



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

**FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE TOXICIDAD ASOCIADA A
ALTAS DOSIS DE METOTREXATE EN UNA COHORTE DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
ASTRID ZOE LOPEZ VALDEZ**

**DRA ROCIO CÁRDENAS CARDOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DRA LILIANA VELASCO HIDALGO
TUTOR**

**LIC EN NUT ALDA DANIELA GARCÍA GUZMÁN
COTUTOR**

**DR OSCAR ALBERTO PEREZ GONZALEZ
ASESOR METODOLÓGICO**

CIUDAD DE MÉXICO, 2025.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

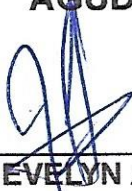
DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE TOXICIDAD ASOCIADA A
ALTAS DOSIS DE METOTREXATE EN UNA COHORTE DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA**



**DRA. NANCY EVELYN AGUILAR GÓMEZ
ENCARGADA DE LA SUBDIRECCIÓN DE
PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA**



**DRA. CECILIA EUGENIA LOPEZ ANDRADE
JEFA DEL DEPTO. DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDÓS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
TUTOR DE TESIS**



**DR OSCAR ALBERTO PEREZ GONZALEZ
ASESOR METODOLÓGICO**

Tabla de contenido

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES	3
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	4
QUIMIOTERAPIA	5
METOTREXATE	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVO GENERAL	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
HIPÓTESIS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
POBLACIÓN OBJETIVO	13
POBLACIÓN ELEGIBLE	13
DISEÑO DEL ESTUDIO	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	14
VARIABLES	14
METODOLOGÍA	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
TAMAÑO DE LA MUESTRA	15
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	15
ESTADÍSTICA INFERENCIAL	15
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	15
HUMANOS:	15
MATERIALES:	16
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIÓN	20
CONFLICTO DE INTERESES	20
CRONOGRAMA	21
PRESUPUESTO	22
BIBLIOGRAFÍA	23

RESUMEN

Antecedentes: Las leucemias en la infancia representan el principal cáncer infantil a nivel nacional y mundial. El pronóstico de la enfermedad depende de distintos factores como recuento de leucocitos inicial y la edad del diagnóstico. Con el tratamiento multimodal la supervivencia de los niños con leucemia ha mejorado dramáticamente en los últimos 40 años y ha pasado de ser menor del 30% a más de 90% en algunos centros, sin embargo, en México se presenta una tasa de mortalidad del 1.8 por 100 mil habitantes menores de 19 años de edad. El metotrexate tiene una alta efectividad para tratar la leucemia linfoblástica aguda; a la fecha se reporta que produce remisión en 90% de los pacientes tratados; sin embargo se cuentan tanto con factores de riesgo genéticos, dentro de los cuales la raza hispana los cuales se ha observado presentan un riesgo incrementado para la presencia de toxicidad, lo cual puede influir negativamente en el pronóstico y/o morbi-mortalidad de los pacientes.

Planteamiento del problema: Durante la fase de consolidación, el metotrexate se emplea a dosis altas que van de 1 a 5 gramos por metro cuadrado dependiendo del protocolo empleado; este puede causar distintos eventos adversos frecuentes, siendo su grado de severidad distinto para cada paciente, llegando a impactar en los días de estancia hospitalaria, uso de tratamiento de sostén y agregando comorbilidades en el paciente, siendo el desenlace más grave la muerte.

Justificación: El impacto de este estudio es conocer la incidencia de presentación de efectos adversos en una cohorte de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda, de esta forma, detectar de manera temprana las probables complicaciones y toxicidades presentadas, teniendo una intervención oportuna interdisciplinaria ante estos casos.

Objetivo: Determinar la frecuencia de presentación de toxicidad secundaria a uso de metotrexate a altas dosis en una cohorte de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda. Analizar su asociación con el tiempo de depuración del metotrexate, número de exposiciones al fármaco; y a su vez establecer los grados de toxicidad, así como perfil de los pacientes, e incidencia de mortalidad.

Tipo de estudio: Estudio observacional, prospectivo, analítico, y longitudinal.

Resultados: En un estudio con 22 niños y adolescentes (mediana de edad: 10 años; rango intercuartílico: 8-13 años), la mayoría entre 5 y 14 años (90.9%), se analizó la toxicidad asociada al uso de metotrexato en altas dosis para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda. Predominaron casos de linaje B (81.8%) y pacientes clasificados como alto riesgo (54.5%). El 86.4% presentó efectos adversos, principalmente gastrointestinales (54.4%), seguidos de hematológicos (27.3%) y renales (4.5%). La mayoría fueron leves (grado I: 50%), aunque también se registraron casos graves (grados III y IV: 13.6% cada uno). El tiempo promedio de depuración del fármaco fue de 6 días, sin diferencias significativas entre quienes lo eliminaron antes o después de este plazo ($p=0.227$). Tampoco se observó relación entre la toxicidad y el sexo de los pacientes ($p=0.429$) o el número de exposiciones al tratamiento (mediana: 2 aplicaciones; $p=0.421$). Estos hallazgos sugieren que, aunque los efectos secundarios son frecuentes, factores como el género, la velocidad de depuración o la cantidad de dosis administradas no determinaron su aparición en este grupo.

Conclusión: Los resultados destacan la influencia de factores étnicos y sociodemográficos en la toxicidad del metotrexato en poblaciones hispanas, donde la alta incidencia de efectos adversos podría explicarse por vulnerabilidades multifacéticas, como variantes genéticas o diferencias en el acceso a protocolos clínicos y soporte social. Si bien las limitaciones en el tamaño de la muestra, impidieron confirmar asociaciones como la relación tiempo de depuración-toxicidad, refuerzan la urgencia de estudios colaborativos que exploren a profundidad la farmacocinética del fármaco y la efectividad de intervenciones de soporte en estos grupos.

INTRODUCCIÓN

El cáncer, patología de naturaleza multifactorial, surge de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Aunque su incidencia en niños es menor, representa una de las principales causas de mortalidad infantil, siendo en México, el segundo lugar de mortalidad en menores de 19 años, precedido solo por accidentes. Entre las neoplasias pediátricas, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) destaca por su prevalencia. Su tratamiento, basado en protocolos de quimioterapia multimodal, ha elevado la supervivencia a más del 90% en centros especializados, siendo el metotrexate (MTX) un fármaco clave en la fase de consolidación, no obstante, su administración en dosis altas ($1-5 \text{ g/m}^2$) conlleva un perfil de toxicidad significativo, afectando sistemas gastrointestinal, hematológico, hepático y renal. Estas complicaciones no solo comprometen la calidad de vida, sino que prolongan la hospitalización, incrementan costos y, en situaciones extremas, pueden ser letales. A pesar de las estrategias de soporte —como hidratación intensiva y rescate con ácido folínico—, factores individuales como polimorfismos genéticos, estado nutricional y adherencia terapéutica modulan la gravedad de los efectos adversos.

Este estudio busca determinar la frecuencia de toxicidad aguda secundaria a MTX en una cohorte de pacientes pediátricos con LLA del Instituto Nacional de Pediatría de México, analizando su asociación con variables como género, tiempo de depuración del fármaco y número de exposiciones. Los resultados pretenden optimizar el manejo clínico mediante la identificación temprana de riesgos, contribuyendo a reducir complicaciones y mejorar los desenlaces en este grupo vulnerable.

