

Eficacia y tolerancia de la inmunoterapia específica con veneno de abejas en pacientes con reacciones sistémicas por picaduras

Efficacy and tolerance of specific immunotherapy with bee venom in patients with systemic reactions by stings

Juan C. Copioli, Gloria Dozo, Dora F. de Arab

Servicio-Cátedra de Alergia e Inmunología, Hospital Nacional de Clínicas. Servicios de Alergia del Hospital Córdoba y del Sanatorio Allende. Córdoba, Rep. Argentina.
Correspondencia: Prof. Dr. Juan C. Copioli. E-mail: dr_copioli@hotmail.com

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA 2006;37(3):103-107

Resumen

Antecedentes. Las reacciones por alergia a picaduras de insectos representan un problema sanitario importante; en nuestro país, las abejas melíferas son la principal causa de accidentes anafilácticos.

Objetivos. Determinar eficacia y tolerancia de la inmunoterapia específica con veneno de abejas.

Población. Doce pacientes con diagnóstico de hipersensibilidad a veneno de abejas basado en historia clínica y prick test con o sin test complementarios *in vitro*, a quienes se aplicó inmunoterapia específica con veneno de abejas.

Resultados. La tolerancia fue buena en 11/12 pacientes; el restante tuvo shock anafiláctico por una dosis de vacuna y decidió no continuar con la inmunoterapia. Seis pacientes (50%) fueron picados y no tuvieron reacciones durante el tratamiento; ellos fueron considerados como tolerantes. Los otros 5 pacientes, que están recibiendo dosis elevadas de veneno, hacen presumir que alcanzarán el objetivo de tolerancia.

Conclusiones. La inmunoterapia específica con veneno de abejas resultó altamente eficaz y, en la mayoría de los pacientes, bien tolerada.

Palabras clave: alergia a abejas, inmunoterapia específica.

Abstract

Background. The sting insect allergy is an important sanitary problem, in our country the *Apis mellifera* is the main cause of anaphylactic accidents.

Objective. To determine efficacy and tolerance of specific immunotherapy with bee venom.

Population. Twelve patients with allergy to bee venom whose diagnosis was based in clinical history and prick test with or without *in vitro* additional test, that received specific immunotherapy with bee venom.

Results. There was good tolerance in 11/12 patients, one patient had anaphylactic shock due to a dose of venom. From the 11 patients who achieved high dose of concentrate venom, 6 were stung and had no reaction during the treatment, they were considered as tolerants, the other 5 patients that are currently tolerating high doses of concentrate venom let us predict will achieve the goal.

Conclusion. The specific immunotherapy was highly effective, and well tolerated in most cases.

Key words: bee allergy, specific immunotherapy.

Introducción

Las reacciones sistémicas por picaduras/mordeduras de insectos himenópteros son causas de reacciones severas y potencialmente mortales en individuos que, por ser susceptibles, se han sensibilizado a los venenos que se inoculan en ellas.

Ponderaciones epidemiológicas han determinado que, en los EE.UU., se producen aproximadamente 40 muertes por año debidas a picaduras/mordeduras de himenópteros.¹ *Yellow jacket* (chaqueta amarilla), una avispa muy agresiva, figura como la principal causa de reacciones sistémicas en el mencionado país.²

En una encuesta realizada por la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología en 1990, se obtuvieron datos de 109 reacciones sistémicas con 12 (11%) de muertes.^{3,4}

La abeja melera (*Apis mellifera*) es la principal causa de accidentes y de muertes en nuestro medio. La apicultura, actividad que se ha expandido notablemente en el centro de nuestro país, involucra al principal grupo de riesgo de padecer reacciones sistémicas por picaduras de abejas de lo cual, no obstante, no están exentas personas de distinta actividad, residencia, edad y sexo. El notable predominio de casos de sexo masculino está, según la casuística que presentaremos, claramente relacionado con razones laborales.

Durante muchos años realizamos tratamiento de inmunoterapia específica (ITE) con extractos de cuerpo entero. Dicha técnica, que aún sigue siendo aceptada y empleada para el tratamiento de hipersensibilidad a hormigas, no se acepta para ser aplicada en pacientes sensibles a veneno de abejas, para lo cual, el uso de veneno puro ha demostrado ventajas incuestionables.

