

USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023

Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba



Uso clínico de la inmunoterapia Extractos y pautas

Pilar Serrano Delgado



DEFINICIÓN:

Administración regular de alérgeno sensibilizante (veneno himenópteros)

Previene aparición de reacciones sistémicas

Modulación sistema inmune

Eficaz:

77% - 84% de los pacientes tratados con veneno de abeja

91% - 96% de los pacientes que reciben veneno de vespídidos

Seguro

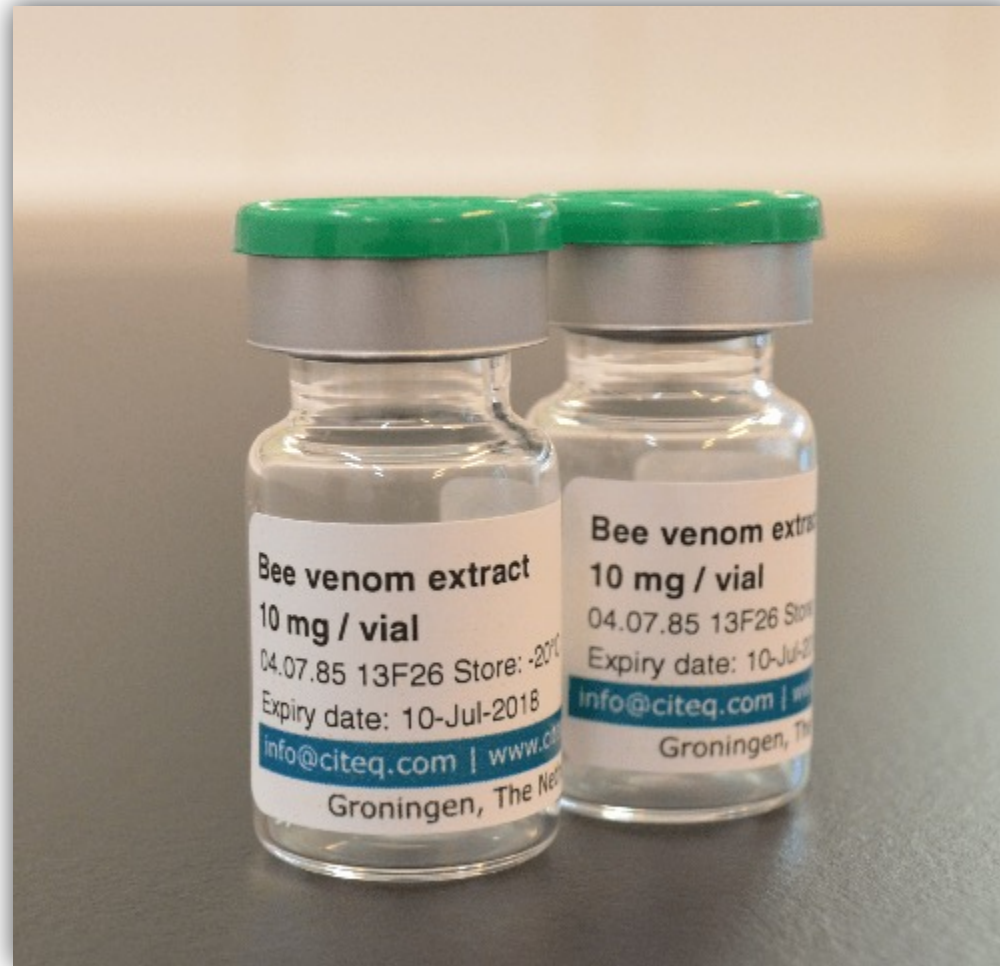
Adultos y niños

USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

HURS
Hospital
Universitario
Reina Sofía

UNIVERSIDAD
D.
CÓRDOBA



USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

Hospital
Universitario
Reina Sofía
HURS

UNIVERSIDAD
DE
CÓRDOBA



Calidad



Seguridad

Eficacia



Calidad

Composición extractos

- presencia/ausencia componentes
- concentración extracto

Seguridad

Caracterización bioquímica

Determinación de la potencia

Eficacia

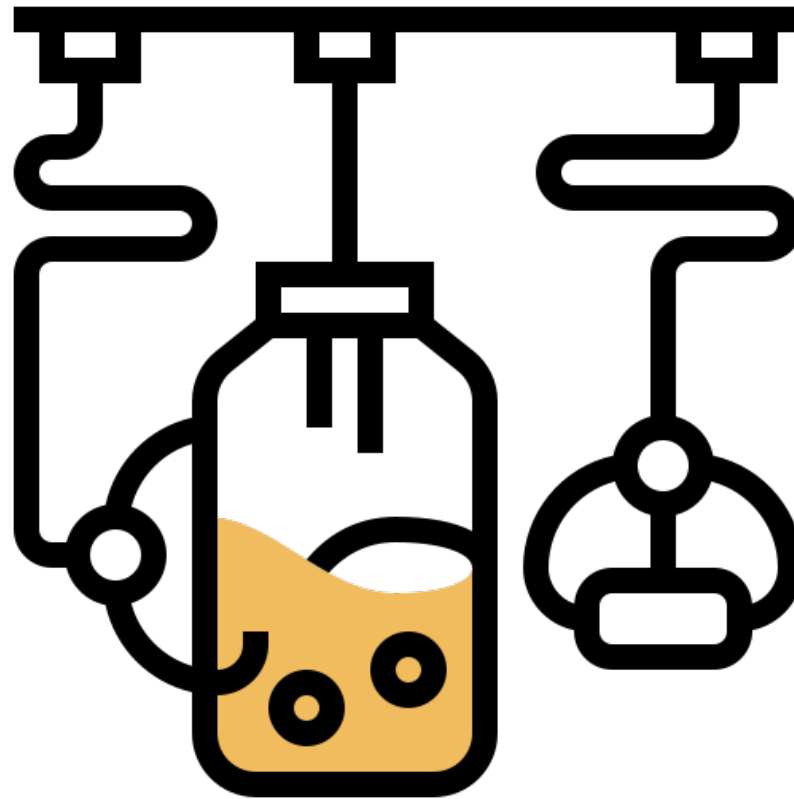
Ensayos clínicos – Estudios publicados

USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

HURS
Hospital
Universitario
Reina Sofía

UNIVERSIDAD
D. CORDOBA





Materia prima

FUNDAMENTAL: identificación, caracterización y definición de especificaciones

- uso de insectos vivos
- certificación de no uso de pesticidas





Abejas



Electroestimulación
10.000-20.000 insectos: 1 gr veneno

Véspidos

Recolección:

nidos completos

aspirador especial

Final de verano (más hembras)

Congelación rápida: FUNDAMENTAL

Examen insectos congelados

Confirmación de especies

Muestreo hembras al azar

Descongelación

Disección sacos

Extracción veneno (tampón)

30.000 insectos





Proceso de fabricación

Todos los procesos deben estar normalizados y documentados

Normas de Correcta Fabricación (*Good Manufacturing Practice*)

1. Solubilización de la materia prima a **100 mcg/ml**
se puede llevar a cabo un proceso de semipurificación (elimina sustancias bajo pm)
2. Determinación de **cantidad** de proteína de la disolución
3. Dispensación de **120 µg/vial** (puede variar)
4. Se agrega **manitol** (ayuda a estabilizar la proteína). Se puede añadir **HSA**.
5. **Liofilización** (presentación en pastilla)
6. Comprobación **especificaciones** del producto antes de su liberación



Proceso de fabricación

FABRICACIÓN DE REFERENCIAS

Extractos bien caracterizados

Potencia conocida

Estables

Almacenados en condiciones óptimas

Utilizados para comparar la calidad de nuevos extractos