ANTECEDENTES

El cáncer es una patología de naturaleza multifactorial, originada por la combinación de elementos genéticos y ambientales, los cuales están vinculados a entre el 98% y 99% a todos los casos de cáncer, así como a un 85-96% de los diagnosticados durante la etapa pediátrica (1). Aunque el cáncer en niños no es común, se posiciona como una de las principales causas de mortalidad infantil, registrando una tasa anual de 240 casos por millón en menores de 4 años, con un segundo incremento notable entre los 15 y 19 años, alcanzando 220 casos por millón anuales (2). En Estados Unidos, para el año 2023, se proyectaba que 15190 individuos entre 0 y 19 años serían diagnosticados con esta enfermedad, de los cuales aproximadamente el 10% fallecieron. En México este padecimiento ocupa el segundo lugar como causa de muerte en este grupo de edad, precedido únicamente por los accidentes (3).

Las leucemias en la infancia constituyen aproximadamente el 27% de todos los casos de cáncer en Estados Unidos, el 30% en países como Irlanda y Francia, el 35% en China y el 33% en Alemania (4). En pacientes pediátricos, alrededor del 40% de las neoplasias se manifiestan antes de los 4 años. Este fenómeno está influenciado tanto por factores de riesgo ambientales como intrínsecos, así como por los periodos clave del desarrollo, que incluyen las etapas preconcepcional y concepcional (células germinales), transplacentaria (feto) y postnatal (recién nacido y etapa pediátrica). La aparición del cáncer dependerá de la exposición a agentes carcinógenos durante cualquiera de estas fases del desarrollo.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La leucemia linfoblástica aguda es un tipo de cáncer que afecta a las células madre de la médula ósea, donde se produce una proliferación clonal de una célula linfoide anormal, la cual adquiere la capacidad de autorrenovarse indefinidamente. Dentro de sus subtipos, entre el 80% y 85% corresponde a la estirpe B, mientras que el 15% restante se asocia a la línea T. Según los registros del Seguro Popular, entre 2007 y 2010, la leucemia representó el 50.8% de los casos de cáncer en niños y adolescentes, con una incidencia de 89.5 casos por millón en menores de 18 años entre el 2007 al 2015 (2, 4, 5). Esta enfermedad es más frecuente en niños que en niñas, y su incidencia alcanza un pico entre los 2 y 5 años de edad (3).

Aunque se ha observado una mayor prevalencia en países de altos ingresos, los intentos por vincularla con factores como la contaminación o la exposición a pesticidas no han arrojado asociaciones significativas. Entre los factores prenatales identificados, se ha encontrado una posible relación con el tabaquismo paterno, así como con la exposición materna a pesticidas, herbicidas e insecticidas. También se ha observado una asociación moderada con el consumo elevado de café y refrescos de cola durante el embarazo. Por otro lado, se han identificado factores protectores, como la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, la asistencia a guarderías o el contacto con mascotas, lo cual podría tener un efecto beneficioso (6, 7). Esto último se atribuye a que la leucemia está relacionada con una respuesta inmune alterada, por lo que la exposición temprana a diversos antígenos podría generar un efecto protector (2, 6).

El cuadro clínico está directamente relacionado con el nivel de infiltración de la médula ósea por las células leucémicas y su posible extensión a otros tejidos fuera de la médula. El síntoma más frecuente es la fiebre, que se presenta en el 50 a 60% de los casos. Además, los pacientes pueden experimentar fatiga, somnolencia, dolor óseo y artralgias, los cuales, en algunos casos, pueden ser tan intensos que dificultan la capacidad de caminar, debido a la infiltración de las células leucémicas en huesos o articulaciones. Otros signos y síntomas menos comunes incluyen cefalea, vómitos, dificultad respiratoria, oliguria y anuria. Durante la exploración física, el hallazgo más destacado, derivado del síndrome infiltrativo, es la esplenomegalia, que se observa en el 63% de los casos, y que en el 68% de estos se asocia con hepatomegalia (3).

En relación con los resultados de laboratorio, aunque la pancitopenia es el hallazgo principal, lo más habitual es que la biometría hemática muestre valores dentro de los rangos normales según la edad del paciente. Entre otros hallazgos frecuentes en estos casos se encuentran niveles altos de ácido úrico, producto de un aumento en el catabolismo de las purinas, así como incrementos en los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH). Para confirmar el diagnóstico de leucemia, se realiza un aspirado de médula ósea, donde se analiza la morfología de las células y se detectan los blastos leucémicos. En cuanto a la localización extramedular de la leucemia linfoblástica aguda, las zonas más comunes son el sistema nervioso central (SNC) y los testículos.

El pronóstico de la enfermedad está influenciado por diversos factores, como el recuento inicial de leucocitos y la edad al momento del diagnóstico. Los niños con un recuento inicial de leucocitos superior a 50,000 células por cm^3 tienden a presentar un pronóstico menos favorable. Además, el sexo masculino, así como la raza negra e hispana, suelen asociarse con resultados clínicos menos positivos. Otros aspectos que pueden afectar el curso de la enfermedad incluyen el estado nutricional, el nivel socioeconómico, las condiciones de pobreza y el apego al tratamiento. Aunque la leucemia linfoblástica aguda tiene una tasa de supervivencia elevada, alcanzando hasta el 82% en países con altos ingresos, en México se observa una tasa de mortalidad de 1.8 por cada 100,000 habitantes menores de 19 años (6,8).

QUIMIOTERAPIA

El origen de la quimioterapia se remonta a la década de 1940, cuando se empezaron a emplear diversos compuestos químicos para tratar el cáncer. Entre 1945 y 1960 se registraron los primeros casos de remisión en pacientes con leucemias y linfomas gracias al uso de la mostaza nitrogenada. En 1948 Farber introdujo la aminopterina y más tarde el metotrexate, demostrando su eficacia para inducir la remisión en casos de leucemia infantil. Este hito marcó el inicio de un crecimiento continuo en la investigación y aplicación de la quimioterapia. Durante las décadas de 1970 a 1990, se estableció el enfoque multidisciplinario en el tratamiento del cáncer, integrando la cirugía, la radioterapia y los agentes citostáticos. Con el tiempo, se han sumado nuevas estrategias terapéuticas, como la inmunoterapia y los tratamientos dirigidos a inhibir la neoangiogénesis tumoral (3).

La quimioterapia ejerce su acción principalmente sobre las células que se encuentran en proceso de proliferación. Tras su administración las células tumorales se recuperan en menor medida y su cantidad disminuye progresivamente, a diferencia de las células normales que tienen la capacidad de regenerarse después de la exposición a estos agentes (6). La quimioterapia combinada implica el uso de varios fármacos que al administrarse juntos potencian la destrucción de las células cancerosas dentro de un margen de toxicidad que el paciente puede tolerar. Esta combinación permite abordar un espectro más amplio de resistencias desarrollada por las células neoplásicas, lo que ayuda a prevenir o retrasar la aparición de nuevas resistencias. En términos generales se espera que la quimioterapia elimine alrededor del 99.99% de la carga tumoral, dejando solo un 0.1% de células tumorales residuales. No obstante, existen factores que pueden comprometer el éxito del tratamiento, como el intervalo de tiempo entre cada ciclo, la resistencia a los fármacos citostáticos, la baja sensibilidad de las células que no están en fase de proliferación y las barreras anatómicas que limitan la distribución del fármaco, impidiendo que se alcancen concentraciones terapéuticas adecuadas.

