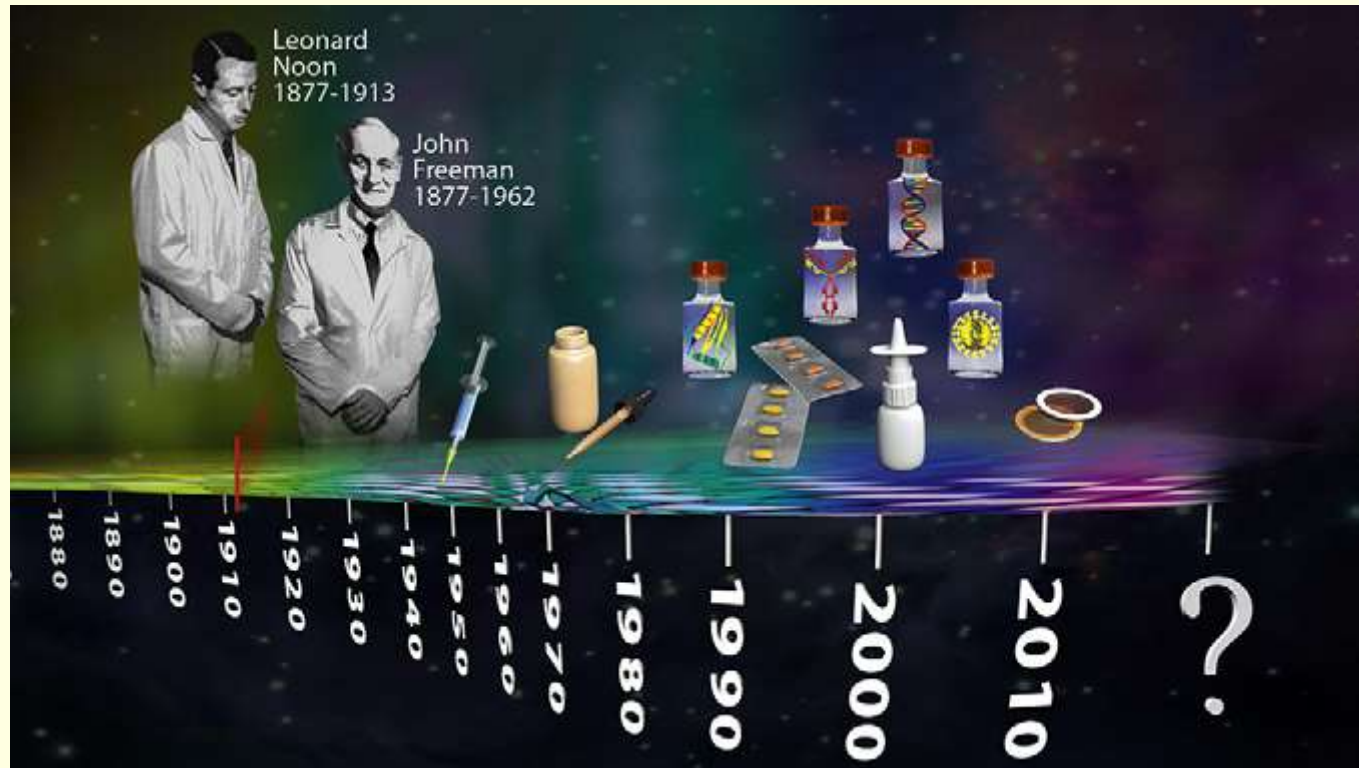


# **Inmunoterapia en Cuba con VALERGEN. Realidades y perspectivas.**

**Dr. Raúl Lázaro Castro Almarales**  
**Especialista de Segundo Grado en MGI y Alergología**  
Departamento de Alergenos, Centro Nacional de  
Biopreparados (BIOCEN), Bejucal, La Habana.

# **100 años de Inmunoterapia en las Enfermedades Alérgicas.**



# VALERGEN: Indicación para uso diagnóstico

---

Prueba de punción cutánea, para el diagnóstico específico de la sensibilización alérgica, en pacientes mayores de 2 años, a ácaros de las especies:

- *Dermatophagoides pteronyssinus*
- *Dermatophagoides siboney*
- *Blomia tropicalis*

# Ensayos clínicos para diagnóstico

---

- 4 ensayos clínicos: 3 en adultos y 1 en niños
- n= 400
- Prueba punción cutánea con 2 dosis:
  - 20 000 UB/mL
  - 2000 UB/mL
- DP: comparación con productos extranjeros (ALK y Stallergenes)

# Técnica de la Prueba cutánea por punción

---

- Se realiza en la cara ventral del antebrazo, 5 cm por encima de la muñeca y 3 cm por debajo de la fosa antecubital,
- Desinfección con alcohol etílico al 70%.
- Puntos de aplicación con una separación de 2 a 3 cm.
- Se realiza en duplicado, una réplica en cada brazo.
- Se aplica una gota de cada alérgeno, control negativo (diluyente) y control positivo
- Se inserta la lanceta a través de la gota en un ángulo de 90°, manteniendo la presión estable sobre la lanceta durante 1s, a continuación se retira la lanceta y se seca la gota suavemente con un algodón.
- Se espera 15 minutos

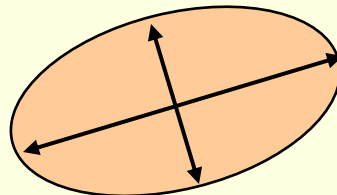
# Punción cutánea cuantitativa

## ■ Importancia de la valoración cuantitativa:

- Severidad de la enfermedad (posibilidad de reacciones adversas, dosis de inicio de la IT)
- Seguimiento de la eficacia de la inmunoterapia

## ■ Técnica:

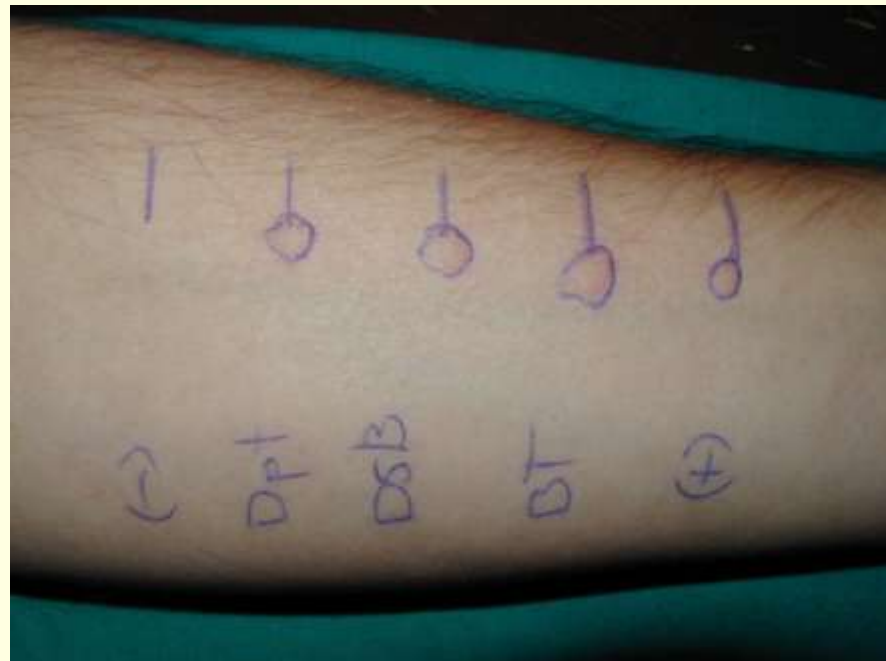
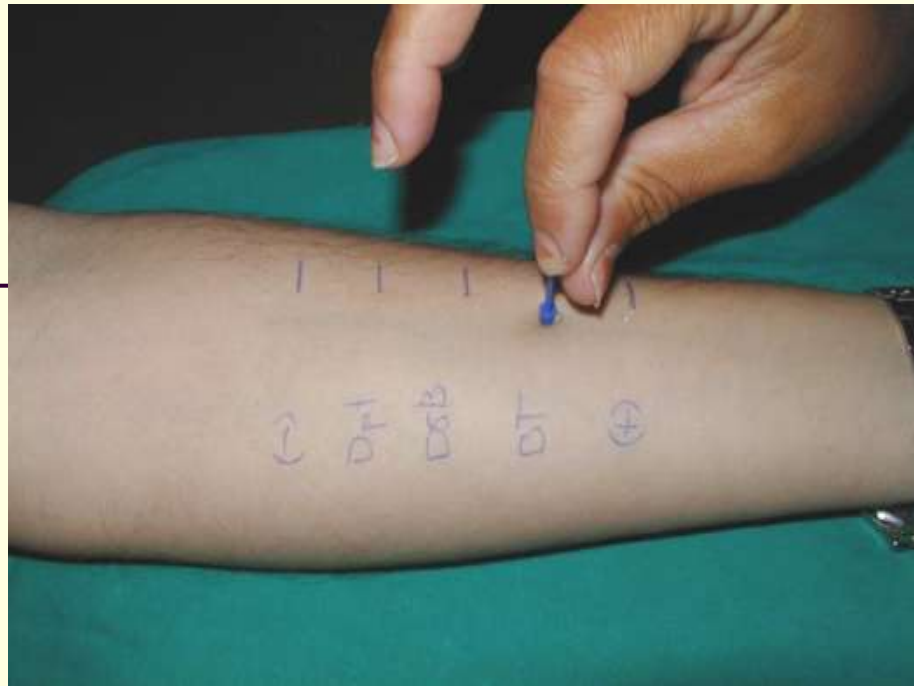
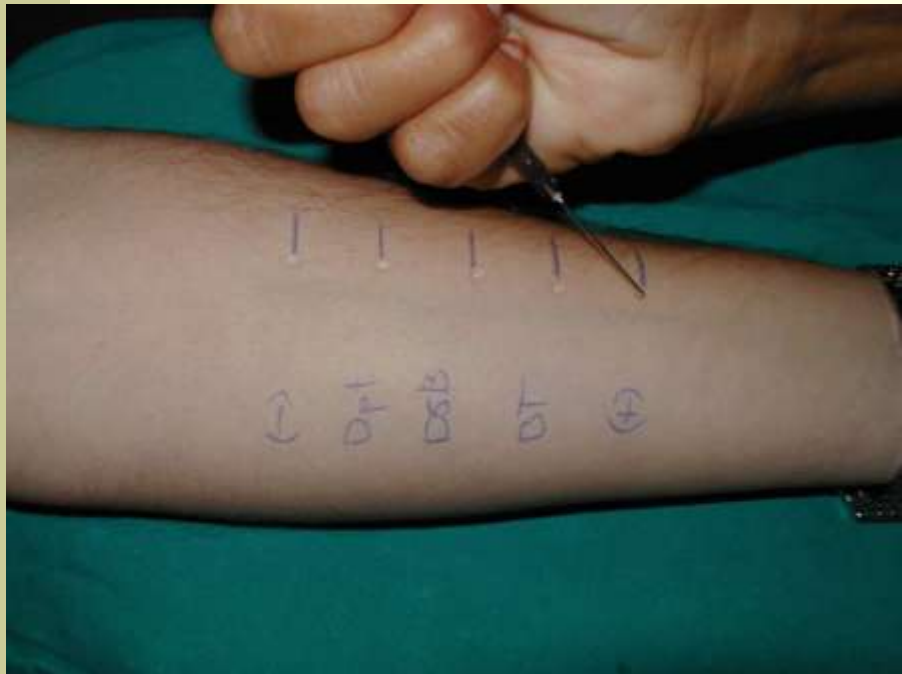
- Dibujar sobre la piel el contorno del habón con una pluma.
- Cubrir la piel con una cinta adhesiva transparente y retirarla a continuación. Así se transfiere el dibujo a la cinta, la cual se pega al Modelo de Registro de la prueba.
- Medir el diámetro mayor del habón (distancia máxima entre los bordes,  $d_1$ ) y el diámetro ortogonal (distancia máxima perpendicular al diámetro mayor,  $d_2$ )



