

Incidencia y gravedad de reacciones adversas a metotrexato en relación con la ingesta dietética de folatos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Marqués-Maldonado AP¹, Pérez-Armendáriz B¹, Romero-Plata FE¹, Espinosa-Arreola M¹, Ruiz-Argüelles GJ¹⁻⁴

Resumen

ANTECEDENTES: la leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más común en población pediátrica y es la primera causa de muerte por cáncer en pacientes menores de 20 años. En su tratamiento se ha prescrito metotrexato (un antimetabolito de folatos que por sus reacciones adversas puede generar alteraciones al estado de nutrición y abandono terapéutico, lo que contribuye a recaídas asociadas con mal pronóstico.

OBJETIVO: determinar el papel de la dosis de metotrexato, el estado de nutrición y la ingesta dietética de folatos en la incidencia de reacciones adversas al medicamento.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio transversal y observacional que incluyó 30 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que recibían metotrexato en el Centro de Hematología y Medicina Interna de la Clínica Ruiz y en el Hospital para el Niño Poblano, en el que se analizó el estado de nutrición de los pacientes por antropometría y su ingesta dietética de folatos, que se relacionó con la incidencia y gravedad de reacciones adversas a medicamento producidas por metotrexato.

RESULTADOS: se obtuvieron los datos antropométricos de 30 pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibían metotrexato; se encontró que 67% de los pacientes tenía un estado adecuado, 23% tenía sobrepeso y 10%, desnutrición leve. En cuanto a la ingesta de folatos, 20% de los pacientes tenía una ingesta adecuada de folatos, 43% consumía menos de la ingesta dietética recomendada y 37% consumía una cantidad mayor de folatos que la recomendada. En cuanto a la aparición de reacciones adversas a metotrexato, no se encontró dependencia entre la dosis del medicamento y la incidencia o gravedad de las reacciones ($p=0.1088$ y $p=0.1644$). La adecuación dietética de la ingesta de folatos no reportó dependencia con la incidencia de reacciones adversas a metotrexato ($p=0.1083$), así como con la gravedad de éstas, las más comunes fueron: náusea, diarrea y mucositis ($p=0.3673$, $p=0.2360$, $p=0.6914$, respectivamente). Se encontró relación entre el estado de nutrición y la incidencia de reacciones adversas a metotrexato ($p=0.0224$), pero no hubo relación con la gravedad de náusea, diarrea y mucositis ($p=0.3576$, $p=0.5836$, $p=0.5338$, respectivamente).

CONCLUSIONES: estos datos son consistentes con los observados en otros estudios en cuanto a la relación entre el estado de nutrición y la incidencia de reacciones adversas a metotrexato. La relación

¹ Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

² Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

³ Universidad de las Américas Puebla, Puebla, México.

⁴ Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México.

Recibido: febrero 2016

Aceptado: abril 2016

Correspondencia

Dr. Guillermo J Ruiz Argüelles
gruiz1@clinaruiz.com

Este artículo debe citarse como

Marqués-Maldonado AP, Pérez-Armendáriz B, Romero-Plata FE, Espinosa-Arreola M, Ruiz-Argüelles GJ. Incidencia y gravedad de reacciones adversas a metotrexato en relación con la ingesta dietética de folatos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Rev Hematol Mex. 2016 julio;17(3):175-186.

entre la ingesta dietética de folatos y la incidencia y gravedad de las reacciones adversas a medicamento sugiere independencia que podría estar sujeta al tipo de vitámero de folato que se consume en la dieta.

PALABRAS CLAVE: leucemia linfoblástica aguda, metotrexato, ácido fólico, reacciones adversas a medicamentos.

Rev Hematol Mex. 2016 July;17(3):175-186.

Incidence and severity of drug adverse events to methotrexate and its relationship with the dietary intake of folates in children with acute lymphoblastic leukemia.

Marqués-Maldonado AP¹, Pérez-Armendáriz B¹, Romero-Plata FE¹, Espinosa-Arreola M¹, Ruiz-Argüelles GJ¹⁻⁴

Abstract

BACKGROUND: Acute lymphoblastic leukemia is the most common cancer among the pediatric population and the most frequent cause of death from cancer before 20 years of age. Treatment includes methotrexate, a folate antimetabolite that can cause changes of the nutritional status and therapeutic abandonment linked to relapse and a poor prognosis, due to adverse drug reactions.

OBJECTIVE: To determine the role of methotrexate dosis, nutrition status and dietary folate intake on the incidence of adverse reactions to drug.

