0.22 IC (0.048-0.989)	<b>0.048</b>
	No		
Alergia al Polen	Si	1.7 IC (0.651-4.4)	0.28
	No		
Alergia a algo	Si	0.95 IC (0.472-1.9)	0.881
	No		
Tratamiento	Si	4.9 IC (2.2-10.87)	<b>0.000</b>
	No		

Tabla 113. Representa el análisis multivariante de las variables; rinitis, alergia al polen, alergia a algo y el tratamiento como dependientes y como variable de resultado la duración de la clínica mayor de 24 horas. Demostrando la asociación estadísticamente significativa entre recibir tratamiento y el tiempo de la clínica mayor de 24 horas.



#### 4.5.10. Análisis multivariante entre las pruebas diagnósticas

De todas las variables relacionadas con el diagnóstico de alergia a himenópteros que salen significativas en el univariante (IDR, sIgE y la IgE mayor de 100UI/ml) la única que tiene una asociación estadísticamente significativa, al realizar el análisis multivariante entre ellas, con ser caso o control, es decir, tener clínica, es la IDR. Hay una asociación entre la sIgE y la clínica pero sin significación estadística. Esto nos demuestra la mayor asociación de las pruebas de intradermoreacción con la clínica que los valores de la sIgE en sangre, (tabla 114).

VARIABLES SIGNIFICATIVAS	CASOS % (n)	CONTROLES % (n)	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)	VALOR P	
IDR	+	81.9% (59)	38.1% (37)	7.36 IC (3.56-15.23)	6.34 IC (2.8-14.54)	<b>0.000</b>
	-	18.1% (13)	61.9% (60)			
sIgE	+	50.7% (38)	21.6% (22)	3.73 IC (1.94-7.2)	1.45 IC (0.64-3.26)	0.374
	-	49.3% (37)	78.4% (80)			
IgE total > 100UI/ml	Si	36% (27)	22.2% (22)	1.97 IC (1.01-3.84)	1.19 IC (0.54-2.6)	0.673
	No	64% (48)	77.8% (77)			

Tabla 114. Representa el análisis multivariante de las variables; IDR, sIgE y la IgE total mayor de 100UI/ml como dependientes y como variable de resultado tener clínica, es decir, ser caso o control. Demostrando la asociación estadísticamente significativa entre la IDR y tener clínica, es decir, ser caso.

#### 4.5.11. Análisis multivariante entre el tiempo de resolución, el tratamiento y los antecedentes alérgicos con la clínica

Cuando analizamos las variables; tener alergia, tiempo de resolución de la clínica y el tratamiento recibido tras una picadura, como variables dependientes y el tipo de clínica como variable de resultado, descubrimos que existe una asociación estadísticamente significativa entre tener alergia a algo y el tratamiento con la clínica, es decir, con ser caso o control. En concreto tener alergia a algo y haber recibido tratamiento tras una picadura, supone 2.6 y 9 veces más de riesgo de ser un caso que un control respectivamente, (tabla 115).

VARIABLES SIGNIFICATIVAS	CASOS % (n)	CONTROLES % (n)	ORc (IC 95%)	ORa (IC 95%)	VALOR P	
Alergia a algo	Si	55.8% (43)	34.2% (34)	2.64 IC (1.43-4.88)	2.92IC (1.34-6.37)	<b>0.007</b>
	No	32.4% (33)	67.6% (69)			
T. Resolución	>24h	66.2% (45)	49.3% (33)	2.02 IC (1.01-4.04)	1.46 IC (0.664-3.2)	0.349
	<24h	33.8% (23)	50.7% (34)			
Tratamiento	Si	50.7% (38)	10.1% (9)	9.13 IC (4.003-20.8)	6.08IC (2.5-14.76)	<b>0.000</b>
	No	49.3% (37)	89.9% (80)			

Tabla 115. Representa el análisis multivariante de las variables; alergia a algo, tiempo de resolución y tratamiento, como dependientes y como variable de resultado tener clínica, es decir, ser caso o control. Demostrando la asociación estadísticamente significativa entre tener alergia a algo y el tratamiento con tener clínica, es decir, ser un caso.

#### 4.5.12. Conclusión del análisis multivariante

Cuando realizamos el estudio multivariante, de todas las variables juntas, que presentan una asociación estadísticamente significativa con la clínica, en el análisis univariante, descubrimos que las únicas que tienen una asociación estadísticamente significativa con ser caso o control, es decir, tener o no clínica, es el tratamiento y las pruebas cutáneas. Las demás variables presentan una asociación estadísticamente significativa con ser caso o control de forma individual, pero sin relación entre ellas.

En función de las variables que se tengan en cuenta en el análisis multivariante y la variable de resultado que se considere, se descubren diferentes asociaciones. Cuantas más variables se utilizan para el análisis multivariante, se produce una mayor pérdida de información, al acumular una pérdida de datos de las variables.

Podemos concluir que:

- La IDR, haber recibido tratamiento tras una picadura y tener antecedentes alérgicos, están asociadas entre ellas y la clínica.
- La existencia de una asociación entre tener rinitis, alergia al polen y niveles de IgE total mayor de 100UI/ml.
- La existencia de una asociación entre rinitis y haber recibido tratamiento, con una duración de la clínica mayor a 24 horas.
- Al analizar de manera aislada los antecedentes alérgicos con la clínica, no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre ellas.
- La mayor importancia de la IDR que la sIgE para el diagnóstico, habiendo una mayor relación entre la IDR y la clínica que entre ésta y la sIgE.
- Tener antecedentes alérgicos, un tiempo de resolución de la clínica mayor de 24 horas y tener IgE total mayor de 100UI/ml, presentan una asociación con ser caso, pero sin ser estadísticamente significativa.

## 4.6. Validez y seguridad del cuestionario, para seleccionar a los alérgicos al veneno de himenópteros

Sabiendo que la validez de una prueba diagnóstica la conseguimos con la sensibilidad y especificidad, y que la seguridad de una prueba diagnóstica la obtenemos con el valor predictivo positivo y negativo (con influencia de la prevalencia) y con las razones de probabilidad, razón de verosimilitudes positiva o negativa (sin influencia de la prevalencia), analizamos la validez y seguridad de la entrevista con el alergólogo que se utilizó para seleccionar a los posibles alérgicos de toda la muestra, (tablas 116 y 117) mediante un análisis descriptivo, calculando la Odds Ratio para conocer la magnitud de la asociación con la prueba de Xi-cuadrado de asociación.

De los 76 trabajadores que tras ser valorados por un alergólogo, se considera que han presentado reacciones clínicas de características alérgicas tras la picadura de un himenóptero, 73 tienen pruebas efectivas. Obteniendo que 62, casi el 85%, tienen las pruebas diagnósticas de confirmación, la IDR y/o la sIgE, positivas. Con un valor predictivo positivo de casi el 61%, un cociente de probabilidad positivo de 2.04, una Odds Ratio de 7.58 con un IC al 95% (3.59-16) y un valor de  $P < 0.0001$ , es decir, que los casos presentan 7.6 veces más probabilidad de tener pruebas positivas que los controles, siendo una asociación estadísticamente significativa. Estos datos otorgarían a la entrevista con el alergólogo una validez y seguridad suficientemente sólida, para ser utilizado como una herramienta de selección o cribaje de trabajadores alérgicos al veneno de himenópteros.

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		
		Casos	Controles	Total
Resultado de la prueba diagnóstica	Positiva	62	40	102
	Negativa	11	56	67
	Total pruebas efectivas	73	96	169
	Pruebas no realizadas	3	6	9
	Total	76	102	178

Tabla 116. Muestra el análisis de la validez y seguridad de la entrevista con el alergólogo, en los dos grupos de trabajo, casos y controles, con las pruebas diagnósticas, IDR e sIgE.

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
<b>Prevalencia de la enfermedad</b>	43,20%	35,68%	51,03%
<b>Pacientes correctamente diagnosticados</b>	69,82%	62,22%	76,51%
<b>Sensibilidad</b>	84,93%	74,21%	91,88%
<b>Especificidad</b>	58,33%	47,82%	68,17%
<b>Valor predictivo positivo</b>	60,78%	50,59%	70,15%
<b>Valor predictivo negativo</b>	83,58%	72,10%	91,13%
<b>Cociente de probabilidades positivo</b>	2,04	1,58	2,63
<b>Cociente de probabilidades negativo</b>	0,26	0,15	0,46
<b>Xi-Cuadrado de asociación con OR*=7.58</b>	<b>P&lt;0.0001</b>	3.59	16

Tabla 117. Muestra los valores de Sensibilidad, Especificidad, valor predictivo positivo y negativo y el cociente de probabilidades positivo y negativo. Se toma como valor de referencia los resultados de la IDR e IgE y como prueba diagnóstica la clínica que se obtiene con la entrevista del alergólogo. \*OR= Odds Ratio.

Si realizamos el estudio con las pruebas en el eje vertical y los casos y controles en el horizontal obtenemos datos muy similares en cuanto a validez y seguridad, (tablas 118 y 119).

Resultado de la prueba diagnóstica, cuestionario	Verdadero diagnóstico o criterio de referencia (IDR e IgE)				
		Positiva	Negativa	Total pruebas efectivas	Pruebas no realizadas
Casos	62	11	73	3	76
Controles	40	56	96	6	102
Total	102	67	169	9	178

Tabla 118. Muestra el análisis de la validez y seguridad de la entrevista con el alergólogo, en los dos grupos de trabajo, casos y controles como pruebas diagnósticas e IDR e IgE como el criterio de referencia.

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
<b>Prevalencia de la enfermedad</b>	<b>60,36%</b>	52,53%	67,70%
<b>Pacientes correctamente diagnosticados</b>	<b>69,82%</b>	62,22%	76,51%
<b>Sensibilidad</b>	<b>60,78%</b>	50,59%	70,15%
<b>Especificidad</b>	<b>83,58%</b>	72,10%	91,13%
<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>84,93%</b>	74,21%	91,88%
<b>Valor predictivo negativo</b>	<b>58,33%</b>	47,82%	68,17%
<b>Cociente de probabilidades positivo</b>	<b>3,70</b>	2,11	6,50
<b>Cociente de probabilidades negativo</b>	<b>0,47</b>	0,36	0,61

Tabla 119. Muestra los valores de Sensibilidad, Especificidad, valor predictivo positivo y negativo y el cociente de probabilidades positivo y negativo. Se toma como valor de referencia los resultados de la IDR e IgE y como prueba diagnóstica la clínica que se obtiene en la entrevista con el alergólogo.

Analizamos la validez y seguridad del cuestionario que se utilizó para seleccionar a los posibles alérgicos de toda la muestra, antes de ser supervisado por los alergólogos, mediante un análisis descriptivo, calculando la Odds Ratio para conocer la magnitud de la asociación con la prueba de Xi-cuadrado de asociación. De los 86 casos

iniciales seleccionados por el cuestionario, se realizan las pruebas 81, que ahora consideraremos casos por el cuestionario. De estos 81 casos, 64, el 79%, son positivos a las pruebas diagnósticas de AVH. Con un valor predictivo positivo de casi el 63%, un cociente de probabilidad positivo de 1.83, una Odds Ratio de 4.95 con un IC al 95% (2.5-9.79) y un valor de  $p < 0.0001$ , es decir, que los casos seleccionados por el cuestionario, presentan casi 5 veces más probabilidad de tener pruebas positivas que los controles, siendo una asociación estadísticamente significativa, (tablas 120 y 121). Estos datos atribuirían al cuestionario una validez y seguridad suficientemente sólida y estadísticamente significativa, con una sensibilidad y especificidad del 79% y del 57%, respectivamente, y un valor de  $p < 0.001$ , para ser utilizado como una herramienta de selección o cribaje de trabajadores alérgicos al veneno de himenópteros, de forma sencilla y práctica, centrándose principalmente en el tipo de clínica y su duración tras una picadura, el tratamiento recibido y los antecedentes alérgicos. Además hay que tener en cuenta que la tasa de sensibilizados asintomáticos en este análisis, es decir, controles o trabajadores sin clínica, con pruebas positivas es alta, de casi el 43%, lo que hace disminuir la especificidad.

Validez y seguridad del cuestionario		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		
		Casos	Controles	Total
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	64	38	102
	Negativo	17	50	67
	Total pruebas efectivas	81	88	169
	Pruebas no realizadas	5	4	9
	Total	86	92	178

Tabla 120. Muestra el análisis de la validez y seguridad del cuestionario, en los dos grupos de trabajo, casos y controles, con las pruebas diagnósticas, IDR e slgE.

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	47,93%	40,24%	55,71%
Pacientes correctamente diagnosticados	67,46%	59,77%	74,34%
Sensibilidad	79,01%	68,26%	86,96%
Especificidad	56,82%	45,84%	67,20%
Valor predictivo positivo	62,75%	52,56%	71,95%
Valor predictivo negativo	74,63%	62,27%	84,12%
Cociente de probabilidades positivo	1,83	1,40	2,38
Cociente de probabilidades negativo	0,37	0,23	0,59
Xi-Cuadrado de asociación con OR*=4.95	P<0.0001	2.5	9.79

Tabla 121. Muestra los valores de Sensibilidad, Especificidad, valor predictivo positivo y negativo y el cociente de probabilidades positivo y negativo. Se toma como valor de referencia los resultados de la IDR e slgE y como prueba diagnóstica la clínica que se obtiene con el cuestionario. \*OR= Odds Ratio.

De los 76 casos, que el especialista en alergia determina que han presentado clínica alérgica, tras una picadura de insecto, se realizan las pruebas diagnósticas efectivas, IDR e IgE, 73, de los cuales 62, el 85%, obtiene resultados positivos, por lo que estos 62 los podemos considerar verdaderos alérgicos al veneno de himenópteros (VH), al cumplir las dos condiciones necesarias, tener clínica alérgica y pruebas diagnósticas o de confirmación positivas. Los otros 11 que obtienen pruebas negativas, (grupo de Casos 76, de los que 73 se realizan pruebas efectivas con 62 positivas y 11 negativas), puede ser debido, acorde con la literatura, a un error al interpretar la clínica descrita por el paciente, pérdida de memoria alérgica transitoria debido a la lejanía de la última picadura, proceso alérgico no medido por IgE o errores en la técnica de la IDR. Y alguno de ellos también puede ser alérgico si tenemos en cuenta sólo la reacción clínica. De todas formas, si ordenamos la frecuencia de las preguntas más importantes del cuestionario, aquellas variables con un nivel de significación estadística, con una  $p < 0.05$ , en el análisis univariante, podemos observar en el siguiente gráfico 71, que de los 62 alérgicos al VH, hay 40 (64.5%) con una duración de la clínica mayor de 24 horas, 34 (55%) con antecedentes alérgicos, 32 (52%) que han recibido tratamiento médico después de una picadura de insecto, y 26 (42%) con niveles de IgE total mayor de 100UI. Al seleccionar a los 62 casos de los 73, descubrimos que tener rinitis y alergia al polen, ya no representan una frecuencia importante dentro del grupo de alérgicos verdaderos, (tener clínica más pruebas diagnósticas positivas) al veneno de insectos, 6 (9.7%) y 13 (21%) casos respectivamente.

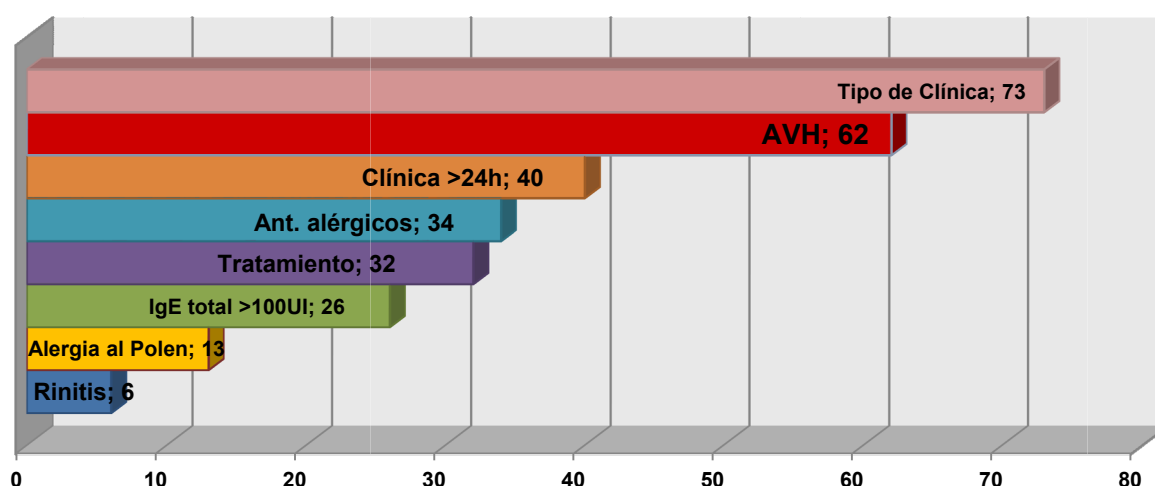


Gráfico 71. Ilustra la frecuencia de las variables con un nivel de significación estadística, con una  $p < 0.05$ , en el análisis univariante, revelando la importancia de cada una de ellas. AVH=alergia al veneno de himenóptero.

Con este gráfico se descubre que las variables a tener más en cuenta por la historia clínica o el cuestionario, serían la duración de la clínica mayor de 24 horas, los antecedentes alérgicos y el tratamiento recibido tras una picadura. Sabiendo que la clínica tras una picadura, es el dato más importante y fundamental.

Si sumamos varias de estas variables, sabiendo que en el análisis multivariante estas variables no presentan una asociación estadísticamente significativa entre ellas, para lograr aumentar la probabilidad de intuir quién puede ser alérgico al veneno de insectos, con las preguntas del cuestionario, obtenemos la siguiente tabla 122, donde se manifiesta que las variables que más se relacionan para señalar a los alérgicos al VH, es el tratamiento y una duración de la clínica mayor de 24 horas, (tabla 123 y gráfico 72). La duración de la clínica mayor de 24 horas junto con haber recibido tratamiento tras una picadura supone ser alérgico al VH, por clínica y pruebas, en el 40% de los casos, es decir, que de cada 25 bomberos que contesten sí a la pregunta de haber recibido tratamiento junto con duración de la clínica mayor de 24 horas, sabremos que 10 de ellos son alérgicos al VH, o tendrán pruebas diagnósticas positivas, si se las realizan.

	Frecuencia	Porcentaje
Clínica >24h	40	<b>64.5%</b>
Clínica <24h	16	25.8%
<b>Total</b>	56	
Tratamiento Si	32	<b>51.6%</b>
Tratamiento No	29	46.8%
<b>Total</b>	61	
Alergia a algo Si	34	<b>54.8%</b>
Alergia a algo No	28	45.2%
<b>Total</b>	62	
IgE total >100UI	26	42%
IgE total <100UI	36	58%
<b>Total</b>	62	
Rinitis Si	6	9.7%
Rinitis No	46	74.2%
<b>Total</b>		
Alergia al polen Si	13	21%
Alergia al polen No	40	64.5%
<b>Total</b>	53	

Tabla 122. Muestra la frecuencia de las variables que presentaban una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante.

Suma de la frecuencia de las variables			Alérgicos		
Clínica alérgica tras picadura	+ Pruebas diagnósticas		62/62	100%	
Tratamiento	+ Clínica > 24h		25/62	40%	
Tratamiento	+ Antecedentes Alérgicos		17/62	27%	
Tratamiento	+ Clínica > 24h	+ Antecedentes Alérgicos	13/62	21%	
Tratamiento	+ Clínica > 24h	+ Ant. Alérgicos	+ IgE total > 100UI	11/62	18%
Rinitis	+ Alergia al polen		3/62	5%	

Tabla 123. Muestra la frecuencia de las variables que presentaban una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante, sumadas entre ellas con el fin de poder discriminar a los posibles alérgicos al VH. La duración de la clínica mayor de 24 horas junto con haber recibido tratamiento tras una picadura supone ser alérgico por pruebas en el 40% de los casos.

