



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**IMPACTO DEL USO DE ZINC EN LA PREVENCIÓN DE MUCOSITIS OROFARÍNGEA EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS CLÍNICAS

PRESENTA:

BIANCA ANAHÍ CRISTINO SICAIROS

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. MARTA MARGARITA ZAPATA TARRÉS

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Dedicatoria

Para lxs niñxs y sus padres.

Cualquier esfuerzo es necesario, pero nunca será suficiente para mejorar la salud de las infancias y sobre todo de aquellxs que enfrentan la batalla contra el cáncer infantil.

“Un niño siempre puede enseñar tres cosas a un adulto: a ponerse contento sin motivo, a estar siempre ocupado con algo y a saber exigir con todas sus fuerzas aquello que desea.”

Paulo Coelho

## Agradecimientos

Al Dr. Luis Enrique Juárez Villegas, jefe del Departamento de Hemato Oncología del Hospital Infantil de México. Por su apoyo y colaboración en la realización de este estudio.

A la Dra. Rosaura Gutiérrez Vargas por transmitirme la importancia de la investigación de las complicaciones bucales y el cáncer infantil.

# ÍNDICE GENERAL

Resumen	1
Introducción	3
Marco teórico	4
Leucemia linfoblástica aguda	4
Complicaciones bucales de la quimioterapia	5
Mucositis	7
Zinc	8
Zinc y mucositis	
Planteamiento del problema	14
Justificación	14
Objetivo	15
Objetivos específicos	15
Hipótesis	15
Material y métodos	15
Población de estudio	16
Criterios de selección	16
Variables	17
Diseño del estudio	20
Plan de análisis estadístico	20
Metodología	22
Consideraciones Éticas	29
Material y métodos	30
Resultados	33
Discusión	38
Conclusión	40
Referencias	42
Anexos	45

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Protocolos de quimioterapia en leucemias	6
Tabla 2. Dosis recomendadas e intervalos de administración de zinc	9
Tabla 3. Estudios que han evaluado la efectividad del zinc para la prevención de mucositis orofaríngea	13
Tabla 4. Definición de las variables	17
Tabla 5. Características demográficas de los 19 niños con LAL del INP y el HIM (2019-2020) al inicio de la intervención	35
Tabla 6. Características clínicas de los 19 niños con LAL del INP y el HIM (2019-2020) durante el seguimiento	36
Tabla 7. Correlación entre el inicio y la gravedad de MO	36
Tabla 8. Comparación de la gravedad de mucositis en el tiempo entre los grupos	37
Tabla 9. Comparación del dolor en los 19 pacientes durante el seguimiento	37
Tabla 10. Implicación clínica de la intervención	38
Flujograma 1. Diseño del estudio	26
Flujograma 2. Inclusión y seguimiento de los participantes en el estudio	34

## RESUMEN

**Introducción:** La mucositis orofaríngea (MO) es una complicación secundaria de la quimio/radioterapia, la cual produce dolor, disfagia y predisposición a infecciones, siendo un motivo frecuente de internamiento que puede repercutir en el pronóstico de los pacientes oncológicos. Se han estudiado diversas intervenciones para la prevención de MO, entre ellas el uso de zinc, el cual es un micronutriente que participa en diversas funciones celulares y en la reparación de heridas, a la vez que ha mostrado una reducción en la incidencia y gravedad de MO, por lo que el propósito del presente estudio fue evaluar el impacto del uso de zinc en la prevención de MO en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica (LAL) en quimioterapia, comparándolo con el uso de placebo. **Objetivo:** Evaluar el impacto del uso de zinc en la, incidencia y gravedad de mucositis orofaríngea en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia (fase de inducción y consolidación) durante el periodo de 2019 a 2020. **Metodología:** Ensayo clínico aleatorizado doble ciego conducido en pacientes pediátricos con LAL de reciente diagnóstico o en recaída. Los participantes fueron aleatorizados para designarlos en el grupo control (Grupo 1 placebo) o en el grupo de intervención (Grupo 2 zinc). La intervención fue administrada vía oral en tabletas de 50-100 mg/día (manitol/sulfato de zinc), desde el día 1 de quimioterapia hasta el término de la fase de consolidación (56 días). Para la medición de MO se utilizó la escala de mucositis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los tiempos de observación correspondieron a los días 1, 7, 14, 21 y 28 de cada fase de quimioterapia. Los pacientes de ambos grupos que cursaron con MO recibieron el mismo tratamiento (colutorio con Gelclair®) y fueron seguidos diariamente hasta la curación, para determinar los días de recuperación. **Análisis estadístico:** La prueba exacta de Fisher se utilizó para comparar los valores medios de los datos entre los grupos de placebo y zinc. Para comparar los grupos con respecto al inicio y el grado de MO se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, mientras que la prueba de Friedman se usó para comparar la gravedad de mucositis en el tiempo. La  $p < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativa. **Resultados:** El estudio incluyó a 21 pacientes, de los cuales 19 completaron el seguimiento, la mediana de edad fue de 11 años. De estos, 63% fueron hombres, 18 de los pacientes cursaron con LAL B (5 con recaída) y sólo 1 con LAL T. En la comparación basal, los grupos no mostraron diferencias significativas por sexo, edad, riesgo de LAL, neutropenia, protocolo de quimioterapia o higiene bucal. Durante el seguimiento, se observó una mayor incidencia de MO (80 % vs 33 %,  $p = 0.055$ ) y un mayor número de días con MO ( $p = 0.41$ ) en el grupo control comparado con el grupo experimental, aunque únicamente la segunda fue estadísticamente significativa. En el

análisis entre el grupo zinc y placebo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el inicio ( $p = 0.041$ ) y la gravedad de la MO ( $p = 0.048$ ). También se observó una diferencia significativa en la gravedad de la MO entre los grupos en el día 7 de la fase de consolidación ( $p = 0.023$ ). Finalmente, se calcularon las medidas de asociación y de impacto, obteniendo un RR de 0.41 y una RRR del 58%; sin embargo, no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.054$ ).

**Conclusión:** Este estudio, diseñado para evaluar el efecto del zinc sobre la MO inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos con LAL, mostró diferencias en la gravedad duración e inicio de la MO; además, a partir del presente ensayo clínico se puede establecer de forma segura el empleo de una dosis de 50- 100 mg/día de sulfato de zinc en pacientes pediátricos.

**Palabras clave:** mucositis orofaríngea, leucemia aguda linfoblástica, sulfato de zinc, pacientes pediátricos.

## INTRODUCCIÓN

Las leucemias son el cáncer hematológico más frecuente en la infancia y su fisiopatología es secundaria a la proliferación de leucocitos anormales en la médula ósea. El tratamiento se basa principalmente en la administración de quimioterapia por vía intravenosa, oral, intratecal e intramuscular. Estos tratamientos tienen como efecto adverso la disminución de la reproducción celular a varios niveles incluida la mucosa bucal lo cual se traduce en complicaciones como la mucositis orofaríngea (MO).

La MO inducida por quimioterapia ocurre con mayor frecuencia en el décimo día después del inicio de quimioterapia y puede persistir hasta por tres semanas. Consta de cuatro fases: inflamación, vasculitis, ulceración y curación. En la fase ulcerativa pueden presentarse algunas complicaciones como dolor, disfagia, dificultad para comer, deglutir y hablar; por lo que los pacientes pueden requerir analgésicos y apoyo nutricional. Otras complicaciones de la MO son la suspensión del tratamiento oncológico, pérdida de peso, entre otros, teniendo un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de la alta incidencia y las complicaciones graves de la MO, actualmente no existen intervenciones preventivas y de tratamiento efectivas. Algunas alternativas de tratamiento de la MO incluyen fármacos como amifostina, palifermin, bencidamina y pentoxifilina; terapia con láser de bajo nivel, así como productos orgánicos como el zinc. Sin embargo, los efectos de estas intervenciones no han sido completamente confirmados.

Diversas investigaciones han respaldado el uso de sulfato de zinc para la prevención de mucositis. El zinc es necesario para múltiples actividades celulares, ya que actúa como un estabilizador de la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN) y ribosoma. También es un factor importante para la cicatrización de heridas y es un componente traza necesario para mejorar el sistema inmunológico. Sin embargo, aún no está claro el papel del zinc en la prevención de la MO. Algunos ensayos clínicos en pacientes pediátricos con cáncer encontraron que la gravedad de la MO inducida por quimioterapia y el dolor relacionado, se redujeron significativamente en el grupo que recibió sulfato de zinc. Además, observaron que los pacientes que habían recibido sulfato de zinc se recuperaron más rápido un mes después de recibir radioterapia. Sin embargo; otros estudios han informado que el sulfato de zinc no fue efectivo para reducir incidencia y la gravedad de MO.

Considerando que un número limitado de los estudios se han centrado en pacientes pediátricos con LAL y que la MO tiene diversas complicaciones que impactan en la calidad



de vida; así como la potencial efectividad del sulfato de zinc. Este estudio tiene como objetivo evaluar el efecto del sulfato de zinc en la incidencia y gravedad de MO en pacientes con LAL en tratamiento con quimioterapia.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Leucemia aguda linfoblástica**

Las leucemias constituyen un grupo heterogéneo de procesos neoproliferativos que se caracterizan por una expansión clonal de células precursoras hematopoyéticas transformadas (blastos), los cuales infiltran la médula ósea e invaden sangre periférica y otros órganos<sup>(1)</sup>. Las leucemias se clasifican principalmente según su duración en agudas o crónicas y de acuerdo al tipo de célula afectada en mieloide, linfoide o monocítica<sup>(2)</sup>. Las leucemias agudas (LA) son las neoplasias más frecuentes de la niñez, derivan de células inmaduras y constituyen aproximadamente el 33% de las enfermedades pediátricas malignas<sup>(1)</sup>.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) representa 75% de todos los casos, siendo más frecuente entre los 2 y 5 años de edad<sup>(1)</sup>. La incidencia mundial de todos los tipos de LAL va de 2.0 a 3.5 casos por cada 100 000 habitantes por año, mientras que en México se estiman 6/100 000 habitantes por año<sup>(3)</sup>; por lo que se considera que México, es uno de los países con una alta incidencia y tasa de mortalidad en LAL<sup>(4)</sup>. La relación de leucemia linfoide/mieloide es de 6:1<sup>(5)</sup>. En un estudio realizado sobre la frecuencia de leucemias agudas infantiles en la Ciudad de México, se encontró que el Instituto Nacional de Pediatría presentó el 27.6% de todos los casos, seguido del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el 20.2%<sup>(6)</sup>.

El tratamiento de la LAL se basa en la poliquimioterapia que es la combinación de fármacos antineoplásicos que buscan controlar el crecimiento y replicación celular, así como destruir a las células neoplásicas en diferentes fases del ciclo celular. En general, la quimioterapia en los pacientes con LAL consta de tres fases: Inducción, consolidación y mantenimiento, durante las cuales se incorpora la profilaxis del sistema nervioso central, con quimioterapia intratecal o altas dosis de quimioterapia<sup>(7)</sup>. La inducción tiene como objetivo erradicar más del 99% de las células leucémicas, restaurar la hematopoyesis normal y la condición física del paciente. Esta fase del tratamiento incluye la administración de glucocorticoides, siendo la dexametasona la más utilizada por tener mejor penetración al sistema nervioso central,

asociada a vincristina, L-asparaginasa y un antracíclico. Con la inducción, usualmente más del 90% de los pacientes alcanzan remisión completa. La fase de consolidación mejora la remisión alcanzada por la inducción; comúnmente los regímenes incluyen altas dosis de metotrexate asociado a 6–mercaptopurina. La fase de mantenimiento tiene como objetivo preservar la remisión ya alcanzada. La mayoría de los regímenes contempla la combinación de metotrexate semanal con 6–mercaptopurina diaria. La duración total del tratamiento es de 2 años a 2 años y seis meses<sup>(8)</sup>.

Los protocolos quimioterapéuticos son el resultado de la colaboración de distintos grupos de estudio. En 2015 Pui *et al.*, realizaron una revisión de la literatura para analizar el impacto de los estudios de colaboración sobre los avances en la biología y el tratamiento de la LAL en niños y adolescentes, encontrando una tasa de supervivencia global a los 5 años del 82 a 93.5% dependiendo del riesgo de la enfermedad<sup>(9)</sup>. Sin embargo, la proporción sustancial de los sobrevivientes se enfrentan a complicaciones a largo plazo; por lo que actualmente el desarrollo de nuevos protocolos busca la optimización en el uso de los agentes antileucémicos existentes, mediante la evaluación de la farmacogenética de las células normales del huésped para evitar el tratamiento insuficiente o excesivo<sup>(10)</sup>. (Tabla 1).

### **Complicaciones bucales secundarias a quimioterapia**

La falta de selectividad de los fármacos antineoplásicos produce efectos tóxicos en las células normales, sobre todo en aquellas con elevada tasa de replicación, como son las células de la capa basal de los epitelios, en las cuales se ve alterada su capacidad de renovación dando lugar a diversas complicaciones. Es por ello que en los pacientes con neoplasias hematológicas como la LAL, se pueden presentar lesiones en la cavidad bucal secundarias al daño directo del epitelio de revestimiento por la quimioterapia<sup>(6)</sup>.

Las complicaciones bucales más frecuentes que se han reportado en los pacientes pediátricos bajo quimioterapia son mucositis orofaríngea (MO), xerostomía, caries y gingivitis, seguidas de las infecciones oportunistas, las cuales se presentan hasta en el 30% de los casos; siendo más frecuentes las de origen fúngico, aunque también pueden ser de origen bacteriano o viral (candidiasis, herpes labial, estomatitis aftosa y queilitis angular). En la población mexicana, el estudio de Castellanos *et al.*, sobre lesiones bucales en niños con leucemia aguda linfoblástica del Instituto Nacional de Pediatría, encontró que durante las primeras 8 semanas de inicio de la quimioterapia el 71% de los niños desarrolló alguna lesión bucal siendo la más frecuente la MO (65%); la cual en grados severos (3 o 4) se asociaba a neutropenia y desnutrición<sup>(6)</sup>.

