

Evolución de la hipersensibilidad a venenos de himenópteros tras suspender la inmunoterapia: duración del tratamiento

Antonio Peláez

Servicio de Alergia. Hospital Clínico Universitario. Valencia

La inmunoterapia como tratamiento de la hipersensibilidad a la picadura de himenópteros fue introducida en la práctica alergológica por Benson y Semenov¹ en 1930 que utilizaron extractos del cuerpo entero del insecto. En 1978² se publicaron los resultados de un estudio en el que se ponía de manifiesto la falta de eficacia de estos tratamientos, con índices de protección casi iguales al placebo, y por el contrario la gran efectividad de los extractos de veneno que eran capaces de proteger a más del 95% de los pacientes. En 1979 la FDA autorizó en Estados Unidos la comercialización de los extractos de veneno puro de himenópteros con fines diagnósticos y terapéuticos, comenzando la era moderna para este capítulo de la Alergología. En estos momentos la inmunoterapia con los venenos de himenópteros puede considerarse un modelo de eficacia, seguridad y regímenes de administración

A lo largo de los años han sido aclaradas numerosas cuestiones iniciales como, que métodos diagnósticos deben utilizarse y cual es su rentabilidad, quien debe ser vacunado, que pautas pueden utilizarse y cual es su peligrosidad, así

como el grado de protección que proporcionan. Sin embargo existen aun algunos aspectos pendientes de dilucidar, como son el conocimiento de la historia natural de la alergia a las picaduras de himenópteros, determinar la prevalencia real de la enfermedad y sobre todo, la cuestión más importante en la práctica, cuando deben suspenderse los tratamientos, es decir cuanto debe durar la inmunoterapia. Nosotros nos vamos a centrar en este último tema.

La tendencia más extendida, es que la duración debe ser indefinida, al menos mientras se detecte sensibilización, esta corriente de opinión esta defendida entre otros por Reisman que preconiza el mantenimiento del tratamiento hasta la negativización de los tests cutáneos y la ausencia de niveles de IgE sérica específica. La otra corriente de opinión esta liderada por Golden y todo el grupo del Johns Hopkins Hospital y aboga por la suspensión del tratamiento a los cinco años independientemente del resultado de los tests biológicos de hipersensibilidad inmediata.

En contra del mantenimiento indefinido de la inmunoterapia, esta el alto costo económico que

representa y el elevado número de abandonos que conlleva, así como el ser un factor que probablemente llevaría a muchos pacientes a rechazar la aceptación del inicio del tratamiento. Por otra parte si se espera a la negativización de los tests cutáneos debe tenerse en cuenta que solo del 20% al 30% de los pacientes convierten sus tests cutáneos en negativos en los cinco primeros años de tratamiento y que la mayoría de ellos necesitan de 7 a 10 años para su negativización^{3,4,5}.

Golden en 1996⁶ publicó un trabajo en el que se estudiaron 74 pacientes tratados con inmunoterapia durante un mínimo de cinco años, el 80% refería historia de síntomas anafilácticos respiratorios o vasculares tras la picadura y el 20% restante urticaria y angioedema únicamente. Durante el año siguiente a la suspensión de la inmunoterapia fueron provocados 29 pacientes sin que se presentara reacción alguna. Durante el segundo año 4 de 73 pacientes sufrieron reacción sistémica tras la provocación lo que representa un 5,4%. Al tercer año de terminar la inmunoterapia un paciente de los 26 provocados sufrió reacción sistémica, es decir el 3,8%. Al cuarto año uno solo de los 48 expuestos presentó reacción, o lo que es lo mismo el 4,1%. Por último ninguno de los 26 pacientes picados el quinto año presentó reacción. En total 7 de los 74 pacientes reaccionaron con respuesta sistémica tras la provocación lo que representa un 9,4%, el número total de picaduras recibidas fue de 270 y el de reacciones 8 por tanto el índice de reacciones por picadura fue del 3%.

La tasa de reacción por pacientes a lo largo de los cinco años de la suspensión de la inmunoterapia es como hemos visto de aproximadamente un 10%, sin embargo si tenemos en cuenta que de los 7 pacientes 5 sufrieron síntomas muy leves y que únicamente los dos restantes presentaron síntomas intensos, consistentes en urticaria generalizada que precisó administración de adrenalina, el índice de reacción grave por paciente queda alrededor del 3%.

Con respecto a los tests cutáneos, estos eran positivos en 5 de los 7 reactores. El índice de reacción en los pacientes con tests cutáneos negativos en el momento de la picadura fue del 2,8% mientras que en los que presentaban tests cutáneos positivos fue del 8%. Los pacientes con tests cutáneos negativos presentaban niveles detectables, aunque muy bajos, de IgE específica.