- Calcular el diámetro medio  $d_m$  del habón en cada brazo, según la expresión:

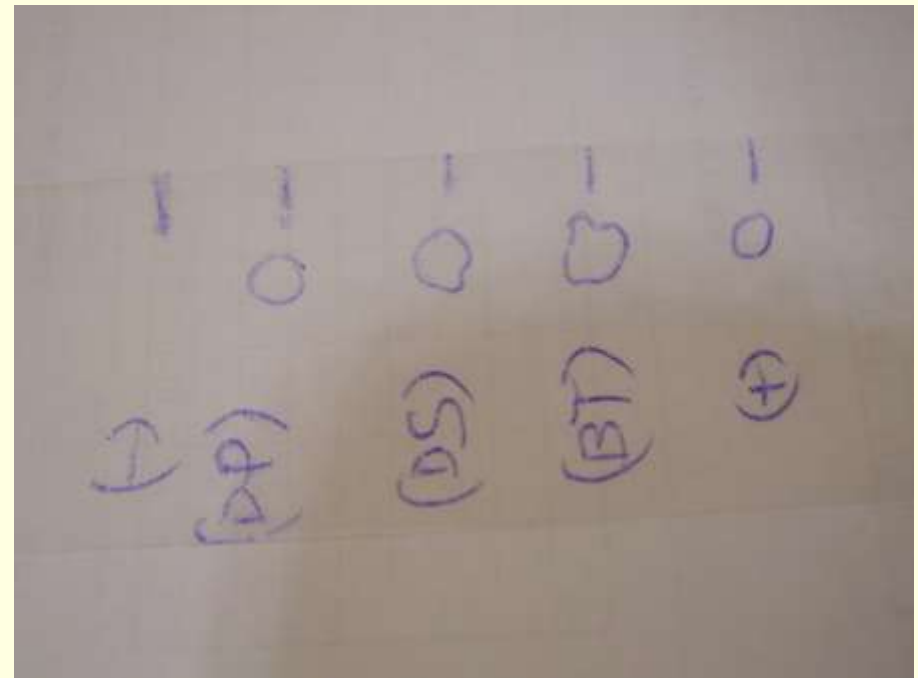
$$d_m = (d_1 + d_2) / 2$$

- Calcular la media de los diámetros del habón entre ambos brazos ( $d$ ).



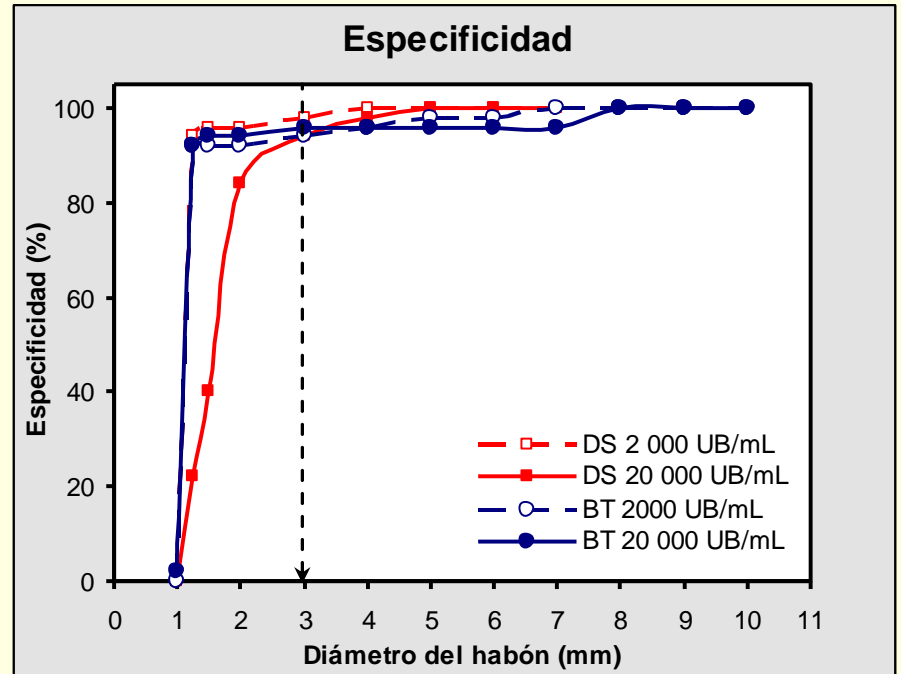
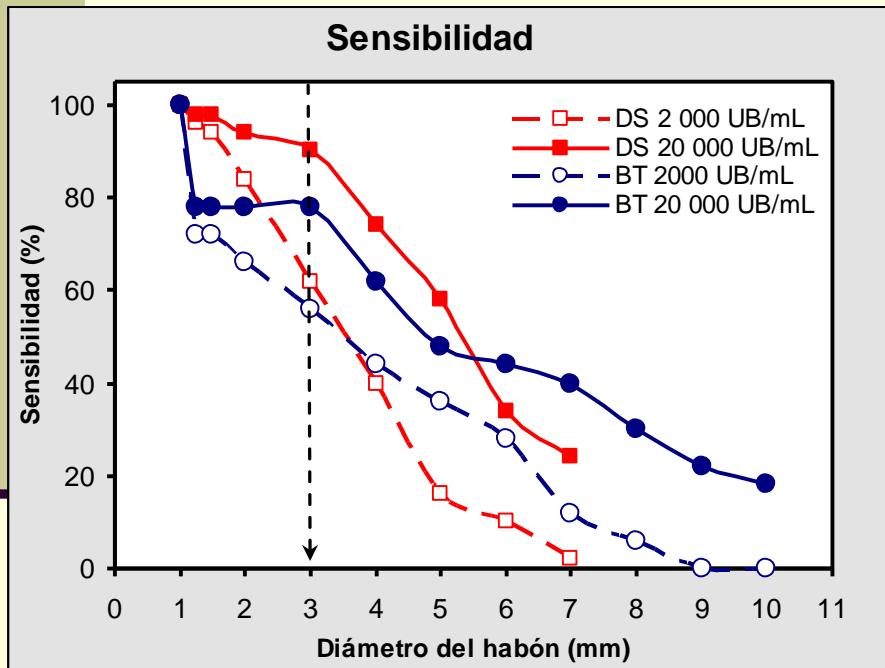
# Record de la prueba cutánea (cuantitativa)

