CASOS CLÍNICOS

Inmunoterapia con veneno de himenópteros: presentación de diez casos clínicos

María Antonieta Guzmán M¹, Jessica Salinas L¹, Paola Toche P¹, María Angélica Marinovic M¹, Ana María Gallardo O²

Immunotherapy against hymenoptera venom. Report of ten patients

Background: Immunotherapy can be used to treat allergic reactions to insect stings, specially bees and wasps. **Aim:** To report the experience with immunotherapy with aqueous extracts of hymenoptera venoms (bees and wasps). **Material and methods:** Ten patients aged 6 to 58 years were treated in an allergy center of a University Clinical Hospital. The medical indication for this treatment was, in all patients, anaphylactic reactions after hymenoptera stings. Immunotherapy was carried out using standardized vaccines (Aqueous extracts Venomvac LETI, Spain), applied in a traditional protocol, with subcutaneous injections. This protocol had two phases: a buildup phase (between weeks 1 and 13) and a monthly maintenance phase, from the 13th week. The monthly maintenance dose was 100 µg of hymenoptera specific venom extract. **Results:** Six patients had adverse reactions of different severity, during the treatment protocols and all had a good response to immediate therapeutic measures. After these events, they followed the protocol without problems. Two patients, treated with bee vaccines, suffered an accidental bee sting during the maintenance phase and they developed only local reactions. **Conclusions:** The lack of adverse reactions to bee stings in these two patients indicates the acquisition of clinical tolerance (Rev Méd Chile 2007; 135: 1566-71).

(Key words: Desensitization, immunologic; Hymenoptera; Hypersensitivity; Venoms)

Recibido el 27 de junio, 2006. Aceptado el 16 de abril, 2007.

Apoyo financiero: No existió fuente de apoyo financiero.

¹Centro de Alergias, Sección Inmunología y Alergología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. ²Programa de Especialistas en Inmunología Clínica, Escuela de Postgrado, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

La inmunoterapia (IT) consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes del alérgeno que ha provocado síntomas de hipersensibili-

dad inmediata, con el fin de lograr tolerancia clínica ante una nueva exposición al alérgeno¹. Actualmente constituye el único tratamiento etiológico en el manejo de las patologías alérgicas.

Entre sus indicaciones, reconocidas internacionalmente¹, destacan las reacciones anafilácticas por picadura de insectos himenópteros (abejas, avispas), donde la inmunoterapia tiene su mayor efectividad.

Correspondencia a: Dra. María Antonieta Guzmán M. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999, 5° piso sector E. Sección Inmunología y Alergología. Código postal 8380450, Santiago. Tel: 56-2-9788567. Fax: 56-2-7375916. E mail: mguzman@redclinicauchile.cl

Se presentan 10 casos clínicos de pacientes tratados con extractos comerciales acuosos específicos de veneno de himenópteros Venomvac, LETI, España, en el Centro de Alergias del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Estos extractos de inmunoterapia son comercializados en nuestro país desde hace 5 años.

CASOS CLÍNICOS

Presentamos una serie de 10 pacientes, quienes consultaron por reacciones alérgicas generalizadas e inmediatas por picaduras de abeja (9 casos) o avispa (1 caso), de diversa severidad, como se muestra en la Tabla 1. En todos se demostró *in*

Tabla 1. Caracterización de pacientes en IT con veneno de himenópteros

Nº de paciente e insecto causal	Sexo y edad (años) al inicio de la IT	Región de origen	Valor IgE específica y método	Tipo de reacción sistémica*	Inicio IT	Re-exposición durante IT
1 Abeja	M, 58	VII (rural)	Clase VI (>100 UI/ml)	Grado 3	Marzo 2003	Sí: Reacción local menor
2 Abeja	F, 9	V (rural)	Clase IV (26,6 UI/ml)	Grado 2	Abril 2003	Sí: Reacción local menor
3 Abeja	M, 6	VII (urbano)	Clase II (2,8 UI/ml)	Grado 3	Marzo 2004	No
4 Abeja	M, 54	Metropolitana (rural)	Clase V (80 UI/ml)	Grado 3	Febrero 2005	No
5 Abeja	F, 21	Metropolitana (urbano)	Clase II**	Grado 2	Marzo 2005	No
6 Abeja	M, 7	Metropolitana (urbano)	Clase VI (>100 UI/ml)	Grado 3	Abril 2005	No
7 Abeja	F, 17	Metropolitana (rural)	Clase III (14,8 UI/ml)	Grado 2	Agosto 2005	No
8 Abeja	M, 8	Metropolitana (rural)	Clase V (90,3 UI/ml)	Grado 3	Agosto 2005	No
9 Abeja	F, 31	VII Región (urbano)	Clase VI (>100 UI/ml)	Grado 3	Mayo 2006	No
10 Avispa	F, 11	VII (rural)	Clase II (1,4 UI/ ml)	Grado 3	Junio 2006	No

F: Femenino, M: Masculino

* Según Clasificación de Mueller UR.⁷

Grado I: Urticaria generalizada (incluye edema periorbitario), prurito, malestar y ansiedad.

