

J. Fernández^a, V. Soriano^b

^aUnidad de Alergia. Hospital General Universitario de Elche.

^bUnidad de Alergia. Hospital General Universitario de Alicante.

Revisión

Inmunoterapia con veneno de himenópteros

Las manifestaciones clínicas por picaduras de abejas o avispas son muy variadas: desde pequeñas reacciones locales, pasando por grandes reacciones locales en el lugar de la picadura, hasta llegar a las reacciones alérgicas generalizadas o sistémicas, cuyos síntomas principales son urticaria, angioedema, edema de vías aéreas superiores, broncospasma y shock; estas últimas son las de mayor importancia y repercusión para el ser humano. Con menos frecuencia aparecen reacciones inusuales, habitualmente de inicio tardío, cuyos síntomas sugieren otros mecanismos inmunológicos no mediados por IgE¹. Afortunadamente, la frecuencia de muerte causada por alergia a la picadura de himenópteros es rara; entre 0,09 y 0,45 por millón de habitantes y año.

El tipo de insecto implicado en las reacciones alérgicas por picadura de himenópteros tiene una gran variabilidad local. En el Norte y Centro de Europa predominan la picadura de abeja (*Apis mellifera*) y la de avispa (*Vespula germanica*, *Vespula vulgaris*); las especies del género *Polistes* que predominan en el Sur², poseen reactividad cruzada parcial con otros vespídeos.^{3,4} En España, *Vespula germanica* y *Polistes dominulus* son las especies más frecuentes. Sin embargo, se han encontrado especies del género *Vespa* y *Dolichovespula*.⁵ En el área mediterránea predomina *Polistes dominulus*, con características similares a las especies que existen en el sur de EE.UU.⁶

La probabilidad de desarrollar reacciones alérgicas aumenta con el número total de picaduras que recibe una persona. Por lo tanto, existe una mayor frecuencia de reacciones alérgicas a himenópteros en poblaciones adultas^{7,8}, porque los sujetos adultos han tenido más tiempo para sensibilizarse en comparación con los más jóvenes^{9,10}.

La prevalencia de reacciones sistémicas varía entre el 0,15% y el 3,3%^{1,7,8}, y para las grandes reacciones locales, entre el 2,3% y el 18,6%^{1,8}.

La inmunoterapia con alergen se empezó a utilizar en 1911, desde que Noon y Freeman introdujeron la "inmunización" con toxina de polen para atenuar la fiebre del heno, lo cual ofreció una primera aproximación sobre el tratamiento específico de las enfermedades por hipersensibilidad. En 1925, Braun fue el primero en aplicar la experiencia de Noon; mediante inyecciones de un extracto preparado de secciones de la parte posterior del cuerpo de abejas que contenían veneno del saco, consiguió una desensibilización parcial¹¹.

Benson, al inicio de los años cuarenta, preparó un extracto de veneno derivado de un pulverizado del cuerpo entero, que se introdujo a partir de los años cuarenta hasta 1956; sin embargo, el contenido de veneno puro no era significativo. En 1976, Hunt et al¹² demostraron que las proteínas constituyentes del veneno de estos insectos eran los alergen responsables de la hipersensibilidad inmediata por su picadura. Ellos mismos¹³, en 1978, desarrollaron un tratamiento específico con veneno puro de estos insectos, que demostró su capacidad para

Correspondencia:

Javier Fernández

Sección de Alergia. Departamento de Medicina Clínica.

Hospital General Universitario de Elche. UMH

03202-Elche (Alicante).

prevenir una reacción anafiláctica como consecuencia de una picadura posterior y obtener una "curación" permanente en muchos pacientes.

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA INMUNOTERAPIA

Para evaluar la relación riesgo-beneficio de la inmunoterapia con veneno puro de himenópteros es muy importante considerar la probabilidad de una futura exposición, por tanto, la decisión clínica de iniciar o suspender una inmunoterapia con veneno tendría que incluir una valoración epidemiológica y de la historia natural de los pacientes con alergia por picaduras de himenópteros^{14, 15}. La historia natural de una enfermedad describe su curso sin ningún tratamiento. En el caso de la alergia por picaduras de estos insectos es importante conocer, en primer lugar, qué riesgo corre el individuo de tener otra reacción alérgica cuando es nuevamente picado, es decir, el riesgo de reexposición, o lo que es lo mismo, si sufrirá una reacción clínica de similares características a la anterior, o si éstas serán superiores o inferiores en intensidad ante una nueva picadura. Y en segundo lugar, conocer la probabilidad de volver a ser de nuevo picado, lo cual depende del estilo de vida del sujeto o grado de exposición.

