



UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE PUEBLA

Centro Interdisciplinario de Posgrados, Investigación y Consultoría

Maestría en Nutrición Clínica

**ESTADO NUTRICIO E INGESTA DIETÉTICA DE FOLATOS Y SU
RELACIÓN CON LA INCIDENCIA Y GRAVEDAD DE REACCIONES
ADVERSAS GASTROINTESTINALES A METOTREXATO EN
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

Tesis para obtener el grado de Maestra en Nutrición Clínica

Presenta

Almudena del Pilar Marqués Maldonado

Puebla, México, 2016



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN CLÍNICA



Universidad Popular del Estado de Puebla
Centro Interdisciplinario de Posgrado
Investigación y Consultoría
Departamento de Ciencias de la Salud
Maestría en Nutrición Clínica

Estado Nutricio e Ingesta Dietética de Folatos y su Relación con la Incidencia y Gravedad de Reacciones Adversas Gastrointestinales a Metotrexato en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda

Tesis para obtener el Grado de Maestra en Nutrición Clínica

Almudena del Pilar Marqués Maldonado

Director: Dr. Guillermo J. Ruíz Arguelles

Codirectora: Dra. Beatriz Pérez Armendáriz

Asesora: M.N.C. Flor Eréndira Romero Plata

Puebla, México

Año 2016



UNIVERSIDAD POPULAR DEL ESTADO DE PUEBLA

Centro Interdisciplinario de Posgrado

Investigación y Consultoría

Departamento de Ciencias de la Salud

Maestría en Nutrición Clínica

Por este medio nos permitimos informa a Uds. la aprobación de la Tesis: “Estado Nutricio e Ingesta Dietética de Folatos y su Relación con la Incidencia y Gravedad de Reacciones Adversas Gastrointestinales a Metotrexato en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda”, que presenta la alumna: Almudena del Pilar Marqués Maldonado, como requisito para obtener el grado de Maestría en este programa académico.

Comité Revisor:

Director: Dr. Guillermo J. Ruíz Arguelles

Codirectora: Dra. Beatriz Pérez Armendáriz

Asesora: M.N.C. Flor Eréndira Romero Plata

Puebla, México

Abril 2016

AGRADECIMIENTOS

Para Agustín, gracias a tu amoroso soporte, ¡esta es para el equipo! ¡Gracias a TI!

Para mis robles, para mis Papás, por enseñarme a buscar la plenitud del ser humano,
gracias Mamá por enseñarme lo que una mujer realmente debe ser.

Meche, por tu ejemplo de lucha y valor, y Abel quien siempre se prestó como gustoso
paciente, no perdiste la batalla al cáncer, nos diste a todos mucho que ganar. Gracias a
su pequeña María José por alegrarme tanto.

Para mis queridos suegros y cuñada, por todo el apoyo.

Para el Dr. Guillermo Ruíz Arguelles, la Dra. Beatriz Pérez Armendáriz, la Mtra. Flor
Romero, la Mtra. Claudia Alarcón, el Dr. Javier Garcés, la Dra. Rocío Cortés y el Dr.
Miguel Ángel Garrido, por todo lo que aprendí de ustedes y por su colaboración.

Para mi solidaria amiga Mónica, ni la tesis ni la maestría hubieran sido sin ti.

Para el programa PROEDUCA de la UPAEP y para quienes gentilmente lo gestionan.

Pido a Dios les multiplique lo que han hecho por mí. ¡Gracias!

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 1. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.....	3
1.1. Planteamiento del problema.....	3
1.2. Justificación.....	5
1.3. Objetivos.....	6
1.4. Alcances y limitaciones.....	6
1.5. Organización del estudio.....	7
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO.....	8
2.1. Leucemia Linfoblástica Aguda.....	8
2.1.1. <i>Etiología</i>	8
2.1.2. <i>Epidemiología</i>	9
2.1.3. <i>Cuadro clínico</i>	9
2.1.4. <i>Pronóstico</i>	10
2.1.5. <i>Tratamiento</i>	11
2.2. Metotrexato.....	13
2.2.1. <i>Historia y relación con los folatos</i>	13
2.2.2. <i>Farmacodinamia y dosificación usual</i>	15
2.2.3. <i>Farmacocinética</i>	16
2.2.4. <i>Reacciones adversas a metotrexato</i>	17
2.2.5. <i>Terapia de rescate</i>	19
2.3. Ácido Fólico.....	20
2.3.1. <i>Digestión, absorción, metabolismo y eliminación</i>	21
2.3.2. <i>Funciones bioquímicas y actividad biológica</i>	22
2.3.3. <i>Estados de deficiencias de folatos</i>	24
2.3.4. <i>Fuentes e Ingesta Diaria Recomendada</i>	25
2.3.5. <i>Suplementación de folatos durante el tratamiento con metotrexato</i>	26
2.4. Estado de nutrición.....	28
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA.....	30
3.1. Hipótesis.....	30
3.2. Diseño de investigación.....	30
3.3. Selección de pacientes.....	30
3.4. Definición de Variables.....	32
3.5. Determinación de estado nutricional.....	34
3.6. Evaluación dietética.....	34
3.7. Incidencia y Gravedad de Reacciones Adversas a Medicamentos.....	35
CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	36
4.1. Análisis demográficos.....	36

4.2. Determinación del estado nutricional	37
4.3. Evaluación dietética	38
4.4. Reacciones Adversas a Medicamentos	39
4.5. Relación factores nutricios y la incidencia y gravedad de RAM	41
4.6. Discusión	42
CONCLUSIONES	47
ANEXOS	48
Anexo 1 Consentimiento Informado	48
Anexo 2. Formato de recolección	50
Anexo 3. Corridas Estadísticas	51
BIBLIOGRAFÍA	58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Estructura del ácido fólico y del metotrexato.	14
Figura 2.	Metabolismo de folatos como blancos de la terapia antineoplásica.	16
Figura 3.	Estructura química del ácido pteroilglutámico.	21
Figura 4.	Conversión de dUMP a TMP por la timidilato sintasa y la DHFR.	24
Figura 5.	Recolección y origen de los pacientes.	36
Figura 6.	Diagrama de caja de la edad de los pacientes.	37
Figura 7.	Adecuación dietética de los pacientes según sus requerimientos individuales.	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Antineoplásicos utilizados en el tratamiento de la LLA.	12
Tabla 2.	Programa de dosificación de metotrexato.	16
Tabla 3.	IDR de folatos.	26
Tabla 4.	Interpretación del Puntaje Z de P/E y P/T	29
Tabla 5.	Datos descriptivos de la muestra.	37
Tabla 6.	Concentrado de los resultados del estado nutricional de los pacientes.	38
Tabla 7.	Adecuación de folatos a la IDR de la muestra.	39
Tabla 8.	Clasificación de severidad de las RAM útiles en esta investigación.	40
Tabla 9.	Presencia de RAM y gravedad.	41
Tabla 10.	Resumen de hipótesis y resultados.	42
Tabla 11.	Relación de X^2 entre dosis (alta, media y convencional) y número de reacciones adversas.	51
Tabla 12.	Relación de X^2 entre dosis (alta, media y convencional) y la gravedad de las reacciones adversas (leves y graves).	51
Tabla 13.	Relación de X^2 entre el estado nutricional y el lugar de recolección.	51
Tabla 14.	Relación de X^2 entre el sexo de los pacientes con su estado nutricional.	52
Tabla 15.	Relación de X^2 entre el lugar de recolección y la adecuación energética de la dieta de los pacientes.	52
Tabla 16.	Relación de X^2 de la adecuación energética de la dieta con la adecuación al IDR de folatos.	52
Tabla 17.	Relación de X^2 entre el lugar de recolección y la incidencia de RAM.	53
Tabla 18.	Relación de X^2 entre el rescate con ácido fólico y la incidencia de RAM.	53
Tabla 19.	Relación de X^2 entre el rescate con ácido fólico y la gravedad.	53
Tabla 20.	Relación de X^2 entre sexo e incidencia de las RAM.	53
Tabla 21.	Relación de X^2 entre sexo y gravedad de las RAM.	54

Tabla 22.	Relación de X^2 entre la edad y la incidencia de las RAM.	54
Tabla 23.	Relación de X^2 entre la edad y la gravedad de la mucositis.	54
Tabla 24.	Relación de X^2 entre la adecuación al IDR de folatos y la incidencia de la RAM.	54
Tabla 25.	Relación de X^2 entre la adecuación al IDR de folatos y la gravedad de la náusea.	55
Tabla 26.	Relación de X^2 entre la adecuación al IDR de folatos y la gravedad de la diarrea.	55
Tabla 27.	Relación de X^2 entre la adecuación al IDR de folatos y la gravedad de la mucositis.	55
Tabla 28.	Relación de X^2 entre el estado nutricional y la incidencia de las RAM.	56
Tabla 29.	Relación de X^2 entre el estado nutricional y la gravedad de las náuseas.	56
Tabla 30.	Relación de X^2 entre el estado nutricional y la gravedad de la diarrea.	56
Tabla 31.	Relación de X^2 entre el estado nutricional y la gravedad de la mucositis.	57

ABREVIATURAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHMI	Centro de Hematología y Medicina Interna
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Dosis diaria definida
DHFR	Dihidrofolato reductasa
dTMP	Desoxitimina monofosfato
DTN	Defectos del tubo neuronal
dUMP	Desoxiuridina monofosfato
EFD	Equivalentes de folatos dietarios
HNP	Hospital para el Niño Poblano
IDR	Ingesta diaria recomendada
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MTHFR	Metil-tetrahidrofolato reductasa
MTX	Metotrexato
NCI	National Cancer Institute
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCFT	Transportador de folatos acoplado a protones
P/E	Peso según la edad
P/T	Peso según la talla
PteGlu	Ácido pteroilglutámico
RAM	Reacciones Adversas a Medicamentos
RCF	Transportador de folatos reducidos
THF	Tetrahidrofolato
THFR	Tetrahidrofolato reductasa
T/E	Talla según la edad
USDA	United States Department of Agriculture

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más común en la población pediátrica y es la primera causa de muerte por cáncer en los pacientes menores de 20 años. Para su tratamiento se han utilizado fármacos que interfieren con el ciclo celular, ya sea en la fase de síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) o durante la citocinesis. Los agentes que interfieren con el metabolismo del ADN son comúnmente llamados antimetabolitos, ya que antagonizan la función fisiológica de moléculas esenciales para el ciclo celular, como las vitaminas. Uno de los fármacos comúnmente prescrito para el tratamiento de la LLA es el metotrexato, un antimetabolito del ácido fólico (vitamina con función coenzimática en la síntesis de purinas, timidilato y glicina).

Desafortunadamente, los antimetabolitos son incapaces de distinguir entre las células neoplásicas y las células que, por su función fisiológica, se replican de manera constante, como lo son las células producidas por la médula ósea, las del tracto gastrointestinal y las de la epidermis; lo que ocasiona reacciones adversas a medicamentos (RAM) producidas por la no selectividad del fármaco. Estas RAM pueden manifestarse con incidencias diversas y en diferentes grados de severidad en cada paciente; los reportes mencionan incidencias de hasta el 80% y gravedades que van desde abandono terapéutico (asociado con recaída), incapacidad persistente o significativa, hospitalizaciones y muerte.

Debido a que estas RAM causan daño al paciente, disminuyen su calidad de vida o incluso la ponen en riesgo, es necesario estudiar alternativas novedosas, económicas y disponibles para muchos pacientes que pudieran prevenir la incidencia de RAM o disminuir su gravedad. Una de estas alternativas es la terapia nutricia con planes de alimentación ricos en las vitaminas antagonizadas por el fármaco antimetabolito.

Estudiar alternativas dietéticas que puedan disminuir la incidencia y/o gravedad de las RAM a los pacientes que utilizan metotrexato resultará en mejor adherencia terapéutica al tratamiento incrementando las posibilidades de éxito en el paciente, debido a que el las RAM son la causa del abandono terapéutico hasta en el 35% de los casos.

CAPÍTULO 1. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del problema

Las leucemias son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas¹. La LLA es un desorden que se origina a partir de los precursores hematopoyéticos de las células B o de las células T; lo que deriva una serie de aberraciones genéticas, que lleva al fallo en la maduración y a una detención en los procesos de diferenciación celular, además de una proliferación anormal. Como consecuencia, la acumulación de células leucémicas ocurre tanto en médula ósea, donde se suprime la hematopoyesis, como en sitios extra medulares².

La LLA, es el tipo de cáncer más común en niños y adolescentes y la primera causa de muerte debida a cáncer en pacientes menores de 20 años. En Estados Unidos de América se diagnostican anualmente 3,000 casos nuevos de leucemia en niños y adolescentes^{3,4}. En el 2012, según el Registro de Cáncer de Niños y Adolescentes, en México las leucemias constituyen el tipo de cáncer más frecuentes (30% de los casos), siendo la linfoide la más común con 81.3% de los casos de leucemias⁵.

Existen algunos factores que pueden ser predictivos de las probabilidades de cura del paciente, entre los cuales se encuentran la sintomatología clínica presente al momento del diagnóstico, características biológicas y genéticas de las células leucémicas y la respuesta temprana al tratamiento, así como el estado nutricional del paciente, su edad, sexo y raza^{1,4,6}.

El tratamiento de los distintos tipos de cáncer se ha basado tradicionalmente en el principio de que las células tumorales se encuentran en un continuo ciclo celular y por ellos son más sensibles que las células sanas a la interferencia en la síntesis del ADN y la mitosis, para lo cual se han usado agentes antimetabolitos, entre ellos los análogos de folatos, como el Metotrexato (MTX)⁷.

Las RAM a metotrexato ocurren entre el 30 al 80% de los pacientes en cualquier estadio terapéutico, ocasionan que incluso el 35% de los pacientes abandonen el tratamiento⁸.

La mucositis oral es la complicación más frecuente de las terapias farmacológicas y las radioterapias administradas para el tratamiento de los cánceres hematológicos, presente hasta en un 52% de los pacientes y representa una importante causa de dolor al paciente, teniendo como consecuencia una disminución de la ingesta oral de alimentos^{9, 10, 11, 12}.

El ácido folínico, conocido también como leucovorín, es un derivado del ácido fólico, utilizado como antídoto del metotrexato y de otros antagonistas del ácido fólico, el cual se usa como terapia de rescate ante la toxicidad producida por el metotrexato¹³. El término ácido fólico se aplica en realidad a toda una familia de vitámeros con actividad biológica equivalente conocidos también como folatos o vitamina B₉¹⁴. La función de los folatos reside principalmente en su capacidad para donar y captar unidades de carbono en un rol de coenzima en la síntesis de ácidos nucleicos en el ciclo de las purinas – timidina y la conversión del aminoácido serina a su homólogo glicina^{14, 15, 16, 17}.

