



# UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

“Revisión bibliográfica sobre la influencia de polimorfismos genéticos en la vía del Metotrexato en pacientes menores de 13 años con Leucemia Linfoblástica Aguda”.

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico

**Autoras:**

Adriana Valeria Barrezueta Ramón

CI:0106456874

Correo electrónico: [valeriabarrezueta@gmail.com](mailto:valeriabarrezueta@gmail.com)

Jéssica Dayanna Sacta Tacuri

CI:0106617871

Correo electrónico: [danasacta@gmail.com](mailto:danasacta@gmail.com)

**Tutora:**

Maritza Raphaela Ochoa Castro

CI:0301843090

**Cuenca, Ecuador**

20-diciembre-2021



## Resumen

El metotrexato es un antimetabolito, empleado en la quimioterapia para la leucemia linfoblástica aguda en pacientes menores de edad, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de ADN y ARN, disminuyendo así las células blásticas. La variabilidad genética conlleva a la existencia de polimorfismos en distintos genes encargados en regular transportadores y enzimas, debido a ello, la respuesta frente a un fármaco difiere en cada paciente, en algunos casos, produciendo consecuencias negativas e incluso la muerte. El objetivo fue determinar los polimorfismos genéticos en la vía del metotrexato para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes menores de 13 años de edad, mediante una revisión bibliográfica, empleando artículos reportados desde el año 2011 al 2021, en las bases de datos PubMed, SciELO y Science Direct. Los genes que reportaron toxicidad fueron *SLC19A1* rs1051266 G> A, *MTHFR* rs1801133 C> T, *MTHFR* rs1801131 A> C, *TYMS* rs151264360 D> I, *SLCO1B1* rs4149056 T> C y rs4149081 G> A, *DHFR* rs442767 C> A, *ABCC2* rs717620 C> T y *ARID5B* rs4948496 T> C. Las reacciones adversas mayormente reportadas fueron leucopenia, neutropenia, hepatotoxicidad, mucositis y lento aclaramiento de MTX. Los polimorfismos de mayor importancia fueron rs1051266 G> A, rs1801133 C> T, rs1801131 A> C y rs4149056 T> C. El aclaramiento reducido y hepatotoxicidad se asocia con la presencia de estos polimorfismos, mucositis (rs1051266), leucopenia (rs1801133) así como neutropenia, mielotoxicidad y neurotoxicidad (rs1801131). De hecho, se sugieren más estudios sobre la relación entre estos SNPs y reacciones adversas, especialmente en la población latinoamericana.

**Palabras claves:** Farmacogenética. Leucemia linfoblástica aguda. Polimorfismo. Polimorfismo genético. Metotrexato. Niños.

**Abstract**

Methotrexate is an antimetabolite used in chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in underage patients, whose mechanism of action is the inhibition of DNA and RNA, decreasing blast cells. Genetic variability leads to the existence of polymorphisms in different genes, they are responsible for regulating transporters and enzymes, because of this, the drug response is different in each patient, in some cases it produces negative consequences and even death. The aim was to determine genetic polymorphisms in the methotrexate pathway for the treatment of acute lymphoblastic leukemia in patients under 13 years old, through a literature review, using articles reported since 2011 to 2021, in databases as PubMed, SciELO and Science Direct. The genes that reported toxicity were *SLC19A1* rs1051266 G> A, *MTHFR* rs1801133 C> T, *MTHFR* rs1801131 A> C, *TYMS* rs151264360 D> I, *SLCO1B1* rs4149056 T> C y rs4149081 G> A, *DHFR* rs442767 C> A, *ABCC2* rs717620 C> T and *ARID5B* rs4948496 T> C. The adverse reactions mostly reported were leukopenia, neutropenia, hepatotoxicity, mucositis and lower MTX clearance. The most important polymorphisms were, rs1051266 G> A, rs1801133 C> T, rs1801131 A> C and rs4149056 T> C. Reduced clearance and hepatotoxicity are associated with these polymorphisms, mucositis (rs1051266), leukopenia (rs1801133) as well as neutropenia, myelotoxicity and neurotoxicity. In fact, we suggested more studies between these SNPs and adverse reactions, especially in the Latin American population.

**Keywords:** Pharmacogenetics. Acute lymphoblastic leukemia. Polymorphism. Genetics Polymorphism. Methotrexate. Children.



## Tabla de contenidos

Resumen	2
Abstract	3
AGRADECIMIENTO	14
DEDICATORIA	15
INTRODUCCIÓN	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	17
I. MARCO TEÓRICO	18
1.1    CÁNCER	18
1.2    LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)	18
1.2.1    Epidemiología	18
1.2.2    Fisiopatología	19
1.2.3    Cuadro clínico	19
1.3    POLIMORFISMO GENÉTICO	19
1.3.1.    Tipos de Polimorfismos	20
1.4    FÁRMACOS CITOSTÁTICOS	21
1.4.1    Antimetabolitos	21
1.5    METOTREXATO (MTX)	21
1.5.1    Mecanismo de acción.	22
1.5.1    Farmacocinética	25
II. MATERIALES Y MÉTODOS	29



2.1.	Diseño de estudio	29
2.2.	Recolección de datos	29
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN		32
3.1.	Asociación de polimorfismos relacionados a la respuesta del MTX.	32
3.2.	Reacciones adversas relacionadas a polimorfismos en la vía del MTX.	39
3.3.	Asociación de toxicidad con protocolos de tratamiento para la LLA.	42
3.4.	Polimorfismos relacionados con el MTX en la población de niños con LLA en Latinoamérica.	43
IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		45
4.1.	Conclusiones	45
4.2.	Recomendaciones	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		47
ANEXOS		66



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estructura molecular del ácido fólico y metotrexato. ....	21
<b>Figura 2.</b> Reacciones empleadas en la vía de los folatos, interrelación y compartimentalización.....	24
<b>Figura 3.</b> Vía metabólica del metotrexato.....	25
<b>Figura 4.</b> Genes transportadores implicados en la farmacología del metotrexato.....	27



## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Tabla resumen de polimorfismos genéticos del metotrexato en niños con leucemia linfoblástica aguda reportados desde 2011-2021.....32

**Tabla 2.** Polimorfismos asociados a reacciones adversas debido a la administración de metotrexato en niños con leucemia linfoblástica aguda.....39



## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Tabla general de polimorfismos genéticos del metotrexato en niños con leucemia linfoblástica aguda reportados desde 2011-2021.....	67
<b>Anexo 2.</b> Tabla de protocolos o guías terapéuticas para el tratamiento de la LLA.....	79





## ABREVIATURAS Y SIMBOLOGÍA

**SNP:** Polimorfismos de un solo nucleótido.

**SNC:** Sistema nervioso central.

**RAM:** Reacciones adversas medicamentosas.

**MTX:** Metotrexato.

**MTHFR:** Metilentetrahidrofolato reductasa

**MTXPG:** Metotrexato poliglutamizado

**FGPS:** folilpoliglutamil sintasa

**GGH:** Gamma glutamil hidrolasa

**LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda.

**HDMTX:** Dosis altas de metotrexato.

**SLC:** Soluto transportadores de portador.

**ABC:** Transportadores de casete de unión a ATP.

**ALT:** Alanina aminotransferasa

**PCR:** reacción de la cadena de polimerasa



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio  
Institucional

---

Adriana Valeria Barrezueta Ramón, en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“Revisión bibliográfica sobre la influencia de polimorfismos genéticos en la vía del Metotrexato en pacientes menores de 13 años con Leucemia Linfoblástica Aguda”**, de conformidad con el ART. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 20 diciembre del 2021

Adriana Valeria Barrezueta Ramón

Ci: 0106456874



### Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Adriana Valeria Barrezueta Ramón, en calidad de autor/a del trabajo de titulación **“Revisión bibliográfica sobre la influencia de polimorfismos genéticos en la vía del Metotrexato en pacientes menores de 13 años con Leucemia Linfoblástica Aguda”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 20 diciembre del 2021

Adriana Valeria Barrezueta Ramón

CI: 0106456874



## Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

Jéssica Dayanna Sacta Tacuri, en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“Revisión bibliográfica sobre la influencia de polimorfismos genéticos en la vía del Metotrexato en pacientes menores de 13 años con Leucemia Linfoblástica Aguda”**, de conformidad con el ART. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 20 diciembre del 2021

Jéssica Dayanna Sacta Tacuri

CI: 0106617871



### Cláusula de Propiedad Intelectual

---

Jéssica Dayanna Sacta Tacuri, en calidad de autor/a del trabajo de titulación “**Revisión bibliográfica sobre la influencia de polimorfismos genéticos en la vía del Metotrexato en pacientes menores de 13 años con Leucemia Linfoblástica Aguda**”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 20 diciembre del 2021

Jéssica Dayanna Sacta Tacuri

CI: 0106617871



## AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradecemos a Dios por darnos salud y vida, así también agradecemos a nuestras familias por el apoyo incondicional durante nuestra vida personal y académica.

Agradecemos a todos nuestros docentes que nos compartieron sus conocimientos y calidad humana durante el curso de la carrera; enviamos un agradecimiento especial a nuestra tutora, Bqf. Maritza Ochoa, por brindarnos su apoyo para la elaboración de nuestro trabajo de titulación.

También agradecemos de manera sincera a nuestros amigos, quienes nos han compartido su amistad a lo largo de la carrera y en especial a nuestra colega Diana Betancourt.

***Valeria & Jéssica***



## DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a nuestras familias por el apoyo, amor y paciencia que nos han brindado a lo largo de nuestra carrera, así como también nuestra vida personal, sin ellos no hubiese sido posible la culminación de este proyecto.

***Valeria & Jéssica***



## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más común dentro del grupo de neoplasias hematopoyéticas infantiles, así como una de las principales causas de muerte en niños (Carvalho et al., 2019). En el año 2016, se diagnosticaron aproximadamente 6590 casos nuevos, con más de 1400 muertes por LLA según la Sociedad Estadounidense de Cáncer (Terwilliger & Abdul-Hay, 2017). Su tratamiento se basa en la combinación de agentes quimioterapéuticos, siendo el metotrexato parte de ellos. Un gran número de investigadores consideran que la eficacia de dicho fármaco es significativa durante el tratamiento de la LLA; un 20% de los niños tratados presentan graves complicaciones debido a la presencia de diferentes variantes polimórficas en genes implicados en la farmacocinética del metotrexato (De Carvalho et al., 2020; Gong et al., 2019).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LLA es una enfermedad maligna, caracterizada por la proliferación anormal de células progenitoras linfoides (Jacuinde, 2019). En los últimos años, esta neoplasia se ha reportado en el 25% del total de casos de cáncer (Jiménez et al., 2017). El riesgo de LLA es más frecuente en niños menores, específicamente aquellos con edades comprendidas entre los 2 a 5 años, correspondiente a un 75-80% de los casos (Lassaletta, 2016).

El metotrexato es el fármaco de elección en su tratamiento, sin embargo, existen polimorfismos que afectan a los sistemas metabólicos, conduciendo a la activación o inactivación de los agentes antineoplásicos, así como a sus dianas farmacológicas, lo que conlleva a la ineficacia o toxicidad que podría causar la muerte (Lassaletta, 2016; Puentes et al., 2017). Además, dichos problemas de variabilidad con respecto a toxicidad en la respuesta del tratamiento, provocan reacciones adversas en un 30-40% de los pacientes. Estos cambios genéticos afectan a una parte significativa de la población (>1%) (Puentes et al., 2017).





## JUSTIFICACIÓN

El avance de la leucemia linfoblástica aguda, se desarrolla en un corto periodo de tiempo, por ende, es necesario el oportuno tratamiento con éxito terapéutico, el cual se obtiene mediante los avances en la comprensión de su perfil genético, que incluye la respuesta propia de cada paciente a tratar (López, 2019). Se plantea reunir los polimorfismos reportados en los últimos diez años, constituyendo una base para futuras investigaciones a nivel experimental, que permitirán determinar las variaciones genéticas que pudieran ser marcadores de respuesta del metotrexato en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.

## OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

### **Objetivo General:**

Identificar los polimorfismos genéticos en la vía del metotrexato para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes menores de 13 años de edad.

### **Objetivos específicos:**

- Evaluar los polimorfismos relacionados con la eficacia y toxicidad en la vía metabólica del metotrexato para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.
- Identificar las reacciones adversas relacionadas al metotrexato debido a polimorfismos en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.



## I MARCO TEÓRICO

### 1.1 CÁNCER

El cáncer también conocido como neoplasia abarca un “conjunto de enfermedades con etiología, historia natural, pronóstico y tratamientos específicos que tienen en común un crecimiento celular del organismo indiscriminado, autónomo y con capacidad de metástasis” (Benedí & Gómez, 2006).

### 1.2 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

La LLA también llamada Leucemia Linfocítica Aguda, es una neoplasia maligna más frecuente en niños, se caracteriza por la infiltración de células disfuncionales (células inmaduras linfoides o blastos) en médula ósea, sangre periférica, así como sitios extramedulares; su compromiso agudo se debe a la presencia de más del 20% de blastos (Lassaletta, 2016; Lyengar & Shimanovsky, 2020; Muffly et al., 2012; Phelan & Advani, 2018).

#### 1.2.1 *Epidemiología*

La leucemia se encuentra dentro del grupo de cánceres más comunes que afectan a la población global, considerándose incluso la undécima causa de muerte por trastornos malignos (Tebbi, 2021). Los datos reportados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos en Ecuador (INEC), en el año 2016, reportaron 3.617 casos de leucemia en niños, del total de casos registrados 2.092 fueron en la población masculina y 1.525 en la población femenina, sin distinción etaria (Halfon, 2021).

La LLA es más común en la infancia y la adolescencia, representa alrededor del 75% en los casos de leucemia en personas menores de 20 años (Tebbi, 2021); específicamente la LLA tipo B, que representa la causa más frecuente de LLA en niños (80% de los casos), con una mayor frecuencia en pacientes menores de 13 años, especialmente entre los 2 a 5 años de edad, y niños con trisomía 21 (Síndrome de Down), estos últimos tienen un riesgo de 10-20 veces mayor a desarrollar LLA (Halfon, 2021; Navarrete & Pérez, 2017).



### **1.2.2 Fisiopatología**

Como toda enfermedad neoplásica, la causa que provoca la transformación maligna de una célula, es multifactorial (Lassaletta, 2012). Los cambios que se manifiestan son la desregulación de la expresión génica, alteraciones en las vías de transducción de señales y en la expresión de genes supresores de tumores, así como en otros procesos moleculares que comprometen el desarrollo celular (Antunes, 2019). En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide (proliferación, diferenciación, apoptosis y reparación del ADN), favoreciendo la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna (Lassaletta, 2016). Dependiendo de las mutaciones identificadas, así como el linaje progenitor de linfocitos B o linfocitos T, se clasifican en LLA-B y LLA-T, respectivamente (Mancero et al., 2020).

### **1.2.3 Cuadro clínico**

El progreso de la LLA avanza rápidamente, por ende, al no ser tratada a tiempo, tendrá un desenlace fatal en pocos meses. Generalmente, los síntomas son variables, a menudo disociados y aparecen desde unos días hasta varias semanas antes del diagnóstico (American Cancer Society, 2018; Halfon, 2021), el cual se establece por la presencia del 20% o más de linfoblastos en la médula ósea y/o sangre periférica (Espinoza et al., 2020).

La sintomatología más común incluye fiebre, fatiga, anemia, neutropenia, trombocitopenia, hemorragias, artralgias, petequias y equimosis; en cuadros clínicos más graves se observa disnea, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías (Jiménez & Ramírez, 2017). La pancitopenia constituye una característica común en pacientes diagnosticados recientemente (Mantuano, 2018).

## **1.3 POLIMORFISMO GENÉTICO**

Es un cambio en la secuencia de ADN entre individuos, grupos o poblaciones; pueden ser el resultado de procesos fortuitos o inducidos por agentes externos (Al-koofee & Mubarak, 2019; Ismail & Essawi, 2012). En teoría un polimorfismo genético refiere a “la existencia



simultánea en una población de genomas con distintos alelos para un locus determinado”, los alelos son aquellas variaciones en el ADN presentes en una posición definida en el cromosoma (Torrades, 2002). Los polimorfismos pueden tener distintas consecuencias desde el punto de vista funcional, dependiendo de si afectan a una región codificante del genoma, región reguladora o región no codificante (Iniesta et al, 2005).

Según National Human Genome Research Institute (NHGRI), un polimorfismo está presente en al menos 1% de la población analizada, es decir 1 de cada 100 personas; mientras que la variante poco común (mutación) puede ocurrir en 1 de cada 1.000 personas (Collins, s.f.). Los polimorfismos genéticos pueden estar involucrados en la variabilidad de la respuesta a la farmacoterapia; estos afectan a los sistemas metabólicos encargados de activar o inactivar a los agentes antineoplásicos y también a sus dianas farmacológicas, por lo que afectarán tanto su eficacia o conducirá a la toxicidad (Lafuente, 2004).