MATERIAL AND METHOD: A transversal and observational study was made in a group of 30 patients with diagnosis of acute lymphoblastic leukemia receiving methotrexate from the Hematology and Intern Medicine Center of the Ruiz Clinic and from the Hospital para el Niño Poblano; the nutritional status was analyzed by anthropometry and also the dietary folate intake which was related to the incidence and severity of adverse drug reactions.

RESULTS: Anthropometric data was obtained from 30 patients with acute lymphoblastic leukemia receiving methotrexate, finding 67% of the patients on an adequate nutritional status, 23% overweighted and 10% with minor malnutrition. About the folate intake, 20% of the patients have an adequate folate intake, 43% consumes less than the recommended dietary intake and 37% consumes a bigger amount of folates than recommended. In relation with the occurrence of adverse drug reactions, no dependency was found between the dose of methotrexate and the incidence or severity of the reactions ($p=0.1088$ and $p=0.1644$). The dietary adequacy of the folate intake did not show dependency with the incidence of adverse reactions to methotrexate ($p=0.1083$), the most common adverse drug reactions were nausea, diarrhea and mucositis ($p=0.3673$, $p=0.2360$, $p=0.6914$). It was found

significant relation between the nutritional status and the incidence of adverse reactions to methotrexate ($p=0.0224$), but this relation was not maintained on the severity of nausea, diarrhea and mucositis ($p=0.3576$, $p=0.5836$, $p=0.5338$).

CONCLUSIONS: These data are consistent with those observed in other populations on the relationship between the nutritional status and the incidence of the adverse reactions to methotrexate. The relationship between the dietary intake of folates and the incidence and severity of the adverse drug reactions may suggest an independence that could be linked to the folate vitamin that is dietary consumed.

KEYWORDS: acute lymphoblastic leukemia; methotrexate; folic acid; drug adverse reaction

¹ Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

² Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

³ Universidad de las Américas Puebla, Puebla, México.

⁴ Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México.

Correspondence

Dr. Guillermo J Ruiz Argüelles
gruiz1@clinicaruiz.com

ANTECEDENTES

Las leucemias son enfermedades neoplásicas que se deben a la mutación somática de una célula progenitora, su aparición es multifactorial; sin embargo, la falla en los mecanismos del control negativo del crecimiento clonal mutante casi siempre se debe a cambios en los genes reguladores. La leucemia linfoblástica aguda se origina a partir de los precursores hematopoyéticos de las células B o T, lo que deriva en una serie de aberraciones genéticas que llevan al fallo en la maduración y la diferenciación celular, además de proliferación anormal.¹⁻³ La leucemia linfoblástica aguda 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 se diagnostican anualmente 3,000 casos nuevos de leucemia en niños y adolescentes.^{4,5}

Entre los factores predictivos de las probabilidades de curación del paciente se han encontrado los síntomas clínicos existentes al momento del diagnóstico, características de las células leucémicas, la respuesta temprana al tratamiento, el estado nutricional, el nivel socioeconómico, la edad, el sexo y la raza.^{2,5,6} El apego terapéutico

juega un papel clave en las posibilidades de curación del paciente, por lo que el escaso apego al tratamiento es causa de riesgo de recaída cuatro veces mayor.⁵

En el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se han prescrito antimetabolitos, moléculas que interfieren con la síntesis del ADN y son estructuralmente análogos de las moléculas que lo constituyen o que participan en su metabolismo.⁷ En 1947, el Dr. Sidney Farber postuló que los antimetabolitos del ácido fólico podrían utilizarse en el tratamiento de los distintos tipos de leucemias, debido a la observación que diferentes conjugados de folatos aceleraban el proceso leucémico, por lo que, junto con el Dr. Subbarow, sintetizó y estudió al metotrexato,⁸⁻¹² que sigue siendo un pilar en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.¹³ Desde entonces, la relación entre el metotrexato y el ácido fólico se ha estudiado ampliamente.

El metotrexato y sus metabolitos inhiben de manera competitiva y reversible la dihidrofolato reductasa, enzima que reduce al ácido fólico en ácido tetrahidrofólico, por lo que ésta es la forma metabólicamente activa del ácido fólico, con la que su función queda antagonizada.¹⁴

El régimen actual de metotrexato ha mostrado mayor eficacia en la leucemia linfoblástica y a la fecha se reporta que produce remisión en 90% de los pacientes tratados. No obstante, el resultado de los niños que tienen recaídas es mucho más adverso y es causa frecuente de muerte en niños con cáncer.^{15,16}

En los países en desarrollo la tasa de éxito de metotrexato en pacientes con leucemia linfoblástica aguda ha sido inferior, 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 nivel socioeconómico contribuyen a tener esos resultados. La falta de apego al tratamiento puede contribuir de manera importante al agravamiento de la enfermedad, a altas tasas de mortalidad y al incremento en los costos de la atención en salud.^{17,18} Algunos estudios postulan una tasa de abandono terapéutico que varía de 24 a 64% de los pacientes y la tasa de abandono mayor se reporta en países en desarrollo.¹⁹⁻²¹

