

C. Marcos Bravo,  
I. Luna Ortiz,  
L. Arenas Villarroel,  
M. Armisén Gil

Sección de Alergología.  
Complejo Hospitalario  
Universitario de Vigo. Hospital  
Xeral-Cíes.

## Caso clínico

### ¿Cuál es el resultado de una vacunación con alérgeno en un paciente no sensibilizado? A propósito de un caso

Presentamos un caso anecdótico de una paciente con anafilaxia por sensibilización alérgica a veneno de *Vespula* y con estudio alergológico al veneno de abeja negativo, a la que accidentalmente se trató con inmunoterapia de veneno de abeja mediante una pauta tradicional. A partir de la cuarta dosis administrada, se observaron reacciones locales inflamatorias tardías que alteraron su calidad de vida de forma importante. Esto obligó a ralentizar la pauta de administración. Tras 2 meses de tratamiento, con un total de 8 dosis administradas del extracto, se detectó el error y se repitió el estudio alergológico al veneno de abeja; se observó que se habían positivizado tanto las pruebas cutáneas como la determinación de IgE específica sérica. Se informó a la paciente de su sensibilización al veneno de abeja desencadenada por la administración del extracto erróneo y se inició la vacunación con un extracto de avispa, que se toleró desde las primeras dosis. Actualmente, casi 5 años después de haberse suspendido la inmunoterapia errónea, la paciente mantiene un estudio alergológico positivo, con concentraciones de IgE específica sérica estables en los últimos 4 años.

**Palabras clave:** Anafilaxia. Himenópteros. Hipersensibilidad mediada por IgE. Inmunoterapia. Venenos.

### Which is the effect of an allergen vaccine administration to a non-sensitized patient? One case reported

We present an anecdotic case of a patient who suffered from an anaphylactic reaction after a wasp sting and with positive allergy study to wasp venom and negative to bee venom, who was submitted unintentionally to bee venom immunotherapy by conventional protocol. From the fourth dose, the patient suffered from large local late reactions with impairment of her quality of life, which induce us to change the administration protocol. After two months of the beginning of immunotherapy administration, with a total of 8 doses received, the mistake was detected and immediately an allergy study to bee venom was performed. This study become positive in skin tests and in the specific IgE determination. The patient was informed about the mistaken bee venom immunotherapy, and about the induction of hypersensitivity to bee venom, and she was treated with wasp venom immunotherapy with good tolerance since the first dose. Nowadays, nearly 5 years after interruption of the erroneous im-

Correspondencia:  
Carmen Marcos Bravo  
S. Alergología del Complejo  
Hospitalario Universitario  
Xeral-Cíes  
C/Pizarro, 22  
36204 Vigo (Pontevedra)  
E-mail:  
carmen.marcos.bravo@sergas.es

munotherapy, the patient keeps with a positive allergy study to bee venom, remaining without changes in the last 4 years.

**Key words:** Anaphylaxis. Hymenoptera. Immunotherapy. IgE mediated hypersensitivity. Venoms.

## INTRODUCCIÓN

Las vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas son un tratamiento etiológico de eficacia demostrada en el tratamiento de las enfermedades respiratorias atópicas<sup>1-6</sup> y en las reacciones alérgicas sistémicas inducidas por picaduras de himenópteros<sup>7</sup>. Constituyen un tratamiento modificador de la respuesta biológica inmunitaria en estas enfermedades alérgicas y forma parte de esta amplia categoría de tratamientos que se utilizan en la actualidad<sup>8</sup>.

La vacunación con alérgeno consiste en la administración de cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico a un sujeto, en el cual se ha demostrado una sensibilidad mediada por IgE a dicho extracto, con el fin de incrementar su umbral de tolerancia al alérgeno.

Presentamos un caso clínico anecdótico de una paciente a la que se administró accidentalmente una vacuna con un alérgeno al que no estaba inicialmente sensibilizada.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años de edad, sin antecedentes personales de interés, remitida desde el servicio de urgencias de nuestro hospital por haber presentado una reacción sistémica tras la picadura de un himenóptero. En agosto del 2000, tras unos 10 minutos de sufrir la picadura de una avispa en brazo derecho, la paciente presentó una reacción urticarial generalizada y edema en los labios, los párpados y las manos, junto a sensación de cuerpo extraño faríngeo acompañado de disnea alta y disfagia. No presentó mareo ni malestar general. Acudió al servicio de urgencias donde se le administró tratamiento parenteral con 5 mg de dexclorfeniramina, 60 mg de 6-metilprednisolona y 50 mg de ranitidina, con buena respuesta terapéutica.

