



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA**

UNIDAD XOCHIMILCO

**“INCIDENCIA DE REACCIONES
ADVERSAS POR METOTREXATE EN
PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA EN
POBLACION PEDIATRICA DE 1 A 15
AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL”**

T E S I N A

Que para obtener el título de:
**LICENCIADO EN QUÍMICO FARMACÉUTICO
BIÓLOGO**

Presenta:
LEOPOLDO RODRIGO MARTÍNEZ AQUINO

Directores de Tesina:
**MTRA. FLOR AMALIA FLORES HERNÁNDEZ
MTRA. REBECA CÓRDOBA MORENO**

CDMX, FEBRERO 2022

INDICE:

1. Marco Teórico

1.1 Epidemiología

1.1.1 Factores de riesgo

1.1.2 Diagnostico

1.2 Tratamiento quimioterapéutico

1.2.1 Posología de Metotrexate

1.2.2 Rescate con Ácido Folínico y Uso de Bicarbonato

1.3 Mecanismo de acción de Metotrexate

1.3.1 Farmacocinética

2. Justificación

3. Objetivo General

3.1 Objetivos específicos

4. Metodología

5. Resultados

5.1 Casos de hepatotoxicidad

5.1.1 Rango de edades donde más se presentó la Reacción Adversa

5.1.2 Calidad de la información

5.1.3 Gravedad de la Reacción Adversa

5.1.4 Intensidad de las manifestaciones clínicas

5.1.5 Causalidad de acuerdo al algoritmo del naranja

5.1.6 Lotes que presentaron Hepatotoxicidad

5.1.7 Dosis de MTX administrada

6. Discusión

7. Conclusión

8. Referencias

Incidencia de Reacciones Adversas por Metotrexate en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en población pediátrica dentro de un hospital de tercer nivel

1. Marco Teórico

1.1 Epidemiología

En México, el cáncer es la segunda causa de muerte entre las personas de 1 a 15 años. La leucemia aguda es el cáncer más común en niños menores de 15 años¹.

La incidencia de la leucemia aguda ha aumentado en diferentes partes del mundo, incluida la Ciudad de México. De acuerdo con el Instituto Mexicano del Seguro Social, la Ciudad de México tiene una de las tasas de incidencia más altas del mundo¹, representando el 50% de los casos de cáncer en niños de 1 a 18 años.

La principal enfermedad oncológica en menores de 15 años es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que representa el 76% de los casos de leucemia y el 25% de las neoplasias diagnosticadas en esta población. Esta condición puede ocurrir en pacientes menores de 20 años (60%) y es más común en hombres.⁴

1.1.1 Factores de riesgo

El 5% están asociados a la aparición de síndromes genéticos como el síndrome de Down. Presenta un mayor riesgo de leucemia linfoblástica aguda, deficiencias inmunitarias hereditarias o adquiridas, como deficiencia de inmunoglobulina A, agammaglobulinemia y síndrome de Wiskott-Aldrich, otro trastorno con alto riesgo de LLA. Los factores genéticos son raros y juegan solo un papel pequeño en el origen de esta condición. Hay varios factores de riesgo para desarrollar leucemia linfoblástica:

- Ocupaciones: tales como trabajo agrícola, soldadura, industria de la madera y el uso de insecticidas, insecticidas, tintes para el cabello y solventes.
- Quimioterapia y radioterapia previas.
- Ciertos medicamentos, como la fenitoína.
- Una dieta rica en nitratos.
- Los agentes infecciosos, especialmente los virales, son los causantes de las enfermedades neoplásicas.⁵

Entre los factores de riesgo más comunes se encuentran las exposiciones ocupacionales, exposición a insecticidas y la exposición *in útero* a rayos X, aunque se tienen otros riesgos como la exposición a campos electromagnéticos, la dieta, el tabaquismo y el alcoholismo en los padres, los cuales han arrojado resultados atribuibles a errores metodológicos en los estudios, y a que la mayoría de las veces no se evalúa la interacción entre la susceptibilidad a la leucemia aguda y los factores ambientales, situación que podría conducir al mejor entendimiento de los mecanismos causales de la enfermedad¹.

1.1.2 Diagnóstico

La mayoría de los pacientes presenta fiebre, además de astenia y adinamia debidas a anemia. Del 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia y 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Los síntomas que menos se presentan son cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria.¹²

Como se puede observar en la figura 1 en donde se muestra un esquema de los pasos a tomar en cuenta para poder dar un diagnóstico más acertado de la LLA.⁵

