

Análisis de reportes de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAMs) en pacientes pediátricos: Estudio observacional en una unidad de oncología

Analysis of Reporting Adverse Drug Reactions (ADRs) in pediatric patients: Observational study in an oncology unit.

Juan Antonio Garzón Lamarque¹, Cristhian Daniel Escalante Navarro², Angélica Berenice Becerra Ruiz², Fernando Antonio Sánchez Zubieta³, Elba Margarita Romero Tejeda², Monzerrat Pardo Zepeda⁴

Resumen

INTRODUCCIÓN: El reporte sistemático de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAMs) es fundamental para la seguridad del paciente, ya que, permite identificar patrones y adoptar medidas preventivas.

OBJETIVO: Analizar los reportes de las SRAMs en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) tratados bajo el protocolo MAS-ALL18 en el Hospital Civil Nuevo de Guadalajara 'Dr. Juan I. Menchaca', con el fin de caracterizar los reportes de SRAMs, evaluar las asociaciones entre medicamentos específicos y SRAMs, analizar asociaciones entre gravedad y sexo, y determinar la causalidad mediante criterios estandarizados.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo y analítico, basado en reportes de SRAMs. Se realizaron análisis descriptivos y bivariado para identificar asociaciones entre las variables de interés. Se recopilaron y analizaron notificaciones reportes de SRAMs a través del sistema de reporte del hospital.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 149 pacientes. En ellos se reportaron 602 SRAMs, un promedio de 4 SRAMs por paciente. Las reacciones más frecuentes fueron neutropenia febril, mucositis, vómito, leucopenia, anemia, trombocitopenia y náuseas. Además, se encontró una relación entre la gravedad de las SRAMs reportadas y el sexo.

CONCLUSIONES: El análisis de reportes de SRAMs en pacientes pediátricos tratados bajo el protocolo MAS-ALL18 en nuestra unidad de oncología permitió identificar SRAMs frecuentes, asociaciones con medicamentos específicos y variaciones de la gravedad según el sexo. Los hallazgos, respaldados por análisis estadísticos y criterios estandarizados de causalidad, ofrecen evidencia relevante para fortalecer la farmacovigilancia y mejorar la seguridad del tratamiento.

PALABRAS CLAVES: Sistema de Registro de Reacciones Adversas a los Medicamentos, Pediatría, Oncología Clínica, Leucemia Linfocítica, Farmacovigilancia.

Abstract

INTRODUCTION: The systematic reporting of suspected Adverse Drug Reactions (ADRs) is essential for patient safety, as it allows identifying patterns and adopting preventive measures.

OBJECTIVE: Analyze ADRs in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated under the MAS-ALL18 protocol at the New Civil Hospital of Guadalajara

¹ Doctorado en Farmacología, Departamento de Fisiología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdeG).

² Departamento de Farmacobiología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, UdeG.

³ Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara "Juan I. Menchaca".

⁴ Laboratorio de Investigación Farmacológica, Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara "Juan I. Menchaca".

Recibido: 15 de noviembre del 2024

Aceptado: 09 septiembre 2025

Correspondencia

Monzerrat Pardo Zepeda
mpardoz@hcg.gob.mx

Este artículo debe citarse como: Garzón Lamarque JA, Escalante Navarro CD, Becerra Ruiz AB, Sánchez Zubieta EM, Romero Tejeda, Pardo Zepeda M. Análisis de reportes de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAMs) en pacientes pediátricos: Estudio observacional en una unidad de oncología. Acta Pediatr Méx 2026; 47: e3049.

"Dr. Juan I. Menchaca," to characterize ADRs reports. Evaluate associations between specific drugs and ADRs. Analyze associations between severity and gender, and determine causality using standardized criteria.

MATERIALS AND METHODS: The present study adopted an observational, retrospective, and analytical approach, drawing upon reports of ADRs. The techniques employed in this study encompassed descriptive and bivariate analyses. The collection and analysis of the reports was conducted through the utilization of the hospital's designated reporting system.

RESULTS: A total of 149 patients were included. 602 ADRs were reported, which gives an average of 4 ADRs per patient. The most frequent reactions were febrile neutropenia, mucositis, vomiting, leucopenia, anemia, thrombocytopenia and nausea. In addition, a correlation was identified between the severity of the reported ADRs and the subject's sex.

CONCLUSIONS: The analysis of ADRs reports in paediatric patients treated under the MAS-ALL18 protocol in our oncology unit allowed the following to be identified: frequent ADRs, associations with specific drugs, and variations in severity according to gender. The findings, supported by statistical analysis and standardized causality criteria, provide relevant evidence to strengthen pharmacovigilance and improve treatment safety.

KEYWORDS: Adverse Drug Reaction Reporting Systems, Pediatrics, Oncology Service, Lymphoid Leukemia, Pharmacovigilance.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos, según la OMS, son respuestas perjudiciales no intencionales que ocurren con las dosis normales usadas en humanos para tratamiento, profilaxis o diagnóstico. En México, la NOM-220-SSA1-2016 adopta un término similar, "Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento" (SRAM), que abarca cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada después de administrar medicamentos¹. Aunque el reporte de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAMs) es una herramienta crucial para la seguridad del paciente y ha aumentado considerablemente desde la creación de COFEPRIS, existe un desafío importante, puesto que, muchos reportes carecen de la calidad necesaria por información insuficiente, a pesar de ser una

actividad obligatoria según la normativa. El reto actual radica en mantener un equilibrio entre el volumen de notificaciones y su calidad^{2,3,4}.

La NOM-220 establece dos parámetros principales para evaluar los reportes de SRAMs: la gravedad (clasificada en leve, moderada y severa), que se refiere al grado o nivel de intensidad de los síntomas o efectos que presenta el paciente, y el grado de información (desde grado 0 hasta 3), que evalúa la calidad y cantidad de datos disponibles sobre el evento adverso para determinar la validez y utilidad de una notificación¹. Complementariamente, el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), desarrollado por el *National Cancer Institute* (NCI), proporciona un sistema estandarizado que clasifica los eventos adversos en categorías de órganos y sistemas (*System Organ Class*)^{5,6}.