---



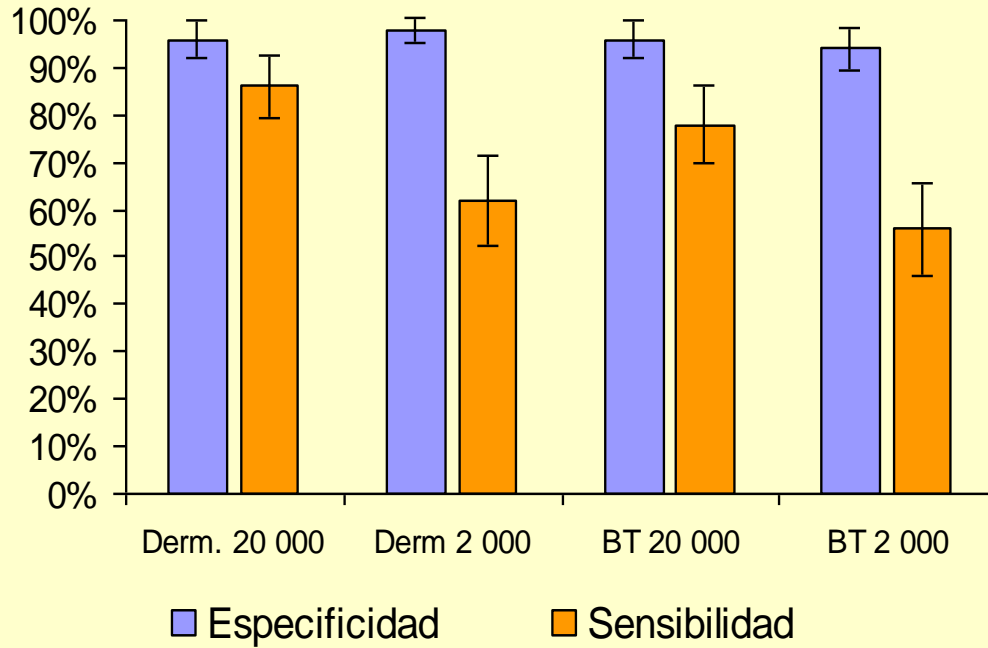


# Límite de corte óptimo de la prueba cutánea: 3 mm (20 000 UB/mL)



# Dosis óptima para la punción cutánea

## Sesibilidad y Especificidad del diagnóstico



- Dosis óptima: **20 000 UB/mL**
- Valores óptimos de Sensibilidad y Especificidad demostrados en ensayos clínicos

## Tamaño promedio de los habones (mm)

Comparación entre fabricantes de extractos de *D. pteronyssinus*

VALERGEN-DP  
7.44

ALK  
6.20

Stallergenes  
6.75



## VALERGEN-DP:

- 99 % de coincidencia en el diagnóstico con los comerciales

# Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas

---

Consiste en la administración de dosis progresivas del alérgeno causal (vacuna) por diferentes vías con el propósito de que el individuo no responda (tolerancia) a exposiciones subsiguientes a dicho alérgeno.

- ✓ **Eficaz en pacientes con desórdenes mediados por IgE (Allergy 44 (53), 2-42, 1998).**
- ✓ **Capaz de alterar el curso de la enfermedad alérgica.**
- ✓ **Efecto duradero.**
- ✓ **Costo-beneficio.**

# Indicaciones de la inmunoterapia alérgeno-específica

---

- **Rinitis/conjuntivitis:**

Síntomas de rinitis, conjuntivitis o ambas después de la exposición natural a alérgenos y evidencia de IgE específica y una de las siguientes situaciones:

- A. Pobre respuesta a la farmacoterapia, la evicción del alérgeno o ambas.
- B. Aparición de eventos adversos con el uso de la farmacoterapia.
- C. Para reducir o eliminar la farmacoterapia y su costo a largo plazo.
- D. Coexistencia de rinitis y asma.
- E. Prevenir la aparición del asma y sensibilizaciones.

# Indicaciones de la inmunoterapia.

---

- **Asma extrínseca (alérgica):**  
Síntomas de asma después de la exposición natural a alérgenos y evidencia de IgE específica y una de las siguientes situaciones:
  - A. Pobre respuesta a la farmacoterapia, la evicción del alérgeno y el costo de la medicación.
  - B. Aparición de eventos adversos con el uso de la farmacoterapia.
  - C. Reducir o eliminar la farmacoterapia a largo plazo.
  - D. Coexistencia de rinitis y asma.
  - E. Para prevenir nuevas sensibilizaciones.

# **VALERGEN: Indicaciones para uso terapéutico**

---

*...Vacuna, para el tratamiento específico del asma provocada por la sensibilización a los alergenos de ácaros. Previene la agudización de la enfermedad, así como la sensibilización a nuevos alergenos, cuando es administrado en estadios tempranos de la misma. El objetivo ...es prevenir las consecuencias de la exposición del órgano sensibilizado al alergeno.*

# Resumen de la evidencia de eficacia de la IT con alergenios respiratorios

Indicación	Experiencia internacional		E. Clínicos VALERGEN	
	SC	SL	SC	SL
<b>Tto. del Asma ligera y moderada (alergenios de ácaros)</b>	I-a	I-b	2 DBPC Adultos N=235	1 DBPC Adultos N=120
Tto. de la Rinitis/conjuntivitis	I-a	I-a		
Prevención de la progresión de la alergia respiratoria (de rinitis a asma)	I-a	I-b		
Prevención de nuevas sensibilizaciones	I-a	I-b		
<i>Tto. de Dermatitis atópica</i> (¿relevancia del alergenio?, se necesitan más estudios)	I-b	I-b		

*I-a: Evidencia proveniente de meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados*

*I-b: Evidencia proveniente de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado y controlado*

*(Fuerza de la recomendación en ambos casos: A)*

# Contraindicaciones

---

- **Asma severa e inestable.**
- Pacientes donde el uso de adrenalina este contraindicado.
- Pacientes con Inmunodeficiencias severas.
- Desórdenes autoinmunes o con enfermedad tumoral.
- Pacientes sometidos a tratamiento con beta-bloqueadores
- Embarazo(relativa).



# Precauciones

---

- En ambas indicaciones existe el riesgo de eventos adversos locales, focales y sistémicos:
- medios adecuados para contrarrestar reacciones sistémicas severas entre ellos:
  - antihistamínicos orales e inyectables.
  - adrenalina inyectable,
  - corticoesteroides inyectable
- Pacientes libre de síntomas en los 3 días previos
- Observación posterior a la administración: 30 minutos. 45 en casos severos o con antecedentes de reacciones.
- Presentarse a consulta de Alergia en caso de síntomas tardíos.

# Precauciones

---

...El producto debe ser administrado bajo supervisión médica. El personal sanitario deberá leer atentamente los requisitos de administración antes de realizar la prueba cutánea o administrar la inyección.

El procedimiento de preparación y administración de las inyecciones debe evitar posibles incidentes relacionados con

- errores con los viales
- errores con las dosis
- inyecciones intravasculares accidentales
- mala evaluación de la condición del paciente

# Técnica inyección SC profunda en el brazo

---

1. Jeringuillas 1mL y agujas 25, 26 ó 27.
2. Revisión adecuada del producto a utilizar.
3. Inyectar en la parte posterior del tercio medio del brazo en la unión entre los musculos triceps y deltoides (mayor cantidad de tejido subcutáneo).
4. Desinfectar la piel con alcohol etílico al 70% (esterilización vs contaminación).
5. Pellizcar la piel y despegarla de los musculos (evita inyección IM o IV).
6. Aspirar con la jeringuilla para chequear que no retorne sangre.
7. Si hubiese sangre, desechar esa jeringuilla y volver a cargar.
8. Inyectar en un ángulo de 45°, presionando el émbolo lentamente para evitar formación de roncha o dolor excesivo.
9. Presionar ~ 1 min para garantizar que no escape el extracto alérgénico lo que puede resultar en la aparición de una reacción local.

# Técnica inyección SC profunda en el brazo

---



# Vacunas alergénicas

- **La administración puede ser realizada por personal de enfermería o médico de familia en su consulta, de forma sistemática, con la supervisión del alergólogo**
- **El centro de administración debe estar preparado para tratar las reacciones adversas**