Los niveles medios de IgE específica fueron decreciendo lentamente a lo largo de los años. En el subgrupo de 29 pacientes que fueron sometidos a una provocación anual durante los cinco años consecutivos al fin de la inmunoterapia se apreció igualmente un progresivo declive de los niveles de IgE específica aunque tras cada nueva picadura se produjo una transitoria elevación seguida de un posterior descenso. En el momento de la suspensión de la inmunoterapia solo el 28% de los pacientes había negativizado los tests cutáneos, sin embargo y a pesar de las provocaciones seriadas dos tercios de los pacientes presentaban tests cutáneos negativos al cabo de 4 a 5 años de haber dejado el tratamiento inmunoterápico.

Nosotros hemos llevado a cabo una revisión de los datos de un grupo de nuestros pacientes que han sido también sometidos a inmunoterapia con extracto de veneno puro de himenópteros (Stallergens-Hollister Stier) durante un mínimo de cinco años. En total se estudiaron 76 pacientes, 31 sensibilizados a venenos de vespidos (vespula o polistes) y 45 a veneno de abeja, a los que se les efectuaron tests cutáneos y cuantificación de niveles de IgE sérica específica en el momento de suspender el tratamiento, y posteriormente una vez al año. Así mismo se recogió mediante anamnesis las picaduras espontáneas sufridas y el tipo de manifestaciones clínicas que desencadenaron.

Durante el primer año posterior a la suspensión del tratamiento uno de los dieciséis pacientes picados espontáneamente presentó reacción sistémica (6,2%), al segundo año 14 pacientes fueron picados, al tercero 10, al cuarto 9, al quinto 7, al

sexto 3, al séptimo 3, al octavo ninguno y al noveno 4. Ninguna de las picaduras en estos años dio lugar a reacciones generales salvo una de las producidas en el cuarto año que desencadenó una intensa reacción local y prurito generalizado. En total 66 pacientes fueron picados a lo largo de los nueve años posteriores a la suspensión de la vacuna, algunos en varias ocasiones, con solo dos reacciones o lo que es lo mismo un 3% de índice de reacción por paciente. El número total de picaduras fue de 101, luego la tasa de reacción por picadura fue del 1,9%.

Con respecto a la evolución de la positividad de los tests cutáneos a lo largo de la inmunoterapia, el 86,8% del grupo total de pacientes presentaba tests cutáneos positivos en el momento de finalizar el tratamiento, manteniéndose en cifras superiores al 80% hasta el noveno año de seguimiento, en que el 73,6% de los pacientes seguían teniendo pruebas cutáneas positivas. Si analizamos los resultados en función del insecto responsable de la sensibilización vemos, que al final del tratamiento casi el 90% de los pacientes sensibilizados a veneno de abeja seguían teniendo tests cutáneos positivos y que en el 82% de los casos persistían positivos a los nueve años de finalizar la inmunoterapia, mientras que en el grupo de los alérgicos al veneno de vespídos solo tenían positivas las pruebas cutáneas un 77% al acabar la vacuna y un 70% a los nueve años de concluir el tratamiento.

El porcentaje de pacientes con niveles detectables de IgE específica al concluir el tratamiento vacunal era del 77,7% apreciándose cifras similares durante los cuatro años siguientes que aun eran del 55% a los nueve años. Analizando específicamente el grupo de pacientes sensibles a veneno de abeja, vemos que el 84,4% de ellos tenían IgE específica al acabar la vacuna y que tras un lento declive, a los nueve años aun era detectable en mas del 60% de los casos. En los alérgicos a veneno de vespídos la IgE específica

era detectable en el 67,7% de los pacientes al termino del tratamiento, manteniéndose en porcentajes de alrededor del 50% de los pacientes hasta el noveno año en que aun la presentaban el 44,4% de los enfermos.

Como hemos visto anteriormente los índices de protección obtenidos tras cinco años de inmunoterapia específica con extractos de veneno puro de himenópteros son muy elevados con un riesgo de reacción sistémica grave del 3% y de reacción por picadura de un 2% aproximadamente, coincidiendo nuestros resultados con los ya citados de Golden⁶ y los de Keating⁷ que en un grupo de 51 pacientes tratados también durante 5 años obtiene un porcentaje de reacciones por paciente durante los 5 años siguientes del 2,4% y además al igual que en nuestro caso todas las reacciones tuvieron lugar durante el año siguiente a la finalización de la inmunoterapia. Van Halteren⁸ en 75 pacientes tratados con veneno de vespula durante un promedio de 40 meses obtiene durante los tres años siguientes a la finalización del tratamiento un índice de reacción por paciente de 8% y por picadura del 4,2%, también bastante próximos a los nuestros. Si tenemos en cuenta que el riesgo de reacción entre los 7 y 10 años de la última picadura, en los pacientes no sometidos a inmunoterapia es del 20%^{3,4,5,9} no cabe duda de la eficacia de este tratamiento.