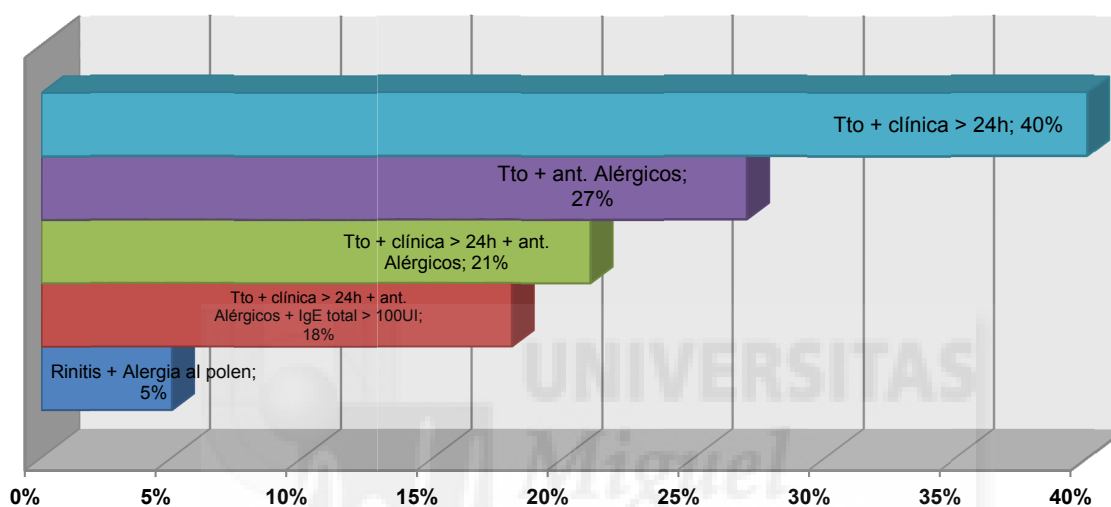


Gráfico 72. Muestra la frecuencia de las variables que presentaban una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante, sumadas entre ellas con el fin de poder discriminar a los posibles alérgicos al VH con el cuestionario. La duración de la clínica mayor de 24 horas junto con haber recibido tratamiento tras una picadura supone ser alérgico por pruebas en el 40% de los casos. Tto = tratamiento

Al no tener una asociación significativa entre las variables, se comportan de forma independiente entre ellas y al sumar unas con otras, se pierden casos, reduciendo el número de casos y por consiguiente la frecuencia de ser alérgico, porque deben cumplir más condiciones o criterios. Por ello vemos que hay menos casos que cumplan varias condiciones o variables juntas, (gráfico 73).



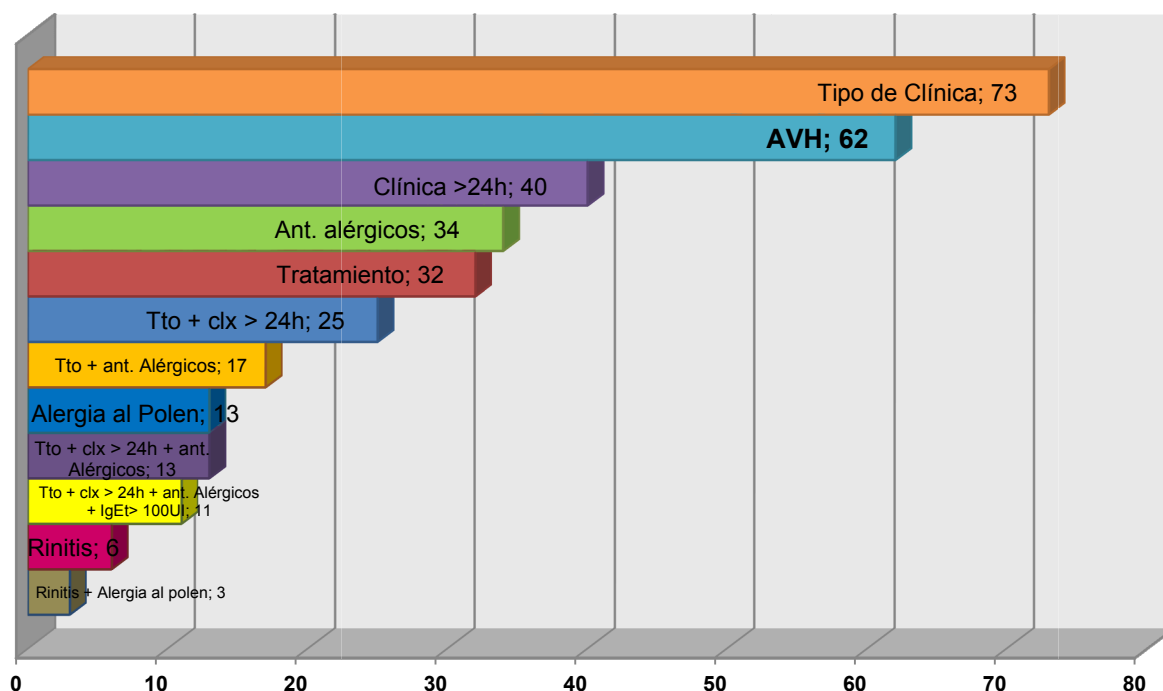


Gráfico 73. Se representa la frecuencia de las variables con un nivel de significación estadística, con una  $p < 0.05$ , en el análisis univariante, revelando la importancia de cada una de ellas, junto con la frecuencia de algunas de estas variables sumadas entre ellas, con la finalidad de revelar la relación entre ellas, examinando toda la dimensión de las frecuencias de las variables. AVH=alergia al veneno de himenóptero. Tto = tratamiento. Clx = clínica.



Sumar varias variables con una asociación estadísticamente significativa, con la condición de ser un caso (tener una reacción clínica de características alérgicas tras la picadura de un himenóptero), no nos ayuda para saber quién será alérgico al VH. Pero sí podemos concluir la importancia de las siguientes preguntas en un cuestionario de screening; tener clínica tras una picadura, que ésta dure más de 24 horas, recibir un tratamiento médico después de una picadura de insecto y tener antecedentes alérgicos, sobre todo estar diagnosticado de rinitis y alergia al polen, porque se asocian con un mayor riesgo de ser alérgico al veneno de himenópteros, (tabla 124).

Cuestionario Simplificado					
Edad:		Código:			
Fecha de la última picadura					
<b>Reacción clínica tras la picadura:</b> (marque con una X)					
Reacción local (edema localizado y prurito)					
Reacción local grande (más de 10cm)					
Urticaria, picor generalizado y enrojecimiento de todo el cuerpo, granos...					
Edema de la cara, lengua o los labios					
Disnea (sensación de dificultad respiratoria)					
Shock anafiláctico: (hipotensión, edema generalizado, pérdida consciencia, etc.)					
<b>Ha sufrido reacciones locales grandes antes de reacciones sistémicas</b>				Si	No
<b>Duración de la clínica</b>		Mayor de 24 horas		Menor de 24 horas	
<b>Tratamiento recibido tras de la picadura</b>			Ninguno	Local	Médico
<b>Antecedentes alérgicos</b>		Si	No		
Asma		Si	No		
Rinitis alérgica perenne		Si	No		
Dermatitis alérgica		Si	No		
Alergia a medicamentos		Si	No		
Alergia a alimentos		Si	No		
Alergia al polen		Si	No		
Alergia a los ácaros del polvo		Si	No		
Alergia a epitelios de animales		Si	No		

Tabla 124. Cuestionario simplificado, donde se incluyen las variables con mayor asociación a ser alérgico al VH.

## 4.7. Análisis de los bomberos más expuestos a picaduras de himenópteros

El grupo de bomberos más expuesto lo componen 51 bomberos, 20 pertenecen al grupo de Casos (15 a Casos RLG y 5 a Casos RS), 16 al grupo de los Controles y 15 no pertenecen a ningún grupo, de los que se realizan las pruebas 36 (20 casos y 16 controles).

Al realizar un análisis bivariante entre los más o menos expuestos y los casos y controles, obtenemos una OR=1.92, con un valor de  $p=0.084$  con un IC al 95% (0.92-4.02), prácticamente es un resultado estadísticamente significativo, por lo que estar en el grupo de más expuesto supone dos veces más probabilidad de ser un caso.

En el análisis bivariante, teniendo en cuenta a los trabajadores más expuestos, entre ser casos o control y las variables: antecedentes alérgicos, alergia al polen, rinitis, y ser mayor o menor de 40 años, no se encuentra esta asociación estadísticamente significativa, que sí tenían en todo el grupo de los casos y controles. Sin embargo sí resultan asociaciones estadísticamente significativas; niveles de IgE total mayor de 100UI, tratamiento recibido, IDR, sIgE, o alguna de las pruebas diagnósticas positiva y casi, el tiempo de resolución de la clínica  $p=0.075$ , (tabla 125). Pero al realizar el análisis multivariante con estas variables, no se observa asociación entre ellas.

	Casos	Controles	OR	P valor	IC al 95%
IgEt< 100UI	8 (89.9%)	1 (11.1%)	OR=0.1	<b>P=0.02</b>	(0,011-0,914)
IgEt> 100UI	12 (44.4%)	15 (55.6%)			
sIgE +	15 (75%)	5 (25%)	OR=6.6	<b>P=0.009</b>	(1,527-28,520)
sIgE -	5 (31.3%)	11 (68.8%)			
IDR +	17 (70.8%)	7 (29.2%)	OR=6.5	<b>P=0.016</b>	(1,318-31,831)
IDR -	3 (27.3%)	8 (72.7%)			
Pruebas+	18 (69.2%)	8 (30.8%)	OR=7.9	<b>P=0.014</b>	(1,330-46,628)
Pruebas-	2 (22.2%)	7 (77.8%)			
Tratamiento Si	9 (%)	0 (0%)	OR=2.4	<b>P=0.003</b>	(1,509-3,703)
Tratamiento No	11 (42.3%)	15 (57.7%)			
Clínica < 24h	5 (41.7%)	7 (58.3%)	OR=0.25	<b>P=0.075</b>	(0,055-1,185)
Clínica > 24h	14 (73.7%)	5 (26.3%)			

Tabla 125. Muestra el análisis bivariante en el grupo de los más expuestos, entre los casos y controles y las variables que con una asociación significativa.



## ***Discusión***

---

---

## 5. Discusión

---

### 5.1. Prevalencia de alergia al veneno de himenópteros en el cuerpo de bomberos, comparada con otros estudios en poblaciones diferentes

En primer lugar analizamos la validez interna del estudio, discutiendo y argumentando la autenticidad de los resultados obtenidos, examinando la fase conceptual, metodológica y empírica de la misma, para identificar los posibles factores que han podido influir en los resultados, como: las características de la muestra, cualidades de medida de los instrumentos utilizados, la forma en que se ha llevado a cabo la recogida de los datos, los análisis estadísticos utilizados, etc. De igual manera se debatirá sobre las posibles limitaciones del estudio.

El motivo y objetivo de este estudio es conocer la realidad sobre la alergia al veneno de himenópteros, en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia, un colectivo de trabajadores que se exponen a las picaduras de estos insectos en su trabajo, principalmente en los meses de primavera y verano, cuando el grado de exposición es prácticamente en cada jornada laboral, retirando nidos, enjambres y colmenas. Con la finalidad última de aplicar medidas de prevención de riesgos laborales y vigilancia de la salud en dicho colectivo.

Basándonos en nuestra hipótesis de trabajo, (la mayor exposición a picaduras de himenópteros, en un colectivo laboral expuesto por su trabajo, debe producir una mayor prevalencia de alergia al veneno de estos insectos), se diseña un cuestionario (anexo 1 y 1.2) en una primera fase, con ayuda de un especialista en alergia y experto en alergia a himenópteros, que filtre a trabajadores potencialmente alérgicos, para en una segunda fase, entrevistarlos con un alergólogo, quien determina qué trabajadores han experimentado una verdadera clínica alérgica tras una picadura, y éstos serán sometidos a las pruebas alérgicas de confirmación al veneno de himenópteros. En esta etapa del estudio se calcula la prevalencia de alergia al veneno de himenópteros (AVH), uno de los objetivos del estudio.

La prevalencia de AVH en esta población de trabajadores, teniendo en cuenta sólo la clínica del cuestionario, es del 22.34%, 86 casos (58 con RLG y 28 con RS).

Con la entrevista del especialista en alergia, es del 19.74%, 76 casos (54 RLG y 22 RS), de los que 73 se someten a las pruebas diagnósticas de alergia al veneno de himenópteros, obteniendo 62 pruebas positivas, el 85%. Lo que sitúa la prevalencia de AVH en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia en el 16.1% (44 RLG y 18 RS). La prevalencia de los sensibilizados asintomáticos es del 41.7%. Si realizamos la prevalencia sólo con el grupo más expuesto, 51 (14 RLG y 4 RS), obtenemos una prevalencia del 35.3% de AVH (clínica más pruebas diagnósticas) y de sensibilizados asintomáticos del 50%, (tabla 54.1). Estos son los resultados más exigentes, al tener que cumplir el criterio clínico y el de las pruebas diagnósticas, sabiendo que existe un porcentaje de pacientes que pueden tener las pruebas diagnósticas negativas y presentar clínica alérgica tras las picaduras, como sucedió durante el estudio, al ser picado un caso con pruebas negativas, volvió a manifestar clínica sistémica, descrita como urticaria y prurito generalizado, reacción grado I de la clasificación de Müller, que requirió tratamiento. Estas pruebas negativas en pacientes con clínica de alergia puede ser debido: a errores en la técnica, disminución de los niveles de sIgE al pasar cierto tiempo, más de 5 años, entre la última picadura y las pruebas diagnósticas (pérdida de memoria inmunológica), ya que los niveles de anticuerpos específicos disminuyen ó desaparecen con el paso del tiempo, o bien por no ser un proceso alérgico mediado por IgE. La disminución de la sensibilidad en las pruebas cutáneas es del 12% por año, aproximadamente, desapareciendo más rápidamente en pacientes sensibilizados asintomáticos que en pacientes alérgicos que reciben inmunoterapia con veneno<sup>131</sup>. Toda picadura puede inducir la formación transitoria de sIgE en los días o semanas posteriores a una picadura, y a esta fase inicial de ascenso le sigue una fase de descenso lenta y con una gran variación individual<sup>72;184;316</sup>, es decir, que una prueba positiva no es sinónimo de alergia. Por el contrario, la negatividad de las pruebas tampoco excluye el diagnóstico de alergia<sup>177</sup>; puesto que hasta un tercio aproximadamente de las personas alérgicas al veneno, pueden presentar pruebas cutáneas negativas<sup>178</sup>.

Los estudios poblacionales sobre reacciones a picaduras de himenópteros aportan resultados discordantes, estimándose una prevalencia de RLG entre un 2,4% y un 26,4%, mientras que las RS oscilan entre un 0,3% y un 7,5%<sup>55;68;70;72;80;82;94;318-321</sup>. Esta gran variabilidad puede atribuirse a las diferentes características de la población de estudio o a su diseño metodológico, sobre todo a criterios diagnósticos, que dificultan en cierta medida la comparación entre los diferentes estudios. La mayoría de los trabajos realizados se basan inicialmente en encuestas, por lo que debe considerarse la

probabilidad de que la interpretación subjetiva condicione sesgos de información, (tabla 4 y 5), donde se exponen las prevalencias de AVH en diferentes estudios epidemiológicos en población general, en población laboral y de sensibilización asintomática.

Interpretando y dando sentido a los resultados, comparándolos con otras investigaciones que han estudiado la prevalencia de alergia al veneno de himenópteros, debemos centrarnos en estudios realizados en nuestro país o nuestro entorno, con métodos similares, tanto en la población general como en colectivos de trabajadores más expuestos a picaduras de himenópteros, con la finalidad de explicar los resultados obtenidos en nuestro estudio. Así podemos tomar como referencia para nuestra comparación los resultados obtenidos de los estudios de Fernández<sup>68</sup> (1999) y Navarro<sup>55</sup> (2004), realizados en España sobre población general, rural y urbana, respectivamente, con prevalencias para reacciones locales grandes de 26,4% y 5,3% respectivamente, y de 2,3% en ambos casos para reacciones sistémicas. Y como colectivo de riesgo, aunque sólo sea a picaduras de abejas, a apicultores con una prevalencia de AVH del 51.4%, realizado por De la Torre-Morin<sup>136</sup>. La prevalencia de RLG del 26.4% en el estudio de Fernández, puede estar algo sobreelevada o sobrediagnosticada, porque la evaluación de la clínica, la realizó un médico de familia, con criterios más amplios y no un especialista en alergia, y además las pruebas diagnósticas de detección de IgE en sangre, resultan algo bajas en el caso de las RLG, del 28.5%, cuando en una población expuesta deberían ser mayores. En las RS encuentran niveles de IgE del 57.6% y una sensibilización asintomática del 16.4% en esta población rural. Lo que puede demostrar que la frecuencia de RLG del 26.4% podría ser menor. En nuestro estudio los niveles de IgE en sangre son positivos en el 23% de los controles, en el 48.1% de las RLG y en el 86.3% de las RS, con prevalencias de sensibilización asintomática del 41.7%, de RLG del 14% y de RS del 5.7% por clínica, y sumando las pruebas diagnósticas positivas, tenemos un 11.4% de RLG y un 4.7% de RS.

Por todo lo anteriormente expuesto, podemos concluir que la prevalencia de AVH en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia, con un riesgo de exposición a picaduras de himenópteros inherente a su trabajo, es mayor que en la población general e incluso que en la población rural, aunque habría que realizar en esta caso más estudios para confirmarlo, aunque por debajo de las frecuencias de alergia en apicultores españoles, que se sitúa en un 51,4%, pero aproximándose más a este colectivo de riesgo que a la población general, (gráficos 74 y 75).

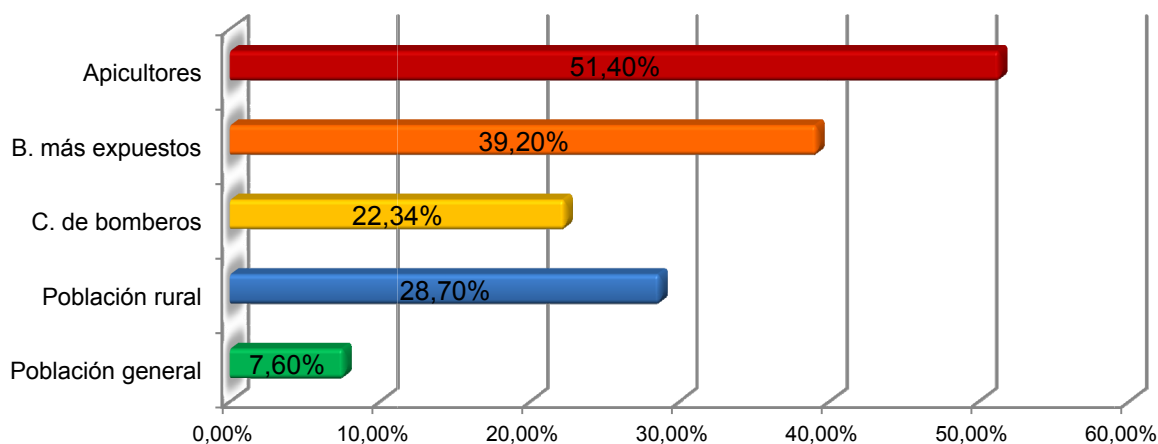


Gráfico 74. Ilustra la dimensión de la prevalencia de AVH en los diferentes colectivos estudiados, presentados individualmente. B = bomberos y C = cuerpo.

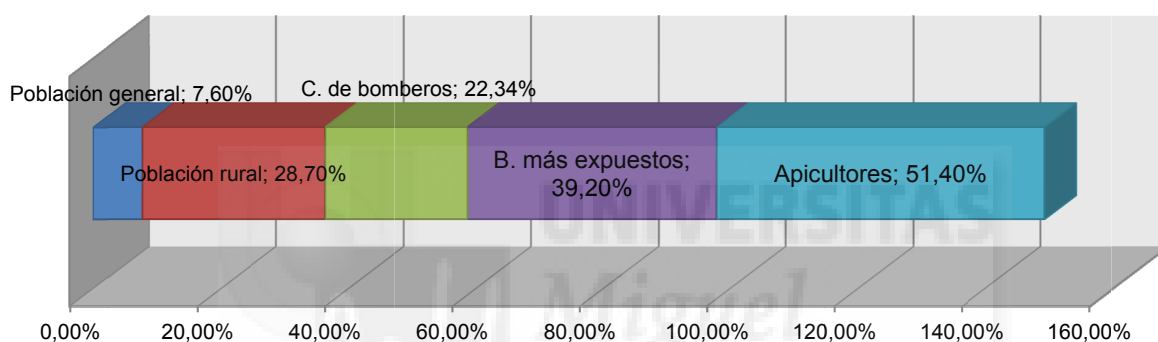


Gráfico 75. Ilustra la dimensión de la prevalencia de AVH en los diferentes colectivos estudiados, presentados juntos. B = bomberos y C = cuerpo.