Las reacciones adversas a metotrexato ocurren de 30 a 80% de los pacientes en cualquier estadio terapéutico, las más frecuentes son: náusea, vómito, malestar abdominal, hipersensibilidad oral, mucositis, disgeusia, anorexia, pérdida de peso, dispepsia y diarrea.^{15,22,23} La mucositis oral es la complicación más frecuente, reportada incluso en 52% de los pacientes, y representa una importante causa de dolor en el paciente, que tiene como consecuencia disminución de la ingesta de alimentos o puede desencadenar sangrado del tubo gastrointestinal.^{15,24-26}

Se ha encontrado una relación significativa entre la mucositis producida por metotrexato, la edad y sexo del paciente, las mujeres entre 9 y 12 años son las más afectadas. No ha habido una relación clara entre la aparición de mucositis y la dosis de metotrexato.²⁷ En términos farmacogenéticos se han descrito varios polimorfismos del gen MTHFR que pudieran relacionarse con la

incidencia de mucositis inducida por metotrexato; los más frecuentes son C677T y A1298C. La frecuencia del polimorfismo C677T en México es alta (44 a 58%);²⁸⁻³⁰ presumiblemente, ser portador del polimorfismo C677T se considera factor de riesgo de padecer mucositis asociada con metotrexato; a pesar de su distribución en población mexicana, no se ha observado la relación metotrexato, toxicidad y alelo C677T, por lo que se ha postulado que el riesgo de mayor toxicidad por metotrexato en pacientes con actividad disminuida del gen MTHFR puede ser neutralizado mediante una dieta naturalmente rica en folatos en esta población.³¹

Para disminuir la toxicidad de metotrexato se ha prescrito tratamiento de rescate, con ácido fólico, para evitar las reacciones adversas a medicamento en las células progenitoras de división rápida en el tubo gastrointestinal y la médula ósea;³² el ácido fólico se encuentra de manera natural en los alimentos y también está disponible como medicamento. Éste es fácilmente convertido a tetrahidrofolato sin necesidad de la acción enzimática de la dihidrofolato reductasa, por lo que su función como vitamina no se ve afectada por metotrexato.¹⁴ La función coenzimática de los folatos reside principalmente en su capacidad de donar y captar unidades de carbono, en un papel de coenzima en la síntesis de ácidos nucleicos en el ciclo de las purinas-timidinas y la conversión del aminoácido serina en su homólogo glicina.^{14,33}

En relación con la interacción de metotrexato y la administración complementaria de ácido fólico, publicaciones recientes que compararon una dosis diaria definida de metotrexato en el tratamiento de la 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 pacientes,³⁴ por lo que en el caso de la leucemia linfoblástica aguda existe la postura de que aun cuando la administración complementaria de folatos se

ha prescrito ampliamente para contrarrestar la toxicidad producida por metotrexato, ésta debe evitarse durante la fase de mantenimiento, debido a su relación con mielotoxicidad.³⁵

Algunos estudios, como los de Tandon y colaboradores,³⁶ encontraron que las deficiencias nutricias influyen de manera negativa en el resultado del tratamiento y la incidencia de las complicaciones durante la fase de inducción a la remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Los pacientes con deficiencia de folato tienen riesgo mayor de que la recuperación de la médula ósea se retrase, lo que se asocia con toxicidad, e incluso muerte, durante la fase de inducción.³⁶

El asunto de la administración complementaria de ácido fólico a los niños permanece sin resolver debido a la falta de prueba clínicas adecuadas; se cree que el ácido fólico reduce las complicaciones relacionadas con el tratamiento antineoplásico, mejora su tolerancia y permite dosis adecuadas de medicamentos, en particular de metotrexato. Pero el miedo al rescate de las células leucémicas evita la 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 posfortificación.³⁷

El estado de nutrición se ha utilizado como factor pronóstico en pacientes con cáncer, la desnutrición se ha relacionado como factor de mal pronóstico en pacientes pediátricos oncológicos.⁶

Se ha encontrado que la desnutrición 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 revelan que la desnutrición disminuye la posibilidad de remisión en niños con leucemia sometidos a tratamiento farmacológico de inducción a la remisión.³⁸ Se

ha encontrado que la desnutrición juega un papel importante en la incidencia de complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente y con mal pronóstico a corto plazo, por lo que el estado nutricional del paciente debe tomarse en cuenta en la planeación del tratamiento y las decisiones terapéuticas.³⁹

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio en el que se obtuvo una muestra de 30 pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (n=30), se incluyeron siete pacientes del Centro de Hematología y Medicina Interna de la Clínica Ruiz y 23 del Servicio en Oncohematología del Hospital para el Niño Poblano, 14 de ellos del sexo masculino, con edad mínima de 2.5 y edad máxima de 19 años. Los pacientes debieron recibir al menos una dosis de metotrexato en los 15 días anteriores a realizarse la entrevista.

