

Unidad 5. Inmunoterapia. Otros tratamientos

Laura Valdesoiro Navarrete: Unidad de Alergia y Neumología Pediátrica. Hospital de Sabadell. Barcelona

Ana Martínez-Cañavate Burgos: Unidad de Alergia Pediátrica. Unidad de Gestión Clínica médico-quirúrgica de la Infancia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

OBJETIVOS

- Conocer el objetivo de la inmunoterapia específica (ITE).
- Conocer las vías más frecuentes de administración (subcutánea o sublingual).
- Conocer el mecanismo de acción de la inmunoterapia y el concepto de inmunomodulación.
- Conocer las indicaciones y contraindicaciones de la inmunoterapia.
- Conocer cómo se inicia una pauta de inmunoterapia.
- Conocer la técnica de administración de una dosis de inmunoterapia.
- Conocer las contraindicaciones de la administración de una dosis de inmunoterapia.
- Conocer las modificaciones de pautas por reacciones adversas o retraso de su administración.
- Conocer, saber identificar y tratar los efectos adversos de la inmunoterapia.
- Conocer la respuesta a las dudas y “creencias” más frecuentes que surgen acerca de la inmunoterapia.
- Conocer los objetivos del tratamiento con anticuerpos monoclonales.
- Entender las Indicaciones, mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales.

INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON AEROALÉRGENOS (ITE)

La inmunoterapia específica con aerolérgenos tiene más de 100 años de historia. La primera publicación fue en 1911, en la revista *Lancet*.¹

La inmunoterapia, con extractos alérgicos obtenidos de la fuente de sensibilización es uno de los pilares del tratamiento del asma y la rinitis IgE mediada.

Constituye el tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas respiratorias (Rinitis y Asma) (OMS)². Reduce el desarrollo de asma, disminuye la clínica atribuida al alérgeno y finalizado el tratamiento permanecen los cambios clínicos e inmunológicos^{7,8,9}.

Actualmente la inmunoterapia específica usa extractos bien caracterizados, estandarizados y cuantificados en antígenos mayores^{3,4}.

La estandarización de los alérgenos permite determinar con precisión la cantidad de alérgeno mayor que contiene el extracto alérgico. De este modo se obtiene un alto nivel de eficacia y de seguridad.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA. INMUNOMODULACIÓN

La administración controlada de dosis bajas y repetidas del alérgeno induce **inmunomodulación**, modifica procesos de autorregulación del sistema inmune:

La **respuesta humoral** es rápida. Tras las primeras dosis se produce un aumento de hasta cien veces los valores de IgG₁ e IgG₄ específicas. Estos valores aumentarán progresivamente durante el tratamiento. También ocasiona un aumento inicial de IgE específica y una posterior disminución progresiva hacia los seis meses de iniciado el tratamiento. La IgG₁ y la IgG₄ compiten con la IgE específica a nivel del receptor. En consecuencia, se inhibe la presentación antigénica IgE mediada.

Las **células efectoras** (mastocitos, basófilos y eosinófilos) son responsables de las fases inmediata y tardía de la reacción alérgica. La ITE actúa evitando la migración de las células al órgano diana y aumenta su umbral de actuación, e inhibe la liberación de mediadores proinflamatorios tras la exposición antigénica.

La inducción y la tolerancia a los alérgenos es la regulación activa a través de los linfocitos T (LT) y linfocitos B (LB) reguladores productores de interleucina-10 (IL-10). Tras la administración de ITE se produce un cambio precoz en el patrón de citocinas con predominio TH1. Los linfocitos T reguladores (Treg) se incrementan durante el tratamiento. Estos producen IL-10 que va a inhibir la producción de IgE y favorecer la de IgG₄ específica. Este cambio puede evidenciarse antes de la segunda dosis de ITE de mantenimiento y se hace más evidente a lo largo del tratamiento.

INDICACIONES DE INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON AEROALÉRGENOS

El paciente debe tener un correcto diagnóstico alergológico:

- Sensibilización a un aeroalérgeno, demostrada mediante IgE específica sérica o pruebas cutáneas.
- La clínica (asma, rinitis) que manifiesta debe estar relacionada con la exposición al alérgeno
- El alérgeno es de difícil evitación.
- Debemos disponer de extractos alergénicos estandarizados y de calidad para los que se haya demostrado eficacia.
- No debe haber contraindicaciones para su administración.
- El paciente y su familia han de estar de acuerdo en cumplir el tratamiento que vamos a prescribir.

CONTRAINDICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA A AEROALÉRGENOS

Las contraindicaciones son²:

- No debe administrarse inmunoterapia a niños con inmunodeficiencias graves primarias o adquiridas, incluyendo pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores.
- No se administrará inmunoterapia a niños con enfermedades oncológicas durante el tratamiento y hasta que se les dé el alta.

- Niños con asma mal controlada. El asma debe estar controlada antes de iniciar inmunoterapia, cualquiera que sea su gravedad.
- No debe iniciarse una inmunoterapia durante el embarazo, pero puede seguir administrándose si se inició el tratamiento antes del embarazo.

La edad menor de cinco años está situada como una contraindicación relativa. Como en todos los casos debe valorarse el beneficio. Actualmente existen trabajos publicados en menores de cinco años que muestran seguridad y eficacia también a estas edades tempranas²¹.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON AEROALÉRGENOS

Las vías de administración habituales de inmunoterapia específica a aeroalérgenos son subcutánea o sublingual. Ambas son eficaces y seguras. Otras vías de administración están en estudio.

Actualmente la presentación de la inmunoterapia subcutánea SCIT son viales de los que se extraen las dosis mensuales sucesivas.

La presentación de la SLIT puede ser gotas envasadas en monodosis individuales, dispositivos de dosis que dan dosis fijas en cada pulsación o en comprimidos orales.

Comparativa entre inmunoterapia subcutánea (SCIT) y sublingual (SLIT)	
SCIT	SLIT
Invasivo (punción)	No invasivo (oral)
Menor concentración de extracto	Mayor concentración de extracto
Mayor número de reacciones sistémicas	Menor número de reacciones sistémicas
Se administra en un centro médico	Se administra en el domicilio
Mejor cumplimiento	Peor cumplimiento
Mayor número de tratamientos completados	Mayor número de abandonos
Administración mensual	Administración diaria o a días alternos
Menor coste económico	Mayor coste económico

Extractos alérgicos

Actualmente disponemos distintos extractos según las modificaciones realizadas para disminuir efectos adversos y aumentar eficacia.

Vías de administración de la ITE y extractos disponibles			
Vía de administración	Alérgenos	Vehículo	Observaciones
Subcutánea (SCIT)	Nativos	Acuoso	En desuso
	Modificados físicamente (<i>Depot</i>)	Hidróxido de aluminio (AL), fosfato cálcico, tirosina, liposomas	
	Modificados químicamente (alergoides o polimerizados)	Formaldehído, glutaraldehído, alginato Despigmentación	
	Modificados física y químicamente	Modificados con formaldehído absorbido en hidróxido AL Modificados con glutaraldehído absorbido en hidróxido AL Glutaraldehído absorbido en tirosina Monofosforil lípido A (MPL)	
	Extractos purificados de alérgeno mayor		Actualmente solo disponible Alt1 (antígeno mayor de <i>Alternaria alternata</i>)
Sublingual (SLIT)	Nativos	Líquidos	Ácaros y pólenes
		Comprimidos liofilizados	Actualmente solo disponible en pólenes y ácaros

EFICACIA DE INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA EN PEDIATRÍA

La ITE mejora la evolución clínica del paciente, es eficaz en la reducción de síntomas, disminución de la medicación (de rescate y mantenimiento) y también de la hiperreactividad bronquial inespecífica, con un nivel de evidencia A⁴.

La SCIT tiene más años de experiencia, pero las dos vías de administración (SCIT y SLIT) se han mostrado seguras y eficaces en la reducción significativa de la clínica de asma en niños y adolescentes^{3,4, 10,11,14}.

La ITE no tiene un efecto inmediato. Progresivamente el paciente necesitará menos tratamientos de rescate y podrá ir disminuyendo el tratamiento de base. Debe observarse mejoría entre los seis meses y el año, si no deberemos replantear el diagnóstico y tratamiento, especialmente si existe polisensibilización.