En el ámbito de la quimioterapia antitumoral se emplea una amplia gama de agentes, entre los que destacan los alquilantes, los antimetabolitos, las epipodofilotoxinas, los antibióticos citostáticos, los inhibidores de la mitosis, los interferones y los fármacos dirigidos, entre otros. Los antimetabolitos, en particular, son sustancias que imitan a compuestos intermediarios o cofactores involucrados en las vías de síntesis del ADN y ARN. Su mecanismo de acción se basa en interferir con la producción de ácidos nucleicos o en generar

cadenas de ADN no funcionales. Estos compuestos son especialmente utilizados en el tratamiento de tumores infantiles, siendo el metotrexate uno de los más frecuentemente empleados (3).

Gracias al tratamiento multimodal, la supervivencia de los niños con leucemia ha experimentado un avance significativo en las últimas cuatro décadas, pasando de menos del 30% a superar el 90% en algunos centros especializados. Hoy en día, los protocolos de tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda se basan en el uso de esteroides, antraciclinas, antimetabolitos, antibióticos y alcaloides de la vinca. Además, se incorporan otros fármacos según el riesgo de recaída y el protocolo específico que se esté aplicando.

METOTREXATE

El metotrexate es un fármaco que actúa como antagonista del ácido fólico y se introdujo como agente quimioterapéutico en el año 1948. Su mecanismo de acción principal se basa en interferir con la síntesis del ADN, ya sea generando errores en su formación o deteniendo por completo el proceso de síntesis tanto del ADN como del ARN. Esto es posible porque el metotrexate bloquea la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), así como otras enzimas clave involucradas en la producción de purinas y timidilato. Este medicamento se emplea comúnmente en el tratamiento de enfermedades como la leucemia, el linfoma no Hodgkin y el osteosarcoma. El metotrexate puede administrarse por diferentes vías, como la oral, intravenosa o intratecal (3). Además, se han desarrollado modificaciones de la molécula original que mejoran su eficacia. Por ejemplo, el pralatrexato tiene una mayor capacidad para ingresar a las células, mientras que el raltitrexed actúa principalmente inhibiendo la timidilato sintetasa. También existen compuestos como el lometrexol y el penetrexet, que interfieren en etapas iniciales o avanzadas de la síntesis de purinas (9).

Además, el metotrexate sufre una serie de transformaciones que culminan en la formación de poliglutamatos de metotrexate. Estos compuestos actúan como una forma de almacenamiento intracelular de folatos y sus análogos, lo que incrementa significativamente la capacidad inhibidora del fármaco en sitios adicionales, como la timidilato sintetasa (TS) y las dos enzimas clave en la vía de biosíntesis de purinas. Este proceso también explica por qué el metotrexate se retiene durante períodos prolongados en el organismo, asociándose a sus efectos tóxicos (semanas en los riñones y meses en el hígado) (9).

DOSIS DE METOTREXATE VÍA IV

En general, las dosis intravenosas más usadas de metotrexate son la dosis convencional, dosis intermedia y dosis alta (6, 9).

TIPO	DOSIS	VÍAS	FRECUENCIA
Dosis convencional	15 mg/m ² por 5 días	Intravenosa o intramuscular en bolo	Cada 2 a 3 semanas
Dosis intermedia	50 a 150 mg/m ²	Infusión intravenosa	Cada 2 a 3 semanas
	50 a 150 mg/m ²	Infusión intravenosa rápida	Cada 2 a 3 semanas
	240 mg/m ²	Infusión intravenosa (36 h)	Cada 4 a 7 días
Dosis alta	1 a 12 g/m ²	Infusión intravenosa	

Tras su administración intravenosa, el metotrexate sigue un mecanismo trifásico. La primera fase es una distribución rápida, seguida de una segunda fase que refleja su eliminación renal, con una semivida de dos a tres horas. La tercera fase, que dura entre 8 y 10 horas, corresponde a la desaparición gradual del fármaco, aunque este período puede extenderse en pacientes con insuficiencia renal. Por otro lado, su distribución en cavidades como la pleural o peritoneal es lenta, lo que significa que en casos de expansión de estos espacios (como en ascitis o derrames), el metotrexate puede acumularse y liberarse de manera gradual, actuando como un depósito. Además, aproximadamente el 50% del fármaco se une a proteínas plasmáticas.

El 90% de la dosis de metotrexate se elimina a través de los riñones, principalmente mediante la filtración glomerular y en menor medida por la secreción tubular activa. Debido a esto mantener una adecuada hidratación y alcalinización de la orina favorece significativamente su eliminación renal (9).

El metotrexate es altamente efectivo en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, logrando la remisión en aproximadamente el 90% de los pacientes tratados (6). Su eficacia está relacionada con el transporte del fármaco, especialmente en casos de leucemia linfoblástica aguda híperdiploide, donde la presencia de múltiples copias del cromosoma 21, que contiene el gen MDR1, explica la mayor sensibilidad al metotrexate. Además cuando se administra en dosis altas (más de 1 g/m² cada dos a cuatro semanas), se alcanzan concentraciones citotóxicas en el líquido cefalorraquídeo, lo que ayuda a prevenir la infiltración leucémica en el sistema nervioso central (9). Sin embargo, el éxito del tratamiento depende de diversos factores, como la dieta, el estado nutricional, la composición corporal y el cumplimiento del tratamiento. A pesar de su efectividad, se reporta una tasa de abandono terapéutico que oscila entre el 24% y el 64%, debido a los altos niveles de toxicidad que puede causar a nivel hematológico, hepático y renal (5). Entre las reacciones adversas más comunes, que afectan al 30-80% de los pacientes, destaca la mucositis, con una incidencia del 52%. Se ha observado que los polimorfismos c677t y a1298c del gen MTHFR son predictores de la aparición de mucositis, ya que los pacientes con una actividad reducida de este gen tienen un mayor riesgo de toxicidad (10, 12). Otras reacciones adversas incluyen náuseas, vómitos, malestar abdominal, hipersensibilidad oral, disgeusia, anorexia, pérdida de peso, dispepsia y diarrea (6). Otro de los genes, es el gen SLC19A1 que codifica la proteína transportadora de folato reducido 1 (RFC1), también está relacionado con el retraso en la eliminación del metotrexate. Esta proteína es responsable del transporte activo del fármaco hacia el interior de las células leucémicas (11, 12).