En cuando a la sensibilización asintomática (SA), las prevalencias se sitúan en la población general entre el 6 y 26%<sup>72;85;94;96</sup>, en la población rural entre el 16.4-20%<sup>68</sup>, en el cuerpo de bomberos es del 41.7% y en el grupo más expuesto del cuerpo de bomberos se sitúa en el 50%, (gráfico 76). Este grupo tiene un 10% de posibilidades de desarrollar una alérgica al veneno de himenópteros en exposiciones futuras y repetidas.

Estas diferencias en la SA están acorde con las prevalencias de AVH en los diferentes colectivos. Cuanto mayor es la AVH, mayor es la SA, guardando una cierta proporción, siendo en la mayoría de los casos, mayor la SA que la AVH, (gráfico 77). En el único caso en el que se invierte esta tendencia de ser mayor la SA que la AVH, es en el grupo de población rural del estudio de Fernández<sup>68</sup>, probablemente debido a la frecuencia tan alta del grupo de RLG, 26,4%.



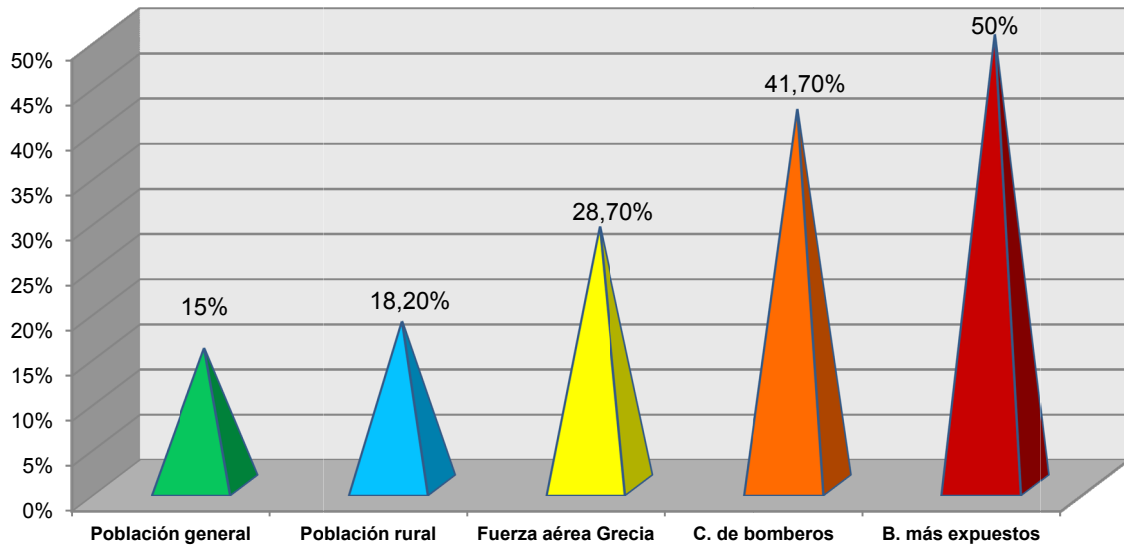


Gráfico 76. Muestra la prevalencia de sensibilización asintomática en los diferentes colectivos, haciendo las medias en la población general y rural con los estudios presentados en la tabla 5.

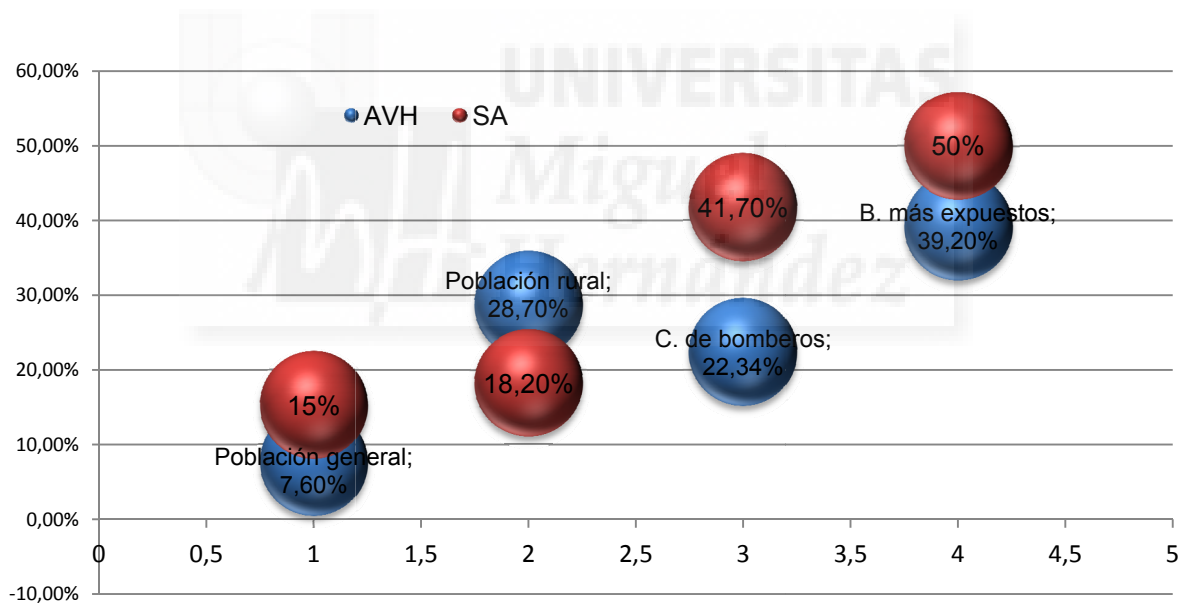


Gráfico 77. Muestra la prevalencia de AVH y SA en los diferentes colectivos, haciendo las medias en la población general y rural con los estudios presentados en la tabla 5.

Con estos datos podemos decir que la prevalencia de AVH en nuestro estudio, un colectivo de trabajadores con riesgo y expuesto a picaduras por su trabajo, es de casi 3 veces más que en la población general y mayor que en la mayoría de las poblaciones rurales. Y entre 4 y 5 veces más (4.6) si contamos sólo al grupo más expuesto. Deduciendo que las poblaciones más expuestas presentan niveles de AVH y de SA mayores, como nos planteamos en los objetivos de este estudio.

En este estudio no se sobrevalora la prevalencia de AVH, porque están apoyados por frecuencias de pruebas diagnósticas positivas del 85%, en personas con clínica alérgica, mayores que en otros estudios, donde oscilan entre 28,5-42,8% en RLG y del 53.3-57.6% en las RS<sup>68;85</sup>. Indicando que al ser valorada y supervisada la clínica por un especialista en alergia, se han seleccionado con mayor precisión a los potenciales alérgicos. Los estudios basados en cuestionarios tienden a sobrevalorar la clínica y por ello a tener pruebas diagnósticas positivas menores, como se comenta en la literatura<sup>71-76</sup>.

No encontramos limitaciones evidentes en este segmento del estudio, pues la fase conceptual y metodológica es similar a múltiples estudios realizados desde hace varias décadas, y las diferentes etapas se han realizado de forma muy cuidadosa, supervisado por un alergólogo especialista en AVH. Las pruebas diagnósticas han sido realizadas por 3 alergólogos en un medio adaptado a las necesidades, con todas las garantías de seguridad, incluso con una ambulancia, por si se presentaban situaciones de gravedad o imprevistos, que no pudieran ser resueltas. Además la comparación con el grupo Control, tiene validez al ser seleccionado mediante un muestreo aleatorio simple y sistemático.

Por todo ello se puede considerar la generalización de los resultados a otros tipos de cuerpos de bomberos, que realizan este tipo de tareas e incluso a otros colectivos con una exposición inherente a picaduras de insectos en sus puestos de trabajo. Y por consiguiente añadir en la evaluación de riesgos laborales, el riesgo de picaduras de himenópteros con la finalidad de realizar una vigilancia de la salud correcta y desarrollar medidas preventivas eficaces.

## **5.2. Frecuencia de las pruebas alérgicas y concordancia entre ellas**

Las pruebas diagnósticas de AVH, IDR o sIgE en sangre, en este estudio son del 85%, es decir, de 73 personas con clínica alérgica después de una picadura, las pruebas de confirmación son positivas en 62, el 85%. Las pruebas de IDR son positivas en 59 de los 62 AVH, un 95.2%, y si lo dividimos entre todos los casos, 59/73, son positivas en el 80.8%. Las pruebas de sIgE en sangre, son positivas en el 61.3%, 38/62, y si contamos a todos los casos, son positivas en el 52%, 38/73. La sIgE en sangre diagnosticaría a 3 personas, un 5% de los alérgicos, que tendrían las pruebas de IDR

negativas y las pruebas IDR diagnosticarían a 24 personas, 38.7% de los alérgicos, con la prueba de la sIgE en sangre negativa. Al compararlo con la literatura, observamos que algunos estudios concluyen que las pruebas diagnósticas son poco sensibles, al detectar sIgE confirmada mediante ambas pruebas, sólo en el 57% de los pacientes con una RS y en el caso de los pacientes con RLG sólo en el 15.8%<sup>96</sup>. En otro estudio se detectan el 42.8% de las pruebas diagnósticas en los sujetos que presentaron una RLG y en el 53.3% de los que experimentaron una RS<sup>85</sup>, en otro estudio, en el 26.5% de las RS alguna prueba resulta positiva<sup>72</sup>.

También otros estudios sostienen que existe la posibilidad de que ambas pruebas den negativo en pacientes que experimentaron una RS, ya que en un 32% de pacientes que experimentaron este tipo de reacción, las pruebas cutáneas resultaron negativas y en el 43% de éstos, se detectaba anticuerpos sIgE, siendo los niveles bajos en la mayoría de ellos y en el 57%, la detección de sIgE en sangre, resultó negativa como las pruebas cutáneas<sup>97;177</sup>. Estos pacientes con pruebas negativas, experimentaban nuevas reacciones sistémicas tras posteriores picaduras.

En el grupo de los controles, no reacciones alérgicas tras picaduras, resultan positivas las pruebas diagnósticas en el 41.7%, 40/96. Tenemos en total un 60.3%, 102/162, de pruebas positivas en la población que se somete a las pruebas, los dos grupos, y del 26.5%, 102/385, si englobamos a todo el cuerpo de bomberos. Por lo que un 26.5% de todos los bomberos como colectivo, tiene como mínimo alguna prueba positiva, y si retiramos a los 18 bomberos que afirman que nunca han sido picados, asciende al 27.8%.

En el análisis bivalente entre los grupos de estudio, casos y controles, y las pruebas diagnósticas, IDR e sIgE en sangre, se obtenía una Odds Ratio para los casos de 7.36 para la IDR y de 3.75 para la sIgE en sangre, ambas con un valor de  $p < 0.05$ . Podemos terminar proponiendo que las pruebas de IDR serían suficientes para llegar al diagnóstico y recurrir a la detección de sIgE en sangre, en aquellos casos dudosos o negativos, por ser la IDR una prueba más sencilla, disponible, económica y con mayor sensibilidad, en definitiva, tener mayor eficiencia y relación coste beneficio, que la detección de la sIgE en sangre. No obstante, sabiendo que entre un 5-10%<sup>85</sup> de los pacientes con pruebas cutáneas negativas, e historia de alergia a las picaduras, los niveles de sIgE en sangre son positivos, por lo que en algunos casos la determinación de sIgE en sangre sí es útil para el diagnóstico.

Según la literatura la concordancia entre los resultados de la prueba cutánea y la detección de sIgE en sangre, es decir, que ambas tengan el mismo resultado positivo,

se encontró en un 51% de 59 muestras disponibles<sup>317</sup>. Lo que evidencia que la reproducibilidad de ambas pruebas es relativamente pobre. En nuestro estudio, si analizamos el número de aciertos, que ambas pruebas coincidan (IDR e IgE), en el grupo de Casos, obtenemos el siguiente resultado para cada himenóptero:

- *Apis*; de 72 pruebas, coinciden 55, un 76.4%, con una Sensibilidad del 61.5%.
- *Polistes*; de 72 pruebas, coinciden 57, un 79.2%, con una Sensibilidad del 60.1%.
- *Vespula*: de 71 pruebas, coinciden 47, un 66.2%, con una Sensibilidad del 20%.

En el caso de *Apis* y *Polistes* se obtienen concordancias mayores que en la literatura, pero para *Vespula* se obtiene una concordancia menor, probablemente sea debido a las reacciones cruzadas entre *Polistes* y *Vespula*.

El índice Kappa para *Apis* y *Polistes* en ambos grupos, tanto juntos como por separado, es de moderado con tendencia a bueno (0.538-0.583), (tablas 97 y 98). En el caso de *Vespula* es débil para los controles (0.289) y para ambos grupos juntos (0.197), y pobre para el grupo de casos (0.091), (tablas 99 y 100).

Si unimos los tres himenópteros y analizamos las pruebas de concordancia en los dos grupos, obtenemos un índice de concordancia Kappa de 0.47, con una fuerza de concordancia moderada, (tabla 98).

Según la literatura, la sensibilidad y especificidad de los ensayos que determinan la sIgE se ha relacionado clásicamente con la historia clínica del paciente y/o las pruebas cutáneas en estudios transversales. Los datos en este sentido concluyen que la sensibilidad diagnóstica de la mayoría de las medidas de sIgE es comparable al prick cutáneo con alérgenos respiratorios y alimentarios, y complementaria a la intradermorreacción en la alergia a venenos de himenópteros y fármacos<sup>322</sup>.

### **5.3. Frecuencia del tipo de himenóptero en la población de estudio**

En la tabla 53.1, se muestra la frecuencia de sensibilización de los diferentes himenópteros en los dos grupos de trabajo, tanto juntos como por separado, evidenciando que la alergia al veneno de *Apis*, es la de mayor prevalencia, con un 36.27%, seguido de *Polistes* con un 10.8% y *Vespula* con un 9.8%. En el grupo de los

casos se mantiene esta tendencia, con mayor proporción de *Polistes*, 12.4%, sobre *Vespula*, 6.9% y en los controles también encontramos una mayor prevalencia de *Apis* 16.7%, pero el segundo en frecuencia es *Vespula* con el 5.2% al que le sigue *Polistes* con el 2%, (gráficos 22.1 y 22.2).

La mayor prevalencia de alergia que presentan frente a *Apis*, respecto a los vespídeos puede deberse, como se comentó en la parte de resultados: a la forma de exponerse a los diferentes himenópteros, son el himenóptero predominante en la región, la flora y fauna de una zona mediterránea próxima al litoral, extensas zonas de huerta englobadas por la ciudad, debido a su crecimiento y a que las abejas generan colmenas mayores que producen más alarma ciudadana, motivando más intervenciones.

Las frecuencias de los diferentes tipos de insectos, que descubrimos en nuestro estudio, se correlacionan con estudios realizados en la región mediterránea<sup>55;86</sup> y la península<sup>60</sup>, donde predominan las abejas, y dentro del género de los vespídeos, *Polistes* predomina sobre *Vespula* en el área mediterránea. En la mayoría de las series, en estudios realizados en diferentes países y continentes, la proporción de casos relacionados con picaduras de avispa es inferior a la de casos ocasionados por abejas<sup>32;89</sup>, (tabla 4). En un estudio realizado en un distrito de Madrid, Pérez Pimiento AJ<sup>58</sup>, encuentra una sensibilización predominante a veneno de *Vespula* en el 56,5%, del 10,4% a *Polistes* y en el 33% el grado de sensibilización es indiferenciable entre ambos venenos. Detectan sensibilización al veneno de *Apis* en el 26.1%. El género *Vespula* resulta de mayor importancia alérgica en la población estudiada, lo que sugiere una mayor presencia de dicho género en el área geográfica de influencia, el centro de la península.

#### 5.4. Relación con los antecedentes alérgicos, atopia

Cuando comparamos los antecedentes alérgicos en los dos grupos, descubrimos que casi todos los tipos de alergia son más prevalentes en el grupo de Casos que en el de Controles. De los 385 bomberos, 135 (35.06%), tienen algún antecedente alérgico y 250 (64.9%) no están diagnosticados de ninguna alergia. De los 76 casos, 43, el 56.6%, están diagnosticados de alguna alergia y de los 102 controles, 34, el 33.3%, están diagnosticados de al menos una alergia. Obteniendo una Odds Ratio (OR) de 2.64, es decir, ser caso implica tener 2.64 veces más un antecedente alérgico a algo, que ser un control, asociación estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0.05$  e IC al 95%

(1.434-4.876). En la literatura encontramos en estudios sobre AVH tasas de antecedentes alérgicos del 20.3%<sup>58</sup>, 25%<sup>91</sup> y 32.3%<sup>89;323</sup>.

Si relacionamos la clínica con cada antecedente alérgico por separado en un análisis bivariante: bronquitis asmática, rinitis, dermatitis, alergia a medicamentos, a alimentos, al polen, a los ácaros, al epitelio de animales o a alguna alergia, que puede ser a más de una, descubrimos que las únicas variables alérgicas que tienen una relación estadísticamente significativa,  $p < 0.05$ , con tener clínica tras una picadura de un himenóptero, es tener rinitis, alergia al polen o tener un antecedente alérgico en general, con OR de 6.25, 2.36 y 2.64, respectivamente, (tabla 55). Además encontramos una asociación entre la edad y los antecedentes alérgicos de ambos grupos, descubriendo que tener menos de 40 o 45 años supone 1.6 veces más riesgo de tener una alergia, que los mayores de 40 o 45 años, asociación estadísticamente significativa con un valor de  $p = 0.021$  y  $p = 0.037$ , (tabla 57 y gráficos 26, 27 y 28).

Sin embargo en el análisis multivariante integral, con todas las variables con significación estadística en el estudio bivariante, no encontramos esas asociaciones entre los antecedentes alérgicos y la clínica. Sólo encontramos una asociación, sin significación estadística, al realizar un análisis multivariante con los antecedentes alérgicos, con tener rinitis o alergia a algo, (tabla 108).

Otro estudio también encuentra una asociación entre los pacientes con AVH y la alergia al polen<sup>324</sup>. La explicación sería que las IgE en sangre, a pesar de tener una sensibilidad alta, a menudo son falsamente positivas debido a la reactividad cruzada. Además son positivas en hasta el 30% de los sujetos sin historia de alergia al veneno, particularmente en pacientes con IgE total alta, muy probablemente debido a la presencia de IgE irrelevantes clínicamente, contra epítopos de hidratos de carbono, que son particularmente frecuentes en los pacientes sensibilizados al polen.

Las personas con reacciones clínicas tras una picadura de insecto, tienen más frecuencia de alergias que las que no presentan esta clínica, pero sin ser una asociación estadísticamente significativa y por consiguiente, no nos puede ayudar a discriminar o seleccionar a pacientes con AVH, coincidiendo con numerosos estudios<sup>55;58;69;82;91;319;325;326</sup>. Aunque hay estudios donde se encuentran una asociación entre los antecedentes alérgicos y la clínica a picaduras de insectos<sup>94;321</sup>, pero son menos frecuentes.

## 5.5. Relación con los niveles de IgE total

De las 176 IgE totales que se realizan, se obtiene una mediana de 44.5UI/ml (unidades internacionales), porque la IgE total se distribuye de forma no paramétrica, con los siguientes percentiles (P): P 25 = 17.8UI/ml, P 50 = 44.5UI/ml. P 75 = 113.5UI/ml. Podemos observar que prácticamente el 75% de la población de estudio presenta niveles de IgE total por debajo de 100UI/ml y el 50% por debajo de 45UI/ml.

Por ello se realizó un análisis estadístico, mediante el test estadístico del Xi-cuadrado, con la finalidad de descubrir alguna relación entre los niveles de IgE total, con dos niveles diferentes, 45UI/ml y 100UI/ml, con los grupos de estudio, casos y controles, con el objetivo de observar si existe alguna asociación o diferencia entre los que presentan clínica y los que no. Sabiendo que los niveles de normalidad de la IgE total llegan a 100UI/ml.

En este análisis obtenemos que tener niveles de IgE total mayores a 45UI/ml o 100UI/ml, es un riesgo de 2 y 2.7, respectivamente, veces más de ser un caso o de presentar clínica después de una picadura, respecto de ser un control, o no tener clínica. Concluyendo que hay una asociación estadísticamente significativa entre tener niveles de IgE total mayor a 45UI/ml o 100UI/ml y ser un caso, valor de  $p = 0.001$ , (tablas 66 y 67, y gráficos 41 y 42, páginas 119-120). Un 60.6% de los controles tiene niveles de IgE total menor de 45UI/ml y un 64% de los casos mayor de 45UI/ml. Además, como describen otros estudios, los que tienen IgE total mayor de 45UI/ml o 100 UI/ml, no presentan mayor probabilidad de ser casos con RS, es decir, que los niveles de IgE total en sangre no pueden establecerse como una patrón de afectación clínica, no relacionándose con el grado de reacción<sup>58</sup>.