Los estudios muestran que al administrar inmunoterapia 3-5 años, su eficacia se mantiene de 10-12 años después de haber finalizado el tratamiento en la mayoría de los pacientes estudiados^{19,20}.

Se muestra también un efecto preventivo del desarrollo de nuevas sensibilizaciones y de asma en niños afectados de rinitis alérgica^{8,24}.

Existe evidencia de la coste-efectividad de la ITE respecto al tratamiento sintomático del asma y la rinitis alérgica²⁵.

SEGURIDAD DE INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA A AEROALÉRGENOS EN PEDIATRÍA

Las revisiones de Cochrane (2003 y 2010) muestran múltiples estudios con distintos extractos y pautas de administración, que muestran que la inmunoterapia a aerolígenos (subcutánea y sublingual) son seguras^{3,4}.

Se estima una frecuencia de reacciones adversas a inmunoterapia subcutánea (SCIT) de entre 0,025 y 0,4% de las dosis administradas. La gran mayoría de las reacciones adversas que suceden son locales. La aparición de reacciones sistémicas es poco frecuente.

REACCIONES ADVERSAS EN INMUNOTERAPIA

Las reacciones locales leves en SCIT son relativamente frecuentes: edema, calor, eritema. Ocasionalmente pueden tener una extensión importante en el brazo donde se ha administrado la dosis. En muchas ocasiones suceden por un error en la técnica de administración o porque se ha frotado la zona de la punción.

Las reacciones locales al administrar SLIT son muy frecuentes durante las primeras dos o tres semanas de tratamiento. Son leves y autolimitadas. Pueden administrarse antihistamínicos orales como premedicación.

Las reacciones locales no predisponen a reacciones sistémicas. La incidencia de reacciones adversas sistémicas es muy baja.

En el año 2010, la World Allergy Organization (WAO) logró un consenso que clasifica las reacciones adversas a inmunoterapia. Esto permitió establecer un protocolo para homogeneizar criterios y poder estimar la incidencia de reacciones adversas²².

La reacción sistémica más grave es la anafilaxia (grado II-V) de la clasificación de la WAO¹⁶⁻¹⁷.

Clasificación AAAI-ACAAI-EAACI-WAO 2010 de las reacciones sistémicas a ITE aeroalérgenos

Grado I. Signos y síntomas de un solo órgano

Urticaria, prurito, eritema, rubefacción, angioedema (excepto si es de garganta)

Rinitis, prurito faríngeo, tos faríngea, conjuntivitis

Inespecíficos: cefalea, náuseas, sabor metálico

Grado II. Signos y síntomas de más de un órgano o de los siguientes

Broncospasmo (tos, disnea, sibilancias, FEV₁ disminuido que responde a β-agonistas)

Espasmo intestinal, vómito, diarrea

Espasmo uterino

Grado III. Al menos uno de los siguientes

Sibilancias con caída del FEV ₁ sin respuesta a β -agonistas Angioedema de garganta con/sin estridor
Grado IV. Al menos uno de los siguientes Fallo respiratorio Fallo hemodinámico
Grado V. Muerte

Modificada de Simons FER, *et al.*¹⁶.

FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS DURANTE LA INMUNOTERAPIA

Las reacciones adversas locales no predisponen a reacciones sistémicas. El asma no controlada es el factor que se asocia más a reacción adversa sistémica.

Factores asociados a reacciones adversas con ITE	
	Factores
Paciente	Asma no controlada Rinoconjuntivitis manifiesta en época estacional Reacciones sistémicas previas Infecciones intercurrentes Fiebre Vacunación con virus vivos 10 días previos
Extracto	Tipo de extracto Acuosos: no se usan por reacciones adversas Modificados: menor incidencia Composición Alérgenos estacionales Polen en época estacional Alérgenos perennes Ácaros <i>Alternaria</i> : mayor incidencia
Pauta de inicio	Convencional Agrupada Clúster: no más incidencia de reacciones adversas Rush: más incidencia de reacciones adversas Ultrarush: siempre administrarse en hospital
Pauta de mantenimiento	Es poco frecuente la aparición de reacciones adversas en esta fase del tratamiento
Personal-lugar	Personal inexperto Retraso en la identificación de reacciones Errores en la administración: de extracto, de frasco, intramuscular o zona subcutánea inadecuada

Modificada de Mesa del Castillo M, *et al.*¹⁷.