Proceso de fabricación

ESTANDARIZACIÓN:

- Nivel básico: conocimiento del contenido/perfil proteico de un extracto
- Nivel intermedio: determinación de actividad biológica o potencia alérgica
- Nivel elevado: cuantificación de alérgenos mayoritarios



Proceso de fabricación

ESTANDARIZACIÓN:

- Nivel básico: conocimiento del contenido/perfil proteico de un extracto
- Nivel intermedio: cuando se determina la actividad biológica o potencia alérgica
- Nivel elevado: evaluación de actividad de Fosfolipasa y Hialuronidasa (alérgenos mayoritarios)

??????????

- Mismos ensayos enzimáticos en abejas y avispa
- Véspidos: Ag 5: función desconocida: no puede determinarse su actividad
- Alérgenos infrarrepresentados



Producto comercializado

El extracto liofilizado debe reconstituirse a una **concentración de 100 mcg/mL**

uso de diluyente que contenga 0.03% HSA:

- estabilizar los alérgenos proteicos
- minimizar la adsorción en las paredes de los viales (importante en extractos más diluidos)
- protección de las proteínas de los efectos nocivos del fenol (mayor dilución)
- conservante

otro diluyente (si contraindicación de HSA)

estabilización óptima si se usa de inmediato

al reconstituir el veneno se recomienda **evitar sacudir** el vial o agitar la solución
si formación de espuma indica cierta degradación de las proteínas

vida útil: entre 6 y 12 meses (menor a mayor dilución)



EXTRACTOS NO PURIFICADOS ACUOSOS

Veneno nativo liofilizado

Disponibles: Apis – Vespula ssp – Polistes spp – P. dominula

EXTRACTOS PURIFICADOS ACUOSOS

Veneno nativo filtrado

Disponibles: Apis – Vespula ssp

EXTRACTOS DEPOT

Veneno adsorbido en Hidróxido de Aluminio

Disponibles: Apis – Vespula ssp

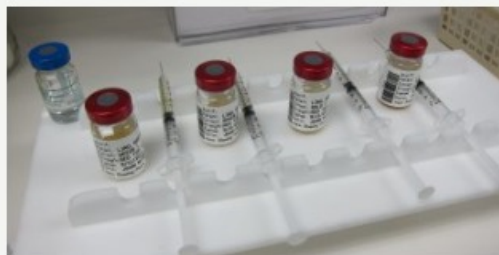
USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba



seaic

sociedad española de alergología
e inmunología clínica



Guía Farmacoterapéutica de Inmunoterapia

Elaborada por el Comité de
Inmunoterapia

Resultado de la búsqueda											
Producto	Fabricante	Composición alérgica	Método de estandarización	Cuantificación alérgenos individuales	Dosis	Pauta	Presentación	Conservación Duración envase	Composición Galénica	Bibliografía	Precio
ABENOX&HYMNOX	ROXALL										€
ALUTARD SQ Veneno de himenópteros	ALK-ABELLÓ, S.A.										€
AQUAGEN SQ - VENENO HIMENÓPTEROS	ALK-ABELLÓ, S.A.										€
BELTAVEN	PROBELTE PHARMA										€
DiatVenom Apis	DIATER Lab. Diagnóst. y Aplicac. Terapéuticas S.A.										€
VENOM ATL	ALLERGY THERAPEUTICS IBÉRICA										€
VENOMENHAL	HAL ALLERGY										€

USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba



Producto	Fabricante		
ABENOX&HYMNOX	ROXALL	Abeja - P. dominula - V. germánica+V. vulgaris - V. velutina	Acuoso
ALUTARD SQ Veneno de himenópteros	ALK-ABELLÓ, S.A.	Abeja - Vespula spp*	H. Aluminio (SQ/ml)
AQUAGEN SQ - VENENO HIMENÓPTEROS	ALK-ABELLÓ, S.A.		Acuoso (SQ/ml)
BELTAVEN	PROBELTE PHARMA	Abeja - Vespula spp - P. dominula	Acuoso
DiatVenom Apis	DIATER Lab. Diagnóst. y Aplicac. Terapéuticas S.A.	Abeja	Acuoso
VENOM ATL	ALLERGY THERAPEUTICS IBÉRICA	Abeja- Vespula spp - P. dominula	Acuoso
VENOMENHAL	HAL ALLERGY	Abeja - V. germánica+V. vulgaris	Acuoso

*V. vulgaris, V. flavopilosa, V. germánica, V. maculifrons, V. pennsylvanica y V. squamosa



Únicos extractos con cantidad de alérgeno cuantificada (mcg/ml)

Comercialmente existe únicamente pocos productos de venenos causantes de anafilaxia

Existen especies con baja reactividad cruzada de especie (P. dominula)

Las mezclas de venenos pueden no contener todas las especies relevantes

No todos los alérgenos relevantes de la sensibilización están siempre representados

Los extractos de diferentes fabricantes aunque parecidos no son comparables al 100%



Article

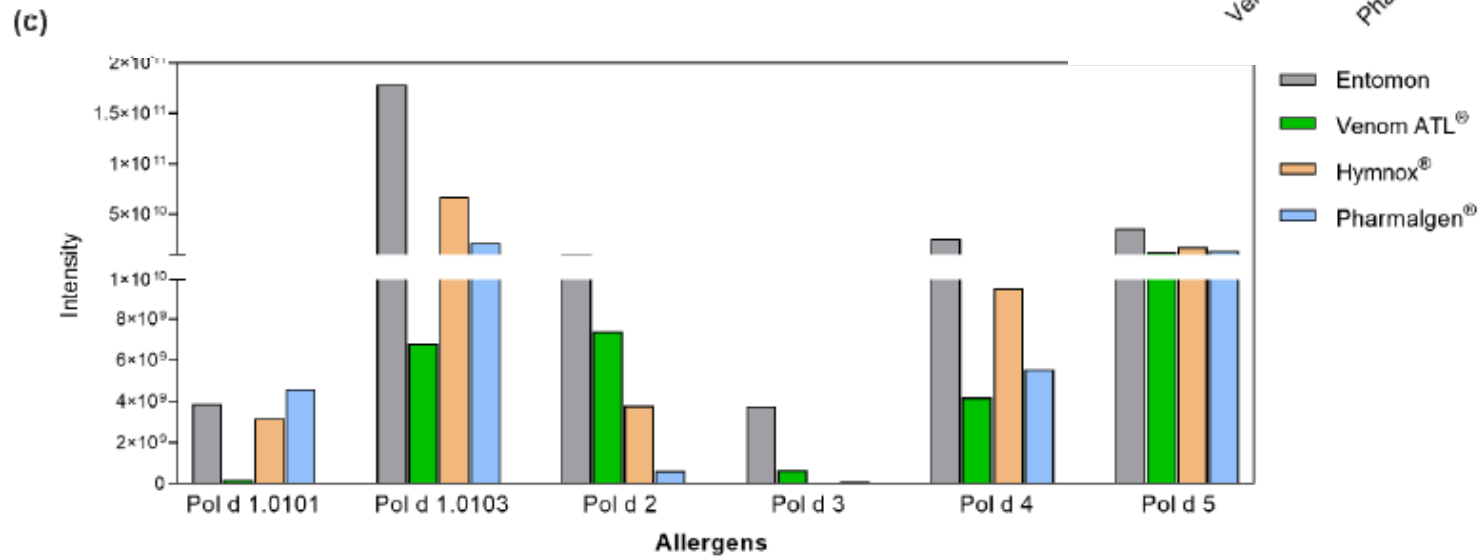
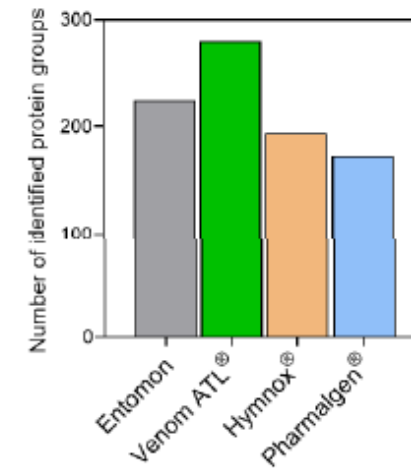
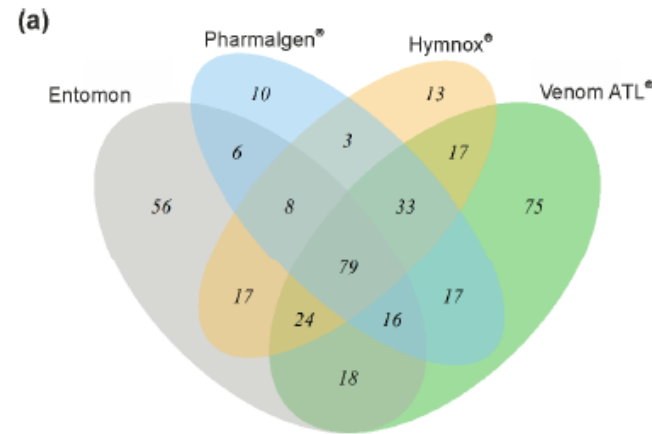
Allergen Content of Therapeutic Preparations for Allergen-Specific Immunotherapy of European Paper Wasp Venom Allergy