Se ha encontrado que la malnutrición disminuye la calidad de vida y la efectividad del tratamiento, además de potenciar la vulnerabilidad de los pacientes a las reacciones adversas de los medicamentos; algunos estudios han revelado que la malnutrición disminuye la posibilidad de remisión en niños sometidos a terapia farmacológica de inducción a la remisión en pacientes con leucemia¹⁸.

Las dietas adecuadas en macronutrientes y ricas en folatos pudieran ser efectivas en la disminución de incidencias de RAM ya que disminuyen la toxicidad del metotrexato y mejoran el estado nutricional, por lo que pueden mejorar la calidad de vida del paciente y evitar el abandono terapéutico.

1.2. Justificación

La LLA es el tipo de cáncer más frecuentemente encontrado en la población pediátrica, principalmente en el grupo de pacientes de 10 a 14 años de edad. Los pacientes que son sometidos a terapias farmacológicas antineoplásicas con fármacos como el metotrexato presentan RAM que pueden ser severas, lo que se refleja como una disminución en la calidad de vida del paciente y reduce el pronóstico de supervivencia.

Aunque se han realizado estudios para establecer una relación entre el estado nutricional y las RAM del tratamiento de la LLA, así como del papel de la suplementación con folatos, los estudios no han sido concluyentes y frecuentemente presentan resultados contradictorios.

En México no se han realizado estudios encaminados a identificar el papel del ácido fólico dietético en pacientes con LLA que reciben metotrexato, los cuales serían de gran utilidad para orientar a médicos y nutriólogos acerca de los beneficios, o incluso el antagonismo farmacológico con la dieta.

La intervención nutricional, además de mejorar el estado general del paciente e incrementar las posibilidades de éxito terapéutico¹⁸, puede mejorar la calidad de vida de los pacientes que reciben el medicamento y evitar el abandono terapéutico, lo que se traduciría en mayor probabilidad de remisión permanente de la enfermedad.

La importancia del presente estudio radica en evaluar si la cantidad de folatos ingeridos a través de la dieta pueden ser una alternativa cómoda y económica para la prevención de RAM en pacientes que usan metotrexato y de esta manera mejorar su calidad de vida.

1.3. Objetivos

Objetivo general

- Evaluar la relación entre la ingesta dietética de folatos y la incidencia y gravedad de las reacciones adversas a metotrexato a través de una investigación cuantitativa y cualitativa para generar una propuesta de orientación en nutrición a los niños con estos padecimientos.

Objetivos específicos

- Obtener una muestra de pacientes con LLA tratados con metotrexato.
- Evaluar el estado nutricional de los pacientes con LLA que reciben metotrexato usando pruebas antropométricas e parámetros de crecimiento
- Evaluar los indicadores dietéticos de los pacientes con LLA a los que se les administra metotrexato empleando el recordatorio de 24 horas.
- Analizar la relación entre el estado nutricional con la incidencia y gravedad de RAM.
- Evaluar la relación entre la ingesta de folatos en los pacientes y la incidencia y gravedad de RAM.

1.4. Alcances y limitaciones

El estudio se lleva a cabo en la ciudad de Puebla con pacientes del Centro de Hematología y Medicina Interna (CHMI) de la Clínica Ruíz y del Hospital para el Niño Poblano (HNP). Los pacientes se reclutaron de mayo a diciembre del 2015, siendo pacientes con diagnóstico previo de LLA y que utilizaran metotrexato en su tratamiento. Los pacientes incluidos fueron pacientes de 2 a 19 años de la parte región del sureste del País (Puebla, Veracruz y Oaxaca). Las características de la muestra permiten observar las ingestas energéticas y de ácido fólico en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA y el desarrollo de RAM en esta muestra.

La limitante de este estudio es que no se compararon las cuantificaciones dietéticas de folatos con la concentración de esta vitamina en sangre, además no se tomaron

en cuenta factores farmacogenéticos que pudieran jugar un papel importante en la incidencia y gravedad de RAM.

1.5. Organización del estudio

El presente trabajo consta de 4 capítulos. El capítulo 1 es el protocolo de investigación donde se abordan el planteamiento del problema, la justificación, los objetivos, alcances y limitaciones del mismo. En el capítulo 2 se encuentra el marco teórico, en el cual se recopila la información acerca de la enfermedad como factores etiológicos, epidemiológicos y cuadro clínico, así como el pronóstico de la LLA y su tratamiento. Se revisa al metotrexato desde su historia, su farmacodinamia, farmacocinética, RAM y rescate de toxicidad y por último se rescatan los aspectos bioquímicos y fisiológicos del ácido fólico. En el capítulo 3 se detalla la metodología seguida para la investigación, las variables consideradas y cómo se realizó la medición de las mismas. Finalmente se presentan los resultados y discusiones que nos permite formular las conclusiones.

CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO

2.1. Leucemia Linfoblástica Aguda

Las leucemias son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas¹, éstas se distinguen por la infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos; por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Las leucemias son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora; según la estirpe celular afectada, pueden ser de la línea mieloide o la linfoide¹⁹. La falla de los mecanismos de control negativo del crecimiento clonal mutante casi siempre se debe a cambios en los genes reguladores, lo que conduce a la sobreproducción sin sentido de células incapaces de madurar y funcionar normalmente¹.

La LLA es un desorden que se origina a partir de los precursores hematopoyéticos de las células B o de las células T; lo que deriva una serie de aberraciones genéticas, que lleva al fallo en la maduración y a una detención en los procesos de diferenciación celular, además de una proliferación anormal. Como consecuencia, la acumulación de células leucémicas ocurre tanto en médula ósea, donde se suprime la hematopoyesis, como en sitios extra medulares².

La LLA estirpe B (LLA-B) corresponde aproximadamente al 85% de los casos pediátricos de todas las LLA. Actualmente se clasifican en base a la presencia de marcadores genéticos recurrentes específicos delineados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008. La LLA estirpe T (LLA-T) corresponde del 10 al 15% de los casos pediátricos de las LLA; se asocia con una edad más avanzada al diagnóstico y presenta mayor incidencia en varones y en afroamericanos³.

2.1.1. Etiología

La causa precisa de las LA se desconoce. Sin embargo la proliferación clonal por medio de divisiones sucesivas a partir de una célula progenitora constituye el origen de las leucemias agudas, tanto linfoblástica como mielobásticas. La activación de oncogenes como MLL, MYC, ABL, BCL-2 y RAS, al igual que la formación de genes

quiméricos como BCR/ABL, PML/RAR- α o AML1/ETO, probablemente es multifactorial. Es probable que la exposición a derivados del benceno desempeñe algún papel en la leucemogénesis, así como la exposición a radiaciones ionizantes, algunos agentes que dañan al ácido desoxirribonucleico (ADN) pueden causar leucemias secundarias, se han descrito algunos virus que puedan generar leucemias como HTLV-I y HTLV-II. Los padecimientos en los que hay inestabilidad cromosómica, como el síndrome de Falconi, pueden culminar en leucemia aguda¹.

Algunos factores genéticos, como el síndrome de Down de manera más predominante, están asociados con un riesgo incrementado de padecer LLA, pero en la mayoría de los pacientes no se han reconocido patrones de herencia⁴.

2.1.2. Epidemiología

La LLA, es el tipo de cáncer más común en niños y adolescentes y la primera causa de muerte debida a cáncer en pacientes menores de 20 años. En Estados Unidos de América se diagnostican anualmente 3,000 casos nuevos de leucemia en niños y adolescentes^{3,4}. Desafortunadamente en nuestro país no se tienen cifras estadísticas en cuanto incidencia; sin embargo de acuerdo al Registro Epidemiológico de las Neoplasias Hemato – Oncológicas realizados en el 2002 se registraron alrededor de 10,400 casos nuevos, siendo las LLA el 9.6% de todos los cánceres registrados ese año²⁰. Para el 2012, según el Registro de Cáncer de Niños y Adolescentes, en México las leucemias constituyen el tipo de cáncer más frecuentes (30% de los casos), siendo la linfoide la más común con 81.3% de los casos de leucemias. Por grupo etario, el de 10 a 14 años fue el más afectado con el 51.5% de los casos de leucemia, seguido del grupo de 5 a 9 años con el 18.4%, todos ellos pertenecientes al de tipo Linfoide⁵.

2.1.3. Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas iniciales de las leucemias agudas en el niño son muy diversas y reflejan, principalmente, el resultado del fracaso de la función medular y de la infiltración blástica en órganos y tejidos extra medulares. Es habitual que la enfermedad se manifieste de forma subaguda en el curso de varios días o semanas,

y que los signos y síntomas más frecuentes sean: cansancio, malestar, anorexia, fiebre, infecciones de curso prolongado, hemorragias cutáneas (petequias y equimosis), dolores en las extremidades y abdominalgias. En la exploración física, los hallazgos más frecuentes son: palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías y purpura²¹.

En la población del Hospital General de México, se registró el síndrome anémico alrededor del 78% de los pacientes, síndrome febril en un 43% y manifestaciones hemorrágicas en un 35% de los casos. En caso de infiltración masiva (síndrome infiltrativo) de los blastos, se ha observado dolor óseo y artralgiás; cerca de la mitad de los pacientes presenta hepatomegalia y esplenomegalia²⁰.

2.1.4. Pronóstico

Existen algunos factores que pueden ser predictivos de las probabilidades de cura del paciente, los cuales se usan al momento de tomar decisiones acerca de la intensidad del tratamiento antineoplásico y la selección de pacientes en remisión para el trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Los principales factores de pronóstico incluyen a la sintomatología clínica presente al momento del diagnóstico, características biológicas y genéticas de las células leucémicas y la respuesta temprana al tratamiento, así como el estado nutricional del paciente, su edad, sexo y raza ^{1,4,6}.

Además de los mencionados anteriormente, el conteo inicial de células blancas sanguíneas (CBS) es un marcador predictivo del resultado, ya que pacientes mayores en edad y/o aquellos pacientes con menores conteos iniciales de CBS tienen mayor riesgo que los pacientes menores con altos conteos de CBS. Estas variables fueron incluidas por el *National Cancer Institute* (NCI) – *Rome Clasification* para estandarizar el grupo de riesgos, para lo cual se consideran en riesgo habitual a los pacientes entre 1 a 9.99 años con CBS <50,000/mL; y en riesgo alto a los pacientes de 10 años y mayores y/o conteos de CBS >50,000/mL³.

2.1.5. Tratamiento

El tratamiento de los distintos tipos de cáncer se ha basado tradicionalmente en el principio de que las células tumorales se encuentran en un continuo ciclo celular y por ellos son más sensibles que las células sanas a la interferencia en la síntesis del ADN y la mitosis. Debido a esto, los antimetabolitos, una clase de fármacos análogos de folatos endógenos, las purinas y las pirimidinas, que funcionan como inhibidores de las enzimas de síntesis de nucleótidos, fueron algunos de los primeros fármacos que se ensayaron como antineoplásicos⁷.

Los componentes básicos de varias terapias para niños con LLA son similares e incluyen varias fases. La terapia de *inducción* dura de 4 a 6 semanas e incluye glucocorticoides (prednisona o dexametasona), vincristina y asparaginasa, opcionalmente se puede adicionar las antraciclinas (daunorrubicina y doxorrubicina). Casi todos los pacientes alcanzan la remisión, pero esto no es una cura, debido a que las recaídas ocurrirán de manera universal sin tratamiento adicional. Después de la remisión, el tratamiento incluye de 6 a 8 meses de una intensiva combinación de fármacos diseñados para *consolidar la remisión* y prevenir el desarrollo de infiltraciones a SNC. Después de 8 semanas, un tratamiento intenso es administrado con cursos repetidos de metotrexato administrado de por infusión intravenosa en bolos o a altas dosis durante 24 horas seguido de la administración de ácido folínico para “rescatar” al tejido normal de la toxicidad del fármaco; a esta fase se le conoce como *Intensificación tardía de mantenimiento intermitente*. Adicionalmente, los pacientes reciben terapia de *mantenimiento* con antimetabolitos de baja intensidad con una duración aproximada de 18 a 30 meses; esta terapia consiste en dosis diarias de mercaptopurina o tioguanina y dosis semanales orales de metotrexato^{4, 22}. En la Tabla 1 se muestran ejemplos de Antineoplásicos como fármacos para tratar la LLA y su mecanismo de acción.

Tabla 1. Antineoplásicos utilizados en el tratamiento de la LLA^{4, 7, 22, 23}.

Grupo químico	Mecanismo de acción	Usados en LLA
Fase 1. Inducción a la remisión		
Enzimáticos	Hidrolizan la asparagina, nutriente esencial de las células cancerígenas	L-asparaginasa
Alcaloides de la vinca	Inhiben la polimerización de las subunidades de tubulina e impiden la polimerización de microtúbulos deteniendo la citocinesis	Vincristina
Antraciclinas	Inhiben a la topoisomerasa I o a la II, dando lugar a rupturas en la cadena de DNA	Daunorrubicina, Doxorubicina
Fase 2. Consolidación (intensificación intermitente)		
Antimetabolitos del ácido fólico	Inhibe competitivamente con los folatos a la DHFR impidiendo la regeneración del tetrahidrofolato a partir del difolato	Metotrexato
Fase 3. Mantenimiento o sostén		
Inhibidores del metabolismo de las purinas	Análogos de la inosina que inhiben la interconversión de los nucleósidos de purina	6-mercaptopurina
Análogos de purinas	Se incorporan al ADN y al ARN resultando en la inhibición de la ADN polimerasa causando muerte celular	Tioguanina

Las mejoras en el tratamiento de LLA han sido extraordinarias, desde la despreciable supervivencia en los 1950's hasta la fecha, donde la remisión sostenida es alcanzable en casi el 90% de los niños. Sin embargo, el resultado de los niños que presentan recaídas es mucho más pobre y continúa siendo una frecuente causa de muerte entre niños con cáncer²⁴.

Debido a que la fase de mantenimiento es prolongada y requiere la administración diaria de medicamentos, el apego terapéutico puede ser problemático; el 20% de los pacientes tienen un apego menor al 90%. La pobre adherencia terapéutica está asociada con riesgo de recaída 4 veces mayor que en pacientes con un apego del 90% o más⁴.

