

Vigilancia de la efectividad y la seguridad de las vacunas valergen en el tratamiento del asma en niños. Ensayo clínico fase IV

Mateo-Morejón M¹, Castro-Almarales RL¹, Alfonso-Orta I², Jimenez-López G², Reyes-Zamora MC¹, Labrada-Rosado A¹

¹Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), Mayabeque; ²Centro Estatal para el Control de Medicamentos y Equipos Médicos, La Habana, Cuba

Email: mayteemm@biocen.cu; mayteemm@infomed.sld.cu

RESUMEN

Los extractos VALERGEN han sido registrados en el país como vacunas terapéuticas para el tratamiento del asma alérgica, tanto para inmunoterapia subcutánea (ITSC) como para inmunoterapia sublingual (ITSL), y han sido incluidos en el cuadro básico de medicamentos. En este contexto resulta importante evaluar la seguridad de estas vacunas en la práctica clínica habitual en niños. Esta investigación constituye el primer estudio en Pediatría con las vacunas VALERGEN. Seguimiento activo y prospectivo de eventos adversos en infantes asmáticos sometidos a inmunoterapia con vacunas VALERGEN. Los pacientes se analizaron de acuerdo a la vía de administración: subcutánea o sublingual. Los eventos adversos se clasificaron de acuerdo a su asociación al medicamento, severidad y causalidad. Se incluyeron 1082 pacientes de 15 servicios de alergia, distribuidos en 8 provincias. Se reportaron doce eventos adversos, cuatro sistémicos y ocho locales. Las reacciones alérgicas sistémicas fueron leves, en todos los casos. Las frecuencias de reacciones alérgicas sistémicas coincidieron con lo reportado internacionalmente. Los pacientes tratados con mezcla de extractos mostraron una frecuencia mayor de eventos adversos. Se confirmó la seguridad de los productos estudiados en el tratamiento del asma alérgica en la población infantil cubana, en condiciones de la práctica clínica habitual. La ITSL evidenció mejor perfil de seguridad. Los servicios de alergia deberán continuar prestando atención para evitar los posibles eventos adversos, en particular para ITSC.

Palabras clave: asma, inmunoterapia alérgico específica, eventos adversos, farmacovigilancia.

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia alérgeno-específica (IT) o vacunación terapéutica, constituye hasta ahora el único enfoque terapéutico capaz de modificar el curso de la enfermedad alérgica al inducir cambios perdurables en la respuesta inmunológica del paciente. La IT es una alternativa ventajosa ante el enfoque farmacológico convencional que se limita solamente al tratamiento sintomatológico de los efectos, en esencia se alivian los síntomas de la enfermedad, pero el origen inmunológico de la misma permanece intacto, de modo que el paciente debe depender de la droga durante toda su vida.

Los extractos alérgicos estandarizados de las tres especies de ácaros más importantes en Cuba: *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), *Dermatophagoides siboney* (DS) y *Blomia tropicalis* (BT) han sido registrados en el país como vacunas terapéuticas para el tratamiento del asma alérgica, tanto por vía inyectable subcutánea (ITSC) como sublingual en gotas (ITSL), y han sido incluidos en el cuadro básico de medicamentos del sistema nacional de salud. En este contexto resulta importante llevar a cabo un estudio de farmacovigilancia, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de estas vacunas en la práctica médica habitual de los servicios de alergia del país.

El presente estudio es un ensayo de seguimiento activo y prospectivo de pacientes asmáticos sometidos a inmunoterapia con alguna o varias de las tres vacunas VALERGEN.

OBJETIVO

General: Evaluar la efectividad y seguridad en infantes expuestos a las vacunas VALERGEN como tratamiento del asma en las condiciones de la práctica clínica habitual de los servicios de alergia de Cuba.

Específicos:

1. Evaluar la evolución clínica en infantes expuestos a las vacunas VALERGEN como tratamiento del asma en las condiciones de la práctica clínica habitual en términos de frecuencia y severidad de las crisis de asma, consumo de medicamentos y calidad de vida.
2. Identificar eventos adversos asociados al uso de las vacunas VALERGEN como tratamiento del asma en un periodo de un año de seguimiento.
3. Clasificar los eventos adversos de acuerdo a severidad, relación de causalidad y frecuencia de aparición.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los pacientes se analizan en dos estratos según la vía de administración: ITSC o ITSL. El diseño del estudio fue un seguimiento activo prospectivo, longitudinal, método de monitoreo de cohortes. Los productos utilizados VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT producidos en BIOCEN, Cuba.

Se seleccionaron pacientes con asma leve a moderada, alérgicos al menos a un ácaro del polvo de la casa, con edades comprendidas entre 5 y 16 años que cumplen con las indicaciones de inmunoterapia SCIT o SLIT en el periodo comprendido entre febrero 2011 y diciembre 2013.

Los reportes de eventos adversos (EA) se recibieron de los especialistas en alergias mediante un cuestionario en línea: www.biocen.cu/descarga/formfv.pdf. Se clasificaron los EA según conocimiento previo en esperados o no esperados, según localización en locales y sistémicos (Grados I a IV) de la Organización Mundial de Alergia (WAO) y según severidad y causalidad acorde con las regulaciones vigentes en el país.

