



MASTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN DE MEDICINA CLÍNICA

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE MASTER

“Determinación del número de pacientes con alergia a veneno de himenópteros del área sanitaria de La Plana que están protegidos al final del tratamiento a los 5 años.”

por

Gemma Mencía Sánchez

Tutor Académico: Dr. Víctor Soriano Gomis

2014-2015

ASPECTOS PRELIMINARES:

RESUMEN / PALABRAS CLAVE

Las reacciones sistémicas por sensibilización a veneno de himenópteros (abejas y vespídos) ocurren en un 0,8-5% de la población, la tasa de mortalidad estimada es de 0,08 por millón de habitantes (3 pacientes/año). La única herramienta útil para el tratamiento etiológico es la inmunoterapia específica (ITE) con veneno de himenópteros con una efectividad estimada del 83-96% de los pacientes con anafilaxia tras la picadura.

OBJETIVO: evaluar el grado de efectividad clínica del tratamiento con ITE en pacientes con alergia a veneno de himenópteros del área sanitaria 3 de la Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana, Hospital de La Plana, que inicia tratamiento entre enero de 2010 y enero de 2015.

METODOLOGÍA: estudio observacional de pacientes que acceden y firman consentimiento informado para inicio de ITE en las fechas ya citadas, se evalúa si tras nueva picadura espontánea ha necesitado tratamiento o no, es decir, si está protegido con el tratamiento administrado.

RESULTADOS PRELIMINARES: 1 paciente reacción sistémica con inicio de tratamiento, 17 sufrieron picadura espontánea sin incidencias, el resto de pacientes no ha presentado nueva picadura actualmente.

CONCLUSIONES: más del 30% de pacientes presenta efectividad clínica frente a una nueva picadura de himenóptero, pendientes de nuevas picaduras el resto.

Palabras clave: Hipersensibilidad inmediata, Veneno himenópteros, Inmunoterapia específica, desensibilización inmunológica, Efectividad clínica.

ABSTRACT / KEY WORDS

Systemic reactions for sensitization to venom of hymenoptera (bee and wasps) happens in 0,8-5% of the population, the rate of estimated mortality is 0,08 for million of habitants (3 persons/year). The only useful tool for etiological treatment is specific immunotherapy (SIT) with venom of hymenoptera, estimated efficiency is 83-96% of the patients who had got anaphylaxis after the sting.

OBJECTIVE: evaluate the degree of clinical effectiveness of the treatment with SIT in patients of the sanitary area 3 of the Conselleria de Sanitat of the Comunitat Valenciana, Hospital La Plana, between January 2010-January 2015, who have allergy to venom of hymenoptera.

METHODS: observational study between the previously mentioned dates with the patients who accede and sign an informed consent for the beginning of SIT, in which is evaluated if after new spontaneous sting, the patient needed treatment or not, that is to say, if the patient is protected by the administered treatment.

PRELIMINARY RESULTS: one patient had a systemic reaction in the beginning of the treatment, 17 suffered a sting without incidence, the rest of the patients hasn't suffered a sting yet.

INTERPRETATION: nowadays more than 30% of patients presents clinical effectiveness with a new sting of hymenoptera, the rest of the patients hasn't suffered a new sting.

Key words: Hipersensitivity immediate, Hymenoptera venom, Immunotherapy, desensitization immunologic, Clinical effectiveness.

ÍNDICE

Página

Aspectos preliminares:

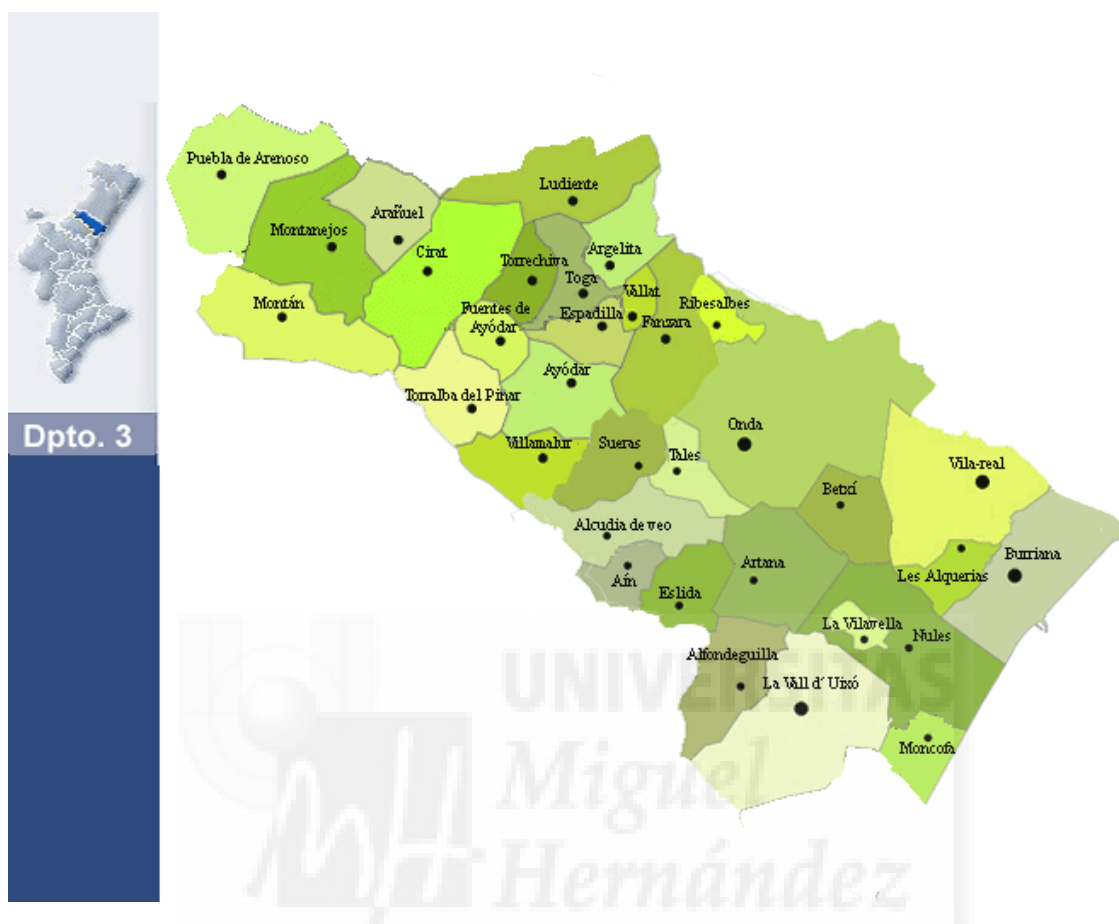
- RESUMEN / PALABRAS CLAVE 1
- ABSTRACT / KEY WORDS 2

Cuerpo del trabajo de fin de Máster:

1. INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN	4
2. HIPÓTESIS	10
3. OBJETIVOS	12
4. METODOLOGIA	
○ Diseño	13
○ Sujetos	13
○ Tamaño muestral y tiempo de ejecución	14
○ Procedimiento	15
○ Variables a estudio y recogida de variables	15
○ Análisis de datos	16
○ Dificultades y limitaciones	16
5. PLAN DE TRABAJO	18
6. ASPECTOS ÉTICOS	19
7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS	20
8. PRESUPUESTO	21
9. RESULTADOS PRELIMINARES	22
10. Bibliografía	24
11. ANEXO: Protocolo de actuación sensibilización a veneno de himenópteros del Hospital de La Plana	26

1.- INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.

Área de influencia del departamento 3, Hospital de La Plana (mapa geográfico):



Desde 2005 en esta área sanitaria se integran la Atención Primaria y la Atención Especializada, en total más de 1400 profesionales tanto sanitarios como no sanitarios, que atienden a una población (según el Instituto Nacional de Estadística de 1 de enero de 2013) de 187.448 habitantes, distribuidos en 33 poblaciones.

Los habitantes pertenecen a dos comarcas: La Plana Baixa y Alt Millars, que son atendidos en 11 centros de salud, 25 consultorios auxiliares y 3 consultorios de verano, además de 4 centros de especialidades y el Hospital de La Plana en Vila-real.

Cabe destacar que el servicio de Alergología de toda el área está formado por 2 facultativos especialistas en Alergología e Inmunología clínica y 2 diplomadas en enfermería. Distribuyéndose en 1 consulta en el centro de especialidades de Vila-real y 2 consultas en Hospital de La Plana, consulta de facultativo y consulta para técnicas de enfermería.

La actividad económica del área se centra básicamente en dos aspectos, la industria azulejera (principal motor industrial de toda el área) y el cultivo de los naranjos en particular y del resto de cítricos en general distribuidos por casi toda el área.

Hay que destacar, según el ministerio de Agricultura, que la producción de naranjas en la Comunitat Valenciana es el 48% total de toda España en 2012 y el 65% de mandarinas.

Todos los cítricos fundamentalmente son de polinización entomófila, es decir, es necesario la participación de insectos para su polinización, en su mayoría de la familia de los himenópteros, abejas y similares, por lo que es habitual encontrar gran número de apicultores en dichas zonas de cítricos.