Para seleccionar a los pacientes candidatos a inmunoterapia con veneno puro de himenópteros es fundamental establecer un diagnóstico etiológico correcto, identificando una o varias sensibilizaciones del veneno responsable de la reacción que ha sufrido el individuo. En la práctica clínica, el diagnóstico de alergia por picadura de himenópteros se basa en la demostración de anticuerpos IgE específicos, mediante las pruebas cutáneas y la demostración de dichos anticuerpos circulantes frente a los distintos venenos. La concentración en pruebas cutáneas que mejor discrimina a personas con alergia a picadura de himenópteros es considerada por algunos autores^{11,12} como de 1 µg/ml, diagnosticando hasta el 90-100% de pacientes alérgicos, y de 0,1 µg/ml por otros autores¹⁶ que diagnostican entre el 75-100%. En un estudio epidemiológico, Golden et al⁸, en una población adulta de 2.097 empleados de la Westinghouse Electric Corporation, encontraron que un resultado positivo en las pruebas cutáneas con veneno aumenta el riesgo de reacción en caso de repicadura, comparado con aquellos cuyas pruebas resultaron ser negativas. Los estudios prospectivos han demostrado que los sujetos controles con pruebas cutáneas o IgE específica positiva tienen mayor

riesgo de reacción ante una picadura que los controles con pruebas negativas^{8, 16-17} pero tienen menor riesgo que los pacientes con historia clínica y pruebas positivas.

Aunque la sensibilización mediada por la IgE específica es un requisito para la producción de reacciones sistémicas, en muchos casos esta respuesta inmunológica es transitoria y desaparece antes de que el sujeto vuelva a ser picado, según se demuestra por la historia natural de esta enfermedad^{7, 14, 18}.

La determinación de la IgE específica frente a veneno es menos sensible que las pruebas cutáneas, sobre todo si ha transcurrido más de un año desde la picadura que desencadenó la sintomatología alérgica¹⁵.

También algunos autores⁸ han encontrado IgE específica frente a veneno de himenópteros (por pruebas cutáneas o RAST) entre el 7 y el 20% de la población general, aunque esta circunstancia no significa que estos individuos desarrollen reacciones sistémicas cuando son picados por el insecto al cual están sensibilizados. Estos individuos demuestran tener lo que se denomina sensibilización asintomática.

En muchos pacientes alérgicos al veneno de himenópteros sin inmunoterapia se encuentra con frecuencia valores elevados de anticuerpos IgG específicos (IgG y subclases IgG₁ e IgG₄), lo cual no implica una protección en caso de nuevas picaduras¹⁵. Estos niveles dependen del insecto responsable y son más elevados en alérgicos a abeja que a vespídos^{19, 20}. La IgG específica indica más bien una exposición reciente; es muy elevada en apicultores, y no tiene valor en la selección de la inmunoterapia.

Parece existir una relativa asociación entre atopía y reacciones sistémicas; las características por las cuales estos pacientes siguen sensibilizados y desarrollan una reacción sistémica siguen sin estar claras^{8, 21}.

Los pacientes que han sufrido una gran reacción local poseen una elevada probabilidad de volver a presentar este tipo de reacción en caso de nueva picadura. Se estima, por algunos autores, en el 5% la probabilidad de desarrollar una reacción sistémica después de una repicadura, con gran reacción local previa^{9, 13, 22}.

El riesgo de desarrollar una nueva reacción sistémica es alrededor del 20% en aquellos individuos que han sufrido una reacción generalizada previa de carácter leve, es decir, síntomas cutáneos exclusivamente, mientras que en aquellos que previamente sufrieron reacciones más graves está alrededor del 50%^{14, 23-26}. Estos hallazgos sugieren que el grado de gravedad de la picadura es un factor muy importante para determinar el riesgo de reexposición. Este he-

cho demuestra que el conjunto de signos y síntomas que ocurren durante sucesivas picaduras en un mismo individuo tienden a repetirse^{9, 23, 27}.

La cantidad de veneno inyectado es otro factor importante para determinar el riesgo de reexposición, es decir, puede influir en la intensidad de la reacción ante una repicadura. La cantidad de veneno que se inyecta en una picadura dependerá de la clase de himenóptero responsable de la misma, ya que en una avispa es mucho menor y sujeto a más variabilidad que en una abeja²⁸. También influye el tiempo que permanece en la piel, el modo en que el aguijón se retira de la piel y la cantidad de veneno que contiene el saco en el momento de la picadura.

En grandes series^{24, 27, 29-31} la prueba de provocación mediante una picadura con insecto vivo en pacientes con reacciones sistémicas sin inmunoterapia reproduce de nuevo dichas reacciones en el 28-40% de los casos. En tres estudios con un número pequeño de pacientes^{13,25,32}, las cifras de reacciones sistémicas varían entre el 9% y el 58%.

