



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD.  
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA.



**HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**

**TRABAJO TERMINAL.**

**“RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE METOTREXATO Y LA  
PRESENCIA DE MUCOSITIS ORAL GRADO 3 Y 4 EN PACIENTES CON  
LLA EN FASE DE CONSOLIDACIÓN”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

**PEDIATRÍA MÉDICA.**

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO:  
**KAREN STEPHANIA CASTRO ANDRADE**

M.C ESP. Y SUB. ESP. JUAN PABLO NUÑEZ MONDRAGÓN  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA Y ONCOLOGÍA  
**DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL**

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA E INFECTOLOGÍA.  
**CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL**

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, 20 DE OCTUBRE DEL 2023

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACIÓN DE POSGRADO DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

**“RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE METOTREXATO Y LA PRESENCIA DE MUCOSITIS ORAL GRADO 3 Y 4 EN PACIENTES CON LLA EN FASE DE CONSOLIDACIÓN”**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA QUE SUSTENTA LA MÉDICO CIRUJANO:

**KAREN STEPHANIA CASTRO ANDRADE**

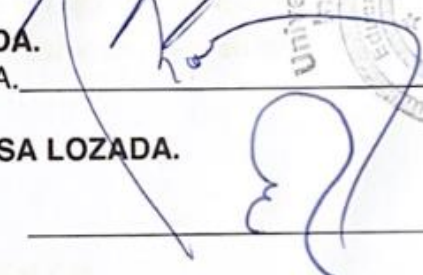
PACHUCA DE SOTO HIDALGO. 20 DE OCTUBRE DEL 2023.

**POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

**M.C. ESP. ENRIQUE ESPINOSA AQUINO.**  
DIRECTOR DEL INSTITUTO EN CIENCIAS DE LA SALUD.



**M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA.**  
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA.

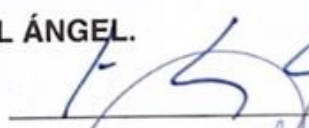


**M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA.**  
COORDINADORA DE POSGRADO  
CODIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL.

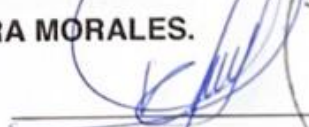


**POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO.**

**M.C. ESP. RUBÉN GENARO HURTADO DEL ÁNGEL.**  
DIRECTOR DE HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO.



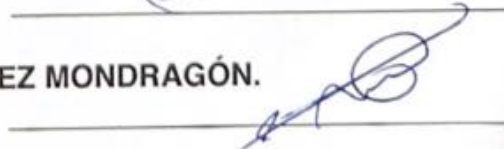
**M.C. ESP. Y SUB. ESP. PATRICIA CABRERA MORALES.**  
COORDINADORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.



**M.C. ESP. Y SUB. ESP. NOÉ PÉREZ GONZALEZ.**  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA.



**M.C. ESP. Y SUB. ESP. JUAN PABLO NUÑEZ MONDRAGÓN.**  
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL.



HND.D.C.E.Of.No.4313/X/2023

Pachuca de Soto, Hgo., a 16 de octubre de 2023


**M.C. Karen Stephania Castro Andrade**  
**Residente de tercer año de la Especialidad en Pediatría**  
**P R E S E N T E**

**Asunto: Autorización de impresión de trabajo terminal**

Por medio de la presente hago de su conocimiento que, derivado de la revisión de su proyecto de investigación titulado: **“RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE METOTREXATO Y LA PRESENCIA DE MUCOSITIS ORAL GRADO 3 Y 4 EN PACIENTES CON LLA EN FASE DE CONSOLIDACIÓN.”** y con número de registro en el Hospital del Niño DIF Hidalgo correspondiente al trabajo terminal del programa de la Especialidad en Pediatría Médica de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ha sido aprobado para su impresión.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**



**Dr. Rubén Genaro Hurtado del Ángel**  
**Director del Hospital del Niño DIF Hidalgo**

C. c. p. Expediente  
RGHA/FAG/RGM/JRRM/bvjb

## **AGRADECIMIENTOS.**

*A mis padres María de la Luz Andrade Barrientos y Alfonso Castro Reyes por creer en mi, por apoyarme y nunca soltarme la mano durante mi formación como Pediatra, gracias por formarme como ser humano pero sobre todo gracias por quererme e inspirarme día con día y enseñarme a nunca darme por vencida.*

*Han sido el pilar fundamental en mi vida, su amor, compromiso y sacrificios han sido invaluable a lo largo de todo este tiempo, a mi madre por su apoyo incondicional, paciencia y aliento constante, su amor incondicional y su dedicación hacia mi educación han sido inspiradores, a mi padre por su sabiduría, orientación y ejemplo de superación, su firmeza y determinación me han inspirado a no rendirme ante este desafío.*

*Agradezco su constante impulso y motivación para seguir adelante y siempre alcanzar mis metas.*

*A mis hermanos Christian Alfonso, America Samantha y Luis Angel por su incondicional apoyo, aliento y comprensión durante toda mi formación, su presencia constante fueron fundamentales para superar los obstáculos y mantenerme motivada en todo momento.*

*A mi hermano mayor por su sabiduría y orientación, siempre dispuesto a brindarme consejos valiosos y ayudarme en cualquier momento que lo necesitara.*

*A mi mejor amigo José Jesús por acompañarme, escucharme, apoyarme, guiarme y arroparme durante la residencia médica y mi estancia en Hidalgo, su ánimo y buen sentido del humor han sido una luz en los días más oscuros, su amistad es un regalo invaluable y todo lo que hemos vivido ha dejado una huella inborrable en mi corazón, gracias por ser mi compañero de aventuras y por ser mi apoyo más sólido.*

*Al Dr. Juan Pablo Nuñez Mondragón por su invaluable orientación y apoyo, agradezco la paciencia, tiempo y disponibilidad, deja en mi una huella de sabiduría y amor a la vida, gracias por guiarme en el proceso de realizar mi tesis y por enseñarme a ser una médica con humanidad, empatía y ética.*

*A todos los médicos pediatras del Hospital del Niño DIF, que de manera positiva participaron en mi formación como Pediatra.*

*A Dios por ponerme en el lugar donde estoy ahora, por sostenerme cuando más lo necesitaba y protegerme durante todo este camino.*

**GRACIAS.**

## ÍNDICE GENERAL.

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
MARCO TEÓRICO.....	3
Epidemiología.....	3
Tratamiento.....	3
Consolidación.....	4
Prehidratación.....	4
Infusión de metotrexato.....	4
Metotrexate.....	4
Mecanismo de acción.....	5
Farmacocinética.....	6
Absorción.....	6
Distribución.....	6
Metabolismo.....	6
Excreción.....	6
Efectos adversos.....	7
Mucositis.....	7
Clasificación de mucositis oral.....	8
Estudios de niveles séricos de MTX y mucositis oral 3 y 4.....	9-12
Etapas de la mucositis oral.....	12-14
Concentraciones plasmáticas de MTX.....	15
Leucovorina.....	15
Rescate de leucovorina.....	15
Nomograma de Bleyer.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	19
OBJETIVO GENERAL .....	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
HIPÓTESIS.....	19
METODOLOGÍA.....	20-21
DISEÑO DE ESTUDIO.....	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	22
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	22
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	22
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	23-25
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN .....	25
ASPECTOS ÉTICOS.....	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	25
RESULTADOS.....	26-28
DISCUSIÓN.....	28-29
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	30
BIBLIOGRAFIA.....	31-34
ANEXO 1 NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.....	35
ANEXO 2. ASIGNACIÓN DE ASESORA METODOLÓGICA.....	36
ANEXO 3 Y 4. PERMISOS DE COPYRIGHT .....	37-40

## ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1.Fases de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.....	3
Figura 2.Mecanismo y sitios de acción de MTX.....	5
Figura 3.Señales de amplificación durante la mucositis .....	8
Figura 4.Mucosa oral normal .....	13
Figura 5.Respuesta de daño primario y amplificación de señal .....	14
Figura 6.Ulceración y cicatrización .....	14
Figura 7.Normograma de distribución esperada de niveles séricos de MTX.....	16
Figura 8.Guía de rescate de leucovorina basado de niveles de MTX.....	16

## ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1.Comparación de escalas de mucositis oral.....	9
Tabla 2.Definición operacional de variables.....	23-25
Tabla 3.Frecuencia de sexo de los pacientes con LLA.....	26
Tabla 4.Frecuencia de mucositis oral, clasificación y consolidación.....	27
Tabla 5.Frecuencia de mucositis grado 3 y 4.....	27
Tabla 6.Correlación de prueba de hipótesis.....	28



## ABREVIATURAS.

LLA	Leucemia linfoblástica aguda.
SJTXV	San Judas Total XV.
MTX	Metotrexato.
ARN	Ácido ribonucleico.
ADN	Ácido desoxirribunucleico.
NF- kB	Factor nuclear kappa B.
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa.
MAPK	Mitogen-activated protein kinases.
COX2	Ciclooxigenasa 2.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
NCI	National Cancer Institute.
N	Tamaño de la población de estudio.
n	Tamaño de la muestra de estudio.

## RESUMEN.

### RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE METOTREXATO Y LA PRESENCIA DE MUCOSITIS ORAL GRADO 3 Y 4 EN PACIENTES CON LLA EN FASE DE CONSOLIDACIÓN.

**Introducción:** El MTX es uno de los agentes de quimioterapia más utilizado como parte del tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas debido a su alta eficacia, es considerado agente estomatotóxico. **Justificación:** La medición de los niveles séricos de MTX es una práctica eficaz tras infusiones de altas dosis de MTX, para la predicción de toxicidades, existen pocos estudios donde se analice si existe una relación estrecha entre los niveles altos de MTX y el desarrollo de mucositis oral grado 3 y 4. **Planteamiento del problema:** En el Hospital del Niño DIF la mucositis oral es una patología frecuente observada en el área de Oncohematología pediátrica, sin embargo no existe directriz sobre la relación de los niveles séricos de MTX y el desarrollo de mucositis oral grado 3 y 4, y no existe un límite de medidas correctivas impactando a largo plazo sobre las tasas de curación en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. **Objetivos:** Analizar la relación entre los niveles séricos de metotrexato y la presencia de mucositis grado 3 y 4, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación. **Métodos:** Se realizó el análisis de 64 pacientes con diagnóstico de LLA que concluyeron fase de consolidación de edades entre 1-19 años, se reportaron 20 pacientes con desarrollo de mucositis oral y solo 10 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. **Análisis estadístico:** Se realizó un estudio correlacional con prueba Pearson entre las variables niveles de MTX y desarrollo de mucositis oral. **Resultados:** No se encontró una relación entre los niveles de MTX y la presencia de mucositis oral grados 3 y 4. **Conclusiones:** Los resultados se deben de tomar con cautela, es posible que algunos otros factores como la predisposición genética, los niveles de creatinina y la presencia de neutropenia, sean importantes en el desarrollo de mucositis oral grado 3 y 4. **Palabras claves:** Leucemia linfoblástica aguda, metotrexato, mucositis oral, consolidación.