Tratamiento de las Reacciones locales por inmunoterapia

El tratamiento de las reacciones locales (RL) en SCIT consiste en:

- Aplicar frío local. Pueden aplicarse corticosteroides tópicos. También pueden administrarse antihistamínicos orales si la reacción local es extensa o muy molesta.
- Si presenta reacciones locales en dosis sucesivas de mantenimiento puede pre-medicarse con antihistamínicos. Siempre comprobar que la técnica de administración es correcta.
- Antes de iniciar el tratamiento con SLIT debemos explicar que es frecuente la aparición de reacciones locales las primeras semanas de administrar SLIT y que luego desaparecen espontáneamente en 2 ó 3 semanas. Si los síntomas son muy molestos pueden prescribirse antihistamínicos orales y si presenta reacciones locales en dosis sucesivas de mantenimiento puede premedicarse (15-30 minutos antes de la dosis) con antihistamínicos orales.
- Las reacciones locales deben tratarse siempre que sean molestas porque en caso contrario ser causa de abandono del tratamiento.

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES SISTÉMICAS POR INMUNOTERAPIA

Tratamiento de las reacciones sistémicas en función de la gradación de su gravedad y de los órganos implicados:

- Reacción sistémica de grado I: se administrarán antihistamínicos orales.
- Reacción sistémica de grado II-IV (anafilaxia)^{15,16}. Se procederá en este orden:
 1. Se administrará [adrenalina intramuscular](#) 1:1000 en dosis 0,01 mg/kg (0,1 ml/kg), si es preciso puede repetirse a los 15-20 minutos.
 2. Si el paciente tiene sibilantes, se administrará un broncodilatador de acción corta (salbutamol o terbutalina).
 3. Tras la administración de adrenalina y broncodilatadores (si los precisa) se administrará un antihistamínico oral o sistémico.
 4. A continuación se administrará una dosis de corticosteroides orales o sistémicos, para disminuir el riesgo de una reacción tardía.

En caso de reacciones adversas sistémicas a la inmunoterapia, deben administrarse en una Unidad de Inmunoterapia.

Recursos necesarios para administrar una dosis de inmunoterapia

La inmunoterapia subcutánea a aeroalérgenos debe administrarse en un centro médico, con profesionales y recursos necesarios para resolver reacciones adversas.

Recursos materiales:

- Para la administración de una dosis de inmunoterapia:
 - Jeringas desechables de 1ml, calibrada en ml.
 - Aguja de 26G 0,45 × 12,7.
 - Alcohol.
 - Gasas.
- Recursos para tratar una reacción eventual a la dosis administrada:
 - Adrenalina 1/1000.
 - Antihistamínicos de corta duración (orales y parenterales).
 - β_2 -adrenérgicos inhalados de corta duración.
 - Cámara espaciadora para administrar el inhalador.

- Corticoides sistémicos (orales y parenterales).
- Corticoides tópicos (pomada).
- Oxígeno.
- Agujas intramusculares.
- Equipo de canalización de vía e.v.
- Equipo de perfusión e.v.

TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA

1. Anamnesis.
2. Exploración física:
 - a. Auscultación respiratoria.
 - b. Lesiones cutáneas.
 - c. Rinitis o conjuntivitis.
3. Administrar la dosis subcutánea en el brazo. En cada dosis se alternarán los brazos.
4. Después siempre se registrará la fecha, dosis, vial y brazo donde se ha administrado.
5. Siempre deberá permanecer 30 minutos en el centro médico tras administrar la dosis de inmunoterapia y realizar una nueva valoración (anamnesis, auscultación respiratoria, evaluación de reacciones locales) para descartar reacciones adversas.
6. Antes del alta debe:
 - a. Indicarse la fecha de la próxima dosis.
 - b. Dar al paciente unas recomendaciones.