Johannes Grosch¹, Antoine Lesur², Stéphanie Kler³^{ORCID}, François Bernardin²^{ORCID}, Gunnar Dittmar²^{ORCID}, Elisabetta Francescato⁴, Simon J. Hewings⁵, Constanze A. Jakwerth¹^{ORCID}, Ulrich M. Zissler¹^{ORCID}, Matthew D. Heath⁵, Markus Ollert^{3,6}, Matthias F. Kramer^{5,7}^{ORCID}, Christiane Hilger³, Maria Beatrice Bilò⁸, Carsten B. Schmidt-Weber¹ and Simon Blank^{1,*}

Company	Product Name	Abbreviation	Species
Entomon	Entomon Capillary Extracted Venom [®]	Entomon	<i>P. dominula</i>
Allergy Therapeutics	Venom ATL Polistes [®]	Venom ATL [®]	<i>P. dominula</i>
ROXALL Medicina	Hymnox [®]	Hymnox [®]	<i>P. dominula</i>
ALK-Abelló	Pharmalgen [®]	Pharmalgen [®]	<i>P. dominula</i>
Diater Pharmaceutical Laboratory	Diater Veneno de Himenópteros Polistes spp. [®]	Diater veneno [®]	<i>Polistes spp.</i> ¹
LETI Pharma	Venomvac [®]	Venomvac [®]	<i>Polistes spp.</i> ¹

