

Evaluación de la tolerabilidad y seguridad de una nueva vacuna terapéutica antialérgica adyuvada

Reyes-Zamora MC, Castro-Almarales RL, Mateo-Morejón M, Ramírez-González W, Torralba-Averoff D, Ronquillo-Díaz M, González-Paredes AC, Tamayo-Gutiérrez MA, Álvarez-Castelló M, Rodríguez-Canosa JS, Leyva-Márquez Y, Duarte-Suarez A, Reyes-Díaz LM, Lastre-González M, Pérez-Martín O, Labrada-Rosado A

Centro Nacional de Biopreparados e Instituto Finlay de Vacunas.

Mayabeque, La Habana, Cuba

Email: mcarmen.reyes@biocen.cu; maryreyes@infomed.sld.cu

RESUMEN

En la actualidad la inmunoterapia alérgica específica, representa el único método curativo y específico de tratamiento del asma alérgica, contando en Cuba con extractos alérgicos estandarizados de las tres especies de ácaros más importantes en el país, entre ellos el extracto de *Dermatophagoides siboney*. El desarrollo de una nueva vacuna terapéutica para el asma alérgica asociado a la sensibilización a ácaros, segura y que sea efectiva con pocas administraciones constituiría una alternativa muy ventajosa con respecto a las vacunas convencionales disponibles y permitiría una mayor extensión del enfoque inmunoterapéutico, reduciendo el consumo de medicamentos sintomáticos. El objetivo de esta investigación fue evaluar la tolerabilidad y seguridad de la vacuna terapéutica de alérgenos de *Dermatophagoides siboney*, adyuvada con proteoliposoma de *Neisseria meningitidis* B (PROLINEM-DS). Se trata de un ensayo clínico fase I, abierto, no controlado, no aleatorizado, en 20 pacientes adultos asmáticos, sensibilizados a *Dermatophagoides siboney*. La vacuna se suministró por vía subcutánea, en un esquema de incremento de dosis con tres dosis efectivas. Se determinó la dosis máxima tolerada sin la aparición de reacciones alérgicas sistémicas. Se evaluó la seguridad del tratamiento, a través de las reacciones adversas y parámetros clínicos, espirométricos y de laboratorio. Se determinó la inmunogenicidad por medio de pruebas cutáneas y estudios inmunológicos. Se registraron 46

eventos adversos, todos esperados, locales, no graves y el 95,65% inmediatos. Al aumentar la dosis, disminuyó el porcentaje de reacciones alérgicas, sin cambios en la intensidad de estas. La reactividad cutánea hacia *Dermatophagoides siboney* disminuyó de manera significativa ($p=0,001$) a los 84 días. El esquema de solo tres dosis efectivas fue muy bien tolerado, con un amplio perfil de seguridad. Los resultados obtenidos se consideran válidos, confiables y permiten la realización de ensayos clínicos fase II.

Palabras clave: asma, inmunoterapia alérgico específica, proteoliposoma, *Neisseria meningitidis*

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la inmunoterapia alérgico específica, representa el único método curativo y específico de tratamiento del asma alérgica, contando en Cuba con extractos alérgicos estandarizados de las tres especies de ácaros más importantes en el país, entre ellos el extracto de *Dermatophagoides siboney*. El desarrollo de una nueva vacuna terapéutica para el asma alérgica asociado a la sensibilización a ácaros, segura y que sea efectiva con pocas administraciones constituiría una alternativa muy ventajosa con respecto a las vacunas convencionales disponibles y permitiría una mayor extensión del enfoque inmunoterapéutico, reduciendo el consumo de medicamentos sintomáticos.

OBJETIVO

General: Evaluar la tolerabilidad y seguridad de la vacuna terapéutica de alérgenos de *Dermatophagoides siboney*, adyuvada con proteoliposoma de *Neisseria meningitidis* B (PROLINEM-DS) en pacientes con alergia respiratoria, sensibilizados a *Dermatophagoides siboney*.

Específicos:

1. Determinar la seguridad de la vacuna y la dosis máxima tolerada dentro del esquema propuesto, a través de la determinación de la frecuencia y severidad de las reacciones adversas, particularmente de naturaleza alérgica.
2. Determinar la tolerabilidad de la vacuna investigada a través de la medición de signos vitales, estudios de laboratorio, puntuación de síntomas-medicación y el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1), antes, durante y después de la administración del tratamiento.
3. Determinar los cambios inducidos por la vacuna terapéutica PROLINEM DS en relación con la reactividad cutánea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un ensayo clínico fase I, abierto, no controlado, no aleatorizado, en 20 pacientes adultos asmáticos, sensibilizados a *Dermatophagoides siboney*. El estudio se realizó siguiendo los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki. La aprobación y el control del cumplimiento de estos requisitos, se realizaron por el comité de ética para las investigaciones en humanos del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “General Calixto García Iñiguez”.

Se brindó información por escrito a los pacientes sobre los objetivos, características e importancia de la investigación y se aclararon todas las dudas, así como se solicitó su Consentimiento Informado por escrito.