Tradicionalmente, el procedimiento para calcular la probabilidad de un efecto adverso causado por un fármaco se basa en la escala de probabilidad de reacciones adversas a medicamentos, también denominada escala o algoritmo de Naranjo **cuadro 1**, establecida con el propósito de estandarizar la evaluación de la causa de todas las reacciones adversas a los medicamentos. Incluye 10 interrogantes que se contestan con Sí, No o No sé, cada respuesta tiene un puntaje asignado que puede ser -1,0, +1 o +2, dependiendo de la pregunta y la respuesta⁴.

Los protocolos internacionales de tratamiento para leucemia linfoblástica aguda (LLA), aunque efectivos en países desarrollados, han tenido resultados limitados en México⁶. Como respuesta, el Hospital Civil Nuevo de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCNGJIM), junto con el St. Jude Children's Research Hospital, implementaron el protocolo MAS-ALL18, diseñado para aumentar la calidad de la atención aplicado al contexto local y los recursos disponibles. Dicho

protocolo, utiliza una caracterización clínica y biológica de la enfermedad para categorizar a los pacientes en grupos de riesgo (favorable, intermedio y alto) y diseñar un brazo terapéutico único por cada grupo.

El protocolo incluye cinco fases de tratamiento, **(figura 1)**, dependiendo de la respuesta terapéutica y las características clínicas de los pacientes se asignan grupos de riesgo. A lo largo de este, también se emplean medicamentos para tratar complicaciones derivadas del mismo, como diuréticos, antimicrobianos, inhibidores de la bomba de protones y analgésicos, lo cual genera mayor cantidad de efectos adversos. Debido a esta polifarmacia, las SRAMs en estos pacientes son frecuentes, haciendo esencial la farmacovigilancia.^{7,8}

El objetivo del presente trabajo es analizar los datos de reportes de SRAMs obtenidas durante cualquier fase del tratamiento de LLA en pacientes pediátricos que reciben esquema basado en el protocolo MAS-ALL18 y son atendidos en el servicio de hematología oncología pediátrica del HCNGJIM, con el fin de caracterizar los reportes de SRAMs, evaluar asociaciones entre medicamentos específicos y reacciones adversas, analizar asociaciones entre gravedad y sexo, y determinar la causalidad mediante criterios estandarizados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y analítico, basado en reportes de SRAMs. Se realizaron análisis descriptivos y bivariados para identificar asociaciones entre las variables de interés.

A partir de los reportes de SRAMs obtenidos mediante farmacovigilancia pasiva, se determinó su prevalencia en pacientes con diagnóstico de LLA que ingresaron al servicio de hematología oncología pediátrica del HCNGJIM durante el periodo comprendido de septiembre de 2021

Cuadro 1. Algoritmo de Naranjo

Es una herramienta para evaluar la causalidad de reacciones adversas a medicamentos mediante un cuestionario desarrollado en 1981. Las respuestas generan una puntuación que clasifica la relación causal en cuatro categorías:

- Definitiva (≥ 9 puntos): Indica que el evento adverso tiene una relación temporal clara con la administración del medicamento y no puede explicarse por otras causas. Además, la suspensión del medicamento confirma la causalidad.
- Probable (5-8 puntos): Sugiere que el evento adverso tiene una secuencia temporal razonable y es difícilmente atribuible a otras causas. La suspensión del medicamento mejora la condición del paciente, lo que refuerza la relación causal.
- Posible (1-4 puntos): Indica que el evento adverso tiene una relación temporal válida con el medicamento, pero también podría deberse a otras causas. En este caso, no hay información suficiente sobre la suspensión del medicamento para confirmar la causalidad.
- Dudoso (0 puntos): La relación causal entre el evento adverso y el medicamento es improbable y podría explicarse por la evolución natural de la enfermedad u otras patologías.

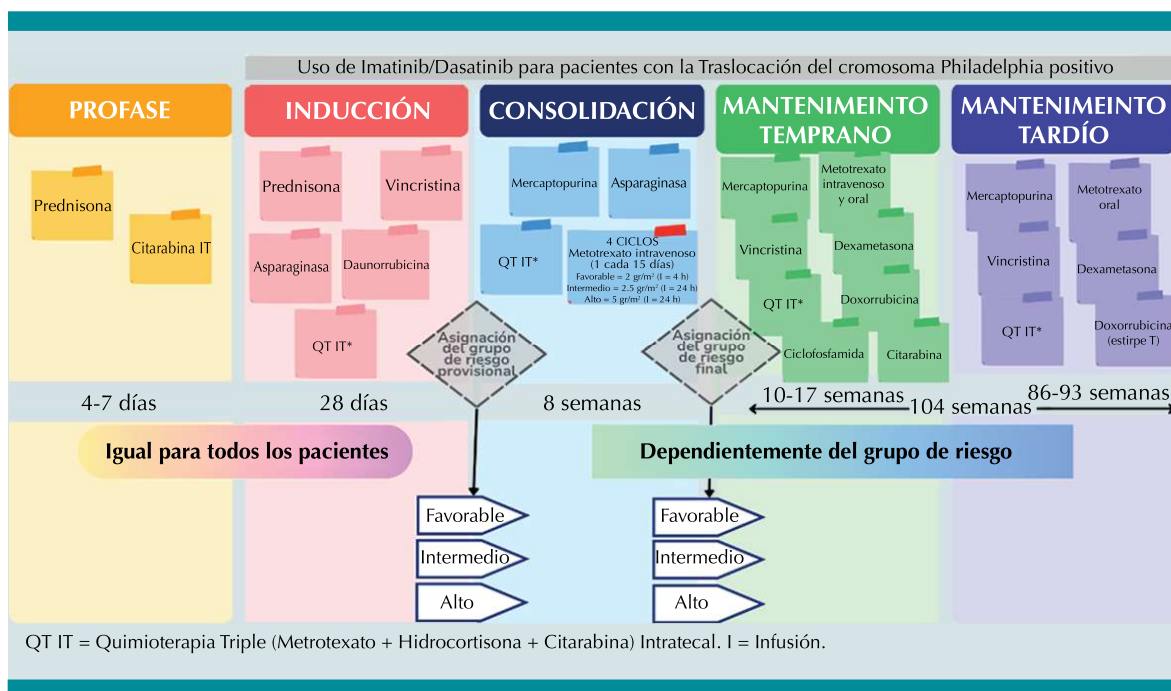


Figura 1. Etapas del protocolo MAS-ALL18 y fármacos administrados en cada una de ellas.

a septiembre de 2024 y que recibieron un esquema de tratamiento basado en el protocolo MAS-ALL18.