Estudios recientes realizados en nuestro país, descubren prevalencias de reacción local gigante del 5,3% en la población general y del 15,8% en población rural. En el caso de las reacciones sistémicas, la prevalencia se sitúa entre el 2,3 y el 2,7%. Por todo lo expuesto anteriormente la prevalencia de la alergia a veneno de Himenópteros se situaría en nuestro medio entorno al 7,6% en la población general.(1)

Los insectos que con mayor frecuencia causan este tipo de reacciones en nuestro medio son la abeja (*Apis mellifera*) y las avispas (*Véspula spp* y *Polistes spp*). (2)

La tasa de mortalidad estimada es de 0,08 por millón de habitantes, lo que significa 3 personas por año podrían morir cada año por esta causa en España.(2)

La única herramienta útil para el tratamiento etiológico es la inmunoterapia específica con veneno de himenópteros con una efectividad estimada del 83 al 96% de los pacientes con anafilaxia tras la picadura de dicho insecto.(3)

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.(3-8)

La alergia a veneno de himenópteros es un tema importante en este área sanitaria, área 3 Departamento de salud de la Plana, dado que la polinización del cultivo principal de la zona, los naranjos, es entomófila, por lo que existen gran número de colmenas y por tanto de riesgo tanto por picadura de abejas como de avispas.

No existe ningún estudio en este área que nos indique qué porcentaje de pacientes es enviado a consultas especializadas después de una reacción alérgica a picadura de veneno de himenópteros, cuántos se diagnostican de alergia a dichos venenos, cuántos son tratados con inmunoterapia específica, ni cuál es la protección frente a una nueva picadura después del tratamiento pertinente en este caso que es la inmunoterapia específica con veneno del himenóptero implicado.

Búsqueda bibliográfica:

Se realizó una búsqueda en varias bases de datos de temática médica, centrando el tema en materias de Alergología e Inmunología clínicas (Pubmed, LILACS, IME, PLoS, Web of Science, SCOPUS, ProQuest, Scielo, MEDES, biblioteca Cochrane), se utilizó como palabras clave (MeSH): Hipersensibilidad inmediata, Veneno himenópteros, Inmunoterapia específica, desensibilización inmunológica, Efectividad clínica, como resultados encontramos:

- Pubmed (filtros: en humanos, en los últimos 10 años): 38 artículos.
- LILACS (filtros: en humanos, inmunoterapia), únicamente 3 artículos.
- IME (sin filtros): 3 artículos.
- PLoS: 19 artículos.
- Web of Science: los artículos antes mencionados.
- SCOPUS (filtros: medicina e inmunología, lenguaje: inglés y/o francés): 44 artículos.
- ProQuest (Filtros: alergia, humanos, desensibilización inmunológica): 23 artículos, varios libros ninguno de alergia a veneno de himenópteros.
- Scielo, MEDES, biblioteca Cochrane Plus: no se encuentran artículos.

Pubmed:

Aparecen 38 artículos en Pubmed después de la búsqueda, en los últimos 10 años en humanos, que contienen la mayoría de descriptores, únicamente un artículo los contiene todos:

Ruëff F, Przybilla B, Bilo MB, Mueller U, Scheipl F, Seitz MJ, et al. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of Allergology and Clinical Immunology interest group on insect venom hypersensitivity. PLoS One 2013 May 20;8(6): UNSP e63233.(9)

Otro artículo interesante es:

Hockenhull J, Elremeli M, Cherry MG, Mahon J, Lai M, Darroch J, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of Pharmedin[®] for the treatment of bee and wasp venom allergy. Health Technol Assess 2012;16(12):III-IV, 1-10. Doi:10.3310/hta16120. Liverpool Reviews and Implementation Group, Liverpool, UK.(6)

Aunque este artículo habla únicamente de las vacunas de una empresa farmacéutica (ALK-Abelló) sin comparar otras inmunoterapias de otras marcas comerciales.

LILACS:

Con los descriptores anteriormente citados únicamente aparecen 3 artículos, todos referidos a la inmunoterapia específica, pero ninguno se refiere concretamente a la efectividad clínica de dicho tratamiento.

Sin embargo destaca como artículo, que es una revisión sistemática del año 2010:

Watanabe AS, Fonseca LA, Galvao CE, Kalil J, Castro FF. Specific immunotherapy using Hymenoptera venom: systematic review. Sao Paulo Med J 2010 Jan;128(1): 30-37.(8)

IME:

Únicamente 3 artículos, y sólo uno que me interese, pero como limitación tiene que únicamente se refiere a un tipo de vespido.

Parmiani S, Longo G, Poli F. La seguridad y la eficacia de la inmunoterapia con hidróxido de aluminio fijando el extracto del veneno por adsorción de *Vespula* spp. Estudio retrospectivo abierto. Allergol Immunopathol 2001;29(5):191-196.(7)

PLoS:

Aparecen 19 artículos, pero de efectividad clínica únicamente uno, que es que se destaca en el Pubmed (arriba).

