



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



SESIÓN ESPECIAL: CIEN AÑOS DE INMUNOTERAPIA
(MODERADORA: ANA MARTÍNEZ-CAÑAVATE BURGOS)

Reacciones adversas a inmunoterapia en niños: farmacovigilancia

M. Mesa del Castillo

Hospital de El Escorial, Madrid, España

Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica Pediátricas

Qué es la farmacovigilancia

De acuerdo con la definición establecida por la Organización Mundial de La Salud (OMS) en el año 2002, la farmacovigilancia (o vigilancia de medicamentos) es la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir los daños en los pacientes.

La farmacovigilancia nace como disciplina orientada a la evaluación del uso y los efectos de los medicamentos una vez comercializados, con interés especial en sus reacciones adversas. La contribución de la farmacovigilancia a la salud pública en estos 40 años de existencia ha sido considerable, aunque algunos fracasos han puesto de manifiesto la necesidad de introducir nuevos métodos de investigación que complementen los ya existentes. Una farmacovigilancia efectiva puede ser capaz de detectar, oportunamente, problemas potenciales entre productos intercambiables.

¿Por qué notificar?

La legislación vigente¹ obliga a colaborar a todos los profesionales sanitarios, mediante la notificación de sospechas de RAM, que permitirá:

- Identificar nuevas RAM no conocidas, o cambios en el perfil de las RAM ya identificadas en los ensayos clínicos.
- Tomar decisiones reguladoras para minimizar los riesgos de los medicamentos.

La AEMPS evalúa la nueva información de seguridad que se identifica a través del SEFV-H y a partir de otras fuentes (estudios clínicos o epidemiológicos, revistas biomédicas, registros de morbilidad, otras autoridades reguladoras).

Excepcionalmente se retira un medicamento. Habitualmente se incluyen los nuevos datos en la ficha técnica (dirigida al profesional sanitario) y en el prospecto que se incluye en el envase (dirigido al paciente). Otras veces se limita la prescripción médica a ciertos especialistas, o se recomienda su uso como segunda elección. La AEMPS emite notas informativas (en www.agedmed.es > > en 'Alertas de Seguridad') que se distribuyen a través de las comunidades autónomas, organizaciones colegiales, sociedades científicas, etc. Actúa en estrecha colaboración con la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos [www.emea.europa.eu]) y las otras 26 agencias reguladoras de la Unión Europea (www.hma.eu).

Sistemas de farmacovigilancia de inmunoterapia

La farmacovigilancia se realiza mediante cuestionarios disponibles en las diferentes sociedades científicas. Asimismo, cada laboratorio está obligado a comunicar a la AGEMED las diferentes reacciones adversas que se produzcan y sean notificadas por los facultativos correspondientes. La realidad es que la mayoría de las reacciones adversas no son comunicadas, en muchas ocasiones incluso no existe un registro interno de las mismas, excepto que sean graves, lo que genera un sesgo de información. Las reacciones se comunican de "viva voz" al comercial del laboratorio correspondiente sin rellenar formularios exhaustivos. Esto ocurre sobre todo

en las reacciones leves o moderadas, quedando las mismas en el olvido o tan solo reflejadas en las cartillas de vacunación del paciente.

El facultativo está obligado a notificar todas las reacciones, incluso las sospechas de las mismas. Un buen sistema de farmacovigilancia permitirá detectar problemas, sobre todo cuando se trata de productos intercambiables, como ocurre con la inmunoterapia.

No existen registros de RAM a inmunoterapia exclusivamente infantiles; los estudios existentes se basan en productos concretos en los que, además de la seguridad se

evalúan la eficacia, la dosis y las pautas de administración. El Comité de Inmunoterapia de la SEICAP propone un cuestionario disponible en la página web donde se registran las RAM en niños menores de 14 años, a nivel nacional, de todos los productos y todas las pautas de administración.

Las RAM que se deben reflejar están adecuadas al último consenso² de *World Allergy Organization*, en el que se evalúan las RAM en varios grados y se elabora una puntuación con diferentes ítems.