En 2004, el Comité de Alergia a Insectos de la Asociación de Asma, Alergia e Inmunología de Córdoba publicó sus "Pautas par el diagnóstico y tratamiento en alergia a picaduras de insectos", las cuales fueron observadas en el desarrollo del presente estudio.⁵

El objetivo del presente es analizar la eficacia y tolerancia que pudimos objetivar en un grupo de pacientes que recibieron inmunoterapia específica con veneno de abejas.

Material y métodos

En un estudio retrospectivo de cohorte, se seleccionaron 12 pacientes de ambos sexos que, habiendo padecido reacciones sistémicas severas por picaduras de abeja, concurrieron a tres servicios asistenciales de nuestro medio en busca de una solución para el problema de riesgo vital que, para ellos, representaba ser hipersensibles a picaduras de abejas. El diagnóstico de hipersensibilidad

fue corroborado por técnicas *in vivo* (prick test e intradermorreacción) e *in vitro* (RAST). La indicación de ITE se basó en las pautas del Comité de Alergia a Insectos de la Asociación de Asma, Alergia e Inmunología de Córdoba.⁵

Para el tratamiento de inmunoterapia específica (ITE), se obtuvo consentimiento informado y se brindó instrucción para el reconocimiento y autotratamiento de reacciones severas por picaduras futuras o por la ITE. Se les administró una dosis inicial de cada dilución en consultorio y las posteriores en sus domicilios o Centro de Salud accesible, desde 0,05 mcg, de veneno de abejas marca Alergovent®, veneno concentrado 100 mcg/ml, diluidos con solución glicerínada de la misma marca. Las dosis se aplicaron por vía subcutánea, en progresión lenta semanal o bisemanal buscando alcanzar una dosis máxima de 50 a 100 mcg.

El protocolo base aplicado se expone en la Tabla 1; no obstante, el mismo pudo ser modificado por condiciones individuales de cada paciente.

Se valoró la tolerancia mediante control clínico, luego de la dosis inicial de cada dilución en consultorio y los informes de los pacientes sobre las dosis posteriores.

La eficacia fue valorada por la tolerancia de dosis elevadas de veneno puro y, en un grupo de pacientes, por el hecho de haber sido picados una o más veces por abejas luego de iniciada la ITE.

Resultados

Los datos de nuestros pacientes y un resumen de los resultados son expuestos en la Tabla 2.

Doce pacientes (12), 10 de sexo masculino (83,33%) y 2 de sexo femenino (16,27%). La edad promedio fue 44 años (2-50), 6 pacientes (50%) son apicultores y 8 (77%) habitan y/o transcurren buena parte de su vidas en el ámbito rural.

Nuestro diagnóstico se basó en la historia clínica que mostraba, en el 100% de los pacientes, haber tenido reacciones anafilácticas severas con relación causa/efecto inequívoca luego de ser picados por abejas y corroborado por pruebas *in vivo* en 7 pacientes, e *in vivo* e *in vitro* en los 5 restantes.

La dosis de inicio de la ITE fue de 0,05 mcg, se avanzó en el tratamiento con un esquema de progresión lenta debido a que se realizaba en forma ambulatoria y, a excepción de la dosis inicial de cada dilución, las vacunas eran aplicadas fuera del Servicio, aunque con la disposición de botiquín de urgencia e instrucciones para el tratamiento de eventuales reacciones anafilácticas.

Nuestros 12 pacientes lograron llegar a utilizar veneno de abejas concentrado, 100 mcg de veneno puro por mi-

Tabla I

Esquema básico de progresión lenta a aplicar, modificable según características particulares de cada paciente.

Semana	Día	Dosis (mcg)	Semana	Día	Dosis (mcg)
1	1	0,05*	12	1	5*
	4	0,05	13	1	5
2	1	0,1	14	1	10*
	4	0,1	15	1	10
3	1	0,2	16	1	15*
	4	0,2	17	1	15
4	1	0,4	18	1	15
	4	0,4	19	1	20
5	1	0,5	20	1	20
	4	0,5	21	1	25
6	1	0,50*	22	1	25
	4	0,5	23	1	30
7	1	1*	24	1	30
	4	1	25	1	35
8	1	2	26	1	35
	4	2	27	1	40
9	1	5	28	1	40
	4	3	29	1	45
10	1	4	30	1	45
	4	4	31	1	50
11	1	5	32	1	50
	4	5	33	1	50 o más

