

Seguridad de la inmunoterapia con una pauta rápida con veneno de himenópteros

L. Sánchez-Morillas, M. Reaño Martos, M. Rodríguez Mosquera, A. Iglesias Cadarso y A.R. Domínguez Lázaro

Servicio de Alergología. Clínica Puerta de Hierro. San Martín de Porres. Madrid. España.

RESUMEN

Objetivos: El estudio pretende determinar la incidencia de reacciones adversas asociada a la administración de inmunoterapia con veneno de himenópteros mediante una pauta de iniciación rápida.

Material y métodos: Entre 1998 y 2003 realizamos un estudio, consistente en administrar a 48 pacientes tratamiento hiposensibilizante con veneno de avispa o abeja utilizando un protocolo diseñado por nosotros con una pauta rápida (3 días).

Resultados: No obtuvimos reacciones adversas graves en ninguno de los pacientes. Dos de los 48 pacientes presentaron reacciones sistémicas leves (urticaria) al tercer día del tratamiento. Ambos pacientes fueron tratados con antihistamínicos intravenosos. Doce de los pacientes presentaron reacciones locales en el lugar de la inyección.

Conclusión: El estudio confirma que la pauta rápida empleada es segura y podría ser de elección en pacientes donde fuera necesario conseguir una protección rápida.

Palabras claves: Himenóptero. Inmunoterapia. Pauta rápida. Seguridad. Tolerancia.

Safety of rush immunotherapy with hymenoptera venom

ABSTRACT

Objetives: To determine the incidence and nature of adverse events associated with the induction of rush Hymenoptera venom immunotherapy.

Material and methods: Between 1998 and 2003, we administered venom immunotherapy to 48 patients allergic to bee or wasp venom, by means of a rush immunotherapy protocol (3 days).

Results: We observed no severe adverse reactions in any patients. 12 patients developed only local reactions at the site of injections that did not required any pharmacological treatment. Two patients experienced mild systemic reactions consisting of diffuse urticaria on day 3. Both adverse reactions were treated with intravenous antihistamines.

Conclusions: Our experience confirms that rapid venom immunotherapy is safe and should be considered in every case especially for patients during the stinging insect season when a rapid protection is required.

Key words: Hymenoptera. Venom. Rush immunotherapy. Safety. Tolerance.

Correspondencia:

L. Sánchez Morillas
Servicio de Alergia. Clínica Puerta de Hierro
San Martín de Porres, 4
28035 Madrid. Spain
E-mail: lsanchezmorillas@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las reacciones sistémicas por sensibilización a veneno de himenópteros ocurren en un 0,8-5 % de la población¹. Los insectos que con mayor frecuen-

cia causan este tipo de reacciones en España son la abeja (*Apis mellifera*) y la avispa (*Véspula* spp y *Polistes* spp)².

La inmunoterapia con veneno de himenópteros es la única herramienta útil para el tratamiento etiológico de la anafilaxia por sensibilización a veneno de himenópteros resultando eficaz en el 83-96 % de los pacientes con anafilaxia tras la picadura de un insecto^{2,3}.

La principal indicación para recibir un tratamiento hiposensibilizante es la presencia de una reacción sistémica producida por un mecanismo inmunológico demostrado mediante pruebas cutáneas y determinación de IgE específica. Por el contrario, las reacciones locales o los pacientes en los que no se ha demostrado un mecanismo inmunológico no son candidatos a recibir este tratamiento¹.

El primer extracto comercial apareció en 1979 y desde entonces las indicaciones y el tratamiento con este tipo de extractos se han ido modificando⁴. La fase de iniciación de la inmunoterapia con veneno puede hacerse siguiendo diferentes pautas: convencional (se administran dosis crecientes del extracto llegando a dosis de mantenimiento en 12-16 semanas), rápida (se administra la iniciación en varios días), ultrarrápida (iniciación en varias horas) y agrupada (varias dosis crecientes cada 15-30 minutos a intervalos semanales alcanzando el mantenimiento en aproximadamente 6 semanas)⁴⁻⁸. La dosis de mantenimiento aceptada por la mayoría de los autores es de 100 µg^{7,9,10}, aunque Reisman et al¹¹ publicaron que dosis de mantenimiento de 50 µg son suficientes para proteger al paciente. En nuestro servicio, los pacientes habitualmente reciben una pauta de iniciación rápida con veneno de himenópteros llegando a dosis de mantenimiento en 3 días.