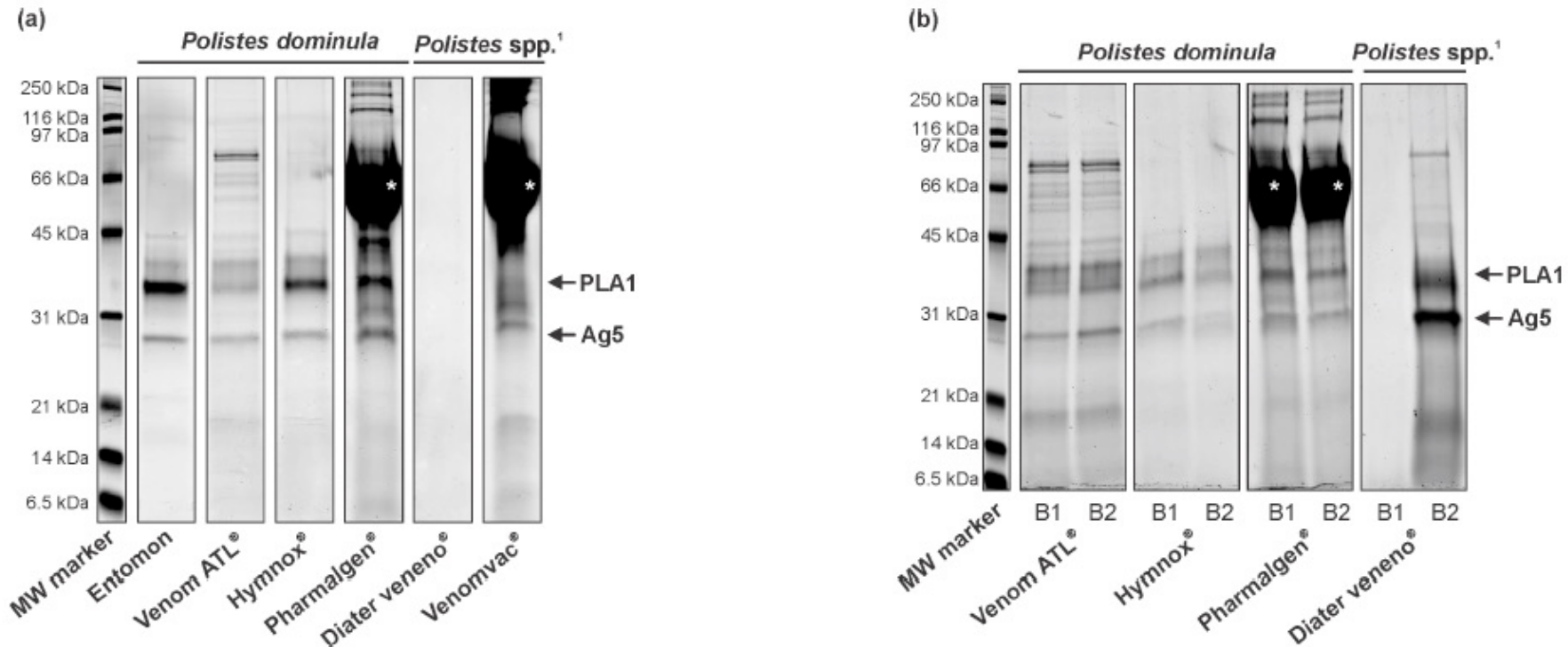


COMPOSICIÓN: LC-MS/MS of P. dominula Venom-Containing Venom Preparations





SDS-PAGE Analysis of Polistes Venom Preparations

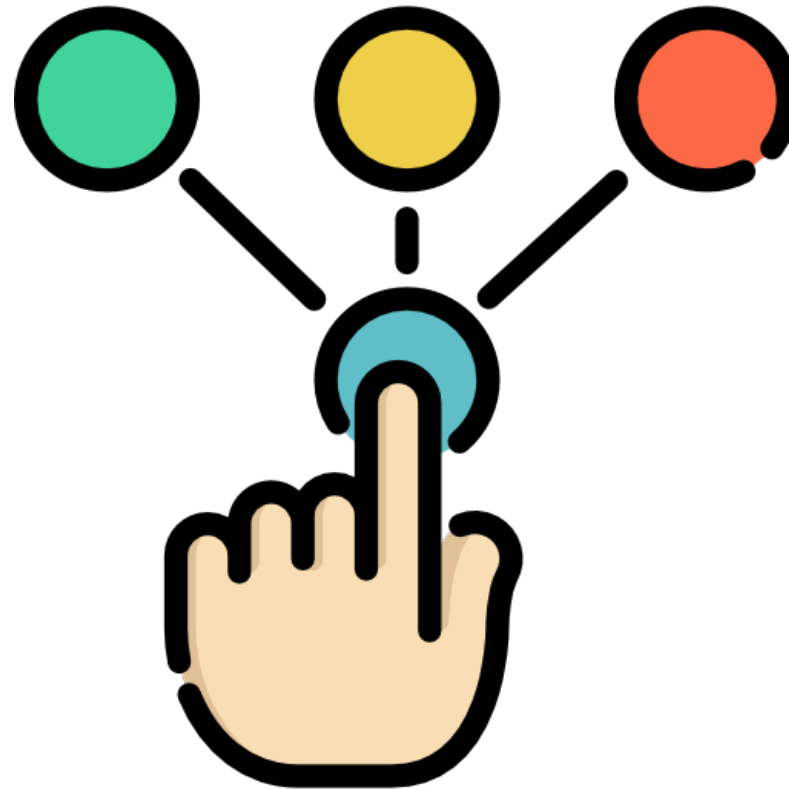


USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

Hospital
Universitario
Reina Sofía
HURS

UNIVERSIDAD
DE
CÓRDOBA





Ensayo: Dr. Moisés Labrador
Paciente: Dra. Berta Ruiz

	IgE UI/ml
<i>Apis mellifera</i>	21,0
rApi m 1	0,01
rApi m 2	0,02
rApi m 3	4,60
rApi m 5	1,35
rApi m 10	26,5

Inhibiciones CAP con:

- Veneno puro congelado y descongelado
- Extracto A reconstituido 23 días
- Extracto B reconstituido 6 meses
- Extracto C reconstituido 6 meses
- Extracto D recién reconstituido
- Extracto E recién reconstituido



Ensayo: Dr. Moisés Labrador
Paciente: Dra. Berta Ruiz

	% Inhibición Apis	% Inhibición Api m 10
1	46,8	27,9
2	34,6	17,5
3	18,6	16,3
4	2,68	2,78
5	90,8	85,3
6	18,0	12,3

Api m 10 no resiste la congelación

Api m 10 se degrada rápidamente
tras la reconstitución

Cualquier extracto no sirve para
tratar a pacientes Api m 10 +

Inhibiciones CAP con:

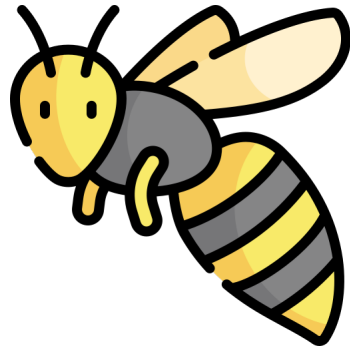
- Veneno puro congelado y descongelado
- Extracto A reconstituido 23 días
- Extracto B reconstituido 6 meses
- Extracto C reconstituido 6 meses
- Extracto D recién reconstituido
- Extracto E recién reconstituido

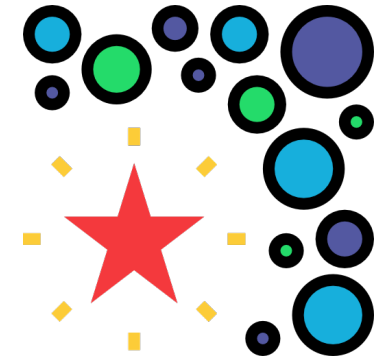
USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

Hospital
Universitario
Reina Sofía
HURS

UNIVERSIDAD
D. CORDOBA





Dosis de inicio en pauta rápida

Todos los pacientes deben alcanzar 100 mcg (Dosis Terapéutica)

Intervalos de dosis pueden alargarse

Las R. Sistémicas durante su administración no son motivo para la suspensión

Se prima la sensibilidad sobre la especificidad

USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

Hospital
Universitario
Reina Sofía
HURS

UNIVERSIDAD
D.
CÓRDOBA



CONVENCIONAL	CLUSTER	RÁPIDA	ULTRARRÁPIDA
7-15 sem	2-4 sem	4-7 días	1-2 días

USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba



ABENOX&HYMNOX - Pautas de Administración

Pauta de iniciación

VIAL	VOLUMEN A INYECTAR (mL)	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN
VIAL A ETIQUETA AMARILLA 25 mcg/ml	0,1	1ª DOSIS
	0,2	1 SEMANA (semana 1ª)
	0,4	1 SEMANA (semana 2ª)
	0,8	1 SEMANA (semana 3ª)
VIAL B ETIQUETA NEGRA 100 mcg/ml	0,4	1 SEMANA (semana 4ª)
	0,6	1 SEMANA (semana 5ª)
	0,8	1 SEMANA (semana 6ª)
	1	1 SEMANA (semana 7ª)