2.1.5.1. Reacciones Adversas a Medicamentos y Apego terapéutico

Los resultados positivos del tratamiento de LLA en los países en desarrollo han sido inferiores que aquellos obtenidos en países desarrollados, aunque se usen los mismos protocolos, lo que sugiere que factores locales o individuales como la dieta,

el estado nutricional, los sistemas de salud y el estado socioeconómico contribuyen a tener esos resultados¹. La falta de apego terapéutico puede contribuir de forma importante al agravamiento de la enfermedad, altas tasas de mortalidad e incremento en los costos de la atención en salud^{25, 26}. Existen varios estudios que demuestran que la falta de adherencia en casi un tercio en los pacientes que padecen LLA desde la infancia, lo cual incrementa el riesgo de recaída²⁷. La mayoría de los pacientes mencionan más de una causa que los lleva al abandono de la terapia o disminuye el apego terapéutico; la tercer causa, en el 34% de los pacientes es la presencia de RAM, sólo después de problemas financieros y la creencia que la leucemia es incurable. Algunos estudios postulan una tasa de abandono terapéutico que fluctúa entre el 24% hasta el 64% de los pacientes, siendo la tasa de abandono mayor en países en desarrollo^{28, 29, 30}.

En el caso específico del metotrexato, inmediatamente después del diagnóstico, el apego terapéutico se considera alto debido a que las manifestaciones de la enfermedad influyen en la creencia de la necesidad del medicamento. Seguido del diagnóstico, los pacientes se exponen a información que refuerza la creencia de la necesidad del medicamento, pero crea dudas debido a la aparición de RAM. Tiempo después las creencias se modifican según la experiencia personal, particularmente por las RAM, lo que puede propiciar falta de apego terapéutico³¹. La tasa de abandono terapéutico a metotrexato derivada de sus RAM es hasta del 35% de los pacientes en México⁸.

2.2. Metotrexato

2.2.1. Historia y relación con los folatos

El metotrexato, conocido anteriormente como ametofterina, es un agente antineoplásico del grupo de los antimetabolitos que antagoniza al ácido fólico¹³. Los antimetabolitos se definen como moléculas que interfieren con la síntesis del ADN siendo estructuralmente análogos de las moléculas que lo constituyen. Pueden ser análogos de purinas o de pirimidinas o de cofactores de folatos, los cuales están involucrados en varios pasos de la biosíntesis de las purinas y pirimidinas. Su primer

mecanismo de acción, es por lo tanto, inducir la depleción de nucleótidos por medio de su introducción al ADN, inhibiendo así la replicación de este. Ahora bien, algunos de ellos son capaces de ser insertados fraudulentamente en los ácidos nucleicos, introduciendo anomalías estructurales que llevan a la muerte celular por otros mecanismos³².

En 1947, el Dr. Sidney Farber, patólogo pediatra, encontró en estudios *post-mortem* de pacientes tratados con conjugados de ácido fólico (figura 1), una aceleración del proceso leucémico a un grado que no había visto en cerca de 200 estudios en pacientes que no habían sido tratados con folatos. Debido a esto, el estudio de los antagonistas de ácido fólico parecía apropiado (figura 1). El primero en ser estudiado fue la aminopterina (ácido 4-aminopteroyl-gutámico), preparado por el Dr. Yellapragada Subbarow; encontrando una respuesta alentadora tras administrarlo a 16 niños con LLA. Otro de los antimetabolitos del ácido fólico preparado por el Dr. Subbarow es la ametopterina (metotrexato, ácido 4-amino-10 metilfólico), el cual fue estudiado por Farber en 1948, encontrando a la ametopterina (metotrexato) menos tóxico que la aminopterina conservando la misma eficacia para la remisión^{12, 33, 34, 35, 36, 37}.

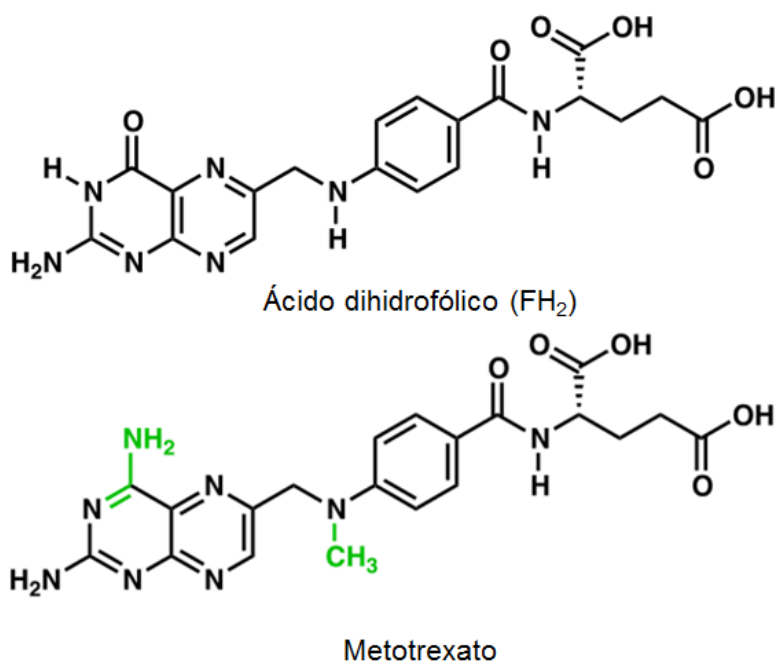


Figura 1. Estructura del ácido fólico (arriba) y del metotrexato (abajo)³⁸.

2.2.2. Farmacodinamia y dosificación usual

El metotrexato se ha usado para el tratamiento de muchas enfermedades, incluidas la LLA y el coriocarcinoma, además de utilizarse en padecimientos como artritis reumatoide, psoriasis y otras enfermedades autoinmunes. Aún con los avances recientes en fármacos antineoplásicos, el metotrexato sigue siendo un pilar en el tratamiento de la LLA desde su descubrimiento³⁹. El régimen actual de metotrexato ha mostrado mayor eficacia para la leucemia linfoblástica y a la fecha se reporta que produce remisión en el 90% de los pacientes tratados¹².

El metotrexato y sus metabolitos inhiben de manera competitiva y reversible a la dihidrofolato reductasa (DHFR), enzima que reduce al ácido fólico en ácido tetrahidrofólico (THF), siendo esta la forma metabólicamente activa del ácido fólico, por lo que la función del ácido fólico queda antagonizada (figura 2). La afinidad de la enzima por el metotrexato es unas 100 veces mayor que por el dihidrofolato (DHF). La inhibición de la formación del THF limita la disponibilidad de un radical de un carbono necesario para la biosíntesis de purinas y la conversión de desoxiuridilato a timidilato en la síntesis de ADN, así como para la reproducción celular. Algunos estudios sugieren que el metotrexato también puede causar un incremento en la concentración intracelular de desoxiadenosina trifosfato, la cual se cree que inhibe tanto la reducción de ribonucleótidos, como a la enzima polinucleotida ligasa, implicada en la síntesis y reparación del ADN^{12,16,17}.

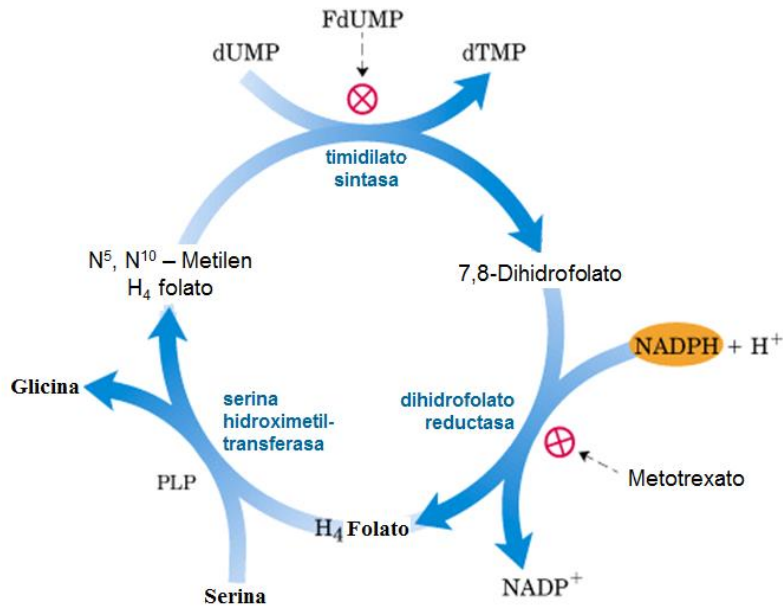


Figura 2. Metabolismo de folatos como blancos de la terapia antineoplásica¹⁶.

La dosificación del metotrexato varía de paciente a paciente, ya que se debe ajustar a la respuesta encontrada y al grado de toxicidad que éste pueda generar, sin embargo, el programa de dosificación antineoplásica estipulado por Dorr y Von Hoff en el *Cáncer Chemotherapy Handbook*¹³ incluye tres tipos de dosis, las cuales se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Programa de dosificación de metotrexato¹³.

	Dosis	Vía de Administración	Frecuencia
Dosis convencional	15 a 20 mg/m ²	Oral	Dos veces por semana
	30 a 50 mg/m ²	Oral, IV	Semanal
	15 mg/d por 5 días	Oral, im	Cada 2 a 3 semanas
Dosis media	50 a 150 mg/m ²	IV bolo	Cada 2 a 3 semanas
	240 mg/m ²	IV infusión	Cada 4 a 7 días
	0.5 a 1 g/m ²	IV infusión	Cada 2 a 3 semanas
Dosis alta	1 a 12 g/m ²	IV infusión	Cada 1 a 3 semanas

2.2.3. Farmacocinética

La absorción oral del metotrexato es altamente variable y dosis dependiente. Esta absorción es mediada por el transportador de folatos reducidos (RFC por sus siglas

en inglés), por lo que puede experimentar competencia con los folatos de la dieta. La biodisponibilidad oral del metotrexato es menor al 50% en dosis de 15 mg/m² o menores; esta biodisponibilidad disminuye al incrementar las dosis debido a un proceso de saturación del RFC. La absorción del fármaco se ve retrasada con la administración concomitante de alimentos, en especial con los lácteos^{12, 13, 40}.

La unión del fármaco a proteínas plasmáticas es del 50 al 60%. El fármaco es ampliamente distribuido en los tejidos corporales, encontrándose mayores concentraciones del fármaco en los riñones, vesícula biliar, vaso, hígado y en la piel. Cuando se administran dosis diarias se alcanzan concentraciones sostenidas del fármaco en riñones y el hígado, donde el fármaco puede permanecer por meses¹².

La excreción del fármaco requiere un metabolismo previo, el cual ocurre de manera hepática e intracelular, donde se forma poliglutamatos de metotrexato, metabolitos que por hidrólisis regresan a metotrexato. Estos metabolitos aún muestran actividad inhibidora de la DHFR y de la timidilato sintetasa, una pequeña porción del metotrexato se metaboliza a 7-hidroxi metotrexato, metabolito que se elimina a través de riñón por filtración glomerular mediante transporte activo¹².

2.2.4. Reacciones adversas a metotrexato

Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), según la OMS, se definen como cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica²³.

Las RAM producidas por el metotrexato fueron identificadas por el Dr. Farber desde 1948, estas se encontraron en ratas y en monos y también aparecieron en humanos. Desde esa época se enlistaban estomatitis, ulceración de las membranas mucosas de la boca, lengua lisa, faringitis y atrofia del epitelio intestinal, relacionadas a la deficiencia de ácido fólico. Se encontraron también eventos de diarrea, hemorragia gastrointestinal y depleción de la médula ósea que conllevaba a aplasia³⁴.

Las RAM a metotrexato ocurren del 30 al 80% de los pacientes en cualquier estadio terapéutico, ocasionan que incluso el 35% de los pacientes abandonen el tratamiento, tasa mayor de abandono que por ausencia de eficacia. En estudios prospectivos a largo plazo, los efectos gastrointestinales son los más frecuentes y entre ellos se encuentran: náusea, vómito, malestar abdominal, hipersensibilidad oral, úlceras orales, disgeusia, anorexia, pérdida de peso, dispepsia y diarrea. También se enlistan efectos hematológicos, que incluyen leucopenia, trombocitopenia, anemia y hemorragia. El metotrexato se ha asociado con hepatotoxicidad crónica y aguda y elevación transitoria y asintomática de enzimas hepáticas. En el tracto respiratorio se han reportado casos de neumonitis intersticial, tos y disnea. En la piel el metotrexato ha sido responsable de causar alopecia, exantema, despigmentación o hiperpigmentación de la piel, fotosensibilidad, prurito, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa y eritema multiforme y se han descrito casos de hipotensión, malestar general, fatiga, mareo, encefalopatía, convulsiones, confusión, fiebre, cefalea, escalofrío, visión borrosa y nefropatía^{8, 12, 13}.

Las RAM a metotrexato son bien conocidas y han sido descritas, sin embargo, su ocurrencia es a menudo impredecible por la falta de biomarcadores específicos para su toxicidad³⁹.

La mucositis oral es la complicación más frecuente de las terapias farmacológicas y las radioterapias administradas para el tratamiento de los cánceres hematológicos, presente hasta en un 52% de los pacientes y representando una importante causa de dolor al paciente, teniendo como consecuencia una disminución de la ingesta oral de alimentos o ser desencadenante de sangrado del tracto gastrointestinal. Se han reportado incidencias significativas en gingivitis, glositis, enteritis y diarrea, siendo la mucositis oral y la diarrea motivos de suspensión del tratamiento^{9, 10, 11, 12}.

Se han buscado factores de riesgo para el desarrollo de mucositis, encontrándose que existe una relación significativa entre la mucositis producida por el metotrexato y la edad y sexo del paciente, siendo más afectadas las pacientes entre 9 y 12 años

y de sexo femenino. No ha habido una relación clara entre la aparición de mucositis y la dosis de metotrexato⁴¹.

Recientemente, la farmacogenómica ha jugado un papel importante para conocer si los polimorfismos de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cual participa en la vía del ácido fólico y su conexión con enzimas asociadas al metabolismo del metotrexato, puedan predisponer al desarrollo de mucositis. Varios polimorfismos han sido descritos en el gen MTHFR, los más frecuentes son *C677T* y *A1298C*. El polimorfismo *C677T* da origen a una variante termolábil de la enzima con actividad reducida en individuos homocigotos, mientras que el polimorfismo *A1298C* también afecta la actividad de la enzima, aunque en menor grado. La frecuencia de este polimorfismo varía entre las poblaciones estudiadas; en México es alta (44 a 58%). Estudios recientes han analizado la asociación de los polimorfismos MTHFR *C677T* y *A1298C* con la respuesta al tratamiento o toxicidad por metotrexato^{42,43,44}.