Web of Science:

Aparecen en esta búsqueda los artículos anteriormente mencionados, tanto en Pubmed (los dos artículos), como en IME. Aparece otro artículo interesante para el tema que nos atañe:

Rueff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clinical and Experimental Allergy* 2014 MAY 2014;44(5):736-746.(10)

SCOPUS:

Aparecen 44 artículos, destacan los artículos antes mencionados, la mayoría de artículos no se centran en la efectividad clínica sino en el diagnóstico y tratamiento como tal.

ProQuest:

Aparecen 23 artículos, los ya citados anteriormente son los más destacados, los otros son de inmunoterapia específica pero no se centran en la efectividad clínica.

Sí destaca una revisión de la inmunoterapia específica con veneno de himenópteros:

Antolín-amérigo D, Moreno Aguilar C, Vega A, Alvarez-mon M. Venom Immunotherapy: an Updated Review. *Current Allergy and Asthma Reports* 2014 Jul 2014;14(7):1-449.(4)

Como respuesta a la pregunta formulada en este estudio se puede deducir de los artículos encontrados que tras una reacción anafiláctica por picadura de himenópteros, el riesgo de presentar de nuevo una reacción severa tras una nueva picadura es de más del 50%. (2,4,6,8-10)

Siendo este riesgo superior entre los pacientes que presentan reacción tras picadura de abeja respecto a los que presentan reacción tras picadura de avispas.(2)

La inmunoterapia específica con veneno de himenópteros permite disminuir la frecuencia y severidad de las reacciones, en estudios prospectivos, durante el curso del tratamiento únicamente del 0 al 9% de los pacientes alérgicos a vespídos y hasta un 20% de los pacientes alérgicos a abeja presentaron nuevas reacciones.(3,4,9,10)

Pero en ningún caso se centra en nuestra área sanitaria ni aparecen datos sobre dicha zona.



2. HIPÓTESIS

La única herramienta útil para el tratamiento etiológico de la alergia a veneno de himenópteros es la inmunoterapia específica con veneno de himenópteros con una efectividad estimada del 83 al 96% de los pacientes con anafilaxia tras la picadura de dicho insecto.(2-4,10)

No existe ningún estudio en este área que nos indique qué porcentaje de pacientes es enviado a consultas especializadas después de una reacción alérgica a picadura de veneno de himenópteros, cuántos se diagnostican de alergia a dichos venenos, cuántos son tratados con inmunoterapia específica, ni cuál es la protección frente a una nueva picadura después del tratamiento pertinente en este caso que es la inmunoterapia específica con veneno del himenóptero implicado.

La hipótesis principal consiste en que durante los 5 años de tratamiento con inmunoterapia específica con veneno de himenópteros el paciente no tendrá nuevas reacciones graves tras nueva picadura, es decir, no será necesario que el paciente utilice su adrenalina autoinyectable y tampoco será necesario el tratamiento sintomático (corticoides, antihistamínicos y otros fármacos necesarios para el tratamiento de una reacción moderada-grave).

Si no existe picadura durante los 5 años de tratamiento, las pruebas cutáneas y/o IgE específicas se han negativizado después de terminar el tratamiento se considerará protegido, no obstante seguirá revisiones anuales en nuestro servicio.

Si lo exponemos en forma de pregunta PICO o PIR:

- Población: en pacientes que son alérgicos a veneno de himenópteros del área sanitaria de La Plana (estudio alergológico positivo: pruebas cutáneas e IgE específica positivas).
- Exposición: en tratamiento con inmunoterapia específica con veneno de himenópteros (Apis, Vespula y Polistes).
- Comparar: reciben picadura espontánea de himenóptero del cual son alérgicos.

- Resultado: protección tras picadura espontánea (no necesario tratamiento sintomático ni acudir centro sanitario para tratamiento), es decir ¿es efectivo clínicamente?.



3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

cuantificar el número de pacientes sin reacción sistémica tras nueva picadura espontánea durante el tratamiento con inmunoterapia específica respecto a los pacientes que no están protegidos.