En el análisis multivariante con las variables relacionadas con los antecedentes alérgicos (rinitis, alergia al polen y alergia a algo), el tiempo de resolución, el tratamiento y tener niveles de sIgE mayor de 100UI/ml, obtenemos que tener niveles de IgE total mayor de 100UI/ml, presenta una asociación con la clínica, pero sin significación estadística con valor de  $p=0.17$ .

Al realizar el análisis multivariante con la IgE mayor de 100UI/ml como variable de resultado y como variables dependientes al resto, obtenemos que la variable alergia al polen presenta una asociación estadísticamente significativa con los niveles de IgE total mayor de 100UI/ml, y que la rinitis y la sIgE en sangre, presentan una asociación

muy cerca de la significación estadística con los niveles de IgE total mayor de 100UI/ml, con un valor de  $p=0.05$  y  $0.097$  respectivamente. Por lo tanto podemos concluir que tener niveles de IgE total mayor de 100UI/ml se relaciona con tener alergia al polen. Recordamos que la alergia al polen es la más frecuente, en nuestro grupo de estudio.

Cuando realizamos un análisis del multivariante entre las variables; rinitis, IDR, sIgE y la IgE total mayor de 100U/ml como variables dependientes y como variable de resultado alergia al polen, obtenemos que la variable rinitis y la IgE total mayor de 100UI/ml presentan una asociación estadísticamente significativa con la alergia al polen, concluyendo que las tres variables, rinitis, alergia al polen y niveles de IgE total mayor de 100UI/ml, tienen una asociación estadísticamente significativa entre las tres, acorde con la literatura y realidad actual<sup>322</sup>. Sin embargo, en el análisis multivariante global no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de IgE total y las demás variables, con la clínica.

Los niveles elevados de IgE total se utilizaron al principio para identificar a los sujetos atópicos, aunque está claro que los niveles séricos de IgE total carecen de especificidad diagnóstica. Sujetos sin alergias pueden tener niveles de IgE total y sujetos alérgicos pueden tener niveles de IgE total bajos, propio de sujetos no atópicos. Como consecuencia de la baja especificidad de la IgE total, la medida de IgE específica se convirtió en el primer análisis in vitro empleado como método confirmatorio diagnóstico alternativo a las pruebas in vivo para identificar el estado de sensibilización y para identificar las especificidades a las que el paciente se había sensibilizado. Por ello, durante un tiempo la IgE total no se cuantificó rutinariamente en el diagnóstico de un paciente alérgico, excepto en los casos de aspergilosis broncopulmonar alérgica o en asma alérgico extrínseco, cuando la IgE total sérica parecía correlacionarse con la severidad de la enfermedad.

En nuestro estudio descubrimos que los niveles de IgE total no tienen relación con la fecha de la última picadura. Si analizamos los últimos 5 años de la última picadura, observamos una asociación no estadísticamente significativa con un valor de  $p = 0.506$ , donde se observa un descenso de los niveles de IgE total conforme pasan los años de la última picadura. Si analizamos los últimos 10 años, vemos que los niveles de IgE total se mantienen de forma prácticamente constante conforme pasan los años de la última picadura. Y si analizamos los últimos 30 años, de la última picadura, los niveles de IgE total se mantienen también prácticamente constantes.



## 5.6. Niveles de IgE específica frente al veneno de himenópteros, relacionados con la fecha de la última picadura

El orden de frecuencia de las sIgE positivas, frente a los tres venenos de los himenópteros, es en primer lugar *Apis*, 47%, seguido de *Polistes* 33% y *Vespula* 20%.

Cuando analizamos la fecha de la última picadura con ser caso o control, obtenemos una asociación, porque hay más casos, cuando la fecha de la última picadura se produjo hace menos de 5 años, que controles, pero no es significativo, valor de  $p=0.175$ .

Si analizamos los niveles de las sIgE de los tres himenópteros con la fecha de la última picadura, observamos la existencia de una correlación estadísticamente significativa, entre ambas variables, con *Apis* y *Polistes*, con una valor de  $p<0.001$  y  $p=0.029$  respectivamente. Esto nos revela que existe una correlación inversa entre los años de la última picadura y el nivel de sIgE de los tres himenópteros, es decir, a medida que la picadura es más reciente, los niveles de sIgE son mayores.

En el caso de los niveles de sIgE frente a *Vespula*, descubrimos una correlación inversa, pero no estadísticamente significativa, con una valor de  $p=0.156$ . Aunque sigue existiendo una asociación entre los años de la última picadura y el nivel de sIgE frente a *Vespula*, de tal manera que a medida que la picadura es más reciente, los niveles de sIgE a *Vespula* son mayores.

Por consiguiente, existe una pérdida de memoria inmunológica con niveles de sIgE menores cuanto más tiempo ha pasado de la última picadura.

## 5.7. Relación entre la edad y los años de servicio, con la alergia al veneno de himenópteros

La edad media de los Casos es de  $41.87 \pm 10.201\sigma$  años, muy similar a la de los Controles que es de  $44.17 \pm 10.106\sigma$  años. Si analizamos la relación entre la clínica y diferentes puntos de corte de la edad, descubrimos una asociación cuando dividimos a la población en menor y mayor de 35 años respecto de la clínica, de tal forma que hay más Casos mayores de 35 años que menores de 35, muy cerca de la significación estadística, p-valor de 0.095, pero sin serlo.

La edad mayor o menor de 45 años no se asocia de manera significativa con ser caso o control, la magnitud no es significativa, valor de  $p=0.2$ .

Si analizamos exclusivamente al grupo de casos y lo dividimos en casos con RLG (CasosRLG) y casos con RS (CasosRS) y lo asociamos con la edad, obtenemos que la edad media de los CasosRLG y los CasosRS es de  $39.9 \text{ años} \pm 9.39\sigma \text{ años}$  y de  $46.7 \text{ años} \pm 10.72\sigma \text{ años}$ , respectivamente, siendo la diferencia de edad media de casi 7 años. Para conocer la magnitud de la asociación, entre ambos grupos, realizamos la prueba de la T de Student, descubriendo una diferencia estadísticamente significativa entre las edades de ambos grupos, con un valor de  $p=0.008$  con un IC al 95% (-11.7, -1.84) para la diferencia. Siendo los CasosRS de más edad que los CasosRLG. Pérez-Pimiento y cols.<sup>149</sup> descubren en una muestra de 115 RS, que la edad media es de unos 40 años, muy similar a nuestra población de estudio.

La media en años de servicio o trabajados como bomberos, de los Casos es de  $16.87 \pm 10.201\sigma \text{ años}$  y la de los Controles de  $19.17 \pm 10.160\sigma$ , muy similar entre los dos grupos, aunque encontramos una mayor prevalencia de los casos que llevan más de 10 años trabajando como bomberos, respecto a los que llevan menos de 10 años, diferencia o asociación muy cerca de la significación estadística, con un valor de  $p=0.095$ , pero sin serlo.

Existe una tendencia a esperar mayor frecuencia de AVH en población adulta<sup>71;72</sup> que en población juvenil<sup>73</sup>, debido a que los sujetos adultos han tenido más tiempo para sensibilizarse que los más jóvenes<sup>86</sup>. En numerosos estudios encuentran este hecho, y en los que no encuentran diferencias con la edad, sí afirman que los casos han presentado una tasa de exposición o picaduras superior que<sup>55</sup> los controles, compatible con que con los años hay más probabilidad de acumular picaduras, y cuantas más se reciben, mayor probabilidad de sensibilizarse.

Además, las reacciones sistémicas graves, el peor pronóstico y la tasa de mortalidad, son más frecuentes en adultos que en niños, porque presentan mayor tendencia a desarrollar lesiones isquémicas.

Los estudios basados en series de casos de reacciones a himenópteros demuestran un ligero predominio del sexo masculino y una edad media variable, comprendida entre los 27 y los 42,3 años<sup>32;58;60;89;91;325-327</sup>.

En el análisis de la gravedad de la reacción en relación con las variables de persona, no se encuentra ninguna variación significativa condicionada por la edad, los

antecedentes alérgicos y los niveles de IgE total del paciente. Aunque son variables a tener en cuenta porque han demostrado su asociación, en los análisis bivariantes, con tener o no clínica alérgica por la picadura de himenópteros.

### **5.8. La importancia del tratamiento recibido tras una picadura**

Los bomberos que acuden a un nivel asistencial sanitario tras la picadura de insecto, presentan 9 veces más probabilidades de ser un caso, o tener clínica, que los controles, diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0.001$ . Los casos reciben tratamiento médico tras las picaduras con mayor frecuencia que los controles, el 50.7% y el 10.1% respectivamente.

Por lo que la variable tratamiento recibido después de una picadura, es fundamental para diferenciar entre potenciales alérgicos al veneno de himenópteros. Hecho lógico puesto que aquellas personas que experimentan una reacción exagerada, demandarán asistencia médica con mayor probabilidad.

Además, es junto con la IDR, las únicas variables que presentan asociación en el análisis multivariante.

### **5.9. El tiempo de resolución de la clínica mayor de 24 horas, contribuye a seleccionar posibles alérgicos al veneno**

Los casos presentan una duración de la clínica mayor de 24 horas 2 veces más, que los controles, cuya duración es menor a 24 horas, diferencia estadísticamente significativa, con un valor de  $p=0.047$ , en el análisis bivalente. Esta asociación, acorde con otros autores como Ciszowski K. y cols.<sup>151</sup> y Peláez Hernández A.<sup>152</sup>, nos ayuda para seleccionar a personas potencialmente alérgicas al veneno de himenópteros. Es lógico pensar que reacciones más exageradas, extensas e importantes, tarden más tiempo en resolverse que una clínica menor, limitada o más localizada.

Otros autores, Pérez Pimiento AJ y cols, concluyen que la evolución hacia la resolución completa no parece ser diferente en función de la gravedad<sup>58</sup>, pero explica que se objetiva una mayor duración del cuadro clínico cuando éste se manifiesta con síntomas cutáneos, en comparación con las reacciones sin afectación cutánea.

Es cierto que en el análisis multivariante, esta variable no se asocia con las demás, pero al igual que tener antecedentes alérgicos, niveles de IgE total mayores de 100UI/ml, un tiempo de resolución de la clínica mayor de 24 horas, tiene también una asociación con ser caso, sin ser estadísticamente significativa en el análisis multivariante.

## 5.10. Variables no relacionadas con la clínica

En nuestro estudio las siguientes variables: lugar de residencia, estación del año, localización de la picadura, trabajos anteriores y tipo de parque de bombero, no presentan asociación con la clínica.

En el **tipo de ciudad**, mayor o menor a 10.000 habitantes, no se encuentran diferencias con la clínica, porque como comentamos en la parte de resultados, la ciudad de Valencia en su proceso de crecimiento y expansión, ha englobado a numerosos pueblos de alrededor, conformando una especie de metrópolis, sin fronteras claras entre los diferentes pueblos de la comarca.

Sin embargo está demostrado que existe mayor prevalencia de AVH, de 2 a 3 veces más, en poblaciones rurales que en zonas urbanas<sup>55;60;69;80;86</sup>.

Tampoco hay diferencias entre la **estación del año** en la que se produce la picadura con la clínica. La estación de mayor número de picaduras es en verano con un 47%, seguido de la primavera con un 18.7% igual que afirman otros estudios<sup>58</sup>. En otoño e invierno prácticamente no se producen picaduras.

La variable **número de picaduras** que se reciben al año, es difícil de recoger, por el sesgo de memoria, sobre todo cuando han pasado varios años de la última picadura. La mayoría de los bomberos, el 48.5% afirma recibir una picadura al año, seguido del grupo que recibe de 2 a 5 picaduras al año, el 20.5% y del grupo que recibe más de 5 picaduras al año, el 7%, sin una diferencia significativa entre el grupo de casos y de controles.

Está muy demostrado que la frecuencia de AVH es mayor a medida que la población recibe mayor número de picaduras<sup>55;71-74;78;79</sup>, y que si esa frecuencia sobrepasa unos límites, de unas 50 picaduras al año, se convierte en una condición protectora, como pasa con algunos apicultores, porque tendría efecto o actuaría como una inmunoterapia<sup>83;92</sup>.

En cuanto a la **localización de las picaduras**, al igual que en la literatura<sup>58</sup>, no encontramos una relación con la sensibilización al VH, es decir, que la zona de exposición no condiciona una mayor probabilidad de sensibilización. Como en otros estudios, la localización más frecuente de las picaduras es la extremidad superior con casi un 20%, seguido de la extremidad inferior con un 6.8%, la cabeza 5.7% y el cuello 3.4%, por ser las zonas más expuestas y descubiertas, condicionando una mayor probabilidad de picadura.

Los **parques de bomberos** tampoco suponen un elemento de selección de trabajadores sensibilizados, porque en principio todos en sus diferentes distritos realizan esta tarea de la misma forma y como ya se explicó en el apartado de los mapas de la introducción, las anidaciones u operaciones relacionadas con himenópteros, son similares en frecuencia y procedimiento en los diferentes distritos.

La mayoría de los bomberos, el 88.2%, no ha realizado otro trabajo antes de entrar en su profesión de bombero, por lo que la variable de **trabajos anteriores** no nos es útil en nuestro trabajo, como herramienta de cribado de trabajadores sensibles. Al juntar los trabajos en dos grupos, aquellos que en la literatura presentan mayor riesgo de picaduras de himenópteros<sup>58</sup>; agricultores, jardineros y apicultores, y los que presentan un menor riesgo; trabajo de oficina, topógrafo, albañil, repartidor, etc... y los analizamos, observamos que no hay una asociación estadísticamente significativa entre trabajos con mayor o menor riesgo de picaduras, en nuestra población de estudio.

### **5.11. Utilidad del cuestionario como herramienta de selección de trabajadores potencialmente alérgicos al veneno de himenópteros**

Uno de los objetivos planteados al inicio de este trabajo de investigación, es el diseño de un cuestionario con alta sensibilidad y especificidad, como herramienta para seleccionar trabajadores con probable AVH, que sea útil, rentable y eficiente para los servicios de prevención, que realizan la evaluación de riesgos laborales del puesto de trabajo y la vigilancia de la salud. Con la finalidad de sospechar qué trabajadores se beneficiarían de una consulta con el alergólogo y de la realización de las pruebas diagnósticas de alergia frente al veneno de los himenópteros, con el objetivo o propósito

de prevenir reacciones clínicas alérgicas que comprometan la salud y la vida de los trabajadores, en este caso del cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia.

Al analizar o examinar la validez y seguridad del cuestionario, confirmamos que éste clasificó correctamente al 79% de los trabajadores AVH, porque de los 81 trabajadores que considera potencialmente alérgicos, 64, tienen pruebas diagnósticas positivas frente al VH. Por lo tanto el cuestionario cuenta con una sensibilidad del 70%, una especificidad de casi el 60%, un valor predictivo positivo de casi el 63%, un valor predictivo negativo de casi el 75%, un cociente de probabilidad positivo de 1.83, una Odds Ratio de 4.95 con un IC al 95% (2.5-9.79) y un valor de  $p < 0.0001$ , es decir, que los casos que selecciona el cuestionario, presentan casi 5 veces más probabilidad de tener pruebas positivas que los controles, siendo una asociación estadísticamente significativa.

Estos datos atribuirían al cuestionario una validez y seguridad suficientemente sólida y estadísticamente significativa, para ser utilizado como una herramienta de selección o cribaje de trabajadores AVH de forma sencilla y práctica, centrándose principalmente en el tipo de clínica y su duración tras una picadura, el tratamiento recibido y los antecedentes alérgicos. Además hay que tener en cuenta que la tasa de sensibilizados asintomáticos en este análisis, es decir, controles o trabajadores sin clínica, con pruebas positivas es alta, de casi el 43%, lo que hace disminuir la especificidad.

El cuestionario simplificado sería una de las propuestas y utilidades del trabajo. Aportamos un cuestionario depurado, simplificado y práctico, con alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, como herramienta preventiva útil para diferenciar o seleccionar trabajadores con alta probabilidad de AVH, con el objetivo de proteger su salud. Y que debería ser incluida en la vigilancia de la salud de los bomberos, por parte del Servicio Médico del Cuerpo de Bomberos.

Del estudio multivariante podemos concluir que:

- ✓ Tener clínica tras una picadura, que ésta dure más de 24 horas, haber recibido tratamiento y tener antecedentes alérgicos, presentan una asociación con la AVH.
- ✓ La existencia de una asociación entre la rinitis, alergia al polen y niveles de IgE total mayor de 100UI/ml.

- ✓ La mayor importancia de la IDR que la sIgE para el diagnóstico, habiendo una mayor relación entre la IDR y la clínica que entre ésta y la sIgE. Por lo que proponemos realizar en primer lugar la IDR a todos los trabajadores sospechosos y en caso de resultados negativos o dudosos, recurrir a la detección de la sIgE en sangre. Lo que supondría un menor coste para los servicios de prevención.

Respecto al análisis en los trabajadores más expuestos, se comprueba en primer lugar que existe una asociación prácticamente estadísticamente significativa,  $OR=1.92$ , con un valor de  $p=0.084$  con un IC al 95% (0.92-4.02), entre ser caso y pertenecer al grupo de más expuestos, por lo que ser del grupo más expuesto, supone dos veces más probabilidad de ser un caso.

En el análisis bivariante entre ser casos o control y las variables: antecedentes alérgicos, alergia al polen, rinitis, y ser mayor o menor de 40 años, que tienen una asociación estadísticamente significativa, en el grupo de más expuestos no se encuentra esta asociación estadísticamente significativa. Sin embargo sí resultan asociaciones estadísticamente significativas en el grupo de más expuestos; niveles de IgE total mayor de 100UI/ml, tratamiento recibido, IDR, sIgE, o alguna de las pruebas diagnósticas positiva y casi, el tiempo de resolución de la clínica,  $p=0.075$ . Pero al realizar el análisis multivariante entre ellas, no se observa asociación.

Confirmamos nuestro objetivo e hipótesis de trabajo, “la mayor exposición a picaduras de himenópteros en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia, causada por su trabajo, donde presentan una mayor exposición y riesgo a picaduras, debe producir una mayor prevalencia de alergia a estos insectos”, siendo un riesgo propio de su trabajo. (Según la evidencia actual, uno de los factores de riesgo para desarrollar AVH es la exposición continua y constante a las picaduras de estos insectos, que sucede en este colectivo de trabajadores.) Demostramos esta premisa al probar y evidenciar la mayor prevalencia de AVH en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia, entre 2 y 3 veces más que en la población general, teniendo en cuenta a toda el cuerpo de bomberos, y entre 4 y 5 veces más si tenemos en cuenta a los más expuestos, debido a un mayor número de picaduras en este colectivo de trabajadores. Estos datos de prevalencia son además superiores a los encontrados en población rural<sup>68;86</sup>, en nuestro país, y en trabajadores forestales, silvicultores<sup>84;304</sup> y militares<sup>80</sup> de países europeos y Japón<sup>305</sup>. Con prevalencias comprendidas para las reacciones locales grande entre el 4.6% y el 24% y entre el 2.2% y el 6% para las reacciones sistémicas. El país donde se detectan prevalencias similares, aunque algo inferior, es en Japón<sup>305</sup>, pero no es un país comparable al poseer condiciones geoclimáticas diferentes,

ya que tiene un clima húmedo distinto a la zona mediterránea o al continental. Además el estudio hace referencia sólo a *Vespula*.

Como consecuencia de lo anterior, deducimos que las picaduras de himenópteros son un riesgo más, dentro de la profesión de bombero, por presentar una mayor exposición que la población general y otros colectivos de riesgo. Esta exposición continuada a picaduras de himenópteros podría plantear la necesidad de indicar inmunoterapia en pacientes con RLG si continúan expuestos<sup>128;169;328;329</sup>.

Un descubrimiento que sorprende es la frecuencia con que los bomberos acuden a un nivel asistencial después de una picadura. Este problema quedaría solucionado valorando y abordando este riesgo.

Los resultados obtenidos en este estudio se podrían generalizar a poblaciones o colectivos de trabajadores de similares características, con una exposición a himenópteros parecida, como otros cuerpos de bomberos o emergencias, que realicen estas tareas, así como trabajadores agrícolas, jardineros, agentes forestales o militares que pasan largos periodos de tiempo alejados de núcleos urbanos. Con el diseño de este cuestionario los servicios médicos que realicen la vigilancia de la salud, de trabajadores expuestos a picaduras, cuentan con una herramienta de prevención, que podría alertar sobre trabajadores en riesgo de presentar reacciones graves tras picaduras de insectos, debido a la sensibilización a su veneno.