Entre los factores de riesgo asociados con el aumento de los niveles de creatinina sérica se encuentran la raza hispana y un índice de masa corporal (IMC) por debajo del percentil 3 o entre los percentiles 85-95%. Sin embargo, en el caso de un IMC superior al percentil 95, no se ha observado un incremento significativo en los niveles de creatinina, aunque las razones detrás de este fenómeno aún no han sido completamente explicadas. Estos cambios en la creatinina están relacionados con variaciones en los niveles de proteínas plasmáticas, así como con alteraciones en la función renal y/o hepática, lo cual influye en la distribución y toxicidad del fármaco. Otro factor que se ha vinculado con el aumento de la creatinina sérica y el riesgo de un aclaramiento tardío es la edad. Además, se ha observado

que la raza hispana no solo presenta una mayor predisposición a la nefrotoxicidad, sino también a la neurotoxicidad, y se ha asociado con una menor tasa de supervivencia en comparación con otros grupos (13).

TOXICIDAD

La incidencia de los efectos adversos asociados al metotrexate se ha logrado reducir mediante diversas estrategias, como la terapia de rescate con ácido folínico, la hidratación adecuada y la alcalinización de la orina. El ácido folínico, un folato reducido, contrarresta la acción citotóxica del metotrexate a través de varios mecanismos (9):

- a) Inhibición competitiva de la entrada del metotrexate a la célula.
- b) Reducción de la poliglutamación del metotrexate, al competir por la enzima folilpoliglutamato sintetasa (FGPS).
- c) Competencia directa por la dihidrofolato reductasa, lo que desplaza al metotrexate de su sitio de unión.

No obstante, una de las limitaciones del ácido folínico es que debe competir con el metotrexate tanto para ingresar a la célula como para su poliglutamación, lo que reduce su eficacia a concentraciones elevadas de metotrexate. Por esta razón, las pautas de rescate con ácido folínico varían según el protocolo de tratamiento utilizado (9, 14).

En casos graves de toxicidad por metotrexate, se ha empleado la glucarpidasa, una enzima que descompone el metotrexate circulante en dos metabolitos no tóxicos: DAMPA (ácido 4-amino-4-desoxi-N10-metilpteroico) y glutamato.

A su vez se ha propuesto la monitorización de los niveles séricos de metotrexate como parte del manejo terapéutico, con el objetivo de minimizar la toxicidad sin comprometer su efecto antitumoral. Algunos estudios clínicos han demostrado que esta práctica está asociada con una reducción en la toxicidad y, en algunos casos, con una mejora en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, también se ha observado que un uso excesivo o inadecuado de las medidas de rescate puede neutralizar el efecto antitumoral del metotrexate, lo que subraya la importancia de un enfoque equilibrado y personalizado (14).

La gravedad de la toxicidad causada por el metotrexate depende principalmente de la dosis administrada y está influenciada por diversos factores que pueden alterar su absorción, distribución y eliminación. Entre estos factores se incluyen un filtrado glomerular reducido, un estado nutricional deficiente (ya sea por desnutrición u obesidad), interacciones con otros fármacos, la presencia de enfermedad hepática crónica no diagnosticada, entre otros. La toxicidad asociada al metotrexate puede evaluarse utilizando criterios específicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los cuales permiten clasificar y manejar adecuadamente los efectos adversos según su severidad.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA					
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4
Hemoglobina (Hgb)	Valor normal para edad y sexo	>10 g/dL - valor normal	8 - 10 g/dL	6.5 - 7.9 g/dL	<6.5 g/dL

Leucocitos	$\geq 4,000/\text{mm}^3$	3,000 - 3,999/ mm^3	2,000 - 2,999/ mm^3	1,000 - 1,999/ mm^3	$< 1,000/\text{mm}^3$
Neutrófilos	$\geq 2,000/\text{mm}^3$	1,500 - 1,999/ mm^3	1,000 - 1,499/ mm^3	500 - 999/ mm^3	$< 500/\text{mm}^3$
Linfocitos	$\geq 2,000/\text{mm}^3$	800 - 1,999/ mm^3	500 - 799/ mm^3	200 - 499/ mm^3	$< 200/\text{mm}^3$
Plaquetas	$\geq 150,000/\text{mm}^3$	75,000 - 149,999/ mm^3	50,000 - 74,999/ mm^3	25,000 - 49,999/ mm^3	$< 25,000/\text{mm}^3$

Tablas de escala de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud (15).

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL					
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4
Náusea	No	Pérdida de apetito, capaz de comer	Disminución de ingesta oral sin pérdida de peso o deshidratación significativas	Ingesta calórica o de líquidos vía oral inadecuada	Nula ingesta vía oral
Vómito	No	1 episodio en 24 horas	2-5 episodios en 24 horas	6-10 episodios en 24 horas	> 10 episodios en 24 horas
Diarrea	No	Incremento < 4 evacuaciones al día del número base	Incremento 4-6 evacuaciones al día del número base; evacuaciones nocturnas y cólico	Incremento 7-9 evacuaciones al día del número base; incontinencia, cólico intenso	Incremento ≥ 10 evacuaciones al día del número base; hematoquezia
Constipación	No	Síntomas ocasionales o intermitentes; uso ocasional de laxantes, modificación de la dieta, o enemas	Síntomas persistentes aun con el uso regular de laxantes	Síntomas que interfieren con las actividades de la vida diaria	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (obstrucción, megacolon tóxico)
Mucositis / Estomatitis - Cavidad oral Recto / Ano	No	Eritema de la mucosa; dolor muy leve; tolera dieta normal	Úlceras en parches o pseudo - membranas; puede comer	Úlceras o pseudo - membranas que confluyen; sangrado con trauma menor; no puede comer	Necrosis tisular; sangrado espontáneo significativo; consecuencias que ponen en peligro la vida; requieren soporte enteral o parenteral
Íleo (obstrucción funcional del intestino, p. ej. neuroconstipación)	No	Asintomático; hallazgos solamente en radiografía	Con síntomas; función gastrointestinal alterada	Con síntomas; función gastrointestinal severamente alterada	Consecuencias que ponen en riesgo la vida
Colitis infecciosa (p. ej. Clostridium difficile)	No	Asintomático; hallazgos patológicos o radiográficos	Dolor abdominal con moco y/o sangre en la evacuación	Indicación de antibióticos IV o	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (perforación, sangrado, isquemia, necrosis, megacolon tóxico)
Tiflitis (inflamación)	No	Asintomático; sólo hallazgos	Dolor abdominal; moco o sangre en	Dolor abdominal, fiebre, cambio en	Consecuencias que ponen en

cecal)		patológicos o radiológicos	las evacuaciones	los hábitos intestinales con íleo; signos peritoneales.	riesgo la vida (perforación, sangrado, isquemia, necrosis)
Pancreatitis	No	Asintomático; elevación de enzimas y/o hallazgos radiológicos	Con síntomas; indicación de tratamiento médico	Con síntomas; indicación de tratamiento de radiología intervencionista o quirúrgico	Consecuencias que ponen en riesgo la vida (choque, hemorragia, sepsis)

Tablas de escala de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud (15).