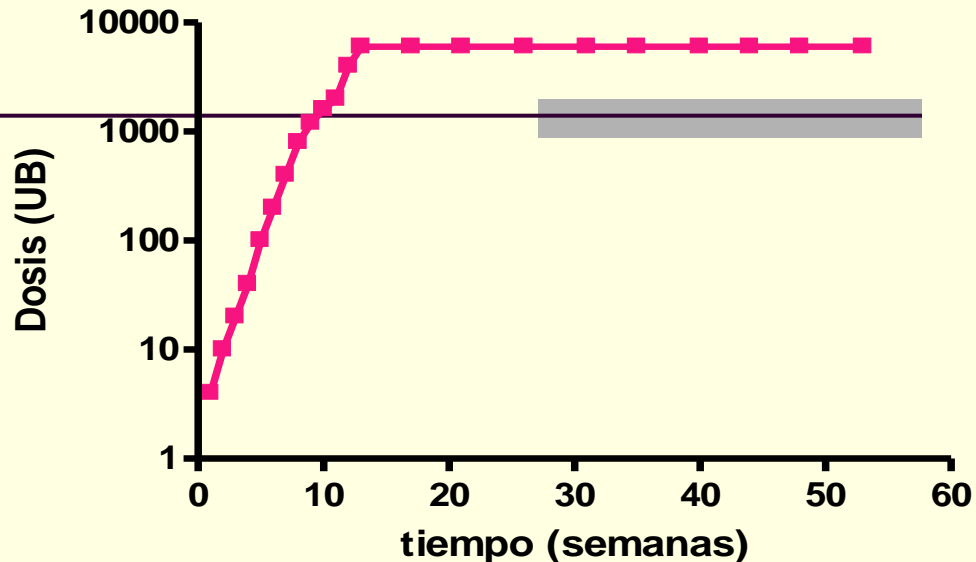
# Esquema (pauta) de tratamiento

## Vía subcutánea (adultos)

Semana	Dilución (UB/mL)	Volumen ( mL )	Dosis (UB/inyección)	Frecuencia
1	20	0.2	4	Semanal
2		0.5	10	
3		1	20	
4	200	0.2	40	
5		0.5	100	
6		1	200	
7	2 000	0.2	400	
8		0.4	800	
9		0.6	1 200	
10		0.8	1 600	
11	20 000	0.1	2 000	
12		0.2	4 000	
13		0.3	6 000	
<b>Mantenimiento</b>	<b>20 000</b>	<b>0.3</b>	<b>6 000</b>	<b>Mensual</b>

# Ensayos clínicos de inmunoterapia subcutánea

- Doble ciegas contr. placebo
- Adultos
- Asma ligera o moderada
- Sensibilizados preponderantemente a cada alérgeno
- 22 inyecciones, sc, 1 año
- Dosis de mtto:
  - 6000 UB
  - 12-24µg Der p 1 o Der s 1



## Meta-análisis (Cochrane Library)

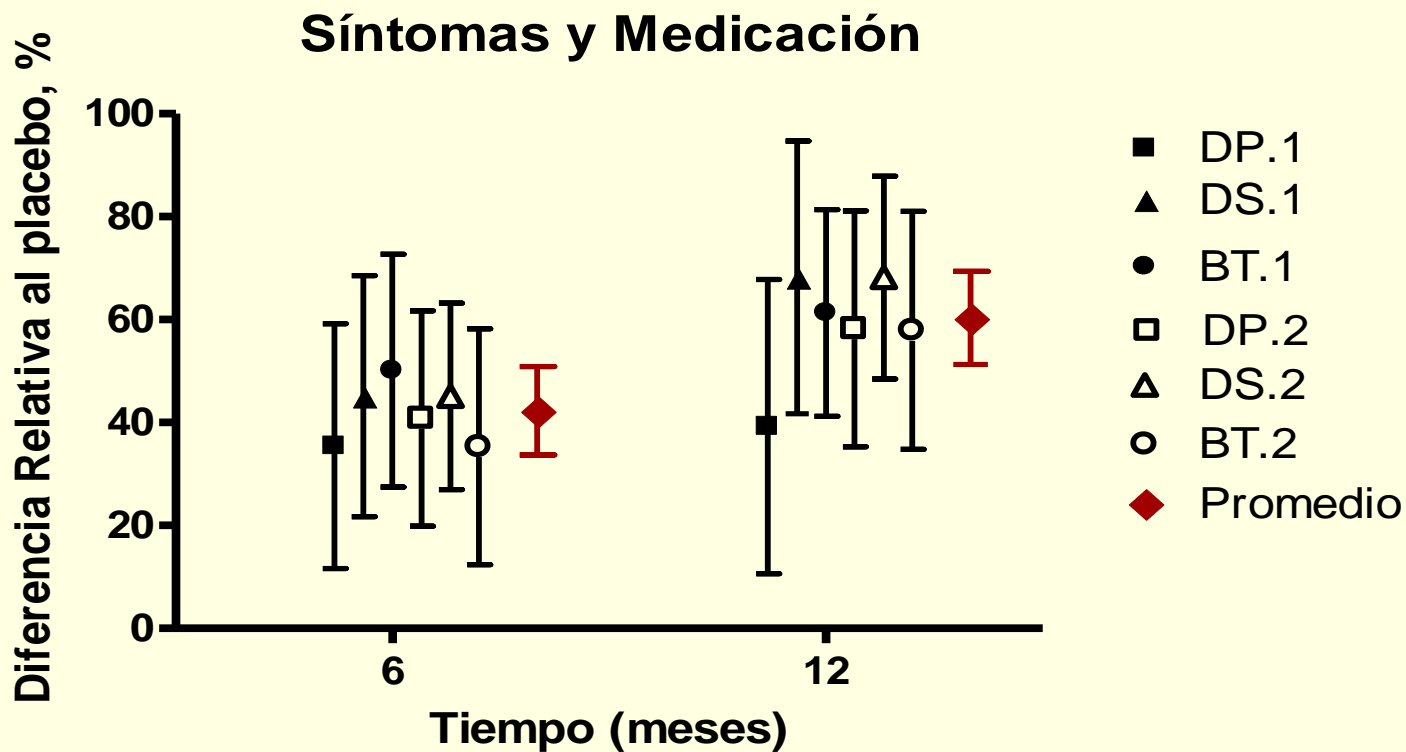
$$E = \frac{\sum w_i E_i}{\sum w_i}$$

- Heterogeneidad  $\chi^2$

Ensayo	Hospital	N
DP.1	"Calixto García"	40
DS.1		40
BT.1		35
DP.2	"Joaquín Albarrán"	40
DS.2		40
BT.2		40
<b>Total</b>		<b>235</b>

# Reducción de síntomas y medicación

■ 60% (IC<sub>95</sub>: 51-69)

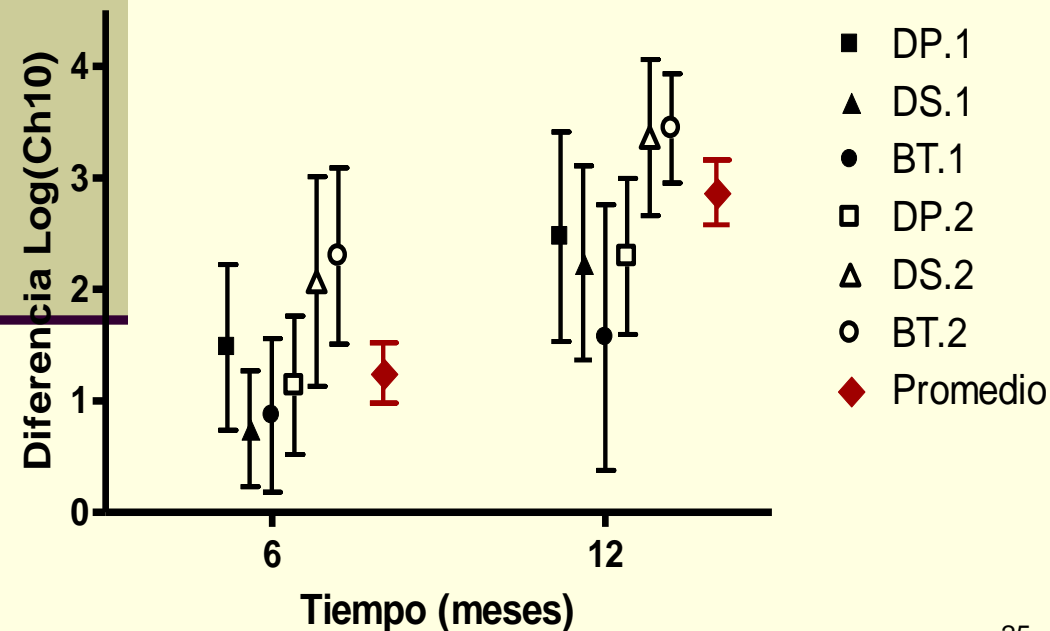




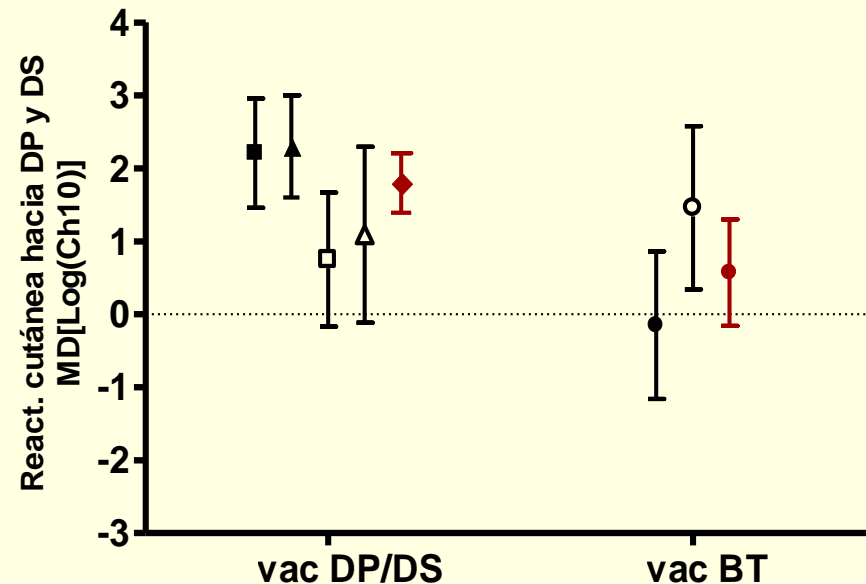
# Reducción de la reactividad cutánea

- 2.5 log (IC<sub>95</sub>: 2,2-2,9)
- Correlación sign. con mejoría clínica (p<0,0001)
- Inmunogenicidad cruzada entre DS y DP y no con BT