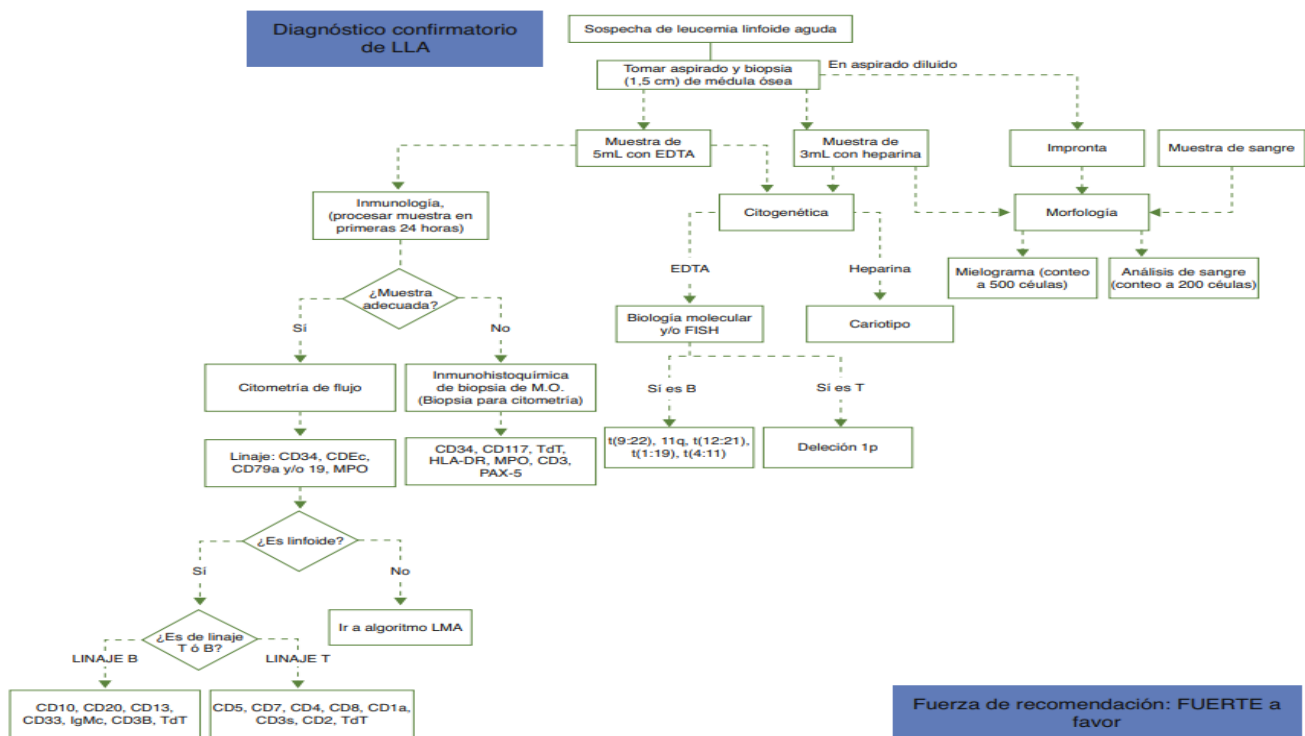


Figura 1: diagnóstico de la LLA tomado de Sánchez, M. A. O., Ortega, M. L. O., & Barrientos, J. V. R. (2007). Leucemia linfoblástica aguda. Medicina interna de Mexico, 23(1).

1.2 Tratamiento Quimioterapéutico

Para el manejo quimioterapéutico de la leucemia linfoblástica aguda de células B se emplean combinaciones con base en el consorcio BFM (BerlínFrankfurt-Münster) con Ciclofosfamida, altas dosis de Metotrexate, etopósido y Citarabina. El tratamiento eficaz para el sistema nervioso central es un componente importante para el de la LLA-B, que consiste en administración de altas dosis de metotrexate y citarabina por vía sistémica (llega al plasma) e intratecal, además de Arabinósido-C y corticoesteroides.⁷

1.2.1 Posología de Metotrexate

La dosis suele calcularse por m^2 de superficie corporal o peso corporal. Las dosis superiores a 100 mg de Metotrexate siempre precisan la administración posterior de Ácido Fólico.⁷

El Metotrexate puede administrarse como tratamiento en dosis baja, en dosis intermedio, en dosis alta y por vía intratecal.

Tratamiento con dosis baja: 15-50 mg/m^2 de superficie corporal por semana por vía intravenosa o intramuscular.⁷

Tratamiento con dosis media: entre 100 mg/m^2 y 1000 mg/m^2 de superficie corporal en una única dosis.⁷

Tratamiento con dosis alta: en varias neoplasias malignas, entre las cuales el linfoma maligno, la leucemia linfoblástica aguda podrá utilizarse dosis de 1000 mg de Metotrexate o más por m^2 de superficie corporal, administradas a lo largo de un periodo de 24 horas. La administración de ácido fólico debe comenzar con 10-15 mg/m^2 para administrar 12-24 horas después de iniciar el tratamiento con Metotrexate.⁷

1.2.2 Rescate con Ácido Fólico y Uso de Bicarbonato

Como norma general, debe administrarse hiperhidratación desde algunas horas antes hasta 72 h después de terminada la infusión de MTX, y mantener el pH urinario por encima de 7, con alcalinización por medio de dosis de bicarbonato de 1 g/ m^2 cada 6 h y un control estricto de balance hidromineral cada 12 h. Si en el balance hídrico los ingresos superan los egresos en más de 400 mL/ m^2 /12h, se debe administrar furosemida 0,5 mg/kg por vía EV (dosis máxima 20 mg).

Cuando se utilizan dosis altas, es absolutamente necesario controlar los niveles plasmáticos de MTX. Los rescates con ácido fólico (AF) se basa en estos

niveles, como se muestra en la Tabla 1. El AF antagoniza el efecto citotóxico del MTX a diferentes niveles: a) Inhibe competitivamente la entrada celular con MTX; b) reduciendo Poliglutamato de MTX por la enzima competidora folilpoliglutamato sintetasa; c) compete directamente con la dihidrofolato reductasa y desplaza al MTX de su sitio unión.