## ABSTRACT.

### RELATIONSHIP BETWEEN SERUM METHOTREXATE LEVELS AND THE PRESENCE OF GRADE 3 AND 4 ORAL MUCOSITIS IN PATIENTS WITH LLA IN THE CONSOLIDATION PHASE.

**Introduction.** MTX is one of the most widely used chemotherapy agents as part of the treatment of acute lymphoblastic leukemias due to its high efficacy, it is considered a stomatotoxic agent. **Justification.** Measurement of serum MTX levels is an effective practice after infusions of high doses of MTX for the prediction of toxicities, but there are few studies analyzing whether there is a close relationship between high MTX levels and the development of grade 3 and 4 oral mucositis. **Problem statement.** In the Hospital del Niño DIF, oral mucositis is a frequent pathology observed in the pediatric oncohematology area, however there is no guideline on the relationship between serum MTX levels and the development of grade 3 and 4 oral mucositis, and there is no limit of corrective measures impacting long-term cure rates in patients with acute lymphoblastic leukemia. **Objectives.** To analyze the relationship between serum methotrexate levels and the presence of grade 3 and 4 mucositis in patients with acute lymphoblastic leukemia in the consolidation phase. **Methods.** An analysis of 64 patients with a diagnosis of ALL who completed the consolidation phase aged 1-19 years was performed, 20 patients were reported to have developed oral mucositis and only 10 patients met the inclusion criteria. **Statistical analysis.** A correlational study was carried out with Pearson test between the variables MTX levels and development of oral mucositis. **Results.** No relationship was found between MTX levels and the presence of oral mucositis grades 3 and 4. **Conclusions.** The results should be taken with caution, it is possible that some other factors such as genetic predisposition, creatinine levels and the presence of neutropenia may be important in the development of grade 3 and 4 oral mucositis. **Key words.** Acute lymphoblastic leukemia, methotrexate, oral mucositis, consolidation.

## MARCO TEÓRICO.

### Epidemiología.

La leucemia es el cáncer más común en la edad pediátrica representando entre el 28 y 35 % de todos los cánceres infantiles, y a su vez la leucemia linfoblástica aguda (LLA ) representa hasta 75 % de los tipos de leucemias. <sup>(1,2)</sup>

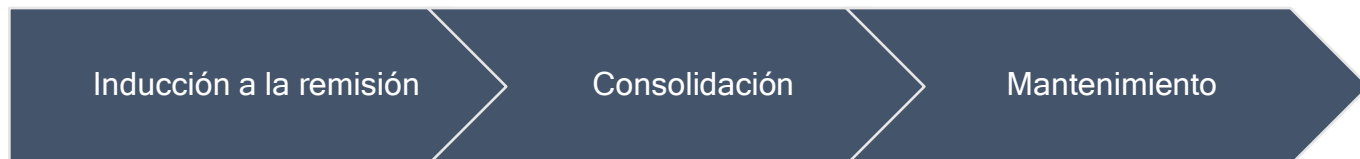
En relación a los distintos grupos étnicos se ha documentado que las poblaciones nativo- americanas tienen mayor prevalencia en comparación con otras poblaciones, los hispanos 40.9; caucásica 35.6 y afroamericana 14.8 por millón. <sup>(3)</sup>

Con respecto a la edad y género se ha reportado con un mayor número de diagnósticos en el sexo masculino, con un pronóstico más desfavorable en comparación con las mujeres, con edad de presentación entre 2 y 6 años. <sup>(4)</sup>

La LLA es una enfermedad neoplásica cuyo desenlace es una proliferación clonal de precursores linfoides ( linfoblastos), infiltrando la médula ósea y produciendo un grado variable de pancitopenia, es importante señalar que se clasifica en base a las características morfológicas-citoquímica y se subclasifica según su perfil inmunológico, citogenético y molecular, las características antes mencionadas más los parámetros clínico hematológicos, así como la respuesta al tratamiento, conforman diferentes grupos pronósticos. <sup>(5)</sup>

### Tratamiento.

El tratamiento de leucemia linfoblástica aguda consiste en 3 principales fases. <sup>(6)</sup>



**Figura 1. Fases de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.**

### **Consolidación.**

De acuerdo al protocolo San Judas Total XV (SJTXV), esta comienza cuando el conteo absoluto de neutrofilos es más de  $>300/\text{mm}^3$ , conteo de leucocitos  $>1000/\text{mm}^3$  y conteo plaquetario  $>50 \times 10^9 /\text{L}$ , consiste en altas dosis de metotrexato (MTX) ( cada semana por 4 dosis) y diario 6 – mercaptourina. Las altas dosis de metotrexato no debe de administrarse si existe bilirrubina total  $>2 \text{ mg/dl}$  y bilirrubina directa  $>1.4 \text{ mg/dl}$ . <sup>(7)</sup>

La dosis de MTX dependen de la clasificación de riesgo de cada paciente.

Pacientes con riesgo estándar o riesgo alto que no han recibido ventana, deben recibir  $5 \text{ gm/m}^2$  y los de bajo riesgo deben recibir  $2.5 \text{ gm/m}^2$  administrandose vía intravenosa por 24 horas. <sup>(8)</sup>

### **Prehidratación.**

Inicia al menos 2 horas antes del inicio de altas dosis de MTX, se comenzara con pre hidratación intravenosa en cantidad de  $200 \text{ ml/m}^2/\text{hora}$ . Comenzando el tratamiento con mtx al lograr un  $\text{ph} > 6.5$ . El MTX y sus metabolitos son un poco solubles a un  $\text{ph}$  ácido, sin embargo un aumento del  $\text{ph}$  de la orina de 6 a 7 aumenta la solubilidad del mtx y sus metabolitos de 5 a 8 veces. La intención de requerir un  $\text{ph}$  urinario de 7 o más antes de la administración es con el fin de disminuir la formación de cristales. <sup>(9)</sup>

### **Infusión de metotrexato.**

La dosis de bolo de MTX se administra en 1 hora, seguida inmediatamente por una infusión de mantenimiento durante 23 horas. <sup>(10)</sup>

### **Metotrexate.**

El MTX es un antimetabolito, también conocido como “ametofterina” pertenece a la familiar de los folatos, análogo de la aminopterina, producto que también deriva del ácido fólico, es utilizado desde 1948 para el tratamiento de LLA. <sup>(11)</sup>

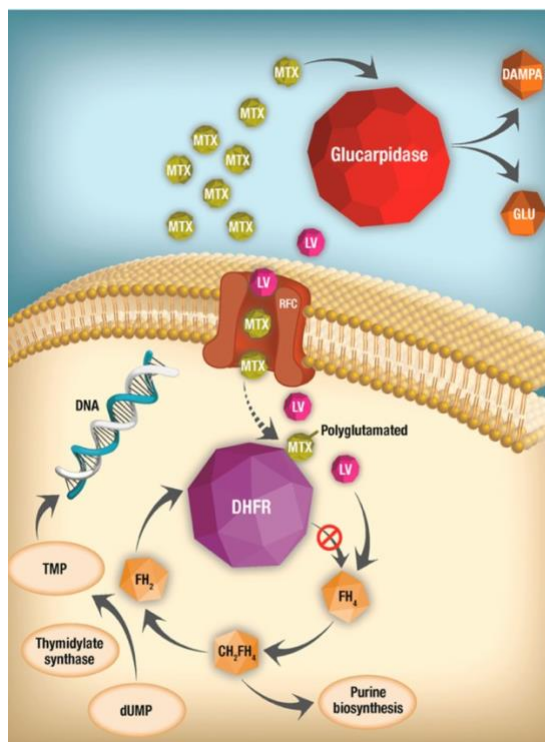
## Mecanismo de acción.

Posterior a que el MTX entra a la células a través del transportador de folato reducido, este es glutamizado y posterior inhibe de manera competitiva y reversible la acción de la dihidrofolato reductasa, previendo así la formación de tetrahidrofolato a dihidrofolato. Es así como la falta de tetrahidrofolato inhibe el ácido ribonucleico (ARN), ácido desoxirribunucleico (ADN) y síntesis de proteína.

La leucovorina ingresa a las célula a través del transportador de folato reducido y permite la formación de tetrahidrofolato a pesar de la presencia de mtX, que rescata eficazmente a las células. Sin embargo cuando la eliminación del MTX esta alterada y esta presente concentraciones muy altas, se necesitan dosis muy altas de leucovorina para permitir la entrada de una cantidad suficiente para rescatar a las células de la toxicidad de MTX.

La glucarpidasa elimina el MTX extracelular para convertirlo en 2,4-diamino-N10- metilpteroico (DAMPA) no tóxico y por tanto debe administrarse con leucovorina para proporcionar un rescate intracelular.