Presumiblemente, ser portador del polimorfismo *C677T* es considerado un factor de riesgo para presentar mucositis asociada a metotrexato. Como se mencionó anteriormente, la población mexicana se caracteriza por una alta prevalencia de ese polimorfismo, sin embargo no se ha observado la relación metotrexato, toxicidad y el alelo *C677T*; por lo que se ha postulado que el riesgo a mayor toxicidad por metotrexato en pacientes con una actividad disminuida de MTHFR pueda ser neutralizado por la dieta naturalmente rica en folatos de la población Mexicana⁴⁵.

2.2.5. Terapia de rescate

El ácido folínico, conocido también como leucovorín, es un derivado del ácido fólico, utilizado como antídoto del metotrexato y de otros antagonistas del ácido fólico y para el tratamiento de anemia megalobástica por deficiencia de folatos cuando el ácido fólico no se puede administrar por vía oral¹³. Actualmente se sugiere la profilaxis con ácido folínico a los pacientes que reciben altas dosis de metotrexato, la terapia de rescate debe ser iniciada 24 horas después de la administración del

metotrexato para evitar las RAM en las células de progenitoras de división rápida en el tracto gastrointestinal y la médula ósea⁴⁶.

El ácido folínico pertenece a la familia de los folatos, su nomenclatura es 5-formiltetrahidrofolato (5-FTHF), derivado del THF. A diferencia del ácido fólico el ácido folínico es encontrado de manera natural en los alimentos y está disponible como medicamento. Éste es fácilmente convertido a THF sin necesidad de la acción enzimática de la DHFR, por lo que su función como vitamina no se ve afectada por fármacos inhibidores de esta enzima, como el metotrexato; por lo que en condiciones de toxicidad producidas por el metotrexato la suplementación por ácido fólico es inefectiva y la alternativa es el rescate con ácido folínico¹⁷.

2.3. Ácido Fólico

El término ácido fólico se aplica en realidad a toda una familia de vitámeros con actividad biológica equivalente. Dentro de la nomenclatura, se suelen emplear indistintamente términos como ácido fólico, folato y folacina; en algunos casos también se utiliza el término “vitamina B₉”¹⁴.

Todos los folatos tienen en común la estructura del ácido pteroilglutámico (PteGlu), molécula constituida por un anillo de pteridina unido por un puente metileno a un residuo de ácido p-aminobenzoico que, a su vez, se une por un enlace amida a un residuo de ácido glutámico (figura 3). Los distintos folatos se diferencian en el anillo de pteridina, que puede presentar varias formas reducidas y varios tipos de sustituciones, y en el residuo de p-aminobenzoglutamato, que puede presentar unidos por enlaces peptídicos un número variable de residuos de glutamato. El ácido fólico es la forma monoglutámica completamente oxidada del vitámero, la cual es sintética y se usa para la fortificación de alimentos y como suplemento alimenticio^{14,15}.

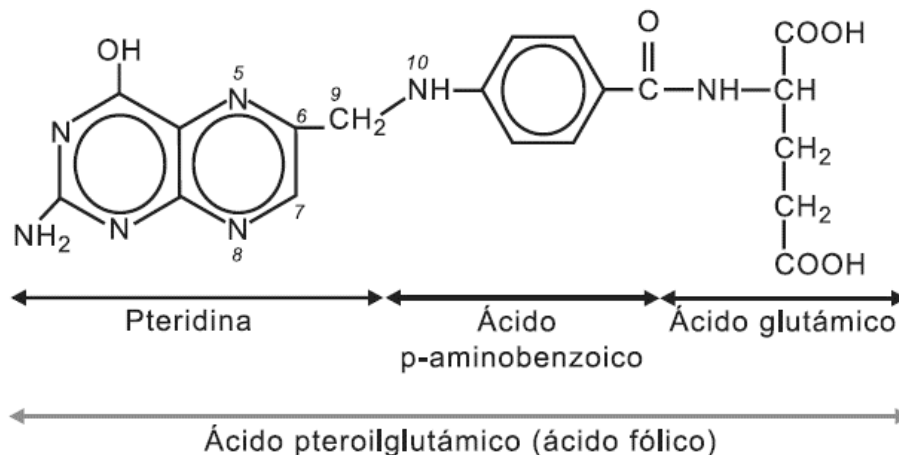


Figura 3. Estructura química del ácido pteroilglutámico¹⁴.

En la célula, la función de los folatos reside principalmente en su capacidad para donar y captar unidades de carbono en un rol de coenzima en la síntesis de ácidos nucleicos en el ciclo de las purinas – timidina y la conversión del aminoácido serina a su homólogo glicina. La forma coenzimáticamente activa es el 5,10-metilentetrahidrofolato (5,10-metilen THF), que se obtiene a través de la digestión y metabolismo de los folatos de la dieta, por lo que éstos tienen que ser metabolizado en varios pasos para poder convertirse a tetrahidrofolato, su forma metabólicamente activa^{14,15,16,17}.

2.3.1. Digestión, absorción, metabolismo y eliminación

El 90% de los folatos de la dieta son poliglutamatos reducidos asociados a proteínas, los cuales deben separarse de estas por medio de las proteasas. Para ser absorbidos, los folatos deben perder sus grupos glutamato mediante la acción enzimática de la pteroilpoliglutamato hidrolasa presente en la membrana de borde de cepillo de las células intestinales, así como pasar a su forma oxidada para mantener su estabilidad^{14,15,17}.

Los folatos monoglutámicos se absorben en el duodeno y el yeyuno; ambos micronutrientes se absorben por un mecanismo de transporte activo, saturable y pH dependiente mediado por dos proteínas del enterocito: el transportador de folatos reducido (RFC) con funcionamiento a pH neutro; y el transportador de folatos

acoplado a protones (PCFT) dependiente de pH ácido; pequeñas cantidades de monoglutamatos son absorbidas por difusión pasiva. Los folatos que ingresan en la célula intestinal son transferidos al plasma sin sufrir apenas más transformaciones, a excepción de una pequeña parte que es reducida y metilada para dar lugar al 5-MTHF^{14, 15,17,47}.

En plasma los folatos se transportan unidos a albúmina y a la proteína ligante de folatos. Al llegar a hígado, los folatos se metabolizan a 5-MTHF los cuales son regresados a circulación sistémica, por lo que la forma predominante de folatos en el plasma es el 5-MTHF. Una porción de los poliglutamatos reducidos se deposita en el hígado sirviendo como reserva, especialmente los pentaglutamatos, que en caso de ingestas insuficientes podrían cubrir los requerimientos de folatos hasta por 4 meses en un adulto bien nutrido. Al distribuirse, los folatos son llevados a los tejidos con mayor demanda de estos, es decir donde la replicación celular es más rápida, a médula ósea y a tracto gastrointestinal^{14, 15,17}.

Las formas reducidas son las formas activas, por lo que en hígado y en otros tejidos, dos enzimas se encargan de este proceso, la DHFR, que tiene como producto al dihidrofolato, y la THFR que forma las formas tetrahydro reducidas¹⁷.

Para la entrada a la célula el 5-MTHF atraviesa la membrana por medio de transporte activo, cediendo su grupo metil a la enzima metionina sintasa, la cual es una transferasa encargada de la reacción de homocisteína a metionina, quedando como resultado el THF, el cual sufrirá una poliglutaminación con de 5 a 6 residuos de glutamato; de esta forma el THF poliglutamado quedará atrapado en el célula. Para su excreción, los poliglutamatos deben hidrolizarse a monoglutamatos, los cuales en riñón serán eliminados como pteridinas y ácido benzoilgutámico. En heces se puede encontrar la fracción no absorbida de los folatos así como folatos eliminados por vía biliar^{14, 15,17}.

2.3.2. Funciones bioquímicas y actividad biológica

Una vez dentro de la célula el THF participa en la conversión de serina a glicina aceptando sus grupos metilos formándose el 5,10-metilen THF (figura 4), que es

uno de los intermediarios más inestables y se disocia enseguida a formaldehído y THF, cumple su papel coenzimático en diferentes reacciones bioquímicas^{14, 15, 17}:

1. El 5,10-metilen THF cede su grupo metileno para la síntesis de monofosfato de desoxitimina (dTMP) a partir del monofosfato de desoxiuridina (dUMP), por lo que tiene un papel activo en la síntesis de timidilato y del ADN. En esta reacción se genera el 7-8-DHF el cual debe volver a reducirse para entrar al ciclo de derivados activos por medio de la DHFR^{14,17}.
2. El THF resultante puede ser convertido a 10-formil-THF y después a 5,10-metilen THF por la acción de la enzima trifuncional tetrahidrofolato deshidrogenasa. El 10-formil-THF participa como donador de grupos carbono requeridos para la biosíntesis de purinas^{14,17}.
3. También puede reducirse en una reacción irreversible catalizada por la metilén-tetrahidrofolato reductasa que genera 5-MTHF^{14,17}.

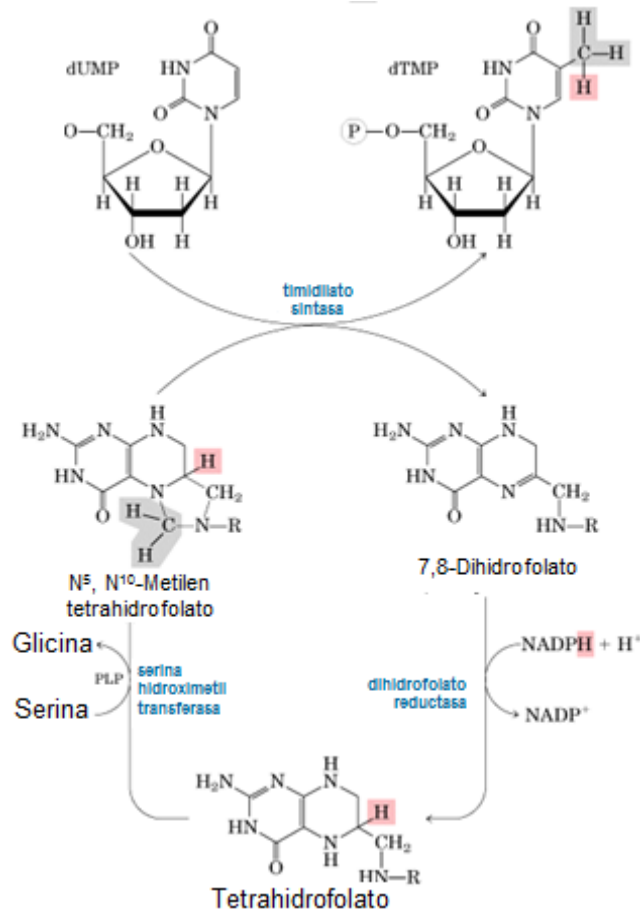


Figura 4. Conversión de dUMP a TMP por la timidilato sintasa y la DHFR¹⁶.

2.3.3. Estados de deficiencias de folatos

Al ser los folatos nutrientes esenciales para la vida celular, su deficiencia da lugar al desarrollo de patologías. El trastorno más frecuente que se produce como consecuencia de una deficiencia de ácido fólico es la anemia macrocítica y megaloblástica¹⁴.

En individuos con un buen estado nutricional y cuando los depósitos corporales de folatos son normales, la deficiencia tarda unos 4 meses en desarrollarse. Si hay depleción inicial de los depósitos, la sintomatología aparece a los 2 o 3 meses, lo que retrasa el diagnóstico y, cuando éste se hace, la anemia es intensa^{1, 14}.

La anemia megaloblástica se caracteriza por la presencia de una médula hiperplásica con un número anormalmente alto de células progenitoras

hematopoyéticas con un patrón característico de cromatina nuclear floja y finamente punteada, llamados megaloblastos. Tanto leucopenia como trombocitopenia están presentes de manera frecuente, y aunque la médula ósea se encuentre hiper celular, la mayoría de las células mueren en el proceso de una eritropoyesis fallida⁴⁶. El cuadro clínico de la anemia megalobástica incluye palidez, astenia, pérdida de peso, diarrea, vómito, fiebre, glositis, ictericia y signos neurológicos¹.

Cuando la deficiencia se produce de forma aguda, como en el caso de la administración de fármacos antifolato, se manifiesta a través de sintomatología digestiva, cutánea y hematológica. En lo que atañe al aparato digestivo se producen náuseas y diarrea. En cuanto a la sintomatología cutánea, la deficiencia aguda produce ulceración en las mucosas bucofaríngeas y dermatitis de aspecto variable^{14,46}.

La carencia de folatos se produce especialmente en ciertas poblaciones de riesgo y en situaciones especiales, que pueden ser por mayor demanda vitamínica como en el embarazo, la infancia, especialmente en recién nacidos prematuros y en enfermedades neoplásicas. Otra causa puede ser una ingesta inadecuada o una mala absorción intestinal, ocurriendo principalmente en personas de edad avanzada, patología intestinal, alcoholismo crónico y carencia concomitante de vitamina B₁₂^{14,48}.

2.3.4. Fuentes e Ingesta Diaria Recomendada

Los folatos pueden ser encontrados en una variedad de plantas y tejidos animales. Dentro de los vegetales, los folatos se encuentran mayoritariamente en hojas de vegetales verdes, que constituyen la fuente más rica de folatos, además se encuentran en levaduras y hongos, espárragos, legumbres, algunas frutas como naranjas, fresas y melón; así como en tejidos animales magros, como hígado y derivados lácteos como la leche y el yogurt. También se pueden encontrar en alimentos fortificados (como ácido fólico). A diferencia del ácido fólico, los folatos son inestables a la oxidación, calor y luz. La cocción de vegetales puede destruir 50-80% de folatos. Debido a la mayor biodisponibilidad del ácido fólico comparado

con folatos, el contenido total de folatos dietarios se expresa en equivalentes de folatos dietarios (EFD), siendo la relación de 100 µg de folatos dietarios equivalentes a 100 µg EFD. 100 µg de ácido fólico como fortificante equivalen a 170 µg EFD¹⁵.

La ingesta diaria recomendada (DRI, por sus siglas en inglés) varía según la edad y factores como embarazo y lactancia, las ingestas para la población del estudio se muestra en la siguiente tabla tomada de Brito y colaboradores¹⁵.