Al evaluar la prueba de provocación por especie de insectos por separado se encuentran cifras de respuesta superiores en las provocaciones con abejas (36,5-51,9%) que con vespídos (9,1-30%). Parker et al²⁵ realizaron provocaciones con insectos en pacientes sin tratar y con historia de reacción sistémica y demostraron que los pacientes alérgicos a abejas desarrollaron una reacción sistémica después de la primera picadura, mientras que las reacciones con vespídos se presentaron después de repetir varias provocaciones con diferentes especies. 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. Una segunda prueba de provocación en 61 sujetos alérgicos a veneno de vespídos que habían tolerado sin consecuencias clínicas una primera provocación originó reacciones sistémicas en 13 de ellos (21%) y en 6 casos se precisó la administración de adrenalina. De esta manera, la tolerancia de una única provocación con picadura de insecto no indica, de manera absoluta, la ausencia de hipersensibilidad. Sin embargo, muchos especialistas rechazan realizar una provocación con insecto vivo en pacientes no tratados, porque ello podría implicar una reacción grave. Por lo tanto, la provocación es un método diagnóstico todavía discutible y que tiene sus limitaciones.

También debe tenerse en cuenta al analizar una nueva picadura la identificación adecuada del insecto responsable, asegurándose que pertenece a la misma especie que originó la reacción anterior.

Teóricamente al aumentar el intervalo de tiempo entre dos picaduras podría esperarse una reducción del riesgo de reacción ante una nueva picadura, ya que después de un intervalo muy largo la sensibilización puede haber desaparecido espontáneamente; sin embargo, pueden haber diferentes opiniones según algunos grupos que han estudiado estas circunstancias^{8, 13}.

Resumiendo, en aquellos pacientes con una historia clínica de reacción sistémica grave acompañada de síntomas cardiovasculares y respiratorios debe indicarse inmunoterapia con veneno. No debe indicarse en aquellas reacciones sistémicas leves, con bajo riesgo de exposición a nuevas picaduras, por ejemplo, debido a cambios en su estilo de vida habitual (domicilio o profesión). 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^{24, 26}. Por lo tanto, en las reacciones sistémicas leves tales como eritema, urticaria o angioedema sin afección de vías aéreas superiores, no existe indicación estricta. Sin embargo, podría considerarse en pacientes con reacciones sistémicas moderadas y repetidas con riesgo elevado de nuevas picaduras. También podría considerarse en sujetos con esta misma clase de reacciones, pero que manifiesten un grado elevado de afectación psicológica que repercuta en su calidad de vida. No existe indicación de inmunoterapia en pacientes con grandes reacciones locales o reacciones inusuales (fig.1).

Existen situaciones especiales como las que se describen a continuación:

Los niños con alergia por picadura de himenópteros tienen mejor pronóstico que los pacientes adultos. Schubert

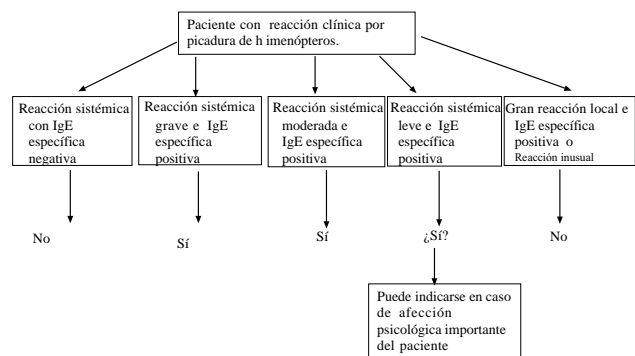


Fig. 1. Indicaciones de inmunoterapia con veneno de himenópteros.

et al³³ encuentran que solamente el 16 % de niños con reacciones sistémicas leves (síntomas cutáneos fundamentalmente) sufrieron otra reacción sistémica similar al ser de nuevo picados accidentalmente en el campo. Sin embargo, las reacciones que sufrieron fueron más débiles que las iniciales. Una situación especial la constituyen los hijos de los apicultores que tienen reacciones sistémicas graves repetidas; lo más adecuado sería evitar el contacto en los casos en que ello fuera posible, y caso de no serlo, estaría indicada la inmunoterapia.

Las personas mayores, especialmente aquellas con una enfermedad cardiovascular subyacente, tienen mayor tendencia a desarrollar lesiones isquémicas en los órganos afectados si sufrieran una reacción anafiláctica sistémica. Esto podría originar mayor morbimortalidad. El riesgo de reexposición en este grupo es superior al de los niños. Sin embargo, este grupo podría tener un mayor grado de reacciones adversas a la inmunoterapia y responder menos a la adrenalina, debiendo adoptarse más precauciones en su administración. Excepto en el caso de los apicultores, el riesgo de futuras picaduras en el grupo de personas ancianas es probablemente inferior al de la población general, y en él es poco frecuente la indicación de inmunoterapia.