### **1.3.1. Tipos de Polimorfismos**

- **SNP** (Polimorfismos de un solo nucleótido): consiste en la sustitución de una sola base nitrogenada, por ende, un único nucleótido se reemplaza por otro (Canal, 2017).
- **INDEL** (Polimorfismo de inserción delección): se inserta o elimina una secuencia de nucleótidos específica de longitud variada, entre 1-100 pb (pares de bases) en la secuencia de ADN (Sameer et al., 2021).
- **Polimorfismos de repetición en tándem:**
  - **STR** (repeticiones cortas en tándem): Se consideran microsatélites, es decir secuencias de ADN que se repiten continuamente, estas unidades de repetición son menores a 10 pb (Canal, 2017; Sharma, 2019).
  - **VNTR** (número variable de repeticiones en tándem): se consideran minisatélites y se componen entre 10 a 60 pb (Al-koofee & Mubarak, 2019).

## 1.4 FÁRMACOS CITOSTÁTICOS

También conocidos como antineoplásicos o anticancerosos, son un grupo heterogéneo de fármacos que se encargan de destruir las células tumorales al interferir con su división, crecimiento o alteración del metabolismo (Asefa et al., 2021; Gonzalez et al., 2012). Su acción no es selectiva, afecta a todas las células, provocando efectos tóxicos (Martell & Arencibia, 2014). Pueden clasificarse en agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, antitumorales, etc. (Asefa et al., 2021; Gonzalez et al., 2012).

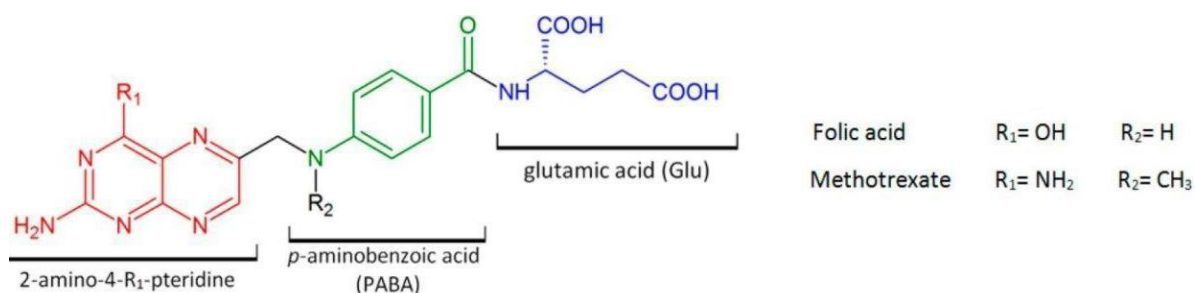
### 1.4.1 Antimetabolitos

Son análogos estructurales de bases purínicas y pirimidínicas y análogos fólicos; dentro de este grupo se encuentran moléculas como el metotrexato. La acción de estos compuestos es interferir en la síntesis de ADN y ARN (reemplaza los elementos fundamentales para formar estas moléculas), en consecuencia, el ADN no puede realizar copias de sí mismo, evitando así la reproducción celular (American Cancer Society, 2019; Guichard et al., 2017).

## 1.5 METOTREXATO (MTX)

Es un inhibidor de la vía del folato (antimetabolito o antivitaminico) que influye en el metabolismo del ácido fólico (vitamina B9) (Figura 1) (Gervasini & Vagace, 2012; Howard et al., 2016). El MTX considerado como agente de quimioterapia posee regímenes de dosis alta (HD MTX), en el tratamiento de niños y jóvenes con LLA, este antifolato también se emplea en artritis reumatoidea, psoriasis, coriocarcinoma y otras patologías (AISabbagh, 2018; Schulte et al., 2021).

Figura 1. Estructura molecular del ácido fólico y metotrexato.





Fuente: Koźmiński et al., (2020).

### **1.5.1 Mecanismo de acción.**

El MTX ingresa a las células principalmente a través del transportador de folato reducido 1 (RFC-1), también conocido como proteína de transporte del miembro 1 de la familia de transportadores de solutos 19 (SLC19A1) así como el transportador de aniones orgánicos portadores de solutos 1B1 (SLCO1B1) localizado en el hepatocito, éste participa en la eliminación de MTX a través de la bilis (Kotur et al., 2020; Li et al., 2015; Rudin et al., 2017); en el transporte de folato, además de involucrar a RFC también se encuentran los receptores de folato y el transportador de folato acoplado a protones (Zaruma et al., 2016).

La folilpoliglutamil sintasa (FPGS) y la gamma-glutamil hidrolasa (GGH) son las dos principales enzimas metabólicas implicadas en la poliglutamilación intracelular del MTX (Wang et al., 2018). La folilpoliglutamato sintetasa (FPGS) convierte el MTX en metotrexato poliglutamizado (MTX-PG), que muestra una persistencia a largo plazo en las células diana (Yamamoto et al., 2016).

En la célula, el MTX se convierte en MTX-PG, el cual inhibe potentemente dos enzimas: dihidrofolato reductasa (DHFR) y timidilato sintasa (TYMS o TS), así como la inhibición de otras enzimas: la aminoimidazol carboxamida ribonucleótido transformilasa (AICART), glicinamida ribonucleótido transformilasa (GART) y fosforribosilpirofosfato amidotransferasa (PPAT) (Den Hoed et al., 2015; Hawwa et al., 2015; He et al., 2014; Salazar et al., 2012).

La DHFR es una enzima clave en el proceso de síntesis de timidilato, catalizando la reducción de folato a tetrahidrofolato (THF) empleando NADP+H, en donde los folatos se reducen a dihidrofolato (DHF), que posteriormente se reducen a THF; existen formas activas de folatos presentes en el organismo como 5,10-metilentetrahidrofolato (5,10-metilen-THF), 5-metil-tetrahidrofolato (5-metil-THF), 5,10-metenil-tetrahidrofolato (5,10-



metenil-THF) y 10-formil-tetrahidrofolato (10-formil-THF) que son donantes de unidades de monocarbono como metileno, formilo y metilo (*Figura 2*) (Maksimovic et al., 2020; Yousef et al., 2019).

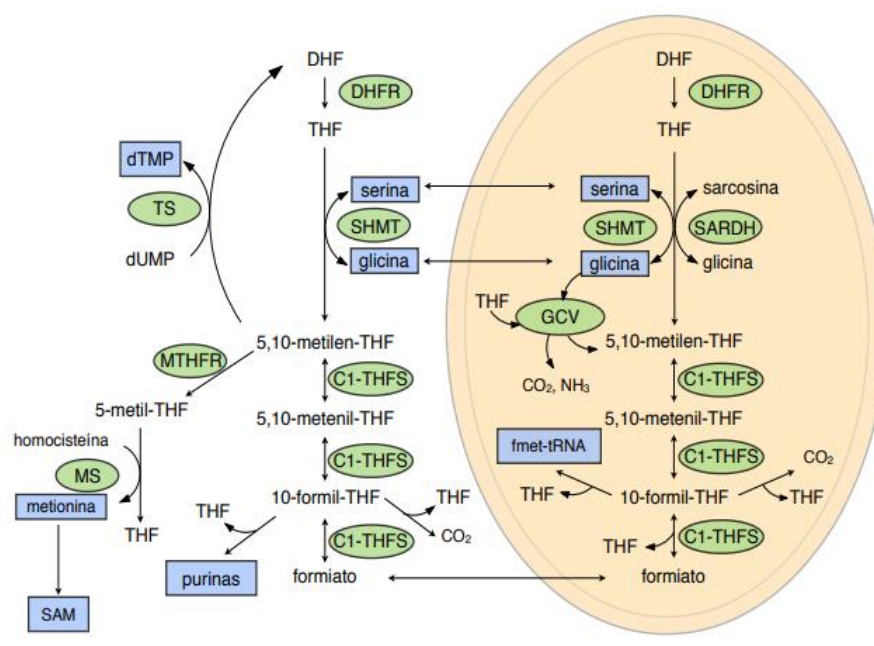
Otra enzima clave en las vías del folato es la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima que cataliza la reducción de 5,10-metilen-THF a 5-metil-THF, este intermediario es necesario en la conversión de homocisteína en metionina (D'Angelo et al., 2011; Yao et al., 2019). El 5,10-metilen-THF es un intermediario que a su vez es sintetizado por la serina hidroximetiltransferasa (SHMT1), enzima que participa en la conversión de L-serina en glicina (*Figura 2*) (Gervasini & Vagace, 2012). La MTHFR desempeña un papel clave en la biosíntesis y la metilación del ADN, por lo que se considera una enzima clave en el metabolismo del folato (Frikha et al., 2019; Umerez et al., 2017). El MTX o MTX-PG inhibe indirectamente MTHFR ya que afecta la reserva de folato intracelular (Lima et al., 2014).

La MTHFD1 (metilentetrahidrofolato deshidrogenasa 1) es una enzima trifuncional que actúa como 5,10 metilen-THF deshidrogenasa, 5,10 metil-THF ciclohidrolasa y 10-formil-THF sintetasa (García et al., 2014). Además, la MTHFD1 proporciona indirectamente unidades de carbono para las reacciones de metilación mediante la síntesis de 5,10 metileno-THF, así como la modulación de la división celular (Moruzzi et al., 2017).

El THF actúa como una coenzima importante en varias reacciones de transmetilación en las rutas de síntesis de nucleótidos de pirimidina y purina, esenciales en la síntesis, reparación o replicación de cadenas de ADN (Koźmiński et al., 2020). El 5,10-metilen-THF tiene dos vías de conversión adicionales: una a 5-metil-THF (metilación de ADN y ARN), mediada por MTHFR y otra a 10-formil-THF (acción en la síntesis de purinas) a través de 5,10-metenil-THF (*Figura 3*) (Kao et al., 2013; Maksimovic et al., 2020).

La TYMS cataliza la metilación de desoxiuridilato monofosfato (dUMP) a desoxitimidilato monofosfato (dTMP) (Fu et al., 2019; Wang et al., 2018). En cuanto a la metionina sintasa (MS) es una enzima que causa la separación del grupo metilo del 5-metil-THF, que da como resultado THF; el grupo metilo se incorpora a la homocisteína, dando lugar a la metionina que actúa como sustrato para las metilaciones (Niedzielska et al., 2013).

**Figura 2.** Reacciones empleadas en la vía de los folatos, interrelación y compartimentalización.



*Nota.* DHF (Dihidrofolato), DHFR (Dihidrofolato reductasa), SARDH (Sarcosina deshidrogenasa), SHMT (Serina hidroximetil transferasa), GCV (Sistema de escisión de glicina), THFS (Tetrahidrofolato reductasa), THF (Tetrahidrofolato), TS (Timidilato Sintasa), MS (Metionina sintasa), dTMP (Timidilato-5'-monofosfato), (dUMP) Uridilato-5'-monofosfato y SAM (S-adenosilmetionina).

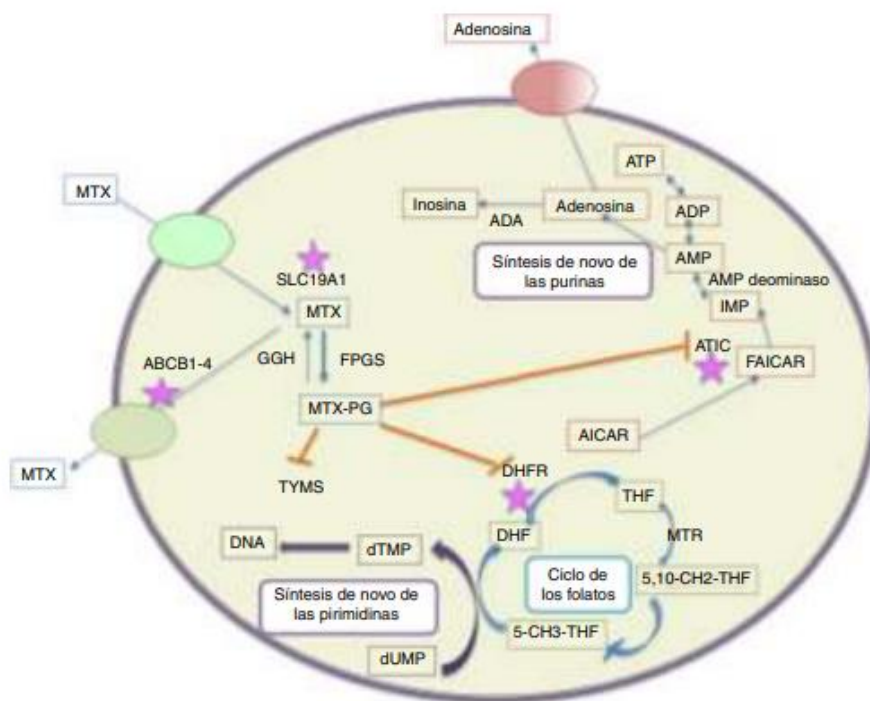
Fuente: Serrano, (2014).

El MTX se dirige a pasos enzimáticos críticos dependientes de folato en la síntesis de novo de purinas y pirimidinas, los componentes básicos del ARN y el ADN (Cronstein & Aune, 2020). El MTX inhibe competitivamente la actividad de la DHFR, provocando el agotamiento



de las purinas y también el timidilato que detiene la síntesis de ADN (Figura 3), conduciendo a la muerte celular; el efecto citotóxico del MTX afecta la fase S de las células malignas (Bath et al., 2014; Beechinor et al., 2019).

**Figura 3.** Vía metabólica del Metotrexato.



*Nota.* GGH (Gamma glutamil hidrolasa), FPGS (folilpoliglutamato sintetasa), AICAR (aminoimidazol carboxamida ribonucleótido), FAICAR (formaminoimidazolcarboxamida ribonucleótido), ATIC (5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido formiltransferasa/IMP) y ADA (adenosín desaminasa).

Fuente: Restrepo et al., (2016).

La ciclina D1 (CCND1), es un regulador esencial de la progresión del ciclo celular, su máxima actividad se produce en la fase G1 y su función es activar la transcripción de genes, cuyos productos son necesarios en la fase S del ciclo celular, también permite regular el nivel de DHFR a través del incremento del E2F (factor de transcripción); la CCND1 puede asociarse a la resistencia y citotoxicidad del MTX (Xue et al., 2015).

### 1.5.1 Farmacocinética



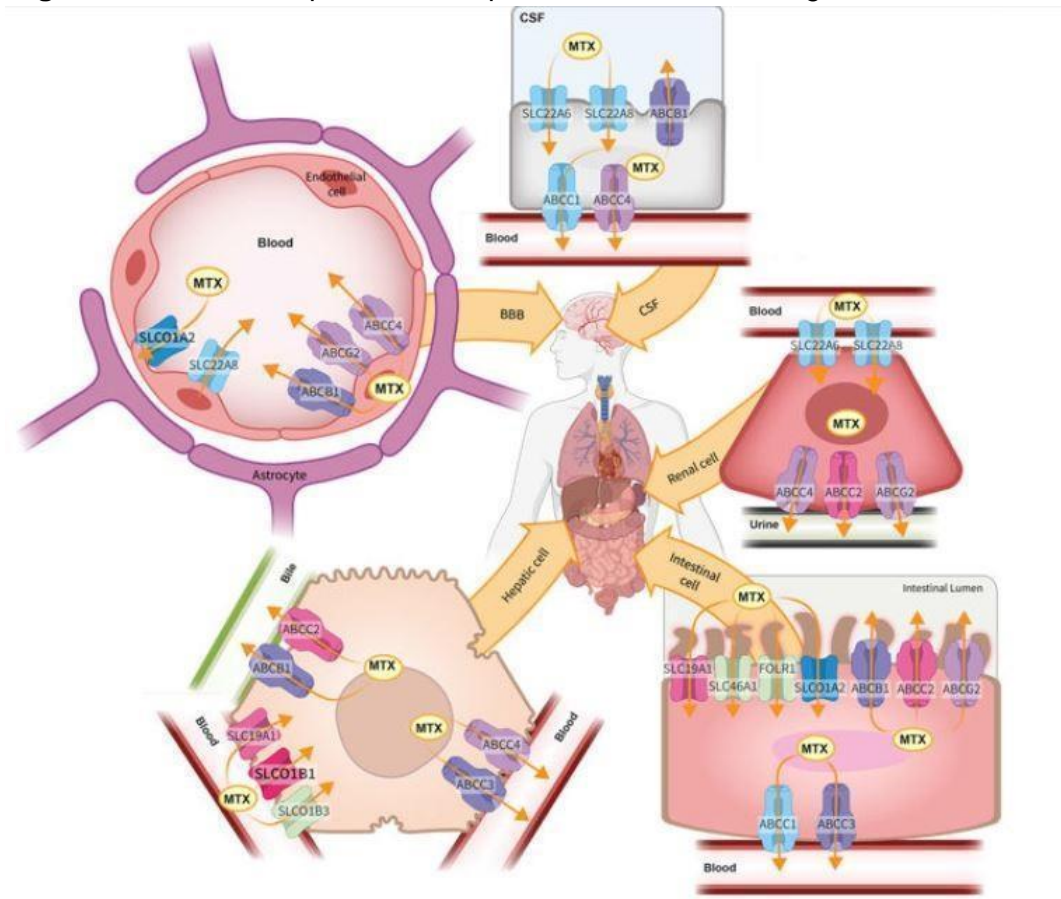
En la administración oral, el MTX es absorbido en la parte proximal del intestino delgado, posee una biodisponibilidad relativamente alta (64%), sin embargo, disminuye con un aumento de la dosis oral única ( $\geq 25$  mg), produciendo saturación durante la participación del sistema de transporte mediado por portador en el proceso de absorción; en casos de intolerancia y respuesta clínica inadecuada se realiza la administración parenteral (Inoue & Yuasa, 2014). El ácido folínico (leucovorina), no requiere de DHFR para su conversión dentro de una célula, por ello se emplea como tratamiento de rescate (Angle-Zahn, 2008). El MTX no atraviesa adecuadamente las barreras biológicas, siendo altamente ionizado y generalmente hidrófilo; el paso farmacocinético en donde el MTX se poliglutamiza es clave para determinar su efecto, definiéndolo como profármaco, ya que sufre una bioactivación dentro de la célula (Koźmiński et al., 2020).