El MTX en forma de poliglutamatos, impide la síntesis de purinas al bloquear la 5 aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa (ATIC) enzima terminal de esta ruta, inhibiendo la síntesis de pirimidinas al bloquear la



**Figura 2. Mecanismo y sitios de acción de MTX.**

**Reprinted from: Scott C.H et al. Preventing and Managing Toxicities of High- Dose Metotrexate. The Oncologist. 2016. Volumen 21. Page 1472, by permission of Oxford University Press.**

## **Farmacocinética.**

### **Absorción.**

El MTX se puede encontrar en diferentes formas de manera parenteral y enteral, es absorbido en el tracto gastrointestinal, en específico en yeyuno proximal. El sistema de absorción es por medio de transporte activo, con el apoyo de proteínas transportadoras, afectando la biodisponibilidad por vía oral ya que llega a hacer muy variable presentandose de un 30 % a un 90 % dependiendo de la dosis administrada. <sup>(13)</sup>

### **Distribución.**

El 50 % del MTX circulante está unido a proteínas plasmáticas, y esta unión va a determinar su distribución por el organismo del paciente. El MTX entra al interior de la célula gracias de un sistema de transporte denominado RF1. En la actualidad se ha descrito varios polimorficos genéticos involucrados al proceso de absorción intracelular del MTX y por tanto su respuesta farmacológica del mismo. Estos polimorfismos pueden facilitar la entrada del MTX pero a la misma vez aumentar significativamente los efectos adversos. <sup>(14)</sup>

### **Metabolismo.**

De acuerdo con diversos autores el MTX se metaboliza hasta en 5-10 % en el hígado, el 5% en el intestino , en el hígado se obtiene como principal producto el 7- hidroximetotrexato siendo modificado de manera individual ante la actividad de las enzimas aldehidooxidasa y xantinaoxidasa. Las concentraciones plasmáticas por esta vía se alcanza en 1-2 horas. <sup>(15)</sup>

### **Excreción.**

El MTX es un ácido débil de eliminación renal, mediante la filtración y secreción en túbulo proximal. Cerca del 5-20 % de MTX y 1 – 5 % de 7- hidrometotrexato se eliminan por vía biliar. <sup>(16)</sup>

### **Efectos adversos.**

De acuerdo a la Asociación Española de Pediatría los efectos secundarios tras la administración de MTX pueden ser los siguientes:

1. Trastornos gastrointestinales: náusea, diarrea, **MUCOSITIS**.
2. Toxicidad hepática: hepatitis y reactivación de virus de la hepatitis B.
3. Infecciones: bacterianas comunes, oportunistas y herpes zóster.
4. Reacción de hipersensibilidad: necrosis epidérmica tóxica, Stevens-Johnson, eritema multiforme y dermatitis exfoliativa.
5. Toxicidad pulmonar: caracterizada por manifestaciones clínicas como tos no productiva, fiebre, fibrosis pulmonar y derrame pleural.
6. Lesión renal aguda, por precipitación del mtx en túbulos renales. <sup>(17)</sup>

### **Mucositis**

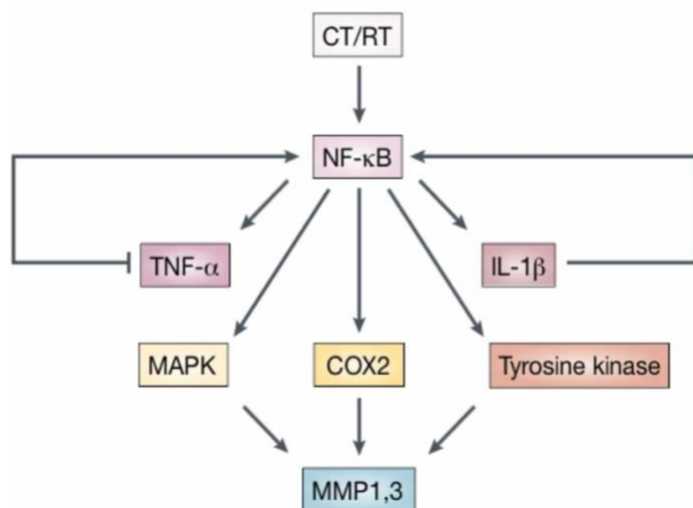
La mucositis oral es la lesión inflamatoria de la mucosa del tracto gastrointestinal, secundario a la administración a citotóxicos, resultando con daño a las células epiteliales, constituyendo la pérdida de la integridad de la mucosa, siendo la misma puerta de entrada para múltiples infecciones. <sup>(18)</sup>

La mucositis oral es una complicación con mayor frecuencia observada, afectando a los pacientes pediátricos hasta tres veces más que los adultos, tanto de la radioterapia como de la quimioterapia, posterior a la injuria química o física tras la administración de la quimioterapia en la mucosa oral y gastrointestinal comienzan a expresarse diversas moléculas pro inflamatorias y proapoptóticas en las capas basales del epitelio y en el estroma subepitelial. <sup>(19)</sup>

Las señales inflamatorias iniciales se amplifican por la activación local del factor nuclear kB (NF- kB) y el aumento consecuente de la expresión de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumor alfa (TNF- $\alpha$ ). <sup>(20)</sup>



Esto impulsa la transcripción de genes que codifican la vía MAPK (mitogen-activated protein kinases) que son cinasas activadas por mitógenos, ciclooxigenasa 2 (COX2) y otras moléculas de señalización que finalmente activan enzimas proteolíticas, como las metaloproteinasas, que finalmente produce una úlcera. <sup>(21)</sup>



**Figura 3. Señales de amplificación durante la mucositis.**

Reprinted from:  
 Stephen T. Sonis. The pathobiology of mucositis. Nature Reviews. volume 4. Page 278. (2004)  
 Copyright  
 Reproduced with permission from Springer Nature.

### Clasificación de mucositis oral.

La clasificación de gravedad de mucositis oral, más utilizada es la planteada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) donde se describen el aspecto clínico de la mucosa oral y la capacidad de ingerir alimentos.

Mientras que el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos de Norteamérica utiliza con mayor frecuencia la escala que forma parte del manual “Common Toxicity Criteria for Adverse Events” acentuando los síntomas del paciente, la capacidad de mantener la ingesta oral y la necesidad de implementar terapias. <sup>(22)</sup>

A continuación en la Tabla 1 se muestra una comparación entre la Escala de mucositis oral de la OMS y la Escala de mucositis oral utilizada por el Instituto Nacional del Cáncer. <sup>(23)</sup>

**Tabla 1. Comparación de escalas de mucositis oral con mayor frecuencia utilizadas.**

<b>OMS</b>	<b>NCI</b>
<b>0</b> Sin evidencias subjetivas u objetivas de mucositis.	<b>1</b> Asintomático o síntomas leves. Sin indicación de intervenir.
<b>1</b> Dolor oral con o sin eritema, sin úlceras.	<b>2</b> Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral. Se debe modificar la dieta.
<b>2</b> Eritema y ulceración: puede tragar sólidos.	<b>3</b> Dolor severo, interfiere con la ingesta oral.
<b>3</b> Eritema y ulceración: no pueden tragar sólidos	<b>4</b> Consecuencias potencialmente letales, se requiere intervención urgente.
<b>4</b> Eritema y ulceración: no puede alimentarse	<b>5</b> Muerte.

**Estudios de relación entre los niveles séricos de mtx y la presencia de mucositis oral 3 y 4 en pacientes con LLA en fase de consolidación.**

Hay un número limitado de estudios que explora específicamente la relación entre los niveles de mtx y la aparición de mucositis oral en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación. <sup>(24)</sup>

En 2008 Cheng KKF realizó un estudio de casos y controles de 28 pacientes en pediatría de edades entre 6-18 años con diagnóstico de LLA y osteosarcoma y recepción de primer ciclo de quimioterapia por MTX, teniendo como objetivo relacionar el MTX en plasma a la hora 42 y 66, con el recuento absoluto de neutrófilos, disfunción hepática ( transaminasemia), náusea, vómito y mucositis oral, concluyendo que los niños con MTX a la hora 42 mayor a 1 mmmol/IL tenían un odds ratio de 4.3 de desarrollar mucositis oral con niños con MTX menor a 1 mmmol/L <sup>(25)</sup>

En 2011 en un estudio publicado por Chen KK et al, se reporto una incidencia de 25 % de mucositis 3 y 4, se realizo una cohorte prospectiva, muestra por conveniencia, mediante un estudio multicentrico en 140 pacientes de 6-18 años, donde se incluyeron pacientes con enfermedades hematológicas y tumores sólidos en quimioterapia con MTX, Etoposido o Citarabina, durante la inducción o consolidación, evaluando todos los días hasta el día 14 después de la quimioterapia mediante un autoinforme de boca , dolor de garganta y mucositis oral, reportandose que 57 pacientes desarrollaron mucositis de estos 23% presentaron mucositis oral no grave y 18% mucositis grado 3 y 4. <sup>(26)</sup>

En otro estudio publicado en 2011 por Otmani N Atami R, Heissen L et al. se reporto que la presencia de mucositis oral tiene relación con las altas concentraciones de MTX administradas; se realizo una cohorte prospectiva en el Hospital Pediátrico Hemato-oncológico en 970 pacientes menores de 16 años, que recibieron altas dosis de MTX por tumores sólidos o enfermedades hematológicas, estudiando la mucositis severa relacionada a altas dosis de MTX sus factores de riesgo fueron género, edad, estado nutricional, función salival, MTX sérico, neutropenia, grado de higiene oral, alteración renal y hepática, predisposición genética, a través de una prueba exacta de Fisher´s se analizo la información arrojando que existe relación entre la presencia de mucositis oral y neutropenia y no se reporto relación entre la mucositis oral, sexo, edad y superficie corporal, la severidad de la mucositis oral fue relacionada con la predisposición genética. <sup>(27)</sup>

En un estudio publicado en 2018 por Prateek Tiwari et al. reportaron una toxicidad de mtx a dosis altas de 21.3 % de mucositis oral y concluyó que los niveles de mtx y los niveles iniciales de creatinina son predictores importantes de toxicidad aguda. Realizaron un estudio observacional en un solo centro, estudiando a los pacientes con LLA tratados con altas dosis de MTX con protocolo BFM95 modificado o protocolo ICICLE, esto durante un periodo de 1 año. Los pacientes recibieron infusión de 24 horas de MTX y profilaxis antiemética. La dosis de MTX administrada

fue de 5 g/m<sup>2</sup> para quienes recibían protocolo con BFM95 y de 3-5 g/m<sup>2</sup> para aquellos con protocolo ICICLE, registraron la siguiente información: expediente del paciente, la enfermedad, detalles de la infusión de MTX, como las dosis total, ph urinario cada 8 horas, la dosis de leucovorina, el número de rescates de leucovorina , biometría hemática, recuento diferencial de globulos blancos, función renal, sodio y potasio sérico, así mismo toxicidades como mucositis, fiebre, citopenias, hospitalizaciones, retraso en el siguiente ciclo y necesidad de reducción de dosis. Durante el periodo de estudio se identificaron 78 pacientes pediátricos recibiendo un total de 159 infusiones ( 4 infusiones por paciente) la dosis mediana de MTX administrada fue de 3 gr/m<sup>2</sup> y la mediana en el número de rescates de leucovorina fue de 6 dosis. Se reporto que la mayoría de las infusiones fueron bien toleradas y la mayoría de las toxicidades observadas fueron de bajo grado. La toxicidad más frecuente observada fue la mucositis oral en un 21.2 % , resultando en su mayoría grado 2, concluyendo que es seguro administrar altas dosis de MTX mediante la implementación de protocolo de hidratación y alcalinización, monitorización del fármaco y dosificación ajustada de rescates de leucovorina, observandose toxicidades graves en <5 % de las infusiones, así mismo se identificaron ciertos factores asociados a la cinética de eliminación la creatinina sérica y los niveles de MTX a la hora 42 y 48, mencionando que los niveles de MTX son de suma importancia para la predicción de toxicidades. <sup>(28)</sup>