Técnica de administración

- Lavarse las manos.
- Comprobar que la inmunoterapia es el vial adecuado y pertenece al paciente.
- Comprobar la fecha de caducidad.
- Desinfectar del tapón del vial con alcohol.
- Desinfectar de la piel, con alcohol, donde se va a administrar.
- La inyección se realizará subcutánea, en la [cara externa del brazo](#), por debajo de la inserción del deltoides, a media distancia entre el codo y el hombro.
- Comprobar que no estamos en un vaso sanguíneo.
- Inyectar lentamente el extracto y esperar 5 segundos antes de retirar la aguja (para evitar reflujos del extracto).
- Presionar suavemente sobre el lugar de la inyección, no frotar ni realizar masaje.

Recomendaciones al paciente

- Evitar ejercicio físico las 3-6 horas tras la dosis de SCIT.
- Evitar el rascado de la piel.
- En caso de reacciones locales aplicar frío y/o corticosteroides tópicos. Si son molestas, puede administrarse un antihistamínico oral.
- No bañarse con agua caliente hasta dos horas después de la administración de la dosis.
- Los viales deben conservarse siempre en frío, entre 4-8 °C, no deben estar a temperatura ambiente más de dos horas. Si la temperatura del vial supera los 30 °C o se congela debe desecharse.

TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

- La inmunoterapia sublingual (SLIT) puede administrarse en el domicilio.
- Se administrará debajo de la lengua la cantidad de pulsaciones, gotas o frasco monodosis que se haya prescrito.
- Debe mantenerse durante dos minutos debajo de la lengua sin tragar.
- Luego se deglute.
- No puede ingerir ningún alimento ni bebida en los 5 minutos siguientes.
- Las pautas de mantenimiento suelen ser la administración diaria de dosis.

Pautas de inicio en la administración de SCIT

La dosis óptima viene determinada por el laboratorio que la fabrica.

La SCIT puede iniciarse en pautas convencional (dosis ascendentes de viales de menor a mayor concentración), pautas agrupadas (inicio en pocos días o semanas), pautas *rush* (en un día) hasta alcanzar la dosis óptima.

Pautas de inicio en la administración de SLIT

La dosis óptima en SLIT viene también fijada por el laboratorio que la fabrica.

Existen diferentes pautas de inicio: dosis ascendentes progresivas a lo largo de varios días en el domicilio y pautas rápidas en unas horas. Estas deben iniciarse en un centro especializado o Pautas que se inician a dosis óptima en una sola dosis el primer día de tratamiento en el domicilio.

Recomendaciones de modificación de dosis de pauta por reacciones adversas con inmunoterapia subcutánea

En caso de reacción local (RL) no se modifica la dosis en la siguiente administración (ni en la fase de inicio ni en la de mantenimiento).

Premedicar con antihistamínicos orales si la reacción es molesta para el niño.

En caso de reacción sistémica (RS) en la siguiente dosis, siempre se debe premedicar con antihistamínicos orales. Según el grado de RS se procederá de la manera siguiente:

Reacción sistémica de grado I-II:

- En fase de inicio, se repite la última dosis administrada.
- En fase de mantenimiento, no se modifica la dosis (última administrada).

Reacción sistémica de grado III-IV:

- En fase de inicio se administrará la dosis anterior bien tolerada. Si es una pauta acelerada, valorar ralentizarla. Si a reacción es de grado IV, valorar suspenderla.
- En fase de mantenimiento se disminuye la dosis en 0,2 ml, si es bien tolerada volverá a aumentarse en la siguiente dosis.

MODIFICACIONES DE LA DOSIS DE INMUNOTERAPIA POR RETRASOS O INTERRUPCIÓN TRANSITORIA

1. Intervalo desde la última dosis de 2 semanas: seguir pauta igual.
2. Intervalo desde la última dosis de 2-3 semanas: repetir dosis anterior.
3. Retraso desde la última dosis de 3-4 semanas: reducir la dosis a la mitad.
4. Retraso desde la última dosis de >4 semanas: administrar la primera dosis del frasco anterior.

En caso de que la interrupción o el retraso de las dosis ocurra durante la fase de mantenimiento de SCIT, se procederá como indicamos a continuación:

1. Intervalo de dosis de hasta ocho semanas no modificar la dosis.
2. Intervalo mayor de ocho semanas reducir 0,2 ml por cada dos semanas a partir de la octava semana.

En algunas pautas clúster, la dosis total del primer día es la dosis óptima; en este caso no se disminuirá la dosis, sino que se administrará de nuevo una pauta agrupada.