Un mes después de la picadura, se le realizó el estudio alergológico con venenos de himenópteros y se obtuvieron los siguientes resultados:

Pruebas cutáneas en intradermorreacción con venenos himenópteros con controles positivo (0,1 mg/ml de histamina) y negativo (albúmina sérica humana): positivos con veneno de *Vespula* en concentración de 0,1 µg/ml y con veneno de *Polistes* en concentración de 0,1 µg/ml. Las intradermorreacciones con veneno de abeja hasta concentraciones de 1 µg/ml, fueron todas negativas.

Se determinaron las concentraciones de IgE específica a venenos de himenópteros mediante *CAP-system* (Pharmacía Diagnostics) y se obtuvieron los siguientes resultados: veneno de *Vespula* 3,61 KU/l, veneno de *Polistes* 1,58 KU/l y veneno de abeja < 0,35 KU/l. Las concentraciones de IgE total fueron de 126 KU/l.

Con los resultados del estudio alergológico se diagnosticó a la paciente de reacción anafiláctica por sensibilización a veneno de avispa y se le recetó un tratamiento hiposensibilizante con un extracto comercial compuesto de un 100% de veneno de *Vespula*. La paciente recibió el supuesto tratamiento y se inició su administración hospitalaria el 20 de noviembre de 2000 mediante una pauta tradicional. A partir de la 4ª dosis administrada (0,4 ml del vial 1 o 0,4 µg de veneno), la paciente empezó a presentar reacciones locales tardías con tumefacción dolorosa y afectación importante de su calidad de vida (alteración del sueño, impotencia funcional en miembros superiores) en todas las dosis administradas y a pesar de recibir un pre-tratamiento con antihistamínicos. Esta mala tolerancia local impidió subir la dosis según la pauta establecida. En enero de 2001, tras 8 dosis semanales administradas del vial 1 (0,05 ml - 0,1 ml - 0,2 ml- 0,4 ml- 0,4ml - 0,3 ml- 0,2 ml - 0,2 ml), se descubre que la paciente estaba siendo tratada con extracto erróneo (veneno de abeja en lugar de veneno de *Vespula*) debido a un fallo en la dispensación por parte del laboratorio fabricante. Este error fue justificado por el mismo laboratorio, como un fallo del sistema informático de la planta de producción que coincidió con una fase en que hubo cambios en la presentación del producto. Este cambio de presentación del producto había hecho que el personal de enfermería que administraba el tratamiento no advirtiera que la presentación no correspondía al tipo de extracto; de hecho, se constató posteriormente que la caja tenía etiquetas superpuestas de los dos extractos (*Vespula* y abeja).

En ese momento se realizó un nuevo estudio alergológico con veneno de abeja y se observó que se habían positivizado las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica sérica (tabla I). La paciente no había vuelto

**Tabla 1.** Estudio alergológico con veneno de abeja en nuestra paciente

Pruebas diagnósticas	Antes de la inmunoterapia	Después de la inmunoterapia (8 dosis)
Pruebas cutáneas en ID (0,01-0,1-1 µg/ml)	Negativo	Positivo a 1 µg/ml: Induración 10x10 mm Eritema, 18x15 mm
IgE específica sérica mediante CAP (Pharmacia Diagnostics)	< 0,35 KU/l	12,2 KU/l

ID: intradermorreacción.

a ser picada por avispas ni por abejas desde nuestra primera valoración tras la picadura de avispa. Tras estos resultados, se informó a la paciente de lo ocurrido y se añadió en la historia clínica el diagnóstico de “sensibilización a veneno de abeja secundaria a la administración de extracto de veneno erróneo, sin que sea posible saber el grado de repercusión clínica”; se le indicó que llevara consigo el equipo de urgencia que consta de epinefrina, corticoides y antihistamínicos, para usarlo ante una potencial reacción sistémica tanto por la picadura de una avispa como de una abeja.