TOXICIDAD HEPÁTICA					
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4
Bilirrubina (hiperbilirrubinemia)	No	Elevación ≤ 1.5 veces del límite superior normal	Elevación 1.6 - 3.0 veces del límite superior normal	Elevación 3.1 - 10.0 veces del límite superior normal	Elevación > 10 veces del límite superior normal
Transaminasas (elevación de ALT y/o AST)	No	Elevación ≤ 2.5 veces del límite superior normal	Elevación 2.6 - 5.0 veces del límite superior normal	Elevación 5.1 - 20 veces del límite superior normal	Elevación > 20 veces del límite superior normal
Fosfatasa alcalina	No	Elevación ≤ 2.5 veces del límite superior normal	Elevación 2.6 - 5.0 veces del límite superior normal	Elevación 5.1 - 20 veces del límite superior normal	Elevación > 20 veces del límite superior normal

Tablas de escala de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud (15).

TOXICIDAD RENAL					
Parámetro / Grado de toxicidad	0	1	2	3	4
Creatinina	No	Elevación ≤ 1.5 veces del límite superior normal	Elevación 1.6 - 3.0 veces del límite superior normal	Elevación 3.1 - 6 veces del límite superior normal	Elevación > 6 veces del límite superior normal
Proteinuria	No	1+ ó 0.15 – 1.0 g/24 hrs	2+ to 3+ ó $> 1.0 - 3.5$ g/24 hrs	4+ ó > 3.5 g/24 hrs	Síndrome nefrótico

Tablas de escala de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud (15).

NEFROTOXICIDAD

La nefrotoxicidad asociada al metotrexate tiene una incidencia del 1.8 a 2% y se presenta principalmente a través de dos mecanismos:

- 1) Precipitación en los túbulos renales y formación de cristales: Este mecanismo suele manifestarse inicialmente con un aumento en los niveles de creatinina sérica (más de 1.5 veces el valor basal) y, en casos más graves, puede progresar a necrosis tubular y daño renal. La detección temprana es posible mediante un examen general de orina, donde se pueden observar células epiteliales o cristales de metotrexate.
- 2) Daño tubular directo por radicales de oxígeno: La presencia de radicales libres en el riñón puede causar lesión directa en las células tubulares.

Los principales factores de riesgo para la nefrotoxicidad incluyen el volumen urinario y la acidez de la orina. Por esta razón, se implementan medidas de soporte como la hiperhidratación, el aumento del contenido de sodio en los líquidos y la alcalinización de la orina. Además, se recomienda evitar el uso de medicamentos que puedan interferir con el aclaramiento renal, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), salicilatos, penicilinas, probenecid y gemfibrozil (16).

En casos severos de nefrotoxicidad, se ha utilizado la glucarpidasa (carboxipeptidasa-G2), una enzima que descompone el metotrexate circulante en dos metabolitos no tóxicos: DAMPA (ácido 4-amino-4-desoxi-N10-metilpteroico) y glutamato. Este tratamiento reduce las concentraciones de metotrexate en un 95.6% a 99.6%, con un efecto de rebote mínimo (3). La nefrotoxicidad se considera una de las complicaciones más graves, ya que puede exacerbar o desencadenar otras toxicidades.

Según estudios realizados en la década de 1970, se determinó que los niveles sostenidos de metotrexate superiores a 5-10 μM a las 24 horas, más de 1 μM a las 48 horas y más de 0.1 μM a las 72 horas son predictivos del desarrollo de toxicidad (17). Estos hallazgos resaltan la importancia de la monitorización terapéutica para prevenir complicaciones graves.

La hepatotoxicidad asociada al metotrexate puede manifestarse como una elevación transitoria de las transaminasas (presente en hasta el 60% de los casos) y hiperbilirrubinemia (en el 25% de los casos). Estos efectos pueden ocurrir con cualquier dosis, aunque su severidad y frecuencia son mayores cuando se administran dosis altas de metotrexate. En casos de uso crónico, también puede desarrollarse fibrosis hepática, una complicación más común en tratamientos prolongados (3, 16).

En cuanto a las manifestaciones cutáneas, estas se presentan en aproximadamente el 10% de los casos, caracterizándose por una dermatitis descamativa y eritematosa. Por otro lado, la neurotoxicidad, que ocurre en alrededor del 15% de los pacientes, se manifiesta como una encefalopatía aguda que puede incluir síntomas como crisis convulsivas, hemiparesia, amaurosis (pérdida de visión) y leucoencefalopatía crónica. Cabe destacar que la prevalencia de neurotoxicidad es mayor en pacientes de raza hispanica (3).

OTRAS MEDIDAS DE SOPORTE

HIDRATACIÓN: Los protocolos actuales recomiendan administrar líquidos a una tasa de 2500 a 3500 ml/m²/día, iniciando 24 horas antes de la infusión de metotrexato y continuando durante 24 a 48 horas posteriores a la administración. Es importante considerar que las infusiones de menor duración suelen asociarse con un mayor riesgo de afectación renal, lo que puede resultar en niveles séricos elevados de metotrexato y un aumento en la toxicidad.

ALCALINIZACIÓN DE LA ORINA: El metotrexato y sus metabolitos son poco solubles en medios ácidos. Incrementar el pH de la orina de 6 a 7 aumenta su solubilidad entre 5 y 8 veces, lo que facilita su eliminación y reduce el riesgo de formación de cristales en los túbulos renales. Esta medida es fundamental para prevenir la nefrotoxicidad asociada al tratamiento con metotrexato (9, 16).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años, el tratamiento de los pacientes con leucemia ha evolucionado

significativamente, alcanzando tasas de supervivencia superiores al 90% en algunos centros hospitalarios. Uno de los fármacos más utilizados en este contexto es el metotrexato, que se administra en dosis altas durante la fase de consolidación.

En esta fase, las dosis de metotrexate oscilan entre 1 y 5 gramos por metro cuadrado, según el protocolo clínico aplicado. Sin embargo, su uso en dosis elevadas puede provocar efectos adversos frecuentes (entre el 30% y 80% de los casos), que afectan principalmente el sistema gastrointestinal, hepático, renal y hematológico. La gravedad de estos efectos varía según las características individuales del paciente y, en casos extremos, puede llegar a ser mortal.

Cuando un paciente desarrolla toxicidad por metotrexate, es necesario prolongar su estancia hospitalaria, administrar antibióticos intravenosos y, en situaciones graves, recurrir a tratamiento de sustitución renal. Estas medidas no solo incrementan los costos hospitalarios, sino que también prolongan el tiempo de hospitalización, lo que representa un desafío adicional para el manejo clínico y económico del paciente.

JUSTIFICACIÓN

Dado que el metotrexato es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la leucemia y considerando la alta incidencia de toxicidad reportada en otros centros hospitalarios tras su administración, este estudio busca determinar la incidencia de efectos adversos en una cohorte de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). El objetivo es identificar de manera temprana las posibles complicaciones y toxicidades asociadas al uso de este fármaco, lo que permitirá una intervención oportuna e interdisciplinaria para manejar estos casos de manera efectiva y mejorar los resultados clínicos en los pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de presentación de toxicidad secundaria a uso de metotrexate a altas dosis en una cohorte de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar los diferentes grados de toxicidad por uso de altas dosis de metotrexate presentados en esta cohorte.
2. Analizar la asociación de tiempo de depuración de niveles de metotrexate séricos y la presencia de toxicidad secundaria dentro de esta cohorte.
3. Definir la asociación del género con la presencia de toxicidad secundaria a uso de altas dosis de metotrexate dentro de esta cohorte.
4. Establecer la incidencia de mortalidad secundaria a toxicidad por altas dosis de metotrexate dentro de esta cohorte.
5. Identificar la asociación de presentación de toxicidad por altas dosis de

metotrexate con el número de eventos a la exposición del fármaco.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de presentación de toxicidad secundaria a la administración de altas dosis metotrexate en una cohorte de pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica?