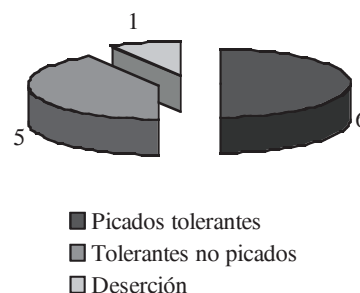
*Dosis a aplicar en el servicio especializado por iniciación, cambio de concentración o salto importante en la dosis.

lilitro. En 7 pacientes se estableció la dosis tope en 50 mcg, (0,50 ml), en 1 en 100 mcg (1 ml), en 3 pacientes aún no se ha establecido la dosis tope, y en 1 de ellos el tratamiento fue interrumpido por decisión del paciente, por haber presentado reacción sistémica al aplicarse la dosis de 5 mcg.

El 50% (6) de nuestros pacientes han sido picados una o más veces por abejas en forma accidental y toleraron las picaduras sin presentar reacciones importantes y con buena tolerancia a la ITE; 5 pacientes continúan el tratamiento con dosis importantes (cercanas a la dosis tope), con buena tolerancia. Uno de nuestros pacientes desertó del tratamiento por haber presentado reacción anafiláctica que fue tratada en el Servicio que había indicado la misma. Ver gráfico 1.

Gráfico I

Efectos en tolerancia y eficacia de la ITE con veneno de abejas.



Discusión

Los estudios epidemiológicos mencionados en la introducción del presente trabajo¹⁻⁴ indican claramente la importancia de este problema sanitario, frente al cual es necesario adoptar conductas de prevención y tratamiento activo.⁵ En un estudio multicéntrico no publicado, realizado en la Ciudad de Córdoba, se estableció que, sobre 4.000 niños alérgicos, 0,45% lo eran al veneno de abejas, entre los pacientes de nuestro estudio 1/12, desarrolló alergia en la infancia, la gran mayoría de los mismos evidenció clínica de alergia a abejas en edad adulta. Se evidenció un neto predominio en el sexo masculino 10/12 de nuestros pacientes son varones.

No es de sorprenderse que la mayoría de nuestros pacientes fueran apicultores, actividad que, en nuestra casuística, se presentó como el principal factor de riesgo, entre los que se contaron también, sexo masculino, edad adulta y vida en el ambiente rural. Es de destacar que si bien los niños y adolescentes sufren picaduras con mayor frecuencia, son los adultos, de sexo masculino, los que evidencian mayor mortalidad de acuerdo con las estadísticas mundiales.^{3,5}

Se acepta que la testificación cutánea con veneno de abejas constituye la metodología idónea para la confirmación del diagnóstico.^{2,6-12} En la publicación de nuestras pautas sugerimos iniciar con prick test, de mayor especificidad para el diagnóstico y en prevención de reacciones sistémicas por intradermorreacciones;⁵ la confirmación por test *in vitro*, que no es absolutamente necesaria, fue realizada en algunos de nuestros pacientes.

La tolerancia fue muy adecuada en 11/12 (91%) de nuestros pacientes, con algunas reacciones locales leves y previsibles para este tipo de terapia, lo cual no impidió la progresión programada del tratamiento. Uno de los 12 pacientes de nuestra casuística presentó reacción anafi-

Tabla 2

Resumen de pacientes en tratamiento.

	Edad	Sexo	Profesión Residencia	Síntomas	Dosis actual	Tolerancia	Evolución
1	35	M	Agricultor	Anafilaxia	50 mcg	Buena	Picado sp*
2	24	M	Apicultor	Anafilaxia	5 mcg	Mala	Interrumpió
3	42	M	Urbana	Anafilaxia	50 mcg	Buena	En tratamiento.**
4	37	M	Apicultor	Anafilaxia	40 mcg	Buena	Picado sp
5	50	M	Urbana	Disnea	40 mcg	Buena	En tratamiento.
6	39	M	Apicultor	Mareos	50 mcg	Buena	Picado sp
7	2	M	Urbana	Cutáneos	35 mcg	Buena	En tratamiento.
8	46	F	Rural	Disnea	50 mcg	Buena	Picado sp
9	33	F	Urbana	Anafilaxia	50 mcg	Buena	Picado sp
10	27	M	Apicultor	Anafilaxia	100 mcg	Buena	Picado sp
11	49	M	Apicultor	Angor	20 mcg	Buena	En tratamiento.
12	36	M	Agricultor	Anafilaxia	50 mcg	Buena	En tratamiento.