Los médicos especialistas en Alergia, obtuvieron mediante entrevista y cuestionario antes de iniciar el tratamiento, a los 6 y 12 meses, teniendo en cuenta los datos de las últimas dos semanas anteriores a la entrevista, las siguientes variables: severidad de las crisis del asma,

medicación, días libres de crisis, evaluación del paciente/médico del estado general del paciente y de la adherencia al tratamiento, mediante escalas analógicas visuales y Calidad de Vida, evaluada mediante cuestionario (AQLQ (S) de Juniper.

RESULTADOS

Se incluyeron 1 082 pacientes de 15 servicios de alergia, distribuidos en 8 provincias. De ellos 956 completaron 12 meses de tratamiento, el 88,3% del total enrolado en el estudio. El análisis de seguridad se realizó con todos los pacientes. El resto de las variables a partir de los datos disponibles.

Los resultados muestran claramente índices muy satisfactorios de eficacia clínica, congruentes con la eficacia demostrada anteriormente en ensayos clínicos controlados a doble ciegas con las vacunas VALERGEN, aunque en este caso, las variables empleadas no se corresponden exactamente con las variables clínicas ni con el rango de edad usada en este estudios.

La severidad de las crisis de asma disminuyó en 83.24% con relación al valor del inicio del tratamiento, mientras que los días libres de crisis se incrementaron hasta alcanzar el 99,3 %. El consumo de medicamentos se redujo también considerablemente en 54,99 %.

El índice de Calidad de Vida se incrementó en 1,98 unidades como promedio y el 65.54 % de los pacientes tuvo un incremento en este índice por encima de 1. La mejoría fue observada tanto para la vía inyectable como sublingual.

La comparación entre la ITSC vs ITSL no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre las variables analizadas. Ambas rutas fueron eficaces de una manera similar. La adherencia al tratamiento evaluado tanto por médicos como por los propios pacientes no mostró diferencias entre SCIT y SLIT.

Se reportaron doce eventos adversos, todos considerados como esperados ya que correspondieron a reacciones alérgicas reportadas para IT, y descritas en el prospecto de los productos VALERGEN. En ningún caso se reportaron EA Sistémicos grado III o IV. Las reacciones

alérgicas sistémicas fueron leves, en todos los casos. Todo lo anterior avala la seguridad de los productos VALERGEN en niños.

Con ITSC se reportó una frecuencia por administración de 0,034 % de EA locales, 0,0086 % de Sistémicos Grado I y 0,0086 % de Sistémicos Grado II. La frecuencia de reacciones sistémicas por la vía inyectable es congruente con lo reportado internacionalmente. Se estima ocurren reacciones entre el 0,84 % y el 10 % de las inyecciones administradas, incluyendo entre 0,05 y 0,27 % de reacciones sistémicas, mayormente, de naturaleza leve o moderada, aunque no siempre se han empleado criterios uniformes para su clasificación.

Con respecto a los ensayos clínicos controlados realizados con estos productos en nuestra población, las frecuencias respectivas observadas aquí han estado más elevadas aunque no muy alejadas en lo concerniente a eventos adversos locales y sistémicos (0,012 % del total de las inyecciones suministradas; incluyendo 0,005 % de reacciones sistémicas). La diferencia puede radicar en una mayor muestra poblacional, en que se analizan solo infantes y todos los estudios anteriores se han realizado en adultos y también en el hecho de que son datos generados por un mayor número de servicios y no limitados a servicios de investigación clínica. De ese modo, los datos actuales deben reflejar con mayor exactitud los riesgos reales a que se somete el paciente durante la inmunoterapia.

Con ITSL se reportó una frecuencia por administración de 0,007 % de EA locales y de 0,0033 % de Sistémicos Grado I. No se reportaron por esta vía EA Sistémicos grado II, lo que confirma la mayor seguridad de la vía sublingual. Estos resultados resultan cercanos a lo publicado internacionalmente. Las diferencias entre estudios se pudieran atribuir a que se emplean diferentes esquemas de dosis, aunque no es posible descartar el sub-registro de las reacciones, en particular las leves y las que ocurren en el domicilio.

CONCLUSIONES

Este es el estudio más grande realizado en Cuba en niños con inmunoterapia con alérgenos que involucra la mayoría de las regiones del país, por lo tanto, los resultados pueden ser verdaderamente representativos de todo el país. Los resultados se muestran altamente

satisfactorios en cuanto a eficacia y seguridad. En particular, se encontró una notable disminución de la gravedad del asma, la frecuencia de las manifestaciones del asma y el consumo de medicamentos. Por primera vez en Cuba se documenta el impacto positivo de la IT en la calidad de vida de los pacientes asmáticos. En general, los resultados confirman la eficacia de SCIT y SLIT usando vacunas estandarizadas de alérgenos de ácaros del polvo doméstico para el tratamiento del asma, así como el perfil de seguridad más alto de la vía sublingual.

RECOMENDACIONES

Los servicios de alergia deberán continuar prestando atención para evitar los posibles eventos adversos, en particular para ITSC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 May; 131(5):1288-96.
2. Canonica G, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *J World Allergy Org*. 2014; 7:6.
3. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, Nelson H, Lockey R, Lieberman P, et al. Sublingual immunotherapy: A focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Mar; 118(3):276-282.e2.
4. Nelson HS, Calderon MA, Bernstein DI, Casale TB, Durham SR, et al. Allergen Immunotherapy Clinical Trial Outcomes and Design: Working Toward Harmonization of Methods and Principles. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Mar; 17(3):18.