

Eventos adversos en la inmunoterapia alérgico específica

(“el lado oscuro...”)



Seguridad de la IT

- La IT puede dar lugar a eventos adversos esperados (de naturaleza alérgica) e inesperados
- El problema más importante que afecta a la práctica clínica de este tratamiento es su seguridad (riesgo de reacciones potencialmente fatales)
- **La seguridad para los pacientes tiene que ser un objetivo prioritario**

Frecuencia internacional de los EA a la IT (subcutánea)

1. **Locales:** 10 % de los pacientes, pero poco relevantes.

2. **Sistémicas:**

- Leves y moderadas: 0.1 a 0.4 % de las dosis
- Severas: 1 de cada 50 000 a 100 000 dosis (>75 %, primeros 30 min.)
- Riesgos de reacciones sistémicas:
 - 0.5 - 3,7 % de los pacientes
 - 0.05% - 0.6% de las inyecciones

3. **Reacciones fatales**

- Penicilina:
 - Reacciones anafilácticas: 1-10 000 inyecciones.
 - Muertes: **1/50 000 inyecciones.**
- Inmunoterapia:
 - Eventos sistémicos: **1/ 2 500 000 inyecciones.**
 - Muertes: 0.5 a 0.9 % del total de inyecciones.

Causas de eventos adversos sistémicos durante la IT

1. Errores humanos:

- En la identificación del paciente.
- En la identificación de la vacuna.
- Inyección accidental de una dosis superior a la pautada.

2. Administración parcialmente intravenosa de la dosis.

3. Falta de conocimientos o medios para identificarla y tratarla.

Recomendación: involucrar al paciente en la comprobación de la dosis y caducidad de la vacuna a administrarle.

Frecuencia de los EA en la IT sublingual

Menos del 10 % de los pacientes (1/1000 dosis).

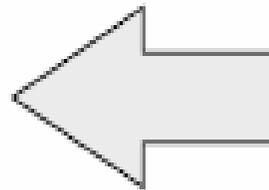
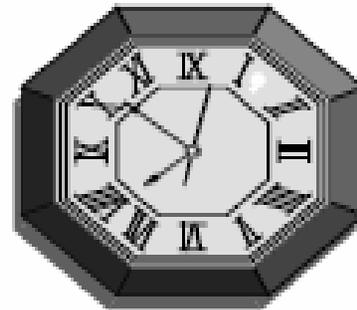
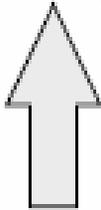
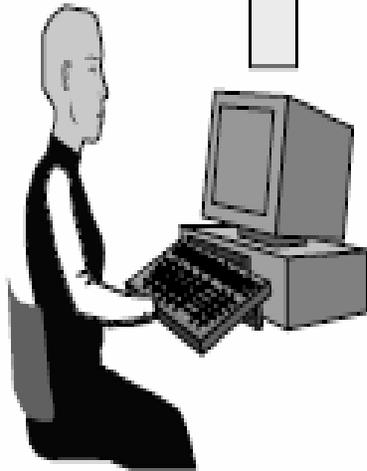
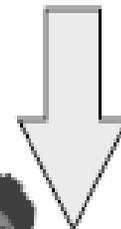
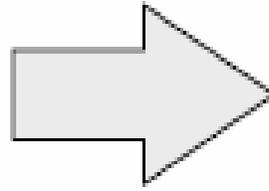
Locales:

- Más frecuentes, pero poco relevantes.

Sistémicas:

- ~ 0.1- 0.2 % de los pacientes.
- No eventos fatales.

*Passalacqua, Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org
2005;17:181–185*



30 Minutos

Eventos adversos esperados:

- **De acuerdo al tiempo de aparición:**
 1. Inmediatas (≤ 30 min.).
 2. Tardías: (de 30 min. a 48 h).
- **De acuerdo a su localización con respecto al sitio de aplicación:**
 1. Locales
 2. Sistémicas (a distancia del sitio de administración)

Eventos adversos locales (ITSC)

A. Inmediatas:

- Prurito (sitio de la aplicación).
- Eritema, habón.
 - ✓ > 5 cm. (adultos).
 - ✓ > 3 cm. (niños).