La contribución de esta investigación al cuerpo de conocimientos de las ciencias, es principalmente que la mayor exposición a picaduras de himenópteros, genera mayor alergia a su veneno y que el colectivo estudiado, los bomberos de la ciudad de Valencia, debe considerar añadir el riesgo de AVH como una enfermedad profesional, de la que se pueden derivar accidentes laborales, como cuadros de anafilaxia que han requerido ingreso hospitalario, y poder así aportar las medidas de prevención más eficientes y adecuadas para minimizar estos potenciales accidentes o daños a su salud.

Hasta el momento no se recoge en la literatura médica disponible, el estudio de un colectivo de riesgo o de exposición a himenópteros, excepto en los apicultores y técnicos agrícolas que trabajan con el abejorro, con mayor frecuencia de alergia a su veneno debido a su trabajo.







## ***Conclusiones***

---

## 6. Conclusiones

Según los objetivos formulados y planteados en el presente trabajo de investigación y a tenor de los resultados obtenidos con su posterior discusión, obtenemos las siguientes conclusiones:

1. El cuerpo de bomberos de Valencia presenta un mayor riesgo que la población general a desarrollar alergia al veneno de himenópteros (AVH), debido a una mayor exposición a sus picaduras durante su trabajo, al retirar enjambres, colmenas y anidaciones de himenópteros en la ciudad. Por lo que este riesgo a desarrollar AVH debería ser incluido como un riesgo más de su profesión.
2. La prevalencia de alergia al veneno de himenópteros en el cuerpo de bomberos de Valencia, según la historia clínica, es del 19.74%, siendo un 14% para las reacciones locales grandes (RLG) y un 5.7% para las reacciones sistémicas (RS). La prevalencia de sensibilización asintomática (SA) es del 41.7%. En el grupo más expuesto, la prevalencia de AVH, según la historia clínica es del 39.2%, siendo un 29.4% para las RLG y un 9.8% para las RS. La prevalencia de SA en este grupo es del 50%. Esta prevalencia es de 2 a 3 veces mayor que en la población general, e incluso mayor que en poblaciones rurales, y entre 4 y 5 veces más, si tenemos en cuenta a los trabajadores más expuestos.
3. La frecuencia de distribución del tipo de himenóptero en los alérgicos a su veneno es del 29% para *Apis*, 12.4% para *Polistes* y 7% para *Vespula*, el resto son combinaciones entre ellos. Esta mayor prevalencia de alergia al veneno de *Apis* frente a véspidos, se debe a su mayor presencia en la zona y al modo diferenciado de exposición, más cercano y próximo, con este insecto.
4. Los niveles de IgE específica sérica (sIgE) de los tres himenópteros son mayores a medida que la fecha de la última picadura es más cercana en el tiempo. Diferencia que no encontramos con los niveles de IgE total, que se mantienen sin cambios en los últimos, 5, 10 o 30 años, desde la última picadura.
5. El 35% de los bomberos tiene un antecedente alérgico y casi todos los tipos de alergia son más prevalentes en el grupo de los Casos que en el de los Controles.

6. Demostramos la utilidad de emplear el cuestionario diseñado, con alta sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y un riesgo relativo de 5, como una herramienta de screening eficiente, efectiva y con una relación coste-beneficio excelente, para detectar posibles trabajadores con AVH. Aumentando el rendimiento o efectividad del cuestionario, si lo supervisa un médico instruido, en manifestaciones clínicas alérgicas a picaduras de himenópteros.

7. La concordancia entre las pruebas diagnósticas, intradermorreacción y niveles de  $\text{slgE}$  en sangre, es moderada-buena, así como la asociación entre ellas y la clínica alérgica después de una picadura. Siendo mayor la relación entre la intradermorreacción y la clínica, que entre ésta y la  $\text{slgE}$ , para el diagnóstico.

8. Tener una reacción clínica después de sufrir una picadura de himenópteros se asocia a reacciones previas que duraron más de 24 horas, haber recibido tratamiento médico por la picadura, antecedentes personales de enfermedades alérgicas y niveles de  $\text{IgE}$  total mayor de 100 UI/ml.

9. La edad de los alérgicos al veneno de himenópteros con reacciones sistémicas es mayor, del orden de 7 años más, que la de los alérgicos con reacciones locales grandes.

10. Los resultados obtenidos en este estudio se podrían generalizar a poblaciones o colectivos de trabajadores de similares características como apicultores, silvicultores, agentes forestales, jardineros, militares, veterinarios y biólogos, con una exposición a himenópteros parecida.





# ***Resumen***

---

## 7. Resumen

### **Estudio de las características clínico-epidemiológicas de la alergia al veneno de himenópteros en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia.**

**Introducción y antecedentes:** La prevalencia de alergia al veneno de himenópteros (AVH) es diferente en función de la población estudiada, generalmente es mayor a medida que se reciben más picaduras, por ello es más prevalente en zonas rurales, en varones, probablemente por el tipo de trabajo y aficiones, en población adulta, porque han tenido más probabilidad de exposición a picaduras y por consiguiente mayor tiempo para sensibilizarse, y en determinados trabajos de riesgo por su mayor exposición como: apicultores, jardineros y trabajadores agrícolas, agentes forestales, militares, etc...No se encuentran diferencias entre atopía y presentar mayor riesgo de AVH. Conocer si una población expuesta a las picaduras de himenópteros desarrollará una RLG o una RS, es algo que hasta la actualidad no ha podido ser determinado. Por estas diversas razones los estudios obtienen considerables variaciones de prevalencia de AVH, que se sitúa entre el 2-26% para las reacciones locales grandes (RLG) y entre el 0,3-7% para las reacciones sistémicas (RS) y la sensibilización asintomática oscila entre el 6-20% de la población general. La tasa de mortalidad anual debido a la AVH, se sitúa en 0,5 por millón de habitantes. Los insectos más prevalentes en nuestro país son: *Apis mellifera*, *Polistes* y *Vespula*.

El diagnóstico de AVH se fundamenta en la historia clínica y las pruebas diagnósticas; intradermorreacción y detección de IgE específica frente al veneno en sangre. La inmunoterapia es aceptada a nivel mundial como el modelo terapéutico más eficaz y seguro, proporcionando unos niveles de protección del 92-98%.

**Objetivo:** Nuestro objetivo es estudiar las características clínico-epidemiológicas de la AVH en el cuerpo de bomberos de Valencia, que realizan más de 400 intervenciones relacionados con himenópteros cada año, y demostrar que este colectivo de trabajadores presenta mayor riesgo de recibir picaduras que la población general, siendo un riesgo laboral más dentro de su trabajo, con la finalidad de desarrollar medidas preventivas eficaces. Como consecuencia de esta mayor exposición, nuestro propósito es conocer esa posible mayor prevalencia de AVH y de sensibilizados

asintomáticos en este colectivo, porque son pocos los estudios realizados en trabajadores de riesgo, y poder aportar una herramienta de selección de posibles AVH, un cuestionario, con alta sensibilidad y especificidad.

**Material y métodos:** se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal en el que participaron 385 bomberos de los 413 totales. Se realizó una entrevista con los bomberos donde rellenaban un cuestionario acerca de la AVH, con el objetivo de discriminar, principalmente por las reacciones clínicas después de las picaduras, a trabajadores probablemente AVH que deberían realizarse las pruebas diagnósticas de confirmación. Se realizan 2 grupos, el Casos (aquellos que el cuestionario intuye que pueden ser alérgicos) y un grupo control, seleccionado al azar con el resto de trabajadores que no son casos. En una segunda fase se realizan a ambos grupos las pruebas diagnósticas de AVH y se desarrolla un estudio analítico de casos y controles.

**Resultados:** El 22.34% (86) de los bomberos afirmó en el cuestionario, haber presentado reacciones de características alérgicas al veneno de himenópteros, 58 RLG (15,06%) y 28 RS (7.3%). De estos 86 casos se realizan las pruebas diagnósticas 81, obteniendo 64 positivo, llegando al 16.62% de AVH en el cuerpo de bomberos, si utilizamos el cuestionario como herramienta de cribaje de posibles alérgicos. Estos 86 casos iniciales son valorados por un alergólogo quien retira 10 casos, dando como resultado un total de 76 (19.74%) verdaderas reacciones clínicas de características alérgicas tras la picadura de un himenóptero, 54 RLG (14.03%) y 22 RS (5.72%). Se realizan las pruebas 73, siendo positivas 62 (16.1%), que sería la verdadera prevalencia de AVH en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia, utilizando o aplicando los criterios más estrictos. La sensibilización asintomática es del 41.7%. En el grupo de bomberos más expuesto, 51, obtenemos una prevalencia de reacciones adversas del 39.2%, un 29.4% (15) de RLG y un 9.8% (5) de RS. Alcanzando una prevalencia de AVH, al realizar las pruebas en los más expuestos, del 35.3%, siendo un 27.45% (14), de RLG y un 7.84% (4), de RS y un porcentaje de sensibilización asintomática del 50%. El número de picaduras es superior en los que presentan algún tipo de reacción adversa. El himenópteros más frecuente es *Apis* representando el 28.8%, seguido de *Poilstes* con el 12.4% y de *Vespula* con el 7%, el resto son combinaciones entre ellos. El 20% de los bomberos de los dos grupos de estudio tienen antecedentes alérgicos. EL 15% de los bomberos acude a un nivel asistencial para el tratamiento de la picadura.

Las variables que se asociación de forma estadísticamente significativa con ser caso o control son: la duración de la clínica mayor de 24 horas, demandar tratamiento médico tras la picadura, estar diagnosticado de alguna alergia, tener rinitis, alergia al polen y



niveles de IgE total mayor de 100UI. Las variables que no se asocian con la clínica son: el tipo de ciudad, la edad, años de servicio o trabajados, trabajos anteriores a ser bomberos y lugar de la picadura. Sin embargo la edad mayor de 35 años se asocia con ser caso, de forma casi estadísticamente significativa,  $p=0.095$ , pero sin serlo, y los casos con RS presentan una mayor edad que los casos con RLG, asociación estadísticamente significativa, es decir, los casos con mayor gravedad en sus manifestaciones clínicas tienen más años. Además, los que llevan más de 10 años de trabajo, tienen más riesgo de ser un caso, diferencia casi estadísticamente significativa  $p=0.095$ .

De las pruebas diagnósticas, la intradermorreacción presenta una mayor asociación con la clínica que la detección de los niveles de sIgE en sangre. Los niveles de sIgE disminuyen a medida que más alejada esté la última picadura. Sin embargo los niveles de IgE total se mantienen prácticamente constantes conforme pasan los años de la última picadura, teniendo en cuenta los últimos 10, 15 y 30 años.

En el estudio multivariante de todas las variables juntas, que presentan una asociación estadísticamente significativa con la clínica, en el análisis bivariante, descubrimos que las únicas que tienen una asociación estadísticamente significativa con ser caso o control, es decir, tener o no clínica, es el tratamiento y las pruebas cutáneas. Las demás variables presentan una asociación estadísticamente significativa con ser caso o control de forma individual, pero sin relación entre ellas.

El cuestionario que se utilizó para seleccionar a los posibles AVH, tiene una validez y seguridad suficientemente sólida y estadísticamente significativa, con una sensibilidad y especificidad del 79% y del 57%, respectivamente, un valor predictivo positivo del 62,75% y un valor predictivo negativo del 74,63%, con una OR de 5,  $p<0.0001$ , para ser utilizado como una herramienta de selección o cribaje de trabajadores AVH, de forma sencilla y práctica, centrándose principalmente en el tipo de clínica y su duración tras una picadura, el tratamiento recibido y los antecedentes alérgicos. Valores que pueden elevarse si se complementa el cuestionario con una entrevista por un médico entrenado, alcanzando una sensibilidad y especificidad del 85% y del 58%, respectivamente, un valor predictivo positivo del 61% y un valor predictivo negativo del 83.6%, con una OR de 7.6,  $p<0.0001$ .

**Conclusión:** La prevalencia de AVH en el cuerpo de bomberos de Valencia es de 2 a 3 veces mayor que en la población general, e incluso mayor que en poblaciones rurales, y entre 4 y 5 veces más, si tenemos en cuenta a los más expuestos, probablemente debido a una mayor exposición a picaduras de himenópteros, riesgo propio de su

trabajo. Recibir tratamiento después de una picadura, una duración de ésta mayor de 24 horas, antecedentes alérgicos y se mayor de 35 años, se asocian con la AVH.

Debe considerarse añadir el riesgo de AVH como una enfermedad profesional en el cuerpo de bomberos de Valencia, de la que se pueden derivar accidentes laborales, con el fin de adoptar las medidas de prevención más eficientes y adecuadas para minimizar daños a su salud.

Se demuestra la utilidad de emplear el cuestionario diseñado, como una herramienta de screening eficiente, efectiva y con una relación coste beneficio excelente, para detectar posibles trabajadores AVH. Los resultados obtenidos en este estudio se podrían generalizar a poblaciones o colectivos de trabajadores de similares características, con una exposición a himenópteros parecida.

**Palabras clave:** alergia al veneno de himenópteros, prevalencia, factores de riesgo.







# ***Anexos***

---

## 8. Anexos

### 8.1. Anexo 1: Cuestionario de himenópteros



# CUESTIONARIO DE HIMENÓPTEROS



Acepto participar en el estudio		No acepto participar en el estudio						
Código		Edad						
Dónde vive. Marcar con una X		Urbano, con más de 10.000 habitantes						
		Urbano, con menos de 10.000 habitantes						
		Zona rural						
Es familiar de apicultor. Marcar con una X		Si	No					
En los últimos años ha tenido otra ocupación como: jardinero, militar, agricultor, apicultor, otras,.... (escribirlas):								
Riesgo de exposición a picaduras	Ocasional (1,2,3) veces al año	1 vez al mes	1 vez a la semana	1 vez al día	Desconocido			
Marcar con una x la casilla correspondiente								
Nº de picaduras que sufre al año	Menos de 1 picadura al año	Entre 1 y 5 picaduras al año	Más de 5 picaduras al año	Desconocido				
Marcar con una x								
Si recibe más de una picadura al año, indique las fechas aproximadas de las picaduras.								
Nº de picaduras simultáneas	1	Entre 2 y 5	Más de 5	Desconocido				
Marcar con una x								
Localización de las picaduras	Cabeza	Cuello	Tronco	Extremidad superior	Extremidad inferior	Desconocido		
Marcar con una x								
Insectos que le pican	Avispas	Abejas	Avispas y abejas		Desconocido			
Marcar con una x								
En qué época del año le pican con más frecuencia	Invierno	Primavera	Verano	Otoño	Indiferente	Desconocido		
Marcar con una x								
Marque con una X, en la zona geográfica donde se ha producido la picadura, puede marcar más de una casilla.								
Línea de costa	Centro urbano	Zona rural	Casa aislada	Urbanización	Parque urbano	Bosque	Campo	No recuerda
Marcar con una x								
Cuanto tiempo transcurre desde la picadura hasta la manifestación clínica	Menos de 1 hora	Entre 1 y 6 h	Entre 6 y 24 h	Más de 24h	Desconocido			
Marcar con una x								

## Anexo 1.2

<b>Tipos de reacción tras las picaduras: (marcar con una x)</b>			
Reacción local, habón: ( típico hinchazón localizado y que pica)			
Reacción local extensa o grande (más de 10cm):			
Reacción sistémica o generalizada: (urticaria, picor generalizado y enrojecimiento de todo el cuerpo, granos...)			
Shock anafiláctico: (hipotensión, edema generalizado, pérdida consciencia, etc.			
Cuando le ha picado un insecto se le ha hinchado la cara, la lengua o los labios:			
Cuando le ha picado un insecto ha experimentado <b>disnea</b> (sensación de dificultad respiratoria):			
Cuando le ha picado un insecto ha llegado a perder la <b>consciencia</b> :			
En cuanto tiempo se ha resuelto la manifestación clínica. Marcar con una X	Menos de 24 horas	Entre 24 y 48 horas	Más de 48 horas

Ha padecido reacciones locales graves, > 10cm, antes de sufrir reacciones sistémicas o generalizadas	Si	No
--	----	----

<b>Qué tratamiento recibió tras la picadura. Marcar con una X</b>
---

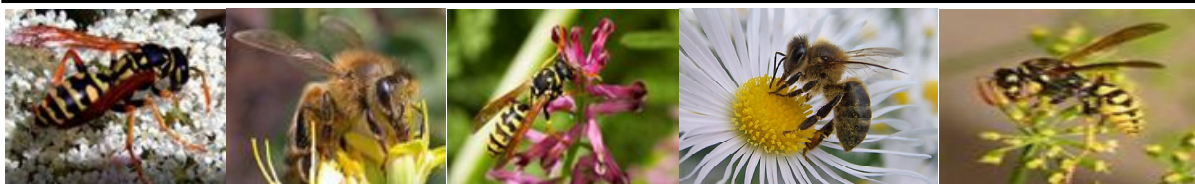
Ninguno	Local, pomadas	Médico de cabecera	Servicio móvil, SAMU	Hospital	No recuerda

Escriba las fechas aproximadas de las picaduras, sobretodo de la última picadura				
--	--	--	--	--

¿Padece alguna de estas enfermedades?	Si	No	Desconoce
Sufre bronquitis asmática			
Sufre rinitis alérgica perenne			
Tiene alergia a medicamentos			
Tiene alergia a alimentos			
Tiene dermatitis alérgica, (en la piel)			
Tiene fiebre del heno			
Tiene alergia al polen			
Tiene alergia a los ácaros del polvo			
Está diagnosticado de alguna alergia			
Si tiene algún tipo de alergia, escriba a qué tiene alergia			

Quando se mostraron por primera vez los síntomas alérgicos a las picaduras	En la infancia	Entre los 10-30 años	Entre los 30-40 años	Después de los 40 años	Nunca	Desconoce

Marcar con una X el insecto que corresponda.
--



Avispa		Avispa		Avispa		Avispa		Avispa	
Abeja		Abeja		Abeja		Abeja		Abeja	

Gracias por su colaboración y participación

Si tiene alguna pregunta puede consultar con José Manuel Álvarez extensión 3756 y/o Unidad sanitaria de Bomberos extensión 4914

8.2. Anexo 2: Póster informativo distribuido en los parques de bomberos

# DISEÑO DE UN CUESTIONARIO PARA LA DETECCIÓN DE ALERGIA AL VENENO DE HIMENÓPTEROS EN EL CUERPO DE BOMBEROS DE LA CIUDAD DE VALENCIA



Autores: Dr. Rubén Cabrera Beyrouti, Dr. Javier Fernández Sánchez, Dr. José Manuel Álvarez, Dr. Dra. M<sup>a</sup> Antonia Marco Artal.

**INTRODUCCIÓN:**

Las picaduras por insectos, principalmente los himenópteros (abejas y avispas), se incluyen actualmente dentro de los múltiples riesgos existentes en la actividad profesional de los bomberos. Este riesgo no evaluado por los servicios de prevención, debe evitarse o minimizarse en la medida de lo posible. Este estudio nace de un proyecto de investigación de la universidad que pretende controlar este riesgo por picaduras en trabajadores de riesgo y cuenta con la aprobación del Servicio Médico del Cuerpo de Bomberos de Valencia.

**JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:**

En España mueren al año entre 10 y 20 personas, de las más de 800.000 alérgicas al veneno de los himenópteros. La prevalencia de alergia al veneno de estos insectos en la población general es del 7,6%, diferenciando un 5,3% de reacciones locales graves y un 2,3% de reacciones sistémicas. Es una prevalencia similar a otros países con similares condiciones geoclimáticas.

Los factores de riesgo para desarrollar una alergia a himenópteros son principalmente: las reacciones previas tras picaduras, el número total de picaduras, el tiempo entre ellas y la edad. Los trabajos de mayor riesgo son: apicultores, fuerzas armadas, bomberos, trabajadores agroalimentarios, jardineros y ganaderos entre otros. Este estudio pretende detectar bomberos que sean sensibles al veneno de himenópteros, con la finalidad de prevenir posibles reacciones adversas, evitar este riesgo y además se pretende conocer más profundamente las reacciones alérgicas por picaduras de insectos ampliando el conocimiento científico y el nivel de evidencia.

Si se consigue validar un cuestionario que sea capaz de detectar trabajadores de riesgo al veneno de himenópteros, podrá ser empleado en trabajadores del mismo sector en otras provincias e incluso en otros trabajos.

**MATERIAL Y MÉTODOS:**

➔ Diseño y tipo de estudio: en una primera fase será un estudio descriptivo y transversal. En su segunda fase será un estudio prospectivo y de validación del cuestionario.