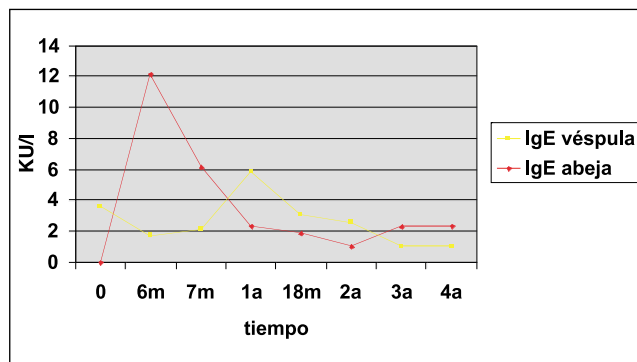
Desde la primera consulta hasta la actualidad, la paciente no ha sufrido ninguna picadura de himenópteros.

Se inició tratamiento hiposensibilizante con veneno de *Vespula* al 100% en febrero de 2001 mediante una pauta tradicional. Esta vacuna de veneno de *Vespula* se toleró perfectamente desde la primera dosis, a diferencia del extracto de abeja, y actualmente está con dosis de mantenimiento de 100 µg cada 6 semanas.

A lo largo de estos años, con el consentimiento de la paciente, se le ha realizado un seguimiento de las concentraciones séricas de IgE frente a abeja (*Pharmacia CAP-system*), inicialmente cada 6 meses, y en los 3 últimos años de forma anual (Fig. 1). Actualmente, casi 5 años después de la administración de la inmunoterapia errónea, persisten concentraciones séricas positivas de IgE específica, con cifras estables en los últimos 4 años. En cambio, las concentraciones de IgE frente a *Vespula* van disminuyendo progresivamente, tras un inicial ascenso en los primeros 6 meses de la vacunación con veneno de *Vespula*.

## DISCUSIÓN

Describimos un caso en el que hemos demostrado,

**Fig. 1.** Evolución de los niveles de IgE específica a venenos (CAP-system).

de forma accidental, que la administración de dosis bajas cada vez mayores de un extracto alergénico a un sujeto que carece de IgE específica frente a él induce la producción de estos anticuerpos IgE. Además hemos constatado que esta producción se mantiene de forma prolongada. Esta respuesta inmunitaria inducida *de novo* ha coincidido con una exagerada e inusual mala tolerancia local al extracto mediante reacciones inflamatorias tardías importantes que llegaban a alterar su calidad de vida, con alteración del sueño e impotencia funcional en las extremidades superiores.

No hemos llegado a constatar el grado de repercusión clínica de esta sensibilización por falta de picaduras espontáneas por abejas a lo largo de estos años, y no se le ha realizado la prueba de la repicadura intrahospitalaria por sus limitaciones en cuanto a reproducibilidad y por razones éticas<sup>9</sup>.

El mecanismo de acción de la inmunoterapia con venenos, al igual que el de la inmunoterapia con aeroalérgenos, parece estar relacionado con una normalización del cociente Th1/Th2 al promocionar la respuesta Th1 que induce citocinas que disminuyen la actividad Th2. La administración de dosis altas de alérgeno resulta en una anergia específica de los linfocitos T, seguida de una reactivación de las citocinas Th1. La anergia de linfocitos T se atribuye sobre todo a la secreción de IL-10, que también es capaz de suprimir la síntesis de IgE y aumentar la síntesis de IgG4<sup>10,11</sup>. Se han observado algunas diferencias en el efecto sobre la reactividad del linfocito T dependiendo del protocolo de administración de la inmunoterapia, tradicional frente a pautas rápidas. En ambos protocolos se produce un cambio del cociente Th1/Th2, que es más lento con la pauta tradicional. Además, con el proto-

colo tradicional aparece una mayor proliferación transitoria de linfocitos T en respuesta al alérgeno durante la fase de incremento de la dosis, seguida de una tolerancia del linfocito T. De hecho, está demostrado el aumento inicial y transitorio de la IgE específica sérica seguido de un descenso gradual a lo largo del tratamiento<sup>10</sup>. Estos datos podrían justificar la respuesta obtenida en nuestra paciente, a la que con la administración de dosis bajas y con incrementos graduales de alérgeno hemos inducido *de novo* una respuesta IgE específica, que además se ha mantenido hasta la actualidad con cifras estables en los últimos 4 años.