Por otro lado Vaishnavi et al. en 2018 informaron una incidencia de mucositis oral grado 3 y 4 en un 34 % relacionadas a un nivel alto de MTX, durante su investigación. <sup>(29)</sup>

Jonhson et al se descubrió que los pacientes pediátricos con niveles séricos más altos de mtx tenían una mayor incidencia de mucositis oral grado 3 y 4. Además, se indentificó una correlación significativa entre la duración de la neutropenia y la gravedad de la mucositis oral. Estos resultados indican que una exposición

prolongada a una concentración más alta de MTX podría aumentar el riesgo de desarrollar mucositis oral más grave en pacientes pediátricos. <sup>(30)</sup>

Por otro lado, en un estudio realizado por Smith et al. se encontraron resultados contraindicatorias. No se observó una relación significativa entre los niveles séricos de mtx y la presencia de mucositis oral grado 3 y 4 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación. Sin embargo, se sugirió que otros factores individuales , como la edad y estado general del paciente, podrían influir en la severidad de la mucositis oral. <sup>(31)</sup>

### **Etapas de la mucositis oral.**

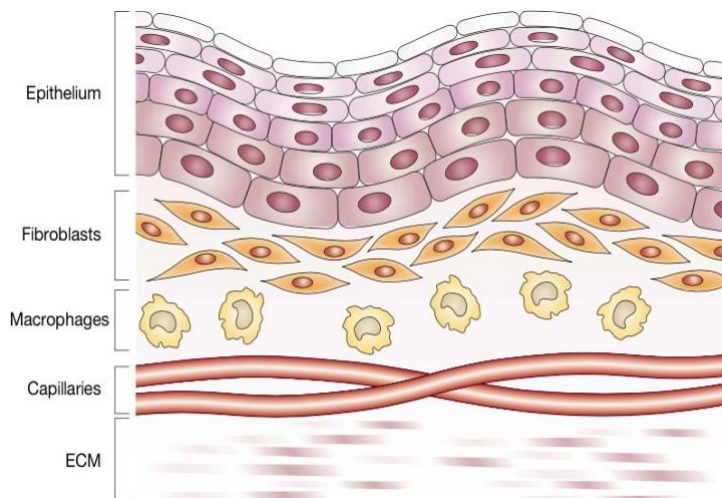
La historia natural de la mucositis oral se divide en 5 fases, mencionadas a continuación:

1. Iniciación.
2. Señalización.
3. Amplificación.
4. Ulceración
5. Curación.

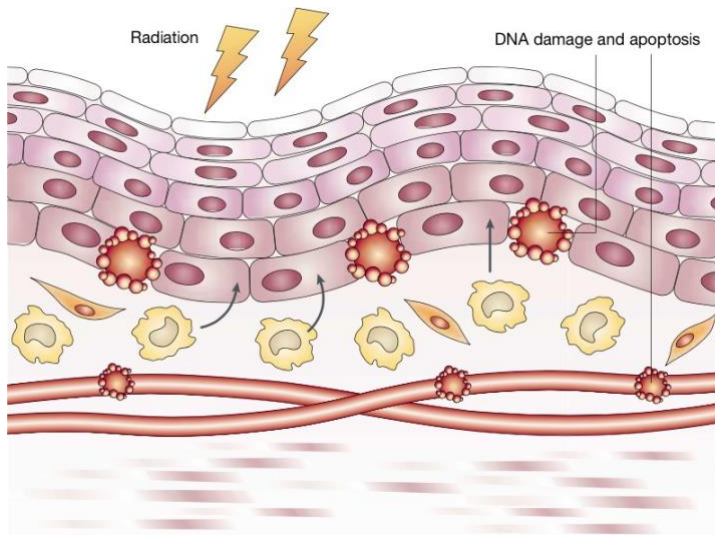
1. La fase de iniciación se da cuando existe una exposición celular a la quimioterapia y/o radioterapia provocando daños en el ADN , involucrando especies reactivas al oxígeno (ROS) causando daño directo en células, tejidos e incluso vasos sanguíneos.
2. La fase de signos y señalización se caracteriza por presentar estimulación de la expresión de factores de transcripción por ejemplo NF-KB, WNT-P53 entre otros. La apoptosis se da secundari a los efectos ocasionados por el NF-KB de celulas normales. La terapia citotóxica penetra el tejido causando fibronólisis atrayendo a los macrófagos para inducir el daño en las metaloproteinasas de la matriz,tras la repetición del proceso y la presencia

de daño celular el pacinete comienza con manifestaciones clínicas como dolor, eritema etc.

3. La fase de amplificación se lleva a cabo tras la liberación de citocinas pro inflamatorias responsables del daño ocasionado en los tejidos, trayendo consigo la cascada de signos de enfermedad.
4. Ulceración desarrollada por mecanismos directos e indirectos de la apoptosis de la mucosa epitelial, ocasionando lesiones profundas que posteriormente corren el riesgo de ser colonizadas por bacterias, virus u hongos, perpetuando la presencia de mucositis.
5. Curación o sanación; generalmente la mucositis se desarrolla entre 4 a 7 días después del inicio de tratamiento, permaneciendo hasta por 2 semanas aproximadamente. <sup>(32)</sup>

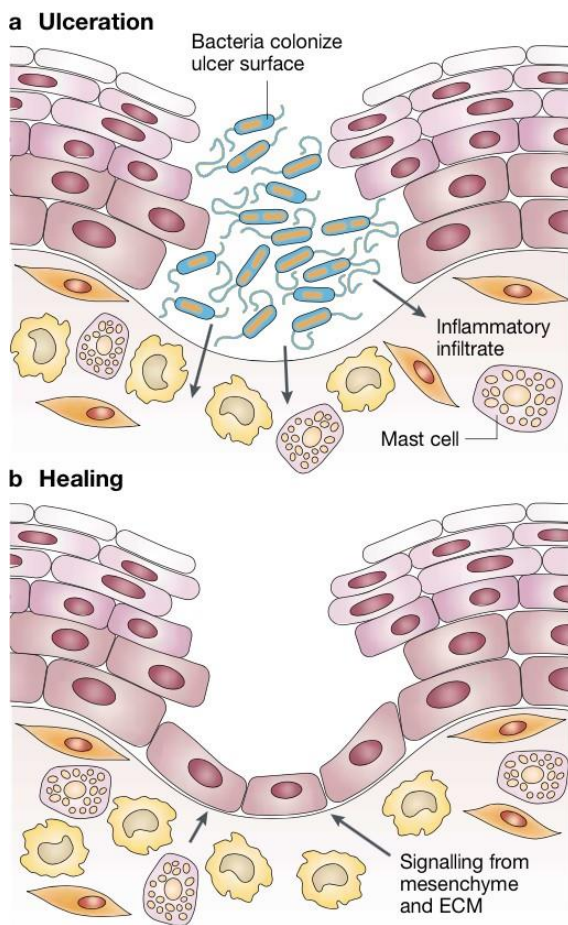


**Figura 4. Mucosa oral normal.**  
Reprinted from: Stephen T. Sonis. The pathobiology of mucositis. Nature Reviews. volume 4. Page 278. Copyright (2004). Reproduced with permission from Springer Nature. with permission from Springer



**Figura 5.**  
**Respuesta de**  
**daño primario y**  
**amplificación de**  
**señal.**

Reprinted from:  
 Stephen T. Sonis. The  
 pathobiology of  
 mucositis. Nature  
 Reviews. volume 4.  
 Page 279. Copyright  
 (2004). Reproduced  
 with permission from  
 Springer Nature.



**Figura 6 . Ulceración y**  
**cicatrización.**

Reprinted from: Stephen T.  
 Sonis. The pathobiology of  
 mucositis. Nature Reviews.  
 volume 4. Page 280. Copyright  
 (2004). Reproduced with  
 permission from Springer  
 Nature.

### **Concentraciones plasmáticas de MTX.**

Las concentraciones plasmáticas de MTX son el mejor valor predictivo de toxicidad, es una práctica común realizada para el seguimiento del tratamiento de las LLA, probablemente también nos apoya a valorar su eficacia. La monitorización continua del paciente con infusión de metotrexate amerita una práctica para identificar al paciente en riesgo, ajustando dosis de ácido fólico y realizar algunas otras medidas correctoras, logrando así que la incidencia de efectos adversos disminuya y sean más fáciles de controlar, así como disminuir la mortalidad relacionadas a la toxicidad de metotrexato. <sup>(33)</sup>

### **Leucovorina.**

La leucovorina, también conocido como ácido fólico, utilizado como auxiliar para antagonizar los efectos del MTX, durante más de 30 años la leucovorina ha sido la piedra angular del tratamiento tras las altas dosis de MTX, utilizado eficazmente para la prevención de mielosupresión, toxicidad gastrointestinal y neurotoxicidad. <sup>(34)</sup>

### **Rescate de leucovorina.**

La leucovorina se iniciará a las 42 horas después del inicio de mtx y se repite cada 6 horas para un total de 5 dosis. Dado que la leucovorina neutraliza los efectos del MTX, no debe de iniciarse demasiado pronto porque reducirá no solo la toxicidad sino también la eficacia anticancerígena. Es importante saber que la dosis de la leucovorina será incrementado en pacientes con concentraciones plasmáticas altas de mtx mayor a  $1 \mu\text{mol} / \text{L}$  a la hora 42) y continuar hasta que las concentraciones estén debajo de  $0.10 \text{ mmol} / \text{L}$  <sup>(35)</sup>