B. Tardías:

- Prurito.
- Eritema, habón.
 - ✓ > 5 cm. (adultos).
 - ✓ > 3 cm. (niños).
- Nódulo subcutáneo:
 - ✓ > 8 cm.
 - ✓ < 8 cm.

Eventos adversos locales en la Inmunoterapia sublingual

- **Prurito oral.**
- **Edema de labios y/o lengua.**
- **Nauseas.**
- **Epigastralgía.**
- **Diarrea.**
- **Vómitos.**

Eventos adversos sistémicos

Clasificación EAACI / WAO:

- **Tipo 0**
- **Tipo I**
- **Tipo II**
- **Tipo III**
- **Tipo IV**

Eventos adversos sistémicos

- **Sistémicos Tipo 0:**
Síntomas inespecíficos:

- ✓ **Cefalea.**
- ✓ **Malestar general.**
- ✓ **Cansancio.**
- ✓ **Artralgia.**

Eventos adversos sistémicos

- **Sistémicos Tipo I:**
- **Evento adverso caracterizado por:**
 - ✓ **Rinitis.**
 - ✓ **Asma ligera.**
 - ✓ **Urticaria localizada.**

Eventos adversos sistémicos

- **Sistémicos Tipo II:**

Evento adverso de aparición lenta después de 15 min. caracterizado por:

- ✓ **asma moderada.**
- ✓ **urticaria generalizada.**

Eventos adversos sistémicos

- **Sistémicos Tipo III:**

Evento adverso de aparición rápida antes de 15 min. caracterizado por:

- ✓ **Asma severa.**
- ✓ **Angioedema.**
- ✓ **Urticaria generalizada.**

Eventos adversos sistémicos

- **Sistémicos Tipo IV:**

**Evento adverso de aparición inmediata
caracterizado por:**

- ✓ **Shock anafiláctico.**

Eventos adversos esperados		
Denominación actual	Denominación en el protocolo	Clasificación de la WAO
1. Locales	Locales	Reacciones locales
2. Sistémicos inespecíficos	Síntomas inespecíficos	<ul style="list-style-type: none"> ● Sistémicos Tipo 0: Síntomas inespecíficos
3. Sistémicos focales i. Ligeros ii. Moderados iii. Severos	Focales i. Ligeros ii. Moderados ii. Severos	<ul style="list-style-type: none"> ● Sistémicos Tipo I: rinitis o asma ligera, urticaria localizada ● Sistémicos Tipo II: asma moderada, urticaria generalizada de aparición lenta después de 15 min. ● Sistémicos Tipo III: asma severa, angioedema, urticaria generalizada de aparición rápida antes de 15 min.
4. Sistémicos generalizado	Sistémicos	<ul style="list-style-type: none"> ● Sistémicos Tipo IV (Shock anafiláctico): aparición inmediata

RESUMEN DE LOS EVENTOS ADVERSOS EN LOS ENSAYOS CLINICOS ITSC CON VALERGEN

Hospital Universitario CQ Calixto García

- 100 % pacientes alcanzaron la dosis máxima de 6000 UB
- **Eventos adversos:**
 1. Locales: 2.4 % de las inyecciones con los productos.
 2. No eventos sistémicos (tipos I-IV).

Hospital CQ “Joaquín Albarrán:

- 100 % pacientes alcanzaron la dosis máxima de 6000 UB
- **Eventos adversos:**
 1. Locales: 1.6 % de las inyecciones
 2. Sistémicos tipo I-II (asma): 1 % de las inyecciones.
 3. Ausencia de otros sistémicos (Tipo III-IV)

RESUMEN DE LOS EVENTOS ADVERSOS EN LOS ENSAYOS CLINICOS ITSL CON VALERGEN

	Eventos Adversos Esperados			No de pacientes con EE.AA.	No de administraciones	Frec. EE.AA (%)
	Locales	Sistémicos (inespecíf.)	Total			
Activo	29	6	35	23 (38.3%)	6702	0.52%
Placebo	6	21	27	21 (35%)	6374	0.42%
Total	35	27	62	44 (73%)	13076	0.47%