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 del *Centers for Disease Control and Prevention*⁴⁰ y con los criterios de corte de la Organización Mundial de la Salud;⁴¹ las medidas las tomó personal capacitado en realizar estas valoraciones antropométricas.

En 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 Estados Unidos. A cada paciente se le revisó la ingesta de tres días (dos días de lunes a viernes y un día del fin de semana).

En la cuantificación de los macronutrientes y folatos se utilizó la Base de Datos Nacional de Nutrientes para la Referencia Estandarizada del

Departamento de Agricultura de Estados Unidos y del Servicio de Investigación de Agricultura (USDA).⁴² En caso de productos locales no reportados por la USDA se utilizó la referencia del Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes⁴³ o las etiquetas de los productos en golosinas de temporada.

Una vez obtenidos los datos se consideró la ingesta habitual de consumo de equivalentes dietarios de folatos (EDF), que se comparó con la ingesta diaria recomendada según la edad y sexo del paciente.⁴⁴⁻⁴⁶

La incidencia de reacciones adversas a medicamento se cuantificó según la entrevista con los pacientes y la revisión del expediente clínico. En la determinación de la gravedad de éstas se usaron los criterios homogenizados encontrados, como *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v5.0; publicado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud y de Cáncer de Estados Unidos.⁴⁷ En este estudio se evaluaron reacciones adversas como náusea, vómito, diarrea y mucositis.

RESULTADOS

Se revisaron 30 pacientes con leucemia linfoblástica aguda que tomaban metotrexato en ese momento o lo habían tomado en los 15 días previos a la evaluación nutricional y dietética, además de la recolección de datos acerca de reacciones adversas a medicamento.

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes incluidos en este estudio; o en caso de ser menores de edad, por los padres o tutores. Los pacientes entrevistados procedían de los estados de Puebla, Oaxaca y Veracruz.

El 47% de los pacientes eran del sexo masculino (n=14). Los datos descriptivos de la muestra se comunican en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Datos descriptivos de la edad de los pacientes (años)

Media	9.7
Variancia	24.2
Desviación estándar	4.9
Mínimo	2.5
Máximo	19.1
Intervalo	16.6

En esta muestra se encontró que 37% de los pacientes se sometió a dosis convencionales (n=11), 30% a dosis medias (n=9) y 33% (n=10) a dosis altas; sin embargo, estadísticamente se encontró independencia entre la dosis y la incidencia de reacciones adversas a medicamento ($p=0.2445$) y su gravedad ($p=0.3006$).

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 del *Centers for Disease Control and Prevention*.⁴⁰ Al considerar el resultado de cada una de estas medidas, así como la edad del paciente, se realizó la clasificación de la muestra según su estado nutricional; se reportaron tres categorías: desnutrición leve, estado adecuado y sobrepeso; no se encontraron pacientes que tuvieran desnutrición moderada, grave u obesidad. En el Cuadro 2 se resume la conformación de los grupos, considerando el sexo de los pacientes. No se encontró 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 ($p=0.2206$).

Evaluación dietética

En el análisis dietético se comparó el resultado del R24 h de múltiples pasos con los requerimientos

Cuadro 2. Concentrado de los resultados del estado nutricional de los pacientes

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

energéticos del paciente según su edad, peso y sexo; este requerimiento se calculó con base en los parámetros de Bourges para población mexicana,⁴⁶ se encontró que sólo 20% de la muestra (n=6) tuvo una ingesta energética adecuada a sus requerimientos individuales. La distribución de la muestra según su ingesta calórica se muestra en la Figura 1. La adecuación energética de la dieta de los pacientes no tuvo relación estadística con su sitio de recolección ($p=0.1610$).