Tabla 3. IDR de folatos¹⁵.

Edad	IDR (µg/d)
1 – 3 años	150
4 – 8 años	200
9 – 13 años	300
14 – 18 años	400
19 – 70 años	400

2.3.5. Suplementación de folatos durante el tratamiento con metotrexato

En algunos países como Estados Unidos, Canadá, Chile, Australia y México la suplementación de harinas de trigo y de otros cereales ha tenido un carácter obligatorio, comenzando estos esfuerzos desde 1999 para disminuir la incidencia en defectos del tubo neural (DTN). Gracias a esta fortificación en Ontario se relacionó la fortificación de alimentos con ácido fólico con una disminución del 60% en la incidencia de neuroblastoma en pacientes menores a 17 años, sin embargo, las incidencias de LLA y hepatoblastomas no mostraron cambios^{50, 51}.

A pesar de los beneficios observados por la fortificación de ácido fólico en la prevención de DTN en los países que adoptaron la medida, aún existe la preocupación que esta fortificación pueda tener efectos desfavorables en grupos para los que no fue planeada ésta medida⁵⁰.

Existe un debate entre los beneficios o toxicidad de la suplementación con ácido fólico en general, algunos autores han encontrado que no existe un efecto significativo en la incidencia total de cáncer y la ingesta de ácido fólico⁵²; mientras

que otros creen que por su naturaleza, el potencial como promotor del cáncer del ácido fólico se debe ser considerado, para lo cual se requieren estudios, cuidadosamente conducidos, que puedan evaluar esta relación a largo plazo^{50, 53}. En Alemania, la preocupación se debe a que la suplementación mandataria de ácido fólico en los alimentos en dosis muy altas de folatos puedan promover el crecimiento de lesiones pre neoplásicas, se puede enmascarar la anemia por deficiencia de cianocobalamina y generar interacciones con medicamentos⁵⁴.

En relación de la interacción del metotrexato y la suplementación con ácido fólico, publicaciones recientes que comparan la dosis diaria definida (DDD) de metotrexato para el tratamiento de artritis reumatoide 11 años antes de la fortificación y las dosis posteriores, señalan que esta fortificación está asociada con la necesidad de incrementar la dosis en estos pacientes⁵⁵, por lo que para el caso de LLA, existe la postura que, aun cuando la suplementación con folatos ha sido ampliamente utilizada para contrarrestar la toxicidad producida por el metotrexato, ésta debe ser evitada durante la fase de mantenimiento debido a su relación con mielotoxicidad⁵⁶.

Algunos estudios⁵⁷ han encontrado que las deficiencias nutricias influyen de manera negativa el resultado del tratamiento y la incidencia de las complicaciones durante la fase de inducción a la remisión en pacientes con LLA. Los pacientes con deficiencia de folato tienen un riesgo mayor de que la recuperación de la médula ósea se retrase y está asociada con toxicidad e incluso muerte durante la fase de inducción⁵⁷.

El asunto de la suplementación de los niños con ácido fólico permanece sin resolver debido a la falta de datos clínicos adecuados, se cree que el ácido fólico reduce las complicaciones relacionadas a la terapia antineoplásica y mejora su tolerancia permitiendo adecuadas dosis de medicamentos, en particular de metotrexato, pero el miedo al rescate de las células leucémicas evita una suplementación rutinaria. Sin embargo, en países donde la fortificación por ácido fólico es rutinaria no se ha encontrado incremento en la tasa de recaída en la era post – fortificación⁵⁸.

2.4. Estado de nutrición

El estado de nutrición es la condición resultante de la ingestión de alimentos y la utilización biológica de los mismos, el cual refleja el grado en el que las necesidades fisiológicas de nutrientes han sido cubiertas⁵⁹.

El estado de nutrición se ha usado como un factor pronóstico en los pacientes con cáncer, la malnutrición ha sido relacionada con un factor de mal pronóstico en pacientes oncológicos pediátricos⁶.

Se ha encontrado que la malnutrición disminuye la calidad de vida y la efectividad del tratamiento, además de potenciar la vulnerabilidad de los pacientes a las reacciones adversas de los medicamentos; algunos estudios han revelado que la malnutrición disminuye la posibilidad de remisión en niños sometidos a terapia farmacológica de inducción a la remisión en pacientes con leucemia¹⁸. Se ha encontrado que la malnutrición juega un papel importante en la incidencia de complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente y con un mal pronóstico a corto plazo, por lo que el estado nutricional del paciente debe ser tomado en cuenta en la planeación del tratamiento y las decisiones terapéuticas⁶⁰.

El estado nutricional se ve afectado de forma adversa tanto por la patología como por el tratamiento antineoplásico, por lo que se denota la necesidad de un programa de soporte que mejore el estado nutricional y la calidad de vida en pacientes con leucemia que reciben terapia antineoplásica¹⁸.

Para la evaluación del estado nutricional en los pacientes pediátricos se utilizan los datos antropométricos, bioquímicos, clínicos y dietéticos al igual que en los adultos, sin embargo, dentro de los más usados para la evaluación nutricional son el peso y la talla. Para la evaluación de pacientes de 5 años o menores se utiliza el peso para la edad (P/E) como la herramienta diagnóstica más importante; mientras que para pacientes mayores de 5 años se relaciona el peso para la talla (P/T) para el diagnóstico⁶¹.

Para el diagnóstico se ha utilizado mediciones con puntaje z debido a la exactitud que puede brindar, clasificando como se muestra en la tabla 4:

Tabla 4. Interpretación del Puntaje Z de P/E y P/T⁵⁹.

De 2 a 3	Obesidad
De 1 a 1.99	Sobrepeso
De -1 a 1	Peso normal
De -1.99 a -0.99	Desnutrición Leve
De -2.99 a -2	Desnutrición Moderada
-3 o menor	Desnutrición grave

Para la evaluación dietética se utiliza el Recordatorio de 24 horas (R24 h), que es un método que consiste en interrogar al paciente sobre todo lo que ingirió el día anterior, sólidos y líquidos⁵⁹.

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

3.1. Hipótesis

Las dietas altas en ácido fólico disminuyen la incidencia de las RAM gástricas a metotrexato en pacientes con LLA.

Las dietas altas en ácido fólico disminuyen la gravedad de las RAM gástricas a metotrexato en pacientes con LLA.

La incidencia de las RAM gástricas a metotrexato es menor en pacientes con LLA y mejor estado nutricional.

La gravedad de las RAM gástricas a metotrexato es menor en pacientes con LLA y mejor estado nutricional.

3.2. Diseño de investigación

Este es un estudio no experimental, transversal, observacional, inferencial y exploratorio.

3.3. Selección de pacientes

Para este estudio se contemplaron pacientes con diagnóstico de LLA; tomando una n=30, tomando 7 pacientes del Centro de Hematología y Medicina Interna (CHMI) de la Clínica Ruíz y 23 del Servicio en Oncohematología del Hospital para el Niño Poblano (HNP), los pacientes fueron pediátricos (edad mínima de 2.5 años y edad máxima de 19 años). Se evaluaron a 14 pacientes masculinos y a 16 femeninos.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de LLA que usan metotrexato en su tratamiento y hayan recibido una administración de este tratamiento al menos durante los 15 días anteriores a la recolección de información dietética.
- Pacientes menores de 20 años.
- Pacientes que deseen participar en el estudio y firmen el consentimiento informado (Anexo1).

Criterios de exclusión

- Pacientes con otro tipo de leucemia.
- Pacientes que no hayan recibido metotrexato en los 15 días anteriores a la recolección de información dietética (Anexo 2).
- Pacientes de 20 años o mayores.
- Pacientes que no deseen participar en el estudio o no firmen el consentimiento informado.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no recuerden los alimentos consumidos en días anteriores.
- Pacientes que no deseen continuar la participación en el estudio.

3.4. Definición de Variables

Objetivos Específicos	Variables Teóricas	Variables Operacionales
Obtención de la muestra con pacientes con LLA tratados con metotrexato	Diagnóstico de LLA y administración de metotrexato	Expediente Análisis Bioquímicos Dosis
Evaluar el estado nutricional de los pacientes con LLA que reciben metotrexato usando pruebas antropométricas e parámetros de crecimiento	<p>La evaluación del estado nutricional es la medición de indicadores del estado dietético y el estado de salud relacionado a la nutrición para identificar la ocurrencia, naturaleza y extensión de alteraciones en el estado de nutrición, así como la interpretación de la información obtenida de estudios clínicos, dietéticos, bioquímicos y antropométricos para conocer el estado de salud determinado a partir del consumo y utilización de nutrientes de los sujetos o grupos de población⁵⁹.</p> <p>Se utilizará principalmente la evaluación antropométrica, que representa la medición tanto de la composición corporal como de las dimensiones físicas de la persona, permitiendo por ello establecer la presencia de desequilibrios crónicos en proteína y energía; por esta razón proporciona datos confiables sobre la historia nutricional pasada del sujeto⁵⁹.</p>	<p>Peso para la edad. Peso para la talla. Talla para la edad. Medidos por puntaje Z según los indicadores de crecimiento de Centers for Disease Control and Prevention⁶².</p>

<p>Evaluar los indicadores dietéticos de los pacientes con LLA a los que se les administra metotrexato empleando el recordatorio de 24 horas</p>	<p>La evaluación dietética incluye la revisión del consumo de alimentos, así como la composición y adecuación de la ingesta de alimentos y nutrimentos⁵⁹.</p>	<p>Recordatorio de 24 horas de pasos múltiples por el esquema propuesto por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA)⁶³.</p>
<p>Analizar la relación entre el estado nutricional con la incidencia y gravedad de RAM</p>	<p>Las RAM, según la OMS, se definen como cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica²³.</p>	<p>Estado nutricional, con antropometría Incidencia de RAM según entrevista Gravedad de RAM según Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. publicada por el Departamento de Salud y Servicios Humanos el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos y el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos⁶⁴.</p>
<p>Evaluar la relación entre la ingesta de folatos en los pacientes y la incidencia y gravedad de RAM</p>	<p>Ingesta de folatos es la cantidad de equivalentes de folatos dietarios que se consumen a través de los alimentos. RAM</p>	<p>Recordatorio de 24h de múltiples pasos según la USDA⁶³. Gravedad de RAM según CTCAE v5.0⁶⁴.</p>

3.5. Determinación de estado nutricional

El estado nutricional de los pacientes se evaluó según la puntuación Z de los parámetros peso para la edad en pacientes de 5 años y menores, peso para la estatura en pacientes de 5 a 20 años y estatura para la edad en ambos casos. La determinación del puntaje Z se realizó con los parámetros de crecimiento de Centers for Disease Control and Prevention⁶², con los criterios de corte de la OMS⁶⁵ y las medidas fueron tomadas por personal de enfermería capacitado para realizar estas valoraciones antropométricas.

3.6. Evaluación dietética

Para la evaluación del consumo de ácido fólico se utilizó el recordatorio de 24 horas (R24 h) de pasos múltiples por el esquema propuesto por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA)⁵⁹, el cual consta de una lista rápida de alimentos y bebidas, la lista de alimentos olvidados, el tiempo y ocasión de la comida, el detallamiento revisión y por último la revisión final. A cada paciente se le revisó la ingesta de tres días (dos días de lunes a viernes y un día de fin de semana).

Para la cuantificación de los macronutrientes y del ácido fólico se utilizó la Base de Datos Nacional de Nutrientes para la Referencia Estandarizada del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos y del Servicio de Investigación de Agricultura (USDA)⁶³. En caso de productos locales no encontrados en la página de la USDA se utilizó la referencia del Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes (SMAE)⁶⁶ o las etiquetas de los productos para golosinas de temporada.

Una vez obtenido los datos de los tres días se sacó el promedio de la ingesta de macro y micronutrientes y eso se consideró como la ingesta habitual de consumo de ácido fólico; la cual se comparó con la ingesta diaria recomendada según la edad y sexo del paciente^{67, 68, 69}.

3.7. Incidencia y Gravedad de Reacciones Adversas a Medicamentos

La incidencia de RAM se cuantificó según la entrevista con las pacientes y la revisión del expediente clínico. Para la determinación de la gravedad de las RAM se utilizaron los criterios homogenizados encontrados como Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0; publicada por el Departamento de Salud y Servicios Humano el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos y el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos⁶⁴. Para este estudio se evaluaron náusea, vómito, diarrea y mucositis.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Análisis demográficos

Se revisaron a 30 pacientes LLA que usaban metotrexato en ese momento o lo habían usado los 15 días previos a la evaluación nutricia y dietética, así como la recolección de datos sobre RAM.

Se recolectaron a 7 pacientes de la CHMI y 23 pacientes en el HNP, de los cuales se obtuvo el consentimiento informado por ellos, o en caso de ser menores de edad fueron sus padres o tutores quien lo firmaron. Los pacientes entrevistados procedían de los estados de Puebla, Oaxaca y Veracruz. En la figura 5 se muestran los resultados de lugar de recolección y procedencia de los pacientes.

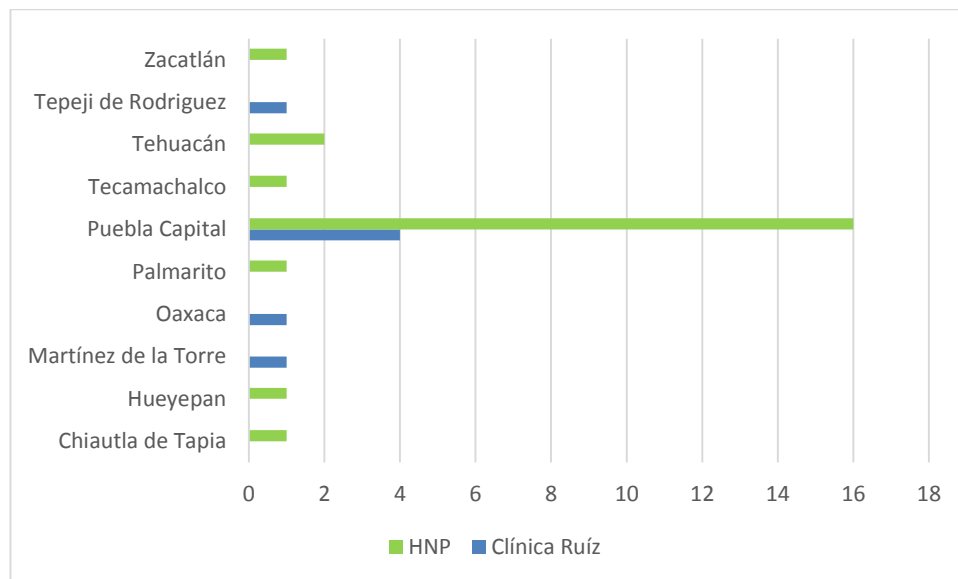


Figura 5. Recolección y origen de los pacientes.