Tabla 1 Niveles plasmáticos de metotrexate (MTX) y rescate con ácido folínico (AF) obtenido: Jaime-Fagundo et al 2012

Horas de infusión de MTX	Nivel plasmático MTX ($\mu\text{mol/L}$)	Dosis de AF (mg/m^2)
+24	$\leq 150,0$	-
+36	$\leq 3,0$	-
+42	$\leq 1,0$	15
+48	$\leq 0,4$	15
+54	$\leq 0,4$	15

Jaime-Fagundo JC, Forrellat-Barrios M, Arencibia-Núñez A. Urgencias hematológicas. III. Toxicidad por metotrexato. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter . 2012;28(3):246-252

Los niveles plasmáticos de MTX deben medirse a las horas +24, +42 y +48 de iniciada la infusión de este fármaco. Si el nivel plasmático de la hora +24 excede los $150 \mu\text{mol/L}$ o se sospecha clínicamente pobre eliminación del MTX (aumento de la creatinina, reducción de la diuresis, edema o hipertensión), se debe forzar la diuresis y mantener un balance estricto, así como continuar con la alcalinización. En este caso también debe realizarse una dosificación de MTX a la hora +36 y si el nivel de MTX excede los $3 \mu\text{mol/L}$, es imperativo comenzar inmediatamente con el rescate con AF. Los rescates se realizan cada 6 horas hasta que el nivel de MTX se encuentra por debajo de $0,25 \mu\text{mol/L}$.

1.3 Mecanismo de acción de Metotrexate.

Mecanismo antitumoral del Metotrexate (MTX). El MTX bloquea la síntesis de las proteínas necesarias para la síntesis de material genético y la duplicación celular actuando como falso sustrato (antimetabolito) de la dihidrofolato reductasa (DHF) reductasa y la ribonucleótido AICA (AICAR) transformilasa⁷.

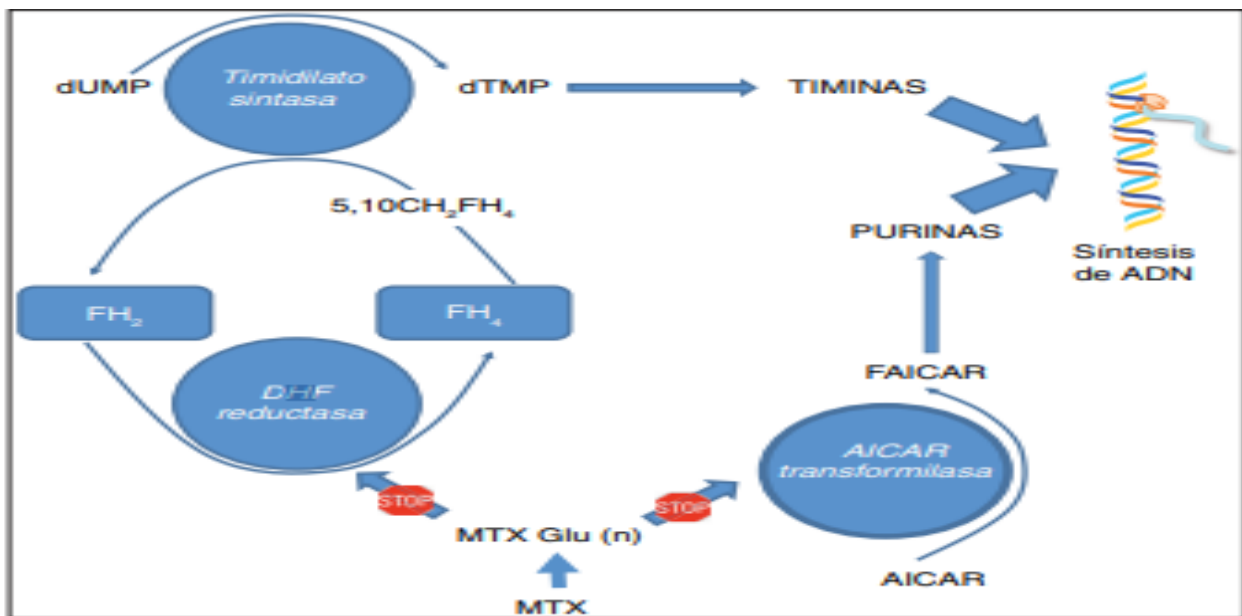


Figura 2 se muestra el mecanismo de acción del Metotrexate. Extraído de Goicoechea García, C. (s/f). Farmacología del metotrexate. Recuperado el 4 de abril de 2022, de Reumatologiaclinica.org

1.3.1 Farmacocinética

El metotrexate se administra por vía oral, intravenosa, intramuscular o intratecal. Cuando se administra por vía oral, el metotrexate se absorbe en el tracto digestivo mediante un mecanismo de transporte activo, que puede saturarse si las dosis del fármaco son muy elevadas. Las dosis orales de 30 mg/m² muestran un biodisponibilidad del 60%, reduciéndose esta si las dosis son de > 50 mg/m². En estos casos, se aconseja dividir las dosis para evitar los procesos de saturación¹².