Durante tratamiento con SLIT los ajustes de dosis no están establecidos. En algunos extractos la dosis de mantenimiento es la inicial, por este motivo no hay que modificar dosis.

CONTRAINDICACIONES DE LA ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE INMUNOTERAPIA

Debe retrasarse la dosis en inmunoterapia SCIT o SLIT si el niño tiene:

1. Crisis aguda de asma (bronquitis, sibilantes, dificultad respiratoria...).
2. Proceso infeccioso intercurrente (anginas, otitis...) si presenta fiebre.
3. Si ha recibido una vacuna de virus vivos atenuados en los diez días previos.

La SLIT no debe administrarse si presenta lesiones en la mucosa oral o se le ha realizado una extracción dentaria.

Tratamiento con anticuerpos monoclonales

En la última década se han iniciado tratamientos con anticuerpos monoclonales humanizados para distintas enfermedades. Actualmente el único anticuerpo monoclonal comercializado para el tratamiento del asma es omalizumab.

Omalizumab es el tratamiento de elección en asma grave no controlado según la última Guía GEMA, escalón 3-4.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG de origen murino y humanizado frente a IgE. Más del 95% de la molécula es humana.

Se une a la IgE circulante independientemente de su especificidad, formando complejos de pequeño tamaño incapaces de provocar depósito de inmunocomplejos ni fenómenos de hipersensibilidad.

Se administra por vía subcutánea en brazos, piernas y/o abdomen.

¿QUÉ PAPEL JUEGA LA IGE EN EL ASMA?

La IgE juega un importante papel en la fisiopatología del asma alérgica. La cascada inflamatoria se inicia cuando la IgE se une al receptor de alta afinidad en la superficie del mastocito y el basófilo.

Se inicia la activación de mastocitos y basófilos y su posterior degranulación, liberando mediadores en la fase inmediata y en la tardía.

MECANISMO DE ACCIÓN DE OMALIZUMAB

El omalizumab se une a la IgE, bloqueando la cascada alérgica que desencadenaría la unión de IgE al receptor de alta afinidad celular (mastocito y basófilo).

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL OMALIZUMAB

Existen estudios publicados en mayores de seis años de edad sobre la seguridad y la eficacia del omalizumab:

Seguridad

- Reacción de edema y enrojecimiento de la zona de punción que desaparece espontáneamente.
- Ocasionalmente se ha descrito cefalea, urticaria y prurito.

Eficacia

- Disminuye el número de días de síntomas de asma.
- Disminuye el número de exacerbaciones y hospitalizaciones.
- Permite la reducción de la dosis de corticosteroides inhalados.
- Se ha objetivado disminución del número de exacerbaciones, también durante las épocas de epidemias víricas.

Indicaciones de omalizumab

La indicación en ficha técnica del medicamento (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y Food and Drug Administration): en niños mayores de seis años, el omalizumab está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con:

- Asma alérgica grave persistente.
- Test cutáneo positivo o *in vitro* a aeroalérgenos perennes.
- Síntomas frecuentes diurnos o despertares nocturnos.
- Múltiples exacerbaciones graves documentadas a pesar del uso de corticoides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista β_2 -adrenérgico inhalado de larga duración.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN DEL OMALIZUMAB