El proyecto de investigación fue revisado y aprobado por los Comités de Ética, Investigación y Bioseguridad del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (informe CI-06323) y del HCNGJIM (número de registro: 0650/23 HCJIM/2023).

A través del sistema de notificación espontánea, se llevó a cabo la comunicación, recopilación, registro, evaluación y validación de reportes de SRAMs mediante el formato de aviso de la unidad de farmacovigilancia del hospital. Este formulario garantiza la confidencialidad del paciente e incluye información relevante del mismo, como sexo, edad, peso, fármaco(s) involucrado(s), dosis diaria, vía de administración, fechas de inicio y fin del tratamiento de cada fármaco, motivo de la prescripción, y fechas de inicio y fin de las reacciones adversas.

Los análisis de grado de información y gravedad fueron basados siguiendo la NOM 220, en sus apartados 8.1.4 y 8.1.6, respectivamente. El grado de información se evaluó de acuerdo con la información disponible obtenida en cuanto a la SRAM, para la gravedad, la clasificación se realizó con base en la información obtenida sobre las manifestaciones clínicas, impacto en las actividades diarias, necesidad de intervención farmacológica y la decisión de suspender el medicamento sospechoso. Siguiendo la norma, se clasificaron en; leves, moderadas y graves o severas.

Durante el proceso de validación, se examina la congruencia y consistencia de la información reportada para asegurar la calidad del dato y la correcta clasificación de la SRAM. También, se documenta el desenlace, gravedad, nivel de información y puntaje del algoritmo de Naranjo, identificando al profesional que realizó la notificación, junto con otras observaciones pertinentes.

El análisis estadístico se realizó con RStudio versión 4.4.1, diferenciando el tratamiento de variables según su naturaleza. Para las variables cualitativas o categóricas, se utilizaron frecuencias absolutas (n) y relativas (porcentajes), mientras que, para las cuantitativas, se emplearon medidas de tendencia central (media) y de dispersión (rangos). La asociación entre variables categóricas se evaluó mediante la prueba de chi-cuadrado (χ^2), complementada con un análisis *post-hoc* de residuos ajustados estandarizados.

Para controlar el error tipo I en las comparaciones múltiples, se aplicó la corrección de Bonferroni, ajustando el nivel de significancia (α) según la fórmula $\alpha' = \alpha/k$, donde k representa el número total de comparaciones realizadas (k=336). Los residuos ajustados se compararon con el valor crítico de Bonferroni ($\pm Z_{1-\alpha'/2}$), utilizando el valor crítico de 1.96 para un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$, para determinar las asociaciones estadísticamente significativas. Para buscar asociaciones entre las diferentes variables, solo se dejaron aquellas con frecuencias absolutas mayores o iguales a 5.

RESULTADOS

El estudio incluyó 149 pacientes con diagnóstico de LLA en diferentes etapas del tratamiento, de los cuales 108 presentaron al menos un reporte de SRAMs. La distribución por sexo mostró una ligera predominancia femenina con 77 pacientes (51.68%) mujeres y 72 (48.32%) hombres. Las características demográficas y antropométricas de la población estudiada revelaron una edad media de 7.62 años (rango: 1-18 años). El análisis antropométrico permitió estimar el Z-score de peso para la edad según los estándares de crecimiento de la OMS, con base en estos datos, se calculó un Z-score de 0.36 para las mujeres y 0.19 para los hombres.

Se identificaron 86 tipos diferentes de SRAMs, distribuidas en 16 de los 26 grupos estable-

cidos en la CTCAE, mostrando una marcada predominancia de los trastornos de la sangre y del sistema linfático, y gastrointestinales que en conjunto representaron el 48.33% del total de reportes (**cuadro 2**).

Las SRAMs más frecuentemente reportadas fueron neutropenia febril, mucositis, vómito, leucopenia, anemia, trombocitopenia y náuseas, constituyendo el 56.48% de los 602 reportes obtenidos. Metotrexato fue el fármaco mayormente asociado a la aparición de SRAMs (**figura 2**). En cuanto a la gravedad, la mayoría de las SRAMs fueron de tipo moderado o severo. Se encontró una diferencia significativa entre la gravedad de las reacciones y el sexo de los pacientes, con un valor de p de 0.005 para las reacciones moderadas y de 0.007 para las severas (**figura 3**). La evaluación por grado de información mostró predominancia de eventos grado 1 con 550 reportes (**figura 4**). La causalidad, evaluada mediante el algoritmo de Naranjo, reveló que la mayoría de las SRAMs fueron clasificadas como probables (56.65%), seguidas por las posibles (42.03%), mientras que las reacciones definitivas e improbables representaron una proporción minoritaria (0.99% y 0.33%, respectivamente).

El análisis de asociación entre variables, en el cual se consideraron significativas aquellas combinaciones con residuos estandarizados mayores a 3.73 (correspondientes a $p < 0.001$), reveló asociaciones entre vancomicina y *rash* cutáneo (residuo = 9.30), vincristina y neuropatía (residuo = 4.89), quimioterapia triple intratecal (metotrexato, citarabina e hidrocortisona) y náuseas (residuo = 5.41), y L-asparaginasa y edema (residuo = 4.33).