La muestra estuvo conformada en un 47% por pacientes del sexo masculino (n=14) y un 53% por pacientes del sexo femenino (n=16). Los datos descriptivos de la muestra se presentan en la tabla 5. En la figura 6 se resume la distribución de la muestra.

Tabla 5. Datos descriptivos de la muestra.

Media	9.7
Varianza	24.2
SD	4.9
Mínimo	2.5
Máximo	19.1
Rango	16.6

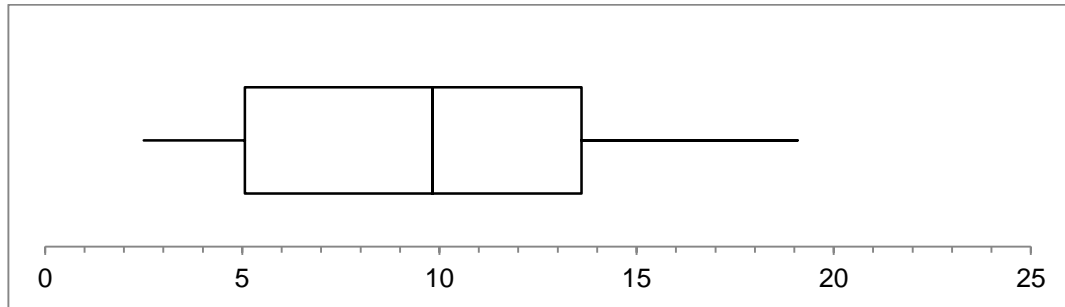


Figura 6. Diagrama de caja de la edad de los pacientes.

Se encontró en esta muestra que el 37% se sometió a dosis convencionales (n=11), el 30% a dosis medias (n=9) y el 33% (n=10) a dosis altas, sin embargo, estadísticamente se encontró independencia entre la dosis y la incidencia de RAM ($p=0.2445$) y su gravedad ($p=0.3006$).

4.2. Determinación del estado nutricional

Se obtuvieron los datos antropométricos de peso y estatura de los pacientes y se calculó la puntuación Z de los parámetros de crecimiento: peso para la edad, peso para la estatura y estatura para la edad, con la base de datos de CDC⁶². Considerando el resultado de cada uno de estas medidas, y considerando la edad del paciente se realizó la clasificación de la muestra según su estado nutricional, encontrando tres categorías: desnutrición leve, estado adecuado y sobrepeso; no se encontraron pacientes que presentaran desnutrición moderada, grave u obesidad. En la tabla 6 se resume la conformación de los grupos considerando el sexo de los pacientes. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el estado nutricional y el lugar de recolección del paciente ($p=0.5911$) ni entre el estado nutricional y el sexo del paciente ($p=0.2206$).

Tabla 6. Concentrado de los resultados del estado nutricio de los pacientes.

Estado nutricio	Masculino	Femenino	Total
Desnutrición leve	0	3	3 (10%)
Adecuado	10	10	20 (67%)
Sobrepeso	4	3	7 (23%)

4.3. Evaluación dietética

Para el análisis dietético se comparó el resultado del R24 h de múltiples pasos con los requerimiento energéticos del paciente según su edad, peso y sexo; este requerimiento se calculó con los parámetros de Bourges para población mexicana⁶⁹, encontrándose que sólo el 20% de la muestra (n=6) tiene una ingesta energética adecuada a sus requerimientos individuales. La distribución de la muestra según su ingesta calórica se muestra en la figura 7. La adecuación energética de la dieta de los pacientes no tiene relación estadística con su sitio de recolección (p=0.1610).

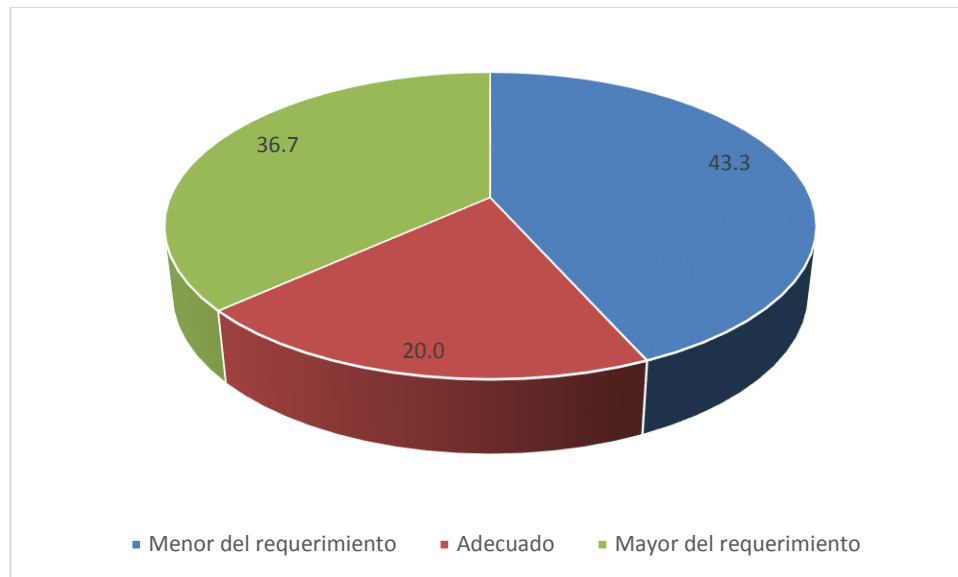


Figura 7. Adecuación dietética de los pacientes según sus requerimientos individuales.

La IDR de folatos para cada paciente¹⁵ se comparó con la ingesta real cuantificada a través del R24 h, los resultados de adecuación de la muestra se resumen en la tabla 7. Se encontró que la ingesta de folatos está relacionada con la adecuación

energética de la dieta ($p=0.0305$); mientras mayor es el consumo de calorías mayor es la ingesta de folatos.

Tabla 7. Adecuación de folatos a la IDR de la muestra.

Adecuación de Folatos a la IDR	n	
Menor del 90%	11	36.7%
Adecuado (90 al 110%)	5	16.7%
Mayor del 110%	14	46.7%

4.4. Reacciones Adversas a Medicamentos

Durante la entrevista se interrogó a los pacientes para determinar si habían presentado alguna reacción adversa en el tracto gastrointestinal (náusea-, vómito, diarrea o mucositis) ya que, según el NCI, éstas son las que se deben monitorear durante el tratamiento. En ese mismo encuentro se obtuvieron datos para conocer la gravedad de las mismas, en caso de haberse presentado, usando el clasificación propuesta por el mismo NCI, la CTCEA v5.0⁶⁴. Las definiciones del grado de severidad se muestran en la tabla 8, en caso que los pacientes no presentaran la reacción adversa se les clasifico grado 0, es decir, ausencia de la RAM.

La relación entre el lugar de recolección (CHMI Ruíz y HNP) con la incidencia de reacciones adversas no muestra dependencia ($p=0.0918$).

En esta muestra se encontró que los pacientes que recibían dosis altas de metotrexato fueron rescatados con ácido folínico, sin embargo, se encontró que este rescate fue estadísticamente independiente de la incidencia ($p=0.1088$) o gravedad de las RAM ($p=0.1644$).

El sexo de los pacientes no tuvo relación con la incidencia en RAM ($p=0.5996$) ni con la gravedad de la mucositis ($p=0.9671$). Esta independencia se mantuvo para la edad y la incidencia ($p=0.1448$) y la edad con la gravedad de la mucositis ($p=0.2360$).

Tabla 8. Clasificación de severidad de las RAM útiles en esta investigación⁶⁴.

	1	2	3	4	5
Náusea	Pérdida del apetito sin alteración de los hábitos dietéticos	Disminución de la ingesta de alimentos sin pérdida de peso significativa, deshidratación o malnutrición	Ingesta calórica y líquida inadecuada, alimentación enteral o NPT, requiere hospitalización	-	-
Vómito	1 -2 episodios separados en 24 horas	3 - 5 episodios separados por 5 minutos en 5 horas	6 o más episodios separados por 5 minutos en 24 horas, nutrición enteral, NPT o requiere hospitalización	Riesgo de muerte, requiere intervención de urgencia	Muerte
/Diarrea	Incremento de más de 4 evacuaciones sobre lo normal, incremento menor durante la ostomía según lo normal	Incremento de 4 a 6 evacuaciones por día sobre lo normal, incremento en la ostomía comparado con lo habitual	Incremento de 7 o más evacuaciones al día o incontinencia, se requiere hospitalización, se incrementa de forma severa la salida por ostomía comparado a lo basal	Riesgo de muerte, requiere intervención de urgencia	Muerte
Mucositis	Sin síntomas o síntomas menores, no se requiere intervención	Dolor moderado, no limita la alimentación oral, requiere modificación de la dieta	Dolor severo, limita la administración oral de los alimentos	Riesgo de muerte, requiere intervención de urgencia	Muerte

En la tabla 9 se resumen las incidencias y la gravedad de cada reacción adversa presentadas por los pacientes de la muestra, observándose la reacción adversa más común fue la mucositis, presentada en el 87% de los pacientes, y la menos frecuente fue la diarrea, presentándose sólo en el 30% de los pacientes. La mayor parte de la muestra no mostró RAM, cuando estas se presentaron, éstas fueron en grado 1 y grado 2.

Tabla 9. Presencia de RAM y gravedad.

RAM	0	1	2	3	4
Náusea	40%	20%	37%	3%	0%
Vómito	67%	23%	10%	0%	0%
Diarrea	70%	23%	7%	0%	0%
Mucositis	13%	27%	40%	17%	3%

4.5. Relación factores nutricios y la incidencia y gravedad de RAM

La adecuación dietética de la ingesta de folatos no presenta dependencia con la incidencia de RAM a metotrexato en paciente con LLA ($p=0.1083$).

La adecuación dietética de folatos es independiente de la gravedad de las RAM a metotrexato en pacientes con LLA para náusea ($p=0.3673$), diarrea ($p=0.2712$) y mucositis ($p=0.6914$); no se pudo calcular la relación de la adecuación dietética a folatos y el vómito.

La incidencia de RAM a metotrexato en pacientes con LLA muestra dependencia con el estado nutricional del paciente ($p=0.0224$).

El estado nutricional de los pacientes con LLA no está relacionado con la gravedad de las RAM al metotrexato para náusea ($p=0.3576$), diarrea ($p=0.7869$) y mucositis ($p=0.5338$); no se pudo calcular la relación del estado nutricional con la gravedad del vómito.

En la tabla 10 se concentran los resultados de cada una de las hipótesis que se plantearon para este trabajo de investigación.

Tabla 10. Resumen de hipótesis y resultados.

Hipótesis	Resultado
Las dietas altas en ácido fólico disminuyen la incidencia de las RAM gástricas a metotrexato en pacientes con LLA.	La relación entre el porcentaje de adecuación a la IDR de ácido fólico y la incidencia de RAM gástricas a metotrexato en pacientes con LLA no es significativa ($p=0.1083$) por lo que se rechaza esta hipótesis.
Las dietas altas en ácido fólico disminuyen la gravedad de las RAM gástricas a metotrexato en pacientes con LLA.	La dependencia de la adecuación a la IDR de ácido fólico y la gravedad de las RAM gastrointestinales en pacientes con LLA que son tratados con metotrexato no pudo ser establecida estadísticamente (náusea: $p=0.3673$, diarrea: $p=0.2360$, mucositis: $p=0.6914$); por lo que no existe evidencia para aceptar la hipótesis.
La incidencia de las RAM gástricas a metotrexato es menor en pacientes con LLA y mejor estado nutricional.	La correlación entre la incidencia de RAM gastrointestinales a metotrexato en pacientes con LLA y su estado nutricional muestra un valor de $p=0.0224$, por lo que existe evidencia estadística para aceptar la hipótesis.
La gravedad de las RAM gástricas a metotrexato es menor en pacientes con LLA y mejor estado nutricional.	Para relacionar el estado nutricional de los pacientes con LLA que reciben metotrexato y la gravedad de las RAM no se cuenta con suficiente evidencia estadística (náusea: $p=0.3576$, diarrea: $p=0.5836$, mucositis: $p=0.5338$); por lo que no se acepta la hipótesis.

4.6. Discusión

El estado nutricional de los pacientes con LLA que fueron entrevistados para este estudio se mostraron parámetros nutricionales en las medidas centrales (desnutrición leve, estado nutricional adecuado y sobrepeso; SD de -2 a 2), tanto en el CHMI Ruíz como en el HNP, los pacientes presentaron un estado nutricional adecuado, contrario a lo observado por otros investigadores; Malihi y colaboradores¹⁸; estos investigadores observaron en Irán que los pacientes sufrían de una desnutrición significativa al terminar la fase de inducción, los pacientes que conformaron la muestra de esta investigación habían terminado con la fase de inducción a la remisión o estaban en ella. No se tiene referencia del estado nutricional de los pacientes al momento del diagnóstico, sin embargo, en la entrevista los pacientes o sus padres afirmaron que los pacientes no habían perdido peso o detenido su

crecimiento, situación que se comprueba al someter las medidas antropométricas de los pacientes a la puntuación Z.

Por el contrario, Tan S y colaboradores⁷⁰, en un estudio multicéntrico encontraron una prevalencia mayor de obesidad en niños con leucemia linfoblástica o mieloblástica que los controles, aun cuando los pacientes tuvieran un R24 h de tres días con un resultado de adecuación energética negativo. En este estudio ningún paciente se diagnosticó con obesidad y sólo el 23% del sobrepeso, pero se encuentra congruencia ya que para esta muestra, relación entre la adecuación energética de la dieta y el estado nutricio es de independencia ($p=0.0652$), al igual que en las muestras de Tan S y colaboradores⁷⁰.

Que el lugar de recolección de los pacientes tampoco se encontrara como variable dependiente del estado nutricio nos podría indicar que el nivel socioeconómico de los pacientes pudiera ser similar, ya que Malihi en Irán¹⁸ y Gómez D⁷¹ en México, lo consideran como otro factor determinante del estado nutricio de los pacientes con LLA. La misma situación se puede observar con la adecuación dietética de folatos a la IDR, la cual es independiente del sitio donde los pacientes reciben su terapia antineoplásica.