➔ Población a estudio: bomberos de edades comprendidas entre los 18 y los 65 años de la ciudad de Valencia. Criterios de inclusión: ausencia de patología y aceptar participar en el estudio. Criterios de exclusión: presentar una patología o estar de baja laboral en el momento del estudio.

➔ Descripción y definición de la intervención: en la primera parte del estudio se distribuirá un cuestionario a los bomberos, con las preguntas empleadas en los estudios más actuales en varios países, sobre la alergia a himenópteros que se centra principalmente en los antecedentes alérgicos, lugar de residencia, reacciones tras picaduras, etc. Una vez rellenados los cuestionarios, se analizarán los datos y se seleccionarán dos grupos. Un grupo de posibles alérgicos seleccionado por el cuestionario y un grupo control, no sensibilizados al veneno, para poder compararlos. A ambos grupos se les realizará las pruebas alérgicas, que consisten en un análisis de sangre y una prueba cutánea, para confirmar quién es alérgico al veneno de los himenópteros. Finalmente se analizarán los datos, se obtendrán las conclusiones y se realizarán los protocolos sobre el manejo de este riesgo.

➔ Estrategia de análisis: estudio de la sensibilidad y especificidad del cuestionario mediante el estudio de las curvas ROC. Gestión de la base de datos mediante el programa SPSS.



**OBJETIVO PRINCIPAL**

Diseñar un cuestionario que sea suficientemente sensible para detectar trabajadores de riesgo alérgicos al veneno de himenópteros (AVH).

**OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Características clínico-epidemiológicas de las reacciones a picaduras en bomberos.
- Conocer la prevalencia de AVH en bomberos
- Confirmar que los Bomberos son trabajadores de riesgo
- Herramienta de prevención secundaria.

*Con este estudio se podrá detectar personal de riesgo y por consiguiente se podrán aplicar las medidas preventivas adecuadas con el objetivo de que ningún trabajador sufra una reacción alérgica severa que pueda comprometer su vida.*

**RESULTADOS PRELIMINARES**

- ✓ El 19.28% de los bomberos presentan reacciones adversas a las picaduras.
- ✓ Un 15.38% Reacciones locales grandes (RLG) y un 3.6% Reacciones sistémicas (RS).
- ✓ Los más expuestos presentaron un 23.53% de RLG y un 7.82% de RS.
- ✓ Un 15% de los bomberos acudió a un nivel asistencial por la picadura, para recibir tratamiento.

CUESTIONARIO

Grupo sensible

Grupo control

Pruebas diagnósticas:

- Prueba cutánea
- Prueba de laboratorio

ALÉRGICOS

NO ALÉRGICOS

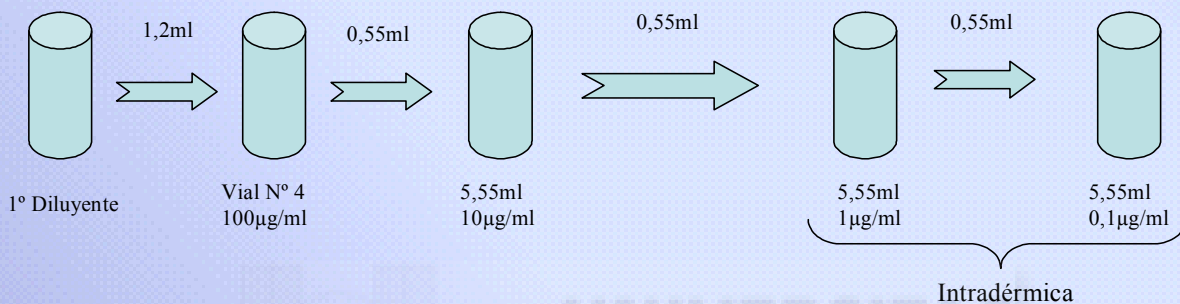
Estudio comparativo entre ambos grupos. Análisis de datos. Cálculo de la sensibilidad y especificidad del cuestionario.

## 8.3. Anexo 3: Procedimiento de las pruebas cutáneas de himenópteros



# PRUEBAS CUTÁNEAS DE HIMENÓPTEROS

## ESQUEMA PARA REALIZAR LAS DISOLUCIONES



### SECUENCIA

1. **Prick test con la dilución 1 µg/ml.**

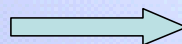
- Se pone una gota + lanceta
- Lectura a los 10 minutos.



Histamina  
Suero salino  
Abeja  
Polistes  
Apis

2. **Intradérmica con dilución 0,1 µg/ml.**

- Jeringa intradérmica.
- Lectura a los 20 minutos.



Histamina  
Suero salino  
Abeja  
Polistes  
Apis

3. **Intradérmica con dilución 1 µg/ml.**

- o Jeringa intradérmica.
- o Lectura a los 20 minutos.



Abeja  
Polistes  
Apis

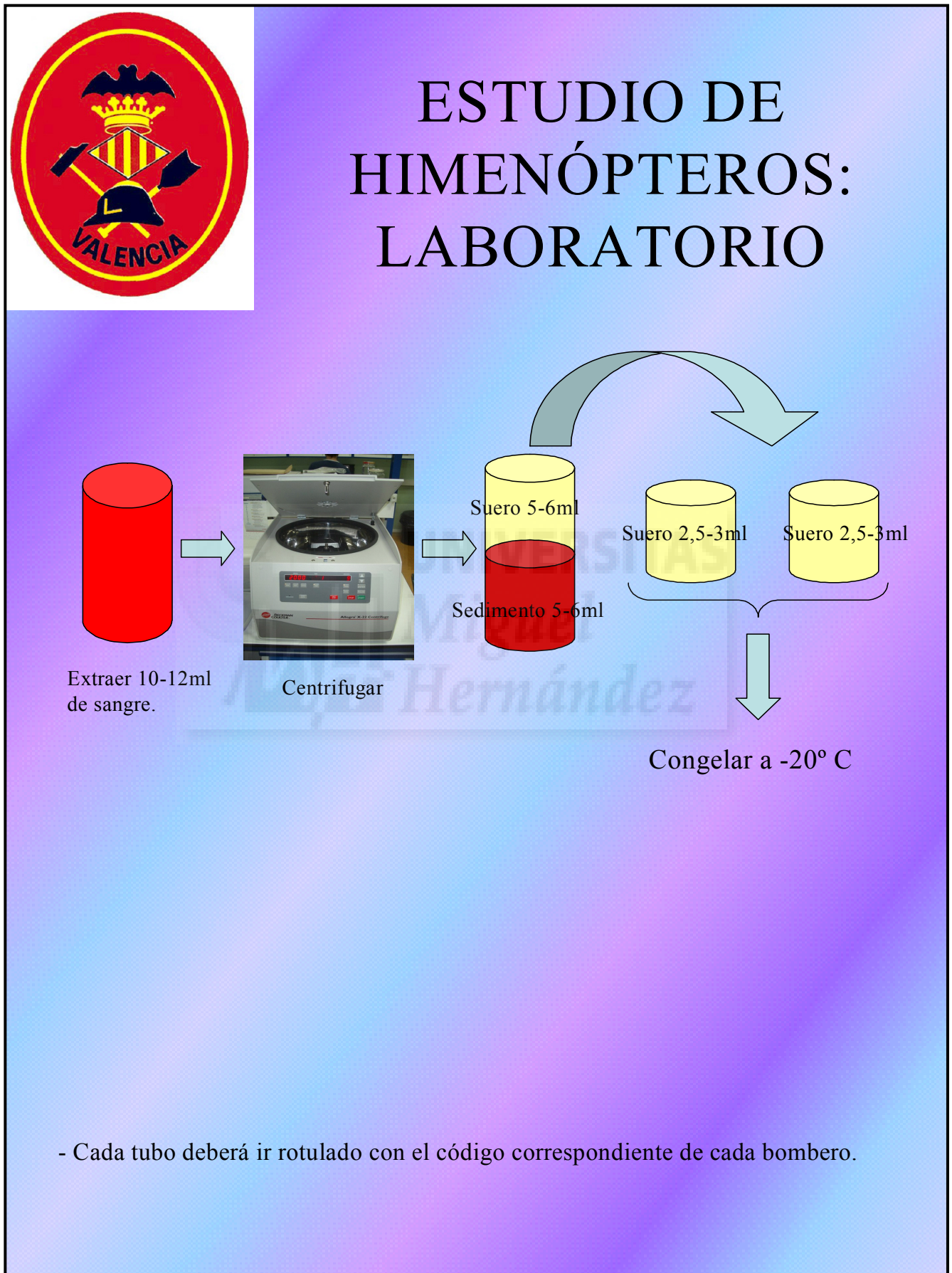
### MATERIAL

- Clorhexidina.
- Adrenalina (Jeringa precargada 1ml de 1/1000, Adrenalinalevel.
- Aguja.
- Lancetas.
- Celestoderm (betametasona), 30gr/0,05%.
- Boli Adreject 0,3 adultos (epinefrina).
- Pilot.
- Fixo.
- Pañuelos.

- ✓ Lectura (Pápula-eritema) a x b / c x d.
- ✓ Primero limpiar con Clorhexidina 0,05%.



## 8.4. Anexo 4: Explicación del procesamiento de las muestras de sangre



8.5. Anexo 5: Hoja de lectura de las pruebas cutáneas

NOMBRE: _____		APELLIDOS: _____		CÓDIGO: _____	
FECHA ÚLT. PICAD: _____		CLÍNICA: _____		AP: _____	
<b>FECHA ID:</b>	<b>PRICK</b>	<b>ID 0,001 µg/ml</b>	<b>ID 0,01 µg/ml</b>	<b>ID 0,1 µg/ml</b>	<b>ID 1 µg/ml</b>
SUERO FISIOLÓGICO					
HISTAMINA					
ABEJA (APIS)					
POLLISTES					
AVISPA (VÉSPULA)					

## 8.6. Anexo 6: Consentimiento informado para realizar las pruebas de cutáneas


**ESTUDIO DE ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS EN EL CUERPO DE BOMBEROS DEL AYUNTAMIENTO DE VALENCIA**
**FULL DE CONSENTIMENT INFORMAT / HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Nom** ..... **major d'edat**  
*Nombre* ....., *mayor de edad*,  
**DNI o passaport:** ..... **domiciliat/da a**  
*DNI o pasaporte:* ....., *domiciliado/a en* .....  
*c/.* ....., **Núm.** .....  
**telèfon:** ..... **com a (1)**  
*teléfono:* ....., *en calidad de (1)* .....  
**de conformitat amb l'hospital. lliurement i voluntàriament autoritze el metge que designe el Servei d**  
*de conformidad con el hospital, libre y voluntariamente autorizo al médico que designe el Servicio de*

**la realització d**  
*la realización de* .....

**segons informació proporcionada per el/la Dr./Dra.**  
*según información proporcionada por el/la Dr./Dra.* .....

**qui m'ha informat verbalment dels mètodes, riscos, avantages, fins i alternatives d'aquesta intervenció. També dels beneficis esperables i freqüents que además figuren en el document informatiu que se m'entrega junt amb el present full de consentiment informat i el codi d'identificació del qual és:**  
*y habiendo sido informado/a verbalmente por éste, de los métodos, riesgos, ventajas, fines y alternativas de la misma, así como de los beneficios esperables y frecuentes que además figuran en el documento informativo que se me entrega junto con la presente hoja de consentimiento informado y cuyo código de identificación es:* .....

**DECLARE QUE / DECLARO QUE**

**Estic satisfet/a amb la informació rebuda i sóc conscient que puc revocar aquesta autorització abans de la realització del procediment que se'm proposa.**  
*Me encuentro satisfecho/a con la información recibida y soy consciente de que puedo revocar esta autorización, con carácter previo a la realización del procedimiento que se me propone.*

..... d ..... de 200.....  
**SIGNATURA DE L'INTERESSAT / PERSONA DEGUDAMENT AUTORIZADA** ..... **SIGNATURA DEL METGE / FIRMA DEL MÉDICO**  
*FIRMA DEL INTERESADO / PERSONA DEBIDAMENTE AUTORIZADA*

**REVOCACIÓ / REVOCACIÓN**

**Nom** ..... **, en qualitat de**  
*Nombre* ....., *en calidad de*

....., **DNI** .....

**revoque l'autorització dalt indicada**  
*revoco la autorización arriba señalada.* ..... d ..... de 200.....

**SIGNATURA DE L'INTERESSAT / persona degudament autoritzada**  
*FIRMA DEL INTERESADO / persona debidamente autorizada*

## 8.7. Anexo 7. Consentimiento de participación en el estudio.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO****“ESTUDIO DE HIMENÓPTEROS EN BOMBEROS DEL AYUNTAMIENTO DE VALENCIA”****Finalidad del proyecto:****INTRODUCCIÓN:**

Las picaduras por insectos, principalmente los himenópteros (abejas y avispas), se incluyen actualmente dentro de los múltiples riesgos existentes en la actividad profesional de los bomberos. Este riesgo reconocido por el servicio de prevención, debe evitarse o minimizar sus riesgos en la medida de lo posible. Este estudio nace de un proyecto de investigación de la universidad que pretende controlar este riesgo por picaduras en trabajadores de riesgo.

**JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:**

En España mueren al año entre 10 y 20 personas, de las más de 800.000 alérgicas al veneno de los himenópteros. La prevalencia de alergia al veneno de estos insectos en la población general es del 7,6%, diferenciando un 5,3% de reacciones locales grandes y un 2,3% de reacciones sistémicas, potencialmente mortales. Es una prevalencia similar a otros países con similares condiciones geoclimáticas.

Los factores de riesgo para desarrollar una alergia a himenópteros son principalmente: las reacciones previas tras picaduras, el número total de picaduras, el tiempo entre ellas y la edad. Los trabajos de mayor riesgo son: apicultores, fuerzas armadas, bomberos, trabajadores agroalimentarios, ganaderos y jardineros entre otros. Este estudio pretende detectar **bomberos** que sean sensibles al veneno de himenópteros, con la finalidad de prevenir

posibles reacciones adversas, evitar este riesgo y además se pretende conocer más profundamente las reacciones alérgicas por picaduras de insectos ampliando el conocimiento científico. Con las consiguientes implicaciones en manejo diagnóstico y terapéutico de los mismos.

Si se consigue validar un cuestionario que sea capaz de detectar trabajadores de riesgo al veneno de himenópteros, podrá ser empleado en trabajadores del mismo sector en otras provincias e incluso en otros trabajos.

Toda la información personal que se recopile o genere en el estudio quedará protegida de acuerdo con la legislación vigente.

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Diseñar un cuestionario que sea suficientemente sensible para detectar trabajadores alérgicos a veneno de himenópteros (AVH).

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Confirmar que los Bomberos son trabajadores de riesgo
- Conocer la prevalencia de AVH en bomberos
- Características clínico-epidemiológicas de las reacciones a picaduras en bomberos.
- Herramienta de prevención primaria.

**Con este estudio se podrá detectar personal de riesgo y por consiguiente se podrán aplicar las medidas preventivas adecuadas con el objetivo de que ningún trabajador sufra una reacción alérgica severa que pueda comprometer su vida.**

### **Descripción del proceso:**

- a) Se le informará sobre los objetivos del proyecto de investigación para el que se emplearán las muestras y los datos de la anamnesis y exploración física y se le responderá a las dudas que pueda plantear.
- b) Debe proporcionar las muestras y los datos de forma totalmente voluntaria.

- c) No percibirá ninguna recompensa económica o de otro tipo por las muestras y datos proporcionados y éstas no tendrán valor comercial.
- d) El no proporcionar su consentimiento, no tendrá ninguna consecuencia en su tratamiento clínico.
- e) Se le tomará una muestra de sangre venosa mediante una punción en el brazo (la donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días).
- F) Los datos obtenidos mediante la anamnesis, exploración física y analíticas quedarán en conocimiento de los responsables del proyecto "**Estudio de himenópteros en bomberos del ayuntamiento de valencia**" del Hospital General Universitario de Elche, que mantendrán la confidencialidad de los datos.
- G) A partir de las muestras de sangre donadas, se solicitará una bioquímica de los anticuerpos específicos contra el veneno de himenópteros.
- H) Los productos obtenidos de las muestras y los datos asociados a las mismas se archivarán y quedarán custodiados en la historia clínica y bases de datos del servicio Médico de Bomberos de Valencia.
- I) Los productos obtenidos de las muestras y los datos asociados a las mismas podrán ser empleados posteriormente en estudios de Investigación sobre enfermedades inmunológicas, nacionales o extranjeros, de acuerdo con la legislación vigente siempre que: 1) hayan sido considerados de interés científico por el comité del proyecto "**Estudio de himenópteros en bomberos del ayuntamiento de valencia**" del Hospital General Universitario de Elche. 2) que cumplan los requisitos establecidos por los comités externos de Expertos Asesores en cuestiones Éticas, Económicas, Medio-ambientales, Jurídicas y Sociales 3) o cualquier otro Comité Ético de Investigación Clínica acreditado.
- J) Los datos obtenidos serán tratados estadísticamente, exclusivamente para fines de investigación biomédica de acuerdo a lo descrito anteriormente.
- K) La información será almacenada en soporte informático además de en la historia clínica. Los datos registrados serán tratados estadísticamente, de forma codificada, para los fines de investigación científica que se describieron anteriormente.
- L) En todo momento el paciente o control tendrá acceso a los datos registrados, siempre que expresamente lo solicite.

M) Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre) y cualquier otra que resultara aplicable.

## DECLARACIONES Y FIRMAS

### Declaración del paciente:

Se me ha solicitado participar como:

Paciente:

Control:

En el estudio titulado **“Estudio de himenópteros en bomberos del ayuntamiento de valencia”**

El Dr. ....me ha informado sobre:

- Finalidad y la metodología del estudio.
- Lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.
- Fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (de salud pública o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exige la ley).
- Disponibilidad de muestras y datos personales para que los investigadores que trabajen con ellas.
- Revocación mi consentimiento en cualquier momento sin que por ello se derive un perjuicio en mi asistencia médica.
- Solicitud de información genérica en cualquier momento sobre los estudios para los que se han utilizado los datos obtenidos.
- Derecho de acceso a los datos personales asociados a mis muestras.
- Mantenimiento de la confidencialidad de los datos y de los resultados que pudieran derivarse de las investigaciones y que se dará un uso

exclusivamente científico de los datos obtenidos sin que se derive de ello ningún beneficio comercial.

He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Accedo a que los médicos responsables de este estudio me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos.

Nombre: ..... Firma: .....

**Declaración del médico de que ha informado debidamente al donante.**

Nombre: ..... Firma: .....

**APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Yo, .....revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha .....

Fecha de la revocación.....

Firma:







# ***Bibliografía***

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown TC, Tankersley MS. The sting of the honeybee: an allergic perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:463-70.
2. Labandeira CC, Sepkoski JJ, Jr. Insect diversity in the fossil record. *Science* 1993;261:310-5.
3. Heraty J, Ronquist F, Carpenter JM, et al. Evolution of the hymenopteran megaradiation. Vol. 1. 2011:73-88.
4. Nieves-Aldrey JL, Fontal-Cazalla FM. Filogenia y Evolución del Orden Hymenoptera. *Sociedad Entomológica Aragonesa* 26, 459-474. 1999.
5. Akre RD, Reed HC. Handbook of Natural Toxins. In: Tu AT, ed. *Biology and distribution of social Hymenoptera*. 1984:3-48.
6. Jara L, Cepero A, Garrido-Bailón E, et al. Linking evolutionary lineage with parasite and pathogen prevalence in the Iberian honey bee. *Journal of Invertebrate Pathology* 2012;110:8-13.
7. Meeus I, Brown MJ, de Graaf DC, Smagghe G. Effects of invasive parasites on bumble bee declines. *Conserv Biol* 2011;25:662-71.
8. Cameron SA, Lozier JD, Strange JP, et al. Patterns of widespread decline in North American bumble bees. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:662-7.
9. Cresswell JE, Desneux N, vanEngelsdorp D. Dietary traces of neonicotinoid pesticides as a cause of population declines in honey bees: an evaluation by Hill's epidemiological criteria. *Pest Manag Sci* 2012;68:819-27.
10. Lounibos LP. Invasions by insect vectors of human disease. *Annu Rev Entomol* 2002;47:233-66.
11. Krombach JW, Kampe S, Keller CA, Wright PM. Pharaoh Menes' death after an anaphylactic reaction--the end of a myth. *Allergy* 2004;59:1234-5.
12. Vetter RS. Wasp or hippopotamus? *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:196.
13. Fernandez J. Reacciones alérgicas a las picaduras de los himenópteros. EAACI. *Intersect Group on Insect Venom Hypersensitivity*. 2006.
14. Klotz JH, Klotz SA, Pinnas JL. Animal bites and stings with anaphylactic potential. *J Emerg Med* 2009;36:148-56.
15. Guralnick MW, Benton AW. Entomological aspects of insect sting allergy. In: Levine MI, Lockey RF, eds. *Monograph on insect allergy*. Milwaukee: AAAAI; 2003:11-25.
16. Biló BM, Rueff F, Mosbech H, et al. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49.
17. Chinery M. *A field guide to the insects of Britain and Northern Europe*. London. London, UK: 1984.