Los pacientes que lleven tratamiento con fármacos bloqueantes β -adrenérgicos deben suspenderlo antes de iniciar la inmunoterapia¹⁵, y en aquellos que lleven tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y se indique inmunoterapia con veneno, es necesario reconsiderar dicho tratamiento, ya que estos fármacos pueden interferir con el metabolismo de la bradicinina, en el sentido de aumentar sus niveles y favorecer la presencia de reacciones sistémicas³⁴.

Está claramente definido que la inmunoterapia con veneno no debe empezarse en la mujer embarazada, pero su mantenimiento no está contraindicado en caso de embarazo³⁵.

La inmunoterapia debe indicarse a todos los apicultores que han sufrido una reacción sistémica grave y que desean continuar con su actividad, e incluso en aquellos que han sufrido una anafilaxia muy grave y deciden abandonar dicho trabajo.

Una reacción anafiláctica después de picadura de himenópteros en pacientes con urticaria pigmentosa está frecuentemente mediada por IgE, aunque ocasionalmente se ha observado en ausencia de IgE específica frente a los alérgenos del veneno. La inmunoterapia con veneno se puede usar con seguridad y éxito en estos pacientes con anafilaxia grave³⁶.

SELECCIÓN DEL VENENO

La selección del veneno para inmunoterapia se basa en la historia clínica y en los resultados positivos de las pruebas diagnósticas frente a los diferentes venenos. La elección de indicar inmunoterapia está clara cuando solamente un veneno es positivo y la identificación de la especie de insecto se ha podido llevar a cabo con garantías. Pueden surgir dificultades si las pruebas fueran positivas a más de un veneno, ya que, el principal problema se planteará en el sentido de si estas reacciones positivas representan alergia al veneno de todos ellos, o si se trata de reactividad cruzada entre diferentes venenos³⁷.

La reactividad cruzada entre venenos de *Vespula*, *Dolichovespula* y *Vespa* es fuerte, pero menos entre estos tres géneros y *Polistes*^{3,4}. Debido a la extensa reactividad cruzada entre *Vespula* y *Dolichovespula*, el tratamiento solamente con *Vespula* es suficiente. El veneno de *Polistes* está disponible en Europa, especialmente en la región Mediterránea para el diagnóstico y tratamiento. El RAST de inhibición con veneno puede ayudarnos en la selección de la clase de veneno para inmunoterapia, identificando aquellos pacientes cuyo anticuerpo IgE es muy específico por reactividad cruzada como opuesto a alérgenos de veneno únicos.

Si el insecto causante de la reacción puede ser identificado con exactitud, o si por el contrario, existe una diferencia significativa en el grado de reactividad cruzada, el conocimiento de dicha reactividad debe llevarnos a usar un único veneno si fuera posible, a pesar de la presencia de múltiples resultados positivos. La experiencia con inmunoterapia con un único veneno confirma la efectividad de esta premisa^{38,39}.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

La inmunoterapia con veneno se administra de una forma muy similar a otras formas de inmunoterapia con otros alérgenos (tabla I). El tratamiento se inicia con dosis muy pequeñas, habitualmente desde 0,01 a 0,1 μ g, para después ir aumentando, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. En la pauta tradicional, las inyecciones pueden ponerse con incremento semanal de la dosis. Sin embargo, en los últimos años se están utilizando una serie de protocolos con una reducción importante en el número de inyecciones y, por lo tanto, en el número de visitas.

La pauta *cluster* consiste en unas pocas inyecciones que se dan en cada visita, habitualmente a intervalos de una

Tabla I. Pautas de tratamiento

Protocolo	Tiempo para la dosis de mantenimiento	Dosis acumulativas (µg)	Dosis acumulativas a los 15 días (µg)	Clase de veneno
Tradicional ¹⁵	49 días	325	15	Abeja/véspidos
Cluster ²	29 días	266	132	Abeja/véspidos
Rush ⁴⁴	21 días	398	298	Abeja/véspidos
Rush ⁴⁰	4 días	519	619	Abeja/véspidos
Rush ⁴²	3 días	176	276	Abeja/véspidos
Rush ⁴³	6 horas	216	416	véspidos

semana o menos. Una forma más rápida de este esquema, la pauta *rush*, puede alcanzar la dosis de mantenimiento de 100 µg en un día, o incluso en unas horas⁴⁰. Sin embargo, son muy frecuentes los tratamientos de 1-5 días^{2,40,41-43}. Algunos autores³⁸, en un intento de reducir el coste del tratamiento, alcanzan una dosis de mantenimiento de solo 50 µg, aunque esta dosis puede disminuir la protección ante nuevas picaduras⁴⁴, otros aumentan el intervalo de mantenimiento de 1 a 3 meses con extractos acuosos⁴⁵, y reducen el período de tratamiento entre 2-3 años en casos leves⁴⁶.