DiatVenom Apis - Pautas de Administración

Pauta Cluster (3 semanas)

VIAL Nº	VOLUMEN mL	CONCENTRACIÓN µg/mL	DOSIS mcg	INTERVALO ADMINISTRACIÓN
2	0,5	10	5	Día 1
3	0,1	100	10	Día 1
	0,2	100	20	Día 1
	0,2	100	30	Día 1
	0,5	100	50	Día 8
	0,5	100	50	Día 8
	1	100	100	Día 22
	1	100	100	Día 52

VENOMENHAL - Pautas de Administración

Pauta rápida

CONCENTRACIÓN mcg/ml	VOLUMEN A INYECTAR (mL)	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN	
100	0,1	30 minutos	DÍA 0
	0,2	30 minutos	
	0,2	30 minutos	
	0,5	30 minutos	DÍA 7
	0,5	30 minutos	
	0,5	30 minutos	

VENOM ATL - Pautas de Administración

Pauta ultrarrápida 2 días (paciente hospitalizado)

Día	Concentración (mcg/ml)	Volumen de inyección (ml)	Dosis veneno (mcg)	Intervalo entre inyecciones
1	0.1	0.1	0.01	
	1	0.1	0.1	30 minutos
	10	0.1	1	30 minutos
	100	0.1	10	30 minutos
		0.2	20	30 minutos
		0.4	40	30 minutos
		0.8	80	
2	100	1	100	

USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

Hospital
Universitario
Reina Sofía
HURS

UNIVERSIDAD
D. CORDOBA



USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

HURS
Hospital
Universitario
Reina Sofía

UNIVERSIDAD
D. CORDOBA



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

**HURS** Hospital
Universitario
Reina Sofía

Pauta/n	2x5
<i>Apis</i>	19
<i>Polistes</i>	14
<i>Vespula</i>	9
R.S. %	1,17

	Vial	Dosis veneno (mcg/ml)	Vol. Inyección (ml)
Dia 0	Max.	10	0,1
		20	0,2
		20	0,2
Dia 7		50	0,5
		50	0,5
Dia 21		100	0,5+0,5

Datos facilitados por Dra. Moreno Aguilar

USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

HURS
Hospital
Universitario
Reina Sofía

UNIVERSIDAD
D. CORDOBA



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD



**Hospital
Universitario
Reina Sofía**

Pauta/n	2x5	2x6	2x7	3x10
<i>Apis</i>	19	51	16	41
<i>Polistes</i>	14	59	19	50
<i>Vespula</i>	9	22	4	29
R.S. %	1,17	1,18	2,56	9,16

