

## Seguridad de inmunoterapia con veneno de himenópteros en pauta agrupada. Perspectiva de enfermería

### *Safety of hymenopteran venoms immunotherapy in a cluster schedule. A nursing perspective*

M. Catalá, A. Gómez, B. Ollo, M. Gurpegui, M. Talens y equipo de enfermería

#### RESUMEN

**Fundamento.** La gravedad inherente a la hipersensibilidad IgE mediada a veneno de himenópteros impone la necesidad de alcanzar, en el menor plazo de tiempo posible, la dosis de mantenimiento en la inmunoterapia con venenos. El objetivo del presente trabajo es valorar la seguridad de una pauta agrupada (cluster) de inmunoterapia subcutánea con veneno de himenópteros, que reduce de 12 a 3 semanas el tiempo necesario para llegar a la dosis de mantenimiento.

**Material y métodos.** El estudio fue realizado en 30 pacientes, 24 varones y 6 mujeres con una media de edad de 46,06 años, que habían sido diagnosticados de hipersensibilidad a veneno de himenópteros y se les había indicado tratamiento con inmunoterapia. Los pacientes recibieron inmunoterapia frente a veneno de himenópteros Pharmedin® (ALK Abelló), 13 fueron de *Apis mellifera*, 12 de *Vésputa spp*, y 5 de *Polistes spp*, con una pauta agrupada que consistió en: día 1 (4µg + 6µg), día 8 (10µg + 30µg) y día 15 (40µg + 60µg). Se valoraron las reacciones ocurridas durante la fase de inicio entre abril de 2005 y febrero de 2008.

**Resultados.** De los 30 pacientes vacunados 2 presentaron reacción local exagerada, otros síntomas inespecíficos en dos ocasiones y 2 más reacción sistémica. Uno tras administrar la dosis de 40µg, presentó reacción sistémica grado III, y el otro tras recibir la dosis de 60 µg, presentó una reacción sistémica grado II. Ambos pasaron a una pauta convencional de administración de inmunoterapia y tuvieron nuevas reacciones de grado III por lo que se les mantiene la inmunoterapia con premedicación con antihistamínicos orales.

**Discusión.** El estudio confirma que la pauta utilizada es segura con una baja incidencia de reacciones adversas, 1,67% presentó reacción local exagerada, 1,11% tuvo reacción inespecífica y 1,11% reacción sistémica.

**Palabras clave.** Himenópteros. Inmunoterapia. Pauta agrupada.

#### ABSTRACT

**Background.** The inherent seriousness of IgE mediated hypersensitivity to hymenopteran venoms makes it necessary to reach, in the shortest period of time, the maintenance dose in immunotherapy with poisons. The aim of this article is to evaluate the safety of a cluster schedule of subcutaneous Hymenopteran venoms immunotherapy, which reduces the time needed to reach the maintenance dose from 12 to 3 weeks.

**Material and methods.** Thirty patients, 24 men and 6 women with an average age of 46.06 years, who had been diagnosed with hypersensitivity to the poison of hymenopterans and for whom immunotherapy had been prescribed participated in the study. The patients received Pharmedin® (ALK Abelló) immunotherapy against hymenopteran venoms, 13 *Apis mellifera*, 12 *Vésputa spp*, and 5 *Polistes spp*, with a cluster schedule that consisted of: day 1 (4µg + 6µg), day 8 (10µg + 30µg) and day 15 (40µg + 60µg). The reactions occurring during the starting phase between April 2005 and February 2008 were evaluated.

**Results.** Of the 30 vaccinated patients 2 presented an exaggerated local reaction, there were other non-specific symptoms on two occasions, and another 2 presented systemic reaction. One following administration of the dose of 40µg presented a grade III systemic reaction, and the other after receiving the dose of 60µg presented a grade II systemic reaction. Both passed to a conventional model of immunotherapy administration and had new grade III reactions, and were therefore kept on immunotherapy with premedication with oral antihistamines.

**Discussion.** The study confirms that the model employed is safe with a low incidence of adverse reactions, 1.67% presented an exaggerated local reaction, 1.11% had a non-specific reaction and 1.11% a systemic reaction.

**Key words.** Hymenopterans. Immunotherapy. Cluster schedule.

An. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32 (3): 409-412

Servicio de Alergología. Servicio Navarro de Salud.

Recepción: 23 de abril de 2009

Aceptación provisional: 3 de junio de 2009

Aceptación definitiva: 1 de septiembre de 2009

Mónica Catalá Navarro

Servicio de Alergología

Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea

Plaza de la Paz s/n

31002 Pamplona.

Tfno. 679517088

E-mail: monkikatana@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Las reacciones sistémicas por sensibilización a veneno de himenópteros ocurren en un 0,8-5% de la población<sup>1-3</sup>. Los insectos que con mayor frecuencia causan este tipo de reacciones en nuestro medio son la abeja (*Apis mellifera*) y las avispas (*Vespula spp* y *Polistes spp*)<sup>4</sup>. Según la SEAIC (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica) en España alrededor de 800.000 personas son alérgicas al veneno de himenópteros. La tasa de mortalidad estimada es de 0,4 por millón de habitantes, lo que significa que entre 15 y 20 personas podrían morir cada año por esta causa<sup>5</sup>.