Cuando hay altas concentraciones, el MTX se difunde pasivamente y/o utiliza transportadores de baja afinidad. La difusión pasiva es más importante en células mutagenizadas porque no expresan transportadores de alta afinidad. Una vez dentro de la célula, el MTX se convierte en poliglutamato, un metabolito de vida media más larga que retiene algunas propiedades antifolato y juega un papel importante en la citotoxicidad y selectividad del fármaco. El objetivo principal del MTX es la dihidrofolato reductasa (DHDR), que es inhibida por la acción del poliglutamato, que también tiene actividad inhibidora sobre otras enzimas dependientes de folato, como la timidilato sintasa (TS), la 5-amino-imidazol-4-carboxamida ribonucleótido convertasa (AICAR), y similares. Esto determina la acumulación de dihidrofolato y el consumo de folato por parte de la célula, al

tiempo que detiene la síntesis de bases purínicas y pirimidínicas necesarias para la proliferación celular¹¹.

La eliminación del metotrexate ocurre en tres fases: la primera fase, con una semi-vida de 45 minutos es la fase de distribución. Sigue la fase de eliminación de unas 3.5 horas consistentes en la eliminación renal y, finalmente una fase terminal con una semi-vida de 10-12 horas. Esta fase refleja la distribución entero hepática del fármaco y es la que determina la toxicidad hematológica y gastrointestinal del fármaco. La principal vía de eliminación del metotrexate es la vía renal, dependiendo de la dosis y la vía de administración. La mayor parte de la dosis administrada es eliminada en la orina de 12 horas mediante un mecanismo de secreción tubular y, por tanto, algunos ácidos débiles como el Probenecid o las penicilinas pueden retardar su eliminación. La excreción biliar supone aproximadamente el 10% de la dosis¹².

2. Justificación.

Derivado de los reportes recurrentes de Reacciones Adversas por Metotrexate tales como: náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, ulceraciones, estomatitis, insuficiencia renal y hepática y en gran medida las elevaciones de las enzimas hepáticas Aspartato Transaminasa (AST) y Alanina Transaminasa (ALT), surge la necesidad de revisar los reportes para encontrar el factor asociado a la recurrencia de estas Reacciones Adversas como puede ser la molécula, laboratorio, administración, dosificación o el tiempo y dosis de administración de los rescates de Ácido Fólico y Bicarbonato, a fin de encontrar la causa de estas reacciones adversas.

3. Objetivo general:

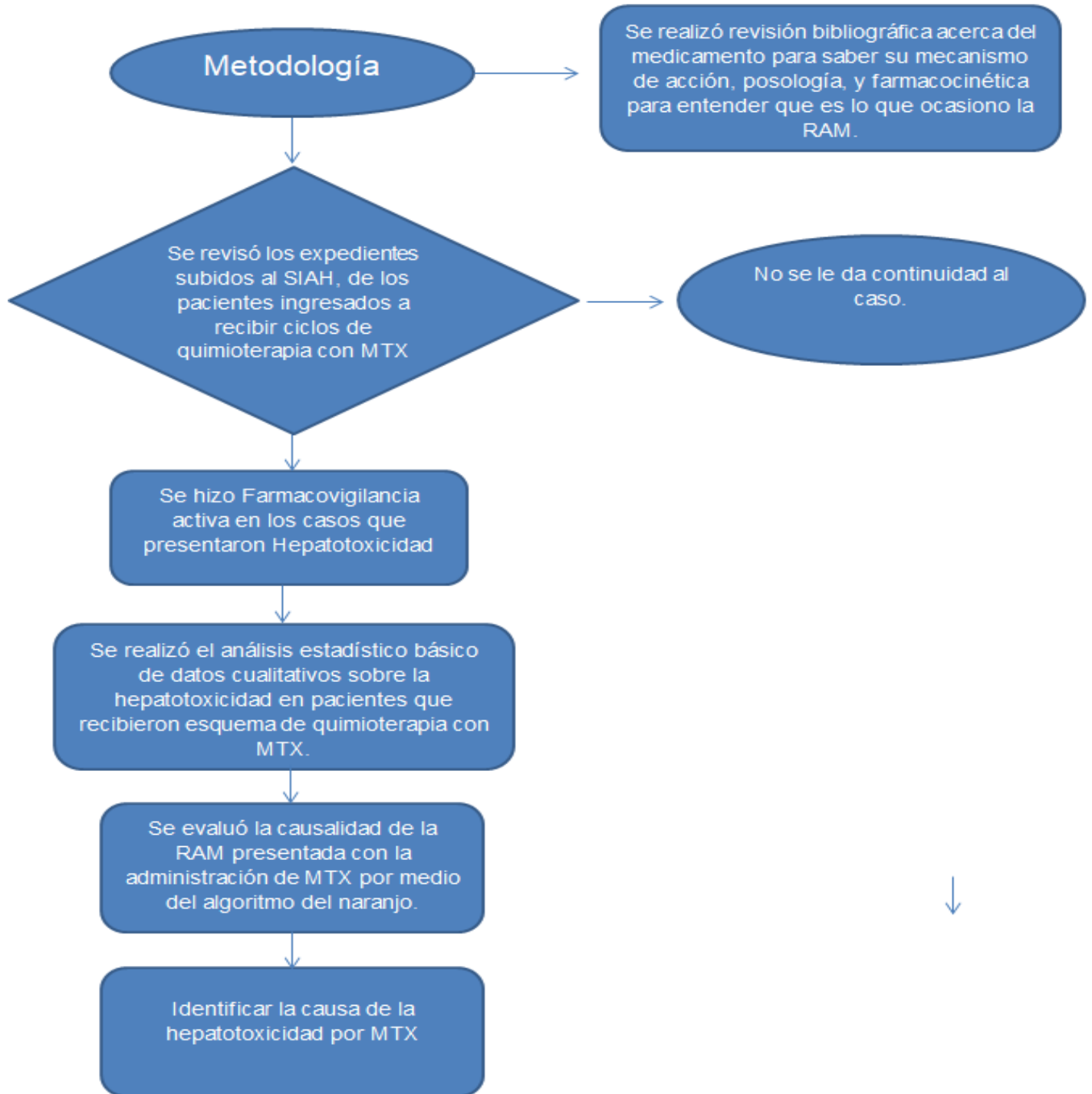
Determinar la incidencia de las Reacciones Adversas causadas por el uso de Metotrexate en los pacientes pediátricos de 1 a 15 años con Leucemia Linfoblástica Aguda ingresados en un hospital de tercer nivel durante un periodo de 4 meses (Mayo-Agosto del 2022)