DISCUSIÓN

El 72.48% de los pacientes presentaron al menos una SRAM, siendo común que un mismo paciente experimente múltiples reacciones adversas durante el tratamiento. La información disponi-

Cuadro 2. Reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (continúa en la siguiente página)

Clasificación CTCAE	SRAM	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	142	23.59
	Leucopenia	34	5.65
	Anemia	33	5.48
	Trombocitopenia	30	4.98
	Toxicidad hematológica	13	2.16
	Neutropenia	11	1.83
	Linfopenia	10	1.66
	Pancitopenia	7	1.16
	Petequias	4	0.66
	Trombocitosis	2	0.33
	Leucocitosis	2	0.33
	Linfocitosis	2	0.33
	Mielotoxicidad	1	0.17
	Subtotal	291	48.33
Desordenes gastrointestinales	Mucositis	41	6.81
	Vómito	34	5.65
	Náuseas	26	4.32
	Diarrea	17	2.82
	Colitis neutropénica	11	1.83
	Dolor abdominal	9	1.50
	Pancreatitis aguda	4	0.66
	Pérdida del apetito	3	0.50
	Estreñimiento	3	0.50
	Odinofagia	3	0.50
	Íleo	1	0.17
	Epigastralgia	1	0.17
	Meteorismo	1	0.17
	Distensión abdominal	1	0.17
	Úlcera oral	1	0.17
	Úlcera gástrica	1	0.17
	Disfagia	1	0.17
	Fisura anal	1	0.17
	Subtotal	159	26.41

Cuadro 2. Reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (continúa en la siguiente página)

Clasificación CTCAE	SRAM	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Desordenes generales	Fiebre	24	3.99
	Astenia	3	0.50
	Dolor de miembros inferiores	3	0.50
	Espasmos musculares	1	0.17
	Irritación	1	0.17
	Palidez	1	0.17
	Inflamación de mandíbula	1	0.17
	Subtotal	34	5.65
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rash (erupción cutánea)	9	1.50
	Edema	8	1.33
	Eritema	5	0.83
	Escocedura	3	0.50
	Prurito	3	0.50
	Urticaria	2	0.33
	Absceso cutáneo	1	0.17
	Hiperhidrosis	1	0.17
	Habones	1	0.17
	Toxicodermia	1	0.17
	Subtotal	34	5.65
Desordenes del sistema inmunológico	Cuadro alérgico	7	1.16
	Choque anafiláctico (Anafilaxia)	5	0.83
	Garganta cerrada	3	0.50
	Subtotal	15	2.49
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	7	1.16
	Neuropatía	6	1.00
	Convulsiones	3	0.50
	Síncope	1	0.17
	Somnolencia	1	0.17
	Encefalopatía toxica	1	0.17
	Subtotal	19	3.16
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	5	0.83
	Rinorrea hialina	3	0.50
	Disnea	1	0.17
	Pansinusitis	1	0.17
	Subtotal	10	1.66

Cuadro 2. Reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos

Clasificación CTCAE	SRAM	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hiperfosfatemia	3	0.50
	Hiponatremia	2	0.33
	Hipocalcemia	2	0.33
	Acidosis metabólica	2	0.33
	Hipoalbuminemia	2	0.33
	Hipomagnesemia	1	0.17
	Hipermagnesemia	1	0.17
	Subtotal	13	2.16
Trastornos renales y urinarios	Lesión renal aguda	3	0.50
	Hematuria	1	0.17
	Disuria	1	0.17
	Subtotal	5	0.83
Desordenes hepatobiliares	Hepatotoxicidad	1	0.17
	Insuficiencia hepática	1	0.17
	Subtotal	2	0.33
Desordenes cardiacos	Taquicardia	1	0.17
	Extrasístoles	1	0.17
	Choque cardiogénico	1	0.17
	Subtotal	3	0.50
Lesiones e intoxicaciones	Quemadura	1	0.17
	Subtotal	1	0.17
Trastornos vasculares	Hipotensión	4	0.66
	Enrojecimiento	1	0.17
	Subtotal	5	0.83
Error de medicación	Error de medicación	2	0.33
	Subtotal	2	0.33
Infecciones e infestaciones	Herpes zóster	2	0.33
	Diarrea disintérica	1	0.17
	Subtotal	3	0.50
Eventos musculoesqueléticos	Dolor muscular (mialgia)	3	0.50
	Dolor de glúteo	2	0.33
	Dolor en la espalda	1	0.17
	Subtotal	6	1
	Total	602	100