Datos facilitados por Dra. Moreno Aguilar

USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

HURS
Hospital
Universitario
Reina Sofía

UNIVERSIDAD
D. CORDOBA

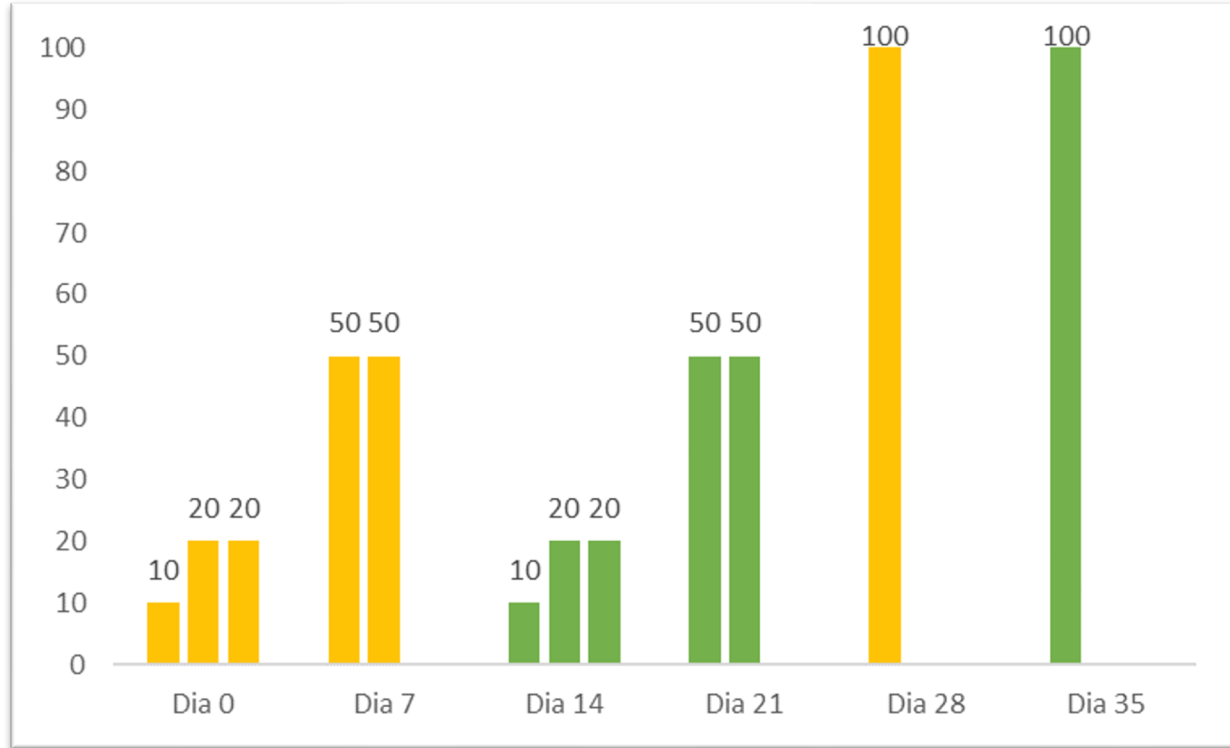


USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

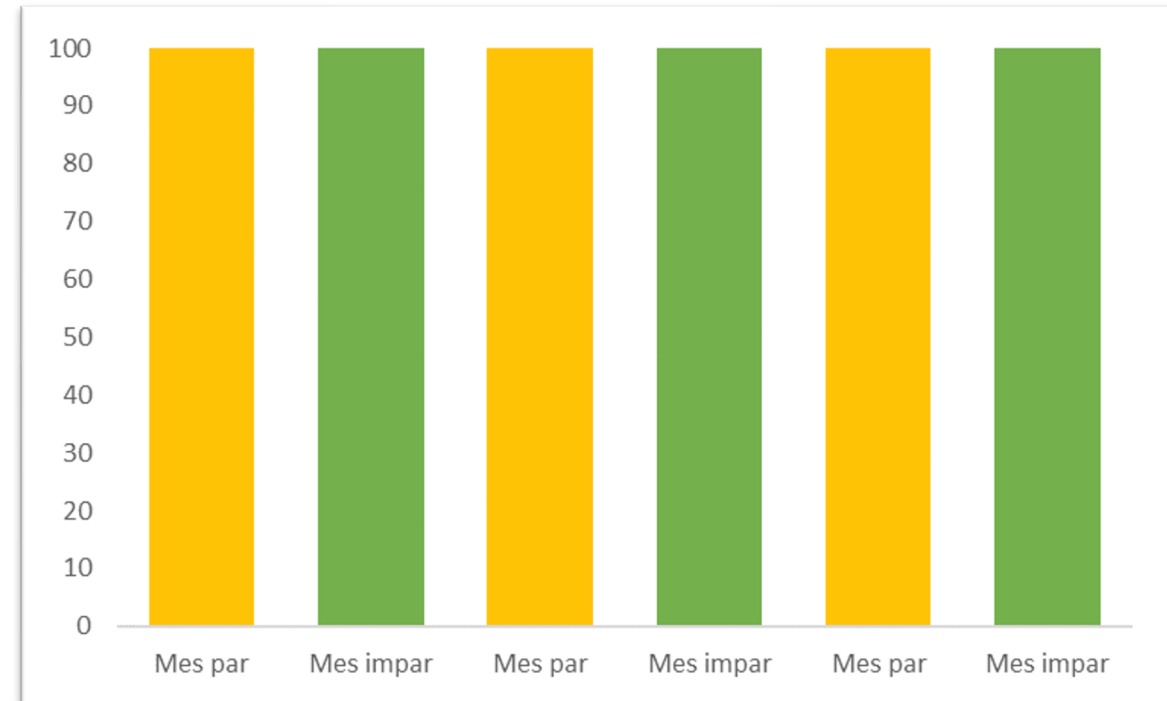
Hospital Universitario Reina Sofía HURS

UNIVERSIDAD DE CORDOBA



Fase de inicio

Fase de mantenimiento





Dosis de mantenimiento: 100 mcg

- dosis inferiores (50 mcg) asociadas a falta de eficacia
- intervalo de dosis*:
 - 1º año: cada 4 semanas
 - 2º año: cada 6 semanas
 - 3º a 5º año: cada 8 semanas

Aumento de dosis terapéutica (nunca utilizar extractos depot):

- 200 mcg
 - falta de protección con la dosis convencional
 - altamente expuestos (apicultores)
- 300 mcg
 - perfiles complejos de sensibilización
 - respuesta inadecuada con 200 mcg



Duración de 5 años: asociada a una mejor protección a largo plazo

Valorar mayor duración:

Anafilaxias graves

Alta exposición

Perfiles de sensibilización complejos ???

Duración indefinida:

Riesgo de recidiva tras la suspensión

Mastocitosis o síndromes mastocitarios clonales

Pacientes con reacciones graves con la picadura

Pacientes que hayan sufrido reacciones con la inmunoterapia

Las dosis cada 12 semanas han demostrado ser eficaces y seguras¹

Intervalos de 6 meses no han demostrado eficacia²

¹Simioni L, Vianello A, Bonadonna P, et al. Efficacy of venom immunotherapy given every 3 or 4 months: a prospective comparison with the conventional regimen. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Jan;110(1):51-4.

²Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007 Oct;99(4):352-7.



ADHERENCIA:

- Regímenes terapéuticos simples
- Dosis de administración menos frecuentes
- UNIDAD DE INMUNOTERAPIA
 - o Accesible
 - o Cercanía
 - o Rápida respuesta
 - o Coordinación con A. Primaria
 - o Archivo protocolos dosificación.....



CERTIFICADO DE ACREDITACIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

La Prof.^a Carmen Andreu Balaguer, Secretaria de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEaic), de la que es Presidente el Prof. Ignacio Jesús Dávila González

CERTIFICA

Que, de acuerdo con la vigente Normativa de Concesión de Acreditación de la SEaic, y revisada la documentación aportada al respecto, la Junta Directiva junto con el Comité de Inmunoterapia de esta Sociedad, tienen el honor de acreditar como

UNIDAD DE INMUNOTERAPIA DE EXCELENCIA

la perteneciente al Hospital:





HOSPITAL REINA SOFÍA
Córdoba.

a cargo de la

Dra. Pilar Serrano Delgado

La validez de la presente acreditación será de 5 años.