Con respecto a la persistencia de los tests cutáneos positivos también nuestros resultados coinciden, en términos generales, con los de Golden⁶ y otros autores como Reisman³. Como hemos visto hay un gran porcentaje de pacientes que mantiene positivas las pruebas después de cinco años de inmunoterapia y posteriormente hay una lenta disminución, de manera que nueve años después aun hay un 74% de sujetos con tests positivos. Nosotros hemos apreciado diferencias según el veneno responsable de la sensibilización así el porcentaje de pacientes alérgicos a veneno de abeja con tests positivos a los cinco años de

vacuna es superior al de los alérgicos a veneno de víspidos. Los niveles de IgE se comportan de una manera bastante parecida a los tests cutáneos, con las mismas peculiaridades en función del veneno responsable de la sensibilización, pero con diferencias más marcadas.

En conclusión parece evidente que a lo largo de la inmunoterapia se produce probablemente una supresión inmunológica, como postula Golden⁶, que da lugar a un lento y progresivo descenso de los niveles tanto de los niveles de IgE específica como de el grado de intensidad de la respuesta cutánea. Sin embargo una vez suspendido el tratamiento la mayoría de los pacientes se mantienen sensibilizados, de manera que a los nueve años de su supresión las tres cuartas partes de los sujetos mantienen la sensibilización cutánea y más de la mitad siguen evidenciando niveles elevados de IgE específica. El patrón de modificaciones inmunológicas parece ser diferente en función del veneno responsable de la sensibilización, de manera que la disminución es más rápida e intensa en los alérgicos al veneno de víspidos que en los sensibilizados a veneno de abeja, sobre todo en lo que se refiere a la IgE. Por otra parte las nuevas picaduras no alteran esta tendencia aunque si que producen elevaciones transitorias en los niveles de IgE que posteriormente continúan descendiendo⁶.

En nuestra experiencia la duración del tratamiento es el factor fundamental del que depende la protección frente a nuevas picaduras y al igual que Golden⁶ consideramos que en los adultos 5 años es, en estos momentos, el periodo de tiempo aconsejable para la mayoría de los pacientes ya que proporciona índices de protección superiores al 95%. Lerch¹⁰ en su publicación demuestra en un grupo de 200 pacientes que la duración del tratamiento había sido significativamente menor (43,3 meses) en el grupo de pacientes no protegidos que en el que no habían reaccionado frente a nuevas picaduras (54,6

meses). A la vista de los resultados reflejados en diversas publicaciones parece claro que entre el 80% y el 85% de los pacientes quedan suficientemente protegidos tras 5 ó 6 años de inmunoterapia^{4,6,11,12,13} sin embargo el grupo constituido por los restantes 15% a 20% debe ser valorado separadamente. Este grupo estaría formado por el 10% o más de pacientes con antecedentes de reacciones sistémicas en el curso de la inmunoterapia¹⁴ y el 5% de pacientes que mantienen la intensa positividad de los tests cutáneos y los niveles elevados de IgE específica a lo largo del tiempo y a pesar de la inmunoterapia⁶. En ellos el tratamiento debería continuarse después de los cinco años y quizá, indefinidamente. Debe tenerse en cuenta que en estos momentos la continuación de la inmunoterapia es más fácil y económica ya que hay suficientes evidencias de la persistencia de la eficacia cuando se administran las dosis de mantenimiento cada 8 semanas e incluso cada 12 semanas una vez alcanzados los 4 años desde el inicio de la vacuna¹⁵. Desde nuestro punto de vista existen algunos otros grupos de pacientes que también deben ser evaluados individualmente y en sentido contrario, así los niños y aquellos adultos que únicamente han presentado reacciones sistémicas leves con afectación exclusivamente cutánea^{7,16} podrían probablemente suspender la inmunoterapia a los tres años sobre todo si los tests cutáneos son negativos. El dato aislado de la negatividad de los tests cutáneos y ausencia de niveles de IgE específica no justifica por si solo la suspensión del tratamiento puesto que algunos pacientes han sufrido graves reacciones a pesar de su negativización^{17,18}, sin embargo en general debe considerarse un dato favorable. El grado de severidad de la reacción inicial también es un dato controvertido y aunque para unos^{7,16}, condiciona la eficacia de la inmunoterapia para otros no guarda relación alguna con la gravedad de la reacción posterior ni con el grado de protección

alcanzado^{18,19}, por tanto no debe influir demasiado a la hora de tomar la decisión sobre la suspensión o no del tratamiento.