HIPÓTESIS

La administración de altas dosis de metotrexate en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda se asocia a más del 50% de los casos a toxicidad aguda.

El número de exposiciones al metotrexate a altas dosis se asocia directamente a la presentación de toxicidad, así como la gravedad de la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes pediátricos menores de 18 años con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica quienes recibieron altas dosis de metotrexate en alguna fase de su tratamiento.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero del 2022 al 31 de diciembre del 2024.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo, analítico (se analizarán la relación de diferentes factores de riesgo con la presencia de toxicidad), y longitudinal (se analizará a lo largo del tiempo la presencia o no de toxicidad asociada al uso de metotrexate).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de cualquier sexo.
- Pacientes menores de 18 años.
- Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda confirmado por aspirado de médula

- ósea.
- Pacientes que reciban como parte de su tratamiento oncológico metotrexate a altas dosis (5g/m²).
- Firma de consentimiento y/o asentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con falla renal previo a la administración de metotrexate.
- Pacientes con insuficiencia hepática previo a la administración de metotrexate.
- Pacientes que reciban tratamiento concomitante con fármacos que incrementen la toxicidad por metotrexate administrados 48 horas antes de la infusión de metotrexate.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Antecedente de exposición previo a metotrexate.
- Datos incompletos en el expediente clínico.
- Pacientes sin niveles séricos de metotrexate durante su administración y retiro.

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido desde un punto de vista sociocultural (17).	1) Masculino 2) Femenino	Cualitativa dicotómica nominal
Edad	Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana (12).	1) Escolares 2) Adolescentes	Cuantitativa dicotómica ordinal
Tiempo de depuración de Metotrexate	Tiempo que tarda en disminuir la concentración sérica de metotrexate ≤ 0.05	1) ≤ 5 días 2) > 5 días	Cualitativa dicotómica nominal
Grados de toxicidad	Escala de efectos secundarios clasificados por sistemas y grados de gravedad de acuerdo a la OMS (15).	1) Grado 0 2) Grado 1 3) Grado 2 4) Grado 3 5) Grado 4	Cuantitativa politómica ordinal
Mortalidad	Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada (19).	No 1) Si	Cualitativa dicotómica nominal
Número de evento de administración	Número de exposiciones al Metotrexate a altas dosis.	1) ≤ 2 2) > 2	Cuantitativa dicotómica ordinal

METODOLOGÍA

1) Captación de pacientes

- a. De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión se invita a los pacientes a participar en el estudio.

- b. Se solicita la firma de consentimiento y asentimiento informado (el consentimiento informado se les solicitará al padre o padres responsables del paciente o tutor o tutores, dependiendo de las condiciones familiares), se les dará a conocer los beneficios de su participación y se entregará una copia firmada.

2) Evaluación de la presencia de toxicidad por altas dosis de metotrexate.

- a. Se vigilará la evolución del paciente mientras esté hospitalizado, con niveles de metotrexate cada 24 horas hasta tener un nivel menor de $0.05\mu\text{mol/L}$, que es la conducta médica habitual durante el tratamiento con este fármaco.
- b. Se evaluará la presencia de toxicidad renal, hepática, gastrointestinal y hematológica con la toma de creatinina, pruebas de función hepática, biometría hemática y valoración clínica a las 72 horas de administrado el metotrexate y a los 10 días de su infusión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional para pacientes con diagnóstico de cáncer, se reciben anualmente aproximadamente 250 pacientes pediátricos con este diagnóstico y el 35% de estos corresponde a pacientes con leucemia aguda linfoblástica, por lo que se considera que se reciben 75 pacientes de reciente diagnóstico al año.

El tamaño de muestra será a conveniencia y se incluirán a todos los pacientes con leucemia aguda linfoblástica que requieran de tratamiento con metotrexate en el servicio de oncología en el tiempo del estudio.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se utilizarán medidas de frecuencia para describir los resultados obtenidos de presentación de toxicidad dentro de esta cohorte, utilizando pruebas de tendencia central para obtener resultados de media, mediana y moda.

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Se utilizará la prueba de X^2 con prueba exacta de Fisher para determinar la relación de las diferentes variables con la presencia de toxicidad (edad, género y tiempo de depuración de metotrexato) y a su vez se determinará la magnitud del evento analizado con la prueba de riesgo relativo.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

HUMANOS:

- El responsable del estudio será un oncólogo pediatra del servicio de Oncología

MATERIALES:

- Consentimiento y asentimiento informado
- Computadora
- Hoja de recolección de datos

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Se logró captar a 25 pacientes en esta cohorte de estudio, de los cuales 22 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión que marcó el protocolo, siendo eliminados 3 pacientes con diagnóstico de linfoma linfoblástico y 1 por antecedente de exposición previa al estudio al fármaco.

La mediana de la edad fue de 10 años (Q_{25} - Q_{75} = 8-13 años). El grupo de edad que predominó en esta cohorte correspondió al grupo de 5 a 14 años [N=20 (90.9%)], en segundo lugar, se encontró al grupo mayor a 14 años [N=2 (9.1%)], no identificando a ningún paciente menor a 1 año. El paciente más joven fue de 6 años en 2 casos y el de mayor edad de 16 años en 2 casos de igual forma.

El género que predominó fue el femenino [N=12 (54.5%)], mientras en el género masculino se reportaron [N=10 (45.5%)].

De acuerdo con la estirpe de Leucemia Linfoblástica Aguda dentro de la cohorte, se encontró un predominio del linaje B [N=18 (81.8%)] en comparación con el linaje T [N=4 (18.2%)]. Respecto a la estandarización de riesgo, los pacientes con alto riesgo, fue el que predominó dentro de esta cohorte [N=12 (54.5%)], seguido de los pacientes de muy alto riesgo [N=7 (31.8%)] y por último pacientes con riesgo estándar [N=3 (13.6%)], no identificando pacientes con riesgo muy bajo.

TOXICIDAD SECUNDARIA AL USO DE METOTREXATO A ALTAS DOSIS:

La frecuencia de presentación de toxicidad asociada posterior a la administración de altas dosis de metotrexato dentro de esta cohorte se presentó en [N=19 (86.4%)].

En cuanto a los grados de toxicidad según la escala de la OMS, el grado I fue la

presentación clínica predominante [N=11 (50.0%)], seguido del grado III y grado IV con [N=3 (13.6%), respectivamente], identificando al grado 2 en último lugar [N=2 (9.1%)]. De igual forma, se identificó que el tipo de toxicidad presentado dentro de esta cohorte más común corresponde a la toxicidad gastrointestinal presentada en [N=12 (54.4%)] pacientes, seguida de la toxicidad hematológica [N=6 (27.3%)] y por último, un paciente presentó toxicidad renal [N=1 (4.5%)].