La única herramienta útil para el tratamiento etiológico es la inmunoterapia específica con veneno de himenópteros con una efectividad del 83 al 96% de los pacientes con anafilaxia tras la picadura de dicho insecto<sup>4,6</sup>.

Este tratamiento está indicado en pacientes que hayan tenido una reacción sistémica causada por un mecanismo inmunológico demostrado por pruebas cutáneas y/o Ig E específica positivas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre abril de 2005 y febrero de 2008 se realizaron en nuestro servicio 30 tratamientos de iniciación con veneno de himenópteros. De ellos 24 fueron aplicados a varones y 6 a mujeres con una media de edad de 46,06 y un total de 180 dosis administradas.

No se realizó ningún tipo de selección de los pacientes, sino que se incluyeron todos aquellos a los que se había prescrito en ese período inmunoterapia específica para veneno de himenópteros.

Los médicos alergólogos realizaron el diagnóstico mediante anamnesis, pruebas cutáneas en intradermorreacción (Pharmalgen diagnóstico, ALK Abelló, Madrid, España) y determinación de Ig E específica (CAP-Pharmacia, Uppsala, Suecia) frente a *Apis mellifera*, *Vespula spp* y *Polistes spp*.

La inmunoterapia que los facultativos prescribieron para el tratamiento fue Pharmalgen® (ALK-Abelló); 13 de los tratamientos fueron con *Apis mellifera*, 12 con *Vespula spp* y 5 con *Polistes spp*.

Los pacientes fueron informados por el médico especialista y firmaron un consentimiento informado para la administración del tratamiento. Se siguió la normativa de la declaración de Helsinki<sup>7</sup>.

La pauta agrupada utilizada en la práctica clínica habitual consistió en la administración de dos dosis con un intervalo de media hora un día a la semana durante 3 semanas consecutivas con control de constantes vitales (Tabla 1).

**Tabla 1.** Esquema de dosificación.

Semana	Vial	Volumen	Dosis (µg)
1	3	0,4	4
1	3	0,6	6
2	4	0,1	10
2	4	0,3	30
3	4	0,4	40
3	4	0,6	60

El tratamiento fue administrado en la Unidad de Inmunoterapia del Servicio de Alergología por enfermeras especializadas en este campo y con larga experiencia, siguiendo los protocolos de funcionamiento de dicha Unidad y bajo la supervisión de un médico alergólogo de guardia, quien valoró las reacciones adversas según la escala de Mueller<sup>8</sup> (Tabla 2) y pautó, en caso de que fuera preciso, la medicación pertinente hasta la total recuperación del paciente.

Después de la administración de la inmunoterapia los pacientes permanecieron durante 30 minutos en observación. En caso de presentar una reacción adversa permanecieron en observación hasta que ésta hubo remitido.

**Tabla 2.** Reacciones adversas al tratamiento con inmunoterapia de himenopteros<sup>8</sup>.

<b>Reacciones locales exageradas</b>
Son reacciones cutáneas localizadas en el lugar de inyección, en ocasiones dolorosas, con eritema y edema de más de 10 cm de diámetro que aparecen desde minutos a horas después de la inyección, y duran más de 24 horas.
<b>Reacciones sistémicas</b>
Se producen por mecanismo de hipersensibilidad tipo I. Clínicamente suelen aparecer dentro de la primera hora siguiente a la inyección. Se clasifican en 4 grados en función de la gravedad.
<b>Grado I:</b> urticaria generalizada, prurito, ansiedad.
<b>Grado II:</b> angioedema o grado I más al menos 2 de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, dolor abdominal, mareo sin hipotensión.
<b>Grado III:</b> disnea, sibilancias, estridor o grado II más al menos 2 de las siguientes: disfagia, disartria, disfonía, debilidad, confusión, sensación de desastre inminente.
<b>Grado IV:</b> hipotensión, colapso, pérdida de consciencia, cianosis, relajación de esfínteres.

## RESULTADOS

De las 180 dosis administradas 173 (96,12%) fueron bien toleradas, 3 (1,67%) produjeron reacción local exagerada, 2 (1,11%) causaron reacciones inespecíficas leves y 2 (1,11%) reacciones sistémicas.

Todas las reacciones ocurrieron en 5 de los 30 pacientes incluidos. Dos tuvieron reacción local tardía; uno recibía inmunoterapia con veneno de *Apis mellifera* y el otro de *Véspula spp.* Un paciente, que recibía inmunoterapia con veneno de *Apis mellifera* presentó síntomas inespecíficos en dos ocasiones sin necesidad de tratamiento en ninguna de ellas.

Dos pacientes presentaron reacción sistémica. El primero que recibía inmunoterapia con extracto de *Véspula spp.* presentó una reacción sistémica (grado III) con la quinta dosis (40 µg) y fue tratado con salbutamol inhalado y ebastina oral. El segundo paciente, que recibía inmunoterapia con extracto de *Véspula spp.*, presentó una reacción sistémica (grado II) con 100 µg de dosis acumulada (última dosis) y fue tratado con dexclorfeniramina y metilprednisolona endovenoso.