La ingesta diaria recomendada de folatos para cada paciente³³ se comparó con la ingesta real cuantificada mediante el R24 h; los resultados

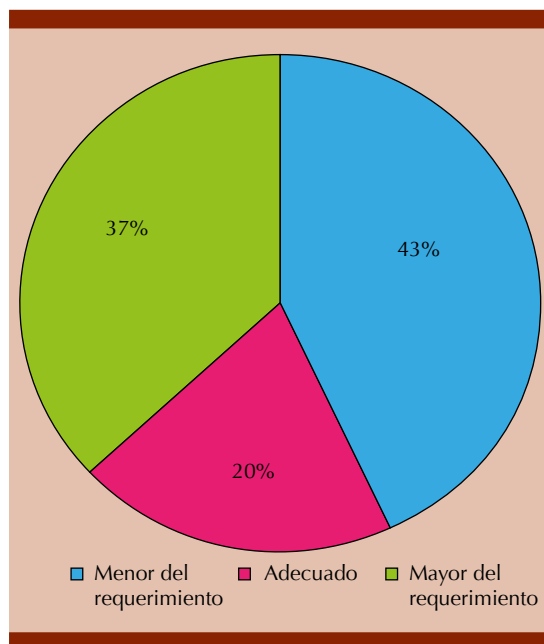


Figura 1. Adecuación dietética de los pacientes según sus requerimientos individuales.

de adecuación de la muestra se resumen en el Cuadro 3. Se encontró que la ingesta de folatos está relacionada con la adecuación energética de la dieta ($p=0.0305$); mientras mayor fue el consumo de calorías, mayor fue la ingesta de folatos.

Reacciones adversas a medicamentos

Durante la entrevista se interrogó a los pacientes para determinar si habían tenido alguna reacción adversa en el aparato gastrointestinal (náusea, vómito, diarrea o mucositis), debido a que, según el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, estas reacciones deben vigilarse durante el tratamiento.⁴⁷ En ese mismo encuentro se obtuvieron datos para conocer la gravedad de las reacciones, en caso de haber aparecido, usando la clasificación propuesta por el Instituto Nacional de Cáncer, la *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, v5.0;⁴⁷ y en caso de que los pacientes no tuvieran alguna reacción adversa se les clasificó grado 0, es decir, con ausencia de reacciones adversas a medicamento.

La relación entre el lugar de recolección (Centro de Hematología y Medicina Interna de la Clínica Ruiz y Hospital para el Niño Poblano) y la incidencia de reacciones adversas no mostró dependencia ($p=0.0918$).

En esta muestra se encontró que los pacientes que recibían dosis altas de metotrexato se rescataron con ácido fólico; sin embargo, se encontró que este rescate fue estadísticamente independiente de la incidencia ($p=0.1088$) o de la gravedad de las reacciones adversas a medicamento ($p=0.1644$).

Cuadro 3. Adecuación de folatos a la ingesta diaria recomendada de la muestra

Adecuación de folatos	n (%)
Menor de 90%	11 (37)
Adecuado (90 a 110%)	5 (17)
Mayor de 110%	14 (46)

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

En el Cuadro 4 se resumen las incidencias y la gravedad de cada reacción adversa manifestada por los pacientes de la muestra; se observó que la reacción adversa más común fue la mucositis, en 87% de los pacientes, y la menos frecuente fue la diarrea, en 30% de los sujetos. La mayor parte de la muestra no mostró reacciones adversas a medicamento y cuando éstas aparecieron, fueron en grados 1 y 2. La adecuación dietética de la ingesta de folatos no tuvo dependencia con la incidencia de reacciones adversas a metotrexato en pacientes con leucemia linfoblástica aguda ($p=0.1083$).

La adecuación dietética de folatos fue independiente de la gravedad de las reacciones adversas a metotrexato en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en cuanto a náusea ($p=0.3673$), diarrea ($p=0.2712$) y mucositis ($p=0.6914$); no se pudo calcular la relación entre la adecuación dietética de folatos y el vómito.

La incidencia de reacciones adversas a metotrexato en pacientes con leucemia linfoblástica aguda mostró dependencia con el estado nutricional del paciente ($p=0.0224$).

Cuadro 4. Reacciones adversas a medicamento y gravedad

Reacción adversa a medicamento	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

Las cifras representan porcentajes.

El estado nutricional de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda no se relacionó con la gravedad de reacciones adversas a metotrexato en cuanto a 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.

DISCUSIÓN

El estado nutricional de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que se entrevistaron en este estudio mostró parámetros nutricionales en las medidas centrales (desnutrición leve, estado nutricional adecuado y sobrepeso; desviación estándar de -2 a 2). En el Centro de Hematología y Medicina Interna de la Clínica Ruiz y en el Hospital para el Niño Poblano los pacientes tuvieron un estado nutricional adecuado; contrario a lo observado por otros investigadores. Malihi y colaboradores³⁸ observaron en Irán que los pacientes tenían desnutrición significativa al terminar la fase de inducción; los pacientes que conformaron la muestra de esta investigación terminaron 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 comprobó al someter las medidas antropométricas de los pacientes a la puntuación Z.