Los estudios epidemiológicos sobre la evolución natural de la sensibilidad a los venenos de los himenópteros nos aportan datos sobre la respuesta IgE ante una picadura espontánea en la población general. En estos estudios se observa cómo puede aparecer una sensibilización alérgica a los venenos en hasta el 30% de los adultos en los meses siguientes a la picadura, que persiste en alrededor del 10% más de tres años después de la picadura. Se considera que en adultos sin clínica, la sensibilización a los venenos inducida por la picadura es generalmente transitoria con una vida media de 4 años. El riesgo de reacciones sistémicas en estos pacientes ante una picadura es del 17%-30% cuando la sensibilidad cutánea se mantiene durante 3 a 5 años, un riesgo significativamente mayor al de la población general (2%)<sup>12</sup>. Es de suponer, que nuestra paciente pudiera estar en los mismos rangos de riesgo de reacción sistémica ante una picadura, aunque no lo podemos asegurar puesto que la respuesta IgE inducida *de novo* se debe a una situación diferente.

Por último, unas reflexiones finales a la luz de este caso anecdótico. Primero, se podría pensar que la aparición de reacciones locales tardías tras la administración de una vacuna con alérgeno, de una intensidad mayor de lo que habitualmente vemos, pudiera estar traduciendo el desarrollo de una respuesta inmunitaria no deseada, como parece reflejarse en nuestro paciente. Esta respuesta inmunitaria puede estar mediada por la IgE, aunque no podemos descartar que sea otro tipo de respuesta como una reacción tipo Arthus por inmunocomplejos con anticuerpos IgG.

Por otro lado, teniendo en cuenta que la respuesta alérgica individual es variable con la posibilidad de presentar distintos patrones de sensibilización, cabría pensar que la vacunación con extracto alérgico completo, con todos los determinantes alérgicos y mediante pautas tra-

dicionales, pudiera inducir la producción *de novo* de anticuerpos IgE frente a aquellos determinantes alérgicos a los que inicialmente el paciente no expresaba una respuesta IgE. A este respecto, recientemente se ha publicado un estudio realizado en seis pacientes alérgicos a venenos de himenópteros a los que se indicó inmunoterapia con los venenos y se les realizó un estudio de immunoblotting antes y al cabo de un año de la inmunoterapia. Se encontró que la mayoría de las bandas detectadas en la técnica disminuía o desaparecía tras el primer año de tratamiento y que, en 3 de los 6 pacientes, aparecían nuevas sensibilidades IgE frente a alérgenos secundarios. Los autores concluyeron que la inmunoterapia con venenos puede ser responsable de la inducción de nuevas sensibilizaciones a otros alérgenos del veneno<sup>13</sup>.

Éstos y otros muchos interrogantes quedan pendientes de contestación. Creemos que es importante comunicar este tipo de casos porque nos ayudan a plantearnos cuestiones que pueden contribuir a comprender mejor la respuesta IgE así como los mecanismos de acción de la inmunoterapia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma?. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (4):969-74.
2. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000; 22 (3): 342-50.
3. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000; 22 (3): 329-41.
4. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 (4): CD001186.
5. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60 (1): 4-12.
6. Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15 (1): 9-16.
7. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. *Clin Ther* 2000; 22 (3): 351-8.
8. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;44 (53).
9. Soriano V, Fernández J, Méndez J, Cruz S, Joral A, de la Torre F et al. (Comité de alergia a veneno de himenópteros de la SEAIC). Repicaduras intrahospitalarias con himenópteros. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15:388-393.
10. Jutel M, Malolepszy J. New insights in immunological mecha-

nisms of venom immunotherapy. In Bonifazi F, Bilo MB, Antonicelli L. Insect allergy. Up to date 2000. 2002: 109-121.

11. Fernandez J, Soriano V. Inmunoterapia con veneno de himenópteros. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 357-65.

12. Golden DBK, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwitrovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Natural history of hymenopte-

ra venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:760-6.

13. Tavares B, Rordrigues F, Pereira C, Loureiro G, Chieira C. Development of new specificities to hymenoptera allergens during venom-specific immunotherapy. *Allerg Immunol (Paris)* 2005;37(5):171-6.