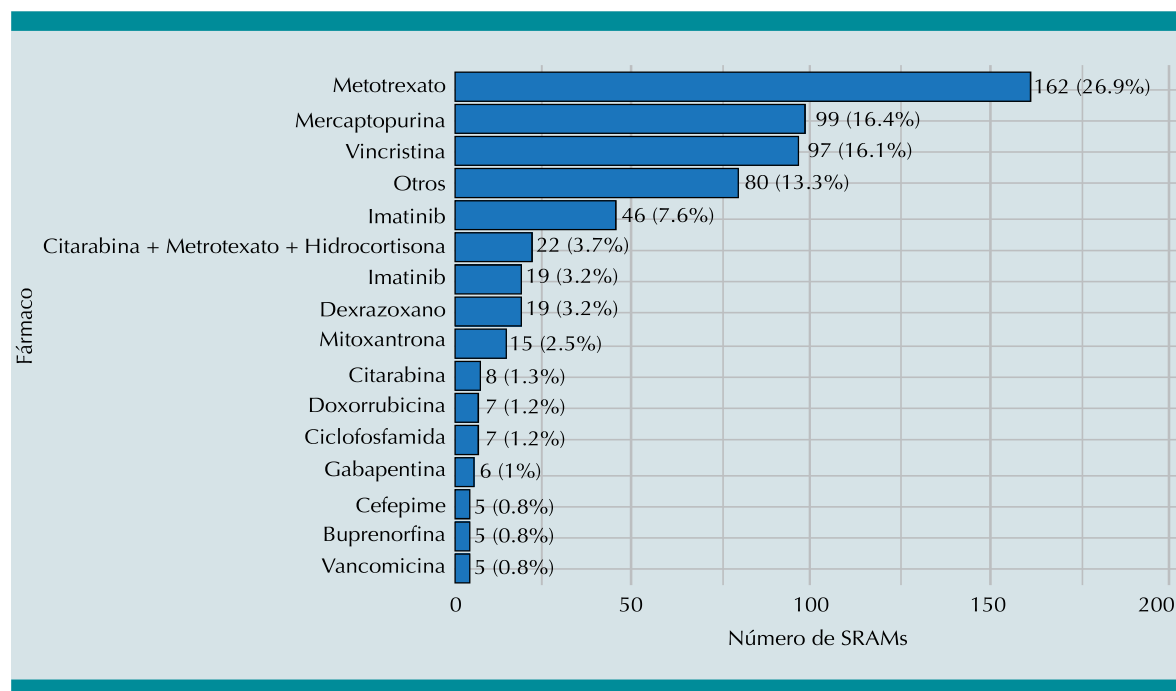


Figura 2. Principales fármacos responsables de sospechas de reacciones adversas a medicamentos en pacientes.

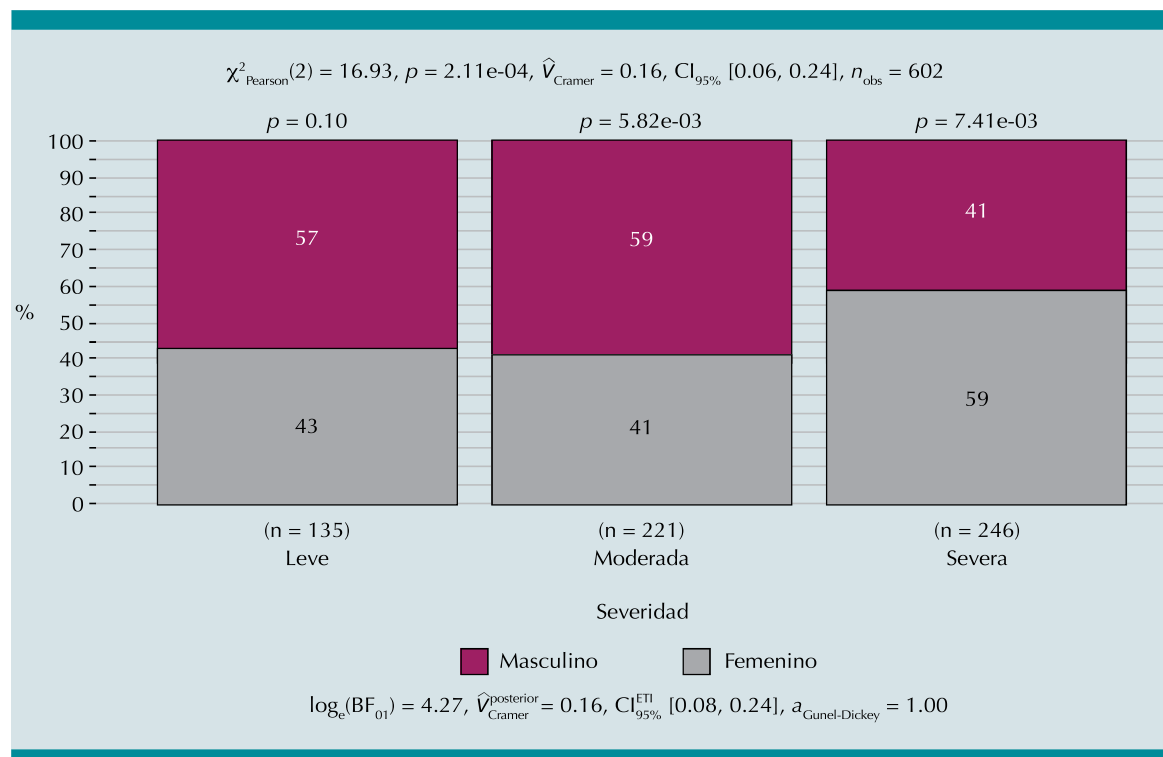


Figura 3. Comparación entre sexo y gravedad de la sospecha de reacción adversa a medicamento reportada en pacientes.

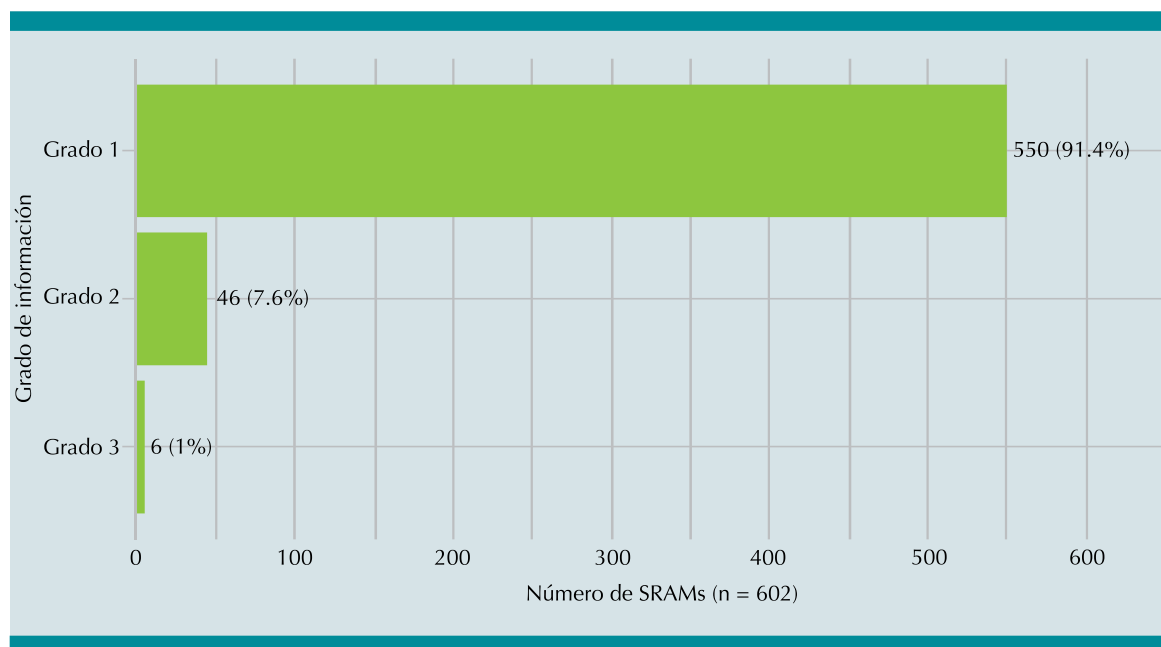


Figura 4. Grado de información en reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

ble fue predominantemente de grado I, limitando la evaluación completa de estos eventos.