Objetivos secundarios:

- 1.-Cuantificar el porcentaje de los pacientes enviados a consultas externas de Alergología del área de La Plana del total de consultas de Alergología.
- 2.-Número de pacientes protegidos antes del primer año de tratamiento, es decir, número de pacientes que tras picadura espontánea durante el primer año de tratamiento no presentan síntomas ni necesidad de tratamiento tras picadura.
- 3.-Número de pacientes protegidos durante los siguientes años de inmunoterapia específica, es decir, pacientes que han recibido una picadura de himenóptero a partir del primer año de tratamiento sin reacción posterior ni necesidad de tratamiento.
- 4.-De los pacientes protegidos cuántos están en tratamiento con veneno de abeja y cuantos con veneno de vespídos, en porcentaje.
- 5.-Cuántos son los pacientes no protegidos durante los años del tratamiento con inmunoterapia específica, en porcentaje, y diferenciar entre los que reciben tratamiento con veneno de *Apis mellifera*, *Vespula* y de *Polistes dominulus*.
- 6.-Comparar los niveles de IgE específica y los niveles de triptasa basal en los pacientes protegidos frente a los que han tenido nueva reacción tras una picadura espontánea durante el tratamiento con inmunoterapia.
- 7.-Valorar subgrupo de pacientes apicultores o familiares de apicultores: características diferentes al resto de pacientes, nivel de protección frente a nuevas picaduras espontáneas.

4. METODOLOGÍA

○ **Diseño**

Es un estudio observacional retrospectivo entre enero de 2010 y enero de 2015, con pacientes que acuden a consultas externas de Alergología del área sanitaria de La Plana por posible alergia a veneno de himenópteros.

Según los resultados de las pruebas cutáneas y también del resultado de la IgE específica se procedió a la administración de inmunoterapia específica con veneno puro de Himenópteros, para valorar posteriormente si con nueva picadura están protegidos, es decir, si la inmunoterapia específica es eficaz clínicamente, por tanto, tras una nueva picadura el paciente no necesita tratamiento (ni adrenalina autoinyectable ni tratamiento sintomático). (11)

○ **Sujetos**

Los pacientes que acuden a consultas externas del Hospital de la Plana, Vila-real (Castellón) y al Centro de Especialidades de Virgen de Gracias, Vila-real (Castellón) a las consultas de Alergología, de toda el área sanitaria número 3 de la Conselleria de Sanitat que cumplen los siguientes criterios:

- Clínica compatible con reacción tras picadura de himenópteros, con pruebas cutáneas positivas a uno o más himenópteros (*Apis mellifera*, *Vespula*, *Polistes dominulus*) y/o IgE específica a uno o más himenópteros (*Apis mellifera*, *Vespula*, *Polistes dominulus*), según protocolo de nuestro hospital (Anexo)
- Mayores de 18 años de edad.
- Que hayan firmado el consentimiento informado de realización de estudio con veneno de himenópteros.
- Que hayan firmado el consentimiento informado para inicio de inmunoterapia específica.

Como criterios de exclusión:

- Menores de 18 años.

- Pruebas cutáneas con veneno de himenópteros y además IgE específica con veneno de himenópteros negativas.
- Revocación del consentimiento informado para la realización de pruebas diagnósticas.
- Revocación del consentimiento informado para el inicio del tratamiento con inmunoterapia específica.

○ **Tamaño muestral y tiempo de ejecución**

Se realiza en nuestras consultas por ambos facultativos una base de datos de pacientes que se encuentran en tratamiento con inmunoterapia específica con veneno de himenópteros, tanto con *Apis mellifera*, como con vespídos (*Vespula*, *Polistes dominulus*).

Se introducen en la base de datos a medida que el paciente firma el consentimiento informado para inicio de inmunoterapia específica, dado que el estudio es observacional se escogen todos los pacientes que inician el tratamiento etiológico específico en cada caso, por tanto, muestreo no probabilístico de tipo consecutivo, dado que no interviene el azar y elegimos a toda la población elegible.

Mediante programa EPIDAT 3.1 se calcula el tamaño muestral:

- Con un intervalo de confianza del 95%.
- Previsión de estimación (normalmente entre 1 y 10, donde 1 es la precisión absoluta)
- Estimación del parámetro que estamos estudiando: eficacia de la inmunoterapia específica con veneno de himenópteros: según se ha expuesto antes según diversos estudios varía del 83 al 96%.

	Estimación del parámetro		
Previsión de la estimación	83 %	90 %	96 %
1	5421	3458	1476
5	217	139	60
10	55	35	15

Si escogemos una estimación del parámetro intermedia, es decir, del 90%, la previsión de la estimación que más se acercaría a los pacientes que tenemos con inmunoterapia específica como tamaño muestral sería de 8, si se introdujeran en el estudio los menores de 18 años que están con dicho tratamiento sería 51 pacientes muy cercano a los 53 que se necesitaría para dicha previsión (55 pacientes).

Se inicia tratamiento con inmunoterapia específica con veneno de himenópteros entre enero de 2010 y enero de 2015 con 49 pacientes mayores de 18 años, que cumplen todos los requisitos anteriormente enumerados.