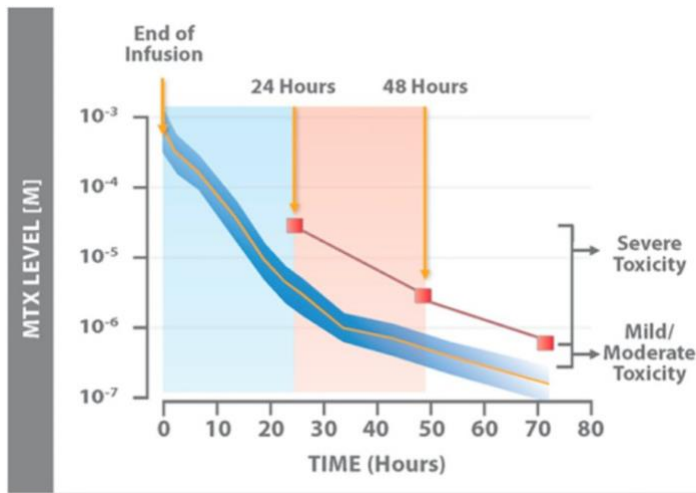
Las medidas adicionales como la hidratación, hemoperfusión o uso de carboxipeptidasa son empleadas en pacientes con niveles en la hora 42 mayor a 10. Los pacientes con antecedente de mucositis grado 3 y 4 o antecedentes de colitis con cualquier quimioterapia deben recibir leucovorina a las 36 horas de iniciado el mtx, si la toxicidad recurre la dosis. Por el contrario los paciente con



toxicidad leve ( sin evidencia de toxicidad ) deben de recibir 3 dosis de leucovorina posterior a ciclo de altas dosis de metotrexate. <sup>(36)</sup>

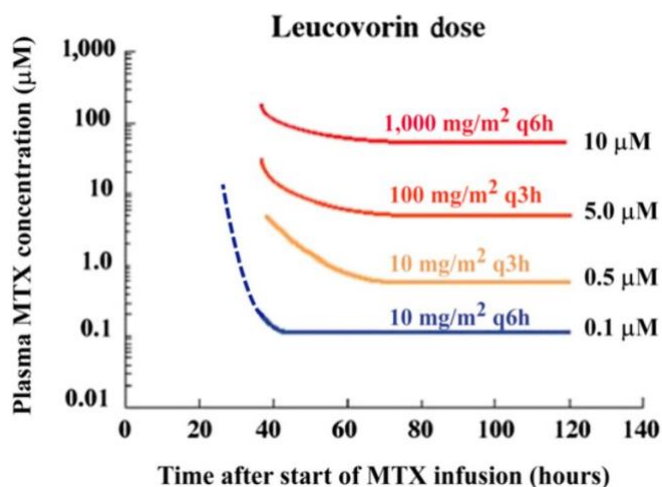
### Nomograma de Bleyer.

El nomograma de Bleyer es una herramienta creada con la finalidad de ajustar los rescates de ácido folínico. <sup>(37)</sup>



**Figura 7.**  
Normograma de disminución esperada dependiente de los niveles séricos de MTX.

Reprinted from: Scott C.H et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Metotrexate. The Oncologist. 2016. Volumen 21. Page 1476, by permission of Oxford University Press.



**Figura 8.** Guía de rescate de leucovorina basado de niveles de MTX después de la administración de altas dosis.

Reprinted from: Scott C.H et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Metotrexate. The Oncologist. 2016. Volumen 21. Page 1478, by permission of Oxford University Press.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La medición de los niveles séricos de MTX es una práctica eficaz para el seguimiento de los paciente oncológicos que son sometidos a infusiones de altas dosis de MTX, con la finalidad de obtener un mejor control para la disminución de los diferentes tipos de toxicidades que se pudieran generar; hablando de toxicidad hematológica, hepática, renal y gastrointestinal, implementándose conductas correctivas oportunas para el detención de las mismas.

Si bien el MTX esta relacionado a la presencia de mucositis oral, existen pocos estudios donde se analice si existe una relación estrecha entre los niveles altos de MTX y un mayor grado de mucositis o es totalmente independiente.

Es por eso que con la finalidad de intervenir de manera oportuna en prácticas futuras, en la siguiente investigación analizamos si los niveles séricos de MTX tienen relación con el desarrollo de mucositis oral grado 3 y 4, con el objetivo de conocer y evitar implicaciones gastrointestinales graves, estancias intrahospitalarias prolongadas, y demás morbilidades asociadas. Y de manera secundaria, determinar el abuso de rescates con acido folinico.

Posibles beneficios de identificar la relación de los niveles de MTX y la aparición de mucositis oral 3 y 4

- Manejo más efectivo de la medicación, estableciéndose un ajuste de dosis de los medicamentos para disminuir los efectos secundarios.
- Prevención y reducción de la mucositis oral, tras la utilización de manejo específicos para minimizar y mejorar la calidad de vida del paciente oncológico pediátrico.
- Personalización del tratamiento.
- Toma de decisiones informadas sobre el tratamiento, así como la planificación de cuidados orales y educación al paciente sobre los posibles efectos secundarios.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La leucemia linfoblástica es una neoplasia hematológica maligna, proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), cuya característica es infiltrar a la médula ósea y desplazar a los precursores hematopoyéticos.

Uno de los agentes de quimioterapia utilizado como parte del tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas y con alta eficacia es el MTX, la efectividad depende de la dosis, siendo las altas dosis iguales o mayores de 1gr/m<sup>2</sup>. Con mayor beneficio en la fase de consolidación como parte de la terapia presintomática de sistema nervioso central.

La presencia de mucositis oral es una complicación frecuente tras la infusión de las altas dosis, mencionándose por autores con una incidencia de mucositis grado 3 y 4 de hasta 34 % , si bien esta bien establecido el uso de medidas correctoras para disminuir los datos de toxicidad aun es inevitable no observar esta complicación.

En el Hospital del Niño DIF la mucositis oral es una patología frecuentemente observada en los pacientes que reciben manejo a base de altas dosis de MTX del en el área de Oncohematología pediátrica, aún basándose en protocolos ya establecidos, sin embargo no existe una directriz sobre la relación de los niveles séricos de MTX y el desarrollo de mucositis oral grado 3 y 4 , e incluso sobre el limite de medidas correctivas sin tomar en cuenta que algunas de estas pudieran tener efecto antitumoral, impactando a largo plazo sobre las tasas de curación en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la relación entre los niveles séricos de metotrexato con el grado de mucositis 3 y 4, en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación?

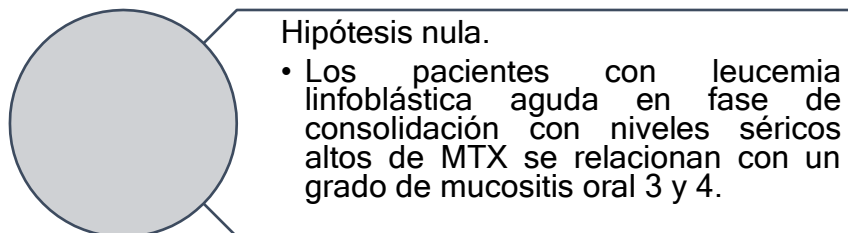
## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

- Analizar la relación entre los niveles séricos de metotrexato y la presencia de mucositis grado 3 y 4, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación.

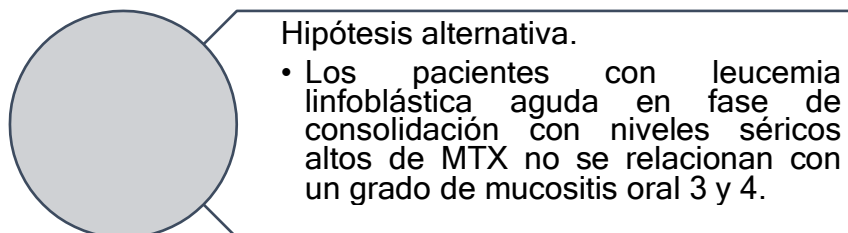
### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Determinar los niveles séricos de metotrexato en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación que desarrollaron mucositis oral grado 3.
- Determinar los niveles séricos de metotrexato en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación que desarrollaron mucositis oral grado 4.
- **HIPÓTESIS.**



Hipótesis nula.

- Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación con niveles séricos altos de MTX se relacionan con un grado de mucositis oral 3 y 4.



Hipótesis alternativa.

- Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación con niveles séricos altos de MTX no se relacionan con un grado de mucositis oral 3 y 4.

## **METODOLOGÍA.**

El protocolo fue previamente aprobado por el Comité de Investigación (Registro de Cofepris: 22 CI 13 048 002 ) y Comité de Ética en Investigación ( Registro Conbioética-13-CEI-001-20210930) de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Se realizó un estudio descriptivo en pacientes pediátricos de Hospital del Niño DIF, Hidalgo con LLA diagnosticados en un periodo comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2022, ambos sexos ,de edades entre 1 a 19 años con protocolo SJTXV y BFM95 que concluyeron fase de consolidación.