## Reactividad Cutánea

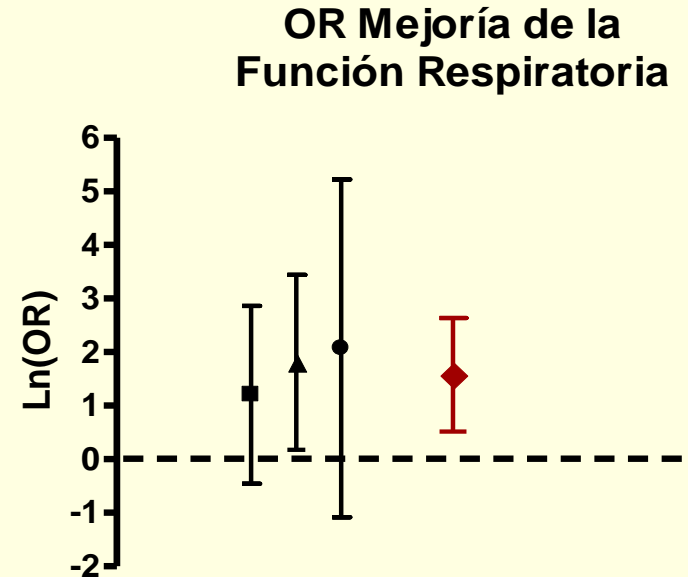
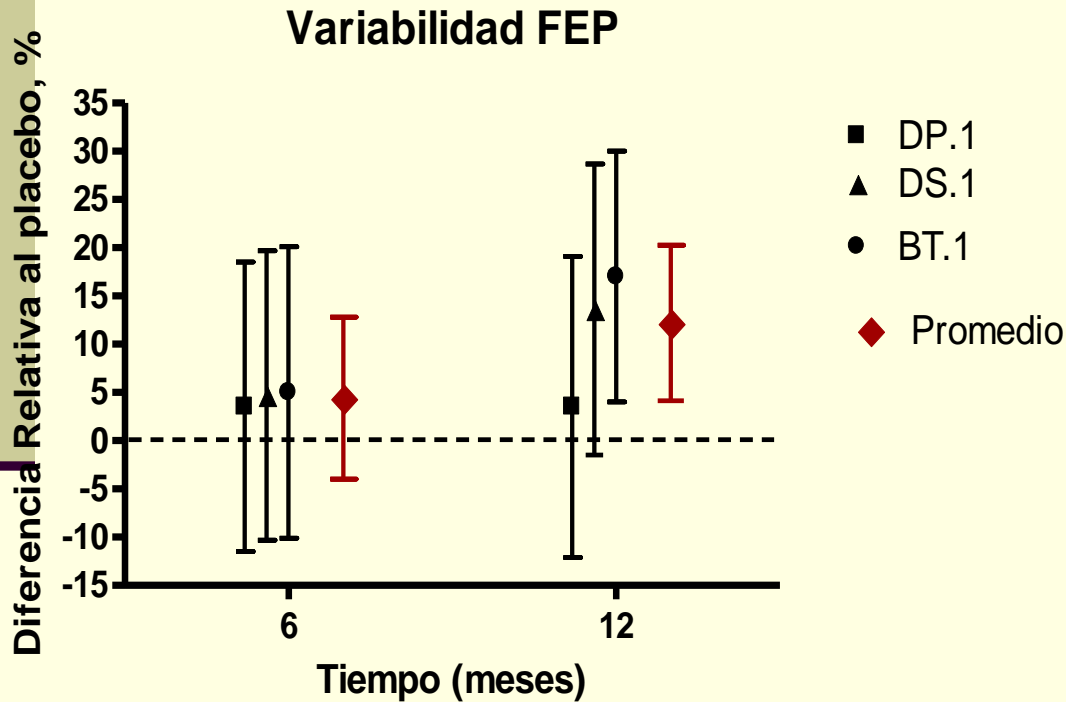


## Desensibilización cruzada



# Mejoría de la función respiratoria

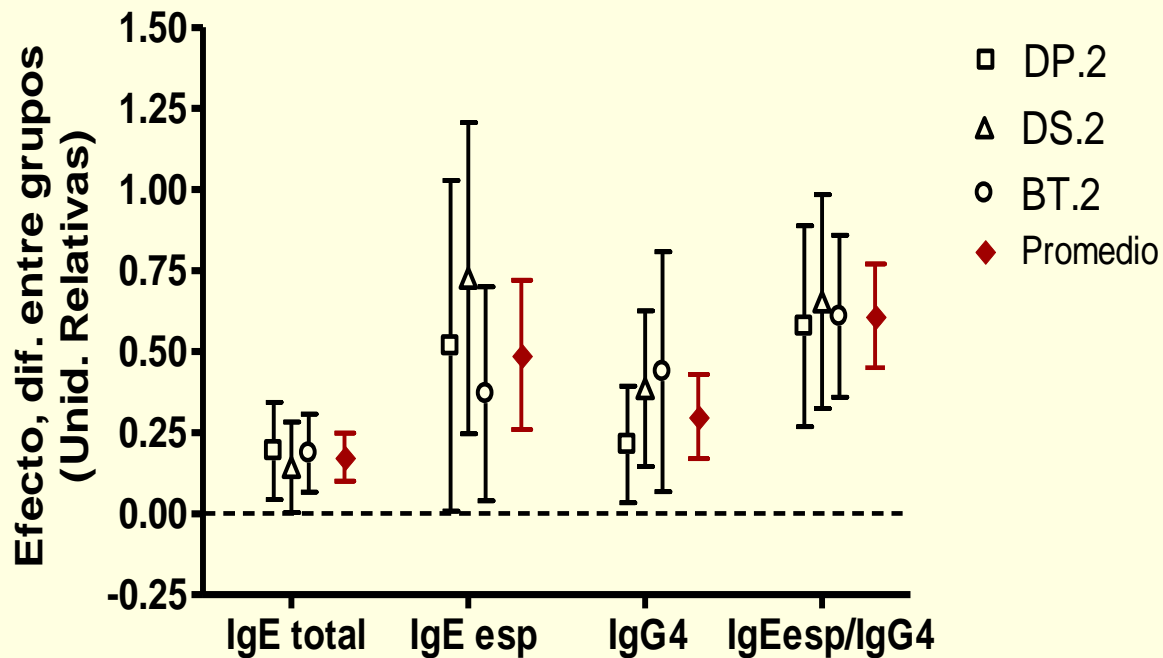
- FPE: n.s.
- Reducción de la Variabilidad FPE: 12%
- OR = 4,8