El MTX está unido a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 50%), específicamente su unión a la albúmina sérica es de alrededor del 46%; un desafío durante el tratamiento de LLA, involucra la prevención de efectos adversos del antifolato en el SNC, por lo que se sugiere administrarlo por vía intratecal combinado con un tratamiento sistémico (alternativa menos tóxica) (Goicoechea, 2016; Levêque et al., 2017). La unión a proteínas se encuentra reducida en neonatos debido a que la concentración total de proteínas es menor y adicionalmente se observa una menor capacidad de unión a fármacos (González, 2016).

La enzima gamma glutamil hidrolasa (GGH), permite revertir la poliglutamación del MTX, aportando su salida de la célula (Chen et al., 2012; Moya et al., 2016). La farmacocinética del MTX depende de la función de transportadores que pertenecen a dos principales superfamilias: solutos transportadores de portador (SLC) y transportadores de casete de unión a ATP (ABC) (*Figura 4*) (Inoue & Yuasa, 2014; Wu & Li, 2018). Entre estos se encuentran los transportadores de membrana RFC, SLCO1B1, SLCO1B3, ABCC2, ABCC3, ABCC4 y ABCG2 que controlan el aclaramiento hepático y SLC22A6, SLC22A8, ABCC2,

ABCC4, ABCG2 y RFC que participan en la eliminación renal para el MTX (Levêque et al., 2017).

**Figura 4.** Genes transportadores implicados en la farmacología del metotrexato.



*Nota.* BBB: barrera hematoencefálica; CSF: fluido cerebroespinal; LCR: líquido cefalorraquídeo; FOLR1: Receptor alfa de folato; MTX: metotrexato.

Fuente: Taylor et al., (2021).

Otro punto a considerar es que: “los poliglutamatos se liberan lentamente del interior de la célula por la acción de transportadores de flujo activos, lo que puede contribuir a prolongar la eliminación del fármaco y determinar diferencias farmacogenéticas” (Puig, 2014). El MTX se elimina principalmente a través de los riñones de manera inalterada (hasta el 90% de la dosis intravenosa en 24h) y solo una pequeña parte se metaboliza el hepatocito (1-11%), en donde se hidroxila a 7-hidroximetotrexato (7-OH-MTX) y se excreta en la bilis a través de reabsorción intestinal (Gao et al., 2021; Holmboe et al., 2012; Angle-Zahn, 2008). También



una pequeña fracción de MTX puede metabolizarse a ácido 4-amino-4-desoxi-N10-metilpteroico a través de bacterias intestinales (Bedoui et al., 2019). La semivida del MTX en suero es aproximadamente de 7-10 h, aunque puede prolongarse hasta 26 h en algunos pacientes (Levêque et al., 2017).

Los lactantes presentan una maduración retardada y variable en la función renal, por lo que la eliminación del MTX puede retrasarse significativamente a diferencia de los niños mayores; con respecto al contenido total de agua corporal, en neonatos es del 75% a diferencia de los adultos que es del 60% (Beechinor et al., 2019; Kosif & Keçialan, 2020). El contenido total de agua y fracción extracelular podría afectar el aclaramiento del MTX, así como la presencia de acumulaciones en fluidos extravasculares, prolongando la vida media del MTX (Thompson et al., 2007).



## II MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1. Diseño de estudio

Se trata de una revisión bibliográfica de carácter cualitativo e involucrado en el área de Farmacología.

### 2.2. Recolección de datos

Se realizó la búsqueda bibliográfica conforme a la pregunta clínica realizada en base a la metodología PICO (Población, Intervención, Control, Desenlace) de: “¿Cuáles son los polimorfismos que generan un cambio en el efecto terapéutico del metotrexato para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en pacientes menores de 13 años de edad?”.

Los aspectos considerados para la búsqueda de artículos científicos se efectuaron de acuerdo a los términos MeSH (20 artículos) y términos libres (111 artículos) en los gestores de búsqueda como: PubMed (117 artículos), ScienceDirect (13 artículos) y SciELO (1 artículo); las palabras claves empleadas fueron: “Pharmacogenetics”, “Acute Lymphoblastic Leukemia”, “Leukemia”, “Polymorphism”, “Genetic Polymorphism”, “Methotrexate”, “Children”, “Trial”, “Farmacogenética”, “Leucemia Linfoblástica Aguda”, “Leucemia”, “Polimorfismo”, “Polimorfismo genético”, “Metotrexato” y “Niños”; en idioma inglés y español.

Se emplearon de la siguiente manera: (“Acute Lymphoblastic Leukemia” AND “Methotrexate” AND “Children” “Polymorphism” AND “Pharmacogenetics”); (“Genetic Polymorphism” AND “Methotrexate” AND “Trial” AND “Child”); (“Genetic Polymorphisms” AND “Methotrexate” AND “Acute Lymphoblastic Leukemia”); (“Farmacogenética” AND “Leucemia Linfoblástica Aguda” AND “Polimorfismo” AND “Metotrexato” AND “Niños”); (“Metotrexato”AND “Leucemia”); (“Pharmacogenetics”[Mesh] AND “Leukemia”[Mesh] AND “Polymorphism, Genetic”[Mesh] AND “Methotrexate”[Mesh]); (“Leukemia”[Mesh] AND “Polymorphism, Genetic”[Mesh] AND “Methotrexate”[Mesh]). De dicha búsqueda se obtuvo un total de 131 artículos. Consiguientemente se llevó a cabo la selección de artículos en 3 fases:



- **Primera Fase:** Se procedió al empleo de la plataforma Rayyan qcri (<http://rayyan.ai/>), en donde se insertaron los respectivos criterios de inclusión y exclusión.
  - **Criterios de exclusión:** aquellos pacientes menores de 13 años que sufran patologías diferentes a la leucemia linfoblástica aguda a pesar de incluir dentro de su tratamiento al metotrexato, así como pacientes adultos y los polimorfismos relacionados a otros fármacos diferentes al metotrexato. Dentro de estas características resultaron 55 artículos.
  - **Criterios de inclusión:** aquellos pacientes menores de 13 años (tomando en cuenta la edad media de la población de estudio), que padecen de leucemia linfoblástica aguda y la intervención del metotrexato dentro de su tratamiento. Otro punto que se consideró fueron aquellos artículos publicados a partir del año 2011 hasta el año 2021. En base a tales criterios, se obtuvieron 42 artículos.
  - **Criterios “Quizás”:** Se presentaron 34 artículos, los cuales fueron discutidos con la tutora del presente trabajo y se resolvió mediante la eliminación de los mismos debido a la reducida relevancia con el tema.

Posteriormente se procedió a la lectura del abstract de cada artículo, para verificar la relación con el tema a tratar, así mismo se eliminaron aquellos artículos que se repetían. En dicha fase se obtuvieron 36 artículos.

- **Segunda fase:** Se determinó la calidad de la información en base a la plataforma Scimago (<https://www.scimagojr.com/>), dependiendo de la ubicación del cuartil, siendo Q1 de mayor calidad y Q4 de baja calidad. En este caso, se escogieron aquellos artículos cuyas revistas se ubican en los cuartiles Q1 y Q2 (22 artículos), en los casos de Q3, Q4 y NA (14 artículos) se rechazaron por baja o nula confiabilidad.



- **Tercera fase:** Se seleccionaron los artículos de acuerdo al gen y polimorfismo, además se ejecutó la lectura completa de cada artículo. Se obtuvieron 22 artículos en total.

Las técnicas que presentaron estos 22 artículos fueron: PCR (9 artículos), qPCR-TaqMan (5 artículos), RT-PCR (3 artículos), PCR-RFLP (2 artículos), MassArray (2 artículos) y combinación de qPCR y PCR (1 artículo). En cuanto a los tipos de estudios que abarcan dichos artículos fueron: cohorte (10 artículos), observacional (3 artículos), casos y controles (3 artículos), retrospectivo (3 artículos), transversal (1 artículo), estudio farmacogenético (1 artículo), y meta-análisis (1 artículo).

La información obtenida en la selección de estudios se ubicó en tablas, tomando en cuenta los datos como: gen, variante, alelo, frecuencias, población de estudio, tipo de estudio, dosis, respuesta farmacológica (eficacia o toxicidad), RAM, fuentes bibliográficas y tratamientos. En la sección de frecuencias, se empleó la plataforma NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), en donde la búsqueda se efectuó de acuerdo al SNP, tanto en la población global como en Latinoamérica; en cuanto a la frecuencia latinoamericana, se realizó en base a Latin American individuals with mostly European and Native American Ancestry.



### III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En los 22 artículos seleccionados se identificaron los SNPs relacionados con la administración del MTX en niños con LLA (*Tabla 1*). Los genes que reportaron algún tipo de toxicidad, eficacia u otra respuesta fueron *MTHFR*, *TYMS*, *MTHFD1*, *SLC46A1*, *SLC19A1*, *SLCO1B1*, *DHFR*, *ABCC2*, *GGH*, *XO* y *ARID5B* (*Anexo 1*).

#### 3.1. Asociación de polimorfismos relacionados a la respuesta del MTX.

La mayor parte de polimorfismos identificados reportaron asociación a algún tipo de toxicidad y dentro de este grupo, los de mayor enfoque fueron *SLC19A1* rs1051266 G> A, *MTHFR* rs1801133 C> T, *MTHFR* rs1801131 A> C, *TYMS* rs151264360 D> I, *SLCO1B1* rs4149056 T> C y rs4149081 G> A, *DHFR* rs442767 C> A, *ABCC2* rs717620 C> T y *ARID5B* rs4948496 T> C (*Tabla 1*).

**Tabla 1.** Tabla resumen de polimorfismos genéticos del metotrexato en niños con leucemia linfoblástica aguda reportados desde 2011-2021.

Gen	Variante	Alelo	Población de estudio	Respuesta	Fuente bibliográfica
<i>ABCB1</i>	rs1128503	T> C	35 niños mexicanos	NDTE	Zaruma et al., 2015b
<i>ABCC2</i>	rs717620	C> T	38 niños malayos	Toxicidad	Razali et al., 2020
<i>ABCC2</i>	rs717620	C> T	112 niños malayos, chinos e indios	Toxicidad	Li et al., 2015
<i>ABCC2</i>	rs717620	C> T	65 niños iraníes.	NDTE	Sharifi et al., 2014
<i>ABCC2</i>	rs2273697	G> A	65 niños iraníes	Toxicidad.	Sharifi et al., 2014
<i>ABCC2</i>	rs3740066	C> T	65 niños iraníes	Toxicidad.	Sharifi et al., 2014





<i>ABCG2</i>	rs2231142	C> A	74 niños iraníes	NDTE	Esmaili et al., 2020
<i>ABCC4</i>	rs7317112	A> G	134 niños holandeses	NDTE	Den Hoed et al., 2015
<i>ABCC5</i>	rs9838667	A> C	35 niños mexicanos	NDTE	Zaruma et al., 2015b
<i>ABCC5</i>	rs379258503	T> C	35 niños mexicanos	NDTE	Zaruma et al., 2015b
<i>ARID5B</i>	rs4948496	T> C	38 niños malayos, chinos e hindúes	Toxicidad	Razali et al., 2020
<i>ARID5B</i>	rs4948496	T> C	118 niños húngaros	Toxicidad	Csordas et al., 2014
<i>DHFR</i>	rs70991108	I> D	499 niños españoles	Toxicidad	Salazar et al., 2012
<i>DHFR</i>	rs70991108	I> D	64 niños jordanos	Toxicidad	Yousef et al., 2019
<i>DHFR</i>	rs408626	A> G	70 niños hindúes	Ineficacia y Toxicidad	Kodidela et al., 2015
<i>DHFR</i>	rs408626	A> G	499 niños españoles	NDTE	Salazar et al., 2012
<i>DHFR</i>	rs442767	C> A	70 niños hindúes	Toxicidad	Kodidela et al., 2015
<i>DHFR</i>	rs442767	C> A	499 niños españoles	Toxicidad	Salazar et al., 2012
<i>DHFR</i>	rs1650694	C> M*	499 niños españoles	NDTE	Salazar et al., 2012
<i>DHFR</i>	rs34764978	C> T	105 niños tailandeses	NDTE	Koomdee et al., 2012
<i>FPGS</i>	rs1544105	G> A	91 niños chinos	NDTE	Wang et al., 2014
<i>GGH</i>	rs11545078	C> T	96 niños chinos	Toxicidad	Chen et al., 2012
<i>GGH</i>	rs3758149	C> T	105 niños	Toxicidad	Koomdee et



			tailandeses		al., 2012
<i>GGH</i>	rs3758149	C> T	91 niños chinos	NDTE	Wang et al., 2014
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C> T	64 niños jordanos	Toxicidad	Yousef et al., 2019
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C> T	74 niños iraníes	Toxicidad	Esmaili et al., 2020
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C> T	47 niños polacos	Toxicidad.	Kalužna et al., 2015
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C> T	198 niños eslovenos	NDTE	Erčulj et al., 2012
<i>MTHFR</i>	rs1801131	A> C	64 niños jordanos	Toxicidad	Yousef et al., 2019
<i>MTHFR</i>	rs1801131	A> C	47 niños polacos	Toxicidad	Kalužna et al., 2015
<i>MTHFR</i>	rs1801131	A> C	198 niños eslovenos.	NDTE	Erčulj et al., 2012
<i>MTHFR</i>	rs3737966	G> A	44 niños chinos	NDTE	Wang et al., 2017
<i>MTHFD1</i>	rs2236225	G> A	198 niños eslovenos	NDTE	Erčulj et al., 2012
<i>SLC46A1</i>	rs56292801	G> A	167 niños españoles	NDTE	Iparraguirre et al., 2016.
<i>SLC19A1</i>	rs4909237	C> T	167 niños españoles	NDTE	Iparraguirre et al., 2016
<i>SLC19A1</i>	rs1051266	G> A	148 niños serbios y europeos	Toxicidad	Kotur et al., 2020



<i>SLC19A1</i>	rs1051266	G> A	74 niños iraníes	Toxicidad	Esmaili et al., 2020
<i>SLC19A1</i>	rs1051266	G> A	322 niños chinos	NDTE	Liu et al., 2017
<i>SLC19A1</i>	rs1051266	G> A	499 niños españoles	Toxicidad	Salazar et al., 2012
<i>SLCO1A2,</i>	rs78790512	G> A	167 niños españoles	NDTE	Iparraguirre et al., 2016
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	T> C	38 niños malayos	Toxicidad	Razali et al., 2020
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	T> C	322 niños chinos	NDTE	Liu et al., 2017
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	T> C	699 niños europeos, africanos, asiáticos, americanos nativos.	Toxicidad	Ramsey et al., 2012
<i>SLCO1B1</i>	rs11045879	T> C	115 niños españoles.	Toxicidad	López et al., 2011
<i>SLCO1B1</i>	rs10841753	T> C	322 niños chinos.	NDTE	Liu et al., 2017
<i>SLCO1B1</i>	rs2306283	T> C	322 niños chinos	NDTE	Liu et al., 2017
<i>SLCO1B1</i>	rs4149081	G> A	115 niños españoles	Toxicidad	López et al., 2011
<i>SLCO1B1</i>	rs4149081	G> A	280 niños chinos	Toxicidad	Li et al., 2015
<i>TYMS</i>	rs151264360	D> I*	64 niños jordanos.	Toxicidad	Yousef et al., 2019
<i>TYMS</i>	rs151264360	D> I*	64 niños jordanos	Toxicidad	Al-Sheikh et al., 2021
<i>TYMS</i>	rs151264360	D> I*	117 niños holandeses	NDTE	Oosterom et al., 2018



TYMS	rs2790	A> G	64 niños jordanos	Toxicidad	Al-Sheikh et al., 2021
TYMS	rs34743033	2R> 3R	198 niños eslovenos	NDTE	Erčulj et al., 2012
TYMS	rs34743033	2R> 3R	117 niños holandeses	NDTE	Oosterom et al., 2018
TYMS	rs34489327	I> D*	148 niños serbios y europeos	Toxicidad	Kotur et al., 2020
XO	rs3758149	C> T	35 niños mexicanos	NDTE	Zaruma et al., 2015b
XO	rs3758149	C> T	35 niños mexicanos	NDTE	Zaruma et al., 2015b

*Nota.* \* M (cualquiera de los alelos G o T). NDTE (no se determina toxicidad o eficacia). XO (Xantina oxidasa). 2R (Dos repeticiones en tándem) o 3R (tres repeticiones en tándem).