Hospital Universitario CQ Calixto García

Manejo de las reacciones adversas

- **Fundamental:**
 - Entrenamiento del personal en el reconocimiento y tratamiento de las reacciones sistémicas
 - Contar con los medios y medicamentos adecuados en la consulta

Conducta ante reacciones adversas

Reacciones locales:

- No se modifica el plan de tratamiento. No obstante, deben considerarse como signos de advertencia para conducir el tratamiento con mayor prudencia.
- Ante una reacción local > 5 cm (ITSC):
 - administrar antihistamínicos orales
 - prolongar la vigilancia del paciente después de la inyección
 - considerar una posible modificación del plan reduciendo la dosis hasta la inmediata anterior (en caso de reacciones repetidas).

Conducta ante reacciones adversas

Reacciones sistémicas grado I a III (focales):

- **Rinitis:**
 - Antihistamínico oral. Observar durante 60 minutos.
 - Regresar a la dosis tolerada previamente
- **Urticaria:**
 - Antihistamínico oral o inyectable.
 - Retornar a la dosis anteriormente tolerada.
 - El paciente permanecerá en el servicio, bajo observación
- **Asma:**
 - Inhalación de broncodilatadores y si es necesario corticosteroides inyectables.
 - En el caso de asma severa emplear β -2 Agonistas i.v. y/o Teofilina i.v.
 - Retornar a la dosis anteriormente tolerada.
 - El paciente permanecerá en el servicio, bajo observación.

Diagnóstico clínico reacción sistémica generalizada (grado IV) Shock anafiláctico

1. Shock circulatorio:

- Hipotensión
- Alteraciones de la frecuencia cardíaca (Bradicardia o taquicardia en dependencia del estadio de la afección)
- Palidez marcada
- Síncope

2. Síntomas cutáneos:

- Sudoración
- Palidez
- Eritema
- Urticaria
- Prurito

3. Síntomas gastrointestinales:

- Dolor Abdominal
- Diarreas
- Náuseas
- Vómitos

Diagnóstico clínico reacción sistémica generalizada (grado IV) Shock anafiláctico

4. Obstrucción de las vías aéreas superiores:

- Edema de la Epiglotis y laringe
- Estridor respiratorio
- Tiraje supraesternal

5. Bronco espasmo:

- Disnea
- Sibilancia
- Polipnea
- Tiraje supraesternal e infraesternal, intercostal y subcostal
- Respiración de Kusmaull
- Hipersecreción pulmonar (edema)

6. Síntomas neurológicos:

- Cefalea
- Mareos
- Confusión mental
- Convulsiones
- Alteraciones de la conciencia de diversa severidad (Somnolencia, Estupor, Letargo, Coma)

Tratamiento de la reacción sistémica generalizada (grado IV) Shock anafiláctico

1. Colocar al paciente en posición Trendelenburg
2. Infiltrar el sitio de inyección con adrenalina (Solución acuosa al 1; 1000) 0,2-0,5 mL.
3. Mantener vía aérea permeable.
4. Colocar un torniquete en el extremo proximal al sitio de la inyección.
5. Adrenalina (1 mg/ml) 0,5-0,8 mg IM profunda, excepcionalmente (0,1 mg/ml) 0,3-0,5 mg I.V. (dosis fraccionadas de 0,1 mg lentamente)
6. Chequear presión sanguínea y velocidad del pulso
7. Canalizar vena profunda IV con solución salina al 0.9 %. Reposición de volumen y expansores del plasma.
8. Oxígeno húmedo a 5-10 l/min .
9. Prednisona 60-120 mg IV.
10. En obstrucción bronquial:
 - Beta 2 agonistas (0.5 mg/ml) 0.25-0.5mg I.V. y/o
 - Teofilina 250 mg I.V. (Administrar lentamente en 15 min)
11. Remisión a unidad de cuidados especiales.
12. Se suspenderá el tratamiento para el paciente.
13. Reporte al CECMED.