Tabla 1. Características de los pacientes y resultados del tratamiento a partir de ensayos clínicos seleccionados

Tabla 1. Protocolos de quimioterapia en leucemias. Tasa acumulada de 5 años

Grupo de estudio	Años de estudio	No. de Pacientes	Rango de edad (años)	Célula T LAL (%)	CNS aislado Recaída (% (±SE)	EFS de 5 años (% ±SE)	Supervivencia general (% ±SE)	Referencia
AIEOP-95	1995-2000	1,743	0-18	11	1.2 ±0.3	75.9 ± 1.0	85.5 ± 0.8	Conter <i>et al.</i>
BFM-95	1995-1999	2,169	0-18	13	1.8 ± 0.3	79.6 ± 0.9	87.0 ± 0.7	Mörcke <i>et al.</i>
CoALL-97	1997-2003	667	1-18	14	4.0 ± 0.8	76.7 ± 1.7	85.4 ± 1.4	Escherich <i>et al.</i>
COG	2000-2005	7,153	0-21	7	NA	NA	90.4 ± 0.5	Hunger <i>et al.</i>
DCOG-9	1997-2004	859	1-18	11	2.6 ± 0.6	80.6 ± 1.4	86.4 ± 1.2	Veerman <i>et al.</i>
DFCI 00-01	2000-2004	492	1-18	11	NA	80.0 ± 2	91 ± 1	Vrooman <i>et al.</i>
EORTC-CLG	1998-2008	1,947	1-18	15.2	1.7 ± 0.3	82.7 ± 0.9	89.7 ± 0.7	Domenech <i>et al.</i>
IC-BFM 2002	2002-2007	5,060	1-18	13.3	1.9 ± 0.1	74 ± 1	82 ± 1	Stary <i>et al.</i>
JCCLSG ALL 2000	2000-2004	305	1-15	9.8	0.9 ± 0.1	79.7 ± 2.4	89.2 ± 1.8	Yamaji <i>et al.</i>
Ma-Spore ALL 2003	2002-2011	556	0-18	8.8	1.4	80.6 ± 3.5	89.2 ± 2.7	Yeoh <i>et al.</i>
MRC UK ALL 2003	2003-2011	3,126	1-25	12	1.9 ± 0.6	87.3 ± 1.4	91.6 ± 1.2	Vora <i>et al.</i>
NOPHO-2000	2002-2007	1,023	1-15	11	2.7 ± 0.6	79.4 ± 1.5	89.1 ± 1.1	Schmiegelow <i>et al.</i>
SJCRH XV	2000-2007	498	1-18	15	2.7 ± 0.8	87.3 ± 2.9	93.5 ± 1.9	Pui <i>et al.</i>
TPOG	1999-2010	152	0-18	7.2	1.4 ± 1.0	84.2 ± 3.0	90.2 ± 2.4	Liu <i>et al.</i>

Abreviaturas: AIEOP, Associazione Italiana di Ematologia Pediatrica; LLA, leucemia linfoblástica aguda; BFM, Berlín-Frankfurt-Münster; CoALL, cooperativa ALL (grupo de estudio); COG, Grupo de Oncología Infantil; DCOG, Grupo Holandés de Oncología Infantil; DFCI, Instituto de Cáncer Dana-Farber (consorcio); EFS, supervivencia libre de eventos; EORTC-CLG, Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Grupo de Leucemia Infantil con Cáncer; IC-BFM, BFM Intercontinental; JCCLSG, Grupo de estudio de cáncer y leucemia en niños japoneses; Ma-Spore, Malasia-Singapur; MRC UKALL, Medical Research Council Reino Unido Leucemia linfoblástica aguda; NA, no disponible; NOPHO, Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátrica; SJCRH, St Jude Children 's Research Hospital; TPOG, grupo de oncología pediátrica de Taiwán.

Modificado de Pui *et al.*<sup>(9)</sup>

## **Mucositis orofaríngea**

La mucositis orofaríngea (MO) es una lesión de la mucosa bucal y orofaríngea que aparece como resultado de los cambios inflamatorios en las células epiteliales y subepiteliales causados por los efectos citotóxicos de la quimio o radioterapia<sup>(13)</sup>.

La MO consta de cuatro fases: 1) inflamación inicial, 2) rotura vascular y epitelial 3) ulcerosa/ bacteriológica y 4) curación<sup>(7)</sup>. Comienza de 3 a 10 días después del inicio de la quimioterapia y puede persistir durante 3 semanas. Alcanza su pico máximo alrededor de 7 a 14 días y posteriormente se resuelve lentamente a menos que se complique por alguna infección; mientras que, una mejor resolución se ha asociado a la recuperación de neutrófilos<sup>(14-16)</sup>.

La MO se presenta en cualquier edad; sin embargo, se ha observado que la prevalencia es mayor en pacientes pediátricos que en adultos, lo cual puede ser explicado por la mayor tasa de replicación celular durante la niñez. Se estima que del 52 al 80% de los niños sometidos a quimioterapia experimentará algún grado de MO, lo cual varía de acuerdo con el tipo de cáncer y tratamiento antineoplásico. En general, los niños con neoplasias hematológicas presentan con más frecuencia MO que aquellos con tumores sólidos<sup>(16)</sup>.

Los agentes quimioterapéuticos usados para el tratamiento de cáncer no son igualmente estomatotóxicos<sup>(17)</sup>. La extensión del daño depende de la droga utilizada, la duración del tratamiento, la dosis y la vía de administración; por lo que la infusión en bolo, administración prolongada o repetida, comparada con dosis bajas de quimioterapia se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar MO. Drogas que afectan la síntesis de ADN, como los antimetabolitos (metotrexato, 5-fluorouracilo) y análogos de purina (citarabina), han demostrado que causan MO desde el 40-60%. Etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorrubicina, docetaxel y paclitaxel también se han relacionado<sup>(15)</sup>.

En la fase ulcerativa de la MO se presentan complicaciones como dolor, dificultad para comer, deglutir y hablar, las cuales pueden requerir el empleo de analgésicos y soporte nutricional<sup>(14)</sup>. Los grados más severos se relacionan con complicaciones como: deterioro en la calidad de vida, aumento en la duración y costo de la estancia hospitalaria, disminución de la tasa de supervivencia de los pacientes por retraso en el tratamiento o reducción de la dosis de quimioterapia, así como una mayor incidencia de infecciones secundarias pudiendo llegar incluso a sepsis y muerte<sup>(18)</sup>.

La atención dental en los pacientes pediátricos con cáncer es fundamental, se requieren medidas preventivas y acciones de intervención específicas para mejorar las condiciones bucales que favorezcan una buena nutrición y disminuyan el riesgo de infecciones<sup>(18)</sup>.

Investigaciones recientes han encontrado que la MO es el resultado de un proceso complejo que comienza en el endotelio submucoso y los fibroblastos, con influencia de las citoquinas locales y no sólo el daño directo de células epiteliales. Así, mediante una mejor comprensión de la vía intracelular común del endotelio, la apoptosis celular y las interacciones entre las vías apoptóticas e inflamatorias se han desarrollado nuevas intervenciones, que si bien algunos se han usado en la población pediátrica, ninguno ha sido aceptado como el tratamiento de elección<sup>(16)</sup>.

Existen diversos tratamientos para la MO incluidos medicamentos como amifostina, palifermina, bencidamina, pentoxifilina, terapia láser de baja intensidad y varios productos orgánicos como el zinc; sin embargo, los efectos de estas intervenciones no han sido completamente confirmados<sup>(14)</sup>.

## **Zinc**

El zinc es un mineral natural y un micronutriente vital en los seres humanos que se requiere para la función de más de 200 metaloenzimas, incluyendo a la fosfatasa alcalina y la anhidrasa carbónica. Desempeña también un papel crítico en la regulación de ADN y la síntesis del ARN (a través de la interacción con proteínas de unión de ADN), en las interacciones del complejo hormona-receptor y en el sistema de segundo mensajero de transducción de señales celulares<sup>(19)</sup>.

## **Indicaciones terapéuticas del zinc**

Diversos estudios han demostrado los beneficios de la suplementación de zinc sobre infecciones en las poblaciones humanas, tales como la reducción en la incidencia y duración de diarreas agudas y crónicas, la disminución de infecciones del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños pequeños, así como la las infecciones urinarias<sup>(22)</sup>.

El uso de zinc en los niños, se ha estudiado principalmente para el tratamiento de diarrea, ya que se ha encontrado que el consumo de 10 a 20 mg de zinc al día, durante e inmediatamente después de un episodio de diarrea aguda disminuye su duración y gravedad, así como la incidencia de la diarrea en los dos o tres meses siguientes<sup>(23)</sup>.

Los requerimientos diarios de zinc, así como algunas indicaciones terapéuticas se muestran la Tabla 2.

<b>Tabla 2. Dosis recomendadas e intervalos de administración de zinc elemental<sup>(20, 21)</sup></b>	
<b>Requerimientos dietéticos de zinc por edad</b>	
Edad	mg/ día
Niños < 4 años	5- 10 mg
Niños de 4 - 6 años	10 mg
Niños de 7 - 10 años	10 mg
Hombres adolescentes y adultos	15 mg
Mujeres adolescentes y adultas	12 mg
Mujeres embarazadas	15 mg
Mujeres lactando	16 - 19 mg
<b>Dosis de zinc indicada para el tratamiento de enfermedad de Wilson</b>	
Edad	Dosis/ intervalo
Niños de 1 – 6 años	25 mg 2 veces al día
Niños de 6 – 16 años	25 mg 3 veces al día
Adolescentes (16 años / peso > 57 kg)	50 mg 3 veces al día
Mujeres embarazadas	25 mg 3 veces al día
Adultos	3 veces al día (dosis máxima de 50 mg 5 veces al día).
<b>Dosis de zinc indicada para el tratamiento de diarrea aguda</b>	
Edad	Dosis/ intervalo
Niños menores de 6 meses	10 mg Diario por 10 – 14 días
Niños mayores de 6 meses	20 mg Diario por 10 – 14 días
<b>Dosis de zinc indicada para el tratamiento de infección de vías respiratorias</b>	
Edad	Dosis/ intervalo
Niños menores de 6 meses	10 mg Diario por 10 – 14 días
Niños mayores de 6 meses	20 mg Diario por 10 – 14 días
<b>Dosis de zinc indicada para el tratamiento de anemia falciforme</b>	
10 - 15 mg/día	
<b>Dosis de zinc indicada para el tratamiento de acrodermatitis enterohepática</b>	
1 - 2 mg*kg de peso/ día	

### Reacciones secundarias y adversas

Las reacciones adversas son raras<sup>(20)</sup>. Puede ocurrir náusea, vómito y diarrea<sup>(24)</sup>. Si se produce irritación gástrica, el zinc se puede consumir con los alimentos, pero se deben evitar aquellos alimentos con alto contenido de calcio, fitatos (legumbres, semillas, cereales) y fósforo. Otros síntomas que se han reportados son: Hipotensión, ictericia, edema pulmonar, edema de las membranas mucosas de la boca y el estómago, astenia, adinamia y ulceración gástrica seguida de la perforación<sup>(20)</sup>.

## **Interacciones medicamentosas y de otro género**

El uso concomitante de grandes cantidades de fibra, fósforo o fitatos con suplemento de zinc, pueden reducir la absorción de este por formación de complejos no absorbibles; los alimentos que contienen fibra, fósforo o fitatos deben consumirse al menos 2 horas después del suplemento de zinc. Grandes cantidades de hierro pueden inhibir la absorción intestinal de zinc, por lo que debe consumirse al menos 2 horas después de ingerir suplementos de hierro<sup>(20)</sup>.

El zinc puede disminuir la absorción de penicilina, tetraciclina y quinolona<sup>(20)</sup>.

## **Reacción alérgica**

Los signos de una reacción alérgica pueden incluir rash, urticaria, eritema, edema o descamación; fiebre, sibilancias, disnea, disfagia, estertor, edema labial, lingual o de las vías aéreas<sup>(24)</sup>.

## **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental**

Por lo general, el zinc se tolera bien y la intoxicación aguda es rara. El exceso de zinc en el cuerpo interactúa con los grupos tiol libres en macromoléculas, por lo que bloquean los sitios activos de enzimas, coenzimas y receptores de membranas<sup>(25)</sup>.

La intoxicación aguda de sulfato de zinc sólo se ha reportado por ingestión deliberada<sup>(26, 27)</sup>, mientras que la intoxicación crónica es el resultado del exceso de suplemento de zinc oral que ocasiona una deficiencia secundaria de cobre<sup>(28)</sup>.

En estudios de casos, los efectos más comunes asociados con el consumo prolongado de zinc (que varía de 150 mg a 1-2 g/día) incluyen anemia sideroblástica, anemia microcítica hipocromática, leucopenia, linfadenopatía, neutropenia, hipocupraemia e hipoferraemia. Los pacientes a menudo se recuperan a los patrones sanguíneos normales después de la suspensión de zinc con o sin suplementos de cobre<sup>(28)</sup>.

Toxicidad gastrointestinal: La irritación gastrointestinal parece estar relacionada con la dosis. Los síntomas incluyen náuseas (20%), xerostomía (12%), trastornos gastrointestinales (10%), dolor abdominal, vómito y diarrea<sup>(24)</sup>. El sulfato de zinc en cantidades de 2 g/día o más puede causar irritación gastrointestinal y vómitos<sup>(29)</sup>. La hemorragia gastrointestinal aguda se reportó en un paciente, quien requirió una transfusión

sanguínea de 8 unidades después de tomar 440 mg de sulfato de zinc diariamente durante una semana<sup>(30)</sup>.

Neurotoxicidad: Las concentraciones del zinc en el cerebro humano se mantienen en un rango menor a 600 – 800 ng/L. La concentración óptima del zinc libre en su forma iónica en las células es de alrededor de 10 ng/L y cuando desciende a niveles menores de 0.06ng/L, se puede activar la apoptosis; mientras que cuando los niveles superan los 60ng/L se puede llegar a la toxicidad<sup>(31)</sup>. El síntoma que se ha reportado con mayor frecuencia es la cefalea<sup>(20)</sup>.

Hematotoxicidad: El exceso de ingestión de sulfato de zinc de forma crónica puede inducir anemia y leucopenia<sup>(21)</sup>.

Endocrinos: Se han descrito disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en hombres, mientras que en los niveles de triglicéridos no se han descrito alteraciones<sup>(24)</sup>.