El gen *SCL19A1* es uno de los principales transportadores de entrada del MTX, por lo que se identificó el SNP rs1051266 G> A. Los estudios (Esmaili et al., 2020, Kotur et al., 2020; Salazar et al., 2012), indicaron toxicidad, reportando entre las reacciones adversas a la hepatotoxicidad, lento aclaramiento del MTX y mucositis. Al igual que Giletti & Esperon, (2018), en un estudio de 500 niños, identificaron el aumento de hepatotoxicidad relacionada a la misma variante, específicamente relacionado con el genotipo G/G. En un estudio realizado por Panetta et al., (2010), en donde estuvieron involucrados 356 pacientes, se evidenció que la acumulación de MTXPG, fue significativamente mayor en la LLA-B, debido a que posee una mayor expresión de RFC (*SLC19A1*), de la misma manera Wu & Li, (2018) muestran que el grado de poliglutamación por MTX aparece más en LLA tipo B, así como la presencia de este polimorfismo en *SLC19A1*, que provee una disminución del transporte de MTX y conlleva a un lento aclaramiento, de igual manera Kroll et al., (2020) señala que el polimorfismo rs1051266 puede afectar la gravedad de las toxicidades, incluso alude que el alelo A genera mayor toxicidad.



*MTHFR* es uno de los genes que ha involucrado una alta gama de estudios y de los cuales se identificaron dos variantes rs1801133 C> T o *MTHFR* C677T (Esmaili et al., 2020; Erčulj et al., 2012; Kalužna et al., 2015; Yousef et al., 2019) y rs1801131 A> C o *MTHFR* A1298C (Erčulj et al., 2012; Kalužna et al., 2015; Yousef et al., 2019). Según Lu et al., (2021) indican en su análisis de 93 pacientes que portaban *MTHFR* C677T eran más vulnerables a la mucositis oral, leucopenia y trombocitopenia, de aquellos que portaban *MTHFR* A1298C, quienes tenían mayor riesgo para desarrollar anemia y leucopenia. En la revisión bibliográfica de Pavlovic et al., (2019), una de las variantes más estudiadas en la farmacogenética del MTX fue rs1801133 en el gen *MTHFR*, en donde varios estudios mostraron que el alelo T está asociado con toxicidad, aunque en algunos de ellos no especificaron dicha correlación, así mismo Yao et al., (2019) en su metaanálisis estadístico no mostraron correlación significativa entre *MTHFR* C677T/A1298C y la toxicidad de los pacientes, recaídas y/o supervivencia en la quimioterapia con MTX, aunque se observó un mayor riesgo de hepatotoxicidad. Un caso particular fue el de un estudio cohorte, en el cual participaron 198 niños eslavos (Erčulj et al., 2012) en donde se identificó toxicidad en presencia de dos variantes en un mismo paciente; en el caso de la presencia de SNPs rs1801133 C> T del gen *MTHFR* y rs34743033 2R> 3R del gen *TYMS* se asociaron a leucopenia grado  $\geq 2$ , mientras que la coexistencia de rs1801133 C> T del gen *MTHFR* junto con rs2236225 G> A del gen *MTHFD1* se relaciona con hepatotoxicidad grado  $\geq 2$ .

La actual revisión identificó toxicidad debido a polimorfismos como *SLCO1B1* rs4149056 T> C y rs4149081 G> A (Liu et al., 2015; López et al., 2011; Ramsey et al., 2012; Razali et al., 2020). En la revisión elaborada por Giletti & Esperon, (2018) adjunta, que el polimorfismo rs4149056 T> C incrementó la toxicidad en un estudio realizado a 499 pacientes pediátricos; mientras que el polimorfismo rs4149081 G> A aumentó los niveles plasmáticos de MTX en una población de 280 niños con LLA. La revisión bibliográfica realizada por Pavlovic et al., (2019) indica que las variantes de rs4149081 y rs4149056 influyen en el aclaramiento de MTX. De igual manera, Radtke et al., (2013) en su estudio de cohorte con



suficiente poder estadístico de 499 infantes, indican la asociación del aclaramiento lento y el polimorfismo rs4149056.

Otro SNP involucrado es *DHFR* rs442767 C> A, siendo identificado por dos estudios que emplearon una población entre 70 y 499 pacientes pediátricos reportado por Kodidela et al., (2015) & Salazar et al., (2012) respectivamente, debido a la magnitud de la población puede existir una mayor probabilidad de asociación a toxicidad por MTX. Al contrario de Giletti & Esperon, (2018) que no reportaron toxicidad relacionada a dicho polimorfismo, aunque su investigación se aplicó a una población de 31 pacientes pediátricos.

En el presente análisis, Kodidela et al., (2015) reporta ineficacia al tratamiento debido al polimorfismo *DHFR* A317G o rs408626, específicamente en portadores del genotipo G/G, así como la asociación con leucopenia grave; esto se corrobora con el estudio de casos y controles (70 y 100 pacientes respectivamente) realizado por Gómez et al., (2012), en donde el polimorfismo rs408626, posee una fuerte asociación con el riesgo de recaída de LLA, presentando un mayor riesgo en portadores con genotipos G/G y T/T; así como riesgo de mortalidad, también esta asociación se relaciona con *DHFR* C829T o rs34764978, a diferencia de la presente revisión que no reporta alguna relación con el MTX (Koomdee et al., 2012).

A nivel del gen *ABCC2* se reportó toxicidad debido al polimorfismo rs717620 C> T dando lugar a leucopenia grave (Razali et al., 2020), sin embargo, en el estudio realizado en 65 niños por Sharifi et al., (2014), este polimorfismo no reportó RAM. En el caso del polimorfismo rs4948496 T> C del gen *ARID5B* (Razali et al., 2020; Csordas et al., 2014) reportaron toxicidad, no obstante, el estudio de cohorte en 406 niños citado por Xu et al., (2020), ha asociado este SNP a recaída, por lo que es necesario que los estudios de este polimorfismo abarquen poblaciones mayores con el fin de identificar la variabilidad individual de infantes con LLA expuestos MTX.



En el gen *TYMS*, la revisión de Taylor et al., (2021) refiere que los polimorfismos rs34743033 y rs2790, están asociados con una exposición disminuida y menor al MTX. Suzuki et al., (2015), reportan que rs34743033 se vincula estrechamente con la estomatitis en la administración de HDMTX en una población de 53 niños. Los resultados manifiestan una significancia del SNP rs151264360 D> I, aunque no lo mencionan en otras revisiones, siendo el presente trabajo el primero en citar su relación con MTX en niños con LLA.

### 3.2. Reacciones adversas relacionadas a polimorfismos en la vía del MTX.

Las reacciones adversas reportadas fueron leucopenia, hepatotoxicidad, mucositis, lento aclaramiento del MTX, neutropenia, aumento de ALT, trombocitopenia, toxicidad gastrointestinal, mielotoxicidad, toxicidad hematopoyética, neurotoxicidad, vómitos, erupción cutánea, toxicidad renal, diarrea e hiperbilirrubinemia, siendo las cinco primeras de mayor mención (*Tabla 2*).

**Tabla 2.** Polimorfismos asociados a reacciones adversas debido a la administración de metotrexato en niños con leucemia linfoblástica aguda.

Gen	Variante	Alelo	RAM	Bibliografía
<i>ABCC2</i>	rs717620	C> T	Reporta leucopenia grado I-IV.	Razali et al., 2020
<i>ABCC2</i>	rs2273697	G> A	Reporta hepatotoxicidad.	Sharifi et al., 2014
<i>ABCC2</i>	rs3740066	C> T	Reporta toxicidad gastrointestinal.	Sharifi et al., 2014
<i>ARID5B</i>	rs4948496	T> C	Reporta leucopenia, aumento de ALT y trombocitopenia.	Razali et al., 2020
<i>ARID5B</i>	rs4948496	T> C	Reporta asociación significativa con los niveles séricos de MTX (acumulación de 7-OH-MTX).	Csordas et al., 2014
<i>DHFR</i>	rs70991108	I> D	Reporta trombocitopenia.	Salazar et al.,



				2012.
<i>DHFR</i>	rs70991108	I> D	Reporta mayor riesgo de desarrollar leucopenia grave.	Yousef et al., 2019
<i>DHFR</i>	rs408626	A> G	Reporta ineficacia (mayor riesgo de recaída de LLA), así como asociación con leucopenia grave.	Kodidela et al., 2015
<i>DHFR</i>	rs442767	C> A	Reporta leucopenia grave.	Kodidela et al., 2015
<i>DHFR</i>	rs442767	C> A	Reporta neutropenia grave.	Salazar et al., 2012
<i>GGH</i>	rs11545078	C> T	Reporta hepatotoxicidad y mucositis grado $\geq 2$ .	Chen et al., 2012
<i>GGH</i>	rs3758149	C> T	Reporta leucopenia grado III-IV y trombocitopenia de grado II-IV y III-IV.	Koomdee et al., 2012
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C> T	Reporta mayor riesgo de desarrollar leucopenia grave.	Yousef et al., 2019
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C> T	Reporta que el genotipo T/T está asociado a toxicidad hematopoyética.	Esmaili et al., 2020
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C> T	Reporta menor aclaramiento de MTX y mayor incidencia de toxicidad (hepatotoxicidad, mielotoxicidad y neurotoxicidad), portadores del haplotipo 677T, 677CT/1298AC y 677TT/1298AA son susceptibles a mayor toxicidad.	Kałużna et al., 2015
<i>MTHFR</i>	rs1801131	A> C	Reporta mayor riesgo de desarrollar neutropenia grave.	Yousef et al., 2019
<i>MTHFR</i>	rs1801131	A> C	Reporta la eliminación prolongada de MTX, hepatotoxicidad, mielotoxicidad y neurotoxicidad en portadores	Kałużna et al., 2015





			del haplotipo 1298C, 677CT/1298AC y 677TT/1298AA.	
SLC19A1	rs4909237	C> T	Reporta lenta eliminación del MTX biliar y urinario lo que conlleva a la acumulación del fármaco en el plasma.	Iparraguirre et al., 2016
SLC19A1	rs1051266	G> A	Reporta eliminación lenta del MTX y hepatotoxicidad de grado 2.	Kotur et al., 2020
SLC19A1	rs1051266	G> A	Reporta aumento de la toxicidad hepática.	Esmaili et al., 2020
SLC19A1	rs1051266	G> A	Reporta mucositis grado $\geq 2$	Salazar et al., 2012
SLCO1B1	rs4149056	T> C	Reporta leucopenia, aumento de ALT y trombocitopenia.	Razali et al., 2020
SLCO1B1	rs4149056	T> C	Reporta aclaramiento reducido de MTX.	Ramsey et al., 2012
SLCO1B1	rs11045879	T> C	Reporta lento aclaramiento de MTX, así como toxicidad hepática, vómitos, mucositis, renal, diarrea e hiperbilirrubinemia.	López et al., 2011
SLCO1B1	rs4149081	G> A	Reporta retraso en el aclaramiento de MTX, conduciendo a hepatotoxicidad, vómitos, mucositis, renal, diarrea e hiperbilirrubinemia.	López et al., 2011
TYMS	rs151264360	D> I	Reporta mayor riesgo a desarrollar neutropenia grave.	Yousef et al., 2019
TYMS	rs151264360	D> I	Reporta toxicidad hematológica.	Al-Sheikh et al., 2021
TYMS	rs2790	A> G	Reporta trombocitopenia.	Al-Sheikh et al., 2021
TYMS	rs34489327	I> D	Reporta mayor probabilidad de toxicidad gastrointestinal.	Kotur et al., 2020



*Nota.* I (inserción) y D (delección). 7-OH-MTX (7-hidroximetotrexato).

Las principales adversidades en el tratamiento con MTX incluyen citopenias, mucositis, toxicidad hepática, toxicidad renal y toxicidad cutánea (Mandal et al., 2020). Según Salazar et al., (2012) & Bedoui et al., (2019) consideran a la nefrotoxicidad, como principal efecto adverso en HDMTX, ya que su metabolito 7-OH-MTX precipita en los túbulos renales provocando disfunción renal. Sin embargo, en esta revisión no se ha evidenciado dicha nefrotoxicidad, enfatizando otras reacciones adversas previamente mencionadas.

Huang et al., (2017), en su estudio de 55 niños, indican distintos grados de supresión de la médula ósea y daño en la función hepática, aunque algunos pacientes presentaban daño hepático previo al tratamiento. La deposición significativa de MTXPG dentro de los eritrocitos (Ery-MTXPG) de la médula ósea, produce el aumento en Ery-MTXPG por encima del umbral causando mielosupresión y mayores posibilidades de recaída de la enfermedad (Wu & Li, 2018). No obstante, Bedou et al., (2019), notifican a la hepatotoxicidad como una de las principales RAMs aunque se desconoce el mecanismo de la lesión hepática inducida por MTX. En el estudio de Mandal et al., (2020), en 93 pacientes pediátricos, registran mucositis, nefrotoxicidad y toxicidad cutánea durante la administración de HDMTX.

### **3.3. Asociación de toxicidad con protocolos de tratamiento para la LLA.**

Como se conoce el MTX es un fármaco esencial durante el tratamiento curativo de LLA (Howard et al., 2016; Levêque et al., 2017). Este antimetabolito se administra por vía intratecal, intramuscular e intravenosa, además en el régimen terapéutico incluye medidas como hidratación, alcalinización y profilaxis con leucovorina (Levêque et al., 2017; Mandal et al., 2020); en varias guías terapéuticas de la presente revisión incluía estas medidas, al igual que dichas vías de administración previamente mencionadas (*Anexo 2*).

La importancia de los protocolos terapéuticos señala la implicación del MTX en la fase de consolidación y/o mantenimiento durante el tratamiento para la LLA, administrando en la



mayor parte de los casos HDMTX (5 g/m<sup>2</sup>) (*Anexo 2*). Huang et al., (2017), alude que la principal causa de la retirada del tratamiento, no es la falta de eficacia sino la toxicidad producida por altas dosis, aunque Xue et al., 2015, sugiere que la exposición a HDMTX también puede inducir resistencia adquirida. Además, Yanagimachi et al., (2013), considera en su estudio de 51 niños japoneses expuestos a dichas dosis, que la corta duración de la prehidratación, es un factor de riesgo importante en las concentraciones altas y prolongadas del MTX, así como la disfunción renal; determinando que el alelo T en *MTHFR* C677T (rs1801133) fue el factor de riesgo de la alta y prolongada concentración del MTX, aunque no responsable de la disfunción renal.

#### **3.4. Polimorfismos relacionados con el MTX en la población de niños con LLA en Latinoamérica.**

Carvalho et al., (2019) en su estudio de casos y controles indicaron que las variantes de los genes *GGH* (rs1800909, rs3758149), *MTHFR* (rs1801133), *MTHFD1* (rs2236225), *ATIC* (rs4673993), *ARID5B* (rs10821936) y *CEBPE* (rs2239633) se relacionan con el riesgo a desarrollar LLA-B en una población de la región amazónica brasileña. Cabe resaltar que en el estudio de de Carvalho et al., (2020), muestran que los polimorfismos *MTHFR* (rs1801133), *MTHFD1* (rs2236225) y *MTRR* (rs1801394) se han asociado con recaídas y toxicidad debido al MTX, así también el alelo G de la variante rs2306283 del gen *SLCO1B1* produce el incremento de casi tres veces el riesgo de toxicidad grave en el SNC durante la fase de consolidación del tratamiento de LLA; incluso los niños hispanos presentan peores resultados a diferencia de los niños europeos, debido al incremento de la frecuencia de variantes en el linaje germinativo, a pesar de ello, se encontró que el perfil genético latinoamericano es más similar a las poblaciones estadounidenses y del sur de Asia, a causa de las migraciones humanas.