○ **Procedimiento**

Tras realizar la historia clínica del paciente, si es sugestivo de reacción clínica a veneno de himenópteros se realizará estudio alergológico con pruebas cutáneas con *Apis mellífera*, *Vespula*, *Polistes dominulus*, además de IgE específica para dichos himenópteros y niveles de triptasa basal, después de firmar el consentimiento informado para realización de pruebas cutáneas (prick e intradermorreacción según protocolo de la unidad de Alergología).(11)

En todos los casos que se correlacionen los resultados con la clínica, se le propone al paciente tratamiento con inmunoterapia específica, tratamiento que es hospitalario, subcutáneo y a dosis crecientes hasta dosis de mantenimiento. Si acepta, firmará consentimiento tras explicar de forma verbal posible reacción y entregarlo por escrito antes de iniciar tratamiento.(3,7)

En cada dosis de tratamiento estará presente un facultativo especialista en Alergología para evaluar presencia o no de reacción tras la dosis, si ha presentado reacción picadura desde la última dosis o cualquier duda que el paciente pueda tener respecto al tratamiento y a la actuación delante de nueva picadura (se le entrega previamente en citas anteriores por escrito).(3,4,8)

○ **VARIABLES A ESTUDIO Y RECOGIDA DE VARIABLES**

Se recogerán los datos en una base de datos del sistema informático del Hospital de La Plana, bajo contraseña, después de aceptación y firma del consentimiento informado.

Se introducirán las siguientes variables:

- Identificador del paciente
- Fecha de nacimiento
- Edad
- Sexo (hombre/mujer)
- Nombre de la vacuna a administrar
- Veneno de himenóptero al que es alérgico (*Apis mellifera*, *Vespula*, *Polistes dominulus*), es decir, composición de la vacuna.
- Fecha de inicio de tratamiento
- Fecha de nueva picadura
- Tiempo en días desde inicio de tratamiento a picadura espontánea sin reacción sistémica (protegido)
- Apicultor (sí/no) o familiar de apicultor

○ **Análisis de datos**

Los datos son recogidos en una hoja de cálculo Excel, tras firma del consentimiento informado por parte del paciente, con las variables antes mencionadas, a partir de dicha hoja se produce una depuración de los datos y revisión periódica de los datos que puedan faltar o estar mal introducidos.

Dicha hoja de cálculo es común para los dos facultativos del área, bajo clave, para conservar la confidencialidad.

Además se procede a recogida de datos en la historia clínica electrónica, también bajo clave.

Posteriormente el estudio estadístico se realiza mediante el programa SPSS (versión 22).

○ **Dificultades y limitaciones**

Las limitaciones son que todos los pacientes que acuden a la consulta se remiten desde Atención Primaria y Urgencias del Hospital de La Plana en la mayoría de las ocasiones después de reacciones alérgicas severas, que han requerido tratamiento en la mayoría de ocasiones intravenoso y larga observación.

Además la anafilaxia es una patología en la que se debe pensar para su diagnóstico, ya que en el 20% de las reacciones anafilácticas no se asocian a clínica cutánea, lo que dificulta su diagnóstico.(2,12)

Las reacciones menos severas no suelen ser enviadas a nuestra consulta, excepto si se repite en varias ocasiones, ya que tanto el propio paciente como desde primaria no se da mucha importancia a estas reacciones y en muchas ocasiones ni acude a centro sanitario para valoración.

Puede existir un sesgo de selección ya que como hemos dicho anteriormente los pacientes que acuden son los que han tenido reacciones más graves, por tanto, más predispuestos a realizar tratamiento para evitar nuevas reacciones.

Además los resultados definitivos tardarán ya que los últimos pacientes incluidos el tratamiento todavía durará varios años antes de terminarlo. Realizaremos resultados después del primer año del último paciente incluido y posteriormente según picaduras espontáneas.



5. PLAN DE TRABAJO

El plan de trabajo se realiza por consenso entre los facultativos como " protocolo de actuación frente a sensibilización a veneno de himenópteros" (ver ANEXO).

- primera visita: paciente derivado desde el servicio de Urgencias del Hospital de La Plana y/o Atención Primaria, se le realiza anamnesis y exploración física, además de solicitar analítica con IgE específica a veneno de himenópteros y niveles basales de triptasa si la clínica es compatible. Se le explica al paciente en qué consisten las pruebas diagnósticas (pruebas cutáneas tanto prick como intradermorreacción) y se le entrega consentimiento informado por escrito. También se le entrega por escrito actuación y tratamiento si nueva picadura.

- segunda visita: realización de pruebas cutáneas tras entrega de consentimiento firmado, revisión de las analíticas solicitadas. Valoración de los resultados, si el estudio es positivo se valora el inicio de la inmunoterapia específica con veneno al que está sensibilizado. Se le explica al paciente como se administra la inmunoterapia, cuales son sus posibles efectos secundarios y grado de efectividad, además que se trata de un tratamiento hospitalario, y se le entrega consentimiento informado de tratamiento con inmunoterapia por escrito y se cita para inicio.