En mayo de 1998¹⁷ el Comité de Insectos de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología publicó su posicionamiento sobre cuando debe discontinuarse la inmunoterapia. Su primera recomendación es que la decisión sobre la suspensión del tratamiento debe ser tomada individualizadamente y es necesario discutirla con el propio paciente, teniendo en cuenta variables particulares como son el estilo de vida del paciente, la posible influencia psicológica o la interferencia en su desarrollo profesional, la existencia de otras enfermedades y el uso de determinadas medicaciones como los beta-bloqueantes y la disposición o no a llevar y utilizar en caso de necesidad adrenalina. En segundo lugar considera un criterio favorable a la suspensión de la terapia la negativización de los tests cutáneos, pero con matizaciones muy parecidas a las que hemos comentado anteriormente. En tercer lugar recomienda una duración del tratamiento de 3 a 5 años en aquellos pacientes con reacciones leves (síntomas cutáneos exclusivamente) o moderadas (síntomas respiratorios leves). Por último en los pacientes con reacciones graves que comprometieron la vida del paciente (hipotensión, edema laríngeo o broncoespasmo) puede contemplarse la duración del tratamiento más de 5 años e indefinidamente.

En conclusión a pesar de la gran cantidad de datos de que disponemos en la actualidad el problema de la discontinuación de la inmunoterapia con venenos de himenópteros sigue estando sin resolver por completo, constituyendo una decisión de enorme responsabilidad para el paciente y sobre todo para el médico. Desde nuestro punto de vista y tal y como ya hemos comentado, un periodo de cinco años parece adecuado para la mayoría de los pacientes aunque deben tenerse en cuenta la existencia de grupos

específicos de pacientes en los que el tratamiento debe ser más largo o quizá indefinido, utilizando en ellos intervalos entre dosis lo más amplios posibles, de incluso tres meses, que hacen menos molesto y por tanto facilitan el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, disminuyendo por otro lado el coste económico considerablemente. Igualmente en algunos casos puede suspenderse la vacuna a los tres años, tal y como ya hemos comentado. De todos modos y de acuerdo con las recomendaciones de la Academia Americana de Alergia es importante considerar además de los datos objetivos otras variables individuales de cada paciente que pueden modular la decisión final.

La experiencia acumulada en este tema es muy amplia tal y como hemos visto pero, sin duda alguna, con el tiempo nuestra información será cada vez mayor por lo que probablemente en el plazo de algunos años más podremos acabar de establecer las indicaciones sobre la duración de la inmunoterapia con venenos en los pacientes alérgicos a las picaduras de himenópteros.

BIBLIOGRAFIA

1. Benson R, Semenov H. Allergy in its relation to bee sting. *J Allergy Clin Immunol* 1930; 1:105-11
2. Hunt JK, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978; 299:157-61
3. Reisman RE, Dvorin DD, Randolph CC, Georgitis JW. Stinging insect allergy: natural history and modification with venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:735-40
4. Golden DBK, Addison BI, Kwiterovich KA et al. Natural history of Hymenoptera venom allergy in adults (Abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:291
5. 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;80:741-5
6. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine M, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: Outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:579-87
7. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. Clini-

- cal and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:339-48
8. van Halteren HK, van Linden PW, Burges JA, Bartelink AK. Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: Follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1977;100:767-70
 9. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: determinants of clinical reactivity (Abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:273
 10. Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: Results of re-sting in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988;101:606-12
 11. Golden DBK. Epidemiology of allergy to insect venoms and stings. *Allergy Proc* 1989;10:103-7
 12. 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;90:335-9
 13. Golden DBK, Marsh DJ, Kagey-Sobotka A, Addison BI, Freidhoff LR, Szklo M, Valentine MD, Lichtenstein LM. Epidemiology of insect venom sensitivity. *JAMA* 1989; 262:240-4
 14. Golden DBK, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980;92:620-4
 15. Goldberg A, Confino-Cohen R, Mekori YA. Deliberate bee sting challenge of patients receiving maintenance venom immunotherapy at three-month intervals. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:997-1001
 16. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:831-6
 17. Report from the Committee on Insects of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:573-5
 18. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: Extended observations. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:298-305.
 19. Müller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:702-9