Inmunitarios: En un estudio con 11 voluntarios se observó que el exceso de zinc (300 mg al día durante 6 semanas) se asoció con inmunodeficiencia y respuesta inflamatoria<sup>(25)</sup>.

Manejo de toxicidad

Debe evitarse el lavado gástrico, se recomienda la administración de quelantes como leche, sodio y calcio a una dosis de 50 a 75mg/kg/día<sup>(24)</sup>.

### **Zinc y mucositis orofaríngea**

La efectividad de zinc para la prevención de MO se estudió inicialmente en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibían radioterapia. Ertekin *et al.*, estableció la dosis de 150 mg de sulfato de zinc diarios en pacientes adultos, encontrando una reducción en la gravedad de MO<sup>(29)</sup>. Lin *et al.*, administró quelato de zinc a una dosis de 75 a 100 mg/ día en adultos con cáncer bucal y nasofaríngeo, encontrando una reducción en el desarrollo de MO en los pacientes con cáncer bucal<sup>(32)</sup>.

Otros estudios han usado enjuagues bucales de sulfato de zinc en adultos con cáncer de cabeza y cuello en radioterapia y en pacientes con leucemia mieloide aguda en protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, encontrando que no había diferencias entre el grupo de zinc y el grupo control <sup>(33, 34)</sup>. Otros estudios, usaron enjuagues



bucales de zinc L- carnosina en adultos con cáncer de cabeza y cuello que recibían quimio/radioterapia y en pacientes con leucemia en protocolo de trasplante, obteniendo una reducción en la gravedad de la MO<sup>(35, 36)</sup>.

Hasta la fecha, sólo 3 estudios se han realizado en pacientes que reciben quimioterapia,<sup>(13)</sup> uno de ellos fue realizado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello; otro en pacientes con leucemia mieloide y el último en pacientes con leucemia mieloide y linfoide; siendo todos en adultos, quienes recibieron 150 mg de sulfato de zinc diarios, resultando en una reducción de la gravedad de la MO<sup>(14, 37, 38)</sup>. (Ver Tabla 3).

Actualmente no existen estudios que evalúen la efectividad del zinc para la prevención de MO en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia, por lo que el propósito del presente trabajo es realizar un ensayo clínico que evalué el impacto del uso de zinc para la prevención de MO en niños con LAL en quimioterapia.

**Tabla 3. Estudios que han evaluado la efectividad del zinc para la prevención de mucositis orofaríngea en pacientes con cáncer que reciben radio/quimioterapia.**

Referencia	Tratamiento	Intervención	Tipo de cáncer	Diseño	Resultados
<b>Ertekin et al.<sup>(29)</sup> (2004)</b>	Radioterapia	Sulfato de zinc 50 mg/ 3 veces al día <b>150 mg/día</b> VS. Placebo	Cáncer de cabeza y cuello 18 - 71 años	Ensayo clínico aleatorizado n = 27 6 semanas Criterios del Grupo de Oncología de Radioterapia.	Reducción de la gravedad de MO p< 0.05
<b>Lin et al.<sup>(32)</sup> (2006)</b>	Radioterapia	Quelato de zinc 25 mg 2- 4 veces/día <b>75 – 100 mg/día</b> VS. Placebo	Carcinoma nasofaríngeo/ cáncer oral >18 años	Ensayo clínico aleatorizado n = 100 3 meses seguimiento Criterios del Grupo de Oncología de Radioterapia.	Reducción del desarrollo de grados severos de MO en pacientes con cáncer oral Grado 2 p = 0.017 Grado 3 p = 0.0003
<b>Sangthawan et al.<sup>(33)</sup> (2013)</b>	Radioterapia	Sulfato de zinc enjuague oral <b>50 mg</b> VS. Placebo	Cáncer de cabeza y cuello	Ensayo clínico aleatorizado n = 104	No significativo
<b>Watanabe et al.<sup>(35)</sup> (2010)</b>	Quimioterapia y Radioterapia	Solución de zinc L-carnosina VS. Enjuagues con azuleno	Cáncer de cabeza y cuello 35 - 86 años	Ensayo clínico aleatorizado n = 31 No se indica periodo de observación Criterios de terminología común para eventos adversos versión 3.0	Reducción de la gravedad de MO ≥grado 2 p< 0.05
<b>Hayashi et al.<sup>(39)</sup> (2016)</b>	ADQ TCPH	Solución de zinc L-carnosina 75mg/20 mL 4 veces/ día VS. tabletas de <b>18.75 mg</b> 4 veces/ día VS. No premedicación <b>75 mg/ día</b>	Leucemia TCPH 22 - 73 años	Estudio comparativo n = 66 1 mes postrasplante Criterios de terminología común para eventos adversos versión 3.0	Reducción de la gravedad de MO ≥grado 2 p< 0.01 y disminución del dolor p< 0.01
<b>Mansouri et al.<sup>(40)</sup> (2012)</b>	ADQ TCPH	Cápsulas de 220 mg equivalente a 50 mg de sulfato de zinc 2 veces/día <b>100 mg/día</b> VS. Placebo	Cánceres hematológicos > 15 años	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego n = 60 3 semanas Escala de mucositis oral de la OMS	No significativo
<b>Mehdipour et al.<sup>(34)</sup> (2011)</b>	ADQ	Sulfato de zinc 0.2% VS. Gluconato de clorhexidina enjuague 0.2%	Leucemia mieloide aguda > 15 años	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego n = 30 2 semanas Escala de mucositis de Spijkervet	No significativo
<b>Arbabi-Kalati et al.<sup>(37)</sup> (2012)</b>	Quimioterapia	Cápsulas de 220 mg equivalente a 50 mg de sulfato de zinc 3 veces/día <b>150 mg/día</b> VS. Placebo	Cáncer de cabeza y cuello 18- 79 años	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego n = 50 20 semanas Escala de mucositis oral de la OMS	Reducción de la gravedad de MO En la semana 8, 12, 16 y 20 p< 0.05
<b>Gholizadeh et al.<sup>(38)</sup> (2017)</b>	Quimioterapia	Cápsulas de 220 mg equivalente a 50 mg de sulfato de zinc 3 veces/día <b>150 mg/día</b> VS. Placebo	Leucemia mieloide aguda 18 – 71 años	Ensayo clínico aleatorizado n = 140 4 semanas seguimiento (semana 2 y 4)	Reducción de la gravedad de MO grado 3-4 p= 0.004
<b>Rambod et al.<sup>(14)</sup> (2018)</b>	Quimioterapia	Cápsulas de 220 mg equivalente a 50 mg de sulfato de zinc 3 veces/día <b>150 mg/día</b> VS. Placebo	Leucemia mieloide y linfoide > 18 años	Ensayo clínico aleatorizado triple ciego n = 86 14 días Escala de mucositis oral de la OMS Índice de mucositis oral	Prevención de MO p= 0.01 Reducción de la gravedad de MO p= 0.01

**MO:** Mucositis orofaríngea, **ADQ:** Altas dosis de quimioterapia, **TCPH:** trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La presentación de MO en pacientes con leucemia aguda varía entre el 81.3% y 90%,<sup>8</sup> es por ello que la literatura disponible reconoce la importancia de la prevención y tratamiento de esta condición, ya que tiene repercusión en la calidad de vida e incluso en el pronóstico de la enfermedad en los pacientes bajo quimioterapia. El mejor entendimiento de la fisiopatología de esta entidad ha permitido el desarrollo de nuevas terapias, entre las que destaca el uso de zinc, el cual ha mostrado efectos benéficos en la prevención de MO en pacientes adultos con leucemia, y debido a que no se cuentan con estudios en pacientes pediátricos con LAL surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el impacto del uso de zinc en la incidencia y reducción de la gravedad de mucositis orofaríngea, en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia durante el periodo de 2019 a 2020?

## **JUSTIFICACIÓN**

En los hospitales de la Secretaría de Salud de tercer nivel de atención como el Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México, ingresan cerca de 100 casos nuevos de LAL al año; los cuales requerirán un abordaje multidisciplinario durante todo el curso del tratamiento oncológico, lo cual incluye la participación del estomatólogo, quien continuamente debe instaurar medidas preventivas y terapéuticas de las complicaciones bucales, entre las que destaca la MO como un motivo de consulta frecuente.

Los pacientes con cáncer experimentarán dolor, limitación y afectación psicológica debido a la MO oral; esta condición debilitante también afecta significativamente la ingesta nutricional, el cuidado bucal y la calidad de la vida, representando hasta el 21,9% de los motivos de hospitalización.<sup>8</sup> Esta complicación, si no es atendida adecuadamente o se asocia a neutropenia prolongada, puede terminar en choque séptico e incluso la muerte del paciente.

El uso de zinc se ha estudiado como una alternativa de bajo costo para la MO, por lo que la realización del presente estudio tuvo como objetivo determinar la efectividad del uso de zinc en la disminución de la incidencia y gravedad de MO en los pacientes pediátricos con LAL que iniciaban tratamiento a base de quimioterapia.

## **OBJETIVO**

Evaluar el impacto del uso de zinc en la incidencia y gravedad de mucositis orofaríngea en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia (fase de inducción y consolidación) del Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México durante el periodo de 2019 a 2020.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la incidencia de MO en los pacientes con LAL asignados grupo control (Grupo 1: cuidado bucal + placebo) versus el grupo de intervención (Grupo 2: cuidado bucal + zinc).
2. Identificar si existen diferencias en la gravedad de MO entre el Grupo 1 y el Grupo 2.
3. Identificar si existen diferencias en el tiempo de recuperación de la MO entre el Grupo 1 y el Grupo 2.

## **HIPÓTESIS**

El uso de zinc reduce la incidencia y grado de gravedad de MO en pacientes pediátricos con LAL en quimioterapia comparado con el grupo control.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Tipo de estudio: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.

Duración de la intervención: Fase de inducción y consolidación de quimioterapia (2 a 2.5 meses).

Periodo de Inclusión: de agosto de 2019 a mayo de 2020.

## **Población de estudio**

Población objetivo: pacientes de ambos sexos de 3 a 18 años con LAL de reciente diagnóstico o en recaída durante el periodo de 2019 a 2020.

Población de estudio: pacientes de ambos sexos de 3 a 18 años con LAL de reciente diagnóstico o en recaída atendidos por el servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México durante el periodo de 2019 a 2020.

## **Criterios de selección**

Criterios de inclusión: Pacientes de 3 a 18 años con diagnóstico reciente de LAL o en recaída que acepten mediante consentimiento/asentimiento informado participar en el estudio.

Criterios de exclusión. Pacientes que cursen con otra enfermedad o condición sistémica además de LAL. Presencia de infecciones bucales como candidiasis, gingivoestomatitis herpética, lesiones bucales reactivas. Niños con síndrome de Down, pacientes alérgicos al zinc o al manitol.

Criterios de eliminación: Pacientes que presenten hipersensibilidad al zinc o placebo (manitol), aquellos que desarrollen una condición sistémica que modifique su tratamiento o impida realizar los cuidados bucales, así como los pacientes que soliciten la salida del estudio.

**Tabla 4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**

<b>VARIABLE DE INTERVENCIÓN</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO</b>	<b>CATEGORÍAS</b>
Zinc	Oligoelemento que se encuentra en la mayoría de las células del cuerpo, teniendo funciones catalíticas, estructurales y de regulación celular.	Suplemento alimenticio a base de sulfato de zinc a dosis de 50 mg/día para prevención y tratamiento de mucositis.	Cualitativa Nominal	1. Grupo control 2. Grupo intervención
<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>				
Mucositis	Reacción inflamatoria que afecta a todo el tracto gastrointestinal desde la boca al ano, y es uno de los principales efectos adversos de la quimio y/ o radioterapia.	Reacción inflamatoria de la mucosa orofaríngea a los fármacos quimioterapéuticos, de acuerdo con la escala de la mucositis oral propuesta por la organización mundial de la salud (OMS) en 1979.	Cualitativa Ordinal	Grado 0. Sano Grado 1. Eritema Grado 2. Úlceras Grado 3. Úlceras extensas Grado 4. Úlceras y necrosis.
Días de recuperación de mucositis	Días que en los que clínicamente se observa algún grado de MO hasta su curación.	Número de días desde el diagnóstico clínico de MO (Grado $\geq$ 1) hasta la recuperación del epitelio bucal.	Cuantitativa Continua	1,2 ,3 4, 5...
Dolor	Percepción sensorial localizada y subjetiva que es el resultado de una excitación o estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas especializadas.	Escala visual análoga de expresiones faciales	Cualitativa Ordinal	1. 0-2 No dolor 2. 3-4 Leve 3. 5-6 Moderado 4. 7-8 Intenso 5. 9-10 Máximo
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>				
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Tiempo de vida en años registrada en el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	0 a 18 años

Sexo	Características fisiológicas y sexuales con las que nacen hombres y mujeres.	Características biológicas registradas en el expediente clínico como femenino y masculino.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Leucemia linfoblástica aguda	Enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), que infiltra médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia, puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas.	Tipo de leucemia registrado en el expediente clínico de acuerdo con el inmunofenotipo.	Nominal	1. Leucemia B 2. Leucemia T
Protocolo de quimioterapia	Fármacos antineoplásicos usados para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.	Fármacos asignados de acuerdo con las guías nacionales e internacionales de tratamiento.	Cualitativa Nominal	1. San Judas XV 2. BFM90 3. MEXRES 4. ATEDOX 5. ADMTX 6. POG96
Higiene oral	Combinación de medidas físicas y químicas para controlar la formación de la placa bacteriana, que constituye el factor de riesgo más importante en el desarrollo y evolución de caries y enfermedad periodontal.	Higiene bucal registrada con el índice O'Leary (placa bacteriana en superficies dentarias identificadas mediante un agente revelador. Se obtiene de la suma de superficies dentarias teñidas / total de superficies, multiplicada por 100	Cualitativa Ordinal	1. Buena 0% a 15%: 2. Regular 16% a 49%: 3. Deficiente: 3.50% a 100%:
Neutropenia	Reducción del recuento de neutrófilos en sangre periférica.	Recuento absoluto de neutrófilos obtenidos mediante prueba de laboratorio (biometría hemática)	Cualitativa Ordinal	0. Ausencia de neutropenia 1. Leve: 1,000-1,500/ml 2. Moderada: 500-1,000/ml 3. Severa: <500/ml