La dependencia entre las adecuaciones dietéticas de energética y de folatos (según el IDR para cada paciente) no difiere de lo señalado por otros autores^{72, 73, 74}, aunque en algunos casos esto se debe a la suplementación involuntaria de folatos más que a la variabilidad de la dieta.

Aunque ha sido bien establecido que un factor determinante entre la incidencia de las reacciones adversas a metotrexato y su gravedad es la dosis del medicamento^{56, 75, 76}, en esta investigación la dosis no tuvo dependencia en la incidencia de los resultados negativos, esto puede deberse a que los pacientes en regímenes de inducción a la remisión con dosis altas fueron rescatados con ácido folínico, lo que puede resultar en una homogenización entre los pacientes que recibían dosis altas y los que recibían dosis medias o convencionales. Esta misma relación dosis altas y ácido folínico pudieran estar involucradas en el hecho que incidencia o gravedad

de RAM, no se manifestara como dependiente del rescate. La relación entre dosis y mucositis no ha sido claramente establecida⁴¹, relación que se mantuvo en esta muestra.

Del mismo modo, los otros factores descritos como riesgo para el desarrollo de RAM a metotrexato y principalmente a mucositis son la edad y el sexo del paciente^{56, 75, 76}, sin embargo en esta muestra no se encontró dicha relación para ninguno de los casos.

Como en otros estudios donde se sitúa a la mucositis oral hasta en el 52% de los pacientes a los que se administra metotrexato y como la RAM más frecuente a este medicamento^{9, 10, 11}, en esta población la tendencia se mantuvo, la mucositis estuvo presente en el 87% de los pacientes y fue la RAM más comúnmente encontrada. La gravedad de la mucositis en la mayoría de los pacientes no requirió adecuación de la dieta, situación que podría relacionarse con que los pacientes no presentaran desnutrición moderada ni grave.

Se ha identificado a los polimorfismos genéticos de la MTHFR como factores de riesgo en la aparición de mucositis^{42,43,44}, el polimorfismo *C677T* está relacionado con una mayor incidencia a esta RAM. Esta variación genética se encuentra ampliamente distribuido en la población mexicana, sin embargo, en esta población no se ha relacionado el factor genético con el riesgo de mucositis y se ha supuesto no manifestarse debido a la dieta naturalmente rica de folatos en la población⁴⁵. En el análisis de esta dieta, el 63% de los pacientes mostraron por su R24 h tener una ingesta de folatos con un porcentaje de adecuación a su IDR mayor al 90%, sin embargo, esta relación no fue significativa lo que nos hace suponer la existencia de otros factores involucrados en la aparición de mucositis y en la gravedad de las RAM, incluso, la cianocobalamina puede tener un efecto mayor que el propio ácido fólico, como se ha observado en la India⁵⁷.

La gravedad de las reacciones adversas no se relacionó con la adecuación dietética de folatos, sin embargo, se ha encontrado que esta ingesta produce la necesidad del aumento de dosis en pacientes con artritis reumatoide⁵⁵, por lo que sería de

esperarse que si los folatos disminuyen la eficacia también pudieran disminuir las RAM, relación que no se pudo establecer.

Al igual que en otros estudios^{6, 18, 57} el estado nutricional se relacionó con la incidencia de las RAM a antineoplásicos, pero no así con su gravedad, resultado que los otros autores reportan, esto puede deberse al uso de diferentes marcadores para la evaluación nutricional, como bioquímicos.

Un factor que pudo generar cambios en la absorción de los folatos y manifestarse como inconsistencia con otros resultados previamente reportados es la interacción medicamentosa de origen farmacocinético con el propio metotrexato en pacientes que recibían su terapia por vía oral, ya que no se consideró el horario de administración del fármaco ni en qué relación con los alimentos éste se administraba, ya que tanto los folatos como el metotrexato usan los mismos transportadores para su absorción intestinal^{12,14}.

La variabilidad de los resultados según lo reportado en la literatura puede deberse a que, al no cuantificarse las concentraciones plasmáticas de folatos o de homocisteína (marcador inverso de los folatos) no podemos asegurar que la ingesta dietética sea absorbida en su totalidad, se sabe que la biodisponibilidad del ácido fólico proveniente de los alimentos fortificados (forma de monoglutamato oxidado) es casi del 90%, mientras que la de los folatos naturales (forma de poliglutamatos) es del 50%¹⁴; así que la forma del vitámero puede determinar la absorción del micronutriente de la dieta.

Además, si las dietas son ricas en EFD por la cantidad de ácido fólico en su forma de monoglutamato oxidado, esta ingesta, aunque contabilizada en el R24 h, es inefectiva ya que para la reducción del ácido fólico a su forma activa (THF) es necesaria la acción de la DHFR, la cual ha sido antagonizada con más afinidad por el metotrexato y no está disponible para unirse a ese vitámero. Si el R24 h resulta pobre en conteo de folatos, pero esos folatos son folinato o 5-MTHF entonces esos vitámeros no están sujetos a la acción de la DHFR y tendrán mayor actividad. Por lo que podría no haberse encontrado la relación supuesta.

Para conocer más a fondo el efecto dietético de los folatos se deben utilizar pruebas bioquímicas que corroboren que la cantidad de folatos de la dieta lleguen a sangre.

Estudiar el efecto de los diferentes vitámeros de folatos pudiera esclarecer el debate acerca de la protección de estos contra la incidencia de RAM o incluso el antagonismo con el efecto del medicamento.

CONCLUSIONES

Se encontraron 30 pacientes con LLA que se incluyeron en el estudio.

Se evaluó el estado nutricional de 30 niños con LLA encontrándolos en los parámetros adecuados, ligeramente desnutrición y sobrepeso.

Se generaron R24 h de tres días de los pacientes reclutados y se valoró su adecuación a la IDR de folatos individualizada por edad y sexo, encontrando a los pacientes con consumos menores a lo recomendado, adecuados y superiores a las recomendaciones.

El estado nutricional tiene una relación inversa con la incidencia de RAM ($p=0.0224$), pero no guarda dependencia con la gravedad de las náuseas, diarrea y la mucositis ($p>0.05$).

La ingesta dietética de folatos contabilizados como EFD no tienen dependencia con la incidencia de RAM gástricas ni con su gravedad ($p>0.05$).

El estudio de los diferentes vitámeros de folatos en los alimentos y su relación como agentes protectores de RAM de metotrexato en pacientes con LLA constituye una línea para continuar la investigación y buscar si algunos alimentos funcionales ricos en ese folato pudieran ser usados como parte de la dietoterapia. Otra línea de estudio pudiera ser la búsqueda de las formas de vitámeros del folato que no disminuyan el efecto del fármaco para poder esclarecer la controversia que aún gira en torno a esta vitamina y su relación con la LLA y el metotrexato.

ANEXOS

Anexo 1 Consentimiento Informado



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO LA FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS POR METOTREXATO EN RELACIÓN A LA INGESTA DIETÉTICA DE ÁCIDO FÓLICO

Dr. Guillermo J. Ruíz Arguelles
Clínica Ruíz

LCF. Almudena del P. Marqués Maldonado
Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla

Los medicamentos, al ser agentes extraños al organismo, pueden causar efectos desfavorables en las personas que las utilizan, estos efectos se conocen como reacciones adversas. Estas reacciones pueden ser producidas por múltiples factores como la genética, el ambiente y la potencia del medicamento, y pueden ser disminuidas por la dieta o el estado de hidratación.

El propósito de la investigación en la que lo estamos invitando a participar es conocer si la cantidad de ácido fólico que se ingiere a través de la dieta ofrece una protección para la aparición de reacciones adversas del medicamento metotrexato. El ácido fólico es una vitamina esencial para el metabolismo celular que recibimos a través de alimentos como las verduras, hortalizas, leguminosas, algunas frutas, leche y alimentos adicionados con este componente.

Si usted acepta participar en este estudio le pediremos nos proporcione los datos para cuantificar la cantidad de la vitamina que consume en su dieta mediante un instrumento conocido como "Recordatorio de 24 horas", en el cual se le preguntará que ha consumido durante tres días y así estimar, en promedio, su nivel de consumo de la vitamina. Así mismo se le realizará una encuesta para determinar si experimenta algún malestar producido por el medicamento. Por último, se le pide autorización para usar los resultados de sus laboratorios clínicos como citometría hemática y pruebas de funcionamiento hepático y renal.

Este es un estudio no invasivo y no intervencionista; es un estudio observacional, por lo que no se le pedirá que modifique de ninguna forma la terapia que actualmente está recibiendo ni que cambie ninguna indicación que haya recibido por cualquier personal del equipo de salud, además de no generarle costos extras a su tratamiento; por lo que no representa ningún riesgo.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria, si usted acepta ingresar al estudio los resultados serán procesados y después analizados, usted no necesita retirarse del

estudio, pero si desea que los resultados obtenidos de su encuesta no sean utilizados, podrá solicitarlo sin que esto influya en su atención medica futura.

Los investigadores de este estudio resguardaremos su información para que nadie más tenga acceso a ella; cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número para identificar sus datos en la base de datos.

Si tiene dudas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse con la LCF. Almudena del P. Marqués Maldonado a través de su médico responsable.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o me han leído) el contenido de este formato de consentimiento, se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.
Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Fecha: _____

Nombre y firma del participante:

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he constado todas sus preguntas. Creo que el/ella entiende la información descrita en este documento y libremente da su conocimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre y firma del investigador:

LCF. Almudena del P. Marqués Maldonado _____

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre y firma del testigo:

Anexo 3. Corridas Estadísticas

Tabla 11. Relación de X^2 entre dosis (alta, media y convencional) y número de reacciones adversas.

	0	1	2	3	4	Total
Dosis alta		4	4	1	1	10
Dosis media		3	2	2	2	9
Convencional	1	3	1	6		11
Total	1	10	7	9	3	30

10.30 chi-square

8 df

.2445 p-value

Tabla 12. Relación de X^2 entre dosis (alta, media y convencional) y la gravedad de las reacciones adversas (leves y graves).

	0	1	2	Total
Dosis alta		8	2	10
Dosis media	1	5	3	9
Convencional	3	7	1	11
Total	4	20	6	30

4.87 chi-square

4 Df

.3006 p-value

Tabla 13. Relación de X^2 entre el estado nutricio y el lugar de recolección.

	Desnutrición Leve	Adecuado	Sobrepeso	Total
Ruíz		5	2	7
HNP	3	15	5	23
Total	3	20	7	30

1.05 chi-square

2 df

.5911 p-value

Tabla 14. Relación de X^2 entre el sexo de los pacientes con su estado nutricional.

	Desnutrición Leve	Adecuado	Sobrepeso	Total
Masculino		10	4	14
Femenino	3	10	3	16
Total	3	20	7	30

3.02 chi-square
2 df
.2206 p-value

Tabla 15. Relación de X^2 entre el lugar de recolección y la adecuación energética de la dieta de los pacientes.

		Menor del necesario	Adecuado	Mayor del necesario	Total
Recolectado	Ruiz	5		2	7
	HNP	8	6	9	23
Total		13	6	11	30

3.65 chi-square
2 df
.1610 p-value

Tabla 16. Relación de X^2 de la adecuación energética de la dieta con la adecuación al IDR de folatos.

	Menor del 90%	Adecuado	Mayor de 111%	Total
Menor del necesario	8	3	2	13
Adecuado	2		4	6
Mayor del necesario	1	2	8	11
Total	11	5	14	30

10.67 chi-square
4 df
.0305 p-value

Tabla 17. Relación de X^2 entre el lugar de recolección y la incidencia de RAM.

	0	1	2	3	4	Total
HNP	1	10	4	7	1	23
Ruíz			3	2	2	7
Total	1	10	7	9	3	30

7.99 chi-square
4 df
.0918 p-value

Tabla 18. Relación de X^2 entre el rescate con ácido folínico y la incidencia de RAM.

	0	1	2	3	4	Total
SI		4	5	1	2	12
NO	1	6	2	8	1	18
Total	1	10	7	9	3	30

7.57 chi-square
4 df
p-
.1088 value

Tabla 19. Relación de X^2 entre el rescate con ácido fólico y la gravedad.

	0	1	2	Total
SI		10	2	12
NO	4	10	4	18
Total	4	20	6	30

3.61 chi-square
2 df
.1644 p-value

Tabla 20. Relación de X^2 entre sexo e incidencia de las RAM.

	0	1	2	3	4	Total
Masculino		6	3	3	2	14
Femenino	1	4	4	6	1	16
Total	1	10	7	9	3	30

2.76 chi-square
4 df
.5996 p-value

Tabla 21. Relación de X^2 entre sexo y gravedad de las RAM.

	0	1	2	Total
Masculino	2	9	3	14
Femenino	2	11	3	16
Total	4	20	6	30

.07 chi-square
2 df
.9671 p-value

Tabla 22. Relación de X^2 entre la edad y la incidencia de las RAM.

	0	1	2	3	4	Total
Preescolar	1	1	4	4		10
Escolar		4		1	2	7
Adolescentes		5	3	4	1	13
Total	1	10	7	9	3	30

12.15 chi-square
8 df
.1448 p-value

Tabla 23. Relación de X^2 entre la edad y la gravedad de la mucositis.

	0	1	2	Total
Preescolar	2	6	2	10
Escolar	2	5		7
Adolescentes		9	4	13
Total	4	20	6	30

chi-
5.54 square
4 df
.2360 p-value

Tabla 24. Relación de X^2 entre la adecuación al IDR de folatos y la incidencia de la RAM.

	0	1	2	3	4	Total
Menor del 90		6	2	2	1	11
Adecuado	1			3	1	5
Mayor de 111		4	5	4	1	14
Total	1	10	7	9	3	30

13.10 chi-square
8 df
.1083 p-value

Tabla 25. Relación de X^2 entre la adecuación al IDR de folatos y la gravedad de la náusea.

	0	1	2	Total
Menor del 90	6	4	1	11
Adecuado	1	4		5
Mayor de 111	5	9		14
Total	12	17	1	30

4.30 chi-square
4 df
.3673 p-value

Tabla 26. Relación de X^2 entre la adecuación al IDR de folatos y la gravedad de la diarrea.

	0	1	2	Total
Menor del 90	9	1	1	11
Adecuado	2	3		5
Mayor de 111	10	3	1	14
Total	21	7	2	30

5.16 chi-square
4 df
.2712 p-value

Tabla 27. Relación de X^2 entre la adecuación al IDR de folatos y la gravedad de la mucositis.