La eficacia de las diferentes pautas rápidas con veneno de himenópteros está bien establecida¹²⁻¹⁵. No obstante, algunos autores han descrito efectos adversos incluso reacciones anafilácticas con estas pautas^{7,11,16,17}.

La elección del extracto que se va a administrar durante el tratamiento puede ser sencilla si el paciente es monosensible o conoce el insecto que le ha picado, aunque esto no es lo más frecuente; habitualmente, el paciente está polisensibilizado y no conoce el insecto que le ha picado, lo que dificulta la elección del extracto².

Hemos realizado un estudio retrospectivo de los casos de pacientes con sensibilización a veneno de himenópteros que han recibido una pauta de iniciación rápida para determinar la incidencia de efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre 1998 y 2003 se realizaron en nuestro Servicio 48 tratamientos de iniciación con veneno de himenópteros a 26 varones y 22 mujeres con una media de edad de 35 años y un total de dosis administradas de 627. El diagnóstico se había realizado mediante anamnesis (tabla I), pruebas cutáneas (*prick* e intradermorreacción) (Pharmalgen diagnóstico, ALK-Abelló, Madrid, España) y determinación de Ig E específica (CAP-Pharmacia, Uppsala, Suecia) frente a veneno de *Apis mellifera*, *Polistes* spp y *Véspula* spp, de acuerdo con las recomendaciones de la Academia Europea de Alergología e Inmunología. Los extractos que se emplearon para el tratamiento fueron Allergovac soluble® (Bial-Aristegui, Bilbao, España) y el número de pacientes tratados con cada veneno fue: *Véspula* spp 17, *Polistes* spp 7, *Apis* 12 y *Véspula* spp + *Polistes* spp 8.

La pauta rápida empleada consiste en la administración, a intervalos horarios, de dosis crecientes de veneno alcanzando dosis de mantenimiento en 3 días (tabla II). Durante esta fase el paciente permanece ingresado. Antes de comenzar el tratamiento se canaliza al paciente una vía periférica y se prepara

Tabla I

Clínica presentada por los pacientes tras la picadura

Clínica	Avispa	Abeja
Urticaria	6	2
Urticaria + Angioedema	6	2
Anafilaxia	14	8

Tabla II

Esquema de dosificación

Día	Vial	Volumen (ml)	Dosis (µg)
1	1 (1 µg/ml)	0,1	0,1
1	1 (1 µg/ml)	0,2	0,2
1	1 (1 µg/ml)	0,4	0,4
1	1 (1 µg/ml)	0,8	0,8
1	2 (10 µg/ml)	0,2	2
2	2 (10 µg/ml)	0,4	4
2	2 (10 µg/ml)	0,8	8
2	3 (100 µg/ml)	0,1	10
2	3 (100 µg/ml)	0,2	20
3	3 (100 µg/ml)	0,4	40
3	3 (100 µg/ml)	0,6	60
3	3 (100 µg/ml)	0,8	80
3	3 (100 µg/ml)	1	100

la siguiente medicación: 1 mg de epinefrina, 5 mg de dexclorfeniramina y 40 mg de metilprednisolona que se deja precargada a pie de cama para su utilización en caso de reacción.

RESULTADOS

Del total de 48 pacientes tratados, 34 de ellos no presentaron ninguna reacción adversa, Doce pacientes tuvieron reacciones locales mayores de 10 cm que se controlaron con hielo local sin requerir en ningún caso tratamiento farmacológico ni modificación de la pauta. De estos pacientes, 5 recibían inmunoterapia con veneno de *Véspula* spp, 1 con veneno de *Polistes* spp y 6 con veneno de *Apis mellifera*. 2 pacientes presentaron una reacción sistémica leve, uno de ellos con veneno de *Véspula* spp y el otro con veneno de *Apis mellifera* (tabla III).