Grado II: Angioedema o dos o más de los siguientes: sensación de opresión torácica, ocupación faríngea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos.

Grado III: Disnea, sibilancias o estridor o dos o más de los siguientes: disfagia, disartria, ronquera, debilidad, confusión, sensación de desastre inminente.

Grado IV: Hipotensión, colapso, pérdida de conciencia, incontinencia urinaria o fecal, cianosis.

** Esta es la paciente en que se midió IgE específicas por Unicap, y no se entregó información respecto de las Unidades.

vitro la presencia de IgE específicas contra venenos (de clase II a clase VI), por lo cual no fue necesario efectuar pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata con fines diagnósticos. La medición de IgE específicas se realizó por enzimoensayos, en 9 pacientes por técnica de Inmulite (DPC, Los Ángeles, USA), y en una paciente por método de UniCap (Pharmacia, Upsala, Suecia).

Los 10 pacientes recordaban exposición previa a picaduras del insecto causal, lo que explica su

sensibilización alérgica. Algunos habían sido picados previamente por abejas y avispas, lo que es potencialmente importante, porque entre los alérgenos de ambos venenos existen grados variables de reactividad cruzada²⁻⁴.

Todos nuestros pacientes reconocían claramente el insecto causal de las reacciones y en quienes habían experimentado reacciones anafilácticas posterior a la picadura de abejas, era claro el antecedente de desprendimiento del aguijón en el sitio de la picadura.

Tabla 2. Reacciones adversas durante IT con extracto acuoso de veneno de himenópteros (Venomvac, LETI, España)

Paciente n°	Tipo de reacción	Dosis extracto	Mes o semana de administración	Tratamiento
2	Induración local	10 µg	7ª semana	Antihistamínico oral, compresa fría
	Broncoespasmo y urticaria	100 µg	17º mes	Broncodilatador aerosol, Antihistamínico y Corticoide I.M.
3	Induración local retardada (18 h)	10 µg	7ª semana	Antihistamínico oral, compresa fría
	Broncoespasmo (sibilancias aisladas)	100 µg	5º, 8º y 9º mes	Broncodilatador aerosol
	Reacción local mayor	100 µg	16º mes	Antihistamínico oral, Corticoide I.M.
4	Reacción local mayor	100 µg	13ª semana	Corticoide y antihistamínico orales
6	Induración local	20 µg	8ª semana	Antihistamínico oral
7	Sensación de ocupación faríngea, examen físico negativo	100 µg	13ª semana	Antihistamínico oral
8	Prurito palmoplantar, reacción local mayor	100 µg	13ª semana	Antihistamínico I.M., Corticoide oral

Nota: Dosis de mantención alcanzada a la 13ª semana, de allí en adelante, se trata de dosis mensuales (fase de mantención)

Respecto a exposición laboral, el paciente n° 1 es un apicultor de la VII Región, expuesto a múltiples picaduras desde su juventud y presenta un pénfigo cutáneo en tratamiento con prednisona en dosis bajas y dapsona 50 mg/día, desde hace 6 años, lo que no previno la ocurrencia de reacciones anafilácticas graves ante picaduras de abejas, previas a la IT.

Nuestros pacientes están en tratamiento de IT específica con extracto acuoso Venomvac (LETI, España), todos ellos en fase de mantención, recibiendo inyecciones mensuales subcutáneas equivalentes a 100 µg de veneno.

El esquema de IT utilizado consiste en una pauta tradicional, vía subcutánea, partiendo con 0,01 µg del veneno específico, aumentando gradualmente la dosis en 13 semanas (fase de incremento), hasta alcanzar la dosis de mantención de 100 µg, que se administra en forma mensual.

Este procedimiento se efectúa ambulatoriamente en nuestro centro hospitalario, donde contamos con los recursos adecuados para el tratamiento de eventuales reacciones anafilácticas, previa firma del consentimiento informado por el paciente o sus padres (en caso de menores de edad). Los pacientes son controlados por médico hasta 1 hora después de la colocación de la dosis de IT.