El veneno que contiene la dosis de mantenimiento (habitualmente 100 µg) es equivalente a 2 o más picaduras, dependiendo de las especies de insectos⁴⁷. Por lo tanto, incrementando la dosis de forma rápida se consigue protección en el menor tiempo posible, lo cual podría ser importante viendo la estación predominante del insecto, sobre todo en apicultores. Por lo general, las pautas *rush*, en la mayoría de estudios comparativos, tienen una mayor frecuencia de reacciones sistémicas que las pautas clásicas, dependiendo en parte de la composición del veneno empleado en la vacuna, ya que es mayor el porcentaje de reacciones sistémicas adversas en pacientes alérgicos a abeja comparado con alérgicos a avispa²⁸.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA CON VENENO

El mecanismo de acción de la inmunoterapia cada vez está siendo menos controvertido (tabla II). Estudios

iniciales demostraron una pronunciada elevación de la concentración de IgG específica en pacientes tratados^{48, 49}. La observación de títulos elevados de IgG (fundamentalmente IgG₄) en apicultores que incluso toleraban picaduras de abeja sin reacción local⁵⁰, sugerían un papel protector de la IgG específica a veneno en alérgicos a picaduras de himenópteros. Algunos autores han considerado que unos niveles bajos de IgG (<3 µg/ml) podrían originar un riesgo elevado de fallo en el tratamiento durante la inmunoterapia con véspidos⁵¹. A pesar de estas observaciones, las reacciones sistémicas pueden presentarse en pacientes con inmunoterapia con veneno con niveles de IgG por encima de los "niveles protectores", mientras que otros pacientes con bajos niveles de IgG toleran sin problemas una picadura⁵².

Trabajos más recientes proponen que la respuesta IgG es diferente en alérgicos a veneno de abeja o avispa, lo cual reflejaría un grado diferente de exposición en las picaduras. En un estudio de pacientes con reacciones sistémicas, los pacientes con alergia a veneno de avispa presentaban cifras bajas de IgG específica, mientras que los alérgicos al veneno de abeja presentaban títulos significativamente elevados. No se ha encontrado ninguna correlación entre el nivel de IgG específica a veneno y la gravedad de la última reacción sistémica¹⁷, o entre el nivel de IgG específica y el resultado de una prueba de provocación con veneno, e incluso en pacientes no tratados²⁴, o en pacientes tratados con inmunoterapia con veneno⁵⁶. A largo plazo, parece haber un mecanismo no mediado por IgG de inicio tardío que suprime la sensibilidad al veneno⁵³.

Tabla II. Inmunoterapia con veneno y Citocinas

Inducción de IgE específica	Efectos de la inmunoterapia
<ul style="list-style-type: none"> • IL-4 estimula la síntesis de IgE • IFN-γ disminuye la producción de IgE • IL-10 disminuye la producción y la actividad del IFN-γ 	<ul style="list-style-type: none"> • Induce el cambio de citocinas de TH-2 a TH-1 • Inducción de citocinas con actividad inmunosupresoras • Cambio de isotipo de IgE a IgG • Disminución de la reactividad de mastocitos y basófilos frente al alérgeno

IL: interleucemia; IFN: interferón

Tabla III. Duración de la inmunoterapia con veneno

Autores	Criterios para finalizar la inmunoterapia
Golden et al. ⁶⁵	> 5 años de tratamiento
Müller et al. ⁶⁶	3 años de tratamiento y descenso significativo de la IgE específica
Reisman et al. ⁶⁴	Depende del grado de gravedad de la reacción inicial (entre 2-3 años a más de 5 años)