En un estudio realizado en la población pediátrica mexicana (Zaruma et al., 2016) indican que los polimorfismos como *COL18A1* rs2274808, *SLC19A1* rs2838956, *ABCB1* rs1045642



y *ABCC5* rs3792585 se asimilan a un mayor riesgo de LLA, de igual manera se identificó la asociación con el SNP *XO* rs17011368 (Zaruma et al., 2015a). En otro estudio elaborado por Zaruma et al., 2015b, que involucra a 35 niños mexicanos, refiere que los SNPs rs1128503 de *ABCB1* y rs3792585 de *ABCC5* no se asocian con el desarrollo de RAM debido al MTX, incluso indican un posible efecto protector frente a la mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y en cuanto al SNP del gen *XO* no involucra toxicidad durante el tratamiento con este antimetabolito, cabe resaltar que las dosis empleadas fueron bajas y moderadas (Zaruma et al., 2015b).

El estudio realizado por Murillo et al., (2020) en 160 pacientes pediátricos del Instituto Oncológico de SOLCA Cuenca y Loja-Ecuador, evidencian una frecuencia genotípica del 75% (C/T) en *MTHFR* 677C> T (rs1801133) y 82% del genotipo (C/C) en *MTHFR* 1298 A> C (rs1801131), así mismo la frecuencia alélica del 38% para el alelo mutado T para *MTHFR* 677C> T y 90% para el alelo mutado C de *MTHFR* 1298 A> C. Relacionado a lo anterior en el caso de la población caucásica, la frecuencia del alelo *MTHFR* 677T es 32,62% y el alelo *MTHFR* 1298C es 38,41% siendo ésta última mayormente reportada (Nefic et al., 2018). Se puede observar una evidente diferencia de porcentajes entre las poblaciones latinoamericanas y europeas, en el caso de los infantes hispanos, existe mayor probabilidad de presentar dichos polimorfismos que conducirán a recaídas o toxicidad durante el tratamiento con MTX.



## IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 4.1. Conclusiones

Se identificó a los polimorfismos *SLC19A1* rs1051266 G> A, *MTHFR* rs1801133 C> T, *MTHFR* rs1801131 A> C y *SLCO1B1* rs4149056 T> C de mayor evidencia siendo los mismos necesarios en la vía metabólica del metotrexato, lo que conlleva a que pacientes que poseen dichos SNPs, tengan una alta probabilidad de toxicidad, particularmente aquellos tratados con altas dosis, de igual manera interviene la variabilidad entre las distintas poblaciones. Por otra parte, en cuanto a la eficacia, no se identificó algún tipo de polimorfismo relacionado con la misma.

El aclaramiento reducido se asocia con la presencia de polimorfismos rs1051266 G> A, rs1801133 C> T y rs4149056 T> C; así mismo reacciones adversas como hepatotoxicidad y mucositis se relacionan con rs1051266, mientras que rs1801133 se asocia a hepatotoxicidad y rs4149056 se vincula con leucopenia y hepatotoxicidad. En el caso de rs1801131 A> C manifiesta neutropenia, hepatotoxicidad, mielotoxicidad y neurotoxicidad. Aunque se sugieren más estudios para la relación de estos polimorfismos con las RAM anteriormente mencionadas en el tratamiento con metotrexato. De este modo, se incentiva la investigación a nivel de la población ecuatoriana hacia una terapia personalizada con metotrexato en niños con leucemia linfoblástica aguda.

### 4.2. Recomendaciones

Se recomienda la realización de estudios de frecuencias alélicas a nivel global y latinoamericano de polimorfismos como: rs1801133 C> T, rs1801131 A> C, rs3737966 G> A, rs34743033 2R> 3R, rs34489327 I> D, rs408626 A> G, rs442767 C> A, rs34764978 C> T, rs2231142 C> A, rs3758149 C> T y rs1544105 G> A, ya que algunos de ellos están asociados con la toxicidad del MTX.



Es necesaria la elaboración de estudios que identifiquen SNPs en pacientes latinoamericanos y su asociación con el metotrexato debido a que los reportes recientes denominan a dicha población mayormente vulnerable.

Se recomienda que los estudios abarquen una población suficientemente mayor para la comprobación de algún tipo de asociación con las reacciones adversas del MTX, especialmente aquellos SNPs que aún no han tenido relevancia por la falta de estudios.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Koofee, D. A. F., & Mubarak, S. M. H. (2019). Genetic Polymorphisms. In *The Recent Topics in Genetic Polymorphisms*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88063>
- AlSabbagh, M. (2018). Association of *MTHF 677TT* with adverse drug reactions and RFC G80A with non-response and adverse drug reactions in methotrexate therapy. *Personalized Medicine Universe*, 1-9. doi:10.1016/j.pmu.2018.01.001
- Al-Sheikh, A., Yousef, A. M., Alshamaseen, D., & Farhad, R. (2021). Effects of thymidylate synthase polymorphisms on toxicities associated with high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 87(3), 379–385. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04197-8>
- American Cancer Society. (2018). ¿Qué es la leucemia linfocítica aguda?. Consultado el 28 de mayo de 2021. <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/que-es-leucemia-linfocitica-aguda.html>
- American Cancer Society. (2019). Cómo funcionan los medicamentos de quimioterapia. Consultado el 28 de mayo de 2021. <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-funcionan-los-medicamentos-de-quimioterapia.html>
- Angle-Zahn, A. (2008). Methotrexate for Use in Pediatric Populations. Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/subcommittee/2/Methotrexate\\_review.pdf](https://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/Methotrexate_review.pdf)
- Antunes, N. (2019). Leucemia Linfoblástica Aguda: Fisiopatología, Diagnóstico e Abordagens Terapêuticas. (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). [https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43361/1/MICF\\_Nidia\\_Matias.pdf#page20](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43361/1/MICF_Nidia_Matias.pdf#page20)



- Asefa, S., Aga, F., Dinegde, N., G., & Demie, T., G. (2021). Knowledge and Practices on the Safe Handling of Cytotoxic Drugs Among Oncology Nurses Working at Tertiary Teaching Hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, (13), 71-80. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S289025>
- Baghdadi, L.,R., Woodman, R.,J., Shanahan, E.,M., Wiese, M.,D., & Mangoni, A.,A. (2018). Genetic polymorphism of the methotrexate transporter ABCG2, blood pressure and markers of arterial function in patients with rheumatoid arthritis: repeated cross-sectional study. *Pharmacogenomics Pers Med.* 11:205-210. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S170557>
- Bath, R. K., Brar, N. K., Forouhar, F. A., & Wu, G. Y. (2014). A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *Journal of digestive diseases*, 15(10), 517–524. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12184>
- Bedoui, Y., Guillot, X., Sélambarom, J., Guiraud, P., Giry, C., Jaffar-Bandjee, M. C., Ralandison, S., & Gasque, P. (2019). Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *International journal of molecular sciences*, 20(20), 5023. <https://doi.org/10.3390/ijms20205023>
- Beechinor, R. J., Thompson, P. A., Hwang, M. F., Vargo, R. C., Bomgaars, L. R., Gerhart, J. G., Dreyer, Z. E., & Gonzalez, D. (2019). The Population Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate in Infants with Acute Lymphoblastic Leukemia Highlight the Need for Bedside Individualized Dose Adjustment: A Report from the Children's Oncology Group. *Clinical pharmacokinetics*, 58(7), 899–910. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-00734-0>
- Benedí, J & Gómez, M. (2006). Fármacos antineoplásicos. *Farmacia Profesional*, 20(2), 60-64. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13084621>
- Canal, J. (2017). Polimorfismos genéticos en el transporte de fármacos como causa de fracaso en la respuesta terapéutica (Tesis de Grado).





<https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/64776/CANAL%20P%c3%89REZ%2c%20JOS%c3%89%20MIGUEL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Carvalho, D. C., Wanderley, A. V., Mello Junior, F., Santos, A., Leitão, L., Souza, T. P., Castro, A., Magalhães, L. L., Fernandes, M. R., Carvalho Junior, J., Khayat, A. S., Santos, S., Assumpção, P. P., & Dos Santos, N. (2019). Association of genes ARID5B, CEBPE and folate pathway with acute lymphoblastic leukemia in a population from the Brazilian Amazon region. *Leukemia research reports*, 13, 100188. <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2019.100188>

Chen, X., Wen, F., Yue, L., & Li, C. (2012). Genetic polymorphism of  $\gamma$ -glutamyl hydrolase in Chinese acute leukemia children and identification of a novel double nonsynonymous mutation. *Pediatric hematology and oncology*, 29(4), 303–312. <https://doi.org/10.3109/08880018.2012.657767>

Collins, F.(n.d.). Polimorfismo. Retrieved June 2, 2021, from <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo>

Cronstein, B. N., & Aune, T. M. (2020). Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, 16(3), 145–154. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0373-9>

Csordas, K., Lautner-Csorba, O., Semsei, A. F., Harnos, A., Hegyi, M., Erdelyi, D. J., Eipel, O. T., Szalai, C., & Kovacs, G. T. (2014). Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology*, 166(3), 410–420. <https://doi.org/10.1111/bjh.12886>

D'Angelo, V., Ramaglia, M., Iannotta, A., Crisci, S., Indolfi, P., Francese, M., Affinita, M. C., Pecoraro, G., Napolitano, A., Fusco, C., Oreste, M., Indolfi, C., & Casale, F. (2011). Methotrexate toxicity and efficacy during the consolidation phase in paediatric acute lymphoblastic leukaemia and MTHFR polymorphisms as



- pharmacogenetic determinants. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 68(5), 1339–1346. <https://doi.org/10.1007/s00280-011-1665-1>
- De Carvalho, D. C., Wanderley, A. V., Dos Santos, A., Moreira, F. C., de Sá, R., Fernandes, M. R., Modesto, A., de Souza, T. P., Cohen-Paes, A., Leitão, L., Rodrigues, J., da Silva, A., Guerreiro, J. F., Santos, S., Khayat, A. S., de Assumpção, P. P., & Dos Santos, N. (2020). Characterization of pharmacogenetic markers related to Acute Lymphoblastic Leukemia toxicity in Amazonian native Americans population. *Scientific reports*, 10(1), 10292. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67312-y>
- Den Hoed, M. A., Lopez-Lopez, E., te Winkel, M. L., Tissing, W., de Rooij, J. D., Gutierrez-Camino, A., Garcia-Orad, A., den Boer, E., Pieters, R., Pluijm, S. M., de Jonge, R., & van den Heuvel-Eibrink, M. M. (2015). Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *The pharmacogenomics journal*, 15(3), 248–254. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.63>
- Erčulj, N., Kotnik, B. F., Debeljak, M., Jazbec, J., & Dolžan, V. (2012). Influence of folate pathway polymorphisms on high-dose methotrexate-related toxicity and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 53(6), 1096–1104. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.639880>
- Espinoza, C. I., Villacrés, L., Caicedo, G., Herrera, M., Mayorga, E., Cáceres, Á., Cuenca, S., & Silva, D. (2020). Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 38(6), Article 6. [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_aavft/article/view/17616](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/17616)
- Esmaili, M. A., Kazemi, A., Faranoush, M., Mellstedt, H., Zaker, F., Safa, M., Mehrvar, N., & Rezvany, M. R. (2020). Polymorphisms within methotrexate pathway genes: Relationship between plasma methotrexate levels, toxicity experienced and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Iranian journal of basic*



<https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.41754.9858>

Frikha, R., Rebai, T., Lobna, B. M., Frikha, F., Mdhaffar, M., Frikha, I., Elloumi, M., & Bouayed, N. (2019). Comprehensive analysis of Methylenetetrahydrofolate reductase C677T in younger acute lymphoblastic leukemia patients: A single-center experience. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 25(5), 1182–1186. <https://doi.org/10.1177/1078155218818244>

Fu, Z., Jiao, Y., Li, Y., Ji, B., Jia, B., & Liu, B. (2019). TYMS presents a novel biomarker for diagnosis and prognosis in patients with pancreatic cancer. *Medicine*, 98(51), e18487. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018487>

Gao, X., Qian, X.-W., Zhu, X.-H., Yu, Y., Miao, H., Meng, J.-H., Jiang, J.-Y., Wang, H.-S., & Zhai, X.-W. (2021). Population Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate in Chinese Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in Pharmacology*, 0. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.701452>

García, I., Solís, A., Flores, J. Alejos, R., Herrera, L., & González, L. (2015). Polimorfismos G894T del gen NOS3 y G1958A del gen *MTHFD1* y riesgo de cardiopatía isquémica en Yucatán, México. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 27(2), 64–73. doi:10.1016/j.arteri.2014.07.002

Gervasini, G., de Murillo, S. G., Jiménez, M., de la Maya, M. D., & Vagace, J. M. (2017). Dihydrofolate Reductase Genetic Polymorphisms Affect Methotrexate Dose Requirements in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia on Maintenance Therapy. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 39(8), 589–595. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000908>

Gervasini, G., & Vagace, J. M. (2012). Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in genetics*, 3, 249. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00249>



- Giletti, A., & Esperon, P. (2018). Genetic markers in methotrexate treatments. *The pharmacogenomics journal*, 18(6), 689–703. <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0047-z>
- Goicoechea, C. (2016). Farmacología del metotrexato. *Reumatol Clin Supl*: 11(1):3-7. <https://www.reumatologiaclinica.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X1699258X16545643&r=273>
- Gómez, Y., Organista, J., Saavedra, M. V., Rivera, A. B., Terán, M. A., Del Carmen Alarcón, L., Illades, B., & Leyva, M. A. (2012). Survival and risk of relapse of acute lymphoblastic leukemia in a Mexican population is affected by dihydrofolate reductase gene polymorphisms. *Experimental and therapeutic medicine*, 3(4), 665–672. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.447>
- Gong, F., Meng, Q., Liu, C., & Zhao, Y. (2019). Efficacy and association analysis of high-dose methotrexate in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Oncology letters*, 17(5), 4423–4428. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10128>
- Gonzalez, A.; López, M.; Albert, A.; Martínez, M.; Porta, O. & Jimenez, N. (2012). Exposición a fármacos citotóxicos en el personal sanitario. *Farmacia Hospitalaria*. 36 (5): 368-373. doi: 10.1016/j.farma.2011.10.007
- González, F. (2016). Farmacología del paciente pediátrico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 27(5): 652-659. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.09.010>
- Guichard, N., Guillarme, D., Bonnabry, P., & Fleury-Souverain, S. (2017). Antineoplastic drugs and their analysis: a state of the art review. *The Analyst*, 142(13), 2273–2321. <https://doi.org/10.1039/c7an00367f>
- Halfon, C. (2021). Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC Pediatría*. 56 (1): 1-9. [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(21\)44720-7](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(21)44720-7)
- Hawwa, A. F., AlBawab, A., Rooney, M., Wedderburn, L. R., Beresford, M. W., & McElnay, J. C. (2015). Methotrexate polyglutamates as a potential marker of adherence to long-term therapy in children with juvenile idiopathic arthritis and juvenile



- dermatomyositis: an observational, cross-sectional study. *Arthritis research & therapy*, 17, 295. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0814-z>
- He, H. R., Liu, P., He, G. H., Dong, W. H., Wang, M. Y., Dong, Y. L., & Lu, J. (2014). Association between reduced folate carrier G80A polymorphism and methotrexate toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Leukemia & lymphoma*, 55(12), 2793–2800. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.898761>
- Holmboe, L., Andersen, A., Mørkrid, L., Slørdal, L., & Sundby, K. (2012). High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(1), 106–114. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04054.x
- Howard, S.C., McCormick, J., Pui, C.-H., Buddington, R.K. and Harvey, R.D. (2016), Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist*, 21: 1471-1482. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>
- Huang, Z., Tong, H., F., Qian, J., C., Wang, J., X., Li, Y., Chen, M., & Luan, Z. (2017). Association of folypolyglutamate synthetase (FPGS) gene polymorphism with blood drug concentration as well as adverse reactions of methotrexate in children with acute leukaemia. *Biomed. Res. India*, 28, 478–483. <https://www.biomedres.info/biomedical-research/association-of-folypolyglutamate-synthetase-fpgs-gene-polymorphism-with-blood-drug-concentration-as-well-as-adverse-reactions-of-m.html>
- Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*, 19(4), 333-341. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112005000400011&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112005000400011&lng=es&tlng=es). Iniesta
- Inoue, K., & Yuasa, H. (2014). Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 29(1), 12–19. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-13-rv-119>