3.1 Objetivos específicos:

- Determinar la incidencia de las reacciones adversas por Metotrexate.
- Detectar y evaluar de causalidad las Reacciones Adversas por Metotrexate en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda en el servicio de Hematología pediátrica.
- Analizar la relación de la dosis y tiempo de administración de los rescates en el esquema de quimioterapia con Metotrexate con la hepatotoxicidad

observada, en los pacientes que presentan reacción adversa, así como los demás factores.

4. Metodología



5. Resultados

5.1 Incidencia de RAM / Casos de Hepatotoxicidad

En el presente estudio se registró un total 27 pacientes ingresados para recibir esquema de quimioterapia de MTX, los cuales fueron 11 mujeres y 9 hombres, el 51% de los pacientes presentaron Hepatotoxicidad como se puede observar en la Tabla 1 con niveles de enzimas hepáticas elevadas, en algunos casos hasta 17 veces más de los valores de referencia de Alanina Transaminasa (ALT): <39 u/L y Aspartato Transaminasa (AST): 10-40 u/L.

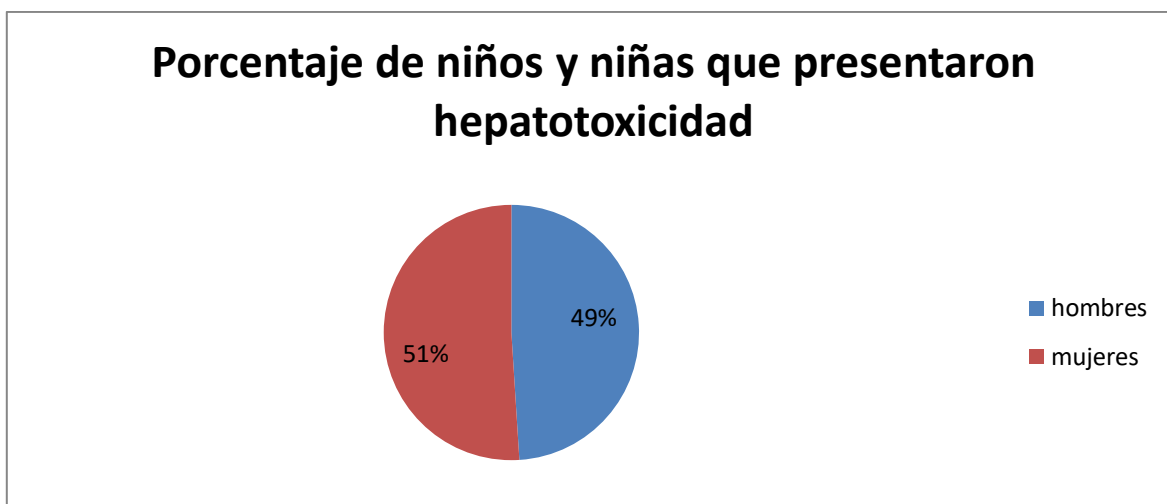
En este estudio se clasificaron 6 pacientes con hepatotoxicidad leve, 2 moderados y 6 graves, mientras que para AST se registraron 4 casos leves 8 moderados y 2 graves.

Mientras que el mayor porcentaje de hepatotoxicidad lo presentaron las niñas con un 51% y los niños en un 49% como se muestra en la grafica 1.

Tabla 1 Niveles de enzimas hepáticas de los pacientes que presentaron hepatotoxicidad (elaboración propia).

Pacientes	ALT	AST
1	273 u/L	657 u/L
2	441 u/L	359 u/L
3	411u/L	286 u/L
4	164 u/L	97 u/L
5	665 u/L	203 u/L
6	170 u/L	205 u/L
7	194 u/L	107 u/L
8	153 u/L	145 u/L
9	376 u/L	155 u/L
10	136 u/L	136 u/L
11	129 u/L	47 u/L
12	334 u/L	116 u/L
13	396 u/L	543 u/L
14	226 u/L	113 u/L

5.1.1 Incidencia de casos por sexo de los 27 pacientes analizados.



Grafica 1, porcentajes de niños y niñas que presentaron hepatotoxicidad en el presente estudio. Elaboración propia extraída de los datos obtenidos en el estudio.

5.1.2 Rango de edades donde más se presentó la Reacción Adversa

Se pudo observar que el rango de edad en el que más se presentó casos de hepatotoxicidad fue de 3 a 6 años como se muestra en la tabla 2, la cual indica la cantidad de casos registrados entre las edades de 0 a 18 años.