<p>Infección bucal por <i>Cándida</i> spp.</p>	<p>Lesión en la mucosa bucal causada por <i>Cándida</i> spp.</p>	<p>Por clínica:  Candidiasis psudomembranosa:  Placas blanco-amarillas que se desprenden dejando un halo eritematoso.  Candidiasis eritematosa:  Área roja mal definida en la mucosa bucal.</p> <p>Candidiasis Hiperplásica:  Placa blanca, amarilla a marrón que no se desprende al raspado y se localiza en el dorso lingual.  Queilitis angular:  Enrojecimiento y fisura con formación de costra en las comisuras labiales, de forma uni o bilateral.</p> <p>Por laboratorio:  Frotis directo de la lesión y cultivo para <i>Cándida</i> spp.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>0. Ausencia  1. Presencia (clínica y/o laboratorio)</p>
<p>Infecciones bucales por herpes simple</p>	<p>Enfermedad mucocutánea con lesiones en cavidad oral producidas por la familia de herpesvirus.</p>	<p>Por clínica:  Gingivostomatitis herpética primaria. Edema y eritema de encía con hemorragia, odinofagia, múltiples úlceras precedidas por vesículas en la mucosa masticatoria.</p> <p>Infecciones por herpes simple secundario. Múltiples úlceras precedidas por vesículas en ramillete eritematosas, localizadas en la unión mucocutánea del labio e intraoralmente en encía o paladar.</p> <p>Por laboratorio:  Serología positiva para virus herpes (IgG e IgM).</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>0. Ausencia  1. Presencia (clínica y/o laboratorio)</p>



Infecciones bucales bacterianas	Colonización de un organismo en un huésped por especies bacterianas patógenas.	<p>Por clínica: Pérdida de la continuidad de la mucosa con halo eritematoso con o sin secreción purulenta y/o secreción bucal de aspecto turbio.</p> <p>Por laboratorio: Cultivo positivo para bacterias en frotis de lesión oral o secreción bucal.</p>	Cualitativa Nominal	<p>0. Ausencia</p> <p>1. Presencia (clínica y/o laboratorio)</p>
---------------------------------	--	--	---------------------	--

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego

**Muestreo:** Secuencial no probabilístico hasta completar el número de participantes requerido.

**Aleatorización:** bloques de 6 a través de sobres cerrados para la asignación de grupo.

### Cálculo de tamaño de muestra

Fórmula para la diferencia de proporciones (incidencia de MO).

$$\frac{[Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + 2p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2} \quad \bar{P} = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$$H_0 = p_1 = p_2$$

$$H_1 = p_1 \neq p_2$$

Supuestos:

- $\alpha = 0.05$
- Poder = 0.80
- Diferencia de proporciones de acuerdo con los hallazgos del estudio de Rambod: The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of MO in leukemia patients undergoing chemotherapy.

$$Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = 0.84$$

$$p_1 = 75\%$$

$$p_2 = 47\%$$

$$p_1 - p_2 = 28\%$$

$$\frac{[1.96 \sqrt{2(61)(1-61)} + (0.84) \sqrt{(0.75)(1-0.75) + 2(0.47)(1-0.47)}]^2}{(0.75 - 0.47)^2} = 46$$

Considerando un 15% de pérdidas = **53 pacientes por grupo**

## **METODOLOGÍA**

### **Aleatorización**

La secuencia de aleatorización se realizó a través del programa STATA® 14.0, considerando el tamaño de muestra calculado de 106 participantes para 2 grupos en bloques de 6. Para ello se designó a un investigador que desconocía el objetivo del estudio.

La asignación aleatoria se realizó mediante sobres cerrados identificados como tratamiento “A” y “B” y los frascos fueron etiquetados con un código numérico. Para asegurar que los grupos estuvieran equilibrados, se realizaron bloques de 6 sobres cerrados que contenían 3 pacientes para cada grupo.

### **Cegamiento**

El paciente y el investigador fueron cegados; para ello las tabletas de zinc y placebo se diseñaron similares en tamaño, color, forma, peso y sabor; así como los frascos que se codificaron como A y B, siendo a su vez de la misma forma, tamaño y color. Todo lo anterior se realizó a través de la Farmacéutica GREMAR S.A. de C.V., la cual es una empresa mexicana que cuenta con una línea de suplementos alimenticios ubicada en la Ciudad de México.

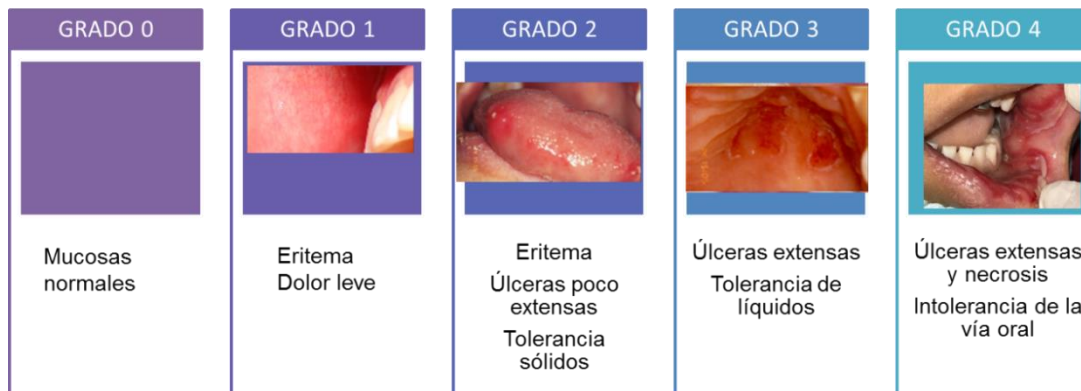
Se solicitó a un investigador independiente (quien estuvo cegado para el objetivo del estudio), la recepción de los medicamentos (zinc/placebo) elaborados por la Farmacéutica GREMAR S.A. de C.V., para que realizara el cegamiento y entregara al investigador principal únicamente los sobres codificados como “A” y “B” con su respectivo frasco numerado (19001-19006 para el primer bloque 19007-19012 para el segundo y así sucesivamente). Al finalizar la intervención, se pidió al investigador independiente revelar la codificación de los medicamentos para poder determinar a qué grupo correspondió el tratamiento A y B respectivamente (Grupo 1 placebo o Grupo 2 zinc).

## Instrumentos

### Escala de MO de la OMS

Se usó la escala de mucositis oral propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1979. Este instrumento fue diseñado con base en signos objetivos (eritema o úlcera) y signos subjetivos (sensibilidad de la mucosa, capacidad para tragar).

La clasificación incluye 5 grados como sigue: **grado 0**, no se detectan cambios en la cavidad oral; **grado 1**, dolor y eritema en mucosa, encías, lengua o paladar; **grado 2**, eritema y úlceras, aún con tolerancia de dieta sólida; **grado 3**, úlceras orales, tolerancia a alimentos pastosos y dietas líquidas; y **grado 4**, úlceras, eritema, dolor, incapacidad para tragar líquidos, alimentación oral imposible, y requerimiento de narcótico para aliviar el dolor. El puntaje total de esta escala va de 0 a 4.



Para el registro se diseñó una hoja con un cuadro en el que se señalaba el grado de mucositis, así como el área afectada para indicarla, así como las otras variables relacionadas (duración, requerimiento de analgésico, nutrición parenteral, etc). (Ver anexo).

### Escala visual análoga de expresiones faciales

Esta escala fue desarrollada por Bieri en 1990 para su uso en niños a partir de los 3 años. Está compuesta por rostros con diferentes expresiones que representan a una persona que está feliz porque no siente dolor, y va cambiando a una expresión triste a medida que aumenta el dolor. A cada rostro se le asigna una puntuación, para responderla, se pidió al paciente seleccionar el rostro que describiera mejor cómo se sentía.



## **Estandarización**

Se realizó a través de una serie de casos clínicos con fotografías de diferentes grados de MO, evaluados mediante la escala de MO de la OMS y contrastando las respuestas con el investigador experto en MO (Dra. Rosaura Gutiérrez Vargas).

Se estandarizó a la alumna de maestría, la evaluación se realizó por pares y de forma independiente hasta tener un cálculo el coeficiente de Kappa ponderado ( $k_p$ ) para los grados de MO mínimo 0.61 a 0.80.

## **Etapas del estudio y recolección de datos**

El reclutamiento de los pacientes se llevó a cabo en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría y del Hospital Infantil de México. Cada semana se consultó con el investigador principal de cada centro hospitalario sobre el ingreso de un paciente nuevo con sospecha de leucemia o en recaída, lo cual era confirmado mediante el resultado del aspirado de médula ósea que confirma el diagnóstico de LAL o recaída.

La alumna de maestría se presentaba indicando que el motivo de su visita era informarles sobre la importancia de la salud bucal respecto a su tratamiento médico actual y les brindó información sobre los cuidados bucales que debían realizar para la prevención de complicaciones bucales secundarias a su enfermedad y/o los fármacos que recibirían durante su tratamiento. Se mostró material visual por medio de un equipo de cómputo/tablet que incluía información sobre el cuidado bucal indicando técnica de cepillado y la realización de colutorios con solución de bicarbonato. Así mismo, se explicó en qué consiste la mucositis orofaríngea, cómo se relaciona con la quimioterapia y las medidas preventivas que se pueden realizar. Finalmente se informó sobre las complicaciones que pueden presentarse durante la MO como son: dificultad para comer, hablar o deglutir; así como las medidas que deben adoptar para permitir una adecuada recuperación.

Se invitó a los padres a participar en el protocolo explicando los objetivos del estudio, así como los riesgos y beneficios de este. Para los padres que aceptaron participar se realizó el consentimiento, además del asentimiento informado en los niños mayores de 12 años de acuerdo con las características que se redactan en el mismo.

La asignación de la intervención se hizo bajo el esquema de bloques balanceados. Se asignó aleatoriamente a los niños a cada uno de los dos grupos de tratamiento mediante sobres cerrados.

Se realizó exploración bucal, tinción de placa dentobacteriana (las características de la solución reveladora de placa se describen en el manual del investigador) para la determinación del índice de higiene oral y explicación de técnica de cepillado en el día 0 de quimioterapia.

Los pacientes que requirieron tratamiento dental por caries fueron remitidos al servicio de estomatología de acuerdo con su diagnóstico estomatológico y su estado general.

Se proporcionó, de acuerdo con la asignación aleatoria, un frasco cerrado con 100 tabletas (tratamiento A o B). Se indicó administrar 1 o 2 tabletas diarias (de acuerdo con la edad del paciente) a partir del día 1 de quimioterapia.

Se proporcionó un recordatorio por escrito a los padres en el que cada día debían marcar si se realizó la toma de la tableta.

Se realizaron llamadas cada 3 días para verificar que se estuviera llevando a cabo la higiene bucal y la administración de las tabletas; además, 2 veces por semana se revisó el recordatorio y se realizó el conteo de tabletas restantes en los frascos.

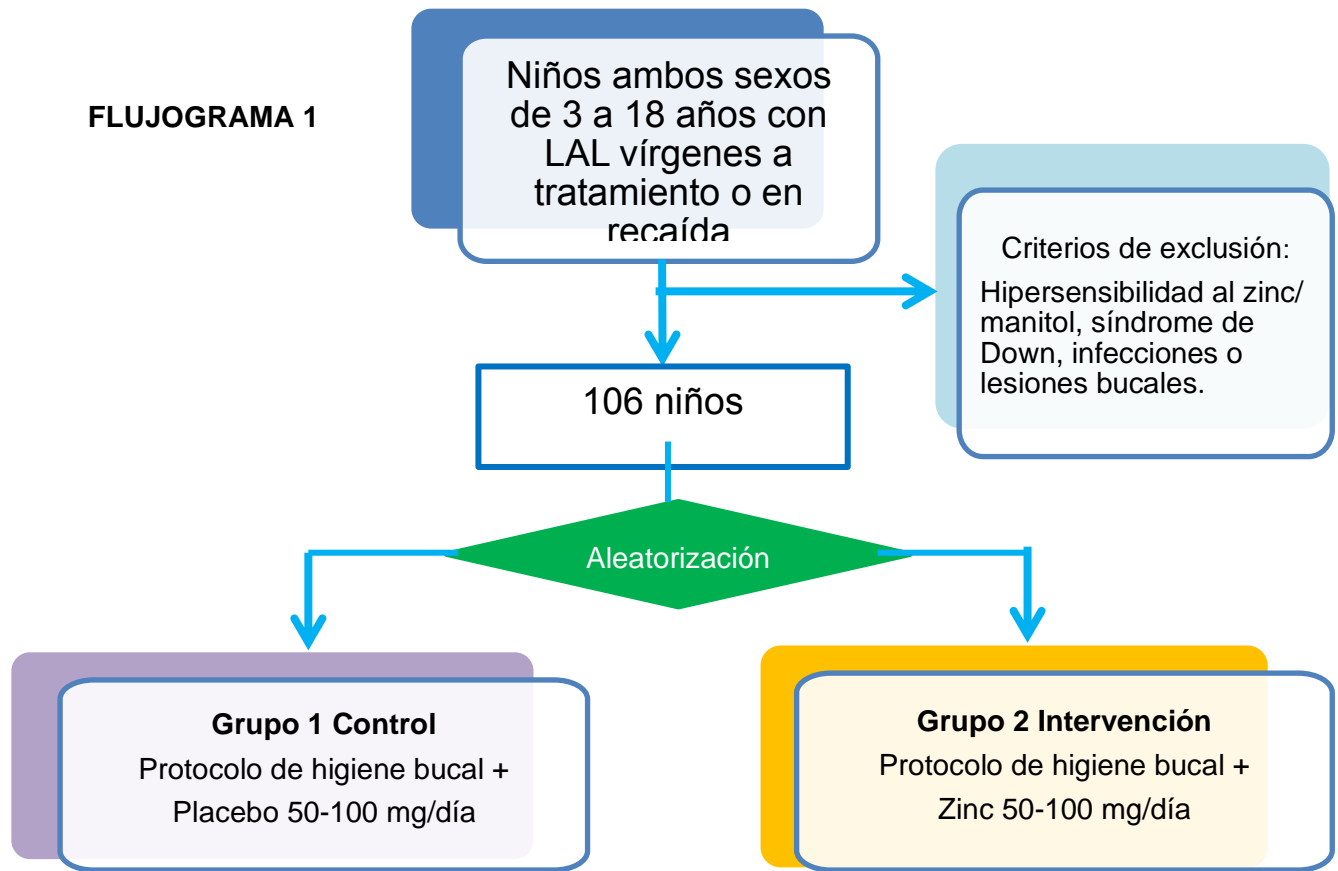
Durante el curso de quimioterapia (fase inducción y consolidación) se realizaron revisiones bucales los días 1, 7, 14, 21 y 28 de cada ciclo.