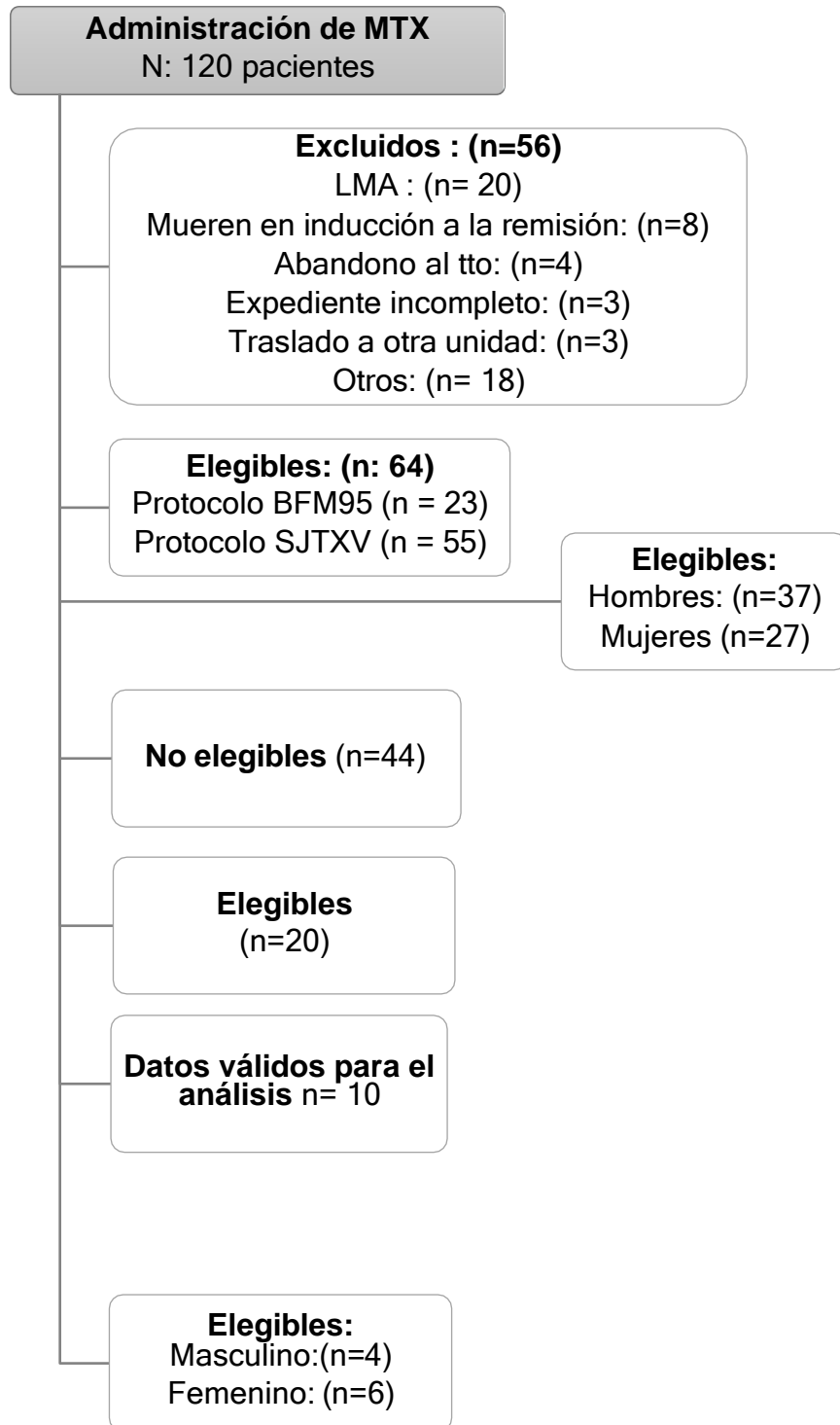
Se analizaron los expedientes de los pacientes oncológicos en programa de expediente clínico “Histoclin” todo en relación al cumplimiento de los criterios de inclusión, estratificando a los pacientes en dos grandes grupos, aquellos que desarrollaron mucositis y los que no desarrollaron mucositis, los que desarrollaron mucositis se clasificaron en grado 1,2,3 y 4, identificando de manera específica aquellos que tuvieron mucositis oral grado 3 y 4, todos contaban con medición sérica de niveles de MTX, los datos fueron integrados en la tabla excel en donde se recabaron las variables: edad, sexo, niveles de MTX y consolidación.

Se realizó un análisis de correlación y regresión para evaluar la existencia estadísticamente significativa entre los niveles séricos de MTX y la presencia de grado 3 y 4 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación.

## **DISEÑO DE ESTUDIO.**

Se llevó a cabo un estudio descriptivo.

## SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.



## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

1. Pacientes pediátricos oncológicos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
2. Edad entre 1 año a 19 años.
3. Ambos sexos.
4. En fase de consolidación concluida de protocolo BFM95 y SJTXV.
5. Con medición de niveles séricos de mtx y que desarrollaron mucositis oral grado 3 y 4.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

1. Pacientes pediátricos oncológicos, con presencia de mucositis oral y diagnóstico distinto a leucemia linfoblástica aguda.
2. Pacientes pediátricos con presencia de mucositis oral referidos de unidades médicas externas.
3. Pacientes pediátricos oncológicos, con mucositis oral en fase distinta a la consolidación.
4. Pacientes pediátricos oncológicos que no concluyeron fase de consolidación.
5. Pacientes pediátricos oncológicos con expediente incompleto.
6. Pacientes que fallecieron en inducción a la remisión.
7. Pacientes con abandono a tratamiento previo a iniciar consolidación.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

1. No aplica por ser estudios descriptivo.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se realiza tamaño de muestra por conveniencia.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.

Tabla 2. Definición operacional de variables.

Variable.	Definición conceptual y operacional.	Tipo de variable.	Unidad de medida o clasificación.
Mucositis oral	Lesión inflamatoria de la mucosa del tracto gastrointestinal <sup>(38)</sup>	Cualitativa Categorica Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Grado 0: Sin evidencias subjetivas y objetivas de mucositis.</li> <li>2. Grado 1: Dolor oral con o sin eritema, sin úlceras.</li> <li>3. Grado 2: Eritema y ulceración: puede tragar sólidos.</li> <li>4. Grado 3. Eritema y ulceración: no pueden tragar sólido</li> <li>5. Grado 4. Eritema y ulceración: no puede alimentarse.</li> </ol>



Niveles séricos de MTX	Niveles séricos de MTX tomados a la hora 42 <sup>(39)</sup>	Cuantitativa Numérica Discreta	1. Bajos: <1 mmol/L 2. Altos: >1 mmol/L
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. <sup>(40)</sup>	Cuantitativa Numérica Continua	1. De 1 año a 5 años 11 meses 2. De 6 años a 10 años 11 meses 3. De 11 años a 15 años 11 meses 4. De 16 años a 19 años
Sexo	Hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres. <sup>(41)</sup>	Cualitativa Categorica Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Consolidación	Es la erradicación de las células leucémicas residuales y disminuir la resistencia de drogas y evitar la recaída. <sup>(42)</sup>	Cualitativa Categorica Nominal	1. No desarrollo 2. Primera consolidación. 3. Segunda consolidación. 4. Tercera consolidación.

			Cuarta consolidación.
--	--	--	-----------------------

## **INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN.**

Se realizó una tabla en programa excel ( microsoft office 2019 ) en donde se especifican las variables a estudiar: sexo, edad, niveles de MTX séricos, valor de MTX mayor a 1 mmmol/L o menor a 1 mmol/ L y grado de mucositis oral.

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

Del tipo de investigación.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia De Investigación Para La Salud.  
Artículo 16.

En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación , identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Articulo 17.

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó el análisis correlacional, utilizando el programa estadístico SPSS.

Se describieron las variables de mucositis oral y niveles séricos de mtx de los pacientes oncologicos pediátricos que cumplan con los criterios de inclusión.

inicialmente se determinó la distribución de los datos con la prueba de normalidad con Kolmogorov para la variable cuantitativa continua; para la prueba de hipótesis, la inferencia estadística se realizó mediante la prueba de correlación o asociación entre dos variables, con la prueba Coeficiente de Correlación Producto-Momento de Pearson para variables para determinar si existe una relación lineal entre dos variables a nivel intervalar con un valor alfa <0.05.

## RESULTADOS.

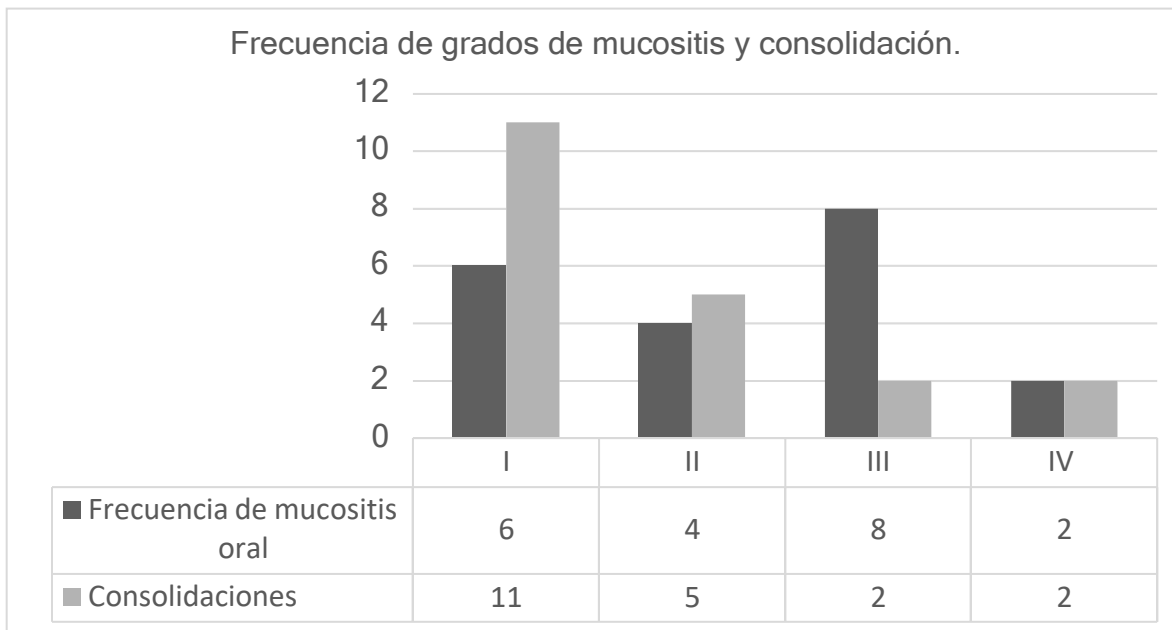
Se realizó un estudio descriptivo- correlacionar en pacientes pediátricos de Hospital del Niño DIF, Hidalgo con LLA diagnosticados en un periodo comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2022 de ambos sexos, edades entre 1 a 19 años con protocolo SJTXV y BFM95

Nuestra cohorte estuvo conformada por 64 pacientes (N) con LLA en fase de consolidación concluida (cada paciente recibió 4 infusiones de MTX a dosis altas) con intervalos de 15 días en cada administración. Se reporto un total de 27 mujeres (31%) y 37 hombres (42.5%)

### Sexo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femenino	27	31.0	42.2	42.2
	Masculino	37	42.5	57.8	100.0
	Total	64	73.6	100.0	
Perdidos	Sistema	23	26.4		
Tot		87	100.0		

**Tabla 3. Frecuencia de sexo de los pacientes con LLA que concluyeron fase de consolidación.**



**Tabla 4. Frecuencia de mucositis oral, clasificación y consolidación.**

Solo 20 pacientes con LLA que concluyeron infusiones de MTX en dosis altas, desarrollaron mucositis oral en sus grados variables.

1.000000

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	grado 0	246	96.1	96.1	96.1
	grado 3	8	3.1	3.1	99.2
	grado 4	2	.8	.8	100.0
	Total	256	100.0	100.0	

**Tabla 5. Frecuencia de mucositis oral grado 3 y 4.**

Solo 10 pacientes con LLA en fase de consolidación desarrollaron mucositis oral grado 3 y grado 4, representando un 3.9 % de los pacientes

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE METOTREXATO Y LA PRESENCIA DE MUCOSITIS ORAL GRADO 3 Y 4 EN PACIENTES CON LLA EN FASE DE CONSOLIDACIÓN.