	0	1	2	Total
Menor del 90	1	8	2	11
Adecuado	1	4		5
Mayor de 111	2	8	4	14
Total	4	20	6	30

chi-
2.24 square
4 df
.6914 p-value

Tabla 28. Relación de X^2 entre el estado nutricional y la incidencia de las RAM.

	0	1	2	3	4	Total
Desnutrición Leve	1		1	1		3
Adecuado		9	2	7	2	20
Sobrepeso		1	4	1	1	7
Total	1	10	7	9	3	30

17.84 chi-square

8 df

.0224 p-value

Tabla 29. Relación de X^2 entre el estado nutricional y la gravedad de las náuseas.

	0	1	2	Total
Desnutrición Leve	2	1		3
Adecuado	8	12		20
Sobrepeso	2	4	1	7
Total	12	17	1	30

4.38 chi-square

4 df

.3576 p-value

Tabla 30. Relación de X^2 entre el estado nutricional y la gravedad de la diarrea.

	Diarrea			Total
	0	1	2	
Desnutrición Leve	2	1		3
Adecuado	13	5	2	20
Sobrepeso	6	1		7
Total	21	7	2	30

1.72 chi-square

4 df

.7869 p-value

Tabla 31. Relación de X^2 entre el estado nutricio y la gravedad de la mucositis.

	0	1	2	Total
Desnutrición Leve	1	1	1	3
Adecuado	3	13	4	20
Sobrepeso		6	1	7
Total	4	20	6	30

3.15 chi-square
 4 df
 .5338 p-value

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruíz A, Ruíz D. Fundamentos de Hematología. 5ª Ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
2. Chiaretti S, Gianfelic V, Ceglie G, Foá R. Genomic Characterization of Acute Leukemias. *Med Princ Pract* 2014; 23:487–506.
3. Tasian S, Mignon L, Hunger S. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Integrating Genomics Into Therapy. *Cancer*. 2015; 121(20):3577-3590.
4. Hunger S, Mullighan C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015; 373(16):1541-1552.
5. Perfil Epidemiológico del Cáncer en Niños y Adolescentes en México. México: Secretaría de Salud 2011.
6. Rogers P. Nutritional Status As a Prognostic Indicator for Pediatric Malignancies. *J Clin Oncol*. 2014; 32(13):1293-1294.
7. Golan D, Tashjian A, Armstrong E, Armstrong A. Principios de Farmacología. 3ª Ed. Madrid: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
8. Hernández A, Rodríguez A, Ferrusco M, Poletti E. Estomatitis por metotrexato y sus efectos orales a bajas dosis. *Dermatol Rev Mex*. 2014; 58:458-464.
9. Ferreira A, Aquino A, Pereira C, Weege C, ALMEIDA D, Pereira L. Frequency of Oral Mucositis and Microbiological Analysis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with 0.12% Chlorhexidine Gluconate. 2011; *Braz Dent J* 22(4):312-316.
10. Moe P. Methotrexate and Oral Mucositis. *Pediatr Hematol Oncol*. 1996;13(4):313-314.
11. Lowal K, Ahmed N, Tarakji B, Petro W, Amjad K, Hussain K, Alsakran M. Dental Considerations for Leukemic Pediatric Patients: an Updated Review for General Dental Practitioner. 2015; *Mater Sociomed* 27(5): 359-362.
12. American Society of Health System Pharmacist. Drug Information. Washington: ASHP: 2015.
13. Taketomo C, Hooding J, Kraus D. Pediatric Dosage Handbook. 22º Ed. Ohio: Lexi-Comp & American Pharmacists Association: 2015.
14. Gil A. Tratado de Nutrición. 2º Ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2010.

15. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen L. Folatos y Vitamina B12 en la Salud Humana. *Rev Med Chile*. 2012; 140: 1464-1475.
16. Nelson D, Cox M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 6° Ed. Nueva York: Worth Publishers; 2012.
17. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, Folic Acid and 5- Methyltetrahydrofolate are not the Same Thing. *Xenobiotica*. 2014; 44(5):480-8.
18. Malihi Z, Kandiah M, Chan Y, Hosseinzadeh M, Sohanaki M, Yeganeh M. Nutritional status and quality of life in patients with acute leukaemia prior to and after induction chemotherapy in three hospitals in Tehran, Iran: a prospective study. *J Hum Nutr Diet*. 2013; 26 (1), 123–131.
19. Ortega MA, Osnaya ML, Rosas JR. Leucemia Linfoblástica Aguda. *Med Int Mex*. 2007; 23:26-33.
20. GPC de Diagnóstico y tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda, México: Secretaría de Salud; 2009.
21. Sabrafen J, Raebel C, Corrons J. *Hematología Clínica*. 5ª Ed. Madrid: Elsevier; 2006.
22. DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey M. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9ª Ed. Nueva York: McGrawHill Medical; 2014.
23. Flórez, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 6ª Ed. Madrid: Elsevier; 2014.
24. Irving J. Towards an understanding of the biology and targeted treatment of paediatric relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2015; 16. doi: 10.1111/bjh.13852. [Epub ahead of print].
25. Rifky E, Khalek A, Sherif L, Kamal N, Gharib A, Shawky H. Acute lymphoblastic leukemia: Are Egyptian children adherent to maintenance therapy?. *J Cáncer Res Ther*. 2015;11(1):54-8.
26. Suarez A, Piña M, Nochols-Vinueza D, Lopera J, Remgifo L, Mesa M, et al. A Strategy to Improve Treatment-Related Mortality and Abandonment of Therapy for Childhood ALL in a Developing Country Reveals the Impact of Treatment Delays. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:1395–1402.

27. Kremeike K, Juergens C, Reinhardt H. Patients' Adherence in the Maintenance Therapy of Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Klin Padiatr.* 2015; 227: 329–334.
28. Li E, Jin R. Letter to the Editor. *Leuk Res.* 2013; 36:e193– e194.
29. Klünder M, Miranda A, Dorantes E, Zapata M, Carranco T, Escamilla A, et al. Frecuencia de abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012; 69(3):226-232.
30. Rivera G, Ribeiro R. Improving treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in developing countries through technology sharing, collaboration, and partnerships. *Expert Rev Hematol.* 2014; 7(5): 649–657.
31. Hayden C, Neame R, Tarrant C. Patients' adherence-related beliefs about methotrexate: a qualitative study of the role of written patient information. 2015; 20;5(5):e006918.
32. Lansiaux A. Les antimétabolites. *Bull Cancer.* 2011; 98(11):1263-1274.
33. Farber S, Diamond L, Mercer R, Sylvester R, Wolff J. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Gutamic Acid (Aminopterin). *N Engl J Med.* 1948; 238 (23): 787–793.
34. Farber S, Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer. *Blood.* 1949; 4(2):160-167.
35. Thiersch J. Bone-Marrow Changes in Man after Treatment with Aminopterin, Amethopterin, and Aminoanfol. *Cancer.* 1949; 2(5):877-83.
36. Bennette J. Amethopterin: a Toxic Tumour Growth Inhibitor. *Br J Cancer.* 1952; 6(4):377-388.
37. Dresner E, White J. The Biological Action and Clinical Application of Folic Acid Antagonists. *Acta Haematol.* 1952; 7:117–127.
38. Wikipedia [Página principal en internet]. Wikimedia Foundation, Inc. [Última actualización 22 de Marzo de 2016, consultado el 27 de Marzo de 2016]. Disponible en <https://en.wikipedia.org/wiki/Methotrexate>
39. Riháček M, Pilatova K, Sterba J, Pilny R, Valík D. Findings in Methotrexate Pharmacology - Diagnostic Possibilities and Impact on Clinical Care. *Klin Onkol.* 2015; 28(3):163-70.

40. Matherly L, Wilson M, Hou Z. The Major Facilitative Folate Transporters Solute Carrier 19A1 and Solute Carrier 46A1: Biology and Role in Antifolate Chemotherapy of Cancer. *Drug Metab Dispos.* 2014; 42:632–649.
41. Holmboe L, Andersen A, Mørkrid L, Slørdal L, Sundby Hall K. High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; DOI:10.1111/j.1365-2125.2011.04054.x
42. Mena J, Salazar M, Dávalos I. Farmacogenómica del metotrexato: estrategia para una terapéutica más individualizada en pacientes con artritis reumatoide. *Gac Méd Méx.* 2008; 144(5):449-451.
43. Guéant R, Guéant J, Debard R, Thirion S, Xiao Hong L, Bronowicki J, et al. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase 677T and 1298C alleles and folate status: a comparative study in Mexican, West African, and European populations. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:701–707.
44. Hoed M, Lopez E, Winkel M, Tissing W, Rooij J, Camino A, et al. Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J.* 2015; 15, 248–254.
45. Ruíz Argüellez G, Coconi L, Garcés J, Reyes V. Methotrexate-induced mucositis in acute leukemia patients is not associated with the MTHFR 677T allele in Mexico. *Hematology.* 2007; 12(5): 387–391.
46. Drazen J. Drug-Induced Megaloblastic Anemia. *N Engl J Med* 2015; 373:1649-58.
47. Zhao R, Diop-Bove N, Visentin M, Goldman D. Mechanisms of Membrane Transport of Folates into Cells and Across Epithelia. *Annu Rev Nutr.* 2011; 31:177-201
48. Brito A, Mujica M, Olivares M, Roman D, Cori H, Allen L. Folate and Vitamin B12 Status in Latin America and the Caribbean: An Update. *Food Nut Bull.* 2015; Vol. 36(S2) S109-S118.
49. Banjari I, Matokovic V, Skoro V. The Question is Whether Intake of Folic Acid from Diet Alone During Pregnancy is Sufficient. *Med Pregl.* 2014: 517(9-10): 313-321.

50. Kim I. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1123–1128.
51. Barquera S, Dommarco J, Gasca A. Políticas y programas de alimentación y nutrición en México. *Salud Publica Mex.* 2001; 43:464-477.
52. Qin X, Cui Y, Shen L, Sun N, Zhang Y, Li J, et al. Folic Acid Supplementation and Cancer Risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2013; 113(5):1033-41.11
53. Baggott J, Oster R, Tamura T. Meta-analysis of Cancer Risk in Folic Acid Supplementation Trials. *Cáncer Epidemiol.* 2012; 36(1):78-81.
54. Herrmann W, Obeid R. The Mandatory Fortification of Staple Foods With Folic Acid. *Dtsch Arztebl Int-* 2011; 108(15): 249–54.
55. Senada A, Sam G, Dallal G, Jacques P, Selhub J, Rosenberg I, et al. Preliminary Evidence Shows That Folic Acid Fortification of the Food Supply Is Associated with Higher Methotrexate Dosing in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26(5):453-5.
56. Schmiegelow K, Nielsen S, Frandsen T, Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate Maintenance Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Facts and Fiction. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 36(7):503-517.
57. Tandon S, Moulik N, Kumar A, Mahdi A, Kumar A. Effect of Pre-treatment Nutritional Status, Folate and Vitamin B12 Levels on Induction Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian Pediatr.* 2015; 52(5):385-389.
58. Roy N, Kumar A. Are Concerns about Folic Acid Supplementation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Justified? *Indian Pediatr.* 2014; 51(9):754-755.
59. Suverza A, Haua K. El A B C D de la Evaluación del Estado de Nutrición. Ciudad de México: McGraw Hill; 2010.
60. Linga V, Shreedhara A, Rau A, Rau A. Nutritional Assessment of Children With Hematological Malignancies and Their Subsequent Tolerance to Chemotherapy. *The Ochsner Journal.* 2012; 12(3):197–201.

61. Márquez H, García V, Caltenco M, García E, Márquez H, Villa A. Clasificación y Evaluación de la Desnutrición en el Paciente Pediátrico. *El Residente*. 2012; 7(2): 59-69.
62. Centers for Disease Control and Prevention [Página de Internet]. Atlanta: Growth Charts [Actualizado 2010 Sep 9; citado 2016 Marzo 01]. Growth Charts; Disponible en: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
63. National Nutrient Database for Standard Reference [Base de datos en internet]. United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service. C2007. [Citado del 2015 Agosto a 2016 Enero 15]. Disponible en: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/li>
64. National Cancer Institute [Monografía de Internet]. US. Common Terminology Criteria for Adverse Events. [Consultado 2015 Junio 3]. Disponible en http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
65. Organización Panamericana de la Salud – Organización Mundial de la Salud. [Monografía de Internet]. Bolivia: Los Nuevos Patrones de Crecimiento de la OMS. [Consultado 2016 Ene 5]. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/naiepi-patrones-crecimiento.pdf>
66. Pérez A, Palacios B, Castro A, Flores I. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. 4ª Ed. Ciudad de México: Fomento de Nutrición y Salud; 2014.
67. Vásquez E, Romero E, Larrosa A. Nutrición Clínica en Pediatría: Un Enfoque Práctico. México: Intersistemas; 2011.
68. Escott-Stump S. Nutrición, Diagnóstico y Tratamiento. 6ª Ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
69. Kaufer M, Pérez A, Arroyo P. Nutriología Médica. 4ª Ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2015.
70. Tan S, Poh B, Nadrah M, Jannah N, Rahman J, Ismail M. Nutritional status and dietary intake of children with acute leukaemia during induction or consolidation chemotherapy. *J Hum Nutr Diet*. 2013; 26 (S1), 23–33.

71. Gómez D, Ruíz G, Ponce de León S. Nutritional Status and Socio-Economic Conditions as Prognostic Factors in the Outcome of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int. J. Cancer*:1998; S11: 52–55.
72. Kim H, Kim G, Jang W, Kim S, Chang N. Association between intake of B vitamins and cognitive function in elderly Koreans with cognitive impairment. *Nutr J.* 2014; Dec 17;13(1):118.
73. Martín F, Batis C, González L, Rojas E, Ángel J, Ruíz N, et al. Dietary Micronutrient Intake in Peritoneal Dialysis Patients: Relationship with Nutrition and Inflammation Status. *Perit Dial Int.* 2012; 32(2):183-91.
74. Jani R, Salian N, Udipi S, Ghugre P, Lohia N, Haas J, et al. Folate status and intake of tribal Indian adolescents aged 10 to 17 years. *Food Nutr Bull.* 2015; 36(1):14-23.
75. Schmiegelow K. Advances in Individual Prediction of Methotrexate Toxicity: a Review. *Br J Haematol.* 2009; 146(5):489-503.
76. Moe P, Holen A. High-Dose Methotrexate in Childhood ALL. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000; 17(8):615-22.