### **Maniobra**

Grupo 1 (cuidado bucal + placebo): cepillado dental gentil con cepillo de cerdas suaves 3 veces al día y enjuague bucal con bicarbonato de sodio después de cada alimento (1/4 de cucharada de bicarbonato disuelto en agua para realizar un colutorio por 3 minutos) más el consumo de 1 o 2 tabletas orales de placebo (manitol) desde el día 1 de quimioterapia.

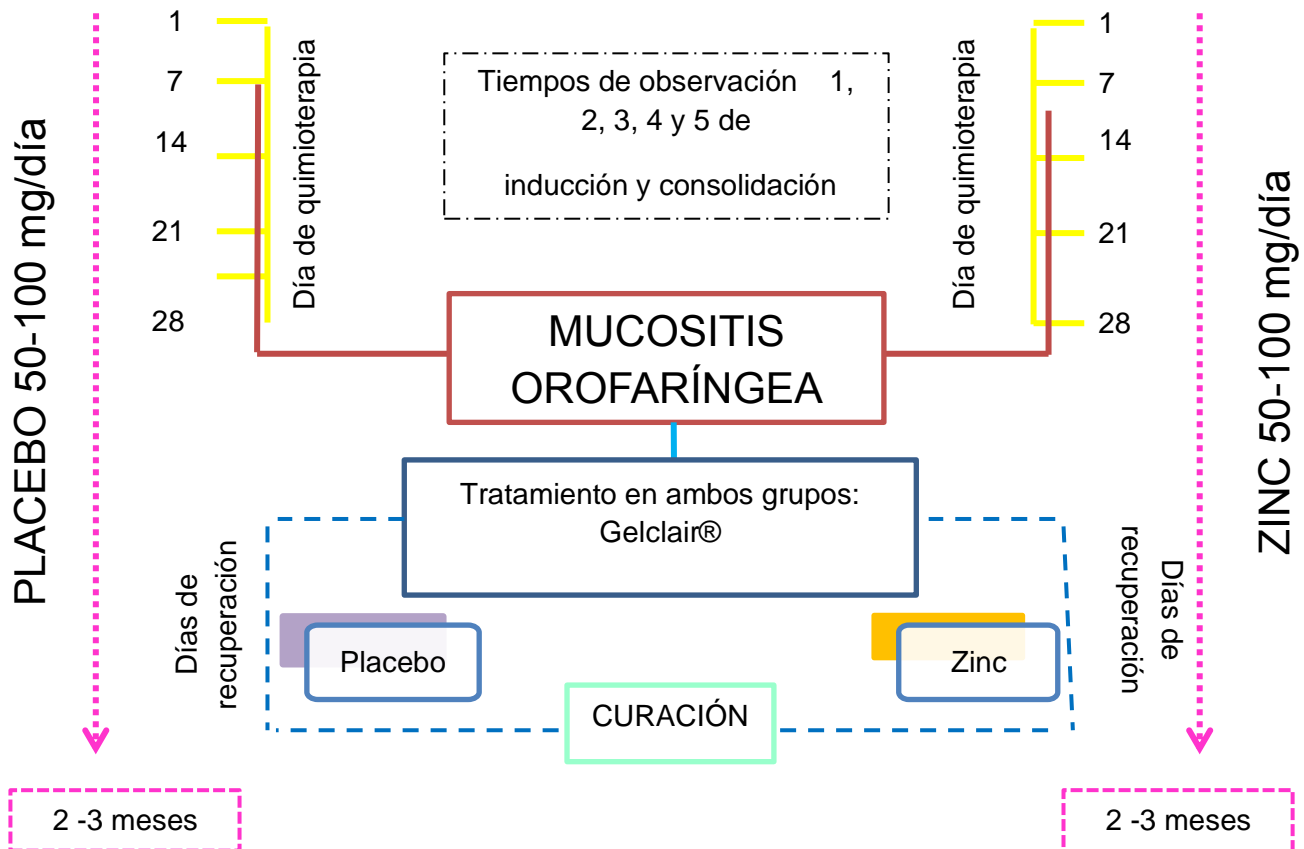
Grupo 2 (cuidado bucal + zinc): cepillado dental gentil con cepillo de cerdas suaves 3 veces al día y enjuague bucal con bicarbonato de sodio después de cada alimento (1/4 de cucharada de bicarbonato disuelto en agua para realizar un colutorio por 3 minutos) más el consumo de 1 o 2 tabletas orales de zinc (de 50-100 mg/día de sulfato de zinc), desde el día 1 de quimioterapia. (Ver Flujograma 1).

**FLUJOGRAMA 1**



Basal: Día 0 de quimioterapia  
Exploración de cavidad bucal  
Índice de higiene oral

Basal: Día 0 de quimioterapia  
Exploración de cavidad bucal  
Índice de higiene oral



## Determinación de la dosis de zinc

Los estudios que se describen en la Tabla 2 han empleado dosis de zinc de 50 a 150 mg divididos en 2 a 4 dosis diarias en pacientes adultos, lo cual fue determinado a partir del estudio realizado por Ertekin *et al.* Debido a que nuestro estudio sería el primero en evaluar la efectividad de zinc para la prevención de MO en niños, no se cuenta con una dosis de referencia en estudios previos.

Debido a lo anterior, se hizo una revisión exhaustiva de la literatura sobre los requerimientos de zinc, dosis terapéuticas y dosis tóxicas (Tabla 1), las cuales se resumen a continuación:

- ✓ Requerimientos diarios de zinc en niños: **5 - 10 mg/día** en menores de 4 años, **10 mg/día** en niños de 5 a 10 años y **15 mg/día** a partir de los 11 años.
- ✓ Dosis empleadas para el tratamiento de diarrea: **10 a 40 mg/día** en niños mayores a 6 meses.
- ✓ Tratamiento para la enfermedad de Wilson o deficiencia de zinc: **50 mg/día** en menores de 6 años, **75 mg/día** de los 6 a 16 años y en adultos de hasta 150 mg/día.
- ✓ Dosis tóxica: 1 a 2 g/día

Considerando la información anterior, así como las dosis reportadas del uso de zinc para el tratamiento de MO, se decidió establecer para este estudio las dosis de zinc por edad de la siguiente forma:

- Pacientes menores de 10 años recibieron **50 mg/día** (1 tableta diaria).
- Pacientes de 11 a 18 años recibieron **100 mg/día** (2 tabletas diarias).

Las características de las tabletas se describen en el Anexo. Características Zinc/Placebo

## Tratamiento de MO

Cuando los pacientes cursaron con algún grado de MO se continuó la intervención de la siguiente manera:

Para el seguimiento de la MO se realizaron observaciones desde el inicio del cuadro hasta la remisión (2 a 3 semanas).

El tratamiento de la MO fue el mismo, independientemente del grupo al que estuvieron asignados los pacientes, y consistió en:

Enjuagues bucales con Gelclair® hasta la remisión del cuadro. Además, se continuaron las medidas de cuidado bucal y la administración de zinc/placebo.

## **Prueba piloto**

La prueba piloto se realizó seleccionando 6 pacientes al azar con diagnóstico reciente de cáncer infantil que iniciaron quimioterapia, se obtuvieron los datos del expediente clínico para determinar si cumplían con los criterios de inclusión. El paciente identificado como elegible fue visitado en su lugar de ingreso en hospitalización o en la consulta externa del Servicio de Oncología.

La asignación de la intervención se hizo bajo el esquema de bloques balanceados. Se asignó aleatoriamente a los niños a cada uno de los dos grupos de tratamiento mediante sobres cerrados.

La secuencia de procedimientos y la descripción completa de los instrumentos se encuentran en el Anexo “Manual del aplicador prueba piloto”.

## **Método de recolección de la información**

Se llenó una hoja de registro de datos que incluyó la ficha de identificación del paciente (nombre, edad, sexo), tipo de LAL, fase de quimioterapia y biometría hemática; los cuales fueron obtenidos del expediente clínico. También se incluyó el cuadro para la determinación de la escala de MO de la OMS, el índice de higiene oral y el registro de infecciones oportunistas.

## **Método de registro y procesamiento.**

Los datos se registraron en una base de datos y se analizaron mediante el programa estadístico STATA® 14.0 para Windows.

En el estudio previo de Rambod *et al.*,<sup>(14)</sup> se obtuvo una diferencia en la incidencia de MO del 28% y a partir de ello, para el presente estudio el tamaño de muestra estimado fue de 106 sujetos.

Cumpliendo con uno de los principios que rigen a los ensayos clínicos que es disminuir el riesgo de los sujetos intervenidos al mínimo posible, se hizo un registro de reacciones adversas; sin embargo, sólo un paciente refirió un episodio de malestar gastrointestinal.



## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC), en conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964 y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, donde se establece que debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

### **Consentimiento**

El proceso de consentimiento informado consideró a los padres o a quienes representaban la patria potestad de los pacientes, informándoles sobre las características del estudio, tanto de forma verbal como escrita. El alumno de maestría realizó una invitación inicial a los padres o tutores de la/ el menor para que su hijo/a participara en el estudio y se leyó la “Carta de Consentimiento Informado” para exponer el objetivo de la investigación y hacer una descripción de esta. En el caso de los pacientes mayores de 12 años se leyó también la “Carta de Asentimiento Informado”. La firma de los padres y el/ la menor se obtuvo de forma libre y voluntaria con la “Declaración de Consentimiento/Asentimiento Informado” después de asegurarse que se había comprendido el objetivo de la investigación y se habían aclarado las dudas.

### **Confidencialidad**

Para garantizar la confidencialidad y la privacidad de los participantes, los datos fueron almacenados en bases de datos, para las cuales sólo tuvieron acceso los investigadores del estudio.

### **Riesgo**

El estudio se clasificó como de riesgo mayor al mínimo. La administración de zinc en dosis de 50- 100 mg/día se consideraron seguras, ya que no se habían descrito efectos adversos a dicha dosis en estudios previos.

En el anexo se describen las consideraciones de bioseguridad de acuerdo con la NOM-052-SEMARNAT-2005<sup>(41)</sup> y la Ley general para la prevención y gestión integral de los residuos <sup>(42)</sup>.

## **Beneficios**

Los pacientes que participaron en el estudio tuvieron un mayor control clínico para la prevención de mucositis orofaríngea, ya que fueron captados antes del inicio de quimioterapia y se les dió prioridad para recibir atención por parte del servicio de Estomatología en el caso de requerir tratamiento.

Además de los resultados obtenidos a favor de la intervención, se tomaron medidas para asegurar que los participantes de ambos grupos recibieran beneficios al recibir pláticas educacionales de cuidado bucal, identificación de signos de MO, así como aditamentos de higiene bucal y medicamentos para el tratamiento de MO.

## **Material y Métodos**

El ensayo clínico incluyó a los pacientes de 3 a 18 años con un diagnóstico reciente o en recaída de linfoblástica aguda leucemia (LAL) que iniciaron su tratamiento a base de quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y en el Hospital Infantil de México (HIM) “Federico Gómez” durante el periodo de 2019 a 2020. Se excluyeron los pacientes que cursaban con otra enfermedad además de la LAL, pacientes con Síndrome de Down o alérgicos a zinc.

Los padres que aceptaron participar firmaron un formulario de consentimiento informado; y además, los niños mayores de 12 años firmaron un formulario de asentimiento informado.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del INP y el HIM. El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con el estudio de Rambod *et al.*, usando la fórmula de diferencia de proporciones en la incidencia de mucositis. Debido a que el reclutamiento fue lento y se presentó la emergencia sanitaria, los investigadores decidieron suspender el reclutamiento por lo que se incluyeron para el análisis a todos los pacientes que concluyeron la intervención. La asignación del tratamiento fue mediante el esquema de bloques utilizando sobres sellados para tener un equilibrio en el número de participantes en cada grupo.

La evaluación inicial se realizó el primer día de quimioterapia. Posteriormente, se realizaron evaluaciones cada 7 días hasta completar 56 días correspondientes a los días 1, 7, 14, 21 y 28 de inducción y consolidación. Con un total de 10 evaluaciones en cada grupo, cada evaluación incluyó una recopilación de datos que registraron información como el número de evaluación, sexo, edad, diagnóstico, nivel de neutropenia, protocolo de quimioterapia, higiene bucal (usando el Índice de O' Leary); presencia de MO, gravedad de la MO (de acuerdo con la escala de la OMS), día de inicio de la MO, días con MO; dolor bucal (usando la escala analógica visual análoga de expresiones faciales, donde 0 = sin dolor y 10 = dolor máximo). Ambos grupos recibieron enseñanza para realizar higiene bucal estándar. Se pidió a todos los participantes que informaran cualquier reacción adversa relacionada con la ingesta de las tabletas de zinc. Sólo uno de los pacientes refirió malestar gastrointestinal en una ocasión por lo que no requirió la suspensión o retiro.

El grupo A correspondió al grupo placebo y recibió el tratamiento estándar de cuidado bucal. El grupo B o experimental recibió el tratamiento de cuidado bucal estándar y 50 mg/día (equivalente a 7 mg de zinc elemental) de sulfato de zinc (en los menores de 10 años) y 100 mg/día a partir de los 11 años. A ambos grupos se les indicó que se enjuagaran con bicarbonato de sodio después de cada comida y en caso de presentar MO se indicó el uso de enjuague con Gelclair®.

La variable de resultado más importante fue la incidencia, gravedad y días de recuperación de la MO. La gravedad de la MO fue evaluada con luz artificial, por la alumna de maestría que había sido previamente entrenada y estandarizada (coeficiente Kappa ponderado = 0,72). Además, las otras variables analizadas fueron sexo, edad, diagnóstico, neutropenia, protocolo de quimioterapia, tipo de quimioterapia, higiene bucal y dolor.