La buena relación y el intercambio bidireccional de la información con todos los laboratorios de inmunoterapia es

Tabla 1 World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System

Grade 1

Symptom(s)/sign(s) of 1 organ system present*

<i>Cutaneous</i>	Generalized pruritus, urticaria, flushing, or sensation of heat or warmth** or angioedema (not laryngeal, tongue or uvular) or
<i>Upper respiratory</i>	Rhinitis (eg, sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus and/or nasal congestion) or throat-clearing (itchy throat) or cough perceived to originate in the upper airway, not the lung, larynx, or trachea or
<i>Conjunctival</i>	Erythema, pruritus or tearing
<i>Other</i>	Nausea, metallic taste, or headache

Grade 2

Symptom(s)/sign(s) of more than 1 organ system present or

<i>Lower respiratory</i>	Asthma: cough, wheezing, shortness of breath (eg, less than 40% PEF or FEV ₁ drop, responding to an inhaled bronchodilator) or
<i>Gastrointestinal</i>	Abdominal cramps, vomiting, or diarrhea or
<i>Other</i>	Uterine cramps

Grade 3

<i>Lower respiratory</i>	Asthma (eg, 40% PEF or FEV ₁ drop not responding to an inhaled bronchodilator) or
<i>Upper respiratory</i>	Laryngeal, uvula, or tongue edema with or without stridor

Grade 4

<i>Lower or upper respiratory</i>	Respiratory failure with or without loss of consciousness or
<i>Cardiovascular</i>	Hypotension with or without loss of consciousness

Grade 5

Death

Patients may also have a feeling of impending doom, especially in grades 2, 3 or 4.

Note: children with anaphylaxis seldom convey a sense of impending doom and their behavior changes may be a sign of anaphylaxis; eg, becoming very quiet or irritable and cranky.

Scoring includes a suffix that denotes if and when epinephrine is or is not administered in relationship to onset of symptom(s)/sign(s) of the SR: a: ≤ 5 minutes; b: > 5 to ≤ 10 minutes; c: > 10 to ≤ 20 minutes; d: > 20 minutes; z: epinephrine not administered.

The final grade of the reaction will not be determined until the event is over, regardless of the medication administered. The final report should include the first symptom(s)/sign(s) and the time of onset after the subcutaneous allergen immunotherapy injection*** and a suffix reflecting if and when epinephrine was or was not administered, eg, grade 2a; rhinitis: 10 minutes.

Final report: grade a-d, or z_____ First symptom(s)/sign(s)_____ Time of onset of first symptom_____

Comments****

*Each grade is based on organ system involved and severity. Organ systems are defined as cutaneous, conjunctival, upper respiratory, lower respiratory, gastrointestinal, cardiovascular, and other. A reaction from a single organ system such as cutaneous, conjunctival, or upper respiratory, but not asthma, gastrointestinal, or cardiovascular is classified as a grade 1. Symptom(s)/sign(s) from more than one organ system or asthma, gastrointestinal, or cardiovascular are classified as grades 2 or 3. Respiratory failure or hypotension with or without loss of consciousness define grade 4 and death grade 5. The grade is determined by the physician's clinical judgment.

**This constellation of symptoms may rapidly progress to a more severe reaction.

***Symptoms occurring within the first minutes after the injection may be a sign of severe anaphylaxis. Mild symptoms may progress rapidly to severe anaphylaxis and death.

****If signs or symptoms are not included in the table or the differentiation between a SR and vasovagal (vasodepressor) reaction, which may occur with any medical intervention, is difficult, please include comment, as appropriate.

fundamental para que ambos, la SEICAP y la industria, podamos obtener diferentes resultados que ayuden a los diferentes profesionales a elegir el producto y la pauta más adecuada para cada niño.

Insistimos en la necesidad de mejorar nuestros sistemas de comunicación, rápido, sencillo y de fácil acceso para todos los profesionales y que en un futuro podamos ir informando de las diferentes RAM para mejorar nuestra práctica profesional en cuanto a la inmunoterapia.

Bibliografía

1. Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, Ley General de Sanidad de 1986, Real Decreto 1344/2007 sobre farmacovigilancia humana.
2. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:569-74.