Hasta marzo de 2007, estos pacientes siguen la pauta mencionada, en promedio, hace 26,9 meses (9-49 meses) y han presentado una buena tolerancia al tratamiento.

Respecto a los efectos adversos, en nuestra serie se presentaron en 6 pacientes (Tabla 2) e incluyeron reacciones locales, locales mayores y sistémicas. Ninguna de estas fue severa ni requirió de hospitalización. La paciente n° 2 quien presentó broncoespasmo y urticaria alejada del sitio de inyección en relación a una dosis de mantención al 17° mes de tratamiento, respondió a broncodilatadores en aerosol, antihistamínicos y corticoides parenterales (I.M.) y en la siguiente sesión se colocó la dosis previamente tolerada.

Además, en quienes presentaron reacciones adversas, y dependiendo de su severidad, se indicó profilaxis con antihistamínicos o con corticoides orales, el día previo y el día de la inmunoterapia, con buenos resultados.

Cinco de los seis pacientes que presentaron reacciones adversas, lo hicieron por primera vez

con la utilización de diversos volúmenes del frasco más concentrado (100 µg/ml), y en la fase de ascenso (principalmente semanas 7ª a 13ª) y en especial, al alcanzar la dosis de mantención de 100 µg/ml (semana 13ª). En el caso de IT con veneno de abeja, esta dosis representa la cantidad inyectada por la picadura de 2 abejas.

Dos de nuestros pacientes (n°1 y n°2), han experimentado nuevas picaduras de abeja en forma accidental, presentando sólo reacciones locales, demostrando así la *adquisición de tolerancia clínica* con la IT.

DISCUSIÓN

El tratamiento de una picadura de himenópteros se divide en tratamiento de emergencia e inmunoterapia veneno específica a largo plazo. No es el objetivo de esta revisión analizar en detalle el tratamiento de emergencia de una reacción anafiláctica por picadura de himenópteros, sólo mencionaremos la importancia de retirar inmediatamente el aguijón en picaduras de abeja, sin exprimirlo y la utilización de epinefrina^{5,6}.

La inmunoterapia está indicada solamente en reacciones generalizadas³ (urticaria, angioedema, compromiso respiratorio o cardiovascular) después de una picadura de abeja o avispa, con demostración, *in vitro* (por enzoinmunoensayos) o *in vivo* (por pruebas cutáneas) de IgE específicas contra el veneno causal (sin que su magnitud, medida en clases y unidades, sea un factor determinante para decidir la IT).

Junto con la caracterización clínica de una reacción alérgica generalizada dentro de los minutos posteriores a la picadura de un himenóptero, debe identificarse el insecto causal, ya que los pacientes que experimentan estas reacciones tienen indicación de IT con un extracto de veneno específico^{1,8,9}. Las características físicas de las abejas (color café y presencia de vello) y el hecho de que se desprenden de su aguijón durante la picadura, contribuyeron a su identificación por los pacientes y sus familiares^{10,11}.

La IT con veneno puede causar grandes reacciones locales de días de duración e incluso, reacciones sistémicas^{2,10} en 5% a 12% de los pacientes¹². Estas son más frecuentes durante la fase inicial de incremento de dosis¹², lo que

ocurrió también en nuestra serie, en particular, en las semanas inmediatamente previas a alcanzar la dosis de mantención. Las reacciones locales mayores, ocurren en 25% de los pacientes en IT, no requiriendo ajustar la dosis ni reducirla, pues las tasas de riesgo de reacciones sistémicas posteriores son bajas (0,8-1,01%)¹³. En nuestro caso, solo la paciente n° 2, requirió una reducción de dosis a la dosis previamente tolerada, luego de presentar una reacción generalizada bajo IT, pudiendo luego retomar el esquema originalmente planteado. Esta paciente, además, enfatiza que jamás podemos confiarnos en que estas reacciones no se presentarán por el hecho de haber alcanzado la etapa de mantención sin reacciones previas, y por lo tanto, la IT es un procedimiento que siempre va a requerir una vigilancia estricta, por parte de los tratantes.

Respecto a la edad, se acepta efectuar IT desde los 5 años^{1,3,8,10,14}, salvo un gran riesgo de exposición que justifique plantearla antes, especialmente si han ocurrido reacciones generalizadas a repetición en relación a picaduras de himenópteros, lo que es excepcional. Es importante destacar que los niños tienen menos riesgo que los adultos de presentar reacciones severas ante nuevas exposiciones³. En nuestra serie, la mitad de los pacientes eran niños, y todos comenzaron su IT después de los 5 años.