Se cree que las enfermedades alérgicas se deben a un cambio de las respuestas de las citocinas TH-2 al alérgeno. Algunos estudios demuestran que la inmunoterapia con veneno de abeja^{54, 55} y avispa⁵⁶ no solamente produce un cambio de las respuestas de las citocinas al alérgeno del patrón TH-2 al TH-1, sugiriendo efectos directos sobre las células T, sino que también conduce a una inducción de citocinas inmunosupresoras como la interleucina-10, lo cual puede ser importante en la limitación de respuestas TH-1 potencialmente perjudiciales, al ser un antagonista del interferón- γ . Con el transcurso del tiempo, todo esto podría originar un cambio de isotipo de IgE a IgG alérgeno-específica, a la vez que un aumento de la actividad supresora celular. Cambios precoces en la producción de citocinas o quimiocinas podrían disminuir la reactividad de los mastocitos o basófilos y explicar el beneficio de la desensibilización de inmunoterapia *rush* con veneno. Otros estudios para conocer el efecto de la inmunoterapia sobre el sCD23⁵⁷ y el CD28⁵⁸ no encuentran ningún cambio en la expresión de ambos después de inmunoterapia *rush* con veneno, en un intento de demostrar si la hiporreactividad se asociaba con una pérdida de la capacidad de regulación de moléculas accesorias. Otro mecanismo implicado es la presencia de anticuerpos antiidiotipo tras inmunoterapia activa en pacientes alérgicos a veneno de abeja después de una infusión pasiva de plasma de apicultores⁵⁹. Otro estudio implica el éxito de la inmunoterapia en la alteración de la magnitud y patrón de liberación de histamina y triptasa, pero no altera el estado de no reactividad inmunológica⁶⁰.

SEGUIMIENTO

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%. Se han descrito reacciones tras una repicadura en un pequeño porcentaje de individuos, en general menos del 5% de pacientes que estaban recibiendo inmunoterapia con veneno³⁸. En estos casos es necesario estar seguros que el paciente está recibiendo el

veneno adecuado. Después de verificar que se está administrando el veneno correcto se debe aumentar las dosis. Por ejemplo, si el paciente está recibiendo 100 μ g de veneno, la dosis puede aumentarse a 150 μ g o 200 μ g. Se acepta como verdaderamente eficaz si el paciente tolera sin reacción clínica significativa una nueva picadura en el campo, o en una prueba de provocación con veneno en un hospital. Cuando se realizan pruebas de provocación con veneno en pacientes con inmunoterapia se obtienen unos porcentajes de reacciones sistémicas entre el 0 y el 22,4%; únicamente se encontró una baja protección del 47,7% en un solo estudio en el cual 19 pacientes se expusieron a 4 picaduras de abeja⁶¹. Müller et al²⁸ también encontraron diferencias en la eficacia de la inmunoterapia entre pacientes alérgicos a abeja o vespídos. Provocaciones con veneno realizadas en pacientes que habían finalizado la inmunoterapia entre 1 y 3 años produjeron reacción sistémica en el 0-17,4%. Estas cifras de reacción no exceden de las encontradas en provocaciones con veneno durante el tratamiento. Sin embargo, en cada paciente la reactividad clínica puede recurrir después de finalizar la inmunoterapia y necesitarse un nuevo y más prolongado tratamiento inmunoterápico (tabla III).

La conversión de una prueba positiva con veneno de himenópteros a negativa puede ocurrir después de la inmunoterapia con veneno, aproximadamente en el 20-54% de individuos que reciben entre 3 a 5 años de tratamiento⁶²⁻⁶⁴. La IgE específica desaparece más rápidamente que la sensibilidad cutánea³⁹. Las pruebas con veneno de avispa disminuyen más rápidamente que aquellos con veneno de abeja²⁸. Las pruebas con ambos insectos se vuelven más rápidamente negativas usando dosis de mantenimiento de 200 μ g⁶³.

Otras investigaciones, como las realizadas en la Universidad John Hopkins, sugieren que 5 a 6 años de inmunoterapia es el tiempo más adecuado para la mayoría de pacientes con alergia a estos insectos, aunque podría prolongarse más tiempo en aquellos casos de reacciones anafilácticas muy graves, o bien, de reacciones sistémicas durante la inmunoterapia, ya que en estas circunstancias existe un riesgo residual de nueva reacción del 5-10%^{53, 65}.

Dos estudios europeos^{66,67} sugieren que 3 años son suficientes. El más sugestivo es el realizado por Müller et al⁶⁶, que seleccionan solamente pacientes con alergia a veneno de abeja que habían sufrido una reacción anafiláctica grave. Tras 3 años de tratamiento y seguimiento de las repicaduras se contabilizaron 15 reacciones después de 86 repicaduras, lo que representa una incidencia del 17%. Ninguna de esas reacciones fue grave, y la mitad de los pacientes contaron solamente síntomas subjetivos. De todas las pruebas para el diagnóstico, solamente la combinación de unas pruebas cutáneas negativas y la desaparición completa de la IgE específica en suero predice una protección a largo plazo, ya que esto excluye un riesgo residual de anafilaxia. En otro estudio de Haugaard et al⁶⁷, no se contabilizaron reacciones después de 28 repicaduras con prueba de provocación en 25 pacientes. En otra investigación se examinó el tiempo de duración más adecuado de la inmunoterapia con veneno dependiendo de la gravedad de la reacción anafiláctica inicial⁶⁶; en este estudio, entre 2 y 3 años parecen suficientes para aquellos pacientes que habían sufrido una anafilaxia leve o moderada, y una duración aconsejable de 5 años o más para aquellos que habían sufrido una reacción anafiláctica grave.