- Ismail, S. & Essawi, M. (2012). Genetic polymorphism studies in humans, Middle East Journal of Medical Genetics, 1(2): 57-63. doi: 10.1097/01.MXE.0000415225.85003.47
- Iparraquirre, L., Gutierrez-Camino, A., Umerez, M., Martin-Guerrero, I., Astigarraga, I., Navajas, A., Sastre, A., García de Andoin, N., & García-Orad, A. (2016). MiR-pharmacogenetics of methotrexate in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenetics and genomics, 26(11), 517–525. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000245>
- Jacuinde, A. (2019). Leucemia linfoblástica aguda: una revisión para la atención primaria. Revista Ocronos. ISSN: 2603-8358
- Jimenez, S., & Ramirez, S. (2017). Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 74 (1): 13-26. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.07.007>
- Jiménez, S. Hidalgo, A., & Ramírez, J. (2017). Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. Boletín Médico del Hospital Infantil de México: 74 (1); 13-26. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.07.007>.
- Kałużna, E., Strauss, E., Zając-Spychała, O., Gowin, E., Świątek-Kościelna, B., Nowak, J., Fichna, M., Mańkowski, P., & Januszkiewicz-Lewandowska, D. (2015). Functional variants of gene encoding folate metabolizing enzyme and methotrexate-related toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. European journal of pharmacology, 769, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.10.058>
- Kao, TT, Lee, GH, Fu, CC, Chen, BH, Chen, LT y Fu, TF (2013). La disminución del 5-metil-tetrahidrofolato embrionario inducida por metotrexato es irreversible con la suplementación con leucovorina. Pez cebra, 10 (3), 326–337. <https://doi.org/10.1089/zeb.2013.0876>
- Kodidela, S., Pradhan, S. C., Dubashi, B., & Basu, D. (2015). Influence of dihydrofolate reductase gene polymorphisms rs408626 (-317A>G) and rs442767 (-680C>A) on



- the outcome of methotrexate-based maintenance therapy in South Indian patients with acute lymphoblastic leukemia. *European journal of clinical pharmacology*, 71(11), 1349–1358. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1930-z>
- Koomdee, N., Hongeng, S., Apibal, S., & Pakakasama, S. (2012). Association between polymorphisms of dihydrofolate reductase and gamma glutamyl hydrolase genes and toxicity of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 13(7), 3461–3464. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.7.3461>
- Kosif, R. & Keçialan, R. (2020). Anatomical Differences between Children and Adults. *International Journal of Scientific Research and Management (IJSRM)*, 8(5), 355-359, 2020. doi: 10.18535/ijssrm/v8i05.mp02
- Kotur, N., Lazic, J., Ristivojevic, B., Stankovic, B., Gasic, V., Dokmanovic, L., Krstovski, N., Milosevic, G., Janic, D., Zukic, B., & Pavlovic, S. (2020). Pharmacogenomic Markers of Methotrexate Response in the Consolidation Phase of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *Genes*, 11(4), 468. <https://doi.org/10.3390/genes11040468>
- Koźmiński, P., Halik, P. K., Chesori, R., & Gniazdowska, E. (2020). Overview of Dual-Acting Drug Methotrexate in Different Neurological Diseases, Autoimmune Pathologies and Cancers. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3483. <https://doi.org/10.3390/ijms21103483>
- Kroll, M., Kaupat-Bleckmann, K., Mörickel, A., Altenl, J., Schewel, D. M., Stanullal, M., Zimmermann, M., Schrappe, M., & Cario, G. (2020). Methotrexate-associated toxicity in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia during consolidation therapy with high dose methotrexate according to ALL-BFM treatment regimen. *Haematologica*, 105(4), 1013–1020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.224774>



- Lassaletta, A. (2012). Leucemias. Leucemia Linfoblástica Aguda. *Pediatría Integral*. 16 (6): 453-462. <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2012/xvi06/03/453-462%20Leucemia.pdf>
- Lassaletta, A. (2016). Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*. 20 (6): 380-389. [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/03/n6-380-389\\_Lassaletta.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/03/n6-380-389_Lassaletta.pdf)
- Lafuente, A. (2004). Polimorfismos genéticos: susceptibilidad para el desarrollo de cáncer y predicción de la respuesta al tratamiento. *GH Continuada*. 3 (1): 20-24 <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=70000164&r=8>
- Levêque, D., Becker, G., Toussaint, E., Fornecke, L., & Paillard, C. *Int. J. (2017) Pharmacokinet. Clinical pharmacokinetics of methotrexate in oncology*. 2(2), 137–147. <https://doi.org/10.4155/ipk-2016-0022>
- Li, J., Wang, X. R., Zhai, X. W., Wang, H. S., Qian, X. W., Miao, H., & Zhu, X. H. (2015). Association of SLCO1B1 gene polymorphisms with toxicity response of high dose methotrexate chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(4), 6109–6113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26131212/>
- Lima, A., Monteiro, J., Bernardes, M., Sousa, H., Azevedo, R., Seabra, V., & Medeiros, R. (2014). Prediction of methotrexate clinical response in Portuguese rheumatoid arthritis patients: implication of MTHFR rs1801133 and ATIC rs4673993 polymorphisms. *BioMed research international*, 2014, 368681. <https://doi.org/10.1155/2014/368681> of *clinical and experimental medicine*, 8(4), 6109–6113.
- Liu, S. G., Gao, C., Zhang, R. D., Zhao, X. X., Cui, L., Li, W. J., Chen, Z. P., Yue, Z. X., Zhang, Y. Y., Wu, M. Y., Wang, J. X., Li, Z. G., & Zheng, H. Y. (2017). Polymorphisms in methotrexate transporters and their relationship to plasma





- methotrexate levels, toxicity of high-dose methotrexate, and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*, 8(23), 37761–37772. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17781>
- López, G. (2019). Leucemia linfoblástica aguda: mecanismos genéticos. *Rev Hematol Mex*, 20(4), 273-277. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i4.3516>
- López, E., Martín, I., Ballesteros, J., Piñan, M. A., García, P., Navajas, A., & García, A. (2011). Polymorphisms of the SLCO1B1 gene predict methotrexate-related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 57(4), 612–619. <https://doi.org/10.1002/pbc.23074>
- Lopez, E., Ballesteros, J., Piñan, M., Sanchez de Toledo, J., García de Andoin, N., García, P., Navajas, A., García, A (2013). Polymorphisms in the methotrexate transport pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*, 23(2), 53–61. [doi:10.1097/fpc.0b013e32835c3b24](https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e32835c3b24)
- Lu, S., Zhu, X., Li, W., Chen, H., Zhou, D., Zhen, Z., Sun, F., Huang, J., Zhu, J., Wang, J., Zhang, Y., & Sun, X. (2021). Influence of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphism on High-Dose Methotrexate-Related Toxicities in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients. *Frontiers in oncology*, 11, 598226. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.598226>
- Lyengar, V. & Shimanovsky, A.(2020). Leucemia. Consultado el 09 de agosto de 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560490/>
- Maksimovic, V.; Pavlovic-Popovic, Z.; Vukmirovic, S.; Cvejic, J.; Mooranian, A.; Al-Salami, H.; Mikov, M.; Golocorbin-Kon, S. (2020). Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Molecular Biology Reports*, 47(6),4699-4708. [doi:10.1007/s11033-020-05481-9](https://doi.org/10.1007/s11033-020-05481-9) .
- Mancero Rodríguez, M., Arellano Salinas, K., Santo Cepeda, K., & Rodríguez Revelo, M. (2020). Leucemia linfoblástica aguda diagnostico. *RECIMUNDO*, 4(2), 53- 63. [doi:10.26820/recimundo/4.\(2\).mayo.2020.53-63](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.(2).mayo.2020.53-63)



- Mandal, P., Samaddar, S., Chandra, J., Parakh, N., & Goel, M. (2020). Adverse effects with intravenous methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: a retrospective study. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 36(3), 498–504. <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01245-z>
- Mantuano, R. (2018). Epidemiología de Leucemia Linfoblástica Aguda en Hospital Pediátrico Francisco Icaza Bustamante durante los años 2016-2017. (Tesis de Grado). Universidad de Guayaquil. Guayaquil-Ecuador. <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/31028/1/CD%202434-%20MANTUANO%20REINA%20YANALIN%20MABEL.pdf#page23>
- Martell, L. & Arencibia A. (2014). Aspectos a tener en cuenta en la atención integral de enfermería durante la quimioterapia en pediatría. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 30(2), 114-124. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892014000200004&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000200004&lng=es&tlng=es).
- Moruzzi, S., Guarini, P., Udali, S., Ruzzenente, A., Guglielmi, A., Conci, S., Pattini, P., Martinelli, N., Olivieri, O., Tammen, S. A., Choi, S. W., & Friso, S. (2017). One-carbon genetic variants and the role of MTHFD1 1958G>A in liver and colon cancer risk according to global DNA methylation. *PloS one*, 12(10), e0185792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185792>
- Moya, P.; Corominas, H.; Salazar, J. & Baigel, M. (2016). Farmacogenética del metotrexato. *Reumatología clínica*. 11(1):8-15. <https://www.reumatologiaclinica.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X1699258X16545651>
- Muffly, L., Petit, L., & Stock, W. (2012). Treating the younger adult with acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Pract*: 9(4), 439–449. ISSN 2044-9038.



<https://www.openaccessjournals.com/articles/treating-the-younger-adult-with-acute-lymphoblastic-leukemia.pdf>

Murillo, J., Ochoa, M., & Zaruma, F. (2020). Frecuencias genotípicas en Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en dos centros Oncológicos. *Rev. Oncol. Ecu*, 30 (1), 66-81. doi: 10.33821/473

National Human Genome Research Institute. (s.f). Polimorfismo. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo>

Navarrete, M., & Pérez, P. (2017). Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 74(4), 243–264. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.02.005>

Nefic, H., Mackic-Djurovic, M. y Eminovic, I. (2018). Frecuencia de los polimorfismos 677C> T y 1298A> C en el gen de la metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en la población. *Archivos médicos (Sarajevo, Bosnia y Herzegovina)* , 72 (3), 164–169. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.164-169>

Niedzielska, E., Węclawek-Tompol, J., Matkowska-Kocjan, A., & Chybicka, A. (2013). The influence of genetic RFC1, MS and MTHFR polymorphisms on the risk of acute lymphoblastic leukemia relapse in children and the adverse effects of methotrexate. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 22(4), 579–584.

Oosterom, N., Berrevoets, M., den Hoed, M., Zolk, O., Hoerning, S., Pluijm, S., Pieters, R., de Jonge, R., Tissing, W., van den Heuvel-Eibrink, M. M., & Heil, S. G. (2018). The role of genetic polymorphisms in the thymidylate synthase (TYMS) gene in methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenetics and genomics*, 28(10), 223–229. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000352>

Panetta, J. C., Sparreboom, A., Pui, C. H., Relling, M. V., & Evans, W. E. (2010). Modeling mechanisms of in vivo variability in methotrexate accumulation and folate pathway



- inhibition in acute lymphoblastic leukemia cells. *PLoS computational biology*, 6(12), e1001019. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1001019>
- Pavlovic, S., Kotur, N., Stankovic, B., Zukic, B., Gasic, V., & Dokmanovic, L. (2019). Pharmacogenomic and Pharmacotranscriptomic Profiling of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Paving the Way to Personalized Treatment. *Genes*, 10(3), 191. <https://doi.org/10.3390/genes10030191>
- Phelan, K. W., & Advani, A. S. (2018). Novel Therapies in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Current hematologic malignancy reports*, 13(4), 289–299. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0457-7>
- Puentes, Y., Amariles, P., Aristizábal, B., Pinto, L., & Calleja, M. (2017). Farmacogenómica de etanercept, infliximab, adalimumab y metotrexato en artritis reumatoide. Revisión estructurada. *Revista Colombiana de Reumatología*, 25(1), 22-37. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.08.004>
- Puig, L. (2014). Metotrexato: Novedades terapéuticas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 105(6), 583–589. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.11.017>
- Radtke, S., Zolk, O., Renner, B., Paulides, M., Zimmermann, M., Möricke, A., Stanulla, M., Schrappe, M., & Langer, T. (2013). Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 121(26), 5145–5153. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-480335>
- Ramsey, L. B., Bruun, G. H., Yang, W., Treviño, L. R., Vattathil, S., Scheet, P., Cheng, C., Rosner, G. L., Giacomini, K. M., Fan, Y., Sparreboom, A., Mikkelsen, T. S., Corydon, T. J., Pui, C. H., Evans, W. E., & Relling, M. V. (2012). Rare versus common variants in pharmacogenetics: SLCO1B1 variation and methotrexate disposition. *Genome research*, 22(1), 1–8. <https://doi.org/10.1101/gr.129668.111>
- Razali, R. H., Noorizhab, M., Jamari, H., James, R. J., Teh, K. H., Ibrahim, H. M., Teh, L. K., & Salleh, M. Z. (2020). Association of ABCC2 with levels and toxicity of



- methotrexate in Malaysian Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Pediatric hematology and oncology*, 37(3), 185–197. <https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1705949>
- Restrepo, L., Giraldo, R., Londoño, J., Pinzón, C., Cortés, A., Ballesteros, G., & Santos, A. (2016). Farmacogenética del metotrexato en artritis reumatoide. Revisión sistemática. *Revista Colombiana de Reumatología*. (2):102-114. [http://www.scielo.org.co/pdf/rcrc/v23n2/es\\_v23n2a06.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/rcrc/v23n2/es_v23n2a06.pdf)
- Rudin, S., Marable, M., & Huang, S. (2017). The Promise of Pharmacogenomics in Reducing Toxicity During Acute Lymphoblastic Leukemia Maintenance Treatment. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 15(2), 82–93. doi:10.1016/j.gpb.2016.11.003
- Salazar, J., Altés, A., del Río, E., Estella, J., Rives, S., Tasso, M., Navajas, A., Molina, J., Villa, M., Vivanco, J. L., Torrent, M., Baiget, M., & Badell, I. (2012). Methotrexate consolidation treatment according to pharmacogenetics of MTHFR ameliorates event-free survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *The pharmacogenomics journal*, 12(5), 379–385. <https://doi.org/10.1038/tpj.2011.25>
- Schulte, R. R., Choi, L., Utreja, N., Van, S. L., Stein, C. M., & Ho, R. H. (2021). Effect of SLCO1B1 Polymorphisms on High-Dose Methotrexate Clearance in Children and Young Adults With Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Clinical and translational science*, 14(1), 343–353. <https://doi.org/10.1111/cts.12879>
- Sameer, A., Banday, M., & Nissar, S (Eds.) (2021). *Genetic Polymorphism and cancer susceptibility*. Springer.
- Serrano, C. (2014). *Ingeniería metabólica para la producción de ácido fólico*. (Tesis de doctorado). Universidad de Salamanca. Salamanca-España. [https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/126541/REDUCIDA\\_Ingenieriametabolica.pdf;jsessionid=374B766035791B7A795ADB494DB51FAC?sequence=1](https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/126541/REDUCIDA_Ingenieriametabolica.pdf;jsessionid=374B766035791B7A795ADB494DB51FAC?sequence=1)



- Sharifi, M. J., Bahoush, G., Zaker, F., Ansari, S., Rafsanjani, K. A., & Sharafi, H. (2014). Association of -24CT, 1249GA, and 3972CT ABCC2 gene polymorphisms with methotrexate serum levels and toxic side effects in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric hematology and oncology*, 31(2), 169–177. <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.870625>
- Sharma, K. (2019). Genetics Polymorphism. *Research Review Journals*, 4 (1), 2022-2029 ISSN: 2455-3085. [https://rrjournals.com/wp-content/uploads/2020/05/2022-2029\\_RRIJM190401262.pdf](https://rrjournals.com/wp-content/uploads/2020/05/2022-2029_RRIJM190401262.pdf)
- Simon, N., Marsot, A., Villard, E., Choquet, S., Khe, H. X., Zahr, N., Lechat, P., Leblond, V., & Hulot, J. S. (2013). Impact of ABCC2 polymorphisms on high-dose methotrexate pharmacokinetics in patients with lymphoid malignancy. *The pharmacogenomics journal*, 13(6), 507–513. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.37>
- Suzuki, R., Fukushima, H., Noguchi, E., Tsuchida, M., Kiyokawa, N., Koike, K., Ma, E., Takahashi, H., Kobayashi, C., Nakajima-Yamaguchi, R., Sakai, A., Saito, M., Iwabuchi, A., Kato, K., Nakao, T., Yoshimi, A., Sumazaki, R., & Fukushima, T. (2015). Influence of SLCO1B1 polymorphism on maintenance therapy for childhood leukemia. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*, 57(4), 572–577. <https://doi.org/10.1111/ped.12682>
- Taylor, Z., Vang, J., López, E., Oosterom, N., Mikkelsen, T., & Ramsey, L. (2021). Systematic Review of Pharmacogenetic Factors That Influence High-Dose Methotrexate Pharmacokinetics in Pediatric Malignancies. *Cancers*, 13, 2837. <https://doi.org/10.3390/cancers13112837>
- Tebbi, C., K. (2021). Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers*, 13(9), 2256. <https://doi.org/10.3390/cancers13092256>
- Terwilliger, T., & Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood cancer journal*, 7(6), e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>