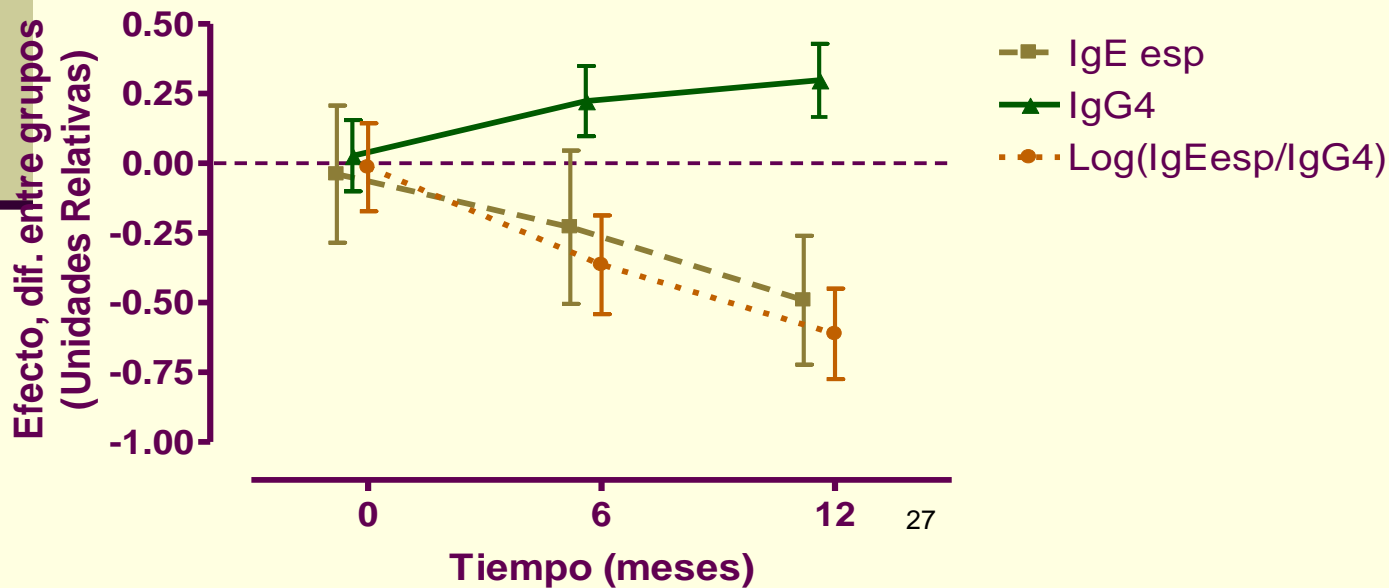
# Variables inmunológicas

IgE/IgG4

Correlación sign. con mejoría clínica

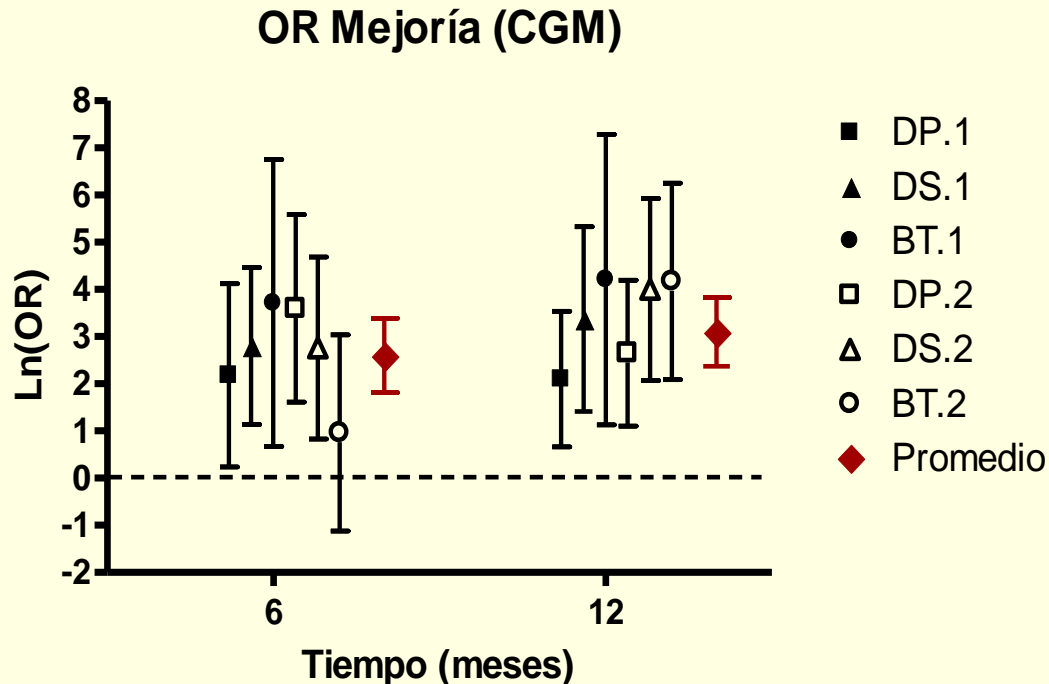


## Cinética de las variables inmunológicas



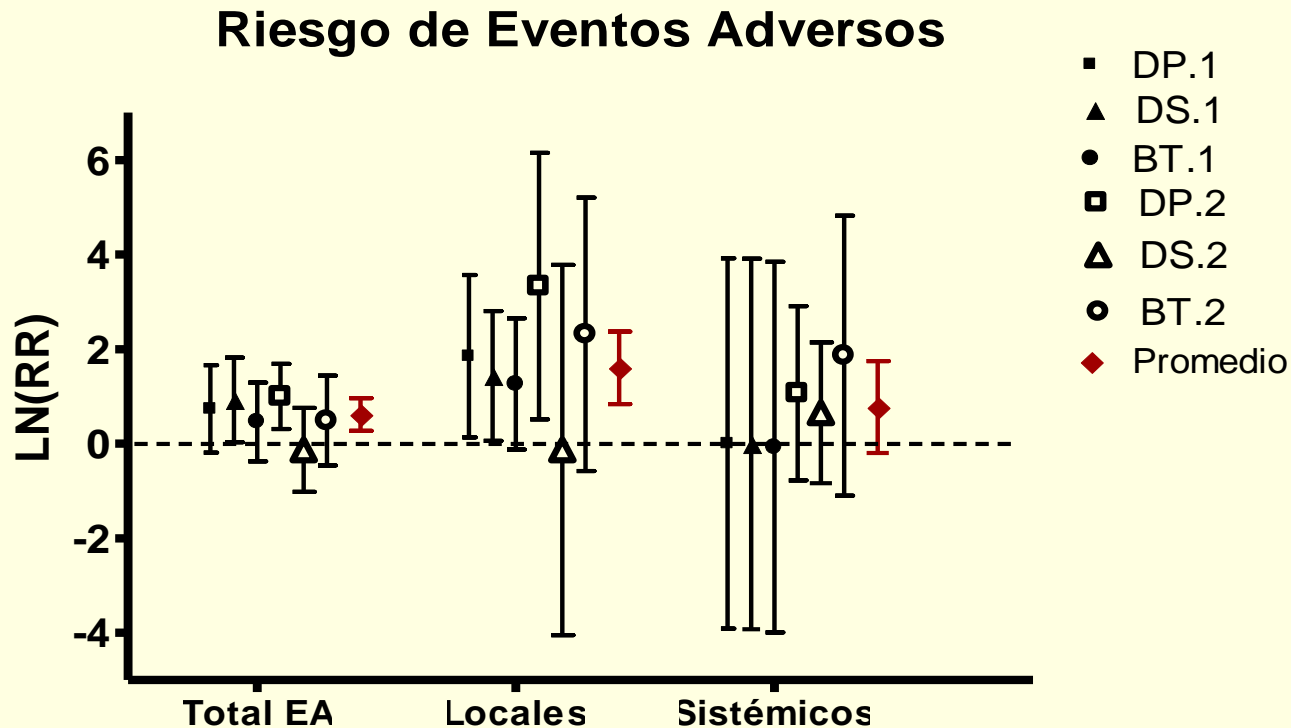
# Mejoría por pacientes

- 76.3 % de los pacientes mejoraron con IT
- 64.1 % empeoraron con placebo
- OR = 22 (IC: 11-46)



# Seguridad de la IT: eventos adversos

- Frecuencia EA: 3,9% (sistémicos grado I-II: 0,5%)
- RR= 1,9 (sistémicos)



# Vía sublingual

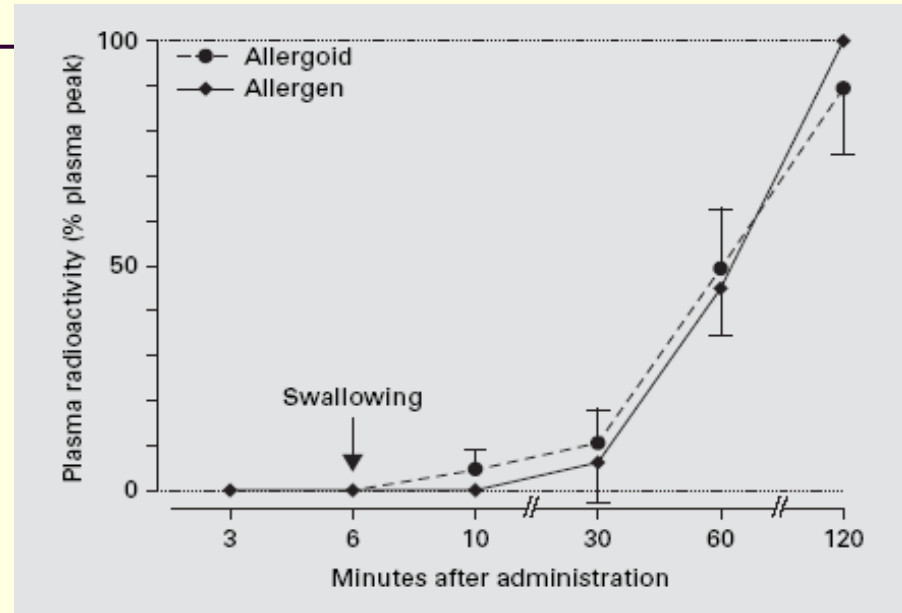
---

- Eficacia algo menor en comparación con la subcutánea
- Más consumo de vacuna
- **Mayor seguridad** (ausencia de reacciones sistémicas)
- Administración en el hogar por el propio paciente
- Mayor adherencia al tratamiento
- Administración sin dolor (importante para niños)

# Absorción por la vía sublingual.

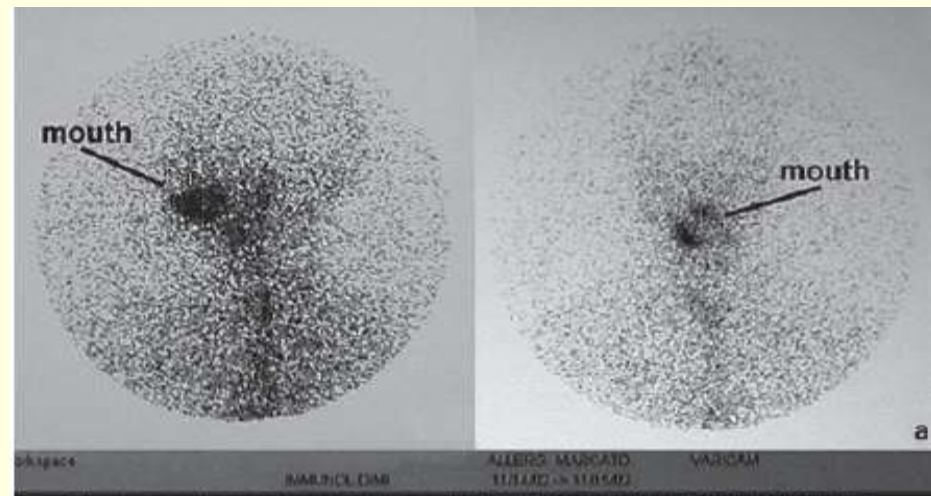
## Estudios con alergenios radiomarcados

- ✓ Absorción lenta a través de la mucosa sublingual.
- ✓ 2 % del alergenio radiomarcado persistió en el sitio más de 20 horas, aun después del lavado bucal intenso.
- ✓ **Presentación antigénica al sistema inmunitario** (Cél. dendríticas interactúan con el alergenio por mayor tiempo)



Bagnasco M, et al. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:122–129.