Se identificó el tiempo de depuración con base en los niveles de metotrexate sérico de cada paciente posterior a su administración farmacológica, siendo la mediana de días de depuración de 6 días (Q_{25} - Q_{75} = 5 a 7 días). Identificando la mediana de días de depuración, se estadificó a los pacientes en dos grupos uno que representaba a los pacientes con bajo riesgo de tiempo de depuración (≤ 6 días) y otro con alto riesgo de tiempo de depuración (>6 días). De esta forma, se realizó la asociación de la presentación de toxicidad posterior a la administración de metotrexate con los grupos de riesgo de tiempo de depuración, no obteniendo un resultado estadísticamente significativo ($p= 0.227$).

			TOXICIDAD		
			SI	NO	Total
TIEMPO DE RIESGO	MAYOR A 6 DÍAS	Recuento	5	2	7
		% dentro de TIEMPORIESGO	71.4%	28.6%	100.0%
		% dentro de TOXICIDAD	26.3%	66.7%	31.8%
		% del total	22.7%	9.1%	31.8%
	MENOR O IGUAL A 6 DÍAS	Recuento	14	1	15
		% dentro de TIEMPORIESGO	93.3%	6.7%	100.0%
		% dentro de TOXICIDAD	73.7%	33.3%	68.2%
		% del total	63.6%	4.5%	68.2%
Total	Recuento	19	3	22	
	% dentro de TIEMPORIESGO	86.4%	13.6%	100.0%	
	% dentro de TOXICIDAD	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	86.4%	13.6%	100.0%	

De la misma manera, se determinó si el género influía con la presencia de toxicidad en estos pacientes, no se encontró un valor estadísticamente significativo (0.429).

			TOXICIDAD		Total
			SI	NO	
GÉNERO	MASCULINO	Recuento	8	2	10
		% dentro de GÉNERO	80.0%	20.0%	100.0%
		% dentro de TOXICIDAD	42.1%	66.7%	45.5%
		% del total	36.4%	9.1%	45.5%
	FEMENINO	Recuento	11	1	12
		% dentro de GÉNERO	91.7%	8.3%	100.0%
		% dentro de TOXICIDAD	57.9%	33.3%	54.5%
		% del total	50.0%	4.5%	54.5%
Total	Recuento		19	3	22
	% dentro de GÉNERO		86.4%	13.6%	100.0%
	% dentro de TOXICIDAD		100.0%	100.0%	100.0%
	% del total		86.4%	13.6%	100.0%

Por último, se determinó el número de exposiciones a altas dosis de metotrexato en estos pacientes, siendo la mediana de número de exposición a altas dosis de metotrexato de 2 ocasiones (Q_{25} - Q_{75} = 2 a 4 ocasiones). De este modo, se determinó a dos grupos de riesgo en cuanto al número de exposiciones, determinando al grupo de bajo riesgo a aquellos que solo presentaron 2 exposiciones a altas dosis de metotrexate y al grupo de alto riesgo a aquellos que presentaron más de dos exposiciones a altas dosis de metotrexate. Una vez obtenido la estratificación del grupo, se realizó la asociación entre el número de exposiciones con la presencia de toxicidad, no identificando una relación estadísticamente significativa ($p=0.421$).

			NÚMERO DE EXPOSICIÓN A ALTAS DOSIS		Total
			MAYOR A 2	1 O 2	
TOXICIDAD	SI	Recuento	5	13	18
		% dentro de TOXICIDAD	27.8%	72.2%	100.0%
		% dentro de EXPOSICIONRIESGO	100.0%	81.3%	85.7%
		% del total	23.8%	61.9%	85.7%
	NO	Recuento	0	3	3
		% dentro de TOXICIDAD	0.0%	100.0%	100.0%
		% dentro de EXPOSICIONRIESGO	0.0%	18.8%	14.3%
		% del total	0.0%	14.3%	14.3%
Total	Recuento		5	16	21
	% dentro de TOXICIDAD		23.8%	76.2%	100.0%
	% dentro de EXPOSICIONRIESGO		100.0%	100.0%	100.0%
	% del total		23.8%	76.2%	100.0%

Finalmente, se determinó la incidencia de mortalidad asociada a toxicidad en aquellos pacientes que la presentaron durante su tratamiento, identificando solo una muerte asociada a ésta [N=1 (4.5%)]. La cual se presentó posterior a una única exposición.

DISCUSIÓN

Nuestro análisis evidenció una incidencia de eventos adversos asociados a metotrexate superior a los reportados en la literatura global, fenómeno que podría correlacionarse con factores étnico-demográficos, dado que el 100% de la cohorte pertenecía a población hispana, grupo identificado en estudios previos con mayor susceptibilidad a toxicidad farmacológica. Respecto al grado de toxicidad de acuerdo con los criterios de la OMS, el grado I predominó en el 50% de los casos, siendo la mucositis la manifestación más frecuente, alineándose con patrones epidemiológicos internacionales. Esta complicación presentó una mayor incidencia dentro de las primeras 72 horas posteriores a la administración, reforzando la hipótesis de su relación con la fase de acumulación tisular inicial del fármaco.

Entre las limitaciones metodológicas, el reducido tamaño muestral comprometió la potencia estadística para establecer correlaciones significativas en variables secundarias, particularmente en la asociación entre el tiempo de depuración plasmática (>6 días) y la

severidad de toxicidad, hallazgo discrepante con meta-análisis recientes que confirman dicha relación. El género no se observó que tuviese una asociación directa con la incidencia, ni el grado de toxicidad presentada en esta cohorte.

En cuanto a la exposición acumulativa, no se demostró una relación significativa entre el número de ciclos de metotrexate en altas dosis y la mortalidad en la muestra. No obstante, la mortalidad atribuible directamente al fármaco (4.5%) superó ampliamente las cifras reportadas en protocolos estandarizados (ej., BFM, COG: <0.5%), lo que podría reflejar disparidades en recursos de soporte clínico, monitoreo farmacocinético o adherencia a guías de rescate con leucovorina, comunes en entornos de medios-bajos ingresos.

Como proyección, se recomienda diseñar estudios multicéntricos con muestras estratificadas por etnicidad, ampliando el marco temporal para incluir datos retrospectivos y prospectivos. Asimismo, es prioritario evaluar la efectividad de intervenciones profilácticas (ej., hidratación ajustada, monitorización de niveles séricos) en la mitigación de toxicidad, integrando análisis farmacogenómicos para explorar polimorfismos étnico-específicos en vías metabólicas del metotrexate. Esta aproximación permitiría discernir entre factores intrínsecos del huésped y variables extrínsecas modulables, optimizando la relación riesgo-beneficio en poblaciones subrepresentadas en la literatura actual.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos de este estudio subrayan la compleja interacción entre factores étnico-demográficos y la farmacotoxicidad en poblaciones subrepresentadas, evidenciando que la incidencia elevada de eventos adversos por metotrexate en cohortes hispanas podría reflejar vulnerabilidades multifactoriales, desde polimorfismos genéticos hasta disparidades en protocolos de soporte clínico y social. Si bien el grado de toxicidad más prevalente es el grado I, es importante tomar en cuenta que los grados más severos constituyen un porcentaje importante de los pacientes (13.6%), cuya gravedad puede disminuirse con la implementación de medidas de soporte más sistematizadas.