Se documentaron 602 reportes, con un promedio de 4 por paciente. La distribución por sexo mostró una ligera predominancia en hombres con 310 reportes (51.5%), mientras que en mujeres se registraron 292 reportes (48.5%), cifras comparables con el estudio realizado en 2021, por Gil Agramonte y colaboradores, en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba, donde obtuvieron como resultado, un promedio de 6.80 eventos por paciente, y cifras similares para los sexos masculino y femenino, respectivamente⁹.

La mielosupresión, principal SRAM reportada, ocasiona una disminución significativa en las células del sistema inmune, lo que consecuentemente incrementa el riesgo de infecciones y episodios febriles, siendo la neutropenia febril la manifestación más representativa de esta toxicidad y la SRAM más reportada en nuestra población¹⁰. Estos resultados concuerdan con otras investigaciones, que identifican al sistema

hemolinfopoyético como el más afectado por quimioterapia. Aproximadamente un 60% de los episodios de neutropenia febril en niños con LLA requieren hospitalización y tratamiento antibiótico empírico, lo que enfatiza la necesidad de vigilancia estrecha y estrategias de prevención, como el uso profiláctico de antimicrobianos y el monitoreo hematológico intensivo¹¹⁻¹³.

Mucositis representó el segundo tipo de SRAM más común, y se ubica en la categoría de desórdenes gastrointestinales de la clasificación del CTCAE, esto apoya lo reportado por Navarro Wike y colaboradores quienes ubican a la mucositis como la reacción secundaria aguda más frecuente en la cavidad oral y tracto gastrointestinal en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia. La mucositis afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes debido al dolor, dificultad para la alimentación y riesgo de infecciones secundarias. La identificación temprana y el manejo con agentes como la pali-fermina han mostrado beneficios en la reducción de su gravedad¹⁴.

Metotrexato fue el medicamento más frecuentemente asociado a los reportes, representando el 26.9 % de todas las SRAMs. Esta elevada frecuencia de eventos asociados es consistente con su uso extensivo en múltiples fases del tratamiento de la LLA y su conocido perfil de toxicidad. Diversos estudios lo han vinculado con desórdenes gastrointestinales, especialmente inflamación de mucosas, y han señalado una relación directa entre su administración y la aparición de mucositis^{15,16}. Además de metotrexato, los principales fármacos asociados con SRAMs fueron, mercaptopurina, vincristina y L-asparaginasa, pilares terapéuticos del protocolo de LLA en nuestra unidad⁷. El estrecho índice terapéutico de estos agentes, combinado con su administración prolongada a altas dosis, explica la alta frecuencia de reacciones adversas observadas, además, los polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo de estos antineoplásicos pueden influir en la susceptibilidad individual a desarrollar efectos adversos¹⁷⁻²⁰.

La asociación estadísticamente significativa entre sexo y gravedad de las reacciones adversas sugiere la influencia de factores fisiológicos y farmacocinéticos en la susceptibilidad a ciertas reacciones adversas. Estudios previos han mostrado que diferencias hormonales y enzimáticas pueden modificar la metabolización de algunos fármacos utilizados en oncología pediátrica¹⁹⁻²⁰. Esto abre la puerta a investigaciones sobre estratificación del riesgo por sexo, ya que las diferencias fisiológicas y farmacocinéticas podrían influir crucialmente en la susceptibilidad a efectos adversos, lo que respalda la necesidad de estudios farmacogenéticos y farmacocinéticos para personalizar terapias oncológicas pediátricas.

El análisis de gravedad mostró predominio de SRAMs graves o severas, seguidas por moderadas y leves respectivamente. Esta distribución es consistente con los patrones típicos de notificación en farmacovigilancia, donde los eventos de

mayor severidad tienen mayor probabilidad de ser documentados. Las reacciones leves como vómito, náuseas, dolor de cabeza, somnolencia y fatiga pueden estar subrepresentadas en los registros, ya que frecuentemente son consideradas manifestaciones esperadas del tratamiento quimioterápico.

En el análisis del grado de información de los reportes, se observa un claro predominio del grado 1, representando aproximadamente el 92% de los casos. Esta prevalencia se explica por la relativa simplicidad en la recopilación de información básica para este nivel. En contraste, la clasificación en grados 2 y 3 requiere datos más específicos sobre la presentación del medicamento, lo cual presenta mayores desafíos en la documentación. La dificultad se acentúa particularmente en reacciones no agudas, como la mielosupresión y mucositis, donde existe un intervalo temporal entre la administración del fármaco y la manifestación de la reacción, este lapso complica la obtención de información crucial como número de lote, laboratorio fabricante y los resultados de una posible readministración, elementos fundamentales para alcanzar grados superiores de información en los reportes. Esto se relaciona con un estudio realizado en 2017 sobre farmacovigilancia en México, donde nos mencionan que existe un alto porcentaje de notificaciones con calidad de la información de grados inferiores, en comparación con los grados de información más altos⁴. **Cuadro 3** Por este motivo, es fundamental promover la capacitación continua del personal para garantizar una recolección precisa de datos en las notificaciones, fortaleciendo así el sistema de farmacovigilancia y permitiendo establecer una correlación confiable entre los medicamentos y sus posibles reacciones adversas.