Tabla 2 Rango de edades de pacientes con hepatotoxicidad (elaboración propia)

AÑOS	No. DE PACIENTES CON HEPATOTOXICIDAD
0 a 3	3
3 a 6	4
7 a 10	2
11 a 13	3
14 a 17	2

5.2 Análisis de causalidad de los casos e información de apoyo

5.2.1 Calidad de la información

Dentro de este estudio se obtuvo la calidad de información de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016 "Instalación y operación de la Farmacovigilancia" y posterior al análisis se obtuvieron los datos que se muestran en el gráfico 2, resultando un 79% de los casos en un grado 2 de información lo que incluyen datos como nombre del medicamento, dosis, laboratorio, lote; mientras que tan solo en un 29% fue grado 3 (grado máximo), es decir se recabaron datos de readministración del medicamento. No se obtuvieron grados de información 1 y 0, ya que siempre se obtuvieron los datos de lote, laboratorio, dosis y nombre del paciente

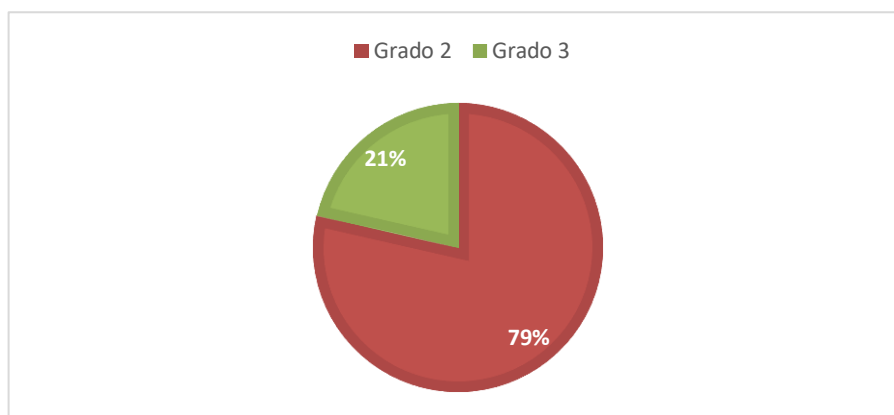


Gráfico 2. Calidad de la información de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016. Elaboración propia extraída de los datos obtenidos en el estudio

5.2.2 Gravedad de la Reacción Adversa

Otro parámetro a analizar es la gravedad de la reacción adversa, obteniendo que el 64% de los casos fueron Graves y 36%, No Grave como se ve en el gráfico 3. Se consideraron graves aquellas que ponen en peligro la vida del paciente, hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria y son considerados medicamentos importantes y no graves las que no cumplan con los criterios antes mencionados.

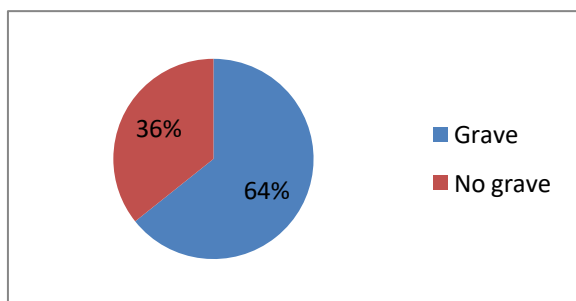


Grafico 3. Gravedad del caso de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016 (elaboración propia)

5.2.3 Intensidad de las manifestaciones clínicas

En cuanto a la intensidad de las manifestaciones clínicas, 7% de los pacientes presentaron manifestaciones severas, lo cual indica que la reacción adversa interfiere con las actividades habituales y requieren de tratamiento farmacológico, 29% fueron moderadas, es decir, interfiere con las actividades habituales sin amenazar directamente la vida del paciente; y 64% fueron leves debido a que se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización como se puede observar en el gráfico 4.

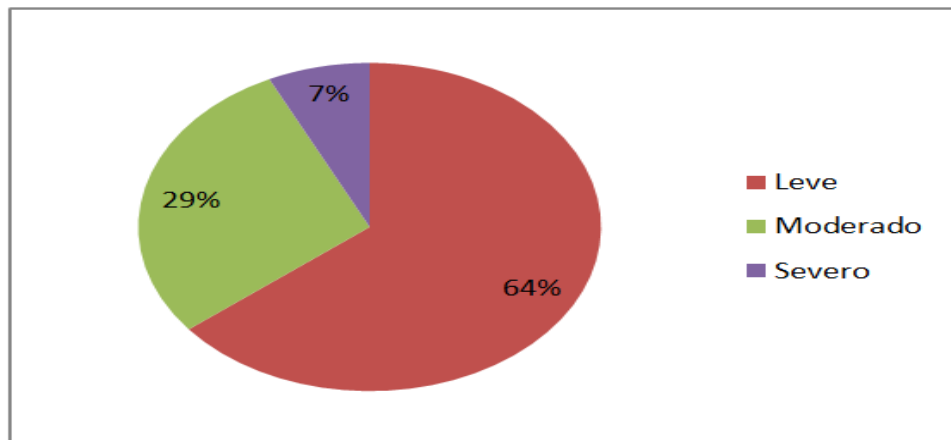


Grafico 4. Intensidad de las manifestaciones clínicas de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016

5.2.4 Causalidad de acuerdo al algoritmo del naranja

Por otra parte, también se evaluó la causalidad de acuerdo al algoritmo del Naranja, en donde se obtuvo que el 14% de los casos resultaron como reacción adversa a Medicamento Definido y 86%, Probable como se muestra en el gráfico 5.

