

USC

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESUMEN

TESIS DOCTORAL

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA EN
PACIENTES ALÉRGICOS AL VENENO DE HIMENÓPTEROS. INFLUENCIA
DEL TRATAMIENTO EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA AL VENENO Y A
SUS COMPONENTES MOLECULARES ALERGÉNICOS.**

FRANCISCO JAVIER CARBALLADA GONZÁLEZ
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

2011

1. RESUMEN

La alergia a veneno de himenópteros (AVH) es una de las enfermedades menos conocidas fuera del ámbito alergológico. En Junio de 1995 se realizó en Oviedo un Congreso de Medicina de Urgencias. En una encuesta realizada a los médicos de esta especialidad, tan solo el 40% de los encuestados (sobre un total de 147) aconsejaban a los pacientes atendidos en Urgencias, tras una reacción severa por picadura de himenóptero que acudieran al alergólogo (1). Solo un 37% de los pacientes eran remitidos al especialista y, sorprendentemente, el 74% de los encuestados desconocían el tratamiento de estas reacciones mediante inmunoterapia específica con venenos (VIT), cuando estamos hablando de un tratamiento que protege prácticamente a la totalidad de los pacientes afectados.

Los himenópteros constituyen uno de los mayores órdenes de insectos, con cerca de 200.000 especies. El nombre proviene de sus alas membranosas (del griego *hymen*, "membrana" y *pteros*, "ala"). Se trata de insectos que, en general, aportan beneficios socioeconómicos: primero porque incluyen a un gran número de especies que se alimentan de otros insectos y que sirven de control de plagas; segundo, porque incluyen a los polinizadores más importantes y tercero porque, en muchas zonas, como el área sanitaria del Hospital Xeral de Calde, la apicultura es una actividad de importancia económica. Algunos de estos himenópteros (Aculeatae) contienen un aguijón unido a glándulas venenosas. Este veneno es usado por el insecto para paralizar a sus víctimas. En el caso de las especies sociales, como son los ápidos y véspidos, éstas comparten hábitat con el hombre y solo pican a éste como mecanismo de defensa en caso de sentirse atacadas. La sensibilización al veneno de estos insectos suele ocurrir tras varias picaduras y la reacción que producen puede ir desde una simple reacción local hasta

una reacción anafiláctica con el consiguiente riesgo de muerte. Desde el punto de vista histórico, la primera muerte registrada por la picadura de uno de estos insectos figura en un jeroglífico en la tumba del faraón Menes.

Como ya se ha mencionado, la picadura de estos insectos puede provocar una reacción anafiláctica. Por ello, aunque su prevalencia no es demasiado alta, su potencial gravedad hace que resulte de gran importancia el poder llevar a cabo un estudio alérgico, en pacientes presumiblemente alérgicos al veneno de estos insectos. En Galicia, un número amplio de sus habitantes tienen la apicultura y viticultura como afición o como una fuente de ingresos complementaria. Como consecuencia, tienen la amenaza de problemas graves por picadura. Para la Unidad de Alergia ha sido siempre una prioridad el poder establecer un control de estos pacientes, tanto diagnóstico como terapéutico. Este control debería abarcar no solo el periodo de tratamiento, sino el seguimiento posterior de estos pacientes, ya que se considera que el método más eficaz para valorar si el paciente está curado o no es conocer que reacción ha sufrido ante sucesivas picaduras. De acuerdo a las guías internacionales, la indicación de inmunoterapia específica con veneno de himenópteros es para aquellos pacientes que sufran una reacción anafiláctica. Así, si un paciente es picado de nuevo por un himenóptero cuando ha finalizado el tratamiento y la reacción que sufre es una simple reacción local, se puede afirmar que el paciente está curado. Lo que no está perfectamente delimitado es cuanto tiempo dura el efecto protector de la inmunoterapia; responder a ello, implica la adopción de un sistema que garantice el registro de estos eventos para, de acuerdo al tipo de reacción que sufra el paciente, poder adoptar las medidas terapéuticas adecuadas.

Con los objetivos anteriores, en la Unidad de Alergia se desarrolló una sencilla base de datos, diseñada en Access, donde se fueron incluyendo a todos aquellos pacientes que,

una vez confirmado el diagnóstico de AVH, se les iniciaba el tratamiento con inmunoterapia. En esta base de datos (ver Anexo I) se incluían aquellos campos que identificaban los principales factores de riesgo de estos pacientes (edad, sexo, hábitat, reacción a picaduras previas si las hubo, insecto responsable de la picadura que motivó su estudio alergológico, si el paciente es apicultor o está relacionado con esta actividad), diagnóstico (pruebas cutáneas por intradermo-reacción, IgE a extracto completo por el método CAP de Phadia), tratamiento (fecha de inicio y finalización, dosis de mantenimiento, tolerancia) y monitorización (si el paciente fue repicado, en que fecha y que tipo de reacción sufrió, además de determinaciones periódicas de IgE y pruebas cutáneas). En la actualidad, en esta base de datos se han incluido más de 600 pacientes con AVH.

Además, existía la inquietud de saber si los métodos convencionales de diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, antes descritos y aceptados hasta ahora por los documentos de consenso y guías de actuación existentes, eran suficientes o no. Al mismo tiempo que se iba avanzando en el desarrollo de la base de datos anterior, mediante la inclusión de más pacientes, surgían nuevas cuestiones: si al adoptar métodos de diagnóstico más precisos se podría mejorar la calidad asistencial, si tendría implicaciones desde un punto de vista coste-beneficio y si habría implicaciones prácticas para los pacientes.

A este respecto, en los últimos años han aparecido diferentes artículos en los que se describe una nueva técnica diagnóstica en alergia: el diagnóstico por componentes moleculares, es decir, la determinación de IgE a cada uno de los alérgenos individuales causantes del desencadenamiento de la reacción alérgica. Se trata de una nueva técnica que incrementa la sensibilidad y especificidad diagnóstica, ya que no analizamos la

aparición de anticuerpos frente a un extracto completo, sino que valoramos la respuesta IgE a cada componente alergénico individual del extracto. Desde hace 3 años, en una serie de pacientes incluidos en la base de datos se les realiza este tipo de técnica mediante determinación de IgE a los alérgenos principales del veneno de abeja y avispa (Api m 1 y Api m 2, Ves v 1, Ves v 2, Ves v 5, Pol d 1, Pol d 5). Esto permite un diagnóstico más preciso y, como consecuencia de ello, poder establecer el tratamiento etiológico más adecuado para proteger al paciente de sufrir una anafilaxia ante futuras picaduras.

El objetivo inicial de esta tesis doctoral fue valorar la eficacia de la ITV, en los pacientes de nuestra área, mediante el control de la intensidad de la reacción en aquellos pacientes que sufrieran repicaduras espontáneas, no sólo durante el tratamiento sino posteriormente, y en base a esto, establecer la seguridad de la pauta de ITV seguida y la duración de la protección una vez finalizado el tratamiento. Adicionalmente, estudiar la modificación de la respuesta inmunológica de la ITV mediante la prueba cutánea y la determinación de IgE al extracto de veneno. Este objetivo inicial se complementó al estudiar si esta nueva técnica de diagnóstico por componentes era más adecuada que las técnicas convencionales para poder efectuar, no solo un diagnóstico más preciso, sino una monitorización de los pacientes más completa.