Las relaciones encontradas entre el uso de ciertos fármacos y la aparición de SRAMs basadas en el análisis de causalidad, concuerdan con la información reportada en las fichas técnicas de

Cuadro 3. Calidad de la Información

La calidad de la información en los reportes de reacciones adversas a medicamentos es fundamental para evaluar adecuadamente la causalidad y el impacto de estos eventos. Se clasifica en cuatro niveles según la cantidad y calidad de los datos aportados:

- Grado 0: Incluye únicamente los datos mínimos necesarios para identificar al paciente, el medicamento sospechoso y el notificador del evento adverso.
- Grado 1: Además de los datos mínimos, incluye información sobre las fechas de inicio y fin del tratamiento con el medicamento sospechoso.
- Grado 2: Agrega información detallada sobre el medicamento, como su nombre genérico y distintivo, la posología, la vía de administración y los antecedentes clínicos del paciente.
- Grado 3: Proporciona evidencia concluyente de la causalidad mediante la re-administración del medicamento y la observación de la recurrencia del evento adverso.

Gravedad de un Reporte de Reacción Adversa

La gravedad de los reportes de reacciones adversas a medicamentos se clasifica según la intensidad del impacto en la salud del paciente y la necesidad de intervención médica:

- Leves: Los síntomas son tolerables y no requieren tratamiento ni la suspensión del medicamento.
- Moderadas: Los síntomas interfieren en las actividades cotidianas del paciente y requieren tratamiento médico, aunque no necesariamente la suspensión del medicamento.
- Severas: Los síntomas representan un riesgo importante para la salud del paciente, requieren tratamiento médico urgente y la suspensión del medicamento.

Estas definiciones son esenciales para comprender, analizar y gestionar los reportes de reacciones adversas de manera adecuada en los contextos clínicos y regulatorios.

estos medicamentos, según lo publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Específicamente, la vancomicina se ha asociado con la manifestación de rash (erupción cutánea), esto, es consistente con estudios que indican una incidencia del 5-10% de reacciones dermatológicas en pacientes pediátricos expuestos a este antibiótico. Asimismo, la neuropatía inducida por vincristina ha sido ampliamente documentada, con estudios que reportan tasas superiores al 30% en pacientes pediátricos, destacando la necesidad de una evaluación neurológica periódica durante el tratamiento²¹⁻²⁴.

En cuanto al algoritmo de Naranjo, el análisis reveló que la clasificación "probable" fue la más frecuente, representando el 56.64% de las SRAMs, seguida por las categorías "posible", "definitiva" e "improbable". Esta predominancia de la clasificación "probable" se atribuye a las limitaciones en la obtención de información específica que el algoritmo requiere para otras categorías, como lo son: niveles del fármaco en sangre, respuesta a placebo y antecedentes de

reacciones previas, información que raramente está disponible. Esta carencia de datos específicos dificulta la clasificación de los casos en las demás categorías del algoritmo²⁵.

Los resultados de esta investigación provienen de un sistema pasivo de farmacovigilancia, caracterizado por recopilar información mediante reportes espontáneos de profesionales de salud, pacientes o familiares, lo que genera un subregistro significativo de eventos adversos. Este método presenta limitaciones críticas: dificultad para distinguir reacciones adversas de los síntomas propios de la enfermedad, subdetección de reacciones nuevas o tardías, dependencia de la voluntad de notificar e imposibilidad de calcular índices precisos de incidencia. A diferencia de un sistema de farmacovigilancia activa, que busca sistemáticamente la recopilación exhaustiva de información, el enfoque pasivo proporciona datos aproximados alejados de la realidad completa de los efectos adversos, comprometiendo la comprensión integral de los riesgos asociados a los medicamentos.

Los hallazgos de esta investigación marcan un hito en la ejecución de una farmacovigilancia proactiva, estableciendo las bases para el desarrollo de estrategias dirigidas a la identificación y prevención de SRAMs. En este sentido, actualmente se ha iniciado con la implementación del servicio de validación de la prescripción médica de todos los pacientes incluidos en el protocolo MAS-ALL18, con el objetivo de reducir los errores de medicación y minimizar la aparición de SRAMs, considerando el reducido personal de la unidad, se ha dado prioridad a los pacientes que reciben fármacos que, de acuerdo con nuestros resultados, presentan una mayor incidencia de SRAMs.

De manera paralela, se está implementando una campaña de concientización dirigida tanto a los pacientes pediátricos como a sus padres, con el fin de incrementar la vigilancia ante la aparición de SRAMs y capacitarlos en la identificación temprana de las reacciones más frecuentemente reportadas en nuestro estudio, de modo que puedan actuar de manera oportuna ante cualquier SRAM.

Como parte de las estrategias de farmacovigilancia, se ha validado un método analítico basado en cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para la monitorización terapéutica de fármacos con un estrecho índice terapéutico empleados en el protocolo MAS-ALL18. En este contexto, metotrexato fue el primer fármaco cuantificado en nuestra unidad, lo que ha permitido la determinación precisa de las concentraciones plasmáticas en pacientes pediátricos en momentos críticos definidos por el protocolo. Esta estrategia ha optimizado la toma de decisiones clínicas, mejorando la seguridad y eficacia del tratamiento, y contribuyendo a la reducción de los períodos de hospitalización de los pacientes.

En conjunto, estas tres estrategias: validación de prescripciones médicas, concientización

y capacitación de pacientes, familias y personal de salud, y monitorización terapéutica de fármacos, marcan el inicio de un sistema de farmacovigilancia estructurado y eficiente. Este modelo se basa en tres pilares fundamentales: el seguimiento integral del paciente, la documentación detallada de las SRAMs y la monitorización sistemática de fármacos³. La implementación de estas acciones contribuirá significativamente a la seguridad y eficacia de los tratamientos dentro del protocolo MAS-ALL18.