Los incluidos fueron seleccionados en la consulta de alergología del Hospital donde fue llevado a cabo el ensayo y se hospitalizaron en un servicio de Medicina Interna durante las 24 h posteriores a la administración de cada dosis de la vacuna.

La vacuna se suministró en un esquema corto de incremento de tres dosis, con tres dosis efectivas (1,2, 2 y 4 µg de Der s1), por vía subcutánea en el brazo. En el primer día del esquema de tratamiento, los pacientes recibieron consecutivamente una dosis de placebo (excipientes sin el ingrediente activo ni el proteoliposoma), una dosis de seguridad de la vacuna, consistente en una dilución 1:10 de la misma y la primera dosis efectiva. A los 14 y 28 días, se administraron la

segunda y tercera dosis, respectivamente. Posteriormente se continuó el seguimiento de los pacientes cada quince días, hasta los 84 días de iniciada la vacunación.

Se determinó la dosis máxima tolerada sin la aparición de reacciones alérgicas sistémicas. Se evaluó la seguridad del tratamiento, a través de las reacciones adversas y la comparación de parámetros clínicos, espirométricos y de laboratorio pre tratamientos, con los obtenidos a los 42 y 84 días de iniciado este. Se determinó la inmunogenicidad por medio de pruebas cutáneas y estudios inmunológicos.

Los eventos adversos se clasificaron según el conocimiento previo del evento adverso (esperados o no esperados), la localización (locales o sistémicos), la intensidad (leve, moderado o severo), las consecuencias (graves o no graves), tiempo de aparición (inmediatos o tardíos), así como se realizó análisis de la relación de causalidad. Se le asignaron puntos a las reacciones alérgicas, según su intensidad: Leves (1 punto), Moderadas (2 puntos), Severas (3 puntos).

El consumo de medicamentos antialérgicos está asociado a los síntomas clínicos y a la intensidad de estos, de modo que se consideraron ambas variables conjuntamente como variable de seguridad en cuanto al agravamiento de la enfermedad alérgica. Los síntomas clínicos se midieron entregando a cada paciente una cartilla donde anotó diariamente la frecuencia y severidad de sus síntomas respiratorios (falta de aire, tos, expectoración, sibilancias, opresión torácica). A cada síntoma se le dio el valor de 1 punto. Se le agregaron puntos por la intensidad de la siguiente manera: 0 punto: sí desaparecieron espontáneamente. 1 punto: sí fue necesario terapia en el hogar autoadministrada. 2 puntos: sí el paciente necesitó concurrir a la consulta del equipo de investigación o al cuerpo de guardia de cualquier instancia. 3 puntos: sí el paciente hiciera falta hospitalizarlo.

La variable necesidad de medicación se midió por medio de la misma cartilla, en la cual el paciente anotó el consumo diario de medicamentos. A cada medicamento consumido se le asignó el valor de 1 punto (beta-2 agonistas, metilxantinas, adrenalina, esteroides inhalados), excepto los esteroides sistémicos que se le asignó el valor de 2 puntos. Si el paciente no empleó fármacos se evaluó con 0 punto.

La variable compuesta de síntomas-medicación se calculó como la suma simple de ambas puntuaciones. El valor resultante fue dividido por el número de días según el período analizado.

Como medida objetiva de la función pulmonar espiratoria se utilizó la técnica de espirometría forzada, con la utilización de un espirómetro portátil (DATOSPIR-70). El Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1), es una medida del flujo de aire en las vías aéreas y depende del estado obstructivo de éstas. Se expresa como porcentaje del valor teórico de referencia calculado según peso y talla del paciente.

La reactividad cutánea específica al alérgeno se determinó mediante la prueba por punción cutánea cuantitativa. Los productos a testar en todos los pacientes fueron los extractos alérgicos, VALERGEN-DS (D. siboney, alérgeno de la vacuna), VALERGEN-DP (*Dermatophagoides pteronyssinus*) y VALERGEN-BT (*Blomia tropicalis*). Como control negativo se empleó Solución Diluyente para Extractos Alérgicos VALERGEN y como control positivo: Solución de Histamina HCl a 10 mg/mL.

El procesamiento estadístico se realizó al final del estudio por analistas no vinculados al ensayo. Se empleó el programa Microsoft Excel 2013 y el software estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión PASW Statistics 18. Se emplearon métodos no-paramétricos excepto en las variables en las que se demostró ajuste a la normalidad (Kolmogorov-Smirnov, $p < 0.05$). El nivel de significación estadística fue en todos los casos de 0.05.

RESULTADOS

La dosis máxima prevista en el ensayo de 4 μg de Ders1, fue la dosis máxima tolerada, al ser alcanzada por todos los pacientes sin reacciones alérgicas sistémicas.

Se registraron 46 eventos adversos, todos esperados, locales, no graves. El 95,65 % de los eventos adversos fueron inmediatos, o sea aparecieron en los primeros 30 minutos después de la inyección y del tipo habón y eritema.