Lo que expido en Madrid a 13 de marzo de 2023, para que surta efecto donde proceda.

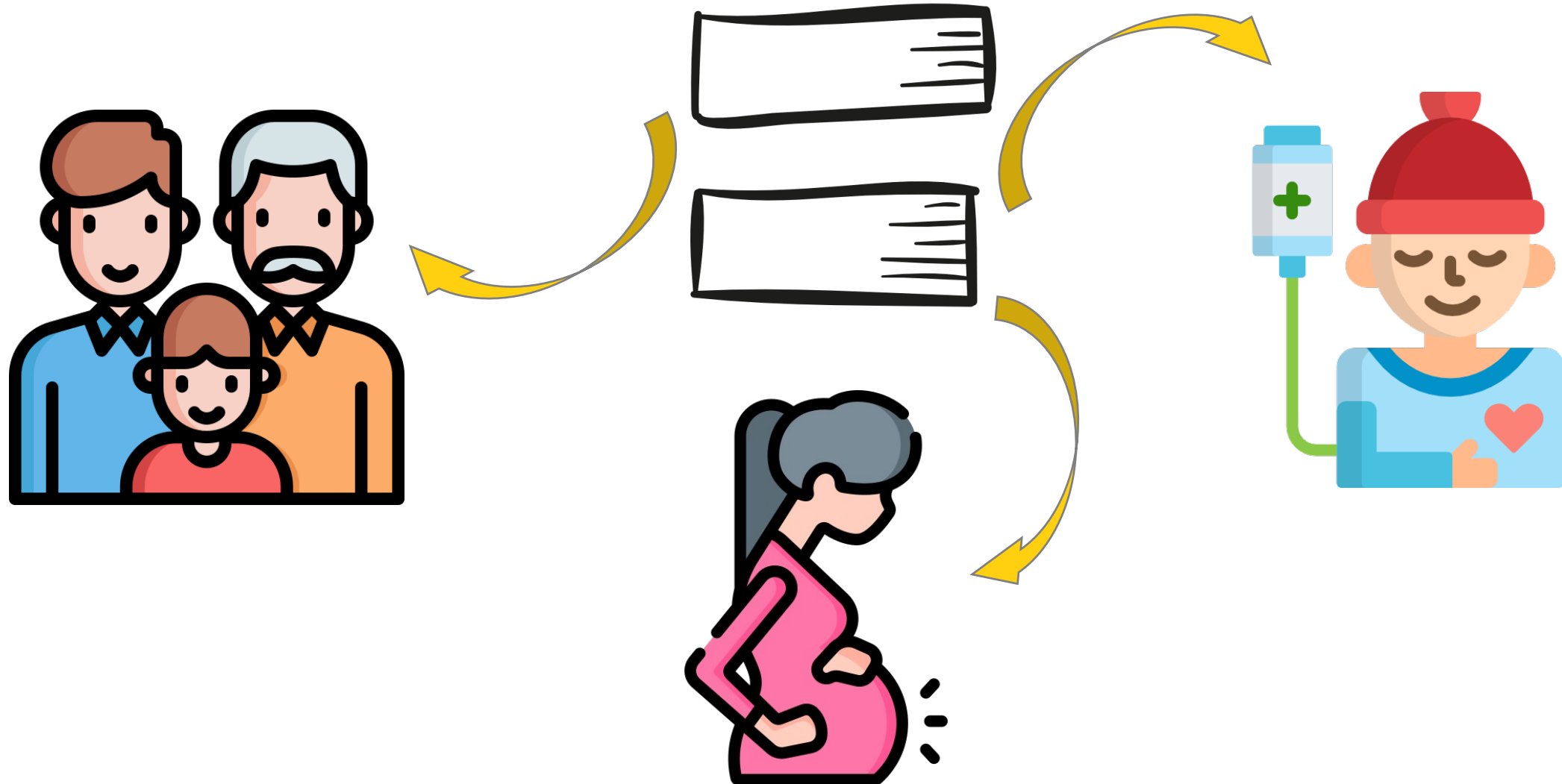
			
Dr. Javier Solá Martínez Coordinador de las Unidades de Inmunoterapia de la SEaic	Dra. Eloina González Manobco Presidenta del Comité de Inmunoterapia de la SEaic	Prof. Ignacio Jesús Dávila González Presidente de la SEaic	Prof. ^a Carmen Andreu Balaguer Secretaria de la SEaic

USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Hospital Universitario Reina Sofía

UNIVERSIDAD DE CORDOBA



USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

Hospital
Universitario
Reina Sofía
HURS

UNIVERSIDAD
D.
CÓRDOBA





La mejor prueba para evaluar:
la eficacia de la inmunoterapia
mejorar la calidad de vida del paciente



Desde una semana después de alcanzar D. Terapéutica

Se desconoce la dosis exacta administrada y no puede realizarse progresivo

El riesgo de reacción sistémica tras una repicadura negativa (10-20%)

USO DE HIMENÓPTEROS EN ALERGIA | USHIAL2023

20 y 21 de abril de 2023 | Hospital Universitario
Reina Sofía, Córdoba

HURS
Hospital
Universitario
Reina Sofía

UNIVERSIDAD
D. CORDOBA