18. Villemant C, Barbet-Massin M, Perrard A, et al. Predicting the invasion risk by the alien bee-hawking Yellow-legged hornet *Vespa velutina nigrithorax* across Europe and other continents with niche models. *Biological Conservation* 2011;144:2142-50.
19. Fernandez J. Distribution of vespidae species in Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:319-24.
20. Avila ML, Inca M, Iranda A, et al. Reacciones alergicas a vespidae II. Estudio de la distribucion de las sensibilidades y reactividades cruzadas de los vespidae frecuentemente encontradas en Espana. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1989;103-10.
21. Blasco Gil RM, Monzón Muñoz FJ. Aspectos clinicopatológicos del emponzoñamiento por artrópodos venenosos en la Península Ibérica. *FMC* 1998;5:422-39.
22. Tankersley MS. The stinging impact of the imported fire ant. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:354-9.
23. Caplan EL, Ford JL, Young PF, Ownby DR. Fire ants represent an important risk for anaphylaxis among residents of an endemic region. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1274-7.
24. Thong BY, Leong KP, Chng HH. Insect venom hypersensitivity: experience in a clinical immunology/allergy service in Singapore. *Singapore Med J* 2005;46:535-9.
25. Cho YS, Lee YM, Lee CK, et al. Prevalence of *pachycondyla chinensis* venom allergy in an ant-infested area in Korea. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:54-7.
26. McGain F, Winkel KD. Ant sting mortality in Australia. *Toxicon* 2002;40:1095-100.
27. Piguet B, Bolgert M. Reaction cutanée retardée aux morsures de fourmis rouges (*Formica rufa*). *Sem Hop* 1970;46:817-22.
28. Weber RW. Cross-reactivity of plant and animal allergens. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;21:153-202.
29. Pesek RD, Lockey RF. Management of insect sting hypersensitivity: an update. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:129-37.
30. King TP, Spangfort MD. Structure and biology of stinging insect venom allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:99-106.
31. Kettner A, Hughes GJ, Frutiger S, et al. Api m 6: a new bee venom allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:914-20.
32. Mingomataj E, Ohri D, Dhimitri V, et al. Hymenoptera sting anaphylactic reactions in the Mediterranean population of Albania. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:272-7.
33. Habermann E. Bee and wasp venoms. *Science* 1972;177:314-22.

34. Owen MD, Pfaff LA, Reisman RE, Wypych J. Phospholipase A2 in venom extracts from honey bees (*Apis mellifera* L.) of different ages. *Toxicon* 1990;28:813-20.
35. Francese S, Lambardi D, Mastrobuoni G, et al. Detection of honeybee venom in envenomed tissues by direct MALDI MSI. *J Am Soc Mass Spectrom* 2009;20:112-23.
36. Markovic-Housley Z, Miglierini G, Soldatova L, et al. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure* 2000;8:1025-35.
37. Muller UR. Recombinant Hymenoptera venom allergens. *Allergy* 2002;57:570-6.
38. Paull BR, Yunginger JW, Gleich GJ. Melittin: an allergen of honeybee venom. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:334-8.
39. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom. XXVII: bumblebee venom allergy and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:812-21.
40. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984;52:276-8.
41. King TP, Kochoumian L, Joslyn A. Wasp venom proteins: phospholipase A1 and B. *Arch Biochem Biophys* 1984;230:1-12.
42. Wypych JI, Abeyounis CJ, Reisman RE. Analysis of differing patterns of cross-reactivity of honeybee and yellow jacket venom-specific IgE: use of purified venom fractions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;89:60-6.
43. Muller U, Schmid-Grendelmeier P, Hausmann O, Helbling A. IgE to recombinant allergens Api m 1, Ves v 1, and Ves v 5 distinguish double sensitization from crossreaction in venom allergy. *Allergy* 2012;67:1069-73.
44. Muller UR. Insect venoms. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:141-56.
45. Hoffman DR. Hymenoptera venom allergens. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:109-28.
46. Hoffman DR. Hymenoptera venoms: composition, standardization, stability. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* 2003;37-53.
47. Hemmer W. Cross reactivity in venom allergy: clinical relevance. *The European Academy Allergy Monographs* 2010;35-9.
48. Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:831-5.
49. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Dillon KA. Biochemical variability of venoms from individual European and Africanized honeybees (*Apis mellifera*). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:59-65.
50. Muller U. Insect sting allergy-clinical aspects, diagnosis and therapy. *Wien Med Wochenschr* 1989;139:150-6.
51. Edery H, Ishay J, Gitter S, Joshua H. Venoms of Vespidae. In: Bettinis, editor. *Arthropod venoms*. Berlin, New York, USA: Springer Verlag, 1978;691-777.

52. Schmid-Grendelmeier P, Lundberg M, Wuthrich B. Anaphylaxis due to a red harvest ant bite. *Allergy* 1997;52:230-1.
53. Mauss V. Bionomics and defensive behaviour of bees and diplopterous wasps (Hymenoptera, Apidae, Vespidae) causing venom allergies in Germany. *Hautarzt* 2008;59:184, 186-4, 193.
54. Blanca M, Miranda A, Garcia J, et al. Distribution of the sensitivity to vespids in south Europe. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:170.
55. Navarro LA, Pelaez A, de la Torre F, et al. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:134-41.
56. Bucher C, Korner P, Wuthrich B. Allergy to bumblebee venom. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:361-5.
57. Miranda A, Ávila MJ, García J, Terrados S, Carmona MJ, Vega JM, et al. Estudio de los vespídos de la península Ibérica. Relevancia antigénica y alérgica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1989;4:57-66.
58. Perez-Pimiento AJ, Gonzalez-Sanchez LA, Prieto-Lastra L, et al. [Anaphylaxis to hymenoptera sting: study of 113 patients]. *Med Clin (Barc)* 2005;125:417-20.
59. Perez Pimiento AJ, Vasquez Bautista AA, Prieto LL, et al. Hypersensitivity to *Vespula* and *Polistes*: can we tell the primary sensitization from the clinical history? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:225-7.
60. Armisen M, Vidal C, López-Caballo C, Purriños MJ, Fernández-Ovide E, Piñeiro J. Alergia a veneno de himenópteros: epidemiología del área sanitaria de Santiago de Compostela. *Alergol Inmunol Clin* 2001;16:213-6.
61. García B.E, Echechipía S, Olaguibel JM, Rodríguez A, Quirce S, Lizaso MT, Tabar AI. Sensibilización y reactividad cruzada en la alergia a vespídos en Navarra. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1997;12:218-22.
62. Blanca M, Garcia F, Miranda A, et al. Determination of IgE antibodies to *Polistes dominulus*, *Vespula germanica* and *Vespa crabro* in sera of patients allergic to vespids. *Allergy* 1991;46:109-14.
63. Bousquet J, Muller UR, Dreborg S, et al. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper of the Working Group on Immunotherapy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1987;42:401-13.
64. Rueff F, Przybilla B, Muller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1996;51:216-25.
65. Antonicelli L, Bilo MB, Napoli G, et al. European hornet (*Vespa crabro*) sting: a new risk factor for life-threatening reaction in hymenoptera allergic patients? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:199-203.

66. Sanchez F, Blanca M, Fernandez J, et al. Comparative study between European and American species of *Polistes* using sera from European sensitized subjects. *Clin Exp Allergy* 1995;25:281-7.
67. Guiglia D. The social Vespids (Hymenoptera Vespidae) of western and Northern Europe. París: 1972.
68. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, et al. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1069-74.
69. Blanca M, Miranda A, Fernandez J, et al. Allergic reactions to vespids: comparison of sensitivities to two species in a Mediterranean area. *Clin Allergy* 1988;18:21-7.
70. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:341-6.
71. Stuckey M, Cobain T, Sears M, et al. Bee venom hypersensitivity in Busselton. *Lancet* 1982;2:41.
72. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989;262:240-4.
73. Settipane GA, Boyd GK. Prevalence of bee sting allergy in 4,992 boy scouts. *Acta Allergol* 1970;25:286-91.
74. Abrishami MA, Boyd GK, Settipane GA. Prevalence of bee sting allergy in 2,010 girl scouts. *Acta Allergol* 1971;26:117-20.
75. Loge JP. Insect-sting allergy: questionnaire study of 2,606 cases. *Jama* 1965;193:115-20.
76. Chafee FH. The prevalence of bee sting allergy in an allergic population. *Acta Allergol* 1970;25:292-3.
77. Bilo BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:330-7.
78. Muller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:343-7.
79. Settipane GA, Boyd GK. Natural history of insect sting allergy: the Rhode Island experience. *Allergy Proc* 1989;10:109-13.
80. Grigoreas C, Galatas ID, Kiamouris C, Papaioannou D. Insect-venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997;52:51-7.
81. Munstedt K, Hellner M, Winter D, von GR. Allergy to bee venom in beekeepers in Germany. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18:100-5.
82. Bjornsson E, Janson C, Plaschke P, et al. Venom allergy in adult Swedes: a population study. *Allergy* 1995;50:800-5.
83. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1010-5.

84. Incorvaia C, Senna G, Mauro M, et al. Prevalence of allergic reactions to Hymenoptera stings in northern Italy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:372-4.
85. Nittner-Marszalska M, Liebhart J, Liebhart E, et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and its immunological markers current in adults in Poland. *Med Sci Monit* 2004;10:CR324-CR329.
86. Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in Eastern Spain. *Clin Exp Allergy* 2005;35:179-85.
87. Settupane GA, Newstead GJ, Boyd GK. Frequency of Hymenoptera allergy in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50:146-50.
88. Settupane GA, Chafee FH, Klein DE, et al. Anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in asthmatic patients. *Clin Allergy* 1980;10:659-65.
89. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:370-81.
90. Arias CA, Monsivais TG, Gallardo MG, et al. Prevalence of hymenoptera sting allergy in veterinary medicine students from Monterey, Nuevo Leon, Mexico. *Rev Alerg Mex* 2007;54:77-81.
91. Przybilla B, Ring J, Grieshammer B. Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1991;46:570-6.
92. Celikel S, Karakaya G, Yurtsever N, et al. Bee and bee products allergy in Turkish beekeepers: determination of risk factors for systemic reactions. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34:180-4.
93. Demain JG, Minaei AA, Tracy JM. Anaphylaxis and insect allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:318-22.
94. Schafer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 1996;51:372-7.
95. Herbert FA, Salkie ML. Sensitivity to hymenoptera in adult males. *Ann Allergy* 1982;48:12-3.
96. Charpin D, Vervloet D, Haddi E, et al. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. *Allergy Proc* 1990;11:29-32.
97. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Insect sting allergy with negative venom skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:897-901.
98. Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:259-64.
99. Bernedo N, Anda M, González I, Fernández E, Audicana M, Muñoz D. Revisión de anafilaxia, 1994-1999. *Alergol Inmunol Clin* 2001;16:178-96.



100. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004;34:285-90.
101. Yang MS, Lee SH, Kim TW, et al. Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:31-6.
102. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, et al. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60:443-51.
103. Johansson B, Eriksson A, Ornehult L. Human fatalities caused by wasp and bee stings in Sweden. *Int J Legal Med* 1991;104:99-103.
104. Harvey P, Sperber S, Kette F, et al. Bee-sting mortality in Australia. *Med J Aust* 1984;140:209-11.
105. McGain F, Harrison J, Winkel KD. Wasp sting mortality in Australia. *Med J Aust* 2000;173:198-200.
106. Navarro LA, Pelaez A. Epidemiología de las muertes por picaduras de insectos himenópteros en España. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1998;12:218-22.
107. Schwartz HJ, Squillace DL, Sher TH, et al. Studies in stinging insect hypersensitivity: postmortem demonstration of antivenom IgE antibody in possible sting-related sudden death. *Am J Clin Pathol* 1986;85:607-10.
108. Fernandez J, Rodes F, Marti J, Blanca M. Wasp sting anaphylaxis as a cause of death: a case report. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1992;20:40-1.
109. Sasvary T, Muller U. Fatalities from insect stings in Switzerland 1978 to 1987. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:1887-94.
110. Mosbech H. Anaphylaxis to insect venom. *Novartis Found Symp* 2004;257:177-88.
111. Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. *Allergy* 1983;38:195-200.
112. Muller UR. Hymenoptera venom anaphylaxis and cardiovascular disease. *Hautarzt* 2008;59:206, 208-6, 211.
113. Prado M, Quiros D, Lomonte B. Mortality due to Hymenoptera stings in Costa Rica, 1985-2006. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25:389-93.
114. Light WC. Insect sting fatality 9 years after venom treatment (venom allergy, fatality). *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:925.
115. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, et al. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153-4.
116. Shen Y, Li L, Grant J, et al. Anaphylactic deaths in Maryland (United States) and Shanghai (China): a review of forensic autopsy cases from 2004 to 2006. *Forensic Sci Int* 2009;186:1-5.
117. Peters GA, Karnes WE, Bastron JA. Near-fatal and fatal anaphylactic reactions to insect sting. *Ann Allergy* 1978;41:268-73.

118. Bresolin NL, Carvalho LC, Goes EC, et al. Acute renal failure following massive attack by Africanized bee stings. *Pediatr Nephrol* 2002;17:625-7.
119. Hoffman DR. Fatal reactions to hymenoptera stings. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:123-7.
120. Schwartz HJ, Sutheimer C, Gauerke MB, Yunginger JW. Hymenoptera venom-specific IgE antibodies in post-mortem sera from victims of sudden, unexpected death. *Clin Allergy* 1988;18:461-8.
121. Kampelmacher MJ, van der Zwan JC. Provocation test with a living insect as a diagnostic tool in systemic reactions to bee and wasp venom: a prospective study with emphasis on the clinical aspects. *Clin Allergy* 1987;17:317-27.
122. Settipane GA, Chafee FH. Natural history of allergy to Hymenoptera. *Clin Allergy* 1979;9:385-90.
123. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1467-76.
124. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:494-8.
125. Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, et al. Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr* 1983;102:361-5.
126. Engel T, Heinig JH, Weeke ER. Prognosis of patients reacting with urticaria to insect sting. Results of an in-hospital sting challenge. *Allergy* 1988;43:289-93.
127. Schuberth KC, Graft DF, Sobotka AK. Do all children with insect allergy need venom therapy? *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:140-6.
128. Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-47.
129. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, et al. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-70.
130. van der Zwan JC, van der Linden PW. Anaphylactic reactions to bee or wasp sting: results of 308 insect sting provocations. *Med Wochenschr.* 121, 63. 1991.
131. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, et al. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:760-6.
132. Perez Pimiento AJ, Prieto LL, Rodriguez Cabrerros MI, et al. Systemic reactions to wasp sting: is the clinical pattern related to age, sex and atopy? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:10-4.
133. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:335-9.
134. Pucci S, Antonicelli L, Bilo MB, et al. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994;49:894-6.

135. Woermann U. Untersuchungen zur Naturgeschichte der Insektenstichallergie. Diss.Bern. 1985.
136. Torre-Morin F, Garcia-Robaina JC, Vazquez-Moncholi C, et al. Epidemiology of allergic reactions in beekeepers: a lower prevalence in subjects with more than 5 years exposure. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995;23:127-32.
137. Chipps BE, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, et al. Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 1980;97:177-84.
138. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 1984;104:664-8.
139. Lantner R, Reisman RE. Clinical and immunologic features and subsequent course of patients with severe insect-sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:900-6.
140. Tunon-de-Lara JM, Villanueva P, Marcos M, Taytard A. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 1992;340:908.
141. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157-61.
142. van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:151-9.
143. Blaauw PJ, Smithuis LO. The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:556-62.
144. Bucher C, Simic P, Furrer J, Wuthrich B. [Mastocytosis: an important differential diagnosis in anaphylactoid reaction to Hymenoptera sting. A case report and overview of clinical aspects, diagnosis and current therapy of mastocytosis]. *Praxis (Bern 1994)* 2000;89:411-8.
145. Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Muller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:11-5.
146. Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C, et al. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361-2.
147. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-54.
148. Bonadonna P, Zanotti R, Muller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:347-53.

149. Perez-Pimiento A, Prieto-Lastra L, Rodriguez-Cabreros M, et al. Work-related anaphylaxis to wasp sting. *Occup Med (Lond)* 2007;57:602-4.
150. Annala IT, Annala PA, Morsky P. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:473-7.
151. Ciszowski K, Mietka-Ciszowska A. [Hymenoptera stings]. *Przegl Lek* 2007;64:282-9.
152. Pelaez A, Hernandez A. Alergia a picaduras de himenópteros. Tomo VIII. *Alergología Clínica V*. In: Lazan 5 S.A.de Ediciones, ed. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Madrid: 1992:415.
153. Case RL, Altman LC, VanArsdel PP, Jr. Role of cell-mediated immunity in Hymenoptera allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:399-405.
154. Abrecht I, Eichler G, Muller U, Hoigne R. On the significance of severe local reactions to Hymenoptera stings. *Clin Allergy* 1980;10:675-82.
155. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3:331-3.
156. Barnard JH. Allergic and pathologic findings in fifty insect-sting fatalities. *J Allergy* 1967;40:107-14.
157. Giltay EJ, Berendsen HH. Pneumothorax following insect sting anaphylaxis. *Allergy* 2002;57:270-1.
158. Lam SM. Acute pulmonary hemorrhage following a honeybee sting: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 1998;31:133-6.
159. Rezik S, Andrieu S, Aboukhouidir F, et al. ST elevation myocardial infarction with no structural lesions after a wasp sting. *J Emerg Med* 2012;42:e73-e75.
160. Sinkiewicz W, Sobanski P, Bartuzi Z. Allergic myocardial infarction. *Cardiol J* 2008;15:220-5.
161. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:869-86.
162. Monzon C, Miles J. Hemolytic anemia following a wasp sting. *J Pediatr* 1980;96:1039-40.
163. Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER, et al. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest* 1980;66:1072-80.
164. Reisman RE. Unusual reactions to insect stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:355-8.
165. Light WC, Reisman RE, Shimizu M, Arbesman CE. Unusual reactions following insect stings. Clinical features and immunologic analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:391-7.
166. Fitzgerald KT, Flood AA. Hymenoptera stings. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006;21:194-204.

167. Maillo M, Gattolin G, González Broin M, Busaniche H. Características de la alergia a insectos en una región de Santa Fe. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2003;34(4):109-112.
168. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, et al. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-49.
169. Hamilton RG, Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Case report of venom immunotherapy for a patient with large local reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:134-7.
170. Obispo T. Nuevos conceptos en la fabricación de extractos de veneno de himenópteros. *Alergol Inmunol Clin* 2002;17:215-20.
171. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Lichtenstein LM. Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with Hymenoptera venoms. *Ann Intern Med* 1976;85:56-9.
172. Patrizzi R, Muller U, Yman L, Hoigne R. Comparison of skin tests and RAST for the diagnosis of bee sting allergy. *Allergy* 1979;34:249-56.
173. Meriney D, Nall T, Wallace D, et al. Comparison of venom and whole-body rast and intradermal testing in vespidae-sensitive patients. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1980;62:442-52.
174. Wuthrich B, Wick H, Crass B, Wyss S. Diagnosis of hymenoptera sting hypersensitivity. A comparison between case history, skin test results and specific IgE (RAST) with venom extracts (author's transl). *Schweiz Rundsch Med Prax* 1981;70:934-43.
175. Georgitis JW, Reisman RE. Venom skin tests in insect-allergic and insect-nonallergic populations. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:803-7.
176. Dios Martín Benito de. Hipersensibilidad a veneno de himenópteros: estudio inmunológico. Tesis. 1989. Universidad de Salamanca.
177. Volcheck GW. Hymenoptera (apidae and vespidae) allergy: update in diagnosis and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:46-50.
178. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, et al. Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. *Clin Exp Allergy* 2004;34:460-9.
179. Corallino M, Nico A, Kourtis G, et al. Skin testing technique and precision in stinging insect allergy. *J Clin Nurs* 2007;16:1256-64.
180. Sturm GJ, Heinemann A, Schuster C, et al. Influence of total IgE levels on the severity of sting reactions in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2007;62:884-9.
181. King TP, Lu G, Gonzalez M, et al. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase: sequence similarity and antigenic cross-reactivity with their hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:588-600.

182. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, et al. Antibody binding to venom carbohydrates is a frequent cause for double positivity to honeybee and yellow jacket venom in patients with stinging-insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1045-52.
183. Hamilton RG, Wisenauer JA, Golden DB, et al. Selection of Hymenoptera venoms for immunotherapy on the basis of patient's IgE antibody cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:651-9.
184. Mosbech H, Christensen J, Dirksen A, Soborg M. Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: a three-year follow-up study. *Clin Allergy* 1986;16:433-40.
185. Annala I, Hurme M, Miettinen A, et al. Lymphocyte subpopulations, cytokine release and specific immunoglobulin G in reactive and nonreactive beekeepers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:109-14.
186. Ruëff F WSPB. Change of the serum concentration of Hymenoptera venom specific IgE antibodies after a systemic sting reaction – a possible diagnostic tool? *Allergy* 2003;58(Suppl. 74):99.
187. Muller U, Helbling A, Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 1989;44:412-8.
188. Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ. Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy* 1993;23:647-60.
189. Kontou-Fili K. IgE negative venom anaphylaxis. In: Bonifazi F BMAL, ed. *Insect Allergy*, up to date 2000. Napoles: JGC srl: 2002:45-58.
190. Selcow JE, Mendelson LM, Rosen JP. Anaphylactic reactions in skin test-negative patients. *J Allergy Clin Immunol* 1980;65:400.
191. Golden DB, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:495-8.
192. Przybilla B, Ring J, Wielgosch J. The basophilic histamine liberation test as a diagnostic method in Hymenoptera venom allergy. *Hautarzt* 1988;39:662-70.
193. Engel T, Heinig JH, Weeke ER, et al. Basophil histamine release in insect venom allergy. *Allergy* 1988;43:132-8.
194. Santos MC, Carlos ML, Pedro E, Carlos AG. Laboratory diagnosis of hymenoptera venom allergy: comparative study between specific IgE, western blot and allergen leukocyte stimulation (CAST). *Allerg Immunol (Paris)* 2002;34:6-9.
195. Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet M, et al. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1166-71.
196. Peternelj A, Silar M, Bajrovic N, et al. Diagnostic value of the basophil activation test in evaluating Hymenoptera venom sensitization. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:344-8.

197. Hamilton RG. Diagnostic methods for insect sting allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:297-306.
198. Sturm G, Kranzelbinder B, Schuster C. Correlation of the basophil activation test (BAT) and routine diagnostic tools with the outcome of sting challenges in asymptotically sensitised subjects to hymenoptera venom. *Allergy* 2009;64(Suppl.90):39.
199. Haeberli G, Bronnimann M, Hunziker T, Muller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216-20.
200. Miranda Paez A. Test de picadura de himenópteros: rentabilidad. *Alergol Inmunol Clin* 2000;15 (Extraordinario Núm. 2):204-6.
201. Sánchez I, Subiza J. Diagnóstico y manejo de la alergia al veneno de Himenópteros. *Salud Rural* 2004;21 (5):37-45.
202. Nevot Falcó S, Guilarte Clavero M. Hipersensibilidad a veneno de himenópteros. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2003:119-260.
203. van Halteren HK, van der Linden PW, Burgers JA, Bartelink AK. Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:767-70.
204. Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, et al. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:431-6.
205. Butterfield JH, Kao PC, Klee GC, Yocum MW. Aspirin idiosyncrasy in systemic mast cell disease: a new look at mediator release during aspirin desensitization. *Mayo Clin Proc* 1995;70:481-7.
206. Muller UR, Horat W, Wuthrich B, et al. Anaphylaxis after Hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:685-9.
207. Metcalfe DD. Mastocytosis Syndromes. En Adkinson N F, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. In: Middleton's Allergy, Louis: Mosby-Year Book I, eds. 2003:1523.
208. Sperr WR, Horny HP, Valent P. Spectrum of associated clonal hematologic non-mast cell lineage disorders occurring in patients with systemic mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:140-2.
209. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027-32.
210. Palomo S, Ávila M, Miranda A. Distribución de los vespídos *Polistes gallicus* y *Vespula germanica* en un punto de recogida. Coexistencia de ambas especies. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1988;3:68.
211. Miranda A, Blanca M, Fernandez J. Comparison of the sensitivity between the three common vespids found in Europe. *Allergy J Clin Immunol* 1988;81:170.

212. Miranda A, Fernandez J, Vega J. Lack of diagnosis in patients with severe systemic reactions to hymenoptera stings. *Allergy & Clinical Immunology International* 2003;Suppl 1:12-22.
213. Visscher PK, Vetter RS, Camazine S. Removing bee stings. *Lancet* 1996;348:301-2.
214. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-8.
215. Bautista E, Simons FE, Simons KJ, et al. Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:151-64.
216. Wessel F. Portable emergency kits prescribed for patients allergic to hymenoptera venoms. *Allerg Immunol (Paris)* 1996;28:282-7.
217. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:871-3.
218. Gu X, Simons FE, Simons KJ. Epinephrine absorption after different routes of administration in an animal model. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:401-5.
219. Muller U, Mosbech H, Aberer W, et al. Adrenaline for emergency kits. *Allergy* 1995;50:783-7.
220. Bilo BM, Bonifazi F. Hymenoptera venom immunotherapy. *Immunotherapy* 2011;3:229-46.
221. Passalacqua G, Compalati E, Canonica GW. Advances in allergen-specific immunotherapy. *Curr Drug Targets* 2009;10:1255-62.
222. Fernandez J, Soriano V. Inmunoterapia con veneno de himenópteros. *Alergol Inmunol Clin* 2000;15:357-65.
223. Cohen SG, Bianchine PJ. Hymenoptera, hypersensitivity, and history: a prologue to current day concepts and practices in the diagnosis, treatment, and prevention of insect sting allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:198-217.
224. Mueller HL. Further experiences with severe allergic reactions to insect stings. *N Engl J Med* 1959;261:374-7.
225. Mueller HL, Schmid WH, Rubinsztain R. Stinging-insect hypersensitivity: a 20-year study of immunologic treatment. *Pediatrics* 1975;55:530-3.
226. Kemeny DM, Lessof MH, Patel S, et al. IgG and IgE antibodies after immunotherapy with bee and wasp venom. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;88:247-9.
227. Akdis CA, Akdis M, Blesken T, et al. Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 in vitro. *J Clin Invest* 1996;98:1676-83.
228. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, et al. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98-106.



229. Akdis CA, Blesken T, Wymann D, et al. Differential regulation of human T cell cytokine patterns and IgE and IgG4 responses by conformational antigen variants. *Eur J Immunol* 1998;28:914-25.
230. Akdis CA, Blaser K. IL-10-induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: two key steps in specific immunotherapy. *FASEB J* 1999;13:603-9.
231. Muller U, Akdis CA, Fricker M, et al. Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:747-54.
232. Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, et al. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol* 1995;154:4187-94.
233. Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, et al. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997;27:1131-9.
234. Marcotte GV, Braun CM, Norman PS, et al. Effects of peptide therapy on ex vivo T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:506-13.
235. McHugh SM, Deighton J, Stewart AG, et al. Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1995;25:828-38.
236. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
237. del PG, de CM, Almerigogna F, et al. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol* 1993;150:353-60.
238. Jutel M, Skrbic D, Pichler WJ, Muller UR. Ultra rush bee venom immunotherapy does not reduce cutaneous weal responses to bee venom and codeine phosphate. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1205-10.
239. Thurnheer U, Muller U, Stoller R, et al. Venom immunotherapy in hymenoptera sting allergy. Comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment. *Allergy* 1983;38:465-75.
240. Golden DB, Lawrence ID, Hamilton RH, et al. Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:386-93.
241. Soriano G, V. Historia natural de la alergia por picadura de himenóptero en una población rural del área del Mediterráneo. 1996. Universidad de Alicante.
242. Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:S16-S21.

243. Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, et al. An epidemiologic study of insect allergy in children. I. Characteristics of the disease. *J Pediatr* 1982;100:546-51.
244. Parker JL, Santrach PJ, Dahlberg MJ, Yunginger JW. Evaluation of Hymenoptera-sting sensitivity with deliberate sting challenges: inadequacy of present diagnostic methods. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:200-7.
245. Reisman RE, Dvorin DJ, Randolph CC, Georgitis JW. Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:735-40.
246. Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:709-12.
247. Bousquet J, Menardo JL, Aznar R, et al. Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:332-40.
248. Gonzalez de OD, Alvarez-Twose I, Esteban-Lopez MI, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:519-26.
249. Hoffman DR. Allergens in hymenoptera venom. VI. Cross reactivity of human IgE antibodies to the three vespid venoms and between vespid and paper wasp venoms. *Ann Allergy* 1981;46:304-9.
250. Reisman RE, Wypych JI, Mueller UR, Grant JA. Comparison of the allergenicity and antigenicity of *Polistes* venom and other vespid venoms. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:281-7.
251. Erzen R, Bajrovic N, Music E, et al. Efficiency of wasp venom specific immunotherapy in patients with allergic reactions it European hornet sting. *Allergy* 2009;64 (Suppl. 90):457.
252. Reisman RE, Muller UR, Wypych JI, Lazell MI. Studies of coexisting honeybee and vespid-venom sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:246-52.
253. Straumann F, Bucher C, Wuthrich B. Double sensitization to honeybee and wasp venom: immunotherapy with one or with both venoms? Value of FEIA inhibition for the identification of the cross-reacting ige antibodies in double-sensitized patients to honeybee and wasp venom. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:268-74.
254. Kochuyt AM, Van HE, Stevens EA. Occupational allergy to bumble bee venom. *Clin Exp Allergy* 1993;23:190-5.
255. Cruz S, Vega A, Fernandez S, et al. Report from the Hymenoptera Committee of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology: immunotherapy with bumblebee venom. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:377-8.
256. Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to hymenoptera sting. *N Engl J Med* 1974;290:1223-7.

257. Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529-35.
258. Golden DB, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980;92:620-4.
259. Ramirez DA, Londono S, Evans R, III. Adverse reactions to venom immunotherapy. *Ann Allergy* 1981;47:435-9.
260. Tarhini H, Knani J, Michel FB, Bousquet J. Safety of venom immunotherapy administered by a cluster schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1198-9.
261. Yunginger JW, Paull BR, Jones RT, Santrach PJ. Rush venom immunotherapy program for honeybee sting sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:340-7.
262. Bousquet J, Fontez A, Aznar R, et al. Combination of passive and active immunization in honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:947-54.
263. Muller UR, Morris T, Bischof M, et al. Combined active and passive immunotherapy in honeybee-sting allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:115-22.
264. Gillman SA, Cummins LH, Kozak PP, Jr., Hoffman DR. Venom immunotherapy: comparison of "rush" vs "conventional" schedules. *Ann Allergy* 1980;45:351-4.
265. Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy* 1997;52:94-6.
266. Michils A, Baldassarre S, Ledent C, et al. Early effect of ultrarush venom immunotherapy on the IgG antibody response. *Allergy* 2000;55:455-62.
267. van der Zwan JC, Flinterman J, Jankowski IG, Kerckhaert JA. Hyposensitisation to wasp venom in six hours. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:1329-31.
268. Bernstein JA, Kagen SL, Bernstein DI, Bernstein IL. Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994;73:423-8.
269. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993;23:226-30.
270. van dB, X, Ledent C, Mairesse M. Accelerated desensitization for hymenoptera venom allergy in 30 hours: efficacy and safety in 150 cases. *Rev Med Brux* 1997;18:120-4.
271. Brehler R, Wolf H, Kutting B, et al. Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1231-5.
272. Steiss JO, Jodicke B, Lindemann H. A modified ultrarush insect venom immunotherapy protocol for children. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:148-50.
273. Golden DB. Practical considerations in venom immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 1997;18:79-83.

274. Gadde J, Sobotka A, Valentine M, et al. Intervals of six and eight weeks in maintenance venom immunotherapy. *Ann Allergy* 1985;54:348.
275. Bousquet J, Menardo JL, Velasquez G, Michel FB. Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy* 1988;61:63-8.
276. Muller U, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48:36-46.
277. Gorska L, Chelminska M, Kuziemski K, et al. Analysis of safety, risk factors and pretreatment methods during rush hymenoptera venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:241-5.
278. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, et al. The Hymenoptera venom study. III: Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:775-80.
279. Jutel M, Watanabe T, Klunker S, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001;413:420-5.
280. Muller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:81-6.
281. Muller UR. New developments in the diagnosis and treatment of hymenoptera venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:447-53.
282. Graft DF. Maintenance venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:359-62.
283. Reisman RE. Stinging insect allergy. *Med Clin North Am* 1992;76:883-94.
284. Adamic K, Zidarn M, Bajrovic N, et al. The local and systemic side-effects of venom and inhaled-allergen subcutaneous immunotherapy. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:357-60.
285. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:298-305.
286. Mingomataj E, Priftanji A, Qirko E, et al. Specific immunotherapy in Albanian patients with anaphylaxis to hymenoptera venoms. *BMC Dermatol* 2002;2:11.
287. Touraine F, Talayrach D, Florea O, et al. Clinical and biological surveillance after the cessation of Hymenoptera venom desensitization. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:335-9.
288. Reisman RE, Livingston A. Venom immunotherapy: 10 years of experience with administration of single venoms and 50 micrograms maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1189-95.
289. Lerch E, Muller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606-12.

290. Freeman TM. Clinical practice. Hypersensitivity to hymenoptera stings. *N Engl J Med* 2004;351:1978-84.
291. Oude Elberink JN, de Monchy JG, van der Heide S, et al. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:174-82.
292. Roesch A, Boerzsoenyi J, Babilas P, et al. Outcome survey of insect venom allergic patients with venom immunotherapy in a rural population. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:292-7.
293. Confino-Cohen R, Melamed S, Goldberg A. Debilitating beliefs, emotional distress and quality of life in patients given immunotherapy for insect sting allergy. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1626-31.
294. Urbanek R, Forster J, Kuhn W, Ziupa J. Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatr* 1985;107:367-71.
295. Muller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:702-9.
296. Golden DB, Addison BI, Gadde J, et al. Prospective observations on stopping prolonged venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:162-7.
297. Haugaard L, Norregaard OF, Dahl R. In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:699-702.
298. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:831-6.
299. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:339-48.
300. Reisman RE, Lantner R. Further observations of stopping venom immunotherapy: comparison of patients stopped because of a fall in serum venom-specific IgE to insignificant levels with patients stopped prematurely by self-choice. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:1049-54.
301. Kahan E, Ben-Moshe R, Derazne E, Tamir R. The impact of Hymenoptera venom allergy on occupational activities. *Occup Med (Lond)* 1997;47:273-6.
302. Davis KL, Kolisnyk JT, Klote MM, et al. Implications of venom hypersensitivity for a deploying soldier. *Mil Med* 2007;172:544-7.
303. Fischer J, Feidt A, Giel KE, et al. Quality-of-life in wasp venom allergy - validation of the German version of the "Vespid Allergy Quality of Life Questionnaire" (VQLQ-d). *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:379-85.
304. Copertaro A, Pucci S, Bracci M, Barbaresi M. Hymenoptera stings in forestry department agents: evaluation of risk. *Med Lav* 2006;97:676-81.

305. Shimizu T, Hori T, Tokuyama K, et al. Clinical and immunologic surveys of Hymenoptera hypersensitivity in Japanese forestry workers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:495-500.
306. Newton G, Moring K. Epidemiological review of insect sting allergy in naval aviation: current policy and real-world practices. *Mil Med* 2005;170:764-9.
307. de GH, de Graaf-in 't Veld, van Wijk RG. Allergy to bumblebee venom. I. Occupational anaphylaxis to bumblebee venom: diagnosis and treatment. *Allergy* 1995;50:581-4.
308. Barr SE. Allergy to hymenoptera stings. *JAMA* 1974;228:718-20.
309. Álvarez J. Estudio de los factores de riesgo en los trabajadores de bomberos. En: *fuego* 1998;8:21-5.
310. De Vicente Abad M<sup>a</sup> Ángeles. Análisis bibliográfico de la profesión de bombero. Servicio de estudios e investigación. Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2005.
311. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:766-74.
312. Choi BC, Pak AW. A catalog of biases in questionnaires. *Prev Chronic Dis* 2005;2:A13.
313. Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. 2001.
314. Naclerio R, Solomon W. Rhinitis and inhalant allergens. *JAMA* 1997;278:1842-8.
315. Zubeldia JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. Vol. Capítulo 42. Editorial Nerea, S. A ed. 2012:375.
316. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:182-4.
317. Graif Y, Confino-Cohen R, Goldberg A. Reproducibility of skin testing and serum venom specific IgE in Hymenoptera venom allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:24-9.
318. Charpin D, Birnbaum J, Lanteaume A, Vervloet D. Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:331-4.
319. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcan U, et al. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:408-12.
320. Incorvaia C, Mauro M, Pastorello EA. Hymenoptera stings in conscripts. *Allergy* 1997;52:680-1.

321. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998;28:834-8.
322. López Hoyos M. Estandarización de IgE específica documento consenso del comité de inmunología clínica de la seaic. *Memorias Fundación SEAIC* 2012.
323. Muller UR. Epidemiology of insect sting allergy. *Monogr Allergy* 1993;31:131-46.
324. Mari A, Iacovacci P, Afferni C, et al. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1005-11.
325. Birnbaum J, Vervloet D, Charpin D. Atopy and systemic reactions to hymenoptera stings. *Allergy Proc* 1994;15:49-52.
326. Brown H, Bernton HS. Allergy to the Hymenoptera. V. Clinical study of 400 patients. *Arch Intern Med* 1970;125:665-9.
327. Mosbech H. Insect allergy. A comparative study including case histories and immunological parameters. *Allergy* 1984;39:543-9.
328. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1371-5.
329. Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. *Clin Exp Allergy* 2009;39:883-9.







***Publicaciones, Comunicaciones  
de Investigación y Premios***

---

# 10. Publicaciones, Comunicaciones de Investigación y Premios

---

## 10.1. Publicaciones

Cabrera Beyrouiti R, Álvarez Gómez JM, Fernández Sánchez J, Marco Artal MA, Jiménez Rodríguez DN. Shock anafiláctico por la picadura de una abeja a un bombero, mientras retiraba una colmena. Revista de la Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo. Vol 5, No 4 (2010).

## 10.2. Comunicaciones de Investigación

Soriano Gomis V; Cabrera Beyrouiti R; Fernández Sánchez J. Epidemiología de la alergia por picadura de himenópteros. J Investig Allergol Clin Immunology. 2013;23 - Supplement, pp. 1 -6. ISSN 1018-9068. Simposio Internacional de Alergia a Himenópteros, celebrado en Granada los días 24-26 de Octubre de 2013.

Cabrera Beyrouiti R, Fernández Sánchez J, Gonzalo Pedraza R. Hymenoptera venom allergy in the fire brigade of Valencia, Spain. XXVIII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), celebrado en Varsovia (Polonia) los días 6-10 de Junio de 2009.

Cabrera Beyrouiti R, Fernández Sánchez J, Álvarez Gómez JM, López Serrano B, Marco Artal MA. Diseño de un cuestionario para la detección de sensibilización a veneno de himenópteros en los bomberos del Ayuntamiento de Valencia. VII Congreso Español de Medicina y Enfermería del Trabajo. Sevilla, del.1 al 3 de octubre de 2009.

Cabrera Beyrouti R. Estudio descriptivo de las características clinico-epidemiológicas de la alergia al veneno de himenópteros, en el cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia. VII Congreso Español de Medicina y Enfermería del Trabajo. Sevilla, del.1 al 3 de octubre de 2009.

Cabrera Beyrouti R, Iturgollen Magallón E. Shock anafiláctico por picadura de abeja en un bombero mientras retiraba una colmena. VII Congreso Español de Medicina y Enfermería del Trabajo. Sevilla, del.1 al 3 de octubre de 2009.

### **10.3. Premios**

#### **Primer premio de investigación y estudios en prevención de riesgos laborales. XI Edición**

“Modificación del protocolo específico de vigilancia de la salud para trabajadores del cuerpo de bomberos de la ciudad de Valencia, introduciendo una prueba de screening con alto valor predictivo”.

Por los doctores: Rubén Cabrera Beyrouti, Javier Fernández Sánchez, Domingo Orozco Beltrán y José Manuel Álvarez Gómez.

Otorgado por el sindicato Central Sindical Independiente y de Funcionarios (CSI-F), en Valencia, a cinco de noviembre de dos mil nueve.