El primer caso fue un varón de 36 años que estaba recibiendo inmunoterapia con veneno de *Véspula* spp debido a un cuadro de anafilaxia grado II (urticaria, angioedema y vómitos) tras la picadura de una avispa. Al tercer día de tratamiento a los 30 minutos de la administración de 0.8 cc (dosis 80 µg y dosis total acumulada 225.5 µg) del vial 3 (100 µg/ml) presentó prurito y urticaria generalizada sin otros síntomas que cedió con 5 mg de dexclorfeniramina cediendo el cuadro. Se decidió dejar al paciente ingresado hasta el día siguiente para repetir la dosis que toleró sin problemas, de modo que continuamos con la pauta establecida llegando a dosis de mantenimiento en 4 días.

El segundo caso fue una mujer de 17 años que estaba recibiendo inmunoterapia con veneno de *Apis mellifera* debido a un cuadro de anafilaxia grado I (urticaria) tras la picadura de una abeja. El tercer día de tratamiento tras 45 minutos de la administración de 0.6 cc (dosis 60 µg, dosis acumulada 145.5 µg) del vial 3 (100 µg/ml), presentó dos habones en espalda. Dada la levedad de los síntomas decidimos repetir la dosis a la hora apareciendo algún habón más y

eritema en pabellones auriculares. Se le administró como tratamiento 5 mg de dexclorfeniramina y al día siguiente se repitió la dosis que toleró. Se continuó con la pauta pudiendo llegar a dosis de mantenimiento en 4 días. Todos los pacientes alcanzaron la dosis de mantenimiento preestablecida de 100 µg.

DISCUSIÓN

La utilización de inmunoterapia con veneno de himenópteros para el tratamiento de pacientes con reacciones anafilácticas tras la picadura de insectos es reciente. Al principio, la mayoría de alergólogos administraban una pauta convencional con un número alto de reacciones sistémicas debido a las características del extracto utilizado¹⁸. Hace 20 años comenzaron a publicarse las primeras pautas rápidas con este tipo de extractos concluyendo que la tolerancia podría ser igual o incluso mejor que con las pautas convencionales^{7,8}.

En este estudio, administramos a 48 pacientes una pauta de iniciación rápida con veneno de himenópteros. El paciente hospitalizado de 13 dosis crecientes del extracto alcanzando la dosis de mantenimiento de 100 µg en 3 días. 12 de los 48 pacientes presentaron reacciones locales mayores de 10 cm que cedieron con la administración de frío local. 2 pacientes tuvieron urticaria sin otra sintomatología tras una de las dosis que se controló con antihistamínicos iv. Ninguno de los pacientes requirió tratamiento con corticosteroides ni con epinefrina. En ninguno de los pacientes del estudio observamos una reacción anafiláctica grave.

Hay descritas en la bibliografía diferentes pautas rápidas con este tipo de extracto^{2,4,5,9,12,19-21}. En los estudios publicados, la frecuencia de reacciones adversas es muy variable y oscila entre un 0 % y un 67 %^{2,4,8}. Estas variaciones se pueden deber a varias razones, entre ellas destacaría que no existen descripciones uniformes de los posibles efectos adversos. Por otro lado, en muchas publicaciones se describen como efectos adversos signos subjetivos que el paciente refiere como calor, ansiedad, prurito, etcétera⁵.

Brehler y et al¹⁹ realizaron un estudio con 1.055 pacientes donde se comparó la seguridad de una pauta rápida de 7-9 días con una de 3-6 días y otra de 2 días, llegando a la conclusión de que el número de reacciones se reduce al disminuir el número de dosis administradas.

Van der Zwan et al⁸ describió una pauta ultrarrápida con este tipo de extractos, administrando entre 9 y 12 dosis, según la tolerancia de los pacientes, alcanzando la dosis de mantenimiento en 6 horas. En 11 pacientes no se describe ninguna reacción sistémica.