Roth-Walter et al. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org* 2007;19:21–26.



# Administración vía sublingual

---

- Administrar en ayunas
- Gotas bajo la lengua
- Mantener por 1-2 min
- Tragar
- Esperar 30 min para ingerir alimentos
- Las posibles reacciones adversas (locales) aparecen generalmente antes de los 30 min.



# Pauta para la vía sublingual

Día	Dilución (UB/mL)	Volumen (gotas)	Dosis (UB)	Frecuencia
1	20	1	1	diaria
2		2	2	
3		3	3	
4		4	4	
5		6	6	
6		8	8	
7		10	10	
8	200	1	10	
9		2	20	
10		3	30	
11		4	40	
12		6	60	
13		8	80	
14		10	100	
15	2000	2	200	
16		4	400	
17		6	600	
18		10	1000	
19		14	1400	
20		16	1600	
21		20	2000	
Cuarta semana	20 000	2 gotas	2 000	Bisemanal



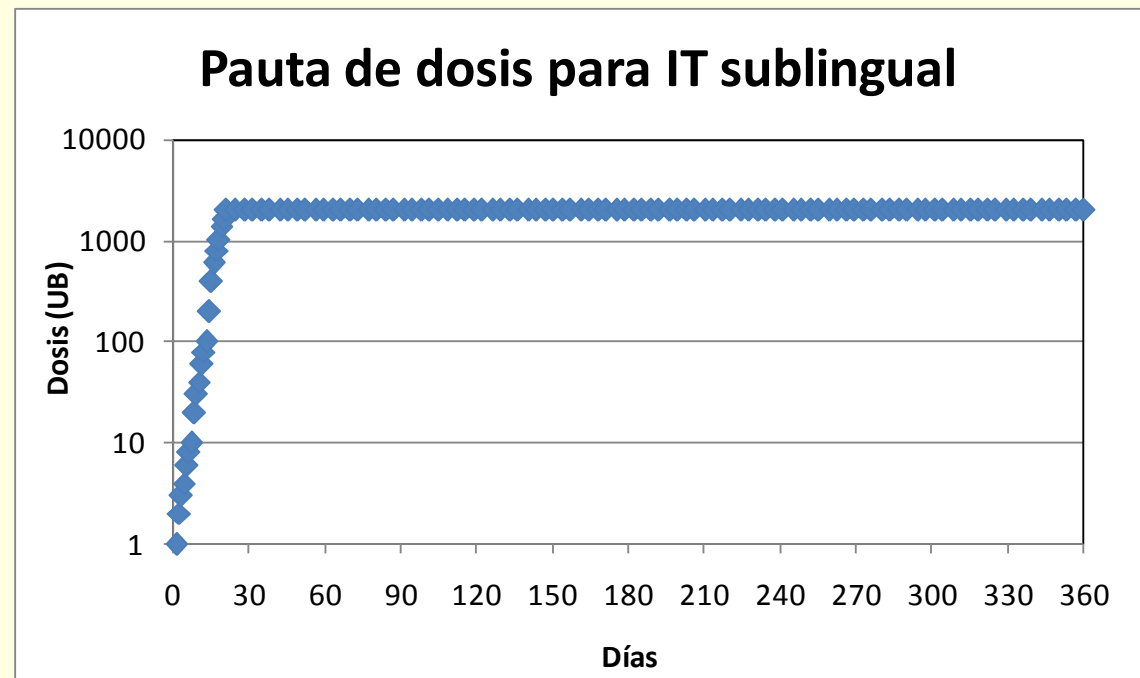
# Tratamiento con VALERGEN



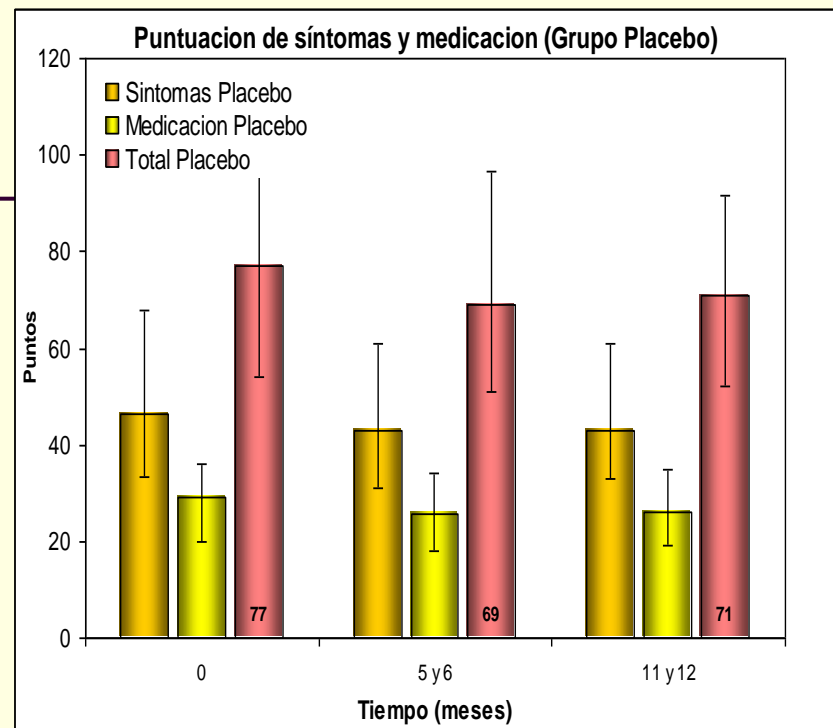
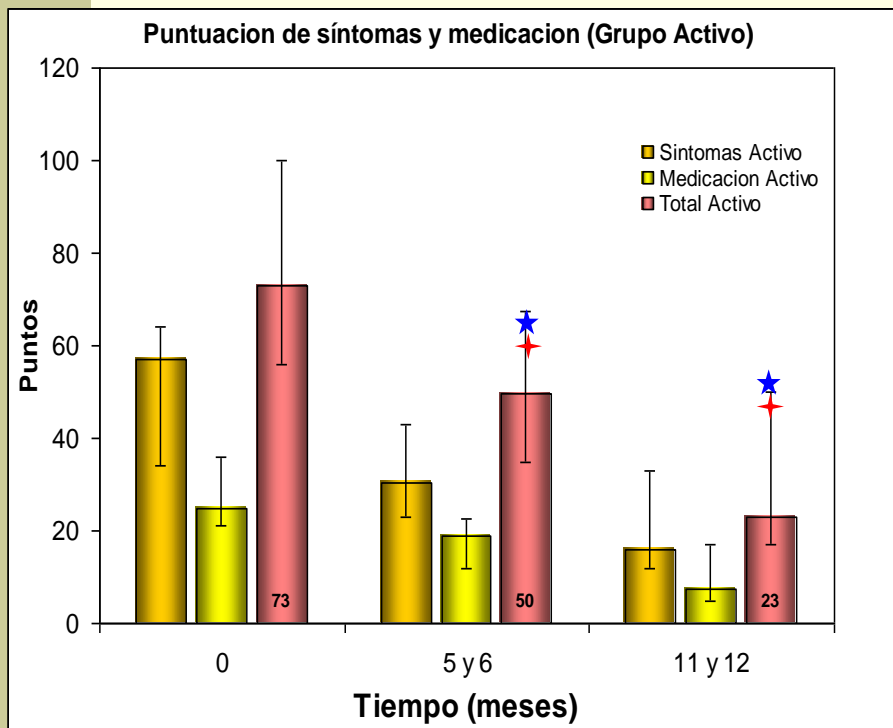
- gotas sublinguales, diarias durante 3 semanas y bisemanal el resto del año
- Dosis de mto: 2000 UB
- Dosis acumulativa 203 574 UB (~ 3 veces la sc)