Para prevenir reacciones de induración locales, pueden utilizarse antihistamínicos e incluso, dosis bajas de corticoides orales el día de la IT y el día previo. También es útil disminuir el volumen por inyección separando la dosis de

mantención y poniendo la mitad en cada brazo, modalidad que hemos utilizado en todos nuestros pacientes.

Luego de una reacción anafiláctica por picadura de himenópteros, el riesgo de presentar otra reacción severa ante una nueva picadura es de 57 a 75%³. Los pacientes que han presentado una reacción alérgica generalizada por picadura de abeja tienen mayor riesgo de presentar una reacción severa ante una nueva picadura, en comparación con quienes han sido picados por avispa^{3,8,10}. La IT permite disminuir la frecuencia y severidad de estas reacciones en cifras importantes: en estudios prospectivos no controlados con pruebas de provocación (nuevas picaduras), durante el curso de la IT, solamente 0 a 9% de los pacientes alérgicos a vespídos y 20% de los pacientes alérgicos a abeja presentaron nuevas reacciones³.

La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI), señala un mejor pronóstico cuando la IT se mantiene al menos 5 años^{13,15-17}, pudiendo plantearse espaciar la dosis mensual a intervalos de 6 semanas, incluso desde el segundo año de IT¹⁷, lo que mejora la adherencia y disminuye los costos. Es el caso de los paciente n° 1 y n° 2, quienes completaron 3 años de dosis mensuales iniciando luego otros 2 años de dosis cada 6 semanas. Sería muy importante contar a futuro con centros especializados a lo largo del país, ya que la mayoría de los consultantes proviene de regiones alejadas y en el caso de nuevos pacientes, es posible que ello impida la realización de este tratamiento.

REFERENCIAS

- BOUSQUET J, LOCKEY R, MALLING H. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position Paper. *Allergy* 1998; 53 (Suppl. 54): 2-42.
- ANTONICELLI L. Epidemiology of Hymenoptera venom allergy. En: Bonifazi F, Bilo MB, Antonicelli L, editores. *Insect Allergy. Up to date 2000*. Nápoles, JGC s.r.l. Editions, 2002; 11-26.
- BONIFAZI F, JUTEL M, BILÓ B, BIRNBAUM J, MULLER U, and the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459-70.
- KING TP, GURALNICK M. Hymenoptera allergens. En: Lockey R, Bukantz S. *Allergens and Allergen Immunotherapy*. Second Edition, Revised and Expanded. New York. Ed. Marcel Dekker 1999; 155-68.
- SIMONS FE, GU X, SIMONS JK. Adrenaline absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 871-3.
- SAMPSON HA, MUÑOZ-FURLONG A, CAMPBELL RL, ADKINSON NF JR, BOCK SA, BRANUM A, ET AL. Second symposium on the definition and management of

- anaphylaxis: summary report. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391-7.
7. MUELLER UR. *Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment*. New York: Gustav Fischer Verlag; 1990.
 8. MULLER U, MOSBECH H. Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. EAACI. *Allergy* 1993; 48 (Suppl 14): 37-46.
 9. FERNÁNDEZ J, SORIANO V. Inmunoterapia con veneno de himenópteros. *Alergol Immunol Clin* 2000; 15: 357-65.
 10. BILÓ BM, RUEFF F, MOSBECH H, BONIFAZI F, OUDE-ELBERINK JNG, and the EAACI interest group on insect venom hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60: 1339-49.
 11. NEVOT S, GUILARTE M. Hipersensibilidad a veneno de himenópteros. En *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría: Inmunología clínica y alergología* [2003] Disponible en <http://www.aeped.es/protocolos/alergia/index.htm>. Consultado el 15 de junio de 2006.
 12. LAURENT J, SMIEJAN JM, BLOCH-MOROT E, HERMAN D. Safety of hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy* 1997; 52: 94-6.
 13. PORTNOY JM, MOFFITT JE, GOLDEN DBK, BERNSTEIN IL, BERGER WE, DYKEWICZ MS ET AL. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 969-80 .
 14. GOLDEN D. Insect allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 289-93.
 15. INCORVALA C, PUCCI S, PASTORELLO EA. Clinical aspects of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1999; 54 (Suppl. 58): 50-2.
 16. ARMISÉN C, VIDAL C, LÓPEZ-CARBALLO A, PURRIÑOS MJ, FERNÁNDEZ-OVIDE E. Alergia a veneno de himenópteros: epidemiología del área sanitaria de Santiago de Compostela. *Alergol Immunol Clin* 2001; 16: 213-6.
 17. GOLDEN DB, KWITEROVICH KA, KAGEY-SOBOTKA A, Lichtenstein Lm. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 298-305.