A estos dos últimos pacientes se les cambió a una pauta convencional de administración de inmunoterapia y ambos volvieron a tener nuevas reacciones sisté-

mic. Actualmente continúan con la inmunoterapia en dosis de mantenimiento con premedicación con antihistamínicos orales siendo así bien tolerada.

## DISCUSIÓN

En la bibliografía consultada existen diferentes pautas rápidas en las que han usado el extracto Pharmalgen ® (ALK-Abelló)<sup>9-11</sup>. La diversidad de clasificaciones de las reacciones adversas y de las pautas rápidas usadas por los investigadores, hacen difícil comparar la tolerancia a la pauta entre los distintos protocolos.

Pasaoglu et al<sup>10</sup> realizaron un estudio en 18 pacientes durante un año de tratamiento. La fase de inicio fue una pauta rápida de 7 días de duración. Únicamente un paciente presentó reacción sistémica leve en cuatro ocasiones, correspondiendo al 0,85% de las dosis administradas.

Wenzel y col<sup>11</sup> analizaron retrospectivamente las dosis de inmunoterapia administradas en 178 pacientes que habían utilizado una pauta rápida de dos días. El 17,9% de las dosis administradas presentaron algún tipo de reacción sistémica; 8,4% grado I, 3,9% grado II, 3,4% grado III y 2,2% grado IV según la escala de Mueller.

Sturm y col<sup>12</sup> utilizaron una pauta rápida de 4 días en 101 pacientes y el 0,47% de

las dosis produjeron algún tipo de reacción sistémica.

En estos tres estudios se analizaron tanto dosis de inicio como de mantenimiento y las reacciones sistémicas variaron entre el 0,47% y el 17,9%. En nuestro caso hemos obtenido un 1,11% de reacciones sistémicas, pero se han valorado únicamente las dosis de inicio.

Cabría esperar que fuera en este período de inicio donde se produjeran más reacciones adversas, más aún, teniendo en cuenta que estamos realizando una pauta rápida.

Se estima que la frecuencia de reacciones en la fase de inicio de la inmunoterapia convencional oscila entre el 5 y el 40%<sup>13</sup>.

Por ello creemos que la pauta rápida que hemos empleado ha demostrado seguridad. Al utilizarla consideramos que mejora la calidad de vida del paciente en varios aspectos: disminuyendo el número de desplazamientos al centro sanitario, sufriendo menor número de pinchazos, y sobre todo alcanzando antes el efecto protector del tratamiento.

---

### Agradecimientos

Mostramos nuestro agradecimiento al personal médico del Servicio de Alergología del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea por su ayuda y colaboración.

### BIBLIOGRAFÍA

1. MÜLLER U, MOSBECH H. Immunotherapy with hymenopteravenoms. *Allergy* 1993; 48: 36-46.
2. PASTRANA J, BLASCO R, ERCE R, PINILLOS MA. Picaduras y mordeduras de animales. *An Sist Sanit Navar* 2003, 26 (Supl. 1): 225-242.

3. RUBIO C, LASA E, ARROABARRENA E, GARRIDO S, GARCÍA BE, TABAR AI. Anafilaxia. *An Sist Sanit Navar* 2003, 26 (Supl. 2): 103-110.
4. MORENO AGUILAR C, GUERRA PASADAS F. Inmunoterapia con veneno de himenópteros. Seguridad de una pauta agrupada. *Alergol Inmunol Clin* 1999; 14: 315-321.
5. Alergia al veneno de abejas y avispas (himenópteros). Comité de alergia a himenópteros. Disponible en: [www.alergiaabejasyavis-pas.com/secciones/sec1/seccion01\\_2b.asp](http://www.alergiaabejasyavis-pas.com/secciones/sec1/seccion01_2b.asp) (Última consulta 14-4-2009)
6. LERCH E, MÜLLER UR. Long-term protection after stopping venom in monotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 606-612.
7. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Disponible en: [www.wma.net/s/policy/pdf/17c.pdd](http://www.wma.net/s/policy/pdf/17c.pdd) (Última consulta 14-4-2009)
8. MUELLER U. *Insect Sting Allergy*. G. Fischer Verl. Stuttgart New York 1990.
9. CARBALLADA F, MARTÍN S, BOQUETE M. High efficacy and absence of severe systemic reactions after vom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13: 43-49.
10. PASAOGLU G, SIN BA, MISIRLIGIL Z. Rush hymenoptera venoms immunotherapy is efficacious and safe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 232-238.
11. WENZEL J, MEISSNER-KRAEMER M, BAUER R, BIEBER T, GERDSEN R. Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients. *Allergy* 2003; 58: 1176-1179.
12. STURM G, KRÄKE B, RUDOLPH C, ABERER W. Rush hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical portocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 928-933.
13. MULLER U, MOSBECH H, editors. Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993; 48 (Supl. 14): 37-46.