Todos los materiales fueron entregados a cada uno de los participantes. Para verificar la respuesta y adherencia al tratamiento, se confeccionaron fichas para cada grupo y se monitoreó el número de tabletas de cada grupo.

## Análisis estadístico

### Hipótesis estadísticas

1. Incidencia de MO (presencia de algún grado de MO):

$$\begin{array}{ll} H_0 = p_{zinc} \geq p_{placebo} & RR \quad H_0 \geq 1 \\ H_a = p_{zinc} < p_{placebo} & H_a < 1 \end{array}$$

2. Gravedad de MO (escala de MO de la OMS):

$$\begin{array}{l} H_0 = Grado MO_{zinc} \geq Grado MO_{placebo} \\ H_a = Grado MO_{zinc} < Grado MO_{placebo} \end{array}$$

3. Tiempo de recuperación de MO (desde el momento en que se detectó la MO hasta la recuperación del epitelio bucal).

$$\begin{array}{l} H_0 = Mediana días MO_{zinc} \geq Mediana días MO_{placebo} \\ H_a = Mediana MO_{zinc} < Mediana MO_{placebo} \end{array}$$

Los datos cualitativos se presentan como números absolutos, mientras que los datos cuantitativos se presentan como mediana o rango. La prueba exacta de Fisher se utilizó para comparar los valores promedio de los datos entre los grupos de sulfato de zinc y placebo.

Para comparar los grupos con respecto al inicio y al grado de MO se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, mientras que la prueba de Friedman se usó para comparar la gravedad de mucositis en los días de 1, 7, 14, 21 y 28 de cada ciclo de quimioterapia. La  $p < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativa.

Las medidas de asociación y de impacto analizadas fueron el riesgo relativo (RR) y la reducción del riesgo relativo (RRR).

## RESULTADOS

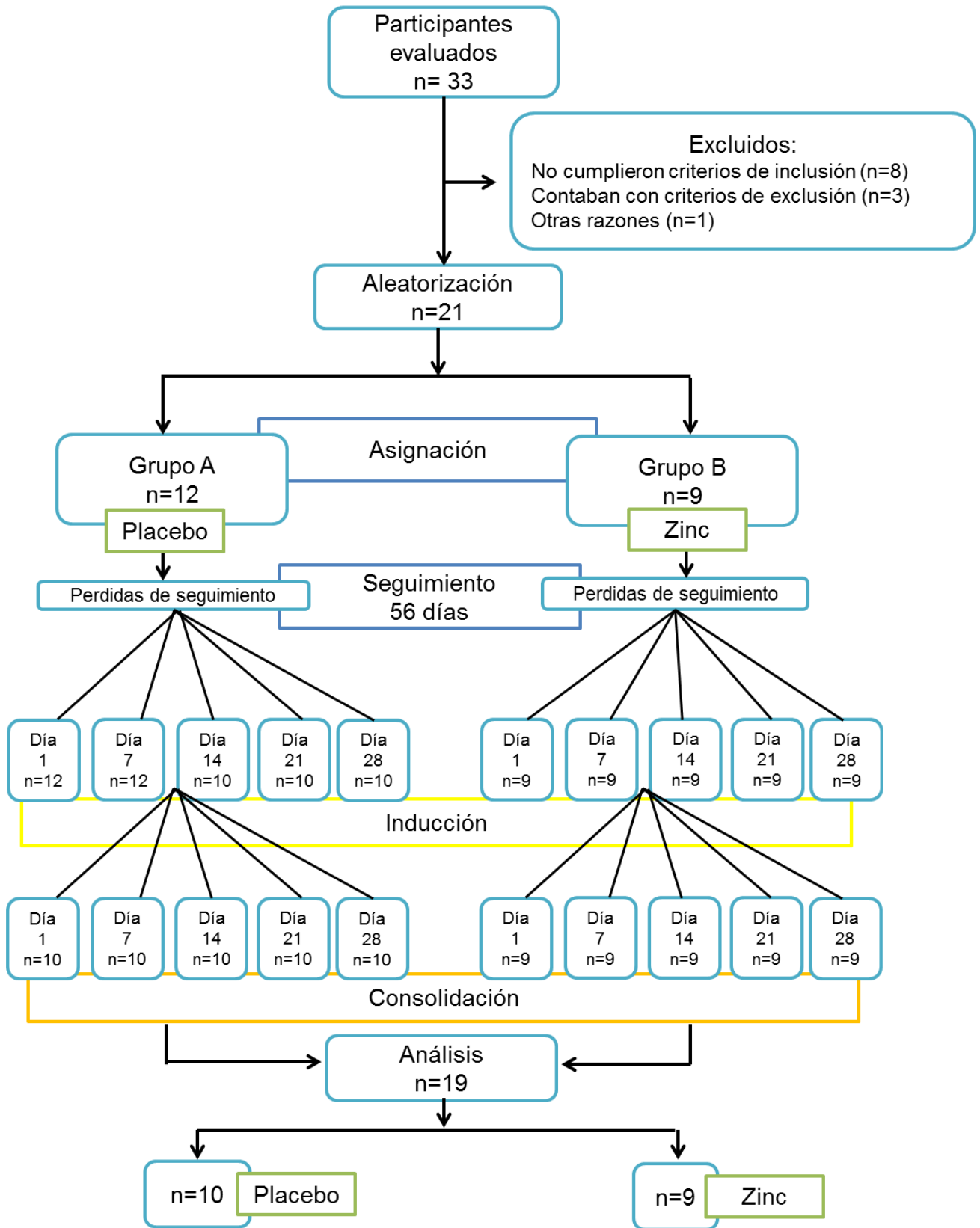
Entre junio de 2019 y marzo de 2020, en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México, se evaluaron a 33 pacientes de los cuales 12 cumplieron con algún criterio de excusión como cursar con otra enfermedad además de LAL o bien fueron referidos a otro centro hospitalario. Los 21 pacientes se seleccionaron aleatoriamente para recibir tabletas de 50-100 mg/día de sulfato de zinc o placebo. Los Comités de Ética e Investigación de ambas instituciones aprobaron la realización del ensayo clínico (INP 036-2019 / HIM 2019-079). El estudio incluyó a 21 pacientes, 2 de los participantes fallecieron, por lo que 19 completaron el seguimiento. (Flujograma 2).

El seguimiento de los pacientes fue durante la etapa de inducción y consolidación de quimioterapia en los días 1, 7, 14, 21 y 28; por lo que se realizaron 10 revisiones en un total de 56 días. Cada paciente contó con su calendario de seguimiento de acuerdo con su protocolo de quimioterapia, considerando además las interrupciones en las aplicaciones de quimioterapia por eventos adversos como neutropenia y fiebre. Por ello, aunque el seguimiento de los pacientes se esperaba que se cumpliera en un periodo de 2 a 2.5 meses, en algunos pacientes se extendió hasta los 5 meses.

Es importante señalar que los participantes que fallecieron pertenecieron al grupo placebo y una vez que presentaron complicaciones bucales diferentes a MO se notificaron al servicio tratante; uno de ellos presentó infección por virus de herpes simple bucal con lesiones en el maxilar, mientras que el otro desarrollo mucormicosis rinocerebral con perforación palatina. Por nuestra parte recibieron tratamiento paliativo de las lesiones que persistieron hasta su desenlace.

En los 19 pacientes, 12 fueron hombres y 7 mujeres, el rango de edad fue de 3-17 años y mediana de 11 años. De los participantes, 18 cursaron con LAL B (5 con recaída) y sólo 1 con LAL T. En el grupo de intervención 6 fueron hombres y 3 mujeres (mediana de 6 años y rango 3-17). En el análisis descriptivo, los grupos no mostraron diferencias significativas en sexo, edad, diagnóstico, neutropenia, protocolo de quimioterapia o higiene bucal (Tabla 5).

Flujograma 2. Inclusión y seguimiento de los participantes en el estudio



**Tabla 5. Características demográficas de los 19 niños con LAL del INP y el HIM (2019-2020) al inicio de la intervención**

Variable	Placebo	Zinc	p
<b>Sexo</b>			
Hombre	6	6	0.570
Mujer	4	3	
<b>Edad*</b>			
Rango	7-17	3-17	0.285
Mediana	11.5	9	
<b>Riesgo de Leucemia</b>			
Estándar	3	2	0.556
Alto	7	7	
<b>Protocolo de quimioterapia</b>			
San Judas XV	3	3	0.664
ADMTX	3	3	
BFM90	2	1	
MEX-RES	2	0	
ATEDOX	0	1	
POG99	0	1	
<b>Neutropenia</b>			
Ausente >1500/ $\mu$ L	4	3	0.570
Presente $\leq$ 1500/ $\mu$ L	6	6	
<b>Caries</b>			
Ausente	4	4	0.605
Presente	6	5	
<b>Higiene bucal</b>			
Buena	5	2	0.220
Regular	5	7	

Los datos se muestran como el conteo; valor p según la prueba exacta de Fisher.  $p < 0.05$ .

\*Los datos se muestran como mediana o rango, valor de p según la prueba de U de Mann-Whitney.  $p < 0.05$ .

Abreviaturas. **LAL**: Leucemia linfoblástica Aguda; **INP**: Instituto Nacional de Pediatría; **HIM**: Hospital Infantil de México; **ADMTX**: Protocolo de Altas Dosis de Metotrexate; **BFM90**: Protocolo del grupo Berlín-Frankfurt-Münster; **MEX-RES**: Protocolo de recaída en México; **ATEDOX**: Protocolo compuesto por Atramicina, Citarabina, Etopósido y 6-Mercaptopurina. **POG99**: Protocolo del Grupo Oncológico Pediátrico para recaída.

Durante el seguimiento, se observó una mayor incidencia de MO en el grupo de placebo comparado con el grupo de zinc (80% vs 33%,  $p = 0,055$ ); así como, un mayor número de días de recuperación de MO ( $p = 0.041$ ). Sin embargo, solo la segunda fue estadísticamente significativa. (Tabla 6).

**Tabla 6. Características clínicas de los 19 niños con LAL del INP y el HIM (2019-2020) durante el seguimiento**

Características	Placebo	Zinc	Ambos	Significancia
<b>Participantes</b>	10	9	19	
<b>Presencia de mucositis orofaríngea</b>				
Ausente	2 (20%)	6 (67%)	8 (42%)	0.055
Presente	8 (80 %)	3 (33%)	11 (58%)	
<b>Días con mucositis orofaríngea</b>	7 (0-24)	0 (0-18)	5 (0-24)	<b>0.041</b>

Los datos se muestran como el conteo (%) o mediana (rango); valor p según la prueba de U de Mann-Whitney o exacta de Fisher. p<0.05

Abreviaturas. **LAL**: Leucemia linfoblástica Aguda; **INP**: Instituto Nacional de Pediatría; **HIM**: Hospital Infantil de México.

En el grupo placebo, 8 de los participantes cursaron con MO (1 participante tuvo MO grado 1, 3 cursaron con MO grado 2, 2 con MO grado 3 y 2 con MO grado 4); mientras que, en grupo de zinc, 3 de los pacientes cursaron con MO (2 participantes con MO grado 2 y 1 participante con MO grado 3). En el análisis entre el grupo placebo y zinc se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el inicio ( $p = 0.041$ ) y la gravedad de la MO ( $p = 0.048$ ). (Tabla 7).

**Tabla 7. Comparación del inicio y la gravedad de MO**

Grupo	Inicio de MO (Día)	Grado de MO (Grado)
<b>Placebo</b>	7.5 (0-20)	2 (0-4)
<b>Zinc</b>	0 (0-18)	0 (0-3)
<b>Ambos</b>	4 (0-20)	2 (0-4)
<b>Significancia</b>	<b>0.041</b>	<b>0.048</b>

Los datos se muestran como mediana y rango; valor p según la prueba de U de Mann-Whitney.  $p < 0.05$

Por otra parte, los resultados de la prueba de Friedman mostraron que no hubo diferencias en el efecto del tiempo sobre la gravedad de la mucositis. Para comparar los grupos de estudio en diferentes intervalos de tiempo, los resultados de la prueba de U de Mann-Whitney mostraron que hubo diferencia significativa en la gravedad de la MO entre los grupos en el día 7 de la fase de consolidación ( $p = 0.023$ ). (Tabla 8).



**Tabla 8. Comparación de la gravedad de mucositis en el tiempo entre los grupos**

Grupo	Fase de inducción					Fase de consolidación					p <sup>b</sup>
	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	
Placebo	0	0	0	0 (0-1)	0	0 (0-3)	2(0-4)	0(0-4)	0(0-4)	0 (0-3)	0.731
Zinc	0	0	0	0	0	0	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-3)	0	0.996
p <sup>a</sup>	--	--	--	0.342	--	0.342	0.023	0.321	0.154	0.342	

p<sup>a</sup> Prueba de U-Mann Whitney para la comparación entre los grupos

p<sup>b</sup> Prueba de Friedman para la comparación dentro del grupo

Los datos se muestran como mediana y rango. p<0.05

Para evaluar la respuesta de dolor en ambos grupos durante el seguimiento se compararon las medianas de ambos grupos y no se encontraron diferencias significativas. (Tabla 9).

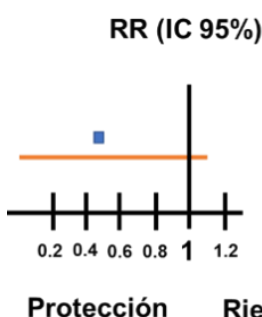
**Tabla 9. Comparación del dolor en los 19 pacientes durante el seguimiento**

Día de quimioterapia	Placebo	Zinc	p
Fase de inducción			
Día 1	0	0	----
Día 7	0 (0-2)	0	0.342
Día 14	0 (0-8)	0 (0-2)	0.562
Día 21	0 (0-6)	0 (0-4)	1. 000
Día 28	0 (0-2)	0	0.342
Fase de consolidación			
Día 1	0	0 (0-4)	0.125
Día 7	0 (0-6)	0 (0-4)	0.359
Día 14	0 (0-10)	0 (0-10)	0.426
Día 21	0 (0-2)	0	0.342
Día 28	0	0	----

Los datos se muestran como mediana y rango; valor p según la prueba de U de Mann-Whitney. p<0.05  
Puntaje de dolor de acuerdo con la escala visual análoga de expresiones faciales donde 0 es no dolor y 10 dolor máximo.