- Torrades, S. (2002). Diversidad del genoma humano: los polimorfismos: OFFARM: 2 (5):122-125. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13031745>
- Thompson, P., Murry, D., Rosner, G., Lunagomez, S; Blaney, S.,Berg, S.,Camitta, B., Dreyer, Z.,& Bomgaars, L. (2007). Methotrexate pharmacokinetics in infants with acute lymphoblastic leukemia.Cancer Chemother Pharmacol: 59(6), 847–853. doi:10.1007/s00280-006-0388-1
- Umerez, M., Gutierrez-Camino, Á., Muñoz-Maldonado, C., Martin-Guerrero, I., & Garcia-Orad, A. (2017). MTHFR polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence on methotrexate therapy. Pharmacogenomics and personalized medicine, 10, 69–78. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S107047>
- Wang, S. M., Sun, L. L., Zeng, W. X., Wu, W. S., & Zhang, G. L. (2014). Influence of genetic polymorphisms of FPGS, GGH, and MTHFR on serum methotrexate levels in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer chemotherapy and pharmacology, 74(2), 283–289. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2507-8>
- Wang, S. M., Zeng, W. X., Wu, W. S., Sun, L. L., & Yan, D. (2017). Association between MTHFR microRNA binding site polymorphisms and methotrexate concentrations in Chinese pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. The journal of gene medicine, 19(11), 353–359. <https://doi.org/10.1002/jgm.2990>
- Wang, S. M., Zeng, W. X., Wu, W. S., Sun, L. L., & Yan, D. (2018). Association between a microRNA binding site polymorphism in SLCO1A2 and the risk of delayed methotrexate elimination in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia research, 65, 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.01.004>
- Wang, S. M., Zeng, W. X., Wu, W. S., Sun, L. L., & Yan, D. (2018). Genotype and allele frequencies of TYMS rs2790 A > G polymorphism in a Chinese paediatric population with acute lymphoblastic leukaemia. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 43(4), 507–512. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12678>



- Wang, Z., Zhou, Q., Kruh, G. D., & Gallo, J. M. (2011). Dose-dependent disposition of methotrexate in ABCC2 and ABCC3 gene knockout murine models. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 39(11), 2155–2161. <https://doi.org/10.1124/dmd.111.041228>
- Wu, C., & Li, W. (2018). Genomics and pharmacogenomics of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 126, 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.04.002>
- Xu, M., Li, J., Chen, X., Han, L., Li, L., & Liu, Y. (2019). MTHFD1 promoter hypermethylation increases the risk of hypertension. *Clinical and experimental hypertension* (New York: 1993), 41(5), 422–427. <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1501057>
- Xu, H., Zhao, X., Bhojwani, D., E, S., Goodings, C., Zhang, H., Seibel, N. L., Yang, W., Li, C., Carroll, W. L., Evans, W. E., & Yang, J. J. (2020). ARID5B Influences Antimetabolite Drug Sensitivity and Prognosis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 26(1), 256–264. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0190>
- Xue, Y., Rong, L., Tong, N., Wang, M., Zhang, Z., & Fang, Y. (2015). CCND1 G870A polymorphism is associated with toxicity of methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(9), 11594–11600.
- Yamamoto, T., Shikano, K., Nanki, T., & Kawai, S. (2016). Folylpolylglutamate synthase is a major determinant of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with rheumatoid arthritis. *Scientific reports*, 6, 35615. <https://doi.org/10.1038/srep35615>
- Yanagimachi, M., Goto, H., Kaneko, T., Naruto, T., Sasaki, K., Takeuchi, M., Tanoshima, R., Kato, H., Yokosuka, T., Kajiwara, R., Fujii, H., Tanaka, F., Goto, S., Takahashi, H., Mori, M., Kai, S., & Yokota, S. (2013). Influence of pre-hydration and pharmacogenetics on plasma methotrexate concentration and renal dysfunction





- following high-dose methotrexate therapy. *International journal of hematology*, 98(6), 702–707. <https://doi.org/10.1007/s12185-013-1464-z>
- Yao, P., He, X., Zhang, R., Tong, R., & Xiao, H. (2019). The influence of MTHFR genetic polymorphisms on adverse reactions after methotrexate in patients with hematological malignancies: a meta-analysis. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, 24(1), 10–19. <https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1500750>
- Yousef, A. M., Farhad, R., Alshamaseen, D., Alsheikh, A., Zawiah, M., & Kadi, T. (2019). Folate pathway genetic polymorphisms modulate methotrexate-induced toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 83(4), 755–762. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03776-8>
- Zaruma, F., Lares, I., Lima, A., Reyes, A., Loera, V., Sosa, M., Galaviz, C., Arias, M. C., Reyes, M. A., & Quiñones, L. A. (2016). Genetic Polymorphisms Associated to Folate Transport as Predictors of Increased Risk for Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Children. *Frontiers in pharmacology*, 7, 238. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00238>
- Zaruma, F., Lares, I., Reyes, A., Loera, V., Almanza, H., & Arias, M. (2015a). Impacto de polimorfismos genéticos de la vía metabólica del metotrexato sobre la sobrevida de niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda (LLA). *Vitae*, 22(3), 177-187. <https://www.redalyc.org/pdf/1698/169845538002.pdf>
- Zaruma, F., Lares, I., Reyes, A., Loera, V., Chairez, I., Sosa, M., Galaviz, C., & Almanza, H. (2015b). Association of ABCB1, ABCC5 and xanthine oxidase genetic polymorphisms with methotrexate adverse reactions in Mexican pediatric patients with ALL. *Drug metabolism and personalized therapy*, 30(3), 195–201. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2015-0011>



**ANEXOS**

**ANEXO 1.** Tabla general de polimorfismos genéticos del metotrexato en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda reportados desde 2011-2021.

Gen	Variante	Alelo	Frecuencias			Población de estudio	Tipo de estudio	Respuesta	Dosis	RAM	Q SJR	Bibliografía
			Global	Latino americana	# (estudios)							
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C> T	NA	NA	4	64 pacientes jordanos. Edad media: 7.7 años	Observacional transversal retrospectivo y prospectivo.	Toxicidad	2,5 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta mayor riesgo de desarrollar leucopenia grave.	Q1	Yousef et al., 2019
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C> T	NA	NA	4	74 pacientes iraníes. Edad media: 8 años.	Cohorte.	Toxicidad	2 y 4 g/m <sup>2</sup>	Reporta que el genotipo T/T está asociado a toxicidad hematopoyética.	Q2	Esmaili et al., 2020
<i>MTHFR</i>	rs1801133	C> T	NA	NA	4	47 pacientes polacos Edad media: 5 años	Cohorte	Toxicidad.	5 g/m <sup>2</sup>	Reporta menor aclaramiento de MTX y mayor incidencia de hepatotoxicidad, mielotoxicidad y neurotoxicidad, en portadores del haplotipo 677T,	Q1	Kałużna et al., 2015



										677CT/1298AC y 677TT/1298AA.		
<i>MTHFR</i>	rs180113 3	C> T	NA	NA	4	198 pacientes eslovenos Edad media: 5 años	Cohorte	No reporta toxicidad o eficacia	2 y 5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q2	Erčulj et al., 2012.
<i>MTHFR</i>	rs180113 1	A> C	NA	NA	3	64 pacientes jordanos Edad media: 7.7 años	Observacional transversal, retrospectivo y prospectivo.	Toxicidad	2,5 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta mayor riesgo de desarrollar neutropenia grave	Q1	Yousef et al., 2019
<i>MTHFR</i>	rs180113 1	A>C	NA	NA	3	47 pacientes polacos Edad media: 5 años	Cohorte	Toxicidad.	5 g/m <sup>2</sup>	Reporta la eliminación prolongada de MTX, hepatotoxicidad, mielotoxicidad y neurotoxicidad; en portadores del haplotipo 1298C, 677CT/1298AC y 677TT/1298AA.	Q1	Kałużna et al., 2015
<i>MTHFR</i>	rs180113 1	A>C	NA	NA	3	198 pacientes eslovenos Edad media: 5 años	Cohorte.	No reporta toxicidad o eficacia	2 y 5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q2	Erčulj et al., 2012.
<i>MTHFR</i>	rs373796 6	G> A	NA	NA	1	44 pacientes chinos	Cohorte.	No reporta toxicidad o	1-5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q1	Wang et al., 2017



						Edad media: 8 años		eficacia				
<i>MTHFD1</i>	rs2236225	G>A	G=56,11% A=43,89%	G=44,52% A=55,48%	1	198 pacientes eslovenos Edad media: 5 años	Cohorte	No reporta toxicidad o eficacia	2 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta que el alelo MTHFD1 1958A redujo significativamente las probabilidades de hepatotoxicidad.	Q2	Erčulj et al., 2012.
<i>TYMS</i>	*rs151264360	<sup>b</sup> D>I	NA	NA	3	64 pacientes jordanos Edad media: 7.7 años	Observacional transversal, retrospectivo y prospectivo.	Toxicidad	2,5 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta mayor riesgo de desarrollar neutropenia grave.	Q1	Yousef et al., 2019
<i>TYMS</i>	*rs151264360	<sup>b</sup> D>I	NA	NA	3	64 pacientes jordanos Edad media: 7.7 años	Observacional transversal retrospectivo y prospectivo.	Toxicidad	2,5 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta riesgo de toxicidad hematológica (neutropenia y leucopenia de grado 3 y 4) en portadores del alelo dominante (Del).	Q1	Al-Sheikh et al., 2021.
<i>TYMS</i>	*rs151264360	<sup>b</sup> D>I	NA	NA	3	117 pacientes holandeses. Edad media: 6 años	Cohorte prospectivo y retrospectivo.	No reporta toxicidad o eficacia	5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM	Q2	Oosterom et al., 2018.
<i>TYMS</i>	rs2790	A>G	A=78,40%	A=76,82% G	1	64 pacientes jordanos	Observacional transversal	Toxicidad	2,5 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta trombocitopenia.	Q1	Al-Sheikh et al., 2021.



			G=21,60%	=23,18%		Edad media: 7.7 años	retrospectivo y prospectivo.					
TYMS	*rs34743033	2R>3R	NA	NA	2	198 pacientes eslovenos Edad media: 5 años	Cohorte.	No reporta toxicidad o eficacia	2 y 5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM**	Q2	Erčulj et al., 2012.
TYMS	*rs34743033	2R>3R	NA	NA	2	117 pacientes holandeses Edad media: 6 años	Cohorte prospectivo y retrospectivo.	No reporta toxicidad o eficacia	5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM***	Q2	Oosterom et al., 2018.
TYMS	*rs34489327	I>D	NA	NA	1	148 pacientes serbios y europeos Edad media:5.5 años	Casos y controles.	Toxicidad	2 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta probabilidad mayor de toxicidad gastrointestinal.	Q2	Kotur et al., 2020
SLC46A1	rs56292801	G>A	G=72,45% A=27,55%	G=54,6% A=45,4%	1	167 pacientes españoles Edad media: 5 años	Retrospectivo	No reporta toxicidad o eficacia.	3 y 5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.****	Q2	Iparraguirre et al., 2016.
SLC19A1	rs4909237	C>T	C=84,67% T=15,33%	C=70,9% T=29,1%	4	167 pacientes españoles Edad media: 5.2 años	Retrospectivo.	Toxicidad	3 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta lenta eliminación del MTX biliar y urinario lo que conlleva a la acumulación del fármaco en el plasma.	Q2	Iparraguirre et al., 2016



SLC19A 1	rs105126 6	G> A	NA	NA	4	148 pacientes serbios y europeos Edad media: 5.5 años	Casos y controles.	Toxicidad	2 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta eliminación lenta del MTX y hepatotoxicidad de grado 2.	Q2	Kotur et al., 2020
SLC19A 1	rs105126 6	G> A	NA	NA	4	74 pacientes iraníes Edad media: 8 años	Cohorte.	Toxicidad	2 y 4 g/m <sup>2</sup>	Reporta aumento de la toxicidad hepática.	Q2	Esmaili et al., 2020
SLC19A 1	rs105126 6	G> A	NA	NA	4	322 pacientes chinos. Edad media: 4 años	Cohorte retrospectivo.	No determina toxicidad o eficacia	2, 3 y 5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM	Q2	Liu et al., 2017
SLC19A 1	rs105126 6	G> A	NA	NA	4	499 pacientes españoles Edad media: 5 años	Estudio farmacogenético.	Toxicidad	3 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta que el genotipo G/G se relaciona con mucositis grado ≥ 2.	Q1	Salazar et al., 2012
SLCO1A 2,	rs787905 12	G>A	G=85,55% A=14,45%	G=87,4% A=12,6%	1	167 pacientes españoles Edad media: 5.2 años	Retrospectivo.	No determina toxicidad o eficacia	3 o 5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q2	Iparraguirre et al., 2016;
SLCO1B 1	rs414905 6	T> C	T=85,05% C=14,95%	T=87,73% C=12,27%	3	38 pacientes malayos, chinos e hindúes. Edad media: 2.5 años	Cohorte.	Toxicidad	5 g/m <sup>2</sup>	Reporta leucopenia, aumento de ALT y trombocitopenia.	Q2	Razali et al., 2020
SLCO1B 1	rs414905 6	T> C	T=85,05%	T=87,73%	3	322 pacientes chinos.	Cohorte retrospectivo.	No determina	2,3 y 5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q2	Liu et al., 2017



			C=14,95%	C=12,27%		Edad media: 4 años		toxicidad o eficacia				
SLCO1B1	rs4149056	T>C	T=85,05% C=14,95%	T=87,73% C=12,27%	3	699 pacientes europeos, africanos, asiáticos, americanos nativos. Edad media: 5.6 años	Cohorte.	Toxicidad	2, 2.5, y 5 g/m <sup>2</sup>	Asociación con un aclaramiento reducido de MTX.	Q1	Ramsey et al., 2012
SLCO1B1	rs11045879	T> C	T=82,91% C=17,09%	T=85,13% C=14,87%	1	115 pacientes españoles Edad media: 6 años.	Retrospectivo.	Toxicidad	3 o 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta lento aclaramiento de MTX, así como toxicidad hepática, vómitos, mucositis, renal, diarrea e hiperbilirrubinemia.	Q1	López et al., 2011
SLCO1B1	rs10841753	T> C	T=80,61% C=19,39%	T=75,42% C=24,58%	1	322 pacientes chinos. Edad media: 4 años	Cohorte retrospectivo.	No determina toxicidad o eficacia	2,3 y 5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q2	Liu et al., 2017
SLCO1B1	rs2306283	T> C	*A=56,86% G=43,14% T=0%	*A=56,51% G=43,49% T=0%	1	322 pacientes chinos. Edad media: 4 años	Cohorte retrospectivo.	No determina toxicidad o eficacia	2,3 y 5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q2	Liu et al., 2017
SLCO1B1	rs4149081	G> A	G=83,14%	G=86,30%	1	115 pacientes españoles	Retrospectivo	Toxicidad	3 o 5 g/m <sup>2</sup>	Asociación en el retardo del	Q1	López et al., 2011



			A=16,86%	A=13,70%		Edad media: 6 años				aclaramiento de MTX, conduciendo a hepatotoxicidad, vómitos, mucositis, renal, diarrea e hiperbilirrubinemia.		
<i>DHFR</i>	*rs70991 108	<sup>a</sup> l > D	=66,82%	=100% TCGC GCGT CGC CCCG GTC CCCA CCG GGT=0 CCC AGG TGGC T=0 GCGT TGG CCCG CGC CCCA GTC GGT=0 % CCG CCC AGG T=33,18%	2	499 pacientes españoles Edad media: 5 años	Estudio farmacogenético.	Toxicidad	3 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta trombocitopenia.	Q1	Salazar et al., 2012
<i>DHFR</i>	*rs70991 108	<sup>a</sup> l > D	=66,82%	=100% TCGC GCGT CGC CCCG GTC CCCA CCG GGT=0 CCC	2	64 pacientes jordanos Edad media: 7.7 años	Observacional transversal, retrospectivo y prospectivo.	Toxicidad	2,5 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta mayor riesgo de desarrollar leucopenia grave.	Q1	Yousef et al., 2019





			AGG T=0 TGG CGC GTC CCG CCC AGG T=33 ,18%	TGGC GCGT CCCG CCCA GGT= 0								
<i>DHFR</i>	rs408626	A> G	NA	NA	2	70 pacientes hindúes Edad media: 9 años	Cohorte prospectivo.	Ineficacia y Toxicidad	15-20 mg/m <sup>2</sup>	Reporta para el genotipo G/G ineficacia (mayor riesgo de recaída de LLA), y el genotipo A/A se asocia con leucopenia grave.	Q2	Kodidela et al., 2015
<i>DHFR</i>	rs408626	A> G	NA	NA	2	499 pacientes españoles Edad media 5 años	Estudio farmacogenético.	No indica toxicidad o eficacia	3 y 5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q1	Salazar et al., 2012
<i>DHFR</i>	rs442767	C> A	NA	NA	2	70 pacientes de hindúes Edad media: 9 años	Cohorte prospectivo.	Toxicidad	15-20 mg/m <sup>2</sup>	Reporta leucopenia grave en portadores de genotipo C/A.	Q2	Kodidela et al., 2015
<i>DHFR</i>	rs442767	C>A	NA	NA	2	499 pacientes españoles Edad media: 5 años	Estudio farmacogenético.	Toxicidad	3 y 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta neutropenia grave.	Q1	Salazar et al., 2012
<i>DHFR</i>	rs165069	C>G	G=84	G=100	1	499 pacientes	Estudio	No indica	3 y 5	No reporta RAM.	Q1	Salazar et al.,



	4		,56% A=5, 39% C=10 ,06% T=0 %	% A=0% C=0% T=0%		españoles Edad media: 5 años	farmacogenéti co.	toxicidad o eficacia	g/m <sup>2</sup>			2012
<i>DHFR</i>	rs347649 78	C>T	NA	NA	1	105 pacientes tailandeses Edad media: 5.4 años (Controles: 100 pacientes)	Casos y Controles.	No se determina toxicidad o eficacia.	2,5 o 5 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q2	Koomdee et al., 2012
<i>ABCB1</i>	rs112850 3	T> C	NA	NA	1	35 pacientes mexicanos Edad media: 6.3 años	Observacional prospectivo.	No se determina toxicidad o eficacia.	25–50 mg/m <sup>2</sup>	No reporta RAM****.	Q1	Zaruma et al., 2015b
<i>ABCC2</i>	rs717620	C>T	C=80 ,88% T=19 ,12%	C=85, 13% T=14,8 7%	2	38 pacientes malayos, chinos e hindúes. Edad media:	Cohorte.	Toxicidad	5 g/m <sup>2</sup>	Reporta leucopenia grado I-IV.	Q2	Razali et al., 2020.
<i>ABCC2</i>	rs717620	C>T	C=80 ,88% T=19 ,12%	C=85, 13% T=14,8 7%	2	65 pacientes iraníes Edad media: 6 años	Transversal.	No se determina toxicidad o eficacia.	2 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q2	Sharifi et al., 2014.
<i>ABCC2</i>	rs227369 7	G>A	G=80 ,15%	G=83, 85%A	1	65 pacientes iraníes	Transversal.	Toxicidad	2 g/m <sup>2</sup>	Hepatotoxicidad.	Q2	Sharifi et al., 2014.