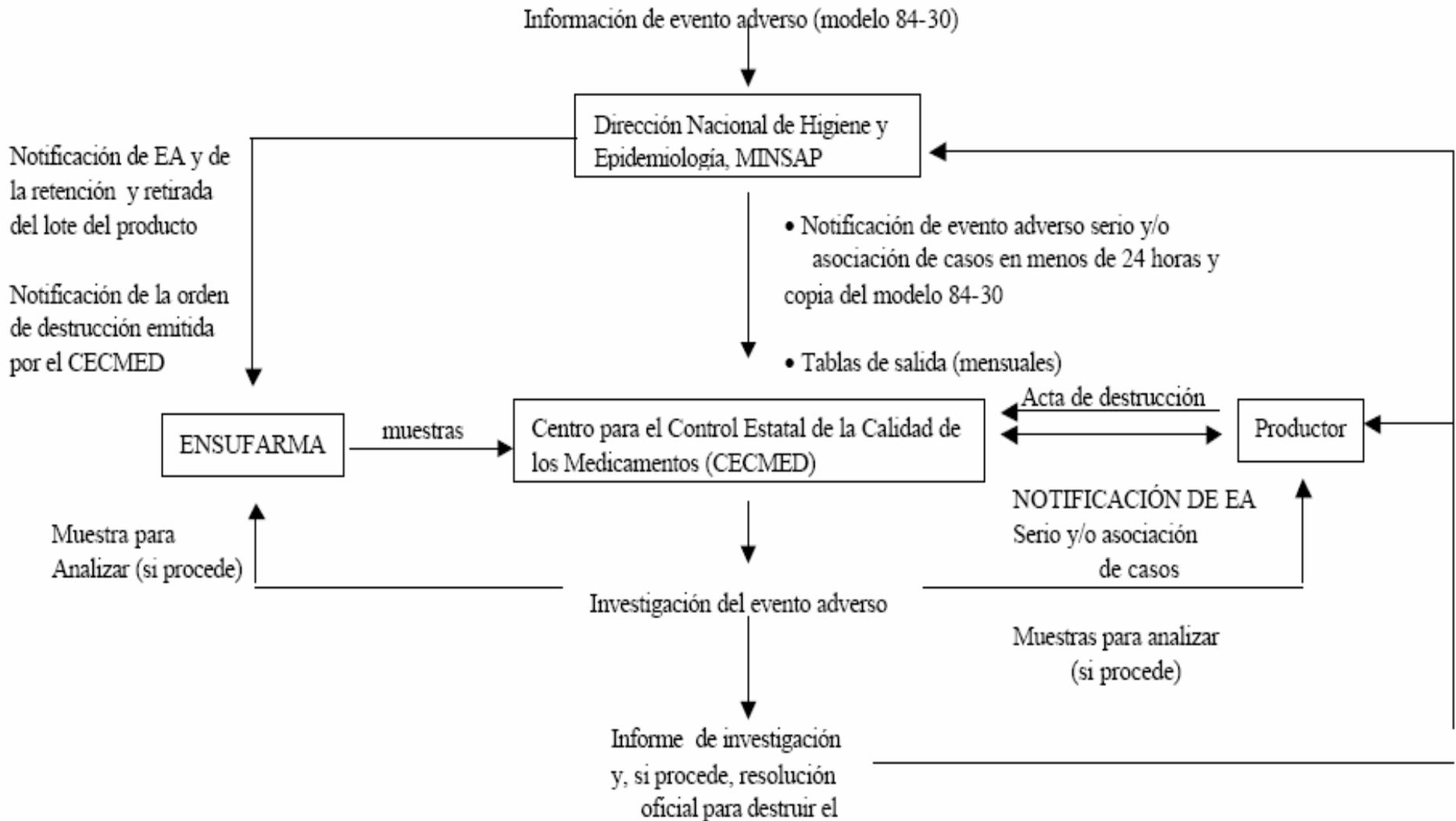
Necesidad de registrar los eventos adversos

- Desarrollar sistema de reporte de reacciones adversas específico para la IT (obligatorio para graves e inesperadas)
- Retroalimentación del fabricante
- Selección y recomendación de dosis más seguras en determinados tipos de pacientes
- Ejemplo de sistema de reporte de EA en Cuba:
 - Reporte de EA posteriores a la vacunación (CECMED Reg. 17-2000.)