CONCLUSIÓN

El análisis de reportes de SRAMs en pacientes pediátricos tratados bajo el protocolo MAS-ALL18 en nuestra unidad de oncología permitió caracterizar las principales SRAMs, identificar asociaciones relevantes con medicamentos específicos y evidenciar posibles diferencias según el sexo y la gravedad de las SRAMs reportadas.

Los hallazgos muestran información valiosa sobre los riesgos específicos asociados a este protocolo. Además, la aplicación de criterios estandarizados de causalidad aportó solidez a la evaluación clínica, proporcionando evidencia útil para optimizar la vigilancia, prevención y manejo de reacciones adversas en pacientes pediátricos con LLA. La alta incidencia de reacciones severas y las asociaciones identificadas entre medicamentos y efectos adversos refuerzan la importancia de una vigilancia farmacológica proactiva y estrategias de prevención para mejorar la seguridad del tratamiento.

Dado el impacto significativo de estos eventos en la calidad de vida y evolución clínica, futuras investigaciones deberían enfocarse en desarrollar modelos predictivos para identificar pacientes de alto riesgo e implementar estrategias personalizadas de reducción de toxicidad. Los hallazgos, consistentes con la literatura existente, subrayan la importancia de una farmacovigilancia robusta y personalizada para optimizar la seguridad y

efectividad de tratamientos oncológicos pediátricos.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. *Diario Oficial de la Federación*. 2016 Jul 19.
2. Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, Bergman U, Edwards RI, Fernandez AM, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Drug Saf*. 2007; 30(5):367-373.
3. Pal S, Dodoo A, Mantel A, Olsson S. Pharmacovigilance and safety of medicines. In: *The World Medicines Situation 2011* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011. [cited 2025 Jan 31]. <https://www.who.int/publications/item/WHO-EMP-MIE-2011-2.4>.
4. Guardado MA, Bermúdez IB, Reyes I, Flores JA, Argelia M. Farmacovigilancia en México. *Rev Cubana Farm*. 2017;51(2).
5. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. [Internet]. 2017 Nov 27. [cited 2025 Jan 31]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
6. Instituto Nacional de Salud Pública. Leucemia infantil. *Síntesis sobre políticas de salud* [Internet]. Cuernavaca (México): INSP; 2019 [citado 2025 Feb 12]. https://www.insp.mx/assets/documents/webinars/2021/CISP_Leucemia.pdf
7. Romo HA, González P, Friedrich P, Covarrubias D, García LD, Portillo CS, et al. Evaluation of early treatment response utilizing the MAS-ALL18 adapted management guideline in four "Mexico in Alliance with St. Jude" (MAS) member hospitals. *Blood*. 2021; 138:1210-1212.
8. Ponte ML, Ragusa M, Armenteros C, Wachs A. Relevancia de la farmacovigilancia hospitalaria en la práctica médica actual. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(1):35-38.
9. Gil M, YeralB, González A. Eventos adversos a medicamentos durante el tratamiento de inducción de la leucemia linfocítica aguda en niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2021;37(3): e1445.
10. Ness KK, Armenian SH, Kadan N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: General overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(2):185-197.
11. Lau PM, Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: Do they matter to you? *Support Care Cancer*. 2004; 12:626-633.
12. León YL, Céspedes MC, Vinent AM. Neutropenia inducida por citostáticos en oncología. *MEDISAN*. 2017;21(11): 3163:3171.
13. Schmiegelow K, Müller K, Mogensen SS, Mogensen PR, Wolthers BO, Stoltze UK, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Res*. 2017;6(444) 1:14.
14. Navarro PI, Leiva CA, Donoso F. Mucositis Oral: Actualización en el diagnóstico, prevención y tratamiento. *Int J Odontostomatol*. 2021;15(1):263-270.
15. Van der Beek JN, Oosterom N, Pieters R, de Jonge R, van den Heuvel-Eibrink MM, Heil SG. The effect of leucovorin rescue therapy on methotrexate-induced oral mucositis in the treatment of paediatric ALL: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 142:1-8.
16. Yildirim UM, Tekkesin F, Koc BS, Aydogdu S, Asarcikli F, Kilic SC. Acute complications observed during intensive chemotherapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: Single-center experience. *North Clin Istanbul*. 2023;10(4):458-469.
17. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, VandeCastele N, Kozuch PL, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;17(9):1718-1723.
18. Hider SL, Bruce IN, Thomson W. The pharmacogenetics of methotrexate. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Oct;46(10):1520-1524.
19. Zaruma F, Lares I, Lima A, Reyes A, Loera V, Sosa M, et al. Genetic polymorphisms associated to folate transport as predictors of increased risk for acute lymphoblastic leukemia in Mexican children. *Front Pharmacol*. 2016 Aug; 7:238.
20. Huang Z, Tong HF, Li Y, QianJC, Wang JX, Wang Z, et al. Effect of the polymorphism of folylpolyglutamate synthetase on treatment of high-dose methotrexate in pediatric patients with acute lymphocytic leukemia. *Med Sci Monit*. 2016 Dec 17; 22:4967-4971.
21. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Vincristina. *Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA*. [Internet]. 2024 Aug. [cited 2025 Jan 31]. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62378/FichaTecnica_62378.html
22. Castro MA, Narváez KJ. Reacciones adversas medicamentosas por metotrexato intratecal en niños con leucemia linfocítica aguda, consulta externa, sala de hemato-oncología del hospital infantil Manuel de Jesús Rivera, Distrito V Managua agosto-diciembre 2011 [tesis]. *Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua*. Managua. 2012.
23. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica L-Asparaginasa. *Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA*. [Internet]. 2022 Mar. [cited 2025 Jan 31]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/86063/FichaTecnica_86063.html
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Vancomicina. *Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA*. [Internet]. 2024 Ago. [cited 2025 Feb 12]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85651/FT_85651.html
25. Hernández N. Sistema de farmacovigilancia activa realizada por un químico farmacéutico en pacientes hemato-oncológicos hospitalizados en el servicio de medicina del hospital del Salvador [tesis]. *Universidad Andrés Bello*. Santiago. 2023 May 02.