Todos los eventos adversos que ocurrieron durante el ensayo, tuvieron una relación muy probable de causalidad con el producto en estudio, con una frecuencia de 2,3 eventos adversos por pacientes y una frecuencia de 0,6 eventos adversos por administración, acorde a lo esperado para este tipo de tratamiento.

En la figura se muestran los valores porcentuales de la frecuencia de reacciones alérgicas en cada dosis, así como la media y el IC del 95 % de la puntuación por reacciones alérgicas según la intensidad de estas. Al graficar también la dosis de vacuna administrada, en $\mu\text{g Der s1}$, es muy visible que al aumentar la dosis, disminuye el porcentaje de reacciones alérgicas, sin cambios en la intensidad de estas. Todo lo anterior avala la tolerabilidad y además la seguridad de la vacuna adyuvada.

La vacuna fue muy bien tolerada, sin alteraciones en los signos vitales y los parámetros de laboratorio clínico (determinaciones hematológicas, química sanguínea, orina, pruebas serológicas y electrocardiograma).

La puntuación relativa de Síntomas y Medicación con respecto a los valores pre- tratamiento fue de 71,38 % (IC 95 % 54,21-88,55) a los 42 días y de 69,48 % (IC 95 % 50,78-88,19) a los 84 días; siendo apreciable una disminución a los 42 días ($p=0,004$ Wilcoxon matched pairs), que continúa a los 84 días ($p=0,003$ Wilcoxon matched pairs). No ocurrió en ningún paciente un empeoramiento clínicamente significativo de los síntomas clínicos durante y después de la administración del tratamiento.

A los 84 días se evidenció un aumento discreto, pero estadísticamente significativo en los valores de FEV1 ($p=0,028$ test de student, datos pareados).

En las pruebas cutáneas, la media geométrica del diámetro del habón pre- tratamiento para *Dermatophagoides siboney* fue 6,5 mm (IC 95 % 5,6-7,4); a los 42 días 5,9 mm (IC 95 % 5,0-6,9) y a los 84 días fue 4,8 mm (IC 95 % 3,8-5,9). Con estos valores se aprecia como la reactividad cutánea hacia *Dermatophagoides siboney* disminuyó con la vacunación., haciéndose esta disminución estadísticamente significativa ($p=0,001$ t de student, datos pareados) a los 84 días. Por otra parte, no se produjo efecto alguno sobre la reactividad hacia *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis*.

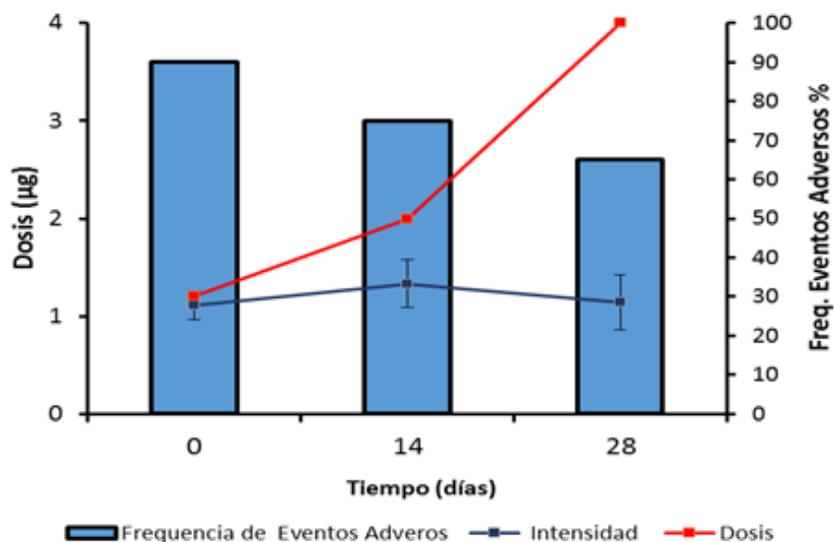


Figura. Relación entre la dosis y la frecuencia e intensidad de los eventos adversos

CONCLUSIONES

El esquema de solo tres dosis efectivas fue muy bien tolerado, con un amplio perfil de seguridad. Los resultados obtenidos se consideran válidos, confiables y permiten la realización de ensayos clínicos fase II.

RECOMENDACIONES

Proseguir el desarrollo de este producto prometedor en el campo de inmunoterapia alérgico específica, con la realización de ensayos clínicos fase II de dosis respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diaz A, Labrada A, Castro RL, Álvarez M. Current status and future perspectives of immunotherapy in Latin America and Cuba. *J World Allergy Org.* 2014; 7:28. doi:10.1186/1939-4551-7-28
2. Pérez O, Lastre M. Proteoliposoma: corazón de VA-MENGOC-BC® y plataforma de adyuvantes. *VacciMonitor.* 2013; 22(3):1-3.
3. Chesné J, Schmidt-Weber CB, Esser von-Bieren J. The Use of Adjuvants for Enhancing Allergen Immunotherapy Efficacy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016 Feb; 36(1):125-45. doi: 10.1016/j.iac.2015.08.009.
4. Akdis M, Akdis C. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 621-31. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088.