Mod. 84-30

Modelo 84 - 30		ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE EVENTOS ADVERSOS A LA VACUNACIÓN														
Epidemiología																
DATOS GENERALES DEL PACIENTE	NOMBRE		1 ER APELLIDO			2DO APELLIDO			M	F						
	Sexo		DIRECCIÓN: (Calle, No. Entre calles, ciudad o pueblo)													
	Fecha de Nacimiento		Día	Mes	Año											
Consultorio:		Area de Salud:			Municipio:			Provincia:		Embarazada						
								SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>								
DATOS DE LA VACUNACIÓN	Fecha de Vacunación		Día	Mes	Año	TIPO DE VACUNA										
						BCG	OPV	HBV	DPT	AM-BC	PRS	DT	TT	AT	HTb	
							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fabricante:		Lote:			DOSIS				SITIO DE APLICACIÓN						
						1 2 3 R				DELT 1/3 C.A.L.M						
VIA DE ADMINISTRACIÓN		LUGAR APLIC.			Fecha de Notificación:											
ID	SC	IM	O	POL.	ESC.	CONS.	Día		Mes		Año					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
PERSONALES						FAMILIARES										
ALERGIA		CONVULS.		ASMA		ALERGIA		CONVULS.		ASMA						
SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
Fecha de Primeros Síntomas:		Día	Mes	Año	9. Convulsiones						SI	NO				
1. Absceso sitio de inyección						a. Febriles						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
a. Esteril						b. Afebriles						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
b. Bacteriano						10. Reacción anafiláctica						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Res. Cultivo						11. Shock anafiláctico						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
2. Linfadenitis (Inc. Supurativa)						12. Artralgia						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
a. Nódulo linfático > =1.5 cm						a. Persistente						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
b. Nódulo linfático tray. Sinuoso						b. Transitorio						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3. Reacciones locales severas						13. Fiebre						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
a. Inflamación más allá de la articulación más cercana						a. De 38 a 39 °C						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
b. Dolor enrojecimiento e inflamación de más de 3 días						b. De 39 a 39,9 °C						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
c. Requiere hospitalización						c. De 40 °C y más						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4. Parálisis aguda						14. Colapso o Shock						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
a. Poliomieltitis asoc. a vacuna						15. Osteirritis/ Osteomielitis						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
b. Síndrome de Guillain Barré						16. Lianto persistente						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
c. Parálisis facial						17. Sepsis						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
5. Encefalopatías						18. Síndrome de Shock tóxico						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
a. Convulsiones						19. Rash						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
b. Severa alteración de conciencia por uno o más días						20. Púrpura Trombocitopénica						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
c. Cambio de conducta por uno o más días						21. Otros eventos severos e inusuales que aparezcan sin transcurrir 4 semanas de la vacunación						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
d. Daño cerebral permanente						¿Cuál?						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
6. Encefalitis												<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
7. Meningitis												<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
8. Reacción alérgica												<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
EN CASO DE INGRESO:						Estado al alta:										
Fecha de Ingreso:		Día	Mes	Año	Fecha de Alta:		Día	Mes	Año	Curado <input type="checkbox"/>		Secuela <input type="checkbox"/>				
										Fallecido <input type="checkbox"/>						

2.1 Notificación de eventos adversos posteriores a la vacunación con las vacunas nacionales





...Las vacunas de alergenios son quizá los únicos medicamentos en que la hipersensibilidad del paciente no es una contraindicación...

...sino, precisamente lo contrario: la indicación.