*Picado sp: fueron picados y toleraron sin síntomas). **En tratamiento: han alcanzado con buena tolerancia dosis altas de veneno concentrados, no han sido picados luego de iniciado el tratamiento.

láctica en el consultorio al recibir la primera dosis de 5 mcg de veneno (0,05 del producto concentrado). Como se programó, esta primera dosis de veneno concentrado fue aplicada en el consultorio, y el pronto reconocimiento de la sintomatología anafiláctica permitió un rápido y eficaz tratamiento. Este último paciente decidió interrumpir la inmunoterapia y no hemos tenido informaciones posteriores. En todos los consensos sobre este problema, se promueve alcanzar dosis de 100 a 200 mcg. La realización de la inmunoterapia específica y la administración de la terapia se recomienda únicamente en el ámbito hospitalario. Es de remarcar que existen protocolos en que las dosis eficaces se alcanzan en muy corto tiempo (*rush immunotherapy*, inmunoterapia acelerada); de hecho, esta forma de intervención debe ser exclusivamente realizada en ambiente hospitalario. Nuestro medio no presenta condiciones adecuadas para encarar desensibilizaciones aceleradas, y realizarlas solo en el medio hospitalario limitaría el beneficio de este tratamiento a un número muy reducido de casos. Por tal razón elegimos un protocolo de progresión lenta, con dosis inicial de cada dilución en consultorio especializado. Es de hacer notar que todos los pacientes alérgicos a picaduras de insectos deben ser instruidos para el reconocimiento y tratamiento de una reacción por picadura accidental; de igual manera, pueden hacerlo de presentarse una reacción por la inmunoterapia específica, que no es accidental sino programada y previsible. En un informe presen-

tado en 2003, se refieren 6 reacciones sistémicas por inmunoterapia en general (una de las cuales utilizó veneno de abejas), todas producidas fuera del ámbito hospitalario. Tres de los 6 pacientes, debidamente aleccionados, recibieron oportuno tratamiento en el lugar donde se encontraban y superaron la emergencia sin ulterioridades.¹³ La inmunoterapia específica con alérgenos puede ser autoadministrada por los pacientes en sus domicilios, si están debidamente adiestrados para reconocer y tratar eventuales reacciones sistémicas que, por lo demás, no son frecuentes. Los pacientes alérgicos a picaduras de insectos deben portar, en todo momento, su botiquín de emergencias. Aquellos que reciben inmunoterapia específica deben tener rápido acceso a los medios para tratar reacciones anafilácticas.

En 6/12 de nuestros pacientes (50%) se puso en evidencia la eficacia del tratamiento al ser picados accidentalmente por abejas durante la intervención y no presentar el cuadro sistémico que habían padecido previamente a ella. En otros 5 pacientes, la tolerancia de cantidades altas de veneno puro sin reacciones sistémicas hace predecir que alcanzarán el objetivo de transformarse en no reactivos. Diversos informes dan cuenta de eficacias de entre 75 y 95% para tolerar, sin síntomas sistémicos, ulteriores picaduras, cuando se alcanzan dosis de 50 a 100 mcg de veneno.¹⁴⁻¹⁹

Nuestro estudio incluye ITE específica con veneno a un paciente de 2 años de edad, que había presentado reac-

ción anafiláctica limitada a piel. La decisión surgió del pedido de sus progenitores, quienes fueron puestos en conocimiento de las discrepancias en distintas comunidades científicas sobre la aplicación de este tipo de intervención terapéutica a tan temprana edad.