La inmunoterapia con veneno puede causar grandes reacciones locales de varios días de duración e incluso, reacciones sistémicas. Para conseguir una protección adecuada, las dosis de inmunoterapia deben administrarse adecuadamente. El tratamiento de las grandes reacciones locales puede originar un reajuste en el esquema de administración de las dosis y limitar la cantidad de veneno en el lugar de la inyección. Después de una reacción sistémica, la dosis de veneno debe reducirse a solo el 25% de la dosis que originó la reacción, y aumentarse después gradualmente, hasta alcanzar nuevamente la dosis de mantenimiento, habitualmente 100 µg⁶⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Müller UR. Insect sting allergy. Nueva York: Gustav Fischer, Verlag, 1990.
- Müller U, Mosbech H, ed. Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Allergy 1993; 48 (Suppl 14): 37-46.
- Hoffman DR. Allergens in hymenoptera venoms. VI. Cross reactivity of human IgE antibodies to the three vespidae venoms and between vespid and paper wasp venoms. Ann Allergy 1981; 46: 304-309.
- 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: 281-287.
- Blanca M, Miranda A, Fernández J, Terrados S, Vela JM, Vega JM, et al. Allergic reactions to vespids: comparison of sensitivities to two species in a Mediterranean area. Clin Allergy 1988; 18: 21-27.
- Sánchez F, Blanca M, Fernández J, Miranda A, Terrados S, Torres MJ, et al. Comparative study between European and American species of Polistes using sera from European sensitized subjects. Clin Exp Allergy 1995; 25: 281-287.
- Stuckey M, Cobain T, Seats M, Cheney J, Dawkins RL. Bee venom hypersensitivity in Busselton. Lancet 1982; 3: 41-42.
- Golden DB, Marsh DG, Sobotka AK, Friedhoff L, Szkló M, Valentine M, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity. JAMA 1989; 262: 240-244.
- Settipane GA, Chafee FH. Natural history of allergy to hymenoptera. Clin Allergy 1979; 9: 385-390.
- Settipane GA, Boyd GK. Natural history of insect allergy: the Rhode Island experience. Allergy Proc 1989; 10:103-107.
- 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 1995; 74:198-217.
- Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Lichtenstein LM. Diagnosis of allergy stinging insects by skin testing with hymenoptera venoms. Ann Intern Med 1976; 85: 56-59.
- Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. N Engl J Med 1978; 299:157-161.
- 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: 335-339.
- Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. Clin Exp Allergy 1994; 24: 1010-1015.
- Day JH. A comparison of venom concentrations of 0,1 µg/ml and 1,0 µg/ml as indicator of sensitivity to honey-bee stings. J Allergy Clin Immunol 1986; 77:142.
- Zora JA, Swanson MC, Yunginger JW. A study of the prevalence and clinical significance of venom-specific IgE. J Allergy Clin Immunol 1988; 81:77-82.
- Savliwala MN, Reisman RE. Studies of the natural history of stinging insect allergy: long-term follow-up of patients without immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 741-45.
- Ewan PW, Lachmann PJ, Wilson AB, Deighton J. Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. Clin Exp Allergy 1993; 23: 647-660.
- Wilson AB, Deighton J, Lachmann PJ, Ewan PW. A comparative study of IgG subclass antibodies in patients allergic to wasp or bee venom. Allergy 1994; 49: 272-280.
- Przybilla B, Ring J, Grieshammer B. Association of features of atopy and diagnostic parameters in hymenoptera venom allergy. Allergy 1991; 46: 570-576.
- Abrecht I, Eichler G, Müller U, Hoigné R. On the significance of severe local reactions to hymenoptera stings. Clin Allergy 1980; 10:675-682.
- Schubert KC, Lichtenstein LM, Sobotka AK, Szkló M, Kwiterovich KA, Valentine MD. An epidemiological study of insect allergy in children. I. Characteristics of the disease. J Pediatr 1982; 100:546-551.