		1.000000	1.000000
1.000000	Correlación de Pearson	1	-.042
	Sig. (bilateral)		.504
	N	256	256
1.000000	Correlación de Pearson	-.042	1
	Sig. (bilateral)	.504	
	N	256	256

**Tabla 6. Correlación de prueba de hipótesis.**

Para determinar la correlación entre las dos variables intervalares y que esta no sea debido al azar, entre el nivel alto de MTX mayor 1mmlo/L a la hora 42 de iniciado el Mtx y el grado de mucositis oral grado 3 y 4 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, la inferencia estadística se realizó mediante el coeficiente de correlación de producto-momento de Pearson, las dos variables se dicotomizaron con valores mutuamente excluyentes. Al analizar esta correlación entre estos dos grupos se observó que no presenta significancia con un valor de p 0.50, por lo que se rechaza la hipótesis nula; además esta relación es moderada e inversamente proporcional con relación al nivel de MTX mayor a 1 y sin el desarrollo de mucositis grave.

## **DISCUSIÓN.**

La mucositis oral es una complicación con mayor frecuencia observada en el área de Oncohematología de nuestro hospital, afectando a los pacientes pediátricos hasta tres veces más que los adultos. <sup>(43)</sup>

A través de la investigación de artículos, estudios sugieren que los niveles séricos más altos de mtx podrían estar asociados con una mayor incidencia o gravedad de la mucositis oral en pacientes con LLA, sin embargo, es importante destacar que la evidencia es limitada y que algunos estudios han dado resultados contradictorios.

En 2018 Tiwari et al. reportaron una incidencia de mucositis oral de hasta un 31% en sus grados 1, 2, 3 y 4, que coincide con nuestro estudio reportándose un 31 % de mucositis en los diferentes clasificación.

Vaishnavi et al. en 2018 reportaron una incidencia de mucositis grado 3 y 4 en un 34 % relacionadas con altos niveles de MTX, mientras que Johnson analizó que los niveles séricos de MTX más altos tenían una incidencia de desarrollo de mucositis grado 3 y 4, en comparación con Smith et al en donde se encontraron resultados contradictorios, no encontrando relación significativa de los niveles de MTX con la presencia de mucositis oral 3 y 4, algo similar a lo obtenido en nuestra investigación en donde la correlación de Person se reporto en -0.42. <sup>(44)</sup>

Por otra parte Cheng KK en 2011 mencionó que existen algunos otros factores de riesgo relacionados con grados más severos de mucositis oral ( grado 3 y 4 ) como son la desnutrición, la neutropenia severa y la deficiente realización de higiene oral >4 semanas, este último siendo el factor más importante, pero aún controversial coincidiendo algunos otros autores donde la presencia de neutropenia deteriora la capacidad de protección de la mucosa oral, con riesgo de desarrollar colonización microbiana, sin embargo estas relaciones no fueron estudiadas en nuestro estudio reflejando quizá que la mucositis oral es una complicación multifactorial y algunos otros factores como la dosis, el tipo de quimioterapia y la predisposición genética de cada uno de los pacientes es importante, en un futuro se podría considerar investigaciones para confirmar estos hallazgos. <sup>(45)</sup>

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.**

El monitoreo regular de los niveles de MTX y la evaluación clínica de la mucositis oral son aspectos importantes en la atención de pacientes pediátricos que reciben este medicamento.

Los resultados del estudio describe que podría no existir relación entre el nivel alto metotrexato para el desarrollo de mucositis oral grado 3 y 4, no hay la suficiente evidencia para recomendar o no el uso excesivo de ácido fólico; los resultados tendrán que tomarse con cautela, la cohorte fue pequeña, y podría haber sesgos de recolección de la información; se requiere de mayor investigación y asociación de otros factores que podrían estar relacionados, como son la tasa de filtración glomerular, el estado nutricional, o los niveles sericos de folatos en sangre periférica.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Siegel R, Miler K, Fuchs H, Jernal A. Cancer Statistics,2021. CA Cancer J Clin. 2021; 71 (1) : 7-33
2. Juárez López MLA, Solano- Silva MN, Fragoso-Ríos R, Murrieta- Pruneda F. Alteraciones bucodentales en niños con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento con quimioterapia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018; 56 (2): 132-5
3. García M, Meza E, Pérez C, Olvera D, García R, Castro D. Prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en niños en el Hospital Pediátrico de Sinaloa en el periodo 2017-2021. Revista de Medicina e Investigación UAEMéx.2023;11 (1): 13-21
4. Jiménez S, Hidalgo A, Ramírez J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74 (1):13-26.
5. Stephen P, Mullighan C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Eng J Med.2015; (373) : 1541-1552
6. Pui CH et al. St. Jude Children´s Research Hospital. Total Therapy study XV for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia. 2004.
7. , Pharm EE, Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl Med.2006; 354: 166-178
8. Atienza AL. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integral. 2016; XX (6): 380-389
9. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. Alpha Med Press. 2016; ( 21) : 1471-1482
10. Aumente D, Buelga DS, Lukas JC. Population pharmacokinetics of high- dose methotrexate in children with lymphoblastic leukemia. ClinPharmacokinetic. 2006; 45:1227-1238.
11. Metotrexato en vademecum. [Internet ].iqb.es. [Consultado el 2 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m035.htm>
12. Wideman BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. The Oncologist. 2006; (11): 694-703
13. Goicoechea García C. Farmacología del metotrexato. Reumatol Clin Suppl. 2016;11 (1) 3-7
14. Alarcon Payer C, Muñoz Cid CL, Claramunt Garcia R, Jimenez Morales A. Manejo de altas dosis de metotrexato en un caso de leucemia aguda linfoblástica. Rev. OFIL-ILAPHAR.2022;32 (4): 401-402.



15. Torregiani L, Soledad CY, De Zan M. Monitorización terapéutica de metotrexato en pacientes leucémicos mediante cromatografía líquida de alta resolución. Desarrollo, validación y aplicación clínica de método analítico. *Rev Lab Clí.* 2018; 11 (2) : 64-72
16. Igualada Quintanilla J, Romero Candel G, Tejeda Cifuentes F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Rev Clín Med Fam.* 2016; 9 (3): 156-166.
17. Metotrexato. [Internet]. Aeped.es. [Consultado el 5 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comité-medicamentos/pediamecum/metotrexato>.
18. Pabón A, Camacho S. La mucositis oral, una complicación frecuente en pacientes con tratamiento oncológico: Revisión de literatura. *Rev. Estomat.* 2012;20 (1) : 39-44
19. Ruiz G, Nervi B, Vargas A, Maiz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis. *Rev Med Chile* 2011; 139: 373-381.
20. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:277-84
21. Sideras K, Loprinzi C, Foote R. Oral complications. En Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, Mc Kenna WG, editors. *Clinical Oncology.* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Churchill Livingstone,an imprint of Elsevier Inc.;2008. 609-624
22. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;(109): 820-831.
23. Navarro P, Leiva C, Donoso F. Mucositis oral: actualización en el diagnóstico, prevención y tratamiento. *Int. J. Odontostomat.* 2021; 15 (1): 263-270
24. Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. *J Support Oncol.* 2006; 4 (1): 9-13
25. Cheng KKF. Association of plasma methotrexate, neutropenia, hepatic dysfunction, nausea/vomiting and oral mucositis in children with cancer.2006; *European Journal of Cancer.* 2008;17:306-311
26. Cheng KK, Lee V et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol.* 2011; 47 (3): 153-162
27. Otmani N, Alami R, Hessissen L, Motktari et al. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *International Journal of Paediatric dentistry.* 2011; 21: 210-216
28. Xiao L, Zhongguo S, Fanbo J, Wen X, et al. Identifying risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Management and Research* 2019; 11 : 6265-6274

29. Leucovorina en Vademecum . [Internet ] [Consultado el 21 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.igb.es/cbasicas/farma/farma04/I044.htm>
30. Alarcon Payer C, Muñoz Cid CL, Claramunt Garcia R, Jimenez Morales A. Manejo de altas dosis de metotrexato en un caso de leucemia aguda linfoblástica. Rev. OFIL-ILAPHAR.2022;32 (4): 401-402.
31. Maiguma T, Hayashi Y, Ueshima S, et al. Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008;46 (11): 584-590
32. Parazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: Clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. Semin Nephrol. 2010;30: 570-581
33. Suzuki K, Doki K , Homma M et al. Coadministration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. Br J Clin Pharmacol. 2009; 67 (1) : 44-49
34. Ávila C, Purizaca J, Félix G. Impacto de un protocolo de prevención y atención de mucositis oral en pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico. Gaceta Mexicana de Oncología. 2017;16 (2): 100-106.
35. Cánceres infantiles [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2015 [Consultado 2 de septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil>
36. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics,2021. CA Cancer J. Clin [Internet]. 2021;71 (1) : 7-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21654>
37. Juárez-López MLA, Solano- Silva MN, Fragoso-Ríos R, Murrieta- Pruneda F. Alteraciones bucodentales en niños con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento con quimioterapia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018; 56 (2): 132-5
38. Jiménez-Morales S, Hidalgo- Miranda A, Ramírez – Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74 (1):13-26.
39. Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. Ine. es. [Citado el 1 de octubre de 2023] Disponible en: <http://www.ine.es/DEFIne/es/concepto.htm>
40. Rae. es [Citado el 1 de octubre de 2023]. Disponibl en <https://dle.rae.es/edad>
41. García Melendez IM, Meza Medina EA, Pérez Cabada C, Olvera Vallejo DF, García Meléndez RE, Castro Medina DM. Prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en niños en el Hospital Pediátrico de Sinaloa en el periodo 2017-2021. Revista de Medicina e Investigación UAEMéx.2023;11 (1): 13-21

42. Org.ar [citado 2 de septiembre de 2023]. Disponible en:  
<http://sah.org.ar/docs/83-116.2A>.  
SAH.GUIA2012\_LeucemiaLinfoblasticaAf.pdf
43. Orgega Aramburu JJ. En torno a los factores pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda del niño. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65 (3) 195-97.
44. Fuskevåg O-M, Kristiansen C, Lindal S et al. Leucovorin and maximum tolerated dose toxicity of methotrexate administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1003-1009.
45. Cheng KK, Lee V et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol*. 2011; 47 (3): 153-162

## ANEXO 1 NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.



HNDIF-CEI-OF. Of. 1038/VII/2023

Pachuca de Soto, Hgo., a 14 de julio de 2023.