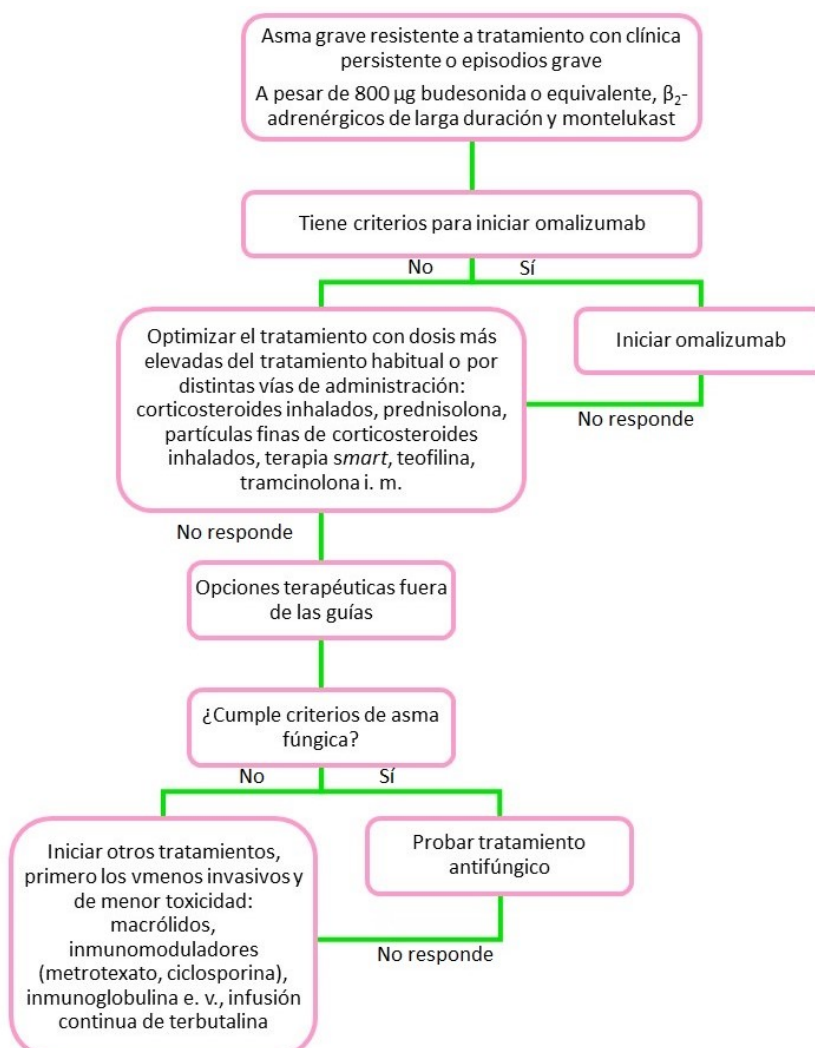
El omalizumab se administra por vía subcutánea. Actualmente existe en dosis precargadas de 150 mg y 75 mg. Debe conservarse a una temperatura de entre 4-8 °C.

Se puede administrar en brazos, abdomen o muslos. La dosis máxima en cada punción es de 150 mg; si se requiere una dosis mayor, deberán realizarse más punciones subcutáneas. Debe administrarse lentamente.

La dosis se calcula en función de la IgE total basal (antes de iniciar el tratamiento con omalizumab) y el peso del paciente. Se usan tablas o fórmulas para calcular la dosis; en función de la cantidad de fármaco se administrará cada dos o cuatro semanas. Después de su administración el paciente debe permanecer unos 30 minutos en observación.

ASMA GRAVE. OTROS TRATAMIENTOS FUERA DE LAS GUÍAS TERAPÉUTICAS

Si tenemos un paciente con asma grave que no responde a los tratamientos dentro de las guías terapéuticas, debemos confirmar el diagnóstico de asma, descartar comorbilidades, cofactores y aplicaríamos otras opciones terapéuticas.



Manejo del asma grave en niños²⁸.