Tabla III

Reacciones presentadas por los pacientes con la inmunoterapia en función del extracto administrado

Tipo de reacción	<i>Véspula</i> spp.	<i>Polistes</i> spp.	<i>Apis mellifera</i>	<i>Véspula + Polistes</i>
No reacción	10	11	5	8
R. Local > 10 cm	5	1	6	0
R. Sistémica	1	0	1	0

Moreno et al² realizaron un estudio retrospectivo de 70 pacientes que habían recibido una pauta rápida llegando a dosis de mantenimiento en 3 días pero no consecutivos sino separados por una semana; 4 de los pacientes presentaron cuadros de anafilaxia tras una de las dosis (3 pacientes anafilaxia grado I y 1 paciente anafilaxia grado IV), lo que supone un 6 % de reacciones. Al igual que otros autores^{4,9,18}, Moreno et al² llegan a la conclusión de que las reacciones sistémicas son más frecuentes en pacientes tratados con extracto de *Apis mellifera*. En nuestro estudio no existe una diferencia significativa de reacciones adversas entre los pacientes tratados con extracto de *Apis mellifera* frente a los tratados con extractos de *Polistes* spp o *Véspula* spp.

En conclusión, la pauta empleada en nuestro servicio se muestra como segura y cómoda alcanzándose la dosis de mantenimiento en 3 días. Este tipo de pautas podrían ser de elección en aquellos pacientes en que exista premura por alcanzar las dosis de mantenimiento (pacientes muy expuestos o épocas del año con mayor cantidad de himenópteros). Dado que las 2 únicas reacciones sistémicas que obtuvimos ocurrieron a los 30 y 45 minutos respectivamente de la última dosis administrada, podría resultar más eficiente la administración de este tipo de pautas en unidades especializadas con la dotación de un hospital de día y realizarlas de forma ambulatoria vigilando al paciente durante al menos de 2 horas desde la última dosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Müller U, Mosbech H. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy*. 1993;48:36-46.
- Moreno Aguilar C, Guerra Pasadas F. Inmunoterapia con veneno de himenópteros. Seguridad de una pauta agrupada. *Alergol Inmunol Clin*. 1999;14:315-21.
- Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:606-12.
- Westall GP, Thien FC, Czarny D, O'Hehir RE, Douglas JA. *Med J Aust*. 2001;174(5):227-30.
- Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W. Rush hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:928-33.
- Golden DBK, Valentine MD, Kagay-Sobolka A, Lichtenstein LM. Regimens of hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med*. 1980;92:620-4.
- Nataf P, Guinépain MT, Herman D. Rush-venom immunotherapy: a 3-day programme for hymenoptera sting allergy. *Clin Allergy*. 1984;14:269-75.
- Van der Zwan JC, Flinterman J, Jankowski IJ, Kerckhaert JA. Hyposensitization to wasp venom in six hours. *Br Med J*. 1983;287:1329-31.
- 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;73:428-8.
- Birnbaum J, Charpin D, Verloet D. Rapid hymenoptera venom immunotherapy. Comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:226-30.
- Reisman RE, Livingston A. 10 years of experience with administration of single venoms and 50 micrograms maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:1189-95.
- Laurent J, Smieján JM, Bloch-Morot E, Herman D. Safety of hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy*. 1997;52:94-6.
- Golden DBK, Schwartz HJ. Guidelines for venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;77:727-8.
- Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The hymenoptera venom study. Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:775-80.
- Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med*. 1991;23:1601-3.
- Bousquet J, Müller UR, Dreborg S et al. Immunotherapy with hymenoptera venoms. *Allergy*. 1987;42:401-13.
- Chabane MH, Leynadier F, Halpern GM, Dry J. Serum sickness with acquired precipitating antibodies during rush immunotherapy (2 cases). *Ann Allergy*. 1988;61:216.
- Diez Gómez ML, Quirce Gancedo S, Páramo J. Venom immunotherapy: tolerance to a 3-day protocol of rush-immunotherapy. *Allergol et Immunopathol*. 1995;23:277-84.
- Brehler R, Wolf H, Kütting B, Schnitker J, Luger T. 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;105:1231-4.
- Engler RJ, Davis WS. Rush hymenoptera venom immunotherapy: successful treatment in a patient with systemic mast cell disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:556-9.
- Safety and efficacy of an imported fire ant venom immunotherapy protocol with and without prophylactic treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:556-62.