- tercera visita: inicio del tratamiento con inmunoterapia específica con veneno al que está sensibilizado, tras entrega de consentimiento firmado. Toma de constantes antes del inicio del tratamiento, valoración a los 30 minutos. Si reacción: valorar por facultativo especialista presente el tipo de reacción (local, sistémica) y tipo de tratamiento a administrar (adrenalina, corticoides, antihistamínicos, otros) o si no necesario tratamiento sintomático.

- cuarta visita y posteriores: antes de nueva dosis de tratamiento preguntar por reacciones tardías y si necesitó o no acudir a centro sanitario para valoración, valoración de constantes vitales, administración de nueva dosis y valoración a los 30 minutos.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio no realiza procedimientos diferentes a los habituales a los practicados en la consulta de Alergología referente a la posible sensibilización a veneno de himenópteros.

En caso de clínica compatible con posible alergia a veneno de himenópteros y tras explicar los riesgos al paciente se le entrega consentimiento informado por escrito para realización de estudio alergológico, pruebas cutáneas tanto en prick como intradermorreacción, además de extracción sanguínea.

Si el estudio alergológico es positivo se le informa al paciente de la posibilidad de tratamiento etiológico con inmunoterapia específica, se le informa de cómo es el tratamiento y los riesgos y beneficios, se le entrega por escrito el consentimiento informado y si decide iniciar el tratamiento lo aporta firmado y se le cita para inicio.



7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

Este estudio es aplicable en nuestra área sanitaria, ya que se sigue la metodología habitual en nuestra consulta del estudio de una posible sensibilización a veneno de himenópteros, los que son remitidos fundamentalmente por servicio de Urgencias y médicos de Atención Primaria.

La utilidad fundamental del estudio es confirmar los excelentes resultados de protección (no reacción sistémica) después de una nueva picadura del himenóptero implicado de otros estudios realizados, pero no en nuestra área sanitaria.

Además se pretende estudiar si dentro del grupo de los apicultores, muy frecuentes en nuestra área, se produce una protección similar al resto de la población.



8. PRESUPUESTO

No se destinará ningún euro adicional al presupuesto habitual de la consulta de Alergología, dado que, se trata de un estudio observacional del estudio alergológico habitual para descartar o confirmar alergia IgE mediada a veneno de himenópteros.

El trabajo de realizar la introducción de los datos en la hoja de cálculo realizada con este fin se encargan los facultativos especialistas del área, sin remuneración.



9. RESULTADOS PRELIMINARES

- Descripción de la muestra y análisis de datos realizado mediante SPSS (versión 22):

El número de pacientes incluidos fueron en total de 49, de los cuales 40 son hombres (81.63 %) y 9 mujeres (18.36 %).

La edad media es de 50.959 años con una desviación estándar de 15.97 años.

El número de apicultores o de familiares de apicultores en esta muestra son 4 (6.7 % del total de pacientes).

La formulación y la composición de las vacunas es:

VACUNA	COMPOSICIÓN			TOTAL
	Apis	Polistes	Vespula	
Albey®	3	5	0	8 (13.8 %)
Allergovac®	8	0	0	8 (13.8 %)
Aquagen®	3	0	0	3 (5.2 %)
Pharmalgen®	21	8	1	30 (51.7 %)
TOTAL	35 (60.3 %)	13 (22.4 %)	1 (1.7 %)	49 (100 %)

Los resultados son preliminares dado que la mayoría de pacientes no ha terminado con la inmunoterapia específica, pero de todos los pacientes ya han presentado una picadura espontánea sin presentar ningún síntoma 17 pacientes (34.69 %), un paciente tuvo que abandonar el tratamiento dado que presentó anafilaxia durante el inicio del tratamiento y revocó la autorización, el resto de pacientes pendientes de acabar el tratamiento.

De todas la picaduras espontáneas únicamente 4 han sido de pacientes con veneno de *Polistes* y el resto de abeja, es decir, el 23,52% de picaduras espontáneas sin incidencias con *Polistes* y el resto, 76,47% con picadura espontánea sin incidencias con abeja. No ha habido picadura espontánea con *Vespula*, un único paciente con este tratamiento.

El tiempo medio de picadura es a los 571.76 días (1 año y 6,5 meses), pero cabe destacar que uno de los pacientes recibió una picadura espontánea a los 20 días estando el paciente ya sin síntomas.

El 35% de los pacientes (6 de los 17) han sido picados sin incidencias dentro del primer año de tratamiento.

De los apicultores o familiares de apicultores únicamente uno ha presentado picadura a los 1330 días sin incidencias posteriores, los otros 3 pacientes incluidos no han presentado todavía picaduras espontáneas.