PUNTOS CLAVE

- La inmunoterapia específica a aeroalérgenos es un tratamiento etiológico del asma. Induce memoria inmunológica.
- Su mecanismo de acción es la inmunomodulación; por ello modifica el curso de la enfermedad alérgica.
- El diagnóstico etiopatogénico del asma es imprescindible para poder indicar correctamente un tratamiento con inmunoterapia.
- Antes de iniciar inmunoterapia debe lograrse el control del asma.
- Debe valorarse al paciente cuando acude a tratamiento, ya que debe estar asintomático el día en que se administra la dosis de inmunoterapia.
- La dosis óptima para cada extracto alérgico es la misma a lo largo de todo el tratamiento de mantenimiento (3-5 años).
- No deben realizarse cambios de dosis al iniciarse nuevos viales.
- Las reacciones adversas locales son esperables y frecuentes, no indican que vaya a suceder una reacción sistémica.
- Los anticuerpos monoclonales son un tratamiento hospitalario, indicado en el asma grave. Actualmente está autorizado omalizumab, un anti-IgE, en mayores de seis años.
- El asma no IgE mediado, como el asma neutrofílica, puede beneficiarse de otros tratamientos antiinflamatorios.
- En el tratamiento del asma grave, con un paciente no respondedor a los tratamientos habituales, incluso a los anticuerpos monoclonales, se intentan otros tratamientos sistémicos fuera de las guías terapéuticas: antifúngicos, inmunosupresores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
2. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. [J Allergy Clin Immunol. 1998;102:558-62.](#)
3. Abramson MU, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. [Cochrane Database Syst Rev. 2003;\(4\):CD001186.](#)
4. Abramson MU, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. [Cochrane Database Syst. Rev. 2010;\(8\):CD001186.](#)
5. Larenas-Linnemann DE, Blaiss MS. Selection of patients for sublingual versus subcutaneous immunotherapy. [Immunotherapy 2014;6:871-84.](#)
6. Frew AJ. Allergen immunotherapy. [J Allergy Clin Immunol. 2010;125:S306-13.](#)
7. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, *et al.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). [J Allergy Clin Immunol. 2002;109:251-6.](#)
8. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, *et al.* Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long term prevention of asthma in children. [Allergy. 2006;61:855-9.](#)
9. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, *et al.* Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. [Allergy. 2007;62:943-8.](#)

10. Olaguibel JM, Alvarez MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. [J Investig Allergol Clin Immunol. 2005;15:9-16.](#)
11. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suárez-Cuervo C, Chelladurai Y, *et al.* Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma. [JAMA. 2013;309:1278-88.](#)
12. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza S, *et al.* Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. [Chest. 2008;133:599-609.](#)
13. GEMA 4.0. Guía Española para el manejo del Asma. En: Gemasma.com [en línea]. Disponible en www.gemasma.com [consultado el 25/05/2016].
14. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, *et al.* Allergen specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis. [Pediatrics. 2013;131:1155-67.](#)
15. Simons FE1, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, *et al.* World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. [J Allergy Clin Immunol. 2011;127:587-93.](#)
16. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, *et al.* World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011;4:13-37.
17. Mesa del Castillo M, Larramona H, Martínez-Cañavate A. Inmunoterapia específica con alérgenos en Pediatría. [Protoc Diagn Ter Pediatr. 2013;1:145-56.](#)
18. Alvaro M, Sancha J, Larramona H, Lucas JM, Mesa M, Tabar AI, *et al.* Allergen-specific immunotherapy: update on immunological mechanisms. [Allergol Immunopathol. 2013;41:265-72.](#)
19. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, *et al.* Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. [Allergy. 2007;62:943-8.](#)
20. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, *et al.* Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. [Clin Exp Allergy. 2003;33:206-10.](#)
21. Paniagua MJ, Bosque M, Asensio O, Larramona H, Marco MT. Inmunoterapia con un extracto de ácaros en niños menores de cinco años. [Allergol Immunopathol. 2002;30:20-4.](#)
22. Cox L, Larenas-Linneman D, Lockey F, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Asthma Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading system. [J Allergy Clin Immunol. 2010;125:569-74.](#)
23. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactions during subcutaneous allergen immunotherapy. [Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:82.](#)
24. Fiocchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy. [Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2011;96:91-100.](#)
25. Cox L. Allergy immunotherapy in reducing healthcare cost. [Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;23:247-54.](#)
26. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth Van Dick, Pfaar O, *et al.* Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. [Allergy. 2015;70:897-909.](#)
27. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH. International consensus on (ICON) pediatric asthma [Allergy. 2012;67:976-97.](#)
28. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. [Lancet. 2010;376:814-25.](#)

29. Djukanović R1, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, *et al.* Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. [Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:583-93.](#)
30. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, *et al.* Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. [J Immunol. 1997;158:1438-45.](#)
31. Segal M, Stokes JR, Casale TB. Anti-immunoglobulin e therapy. [World Allergy Organ J. 2008;1:174-83.](#)
32. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, *et al.* The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. [Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:1828-34.](#)
33. Lanier B, Bridges T, Kulus M Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled (IgE mediated) Asthma. [J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1210-6.](#)
34. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, *et al.* Randomized trial of oalizumab (anti-IgE) for asthma in Inner-city children. [N Engl J Medicine. 2011;364:1005-15.](#)