Finalmente, para evaluar la implicación clínica de la intervención, se calcularon las medidas de asociación y de impacto. Se obtuvo un RR de 0.41, por lo que la RRR fue del 58%; sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo. (Tabla 10).

**Tabla 10. Implicación clínica de la intervención**

Placebo		Zinc		RR (IC95%)	RR (IC 95%)	RRR	p
Casos	Total	Casos	Total				
8	10	3	9	0.416 (0.15, 1.10)		58%	0.054

Los datos se muestran como el conteo; valor p según la prueba exacta de Fisher.  $p < 0.05$   
**Abreviaturas:** RR: riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio en pacientes pediátricos con leucemia sometidos a quimioterapia encontraron una menor gravedad y tiempo de recuperación de la MO; así como retraso en el inicio de MO en los pacientes que recibieron zinc, comparado con el grupo control (placebo).

Hoffman HN *et al.*, describieron los efectos antiinflamatorios y antioxidantes del zinc, resultantes de su capacidad para eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS), mediar en la expresión de la ciclooxygenasa-2 (COX-2) e inhibir la liberación de prostaglandina E2 (PGE2), lo que puede reducir la mucotoxicidad lo cual podría explicar por qué los pacientes en este y otros estudios se han beneficiado del uso de zinc<sup>(28)</sup>. La mayoría de los estudios que se han realizado administraron sulfato de zinc en pacientes adultos; por lo que, considerando que el efecto deseado se obtuvo con una dosis de 150 mg/día, se consideró un tercio de la dosis para los niños menores de 10 años y dos terceras partes para los adolescentes en este estudio.

Rambod *et al.*, administraron 220 mg/ día de sulfato de zinc a 44 adultos con leucemia sometidos a quimioterapia y observaron una diferencia en la incidencia de MO entre los grupos experimental y de control del 25.0% y 54.2% respectivamente ( $p = 0.01$ )<sup>(14)</sup>. En comparación, en el presente estudio, aunque también hubo una menor incidencia de MO en el grupo que tomó zinc (80% vs 33%), la diferencia no fue significativa ( $p = 0.055$ ). Sin embargo, con respecto al número de días con MO, el tiempo fue menor para el grupo de zinc que para el grupo placebo ( $p = 0.041$ ), lo que es consistente con los hallazgos de Arbidi *et al.*, quien describió que la recuperación de MO fue más corta en el grupo de zinc que en un grupo de placebo, pero la diferencia no fue significativa ( $p = 0.13$ )<sup>(37)</sup>.

Por otra parte, estudios como el de Mansouri *et al.*, no han demostrado el posible beneficio del uso de zinc para contrarrestar la MO. Ellos administraron 440 mg de sulfato de zinc al día (versus placebo en el grupo de control) en pacientes con cáncer mayores de 15 años sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y no encontraron reducción en la gravedad, diferencias en el día de inicio y duración de la MO entre los grupos ( $p > 0,05$ )<sup>(40)</sup>. La falta de consenso entre los diferentes estudios también fue ilustrada por Chaytana *et al.* en una revisión sistemática. Informaron que 8 de 10 estudios favorecían el zinc sobre el placebo, y al realizar el metaanálisis, encontraron un tamaño del efecto general de -0,89 (IC del 95%: -1,08, -0,70,  $p < 0,00001$ ) para los diferentes suplementos de zinc utilizados<sup>(43)</sup>.

En este estudio, los pacientes con mucositis grado 4 recibieron analgésicos opioides indicados por su servicio, ninguno de los pacientes requirió de sonda nasogástrica; sin embargo, 3 pacientes presentaron además de la MO, mucositis anal y 2 pacientes colitis neutropénica, por lo que el servicio tratante les indicó ayuno. No se registró bacteriemia por MO, las complicaciones más graves fueron la suspensión de quimioterapia en los 2 pacientes con mucositis grado 4 y sobreinfección por *Candida* en otros 2 pacientes.

El tratamiento de un niño o adolescente con cáncer incluye diversos fármacos, además de las complicaciones y síntomas típicos de la enfermedad; por lo que, para la realización de este ensayo clínico no se puede descartar la interferencia de factores de confusión.

De acuerdo con las revisiones sistemáticas que describen las presentaciones, grupos de edad y condiciones hematológicas en las que se ha administrado zinc como coadyuvante en la prevención y tratamiento de la MO.

Si bien se encontró un efecto protector con la administración de zinc (RR=0.41) y una reducción relativa de la MO del 58%, estas no fueron estadísticamente significativas. Tian *et al.*, en una revisión sistemática, informaron que el sulfato de zinc no disminuyó la incidencia (RR = 0,52; IC del 95%: 0,17-11,64), el grado de MO debido a la quimioterapia (RR =0,62, IC del 95%: 0,11-3,56; RR = 0,70, IC del 95%: 0,29-1,71), y que tampoco se asoció con la reducción del dolor, el inicio tardío, la disminución de los eventos adversos o una mejor calidad de vida en comparación con los controles <sup>(13)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Este estudio, diseñado para evaluar el efecto del zinc sobre la MO inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica, mostró diferencias a favor del uso de tabletas de zinc en cuanto a la duración, inicio y gravedad de la MO. Además, debido a que no existen suficientes estudios en pacientes pediátricos que describan las dosis de zinc y el momento óptimo de administración durante el tratamiento oncológico; el presente trabajo tiene la relevancia de establecer una dosis de 50-100 mg/día de sulfato de zinc sin efectos adversos graves.

Teniendo en cuenta que la MO es una complicación frecuente que puede impactar en el pronóstico y la calidad de vida del paciente pediátrico oncológico, se debe implementar cualquier terapia que presente beneficios clínicos significativos sin efectos adversos.

El tratamiento de un niño o adolescente con cáncer incluye diversos fármacos, complicaciones y síntomas típicos de la enfermedad; por lo tanto, es difícil realizar un estudio sin factores de confusión.

## **LIMITACIONES**

Debido a que la población del presente estudio perteneció a dos centros de referencia nacionales, se puede asumir que los participantes corresponden a los casos con mayores complicaciones (en cuanto al riesgo de recaída de LAL o diagnóstico tardío) por lo que no representan necesariamente a todos los niños de LAL en México.

La principal limitación fue la suspensión del estudio, debido las medidas sanitarias instauradas durante la pandemia de la COVID-19. De acuerdo con los hallazgos encontrados a favor de la intervención ( $p_1-p_2=47\%$ ), es posible considerar que la continuación del estudio hasta completar 15 pacientes en cada grupo sería suficiente para corroborar que las diferencias en la incidencia de MO; así como el efecto protector y la reducción del riesgo para la MO entre el grupo placebo y zinc no fueron debidas al azar. (Ver el apartado “Consideraciones para los próximos estudios”).

Consideramos que la menor incidencia de MO en el grupo de zinc fue mayor al 28% esperado y que al ser una diferencia directa mayor al 10% se puede considerar como una intervención clínicamente significativa.

En cuanto al dolor, se reconoce un probable enmascaramiento por la prescripción de analgésicos intravenosos para disminuir el dolor debido a procedimientos médicos de rutina (canalización venosa, aspirados de médula ósea, colocación de catéter venoso, entre otros) que podrían disminuir la sintomatología del dolor ocasionado por MO, junto con la aplicación de Gelclair® para el manejo local del dolor.

### Consideraciones para próximos estudios

De acuerdo con la diferencia de proporciones obtenidas entre el grupo placebo y zinc en este estudio, el cálculo de tamaño de muestra sería el siguiente:

$$H_0 = p_1 = p_2$$

$$H_1 = p_1 > p_2 \text{ (contraste unilateral)}$$

Supuestos:

- $\alpha = 0.05$
- Poder = 0.80
- Diferencia de proporciones de acuerdo con los hallazgos del estudio de Rambod: The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of MO in leukemia patients undergoing chemotherapy.

$$Z_\alpha = 1.64$$

$$Z_\beta = 0.84$$

$$p_1 = 80\%$$

$$p_2 = 33\%$$

$$p_1 - p_2 = 47\%$$

$$\frac{[1.64 \sqrt{2(56)(1-56)} + (0.84) \sqrt{(0.80)(1-0.80) + 2(0.33)(1-0.33)}]^2}{(0.80-0.33)^2} = 13$$

Considerando un 15% de pérdidas = **15 pacientes por grupo**

## REFERENCIAS

1. Pérez Borrego A, Guntiñas Zamora MV, García Romero JL. Manifestaciones bucales en pacientes con Leucemias agudas. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2004;3(8).
2. Lowal KA, Alaizari NA, Tarakji B, Petro W, Hussain KA, Altamimi MA. Dental considerations for leukemic pediatric patients: an updated review for general dental practitioner. *Mater Sociomed*. 2015;27(5):359-62.
3. Tlacuilo-Parra A, Garibaldi-Covarrubias R, Romo-Rubio H, Soto-Sumuano L, Ruiz-Chávez CF, Suárez-Arredondo M, *et al*. Geographical Distribution and Cluster Detection of Childhood Leukemia in the Metropolitan Area of Guadalajara, Mexico. *Revista de Investigación Clínica*. 2017;69(3):159-65.
4. Perez-Saldivar ML, Fajardo-Gutierrez A, Bernaldez-Rios R, Martinez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernandez L, *et al*. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011;11:355.
5. Duarte RDA. Conglomerados espaciales de niños con leucemia aguda infantil en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México [Tesis]. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria; 2015
6. Gutiérrez Vargas RI. Factores de riesgo para lesiones orales en niños con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia. 2017.
7. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006;354(2):166-78.
8. Pui CH, Relling MV, Evans WE. Role of pharmacogenomics and pharmacodynamics in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2002;15(4):741-56.
9. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, *et al*. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2938-48.
10. Pui CH, Relling MV, Sandlund JT, Downing JR, Campana D, Evans WE. Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2004;83 Suppl 1:S124-6.
11. Yeh TC, Liang DC, Hou JY, Jaing TH, Lin DT, Yang CP, *et al*. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with delayed first intrathecal therapy and omission of prophylactic cranial irradiation: Results of the TPOG-ALL-2002 study. *Cancer*. 2018;124(23):4538-47.
12. Chona De Armas ZN, Montero Ávila EF, Lamillo I, José J. Leucemia linfoblástica aguda: Evaluación clínico terapéutica del protocolo total XV modificado. *Hospital universitario de Caracas 2003-2007. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*. 2010;73(2):18-28.
13. Tian X, Chen WQ, Liu XL, Pi YP, Chen H. Efficacy and safety of oral zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: Protocol for a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(21):e10839.
14. Rambod M, Pasyar N, Ramzi M. The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2018;33:14-21.
15. Manzi Nde M, Silveira RC, dos Reis PE. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: systematic review. *J Adv Nurs*. 2016;72(4):735-46.

16. Miller MM, Donald DV, Hagemann TM. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2012;17(4):340-50.
17. Ribeiro ILA, Valencia AMG, Bonan PRF. Treatment of severe oral mucositis in a pediatric patient undergoing chemotherapy. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia*. 2015;63(4):467-71.
18. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):7-17.
19. Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect*. 1994;102 Suppl 2:5-46.
20. Cipla. 2015. Zincris Syrup: Zinc acetate syrup (Cipla Therapeutic index). [Web:]<http://www.cipladoc.com/therapeutic/admin.php?mode=prod&action=disp&id=565> [Date of access: 19 Feb 2019].
21. Anon. 2009. WILZIN: Summary of product characteristics (ORPHAN EUROPE SARL). [Web:] <http://www.orphaneurope.com/Data/upload/images/File/Wilzin-SPC-Feb-2019-2.pdf> [Date of access: 5 Feb 2019].
22. Prasad AS. Recognition of zinc-deficiency syndrome. *Nutrition*. 2001;17(1):67-9.
23. Organización Panamericana de la Salud. Nuevas recomendaciones para el tratamiento clínico de la diarrea. Políticas y guías programáticas. Washington DC: OPS;2006.
24. Cerner Multum, Inc. 2019. Drug information online (Drugs.com) [Web:] <http://www.drugs.com/> [Date of access: 13 Feb. 2019].
25. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *Jama*. 1984;252(11):1443-6.
26. Hantson P, Lievens M, Mahieu P. Accidental ingestion of a zinc and copper sulfate preparation. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(6):725-30.
27. Burkhart KK, Kulig KW, Rumack B. Whole-bowel irrigation as treatment for zinc sulfate overdose. *Ann Emerg Med*. 1990;19(10):1167-70.
28. Hoffman HN, 2nd, Phyliky RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*. 1988;94(2):508-12.
29. Ertekin MV, Koc M, Karslioglu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(1):167-74.
30. Molokhia MM, Portnoy B. Bleeding gastric erosion after oral zinc sulphate. *Br Med J*. 1978;1(6120):1145.
31. Hsieh H, Vignesh KS, Deepe GS, Jr., Choubey D, Shertzer HG, Genter MB. Mechanistic studies of the toxicity of zinc gluconate in the olfactory neuronal cell line Odora. *Toxicol In Vitro*. 2016;35:24-30.
32. Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):745-50.

33. Sangthawan D, Phungrassami T, Sinkitjarurnchai W. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of zinc sulfate supplementation for alleviation of radiation-induced oral mucositis and pharyngitis in head and neck cancer patients. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(1):69-76.
34. Mehdipour M, Taghavi Zenoz A, Asvadi Kermani I, Hosseinpour A. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *Daru.* 2011;19(1):71-3.
35. Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K, Mizuta K, Itoh Y. Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2010;127(8):1984-90.
36. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Yamada Y, Ishida M, Shakui T, *et al.* Preparation and clinical evaluation of a novel lozenge containing polaprezinc, a zinc-L-carnosine, for prevention of oral mucositis in patients with hematological cancer who received high-dose chemotherapy. *Med Oncol.* 2016;33(8):91.
37. Arbabi-kalati F, Deghatipour M, Ansari Moghadam A. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Iran Med.* 2012;15(7):413-7.
38. Gholizadeh N, Mehdipour M, Chavoshi SH, Kahani S, Sadrzadeh-Afshar M-S. The effect of orally-administered zinc in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in patients with acute myeloid leukemia. *International Journal of Cancer Management.* 2017;10(8).
39. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Ishihara M, Nakamura N, Kitagawa J, *et al.* Polaprezinc prevents oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Res.* 2014;34(12):7271-7.
40. Mansouri A, Hadjibabaie M, Iravani M, Shamschiri AR, Hayatshahi A, Javadi MR, *et al.* The effect of zinc sulfate in the prevention of high-dose chemotherapy-induced mucositis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hematol Oncol.* 2012;30(1):22-6.
41. NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos. México D.F.: Secretaría de Salud y Asistencia, 2005.
42. Secretaría de Servicios Parlamentarios. Diario Oficial de la Federación. Ley general para la prevención y gestión integral de los residuos, 8 de octubre de 2003.
43. Chaitanya NC, Shugufta K, Suvarna C, Bhopal T, Mekala S, Ponnuru H, *et al.* A Meta-Analysis on the Efficacy of Zinc in Oral Mucositis during Cancer Chemo and/or Radiotherapy-An Evidence-Based Approach. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2019;65:184-91.