M.R. Karen Stephania Castro Andrade.  
Responsable de Proyecto de Investigación  
**PRESENTE**

### Número de registro Protocolo de Investigación.


Por medio de la presente, le informo que se ha revisado su documentación relativa a la presentación del Caso Clínico con número de solicitud **CICEICB-2023-04-02** y titulado **"MUCOSITIS ORAL COMO TOXICIDAD AGUDA ASOCIADA A LA ADMINISTRACIÓN DE ALTAS DOSIS DE METOTREXATE EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO"**, de acuerdo con lo establecido en la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y en el Manual de funcionamiento de los Comités de Investigación, Ética e Investigación y Bioseguridad, encontrando que su caso clínico cumple con los requisitos solicitados; por lo tanto, se aprueba su difusión otorgando el número de registro:


### **CICEICB-EP-2023-06**

Se solicita que, a partir de la fecha, indique este número en todos los documentos de difusión científica derivados de esta investigación y al finalizar el proyecto, deberá notificar vía oficio la terminación del mismo a los comités de Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo. Finalmente, se le invita que realice las actividades de investigación en el Hospital de acuerdo con las buenas prácticas Clínicas y a los preceptos de la ética, metodología científica y bioseguridad apegados a la normatividad.

Este documento tiene vigencia hasta el 31 de diciembre de 2024.

**ATENTAMENTE**

  
Dr. Rubén Genaro Hurtado del Ángel  
Director del Hospital de Niño DIF Hidalgo  
Presidente del comité de Investigación  
22 CI 13 048 002

  
Dr. José Roberto Pioquinto Mendoza  
Jefe de Investigación  
Presidente del Comité de Ética en  
Investigación  
CONBIOÉTICA-13-CEI-001-20210930

C.c.p. Expediente CICEICB  
AJHG/JRPM/gfg

Bvd. Felipe Ángeles Km 84.5, Venta Prieta, 42083  
Pachuca de Soto, Hgo. Tel. 01 (771) 717 9580

## ANEXO 2. ASIGNACIÓN DE ASESORA METODOLÓGICA.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
Instituto de Ciencias de la Salud  
Área Académica de Medicina

7 de diciembre del 2021  
ICSa/AAMPO/710/2021  
Asunto: Invitación

**M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARIA TERESA SOSA LOZADA  
PRESENTE**

Conociendo su alto desempeño profesional y su compromiso con la docencia e investigación, le invitamos a fungir como **ASESORA METODOLÓGICA** del proyecto Terminal del (la) **M.R. CASTRO ANDRADE KAREN STEPHANIA** residente de la Especialidad de **Pediatría Médica**, con sede en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, correspondiente al periodo 2021-2024.

El tema de estudio versa sobre **"Correlación clínica de la hipertrigliceridemia con el porcentaje de masa grasa muscular en pacientes con obesidad que acuden a Consulta"**.

De los avances y cumplimiento del proyecto le solicitamos atentamente se nos notifique para su control.

Hacemos mención que el desarrollo del proyecto deberá realizarse durante el penúltimo año de especialidad y concluirse en el último, con el fin de que el proceso de titulación se culmine en tiempo y forma.

Para cualquier información adicional, quedamos a sus órdenes.

Datos de contacto:

**Residente: M.R. CASTRO ANDRADE KAREN STEPHANIA** Datos de contacto:  
Email [stephaniacast94@outlook.com](mailto:stephaniacast94@outlook.com)

**Asesor (a) Universitario (a): M.C. ESP. Y SUB ESP. MARIA TERESA SOSA LOZADA** Email: [teresosa2002@yahoo.com](mailto:teresosa2002@yahoo.com)

Asimismo, se les informa a los Médicos Residentes que deberán de presentarse con su Asesor (a) Metodológico (a), en caso de no localizarlos o tener problema por ambas partes, deberán de notificarlo inmediatamente por escrito con sus respectivas evidencias con la **M.C. ESP. Y ESP. MARIA TERESA SOSA LOZADA, COORDINADORA DE POSGRADO**, con horario de lunes a viernes 8:00 a 16:00 hrs. al correo institucional [posgradomedicina@uaeh.edu.mx](mailto:posgradomedicina@uaeh.edu.mx)

Cabe señalar, que al concluir es responsabilidad del Médico Residente entregar a su asesor (a) metodológico (a) un ejemplar de su Proyecto Terminal.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarles un cordial saludo.

Atentamente  
"Amor, Orden y Progreso"

**M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA**  
JEFE DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA  
CHAIR OF THE DEPARTMENT OF MEDICINE

LCRQ/MTSL/



Circuito ex Hacienda de Concepción s/n. Carretera  
Fachana Aménbar - San Agustín Tlaxiaco, Hidalgo  
México C.P. 42180  
Teléfono: 52 521 2112014 ext. 4378  
[medicina@uaeh.edu.mx](mailto:medicina@uaeh.edu.mx)



## ANEXO 3. PERMISOS DE COPYRIGHT

6/10/23, 12:44

RightsLink Printable License

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

### STANDARD TERMS AND CONDITIONS FOR REPRODUCTION OF MATERIAL FROM AN OXFORD UNIVERSITY PRESS JOURNAL

1. Use of the material is restricted to the type of use specified in your order details.
2. This permission covers the use of the material in the **English** language in the following territory: *world*. If you have requested additional permission to translate this material, the terms and conditions of this reuse will be set out in clause 12.
3. This permission is limited to the particular use authorized in (1) above and does not allow you to sanction its use elsewhere in any other format other than specified above, nor does it apply to quotations, images, artistic works etc that have been reproduced from other sources which may be part of the material to be used.
4. No alteration, omission or addition is made to the material without our written consent. Permission **must** be re-cleared with Oxford University Press if/when you decide to reprint.
5. The following credit line appears wherever the material is used: author, title, journal, year, volume, issue number, pagination, by permission of Oxford University Press or the sponsoring society if the journal is a society journal. Where a journal is being published on behalf of a learned society, the details of that society **must** be included in the credit line.
6. For the reproduction of a full article from an Oxford University Press journal for whatever purpose, the corresponding author of the material concerned should be informed of the proposed use. Contact details for the corresponding authors of all Oxford University Press journal contact can be found alongside either the abstract or full text of the article concerned, accessible from [www.oxfordjournals.org](http://www.oxfordjournals.org) Should there be a problem clearing these rights, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)
7. If the credit line or acknowledgement in our publication indicates that any of the figures, images or photos was reproduced, drawn or modified from an earlier source it will be necessary for you to clear this permission with the original publisher as well. If this permission has not been obtained, please note that this material cannot be included in your publication/photocopies.
8. While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by Oxford University Press or by Copyright Clearance Center (CCC)) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and Oxford University Press reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

<https://s100.copyright.com/CustomAdmin/PLF.jsp?ref=d948679e-de89-4e93-8e54-3c8b734f6dac>

3/4

9. This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned or transferred by you to any other person without Oxford University Press's written permission.

10. Oxford University Press reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

11. You hereby indemnify and agree to hold harmless Oxford University Press and CCC, and their respective officers, directors, employs and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

12. Unless otherwise specified, inclusion under a Creative Commons license or any other Open Access license allowing onward reuse is prohibited.

13. Where permission to translate has been agreed, the credit line and any copyright/disclaimer notices provided by OUP shall be included on the same page as the Material, translated into the language of the new work, except for trademark names:

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the <Society Name>. Translation Disclaimer: OUP and the <Society Name> are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Licensee is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

14. Other Terms and Conditions:

v1.5

Questions? [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com).

---

---

## ANEXO 4. PERMISOS DE COPYRIGHT

6/10/23, 12:44

RightsLink Printable License

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

### STANDARD TERMS AND CONDITIONS FOR REPRODUCTION OF MATERIAL FROM AN OXFORD UNIVERSITY PRESS JOURNAL

1. Use of the material is restricted to the type of use specified in your order details.
2. This permission covers the use of the material in the **English** language in the following territory: *world*. If you have requested additional permission to translate this material, the terms and conditions of this reuse will be set out in clause 12.
3. This permission is limited to the particular use authorized in (1) above and does not allow you to sanction its use elsewhere in any other format other than specified above, nor does it apply to quotations, images, artistic works etc that have been reproduced from other sources which may be part of the material to be used.
4. No alteration, omission or addition is made to the material without our written consent. Permission **must** be re-cleared with Oxford University Press if/when you decide to reprint.
5. The following credit line appears wherever the material is used: author, title, journal, year, volume, issue number, pagination, by permission of Oxford University Press or the sponsoring society if the journal is a society journal. Where a journal is being published on behalf of a learned society, the details of that society **must** be included in the credit line.
6. For the reproduction of a full article from an Oxford University Press journal for whatever purpose, the corresponding author of the material concerned should be informed of the proposed use. Contact details for the corresponding authors of all Oxford University Press journal contact can be found alongside either the abstract or full text of the article concerned, accessible from [www.oxfordjournals.org](http://www.oxfordjournals.org) Should there be a problem clearing these rights, please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)
7. If the credit line or acknowledgement in our publication indicates that any of the figures, images or photos was reproduced, drawn or modified from an earlier source it will be necessary for you to clear this permission with the original publisher as well. If this permission has not been obtained, please note that this material cannot be included in your publication/photocopies.
8. While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by Oxford University Press or by Copyright Clearance Center (CCC)) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and Oxford University Press reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

<https://s100.copyright.com/CustomerAdmin/PLF.jsp?ref=d948679e-de89-4e93-8e54-3c8b734f6dac>



9. This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned or transferred by you to any other person without Oxford University Press's written permission.

10. Oxford University Press reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

11. You hereby indemnify and agree to hold harmless Oxford University Press and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

12. Unless otherwise specified, inclusion under a Creative Commons license or any other Open Access license allowing onward reuse is prohibited.

13. Where permission to translate has been agreed, the credit line and any copyright/disclaimer notices provided by OUP shall be included on the same page as the Material, translated into the language of the new work, except for trademark names:

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the <Society Name>. Translation Disclaimer: OUP and the <Society Name> are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Licensee is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

14. Other Terms and Conditions:

v1.5

**Questions? [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com).**