## Cumplimiento:

- 92 % de las administraciones
- 90 % de la dosis acumulativa



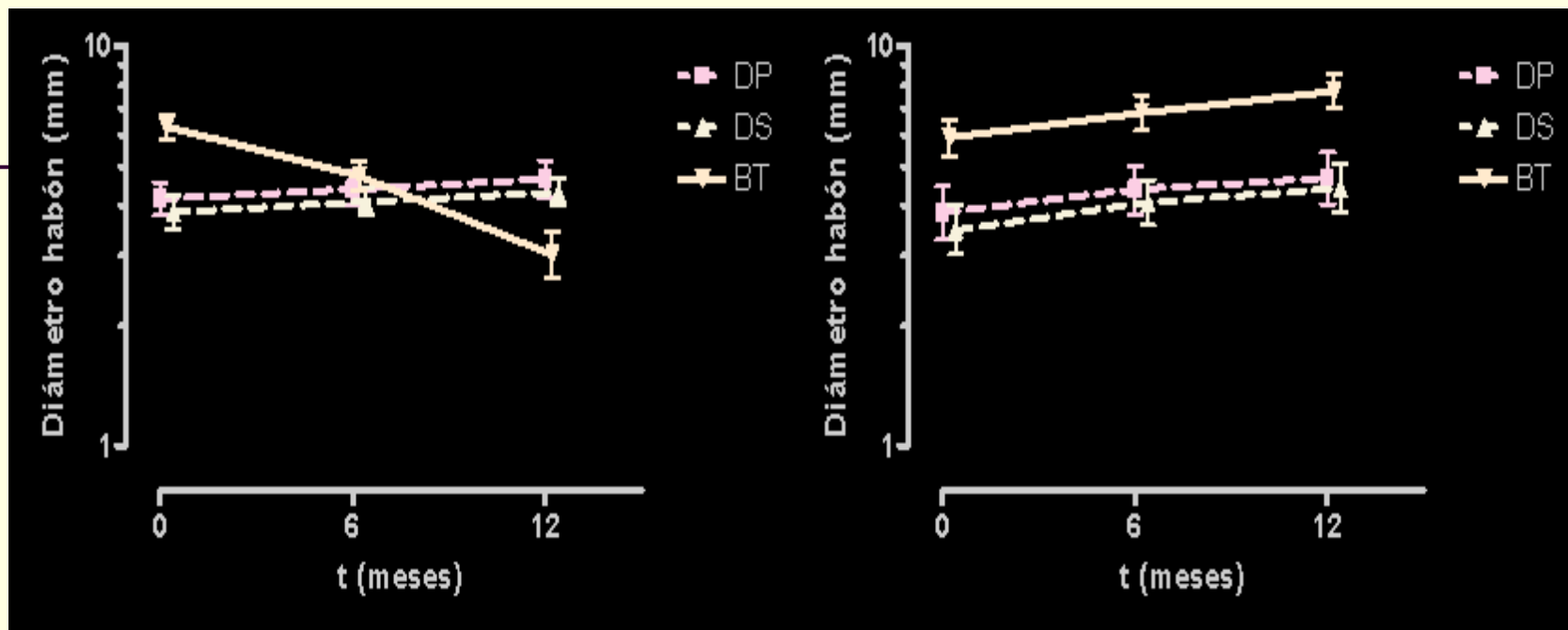
# Resultados: Reducción de los síntomas y medicación



## Relativo placebo

	Sintomas (%)	Medicacion (%)	Total (%)
VALERGEN-DS	36.6%	28.6%	32.5%
VALERGEN-DP	42.2%	30.4%	36.7%
VALERGEN-BT	34.6%	19.2%	28.7%
<b>TOTAL</b>	<b>38.3%</b> (43.9% - 32.8%)	<b>26.1%</b> (31.5% - 20.8%)	<b>32.7%</b> (27.2% - 38.2%)

## Reducción de la reactividad cutánea



## Incremento del "End Point"

	Veces	Log
VALERGEN-DP	48.9	1.69
VALERGEN-DS	34.4	1.54
VALERGEN-BT	79.5	1.90
<b>Promedio</b>	<b>51.5</b> (31.8 - 82.3)	<b>1.71</b> (1.50 - 1.92)

# Efecto sobre la función respiratoria

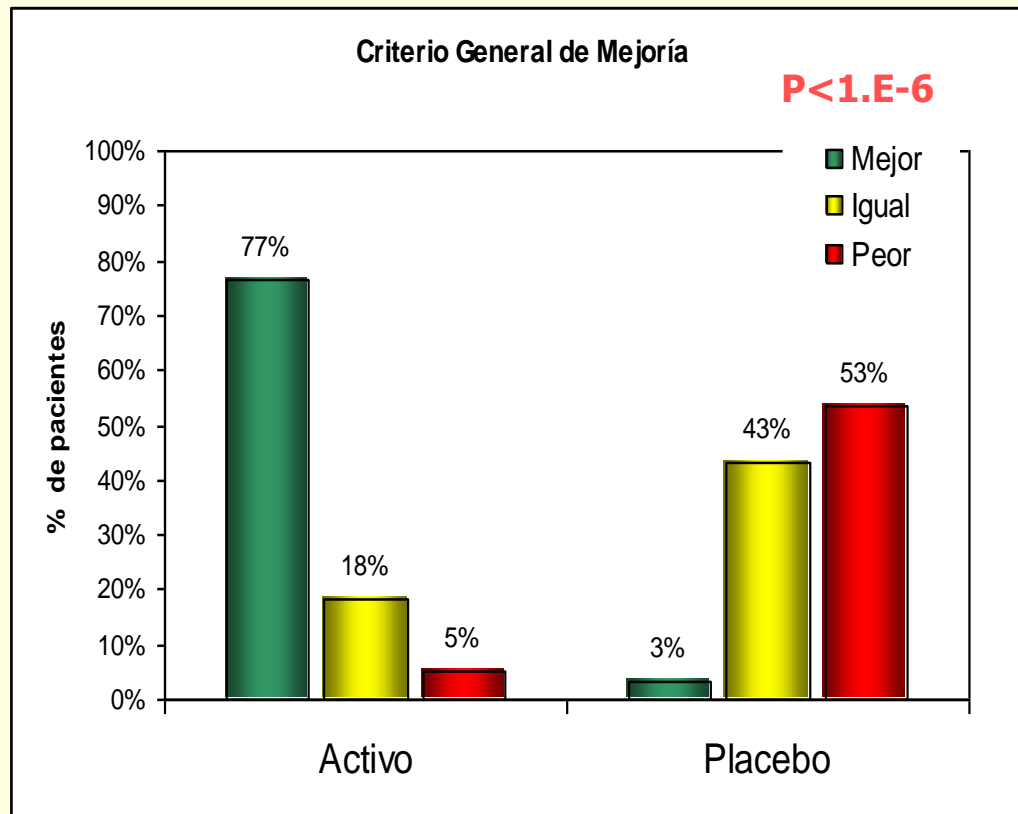
- FPE: cambios no significativos
- Reducción de la Variabilidad del FPE, sign. y consistente
- Mejoría en la clasificación respiratoria,  $p=0.03$

	Mejor	Igual	Peor
Activo	38%	55%	7%
Placebo	12%	60%	28%

# Mejoría por pacientes

- ❑ Reducción de síntomas y medicación (< 60 %)
- ❑ No empeora la reactividad cutánea (< +1 log) ni la clasificación de la función respiratoria

## Resumen de los tres ensayos



Probabilidad de mejorar con el tratamiento activo = 36 veces

# Eventos Adversos

---

- No reacciones sistémicas grados I-IV
- No reacciones inesperadas
- Reacciones locales 1.6 % (prurito oral)
- Menor frecuencia de EA

# Seguimiento de la inmunoterapia

---

- Tiempo óptimo de tratamiento: 3-5 años
- Comprobación de la eficacia
  - Consultas de seguimiento
  - Criterio de mejoría del paciente
  - Reducción de la sensibilidad cutánea (prueba cutánea cuantitativa)
    - Es un predictor de la probabilidad de remisión a largo plazo.



# RECOMENDACIONES PARA EL USO CORRECTO DE LA INMUNOTERAPIA

---

- Prescripción por especialista
  - Identificar la relación entre el alérgeno y la manifestación clínica
- (sc) Administración por personal médico entrenado en el manejo de las reacciones adversas
- Mejor para los pacientes mono-sensibilizados o con pocas sensibilizaciones
- Comenzar lo antes posible para evitar polisensibilización y progresión de la enfermedad (prevención secundaria)

# Ahorro anual por paciente sometido a Inmunoterapia (Primer año de tratamiento)

**Medicamentos:** Prednisona, Salbutamol y Teofilina

**Costos:** - Precios minoristas en MN

- Costo en CUC según Ficha de costo del Fabricante (Lab. Reynaldo Gutiérrez)

Moneda	Ahorro anual por paciente (diferencia por consumo de medicamentos)				Costo de la IT	Saldo
	DP	DS	BT	Prom.		
MN	21.83	31.61	52.57	<b>35.34</b>	<b>15.90</b>	<b>19.44</b>
CUC	3.02	4.74	7.28	<b>5.01</b>	<b>2.99</b>	<b>2.02</b>

# Registro Sanitario otorgado por el CECMED:

- VALERGEN-DP (*D. pteronyssinus*). No. Reg. 1694
- VALERGEN-DS (*D. siboney*). No. Reg. 1695
- VALERGEN-BT (*Blomia tropicalis*). No. Reg. 1708
- Solución Diluyente No. Reg. 1707

- Indicación: Asma ligera o moderada, pacientes alérgicos a los ácaros
- Para uso en Servicios de Alergología
- Introducidos en todo el país



# Perspectivas de la Inmunoterapia

---

- Vacunación combinada.
- Adyuvantes.