Las restricciones muestrales, aunque limitaron la generalización de asociaciones secundarias (tiempo de depuración-toxicidad), enfatizan la necesidad de estudios multicéntricos a nivel nacional e internacional con el fin de esclarecer la relación entre la farmacocinética y la toxicidad asociada al metotrexate en nuestras poblaciones, así como la efectividad de medidas de soporte.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores responsables señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

ASPECTOS ÉTICOS

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BCP) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de

1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el reglamento de la ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la declaración de Helsinki, Adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, este protocolo se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto por la integridad física de los pacientes involucrados para la obtención de resultados válidos y aplicables a nuestra población de estudio para detectar si la composición corporal se asocia a la presencia de toxicidad por metotrexate

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

- 1) Informará a los padres o tutores de los pacientes sobre la evaluación a realizar, con el objeto de obtener el consentimiento y/o asentimiento Informado debidamente firmado. (Anexa a este protocolo).
- 2) Comunicará a los comités de ética, de investigación y al jefe del servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
- 3) Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 5 años.
- 4) Se realizará un volcado riguroso de toda la información en la hoja de recolección de datos.
- 5) Se pondrá a disposición del comité de ética, de investigación, y del jefe de servicio toda la información que le sea requerida para el seguimiento de los pacientes.
- 6) Asegurará la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes incorporados al mismo.
- 7) Se tomarán las medidas adecuadas en caso de reacciones adversas o inesperadas, y se pondrán inmediatamente en conocimiento del comité de ética, de investigación, del jefe del servicio y los familiares o tutores del paciente.
- 8) Se presentará un informe final al comité de ética, de investigación y al jefe del servicio de dicho estudio, con resultados preliminares cada 6 meses, para que conozcan los avances del estudio.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	PREVIO A SOMETIMIEN TO	ABRIL-MAYO 2023	MAYO 2023 A MAYO 2024	JUNIO-OCTU BRE 2024	NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2024	ENERO - FEBRERO 2025
Elaboración de Protocolo de Investigación y Recolección de Bibliografía	X					
Sometimiento y probable aprobación de		X				

protocolo						
Tiempo de inclusión de los sujetos de estudio y recolección de datos			X			
Seguimiento clínico de los sujetos de estudio incluidos y recolección de datos				X		
Análisis de datos					X	
Informe Final						X

PRESUPUESTO

El servicio de oncología cuenta con el equipo necesario para realizar las valoraciones y las tomas de muestras son de rutina como parte del tratamiento oncológico, por lo que no implica un costo extra.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. (2023). Cancer in children and adolescents. Recuperado de <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-adolescent-cancers-fact-sheet>
2. Spector, L. G., Pankratz, N., & Marcotte, E. L. (2015). Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatric Clinics of North America*, 62(1), 11-25. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.013>
3. Pizzo, P. A., & Poplack, D. G. (Eds.). (2011). *Principles and practice of pediatric oncology* (6th ed.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.
4. Onyije, F. M., Olsson, A., Baaken, D., Erdmann, F., Stanulla, M., Wollschläger, D., et al. (2022). Environmental risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia: An umbrella review. *Cancers*, 14(2), 382. <https://doi.org/10.3390/cancers14020382>
5. Rivera-Luna, R., Velasco-Hidalgo, L., Zapata-Tarrés, M., Cárdenas-Cardos, R., & Aguilar-Ortiz, M. R. (2017). Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program. *Pediatric Hematology and Oncology*, 34(1), 43-50. <https://doi.org/10.1080/08880018.2016.1268668>
6. Sierrasesúmaga, L., & Antillón Klusmann, F. (2006). *Tratado de oncología pediátrica: Enfermedades malignas del niño y del adolescente* (1ra ed., Vol. 1). Madrid, España: Pearson Prentice Hall.
7. Guise, J. M., Austin, D., & Morris, C. D. (2005). Review of case-control studies related to breastfeeding and reduced risk of childhood leukemia. *Pediatrics*, 116(5), e724-e731. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0015>
8. Palacio Mejía, L. S., Alvarez Aceves, M., Morales Carmona, E., & Hernández Avila, J. E. (2022). Distribución geográfica y temporal de las tasas de mortalidad por Leucemia Linfoblástica Aguda, por municipio y grupo etario, México 2000–2020. Carteles del 1er Encuentro Pronaii de Inmunoterapia y Leucemia Infantil. Recuperado de https://conahcyt.mx/wp-content/uploads/pronaces/micrositios/salud/leucemia/carteles/2_022_1er_Encuentro/PDF/28_Proyecto_CD_y_Salud.pdf
9. Laurence, B., Parker, K., Blumenthal, D., & Buxton, I. (2023). *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics* (14th ed.). McGraw Hill Medical.
10. Rivera-Luna, R. (2009). *Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer* (1ra ed., Vol. 1). ETM (Editores de Textos Mexicanos).
11. Rivera-Luna, R., Correa-González, C., Altamirano-Alvarez, E., Sánchez-Zubieta, F., Cárdenas-Cardós, R., & Escamilla-Asian, G. (2013). Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *International Journal of Cancer*, 132(7), 1646-1650. <https://doi.org/10.1002/ijc.27823>
12. Zobeck, M., Bernhardt, M. B., Kamdar, K. Y., Rabin, K. R., Lupo, P. J., & Scheurer, M. E. (2023). Novel and replicated clinical and genetic risk factors for toxicity from high-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacotherapy: The Journal*

- of Human Pharmacology and Drug Therapy, 43(3), 205-214.
<https://doi.org/10.1002/phar.2765>
13. Goodman, A., & Goodman, A. (2021). The outcast pharmacist: Desiring change in pharmacy education, professional standards, and bias in the healthcare industry. United Kingdom: FireCopy.
 14. Hansson, K., Orrling, H., Blomgren, A., Isaksson, A., Schliamser, G., Heldrup, J., et al. (2021). Simultaneous determination of folate and methotrexate metabolites in serum by LC-MS/MS during high-dose methotrexate therapy. Journal of Chromatography B, 1186, 123007. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.123007>
 15. Persson, H., Sjöberg, G., Haines, J., & Pronczuk de Garbino, J. (1998). Poisoning severity score (PSS) IPCS/EAPCCT. Recuperado de https://cdn.who.int/media/docs/default-source/chemical-safety/intox/pss95699a36-61ab-4be6-848f-c1d894d21fbd.pdf?sfvrsn=5750967e_10&download=true
 16. Howard, S. C., McCormick, J., Pui, C. H., Buddington, R. K., & Harvey, R. D. (2016). Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. The Oncologist, 21(12), 1471-1482. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>
 17. Hidalgo, M., & Eckhardt, S. G. (2006). Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. The Oncologist, 11(6), 694-694. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-694>
 18. Real Academia Española. (2023). Género. En Diccionario de la lengua española. Recuperado de <https://dle.rae.es/g%C3%A9nero?m=form>
 19. Real Academia Española. (2023). Mortalidad. En Diccionario de la lengua española. Recuperado de <https://dle.rae.es/mortalidad?m=form>