Pendientes de acabar la inmunoterapia para tener los resultados completos, se irá completando la base de datos.



10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Navarro LA, Pelaez A, de la Torre F, Tenias Burillo JM, Megias J, Martinez I. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14(2):134-141.
- (2) Soriano Gomis V, et al. Capítulo 64. Alergia al veneno de los himenópteros: introducción, epidemiología, clínica. In: Peláez Hernández A, Dávila González JJ, editors. *Tratado de Alergología*. Primera ed. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2007. p. 1263-1276.
- (3) Vega Castro A, et al. Capítulo 65. Alergia al veneno de los himenópteros: diagnóstico, profilaxis y tratamiento. 2007;Tomo II:1277-1293.
- (4) Antolín-amérigo D, Moreno Aguilar C, Vega A, Alvarez-mon M. Venom Immunotherapy: an Updated Review. *Current Allergy and Asthma Reports* 2014 Jul 2014;14(7):1-449.
- (5) Bilò MB, Antonicelli L, Bonifazi F. Honeybee venom immunotherapy: certainties and pitfalls. *Immunotherapy* 2012 Nov 2012;4(11):1153-66.
- (6) Hockenhull J, Elremeli M, Cherry MG, Mahon J, Lai M, Darroch J, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of Pharmedon (R) for the treatment of bee and wasp venom allergy. *Health Technol Assess* 2012 MAR 2012;16(12):1-+.
- (7) Parmiani S, Longo G, Poli F. La seguridad y la eficacia de la inmunoterapia con hidróxido de aluminio fijando el extracto del veneno por adsorción de *Vespula* spp. Estudio retrospectivo abierto. *Allergol Immunopathol* 2001;29(5):191-196.
- (8) Watanabe AS, Fonseca LA, Galvao CE, Kalil J, Castro FF. Specific immunotherapy using Hymenoptera venom: systematic review. *Sao Paulo Med J* 2010 Jan;128(1):30-37.
- (9) Rueff F, Przybilla B, Bilò MB, Mueller U, Scheipl F, Seitz MJ, et al. Clinical Effectiveness of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Prospective Observational Multicenter Study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *Plos One* 2013 MAY 20 2013;8(6):UNSP e63233.
- (10) Rueff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clinical and Experimental Allergy* 2014 MAY 2014;44(5):736-746.
- (11) Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012 Jan;67(1):18-24.

(12) Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Campbell RL. Predictors of Biphasic Reactions in the Emergency Department for Patients With Anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 2014 May 2014;2(3):281-287.



11. ANEXO: Protocolo de actuación sensibilización a veneno de himenópteros del Hospital de La Plana

UNIDAD DE ALERGOLOGÍA
Departamento de Salud de la Plana



PROCOLO SENSIBILIZACIÓN A VENENO DE HIMÓPTEROS

- PRIMERA VISITA: realizar historia clínica y exploración física. Solicitar desde la consulta IgE específica + Triptasa y dar CONSENTIMIENTO para:
- Citar en Hospital de la Plana para pruebas cutáneas con VENENO DE HIMENÓPTEROS.
- Con clínica sugestiva y: Si pruebas cutáneas positivas + IgE específica valorar INMUNOTERAPIA.
- Si pruebas cutáneas negativas e historia sugestiva de anafilaxia repetir pruebas cutáneas.
- INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA: PAUTA SEMIRRÁPIDA o RÁPIDA, valorar con clínica y disponibilidad del paciente.

Ejemplo de pauta semirrápida con Pharmed®.

Día 1	0.1 ml	Vial 1 (Gris)
Día 1	0.1 ml	Vial 2 (Verde)
Día 1	1 ml	Vial 2 (Verde)
Día 1	0.3 ml	Vial 3 (Amarillo)
Día 8	0.5 ml	Vial 3 (Amarillo)
Día 15	0.1 ml	Vial 4 (Rojo)
Día 22	0.2 ml	Vial 4 (Rojo)
Día 29	0.4 ml	Vial 4 (Rojo)
Día 36	0.8 ml	Vial 4 (Rojo)
Día 43	1 ml	Vial 4 (Rojo)
A las 2 semanas	1 ml	Vial 4 (Rojo)
A las 4 semanas	1 ml	Vial 4 (Rojo)

- Al año de tratamiento con ITE pasar a 5 semanas, y a los 2 años de tratamiento pasar a 6 semanas.
- Al finalizar los 5 años de tratamiento con ITE citar para repetir PC y pedir IgE específica.
- Si picadura durante la ITE y protección no revisiones posteriores a finalización del tratamiento, si NO picaduras revisión anual para valoración posterior.
- Si picadura con reacción sistémica durante o después de fto con ITE y NO protección revalorar (valorar repetir PC y resto de estudio).