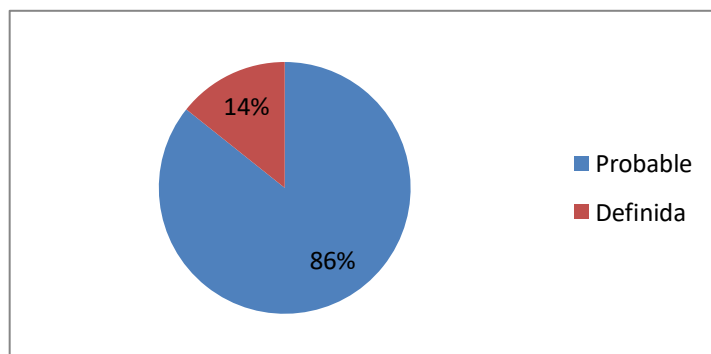


Grafico 5. Causalidad de acuerdo al algoritmo de Naranjo Naranjo, CA; Busto, U; Vendedores, ME; Sandor, P; Ruíz, I; Roberts, EA; Janecek, E; Domecq, C; Greenblatt, DJ (1981). "Un método para estimar la probabilidad de reacciones adversas a medicamentos". *Farmacología Clínica y Terapéutica*. **30** (2): 239–245.

5.3 Revisión dosis y tiempo de exposición / tendencias por causalidad

5.3.1 Lotes que presentaron Hepatotoxicidad

Por otro lado de los 14 casos que presentaron hepatotoxicidad se detectó que el 92% recibieron una administración de Metotrexate del laboratorio ACCORD mientras que el 7% pertenece a Korea Pharmaceutical, de los cuales se identificaron 11 lotes de MTX que se administraron a los 27 pacientes ingresados en el estudio, pero únicamente 10 lotes causaron la hepatotoxicidad observándose que en un 26% de las Reacciones Adversas a Medicamento correspondían al lote M2115612 y un 22% al lote M2117620 del laboratorio ACCORD (ver tabla 2).

LOTE	LABORATORIO	PACIENTES
M2113123	ACCORD	4
E-1124C113	Korea Pharmaceutical	1
ME2113123	ACCORD	1
M2113124	ACCORD	3
M211562	ACCORD	1
M2115612	ACCORD	7
M2115615	ACCORD	1
M2117620	ACCORD	6
M2117870	ACCORD	2
M2117602	ACCORD	1

Tabla 2 lotes de Metotrexate que se asociaron a hepatotoxicidad en los 27 pacientes registrados en el estudio (elaboración propia)

5.3.2 Dosis de MTX administrada

Por último se realizó la verificación de la dosis de Metotrexate administrados a los pacientes que presentaron hepatotoxicidad, resultando ser en una dosis correcta y en los tiempos establecidos, de acuerdo a los diferentes protocolos utilizados dentro del hospital como Total 15, New York 2 y Recaída sistema nervioso central. Respecto a los rescates de Ácido Fólico fueron administradas en la dosis adecuada y los tiempos establecidos.

6. DISCUSIÓN

Moya S. (2015) que la hepatotoxicidad se presentó en 64% en niñas y 36 % en niños, con un incremento de los valores de ALT en un 33,3% de niños y en el 41,7% de niñas, lo cual es similar a los resultados obtenidos, ya que el porcentaje de niñas que presentaron hepatotoxicidad es de 51 % y 49 % en niños.

Fernando C. (2018) menciona que en pacientes de 1 a 19 años los valores normales de AST están entre 0-40 u/L y ALT 1-30 u/L. Se consideran tres niveles de hepatotoxicidad son leves cuando la elevación es menor de 5 veces el valor de referencia; moderados con elevación entre 5 y 10 veces el valor de referencia; o graves mayor a 10 veces del valor de referencia, lo cual en el presente estudio nos dio 6 pacientes con hepatotoxicidad leve, 2 moderados y 6 graves, mientras que para AST se registraron 4 casos leves 8 moderados y 2 graves.

Jarrín R. (2021) encontraron que de los pacientes diagnosticados con LLA el 64,9% de las mediciones (530 en total) resultaron en valores normales. Apenas el 35,7% de las mediciones de ALT, el 38,1% de las medidas de AST de estos individuos no fueron normales, con base a los datos que encontraron se observa que los pacientes diagnosticados con LLA, el 30% sufrió hepatotoxicidad, en este caso los valores obtenidos en el presente estudio dio como resultado 51% de casos de hepatotoxicidad, sin embargo se tiene que tomar en cuenta la cantidad de pacientes monitorizados, ya que en el caso del presente estudio solo se monitorizo a 27 pacientes y en el caso del estudio citado fueron 530 pacientes.