Tan y colaboradores,⁴⁸ en un estudio multicéntrico encontraron mayor prevalencia de obesidad en niños con leucemia linfoblástica o mieloblástica que los controles, aun cuando los pacientes tuvieran un R24 h de tres días, con resultado de adecuación energética negativo. En nuestro estudio, ningún paciente se diagnosticó con obesidad y sólo 23% con sobrepeso, pero esto tiene congruencia, porque para nuestra muestra la relación entre adecuación energética de la dieta y

estado nutricional es de independencia ($p=0.0652$), al igual que en las muestras de Tan y su grupo.⁴⁸

El hecho de que el lugar de recolección de los pacientes tampoco fuera variable dependiente del estado nutricional podría indicarnos que el nivel socioeconómico de los pacientes pudiera ser similar, ya que Malihi,³⁸ en Irán, y Gómez,⁴⁹ en México, lo consideran otro factor determinante del estado nutricional de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. La misma situación puede observarse con la adecuación dietética de folatos en la ingesta diaria recomendada, que es independiente del sitio donde los pacientes reciben su tratamiento antineoplásico.

La dependencia entre las adecuaciones dietéticas de energía y de folatos (según la ingesta diaria recomendada para cada paciente) no difiere de lo señalado por otros autores;⁵⁰⁻⁵² aunque en algunos casos esto se debe a la suplementación involuntaria de folatos, más que a la variabilidad de la dieta.

Aunque se ha establecido que un factor determinante entre la incidencia de las reacciones adversas a metotrexato y su gravedad es la dosis del medicamento,^{35,53,54} en nuestra 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 se rescataron con ácido fólico, lo que puede resultar en una homogenización de los pacientes que recibían dosis altas y los que recibían dosis medias o convencionales. Esta misma relación entre dosis altas y ácido fólico pudiera estar implicada en el hecho de que la incidencia o gravedad de las reacciones adversas a metotrexato no se manifestaran como dependientes del rescate. La relación entre dosis y mucositis no se ha establecido claramente;²⁷ relación que se mantuvo en nuestra muestra.

Los otros factores descritos como de riesgo de padecer reacciones adversas a metotrexato,

principalmente mucositis, son la edad y el sexo del paciente;^{35,53,54} sin embargo, en esta muestra no se encontró esta relación en ninguno de los casos.

Como en otros estudios en los que se sitúa a la mucositis oral incluso en 52% de los pacientes a los que se administra metotrexato y como la reacción adversa a medicamento más frecuente,²⁴⁻²⁶ en nuestra población la tendencia se mantuvo, pues la mucositis apareció en 87% de los pacientes y fue la reacción adversa a medicamento 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 el hecho de que los pacientes no tuvieran desnutrición moderada ni grave.

Se ha identificado a los polimorfismos genéticos del gen MTHFR como factores de riesgo en la aparición de mucositis;²⁸⁻³⁰ el polimorfismo C677T está relacionado con mayor incidencia de esta reacción adversa. Esta variación genética está ampliamente distribuida en población mexicana; no obstante, en esta población no se ha relacionado el factor genético con el riesgo de mucositis y se ha supuesto que no se manifiesta debido a la dieta naturalmente rica en folatos de esta población.³¹ En el análisis de esta dieta, 63% de los pacientes mostraron, mediante su R24 h, tener una ingesta de folatos con porcentaje de adecuación a su ingesta diaria recomendada mayor a 90%; sin embargo, esta relación no fue significativa, lo que nos hace suponer la existencia de otros factores implicados en la aparición de mucositis y en la gravedad de las reacciones adversas a medicamento; incluso, la cianocobalamina puede tener un efecto mayor que el propio ácido fólico, como se ha observado en India.³⁶

La gravedad de las reacciones adversas a medicamento no se relacionó con la adecuación dietética de folatos; sin embargo, se ha encon-

trado que esta ingesta produce la necesidad de aumento de dosis en pacientes con artritis reumatoide,³⁴ por lo que sería de esperarse que si los folatos disminuyen la eficacia, también pudieran disminuir las reacciones adversas; relación que no pudo establecerse.

Al igual que en otros estudios,^{6,36,38} el estado nutricional se relacionó con la incidencia de las reacciones adversas a antineoplásicos, pero no con su gravedad, resultado que otros autores reportan; esto puede deberse a la utilización de diferentes marcadores en la evaluación nutricional, como los 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 tratamiento por vía oral, ya que no se consideró el horario de administración del fármaco ni en qué relación con los alimentos se administraba, ya que los folatos y metotrexato usan los mismos transportadores para su absorción intestinal.^{15,55}

La variabilidad de los resultados según lo reportado en la bibliografía 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 de 90%, mientras que la de los folatos naturales (forma de poliglutamatos) es de 50%;⁵⁵ así que la forma del vitámero puede determinar la absorción del micronutriente de la dieta.