24. 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; 75:556-562.
25. Parker JL, Santrach PJ, Dahlberg JE, Yunginger JW. Evaluation of Hymenoptera-sting sensitivity with deliberate sting challenges: inadequacy of present diagnostic methods. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:200-207.
26. Reisman RE, Dvorin DJ, Randolph CC, Georgitis JW. Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:735-740.
27. Day JH, Buckeridge DL, Welsh AC. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in sting-threatened individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:691-705.
28. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:529-535.
29. Franken HH, Dubois AEJ, Minkema HJ, van der Heide S, De Monchy JGR. 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; 93:431-436.
30. Van der Linden PWG, Hack CE, Struyvenberg A, Van der Zwan JC. 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; 94:151-159.
31. Blaauw PJ, Smithuis LO, Elbers AR. The value of an in-hospital insect sting challenge as a criterion for application or omission of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:39-47.
32. Engel T, Heining JH, Weekw ER. Prognosis of patients reacting with urticaria to insect sting. *Allergy* 1988; 43:289-293.
33. Schubert KC, Lichtenstein LM, Sobotka AK, Szklo M, Kwitrovich KA, Valentine MD. Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr* 1983; 102:361-365.
34. Tunon de Lara JM, Taaytard A, Marcos M, Villanueva P. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 1992; 340: 908.
35. Schwartz HJ, Golden DBK, Lockey RF. Venom immunotherapy in the hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:709-712.
36. Fricker M, Muller, Schwartz L, Helbling A. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:11-15.
37. Hamilton RG, Adkinson NF Jr, Valentine MD, Golden DB, Wisnauer JA. Selection of hymenoptera venoms for immunotherapy on the basis of patient's IgE antibody cross-reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:651-659.
38. Reisman RE, Livingston A. 10 years of experience with administration of single venoms and 50 micrograms maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:1189-1195.
39. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka AK, Kwitrovich KA, Niv Yaffa BSN. The development of negative skin tests in children treated with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:61-67.
40. 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; 73:423-428.
41. Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. Safety of hymenoptera venom rush immunotherapy. *Allergy* 1997; 52:94-96.
42. Díez Gomez ML, Quirce Gancedo S, Julia de Paramo B. Venom immunotherapy: tolerance to a 3-day protocol of rush immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 1995; 23:277-284.
43. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:226-30.
44. Golden DB, Sobotka AK, Valentine MD. Doses dependence of hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67:370-375.
45. Kochuyt AM, Stevens EA. Safety and efficacy of a 12-week maintenance interval in patients treated with hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:35-41.
46. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:831-836.
47. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom. XII. How much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984; 52:276-278.
48. Sobotka AK, Valentine MD, Ishizaka K, Lichtenstein LM. Measurement of IgG-blocking antibodies. *J Immunol* 1976; 117:84-90.
49. Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. Insect allergy: The state of the art. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:5-12.
50. Bousquet JA, Menardo JL, Aznar R, Levy MR, Michel FB. Clinical and immunologic survey in beekeepers in relation to their sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:332-340.
51. Golden DBK, Lawrence ID, Hamilton RH, Sobotka AK, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:386-393.
52. Müller 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; 44:412-418.
53. Golden DB, Kwitrovich KA, Kagey Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:579-587.
54. McHugh SM, Deighton J, Steward AG, Lachmann PJ, Ewan PW. 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; 25:828-838.
55. Akdis CA, Akdis M, Blesken T, Wymann D, Alkan SS, Müller U, Blaser K. 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; 98:1676-1683.
56. Bellinghausen I, Saloga J, Knop J, Christmann S. 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; 27:1131-1139.
57. Forman SO, Reddy MM, Mazza DS, Meriney DK, Grieco MH. Effect of immunotherapy on sCD23 levels in patients allergic to hymenoptera venom. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:282-284.
58. Tscicopoulos A, Tonnel AB, Dessaint JP, Wallaert B, Duez C, Akoum H, et al. CD28 expression is increased in venom allergic pa-

tients but is not modified by specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1119-1124.

59. Boutin Y, Jobin M, Bedard PM, Hebert M, Hebert J. Possible dual role of anti-idiotypic antibodies in combined passive and active immunotherapy in honeybee sting allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:1039-1046.

60. Eberlein-König B, Ullman S, Thomas P, Przybilla. Tryptase and histamine release due to a sting challenge in bee venom allergic patients treated successfully or unsuccessfully with hyposensitization. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:704-712.

61. Yunginger JW. The sting revisited. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:1-2.

62. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy (VIT): determinants of clinical reactivity (Abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:202.

63. Bousquet J, Knani J, Velasquez G, Menardo JL, Guilloux L, Michel FB. Evolution of sensitivity of hymenoptera venom in 200

allergy patients followed for up to 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:944-950.

64. 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; 83:1049-1053.

65. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: Extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:298-305.

66. Müller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of sting challenge 1 year after cessation of successful venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:702-709.

67. Haugaard L, Norregaard OFH, Dahl R. In hospital sting challenge in insect venom allergy patients after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:699-702.

68. Reisman RE. Stinging insect allergy. *Med Clin North Am* 1992; 76: 883-893.