En los grados de Hepatotoxicidad encontraron que de acuerdo con los valores medidos de ALT para todos los pacientes, el 57,1% de estos fue clasificado con grado 3 de EA hepatotoxicidad grave; el 7,1% del total de pacientes fue clasificado con grado 2, el 21,4% con grado 1 y apenas 14,3% tuvo un desempeño fisiológicamente normal de ALT. Ningún paciente fue ubicado en el grado 4 o con un daño hepático potencialmente mortal o discapacitante. Comparado con los valores obtenidos en este estudio nos arroja valores similares, ya que en el 64% de los casos los pacientes sufrieron hepatotoxicidad grave y solo en un 36% fue leve y tampoco se obtuvieron valores mortales.

Los rescates con ácido fólico se llevaron a cabo como lo mencionan los protocolos internos utilizados en el hospital, por lo que comparado con otros trabajos se llevó acabo de acuerdo a lo establecido por cada hospital donde se realizaron las investigaciones y de una manera correcta.

7. CONCLUSIONES

En el hospital se presentó esta RAM en un 51% de los pacientes y se manifestó en mayor proporción en niñas, y se observó que los pacientes que presentaron niveles plasmáticos de MTX ≤ 0.05 utilizaron dosis más bajas de MTX.

Los rescates con Ácido folínico se hicieron en el tiempo y con la dosis descrita en los esquemas de administración utilizados.

No existe asociación de la RAM con el lote, dosis o laboratorio, por lo que de acuerdo a estos datos la reacción se debe a las características propias de la del metotrexate.

6. Referencias

- 1.-Aranguré, J. M. M., Álvarez, M. C. O., & Gutiérrez, A. F. (2005). Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 43(4), 323-333.
2. - Borsi JD, Sagen E, Romslo I, Moe PJ. Rescue after intermediate and high-dose methotrexate: background, rationale and current practice. *Pediatr Hematol Oncol.* 1990;7(4):347-63.
- 3.-Díaz, Carolina, et al. Mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores. *Revista Chilena de Reumatología*, 2008, vol. 24, no 2, p. 73-88.
- 4.-Dhaity-Dhaity, G., Núñez-Zárate, P., Mejía-López, M. D., Melo-Guzmán, G., Dhaity-Núñez, G., & Dhaity-Núñez, J. P. (2018). Farmacocinética del metotrexato y su combinación con arabinósido de citosina en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Hosp Jua Mex*, 85(3), 136-142.
- 5.-DrugDex® Information System. Micromedex Inc. Denver, Colorado 2000. Drug Evaluation Methotrexate.
- 6.-Fernando C, Óscar M, Inmacula B. (2018). Manejo inicial de hipertransaminasemia. 2022, de Servicio de Pediatría, Departamento de Salud Alicante Sitio web: <https://serviciopediatria.com/wp-content/uploads/2020/02/Protocolo-HIPERTRANSAMINEMIA.-SP-HGUA-2018.pdf>
- 7.-Goicoechea García, C. (s/f). Farmacología del metotrexato. Recuperado el 4 de abril de 2022, de Reumatologiaclinica.org website: <https://www.reumatologiaclinica.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X1699258X16545643&r=273>
- 8.-Hegyí M, Gnes Gulácsi A', Cságyó • Edit, Csordás K, Olivér •, Eipel T, et al. Clinical relations of methotrexate pharmacokinetics in the treatment for pediatric osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138:1697–702. <http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf>
- 9.-Jaime-Fagundo JC, Forrellat-Barrios M, Arencibia-Núñez A. Urgencias hematológicas. III. Toxicidad por metotrexato. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* . 2012;28(3):246-252 recuperado: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v28n3/hih06312.pdf>

- 10.-Jarrín Reliche, M. J. (2021). Evaluación de efectos tóxicos del metotrexato en pacientes oncopediátricos del Hospital Francisco de Icaza Bustamante (Master's thesis, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas).
- 11.-Moya S, Pio D Liz. Parámetros bioquímicos enzimáticos (ALT, AST, ALP, γ -GT, LDH) en niños con leucemia linfoblástica aguda antes del tratamiento antineoplásico. *Horiz. Med.* [Internet]. 2015 Oct 15(4): 52-58. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2015000400008&lng=es.
- 12.-Puig, L. (2014). Metotrexato: novedades terapéuticas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 105(6), 583-589.
- 13.-Sánchez, M. A. O., Ortega, M. L. O., & Barrientos, J. V. R. (2007). Leucemia linfoblástica aguda. *Medicina interna de Mexico*, 23(1).
- 14.-Salas N, Reyes J. Estudio de los parámetros bioquímicos enzimáticos ALT, AST, F.A, GCT Y LDH en niños con leucemia quimioterapéuticos, años 2012-2013. [Tesis para optar el grado Químico Farmacéutico]. Lima-Perú: Servicio de publicaciones Universidad Norbert Wiener; 2013.
- 15.-Sierocinski E, Angelow A, Mainz A, Walker J, Chenot JF. Patient safety in the treatment of rheumatic diseases : Laboratory monitoring in methotrexate treatment. *Z Rheumatol.* 2021 Mar 11;80(5):418–24
- 16.-Piatkowska M, Pogorzala M, Debski R, Styczynski J. Hepatotoxicity during anti-cancer chemotherapy - ProQuest. *Współczesna Onkol.* 2008;12(1).
- 17.-Vizcaíno, Martha; Lopera, John Edgar; Martínez, Leila; Reyes, Iliana De los; Linares, Adriana (2015). Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Revista Colombiana de Cancerología*, (), S0123901515000918—. doi:10.1016/j.rccan.2015.08.003
- 18.-Winter's ME. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. 3^a ed. San Francisco 1996.