Si las dietas son ricas en equivalentes de folatos dietéticos, por la cantidad de ácido fólico en su forma de monoglutamato oxidado, esta ingesta,

aunque contabilizada en el R24 h, es inefectiva debido a que para la reducción del ácido fólico a su forma activa (ácido tetrahidrofólico) es necesaria la acción de la dihidrofolato reductasa, misma que ha sido antagonizada con más afinidad por metotrexato y no está disponible para unirse a ese vitámero. Si el R24 h resulta escaso en el conteo de folatos, pero esos folatos son folinato o 5-MTHF, entonces esos vitámeros no están sujetos a la acción de la dihidrofolato reductasa y tendrán mayor actividad, por lo que podría no encontrarse la supuesta relación.

Para conocer más a fondo el efecto dietético de los folatos, deben utilizarse pruebas bioquímicas que corroboren que la cantidad de folatos de la dieta lleguen a la sangre. Estudiar el efecto de los diferentes vitámeros de folatos puede esclarecer el debate acerca de la protección de éstos contra la incidencia de las reacciones adversas a medicamento, o incluso, el antagonismo con el efecto del medicamento.

CONCLUSIONES

En esta muestra se encontró que el estado nutricional tiene relación inversa con la incidencia de reacciones adversas a medicamento ($p=0.0224$), pero no guarda dependencia con la gravedad de las náuseas, la diarrea y la mucositis (p mayor de 0.05).

La ingesta dietética de folatos contabilizados como equivalentes de folatos dietéticos no tienen dependencia con la incidencia de reacciones adversas a medicamento gástricas ni con su gravedad (p mayor de 0.05).

El estudio de los diferentes vitámeros de folatos en los alimentos y su relación como agentes protectores contra reacciones adversas a metotrexato en pacientes con leucemia linfoblástica aguda constituye una línea para continuar la investigación y buscar si algunos alimentos

funcionales, ricos en ese folato, pueden usarse como parte del tratamiento dietético. Otra línea de estudio puede ser la búsqueda de las formas vitámeros del folato que no disminuyan el efecto del fármaco, para esclarecer la controversia que aún gira en torno a esta vitamina y su relación con la leucemia linfoblástica aguda y con metotrexato.

REFERENCIAS

- Ortega MA, Osnaya ML, Rosas JR. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex*. 2007;23:26-33.
- Ruiz A, Ruiz D. Fundamentos de Hematología. 5ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
- Chiaretti S, Gianfelic V, Ceglie G, Foà R. Genomic characterization of acute leukemias. *Med Princ Pract* 2014;23:487-506.
- Tasian SK, Mignon ML, Hunger SP. Childhood acute lymphoblastic leukemia: integrating genomics into therapy. *Cancer* 2015;121:3577-3590.
- Hunger S, Mullighan C. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373:1541-1552.
- Rogers PC. Nutritional status as a prognostic indicator for pediatric malignancies. *J Clin Oncol* 2014;32:1293-1294.
- Lansiaux A. Les antimétabolites. *Bull Cancer* 2011;98:1263-1274.
- Farber S, Diamond LK, 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;238:787-793.
- Farber S. Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer. *Blood* 1949;4:160-167.
- Thiersch JB. Bone-marrow changes in man after treatment with aminopterin, amethopterin, and aminoanfol. *Cancer* 1949;2:877-883.
- Bennette J. Amethopterin: a toxic tumour growth inhibitor. *Br J Cancer* 1952;6:377-388.
- Dresner E, White JC. The biological action and clinical application of folic acid antagonists. *Acta Haematol* 1952;7:117-127.
- Riháček M, Pilátová K, Sterba J, Pilný R, Valík D. Findings in methotrexate pharmacology- diagnostic possibilities and impact on clinical care. *Klin Onkol* 2015;28:163-170.
- Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5- methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica* 2014;44:480-488.
- American Society of Health System Pharmacist. Drug Information. Washington: ASHP, 2015.
- Irving J. Towards an understanding of the biology and targeted treatment of paediatric relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2015;172:655-66. doi: 10.1111/bjh.13852.
- Khalek ER, Sherif LM, Kamal NM, Gharib AF, Shawky HM. Acute lymphoblastic leukemia: are Egyptian children adherent to maintenance therapy? *J Cancer Res Ther* 2015;11:54-58.
- Suarez A, Piña M, Nochols-Vinueza D, Lopera J, 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.
- Li E, Jin R. Letter to the editor. *Leuk Res* 2013;36:193-194.
- Klunder M, Miranda A, Dorantes E, Zapata M, et al. Frecuencia de abandono del tratamiento en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69:226-232.
- Rivera GK, Ribeiro RC. Improving treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in developing countries through technology sharing, collaboration, and partnerships. *Expert Rev Hematol* 2014;7:649-657.
- 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.
- Taketomo C, Hooding J, Kraus D. Pediatric dosage handbook. 22ª Ed. Ohio: Lexi-Comp & American Pharmacists Association, 2015.
- Ferreira A, Aquino A, Pereira C, Weege C, et al. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. *Braz Dent J* 2011;22:312-316.
- Moe P. Methotrexate and oral mucositis. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13:313-314.
- Lowal KA, Alaizari NA, Tarakji B, Petro W, et al. Dental considerations for leukemic pediatric patients: an updated review for general dental practitioner. *Mater Sociomed* 2015;27:359-362.
- Holmboe L, Andersen A, Mørkrid L, Slørdal L, Hall KS. High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. *Br J Clin Pharmacol* 2011;73:106-114. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04054.x
- Mena J, Salazar M, Dávalos I. Farmacogenómica del metotrexato: estrategia para una terapéutica más individualizada en pacientes con artritis reumatoide. *Gac Méd Méx* 2008;144:449-451.
- Guéant RM, Guéant JL, Debard R, Thirion S, 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.
- den Hoed M, Lopez E, Winkel M, Tissing W, et al. Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced

- mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 2015;15:248-254.
31. Ruiz Argüelles GJ, 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;12:387-391.
32. Drazen J. Drug-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med* 2015;373:1649-1658.
33. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, et al. Folic acid and vitamin B₁₂ in human health. *Rev Med Chil* 2012;140:1464-1475.
34. Arabelovic S, Sam G, Dallal G, Jacques P, 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;26:453-455.
35. 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;36:503-517.
36. 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;52:385-389.
37. Moulik NR, Kumar A. Are concerns about folic acid supplementation in children with acute lymphoblastic leukemia justified? *Indian Pediatr* 2014;51:754-755.
38. Malihi Z, Kandiah M, Chan YM, Hosseinzadeh M, et al. 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;26:123-131.
39. Linga V, Shreedhara A, Rau AT, Rau A. Nutritional assessment of children with hematological malignancies and their subsequent tolerance to chemotherapy. *Ochsner J* 2012;12:197-201.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: Growth Charts [actualizado el 9 de septiembre de 2010; citado el 1 de marzo de 2016]. Growth Charts; disponible en: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
41. Organización Panamericana de la Salud—Organización Mundial de la Salud. [Monografía de Internet]. Bolivia: los nuevos patrones de crecimiento de la OMS. [Consultado el 5 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/naiepi-patrones-crecimiento.pdf>
42. National Nutrient Database for Standard Reference [Base de datos en Internet]. United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service. C2007. [Citado de agosto de 2015 al 15 de enero de 2016]. Disponible en: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/li>
43. Pérez A, Palacios B, Castro A, Flores I. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. 4ª ed. Ciudad de México: Fomento de Nutrición y Salud, 2014.
44. Vázquez E, Romero E, Larrosa A. Nutrición clínica en pediatría: un enfoque práctico. México: Intersistemas, 2011.
45. Escott-Stump S. Nutrición, Diagnóstico y tratamiento. 6ª ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
46. Kaufer M, Pérez A, Arroyo P. Nutriología médica. 4ª ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana, 2015.
47. National Cancer Institute [Monografía de Internet]. US. Common Terminology Criteria for Adverse Events. [Consultado el 3 de junio de 2015]. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
48. Tan SY, Poh BK, Nadrah MH, Jannah NA, et al. Nutritional status and dietary intake of children with acute leukaemia during induction or consolidation chemotherapy. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:23-33.
49. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, 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;11:52-55.
50. Kim H, Kim G, Jang W, Kim SY, Chang N. Association between intake of B vitamins and cognitive function in elderly Koreans with cognitive impairment. *Nutr J* 2014;13:118.
51. Martín F, Batis C, González L, Rojas E, et al. Dietary micronutrient intake in peritoneal dialysis patients: relationship with nutrition and inflammation status. *Perit Dial Int* 2012;32:183-191.
52. Jani R, Salian N, Udipi S, Ghugre P, et al. Folate status and intake of tribal Indian adolescents aged 10 to 17 years. *Food Nutr Bull* 2015;36:14-23.
53. Schmiegelow K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br J Haematol* 2009;146:489-503.
54. Moe P, Holen A. High-Dose Methotrexate in Childhood ALL. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000; 17(8):615-22.
55. Gil A. Tratado de nutrición. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2010.