			A=19,85%	=16,15%		Edad media: 6 años						
ABCC2	rs3740066	C>T	C=66,77% T=33,23%	C=92,1% T=7,9%	1	65 pacientes iraníes Edad media: 6 años	Transversal.	Toxicidad	2 g/m <sup>2</sup>	Toxicidad gastrointestinal.	Q2	Sharifi et al., 2014.
ABCG2	rs2231142	C>A	NA	NA	1	74 pacientes iraníes Edad media: 8 años	Cohorte.	No se determina toxicidad o eficacia.	2 y 4 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q2	Esmaili et al., 2020
ABCC4	rs7317112	A>G	A=71,37% G=28,63%	A=70,41% G=29,59%	1	134 pacientes holandeses Edad media: 5.3 años	Cohorte prospectivo.	No se determina toxicidad	5 g/m <sup>2</sup>	Mucositis, leucopenia, neutropenia	Q1	Den Hoed et al., 2015
ABCC5	rs9838667	A>C	NA	NA	1	35 pacientes mexicanos Edad media: 6.3 años	Observacional prospectivo.	No se determina toxicidad o eficacia	25–50 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q1	Zaruma et al., 2015b
ABCC5	rs379258503	T>C	NA	NA	1	35 pacientes mexicanos Edad media: 6.3 años	Observacional prospectivo.	No se determina toxicidad o eficacia.	25–50 mg/m <sup>2</sup>	No reporta RAM*****	Q1	Zaruma et al., 2015b
ARID5B	rs494849	T>C	T=51	T=34,8	2	38 pacientes	Cohorte	Toxicidad	5 g/m <sup>2</sup>	Reporta leucopenia,	Q2	Razali et al.,



	6		,58% C=48 ,42%	2 % C=65, 18%		malayos, chinos e hindúes. Edad media:				aumento de ALT y trombocitopenia.		2020
<i>ARID5B</i>	rs494849 6	T> C	T=51 ,58% C=48 ,42%	T=34,8 2 % C=65, 18%	2	118 pacientes húngaros Edad media: 6.4 años	Retrospectivo.	Toxicidad	5 o 2 g/m <sup>2</sup>	Reporta asociación significativa con los niveles séricos de MTX (Acumulación de 7-OH-MTX).	Q1	Csordas et al., 2014
<i>GGH</i>	rs115450 78	C>T	C=71 ,28% T=28 ,72%	C= 71,4 % T= 28.6 %	1	96 pacientes chinos Edad media: 4.3 años Grupo control: 132 niños sanos	Casos y Controles.	Toxicidad	2, 3 o 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta hepatotoxicidad y mucositis grado ≥2.	Q2	Chen et al., 2012
<i>GGH</i>	rs375814 9	C> T	NA	NA	2	105 pacientes tailandeses Edad media: 5.4 años Controles: 100 niños sanos	Casos y Controles.	Toxicidad	2,5 o 5 g/m <sup>2</sup>	Reporta leucopenia grado III-IV y trombocitopenia de grado II-IV y III-IV.	Q2	Koomdee et al., 2012
<i>GGH</i>	rs375814 9	C> T	NA	NA	2	91 pacientes chinos Edad media: 7.12 años	Meta-análisis.	No se determina toxicidad o eficacia.	1.5, 3 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q1	Wang et al., 2014
<i>FPGS</i>	rs154410 5	G> A	NA	NA	1	91 pacientes chinos Edad media: 7.12 años	Meta-análisis.	No se determina toxicidad o eficacia.	1.5 y 3 g/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q1	Wang et al., 2014



XO	rs173232 35	A> G	NA	NA	1	35 pacientes mexicanos Edad media: 6.3 años	Observacional prospectivo.	No se determina toxicidad o eficacia	25–50 mg/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q1	Zaruma et al., 2015b
XO	rs170136 8	A> G	NA	NA	1	35 pacientes mexicanos Edad media: 6.3 años	Observacional prospectivo.	No se determina toxicidad o eficacia	25–50 mg/m <sup>2</sup>	No reporta RAM.	Q1	Zaruma et al., 2015b

Nota. I (inserción) y D (delección), XO (gen xantina oxidasa), <sup>a</sup> (alelo dominante es la inserción), <sup>b</sup> (alelo dominante es la delección). 2R (Dos repeticiones en tándem). 3R (tres repeticiones en tándem).

\*rs151264360 (portadores de alelos dominantes de *TYMS* 1494 del 6).

\*rs34743033 (se analizó la presencia de una repetición en tándem de 28 pares de bases).

\*rs34489327 (6pb indel).

\*rs70991108 (delección 19 pb)

\*\* Reporta que el alelo *TYMS* 3R redujo significativamente las probabilidades de leucocitopenia y trombocitopenia.

\*\*\* Reporta una nula asociación con respecto a mucositis oral inducida por MTX.

\*\*\*\* No reporta RAM, en este caso el alelo A reporta un papel protector y a su vez facilita el aclaramiento del MTX

\*\*\*\*\* Posible protección de mielosupresión

**ANEXO 2.** Tabla de protocolos o guías terapéuticas para el tratamiento de la LLA.

Protocolo M	Se basa en 4 infusiones HDMTX (5g/m <sup>2</sup> /24h) c/ 2 semanas. Incluye 6-MP oral y ácido folínico 42, 48 y 54 h después del inicio de la administración de HDMTX. Cada administración de HDMTX fue combinada con quimioterapia triple intratecal, (Oosterom et al., 2018).
Protocolos LAL-SHOP 94/99 y 2005	Fase de consolidación: 3 dosis de MTX por infusión (3 o 5 g/m <sup>2</sup> /24h) con rescate de ácido folínico, 6-MP, citarabina y 4 dosis de triple terapia intratecal, (Iparraguirre et al., 2016; López et al., 2011).
Protocolos IC-BFM 2002 y IC-BFM 2009.	Fase de consolidación: 4 dosis puede ser MDMTX o HDMTX (2 o 5 g/m <sup>2</sup> ). Los pacientes HR reciben HDMTX (protocolo M), los demás MDMTX (protocolo mM), (Kotur et al., 2020).
ALL IC BFM 2009	Fase de consolidación: HD MTX (5 g/m <sup>2</sup> ) a todos los pacientes, 4 veces en intervalos de 2 semanas, (Kałużna et al., 2015).
Protocolo St. Jude modificado	Fase de consolidación: MTX 4 veces por perfusión/24 horas con intervalos de 2 semanas durante 8 semanas, donde alto riesgo recibió HD MTX (5g/m <sup>2</sup> ) y bajo riesgo recibió MD MTX (2,5 g/m <sup>2</sup> ). Más leucovorina (rescate) y 6-MP. Mantenimiento: MTX + 6-MP + vincristina y prednisona durante dos años (Al-Sheikh et al., 2021).
Protocolos BFM90, BFM95 o ICBFM02.	Los pacientes estables y sin afecciones entran en consolidación y reciben infusión de HDMTX. De lo contrario, se retrasa. SR y MR/IR reciben 4 ciclos de HDMTX (5 g/m <sup>2</sup> ) y 2 g/m <sup>2</sup> según ICBFM02 SR/IR protocolo. Los pacientes de los grupos de recursos humanos reciben cuatro (BFM90), tres (BFM95) o dos (ICBFM02) ciclos de HDMTX (5 g/m <sup>2</sup> ) en la fase de consolidación. Adicional los pacientes reciben terapia de rescate con leucovorina (Erčulj et al., 2012).
Protocolo de Berlin Frankfurt Münster (BFM) 2009	Consolidación: administrar ciclofosfamida, 6-MP, MTX en dosis altas (2000-4000 mg/m <sup>2</sup> /día), citarabina, y leucovorina. Todos los pacientes reciben cuatro cursos de HDMTX cada 2 semanas durante la consolidación. 2000 mg/m <sup>2</sup> /día para bajo riesgo y 4000 mg/m <sup>2</sup> /día para pacientes con LLA de células T y de alto riesgo (Esmaili et al., 2020).
Protocolo de tratamiento BCH-2003 y CCLG-2008	Fase de consolidación: 4 ciclos de HDMTX cada 2 semanas. El 10% por infusión IV durante 0,5 horas y el 90% restante durante 23,5 horas. Más rescate de leucovorina 15 mg/m <sup>2</sup> a las 42 h del inicio de la infusión de HDMTX, y dos veces más, a las 48 y 54 h después de la infusión (Liu et al., 2017).



Protocolos Total XIIIB y Total XV del St. Jude Children's Research Hospital.	Los pacientes de bajo riesgo reciben MTX (2,5 g/m <sup>2</sup> ) y (5 g/m <sup>2</sup> ) los grupos estándar y de alto riesgo, para 5 dosis cada 2 semanas durante la fase de consolidación 4 cursos (Koomdee et al., 2012; Ramsey et al., 2012) Total, XIIIB: dosis de MTX 2 g/m <sup>2</sup> /h en 10 cursos (Ramsey et al., 2012)
Protocolo St. Jude modificado	Los pacientes se estratifican según el método St. Jude modificado. protocolo en dos grupos: en la consolidación, los pacientes HR reciben 5 g/m <sup>2</sup> de MTX y los pacientes SR reciben 2,5 g/m <sup>2</sup> . Durante 8 semanas; MTX 4 veces con 2 semanas intervalos más 6-MP 50 mg/m <sup>2</sup> /24h (Yousef et al., 2019).
Protocolo ALL-Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 2000 y CCLG-ALL-2008	4 ciclos de MTX en dosis altas de 5000 mg/m <sup>2</sup> . La décima parte de la dosis se aplica por infusión rápida durante 30 min y el resto mediante infusión continua durante 24 h. Más rescate con leucovorina (15 mg/m <sup>2</sup> ) e hidratación intravenosa y bicarbonato de sodio (Li et al., 2015).
Multicentric protocol-841 (MCP) I2A	La fase de mantenimiento consiste en 6 ciclos MTX y cada ciclo posee una duración de 3 meses. Dosis 15-20 mg/m <sup>2</sup> /semana durante terapia de mantenimiento por 2 a 3 años. (Kodidela et al., 2015).
Protocolo de tratamiento de ALL / SHOP-2005	El protocolo consta de una inducción y consolidación con profilaxis de enfermedades del SNC. Se administra una fase de intensificación temprana en pacientes MR/IR y 5 bloques de intensificación en pacientes HR. El mantenimiento fue de 2 años para todos los pacientes excepto HR. Consolidación bajo riesgo: HDMTX 5 g/m <sup>2</sup> (24 horas) x 3 ciclos, citarabina, 6-MP, más 4 ITT y la fase de mantenimiento (2 años), con 6 ciclos: MTX. 20 g/m <sup>2</sup> /semana, MP +4 ITT. Las reinducciones (primeros 6 meses) incluye: prednisona (PDN), vincristina (VCR), MTX. 5 g/m <sup>2</sup> (24 horas) x 3 ciclos, ARA-C y MP +4 ITT. Consolidación de medio y alto riesgo: MTX. 5 g/m <sup>2</sup> (24 horas) x 3 ciclos, ARA-C, MP +4 ITT. La fase de intensificación incluye: MTX g/m <sup>2</sup> (24 h) x 1 ciclo, ADR, VCR, DEXA +3 ITT, ASP, CY y ARA-C (Salazar et al., 2012).
Protocolo de Sociedad Pediátrica de la Asociación Médica China 2006	MTX en una dosis alta de 5 g/m <sup>2</sup> (para HR y MR-IR) o 3 g/m <sup>2</sup> (para SR), duración de 24 horas. Más hidratación y alcalinización al mismo tiempo. Tratamiento de rescate con leucovorina en las 48 horas posteriores al tratamiento con MTX (Xue et al., 2015)
Protocolo ALLIC BFM 2002 modificado.	Los pacientes en estado general satisfactorio, pueden entrar en la consolidación fase y recibir una infusión de 3 ciclos de HD-MTX (3 g/m <sup>2</sup> ). En pacientes con SR y MR/IR son 4 ciclos de HDMTX (2 g/m <sup>2</sup> ), y los pacientes en los grupos de HR 2 ciclos de HDMTX (5 g/m <sup>2</sup> ), (Chen et al., 2012).
Protocolo Infantil ALL-10	El protocolo M, es un período de tratamiento de 56 días e incluye cuatro ciclos de HDMTX (5 g/m <sup>2</sup> ). En el día 1, se inicia 6-MP



	oral durante 56 días. Cada administración de HDMTX se combina con ITT en una dosis estándar ajustada por edad (8-12 mg MTX; arabinósido de citosina y Diadreson F aquosum). El rescate de leucovorina (ácido folínico: 15 g/m <sup>2</sup> ) cada 6 h, a partir de las 42 h posteriores al inicio de la administración de HDMTX con un mínimo de tres dosis. Se incluye hiperhidratación y el uso de bicarbonato de sodio (den Hoed et al., 2015).
Protocolo de ALL-BFM 95 y (IC) -BFM 2002.	ALL-BFM 95 involucra (HDMTX 5 g/ m <sup>2</sup> ) o (IC) -BFM 2002 (MTX 5 g/ m <sup>2</sup> y 2 g/ m <sup>2</sup> ). Consolidación: HDMTX en infusión continua 24 h/ 4 veces. Prehidratación previa HDMTX e hidratación después. Rescate de calcio-leucovorina inicial con dosis de 15 mg/m <sup>2</sup> a las 42 h del inicio de la infusión y se administra 2 veces más, 48 y 54 h luego de la infusión (Csordas et al., 2014; Sharifi et al., 2014).
Protocolo reportado por (Wang et al., 2017)	Se empleó MTX 1-3 g/m <sup>2</sup> (SR y MR/IR) o 3-5 g/m <sup>2</sup> (HR). La primera dosis se transfunde por vía intravenosa en 30 minutos. La dosis restante se infunde durante los siguientes 23,5 h El rescate de leucovorina (15 mg/m <sup>2</sup> ) se inicia 36 h después de HDMTX y continúa durante al menos seis dosis cada 6 h hasta concentración por debajo de 0,1 µmol/l. Más hidratación y alcalinización intravenosa (Wang et al., 2017).
Protocolo para LLA riesgo bajo e intermedio según la Asociación Británica Franco-americana	Mantenimiento de 120 semanas. Etapa 1: dosis única MTX (25-50 mg/ m <sup>2</sup> ) + 6-MP oral 75 mg/ m <sup>2</sup> + vincristina (2 mg/m <sup>2</sup> /dosis) y dexametasona (8 mg/m <sup>2</sup> /día) durante 5 días. Etapa 2: dosis única MTX (25-50 mg/m <sup>2</sup> ) por la mañana y 6-MP 75 mg/m <sup>2</sup> /dosis por la noche (Zaruma et al., 2015b).

*Nota.* HDMTX (metotrexato en altas dosis), MDMTX (metotrexato en dosis media), 6-MP (6-mercaptopurina). IIT (terapia triple intratecal), SR (paciente riesgo bajo), MR/IR (paciente riesgo medio / intermedio), HR (paciente alto riesgo).