Se acepta que el tratamiento debe mantenerse por 3 a 5 años. Una vez alcanzada la dosis considerada tope 50 a 100 mcg, debe espaciársela hasta aplicarla cada 30 días.^{2,20-23}

Conclusiones

- La inmunoterapia con veneno de abejas fue altamente efectiva para prevenir accidentes anafilácticos en pacientes que los habían padecido por picaduras accidentales previas de abejas.
- Se evidenció buena tolerancia al tratamiento en la mayoría de nuestros pacientes. Uno de ellos decidió interrumpirlo al padecer una reacción anafiláctica ante una dosis.
- Si bien nuestra casuística deberá ser ampliada para justificar una propuesta distinta de la sugerida por todas las guías, la IT con venenos pudo ser administrada fuera del ámbito hospitalario; esto la hizo accesible a las personas de mayor riesgo, apicultores, campesinos, etc. quienes, de tener que concurrir con demasiada frecuencia al Servicio especializado, probablemente resignarían sus posibilidades de una terapia altamente eficaz.
- Para la terapia fuera de centros especializados deberán aplicarse protocolos de progreso lento.
- Los pacientes deben ser instruidos para el reconocimiento y rápido tratamiento de reacciones sistémicas por la inmunoterapia, tal como lo deben ser para eventuales picaduras accidentales.

Bibliografía

- 1 Barnhard JH. Studies of 400 hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:259.
- 2 Yates AB, Moffit JE, de Shazo RD. Anaphylaxis to arthropod bites and stings. *Immunol Allergy Clin NA* 2001;21:635.
- 3 Pal F. Diagnóstico de las reacciones sistémicas producidas por la picadura de himenópteros. *Arch Argent Alergia Inmunol* 1995;26:2,XXXV
- 4 Carignano C, Corbetta M, Zarate J, Bellaria J, Pujol E. Accidentes sistémicos por picaduras de abejas. *Arch Argent Alergia Inmunol* 1999;30:34.
- 5 Copioli JC, Arab D, Amuchastegui B, Barayazarra S, Imwinkelried M, Malick de Tchara M, Olguín Gonzales Y, Abarca R. Pautas para el diagnóstico y tratamiento en alergia a picadura de insectos. *Alergia e Inmunología Clínica* 2004;21:30.
- 6 Golden DB. Insect Allergy. En: *Allergy Principles and Practice*, 8ª ed. 2003, Ch. 81, 1745.
- 7 Wypych JI, Reisman RE, Elliot WB, et al. Immunological and biochemical evaluation of the potency of whole insect body. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:267.
- 8 O'Connor R, Erickson R. Hymenoptera antigens, an immunological comparison of venoms, venom sacs extracts and whole insect extracts. *Ann Allergy* 1965;23:151.
- 9 Hoffman DR, Jacobson RS, Schmidt M, et al. Allergens in hymenoptera venom. XXIII, Venom content of imported fire ant whole body extract. *Ann Allergy* 1991;66:29.
- 10 Hunt KI, Valentine MD, Soborka AK, et al. Diagnosis of allergy to stinging insects by skin testing with hymenoptera venom. *Ann Intern Med* 1976;85:16.
- 11 Schwartz HJ, Lockey RF, Scheffer AI, et al. A multicenter study of skin test reactivity of human volunteers to venom as compared with whole body hymenoptera antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:81.
- 12 Schwartz HJ. Skin sensitivity in insect allergy. *JAMA* 1965;194:113.
- 13 Copioli JC. Libro de resúmenes, 4tas. Jornadas Científicas Fac. Cs. Médicas, Univer. Nac. de Cba. 2003:166.
- 14 Muller U, Helbling A, Berchold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jackets venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529.
- 15 Bousquet J, Menardo J, Velasquez G, et al. Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honeybee venom. *Ann Asthma Allergy Immunol* 1998;61:63.
- 16 Schwartz HJ, Golden DB, Lockey RF. Venom immunotherapy in the hymenoptera allergic pregnant patients. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:709.
- 17 Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patient still reacting to sting challenge while receiving conventional hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027.
- 18 Aalberse RC, Vander-Gaag R, Vanleuween J. Serologic aspect of IgG4 antibodies. Prolonged immunization results in an IgG4 restricted response. *J Immunol* 1983;130:722.
- 19 Wilson AB, Deighton J, Lachmann PJ, et al. A comparative study of IgG subclass antibodies in patient allergic to wasp or bee venom. *Allergy* 1994; 49: 272.
- 20 Portnoy JM, Moffit JE, Golden DB, et al. Stinging insect hypersensitivity, a practical parameter. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:963.
- 21 Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, et al. Maintenance interval in hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:482.
- 22 Graft DF, Golden DB, Reisman RE, et al. The discontinuation of hymenoptera venom immunotherapy: Report of American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:573.
- 23 Golden DBK. Insect sting and venom immunotherapy. A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439.