## ANEXOS

### CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS

#### Documento De Asentimiento Informado Para Niños(as) Mayores de 12 años

Nombre del Investigador Principal: Luis Enrique Juárez Villegas.

El siguiente escrito es una invitación para que participes en el proyecto:

#### **Impacto del uso de Zinc en la prevención de mucositis orofaríngea en pacientes con leucemia aguda linfoblástica del Instituto Nacional de Pediatría.**

Nombre del niño que toma del Asentimiento \_\_\_\_\_.

El Dr. Luis Enrique Juárez Villegas, Médico Pediatra Oncólogo del Departamento de Hemato Oncología y la Dra. Bianca Anahí Cristino Sicairos, Estomatóloga pediatra y alumna de maestría, te invitamos a participar en este protocolo de investigación, aclararemos tus dudas, si no comprendes algunas palabras o conceptos acerca de los procedimientos, riesgos y beneficios de la investigación, puedes preguntarnos y puedes tomarte el tiempo que desees para reflexionar si desees participar o no.

Es necesario que tú decidas si desees participar, para ello te pedimos que leas este formato y preguntes a cualquier médico del estudio si tienes dudas.

**Descripción del proyecto:** La mucositis orofaríngea es una complicación de la quimioterapia que se presenta en muchos de los pacientes con leucemia como tú, nosotros la podemos ver como un enrojecimiento o ulceración (lesión) dentro de la boca ya sea en la parte interior de los labios, mejillas, lengua, encía, paladar y garganta. Esto causa dolor, molestia al masticar e incluso puede impedir comer por la boca.

El zinc es una nutriente que se obtiene de los alimentos el cual ha ayudado a que pacientes con cáncer que reciben quimioterapia no tengan mucositis orofaríngea, que sea menos molesta o cure más rápido.

Este protocolo es un estudio en el que los niños que participan se dividen en dos grupos, uno que recibirá tabletas de zinc y otro que recibirá tabletas de placebo (tableta sin acción real). Cada niño al aceptar participar en el estudio pertenecerá a uno de los grupos al azar (así como al lanzar una moneda para obtener águila o sol, en este caso tratamiento A o B); ni los médicos ni los padres o niños sabrán que tratamiento estarán recibiendo hasta que termine el estudio. Por lo tanto, tú podrás recibir zinc o placebo y esto sólo será dado por suerte, nadie decidirá a que grupo pertenecerás.

#### **El propósito principal de la investigación es:**

- Enseñarte el cuidado bucal como paciente con leucemia aguda linfoblástica (LAL) que iniciará quimioterapia.
- Estudiar si el zinc evita el que aparezca mucositis orofaríngea en los niños con LAL.
- Identificar desde que inicie (tempranamente) el cuadro de mucositis orofaríngea y darle tratamiento.

Con este estudio se obtendrán datos útiles de investigación y también se podrán detectar problemas que afecten tu salud integral como la dificultad de comer por tener mucositis orofaríngea.

Tú estás invitado a participar ya que cumples con los **criterios como:** Ser paciente con diagnóstico reciente de LAL entre 3 a 18 años de edad que iniciará quimioterapia quienes acepten mediante consentimiento y/o asentimiento informado participar en el estudio.

Dentro de **los criterios que imposibilitan la participación están:** Pacientes que tengan otra enfermedad además de LAL, niños con síndrome de Down, alergia a alguno de los medicamentos (zinc y/o lactosa). Tú no tiene ninguno de estos criterios, por lo que eres candidato para este protocolo.

### **¿Tienes algún riesgo por participar en el estudio?**

La investigación tiene un riesgo mayor al mínimo, esto quiere decir que si bien el zinc a la dosis que te daremos (50- 100 mg/día) se considera segura; también puedes presentar náusea, vómito, diarrea, así como alguna reacción alérgica (enrojecimiento, hinchazón o resequeidad en la piel; fiebre, hinchazón de lengua, labios e incluso, dificultad para respirar). En caso de que alguno de los síntomas anteriores pueda ser ocasionado por el consumo de zinc/placebo debe dejar de usarse e inmediatamente decirles a tus padres y ellos a algunos de los investigadores que vienen señalados en este documento con nombre y teléfono de contacto.

Consideramos que para tu salud será mucho mayor el beneficio esperado pues el objetivo es prevenir complicaciones de la quimioterapia como mucositis y al conocer los resultados del estudio mejorará la atención integral de otros niños con LAL.

### **¿Cuáles son tus beneficios?**

Los niños que participen en el estudio tendrán un mayor control clínico (revisiones) para la prevención de mucositis orofaríngea ya que serán vistos desde antes del inicio de quimioterapia y en caso de requerir atención por parte de los dentistas del hospital recibirán una atención más rápida ya que informaremos directamente al servicio de Estomatología.

Los medicamentos (zinc/placebo, bicarbonato, melox, benadryl) y lo necesario para tu higiene bucal (cepillo, pasta) te serán proporcionados al inicio del estudio.

**Procedimientos:** La investigación consiste en la revisión continua de tu boca y la administración de tabletas de 50 mg de zinc/ placebo dos veces al día desde el día 1 de quimioterapia.

**Primera visita:** se confirmarán los datos obtenidos a través del expediente clínico (nombre, edad, sexo, diagnóstico y nombre de los padres). Se les dará a ti y a tus padres (quien esté presente) una plática sobre la importancia de la higiene bucal y los cuidados para la prevención de mucositis orofaríngea mediante folleto informativo y una presentación digital a través de una computadora.

Se les proporcionará un sobre cerrado en el que estará indicado el código del medicamento A o B (recuerda que no sabremos si serán zinc o placebo), así como las instrucciones por escrito de cómo debes tomar las tabletas.

La exploración bucal se hará por la Estomatóloga (Dra. Bianca) ella verá tu boca por dentro, desde la parte interior de las mejillas, labios, lengua, paladar, encía hasta la garganta. También verá los dientes y registrará si presentan caries, en caso de detectar que alguno necesita tratamiento se pedirá al servicio de estomatología tu revisión. Finalmente, para ver cómo está tu higiene oral se

pintará la biopelícula dental (bacterias que se adhieren a los dientes) colocando 2 o 3 gotas de colorante rosa y posteriormente se te proporcionará cepillo y pasta para poder quitarla y enseñarte a cepillar tus dientes.

El cuidado bucal para prevenir mucositis orofaríngea consiste en el cepillado dental y el uso de enjuagues de bicarbonato de sodio (1/4 de cucharada de bicarbonato disuelto en agua para realizar un enjuague por 3 minutos) después de cada alimento, desde el día 1 de quimioterapia.

Los procedimientos no te causaran daño ni dolor.

**Visitas posteriores:** Se harán visitas en el día 1, 7, 14, 21 y 28 de cada ciclo de quimioterapia, para identificar datos de mucositis orofaríngea. Durante las visitas se te preguntará si has tenido alguna molestia o dificultad para comer, se hará la revisión bucal como se indicó anteriormente, se aplicará el colorante para biopelícula dental (bacterias adheridas a los dientes) y se reforzará la técnica de cepillado dental.

### **¿En qué consiste tu participación?**

La participación de ustedes (padres o tutores) y la tuya es muy importante y consistirá en:

1. Acudir a los internamientos para quimioterapia con cepillo, pasta dental, bicarbonato en polvo y las tabletas (zinc/placebo) los cuales les serán proporcionados al inicio del estudio.
2. Realizar cepillado dental gentil 3 veces al día y enjuagues de bicarbonato después de cada comida.
3. Administrar puntualmente de las tabletas 50mg de zinc/placebo 2 vez al día.
4. Reportar cualquier inquietud como dolor, alguna complicación por el consumo de las tabletas (zinc/placebo) o imposibilidad para llevar a cabo los cuidados bucales.

En caso de que presentes mucositis orofaríngea: se les indicarán una serie de cuidados que consiste en:

1. Cepillado dental gentil.
2. Continuar con el consumo de tabletas de 50 mg de zinc/placebo 2 veces al día.
3. Enjuagues bucales con solución Melox®/Benadryl® (hidróxido de aluminio 3.7g, hidróxido de magnesio 4g/ clorhidrato de difenhidramina 250 mg) preparados al momento, mezclando 5 ml de Melox más 5ml de Benadryl, frío, administrados 15 minutos previos a la ingesta de alimentos por 14 días.

En este caso serás supervisado por las 3 semanas siguientes hasta que cure por completo el cuadro de mucositis orofaríngea.

### **¿Quién pagará los gastos del estudio?**

Ustedes no tendrán que pagar nada, lo único que requerimos es tu valiosa participación.

Los gastos del estudio son dados por el Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Odontológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

### **¿Cómo se usarán mis datos?**

Los datos personales sólo los conocerán los investigadores o el personal de salud que esté a cargo de ti, como el médico residente y el personal de enfermería, los datos serán guardados en confidencialidad (secreto) y la publicación que se genere no incluirá tu nombre o el de tus padres y familiares.

La participación en esta investigación es voluntaria. Tú puedes negarse a participar desde un inicio o bien retirarte en el momento que lo desees, manteniendo los derechos que actualmente tienes como paciente del Instituto.

### **¿A quién puedes llamar en caso de tener preguntas?**

Los procedimientos serán efectuados por: Dra. Bianca Anahí Cristino Sicairos (Estomatóloga peditra y alumna de maestría), celular 5551061233 y Dr. Luis Enrique Juárez Villegas, Médico Peditra Oncólogo, Jefe del Departamento de Hemato Oncología, teléfono 52289917 ext. 4204/4205, celular: 5554060457, las cuales resolverán sus preguntas aclararán sus dudas acerca de los procedimientos. Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por los Comités de Investigación y Ética del HIMFG. Si usted desea averiguar más sobre este comité, contacte al Dr. Luis Jasso Gutiérrez, Presidente del Comité de Ética. Teléfono 5228 9917 ext 4005.

## **DECLARACIÓN DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS**

### **Al firmar a continuación aceptas que:**

1. Has leído este formato de asentimiento.
2. Has tenido la oportunidad de hacer preguntas y estas han sido contestadas.
3. Tu participación en el estudio es voluntaria.
4. Formarás parte del estudio con los procedimientos indicados.
5. Sabes que puedes negarte a participar y retirarte cuando lo quieras.
6. Si no sigues las indicaciones de tu médico, te pueden retirar del estudio, sin que esto afecta la atención médica que recibes.

Nombre del niño participante \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Nombre de la madre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del padre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

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

**Nombre del testigo 1:** \_\_\_\_\_ Firma del  
testigo: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Relación con el participante: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_

**Nombre del testigo 2:** \_\_\_\_\_ Firma del  
testigo: \_\_\_\_\_ Dirección: \_\_\_\_\_

Relación con el participante: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_

**Nombre del investigador o quien recoge el consentimiento  
informado:** \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Recibí copia de este consentimiento**

Nombre y firma: \_\_\_\_\_ Fecha:  
\_\_\_\_\_

# CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS

Nombre del Investigador Principal: Dr. Luis Enrique Juárez Villegas.

Por medio de la presente, nos permitimos invitarlos a participar en el protocolo:

## **Impacto del uso de Zinc en la prevención de mucositis orofaríngea en pacientes con leucemia aguda linfoblástica del Instituto Nacional de Pediatría.**

El Dr. Luis Enrique Juárez Villegas, Médico Pediatra Oncólogo del Departamento de Hemato Oncología y la Dra. Bianca Anahí Cristino Sicaños (estomatóloga pediatra y alumna de maestría), invitamos a su hijo(a) a participar en este protocolo de investigación, aclararemos sus dudas en caso de que no comprendan algunas palabras acerca de los procedimientos de la investigación, teniendo libertad de tomarse el tiempo que deseen para reflexionar si desean participar o no.

**Descripción del proyecto:** La mucositis orofaríngea es una complicación de la quimioterapia que se presenta con alta frecuencia en los pacientes con leucemia, su identificación es a través de la observación directa como un enrojecimiento o ulceración de las mucosas internas de las mejillas, lengua, encía, paladar y orofarínge (todos los tejidos de la boca hasta la garganta) la cual causa dolor, dificultad a la alimentación hasta la imposibilidad de alimentación por vía oral (boca) cuando es muy severa.

El zinc es una nutriente que se obtiene de los alimentos el cual se ha visto que si es proporcionado a los pacientes con diversos tipos de cáncer que reciben quimioterapia ayuda a que no se presente mucositis orofaríngea o que en caso de que se presente sea menos severa y tenga una recuperación más rápida.

El presente protocolo es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, lo cual quiere decir que los participantes del estudio estarán divididos en dos grupos, uno que recibirá tabletas de zinc (Grupo de intervención) y otro (Grupo control) que recibirá placebo (tabletas del medicamento inactivo que en este caso son de lactosa monohidratada). Cada participante al aceptar incluirse en el estudio será asignado al azar a uno de los grupos teniendo 50% de posibilidad de estar en uno o en otro grupo (como al lanzar una moneda para obtener águila o sol); tanto los investigadores del estudio como los participantes desconocerán hasta el final del estudio a que grupo pertenece cada paciente. Por lo tanto, su hijo(a) podrá estar incluido sin distinción en el grupo que reciben zinc o en el grupo que recibe placebo.

### **El propósito principal de la investigación es:**

- Instruir sobre el cuidado bucal en los pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) que iniciarán quimioterapia.
- Prevenir el desarrollo de mucositis orofaríngea con la administración de suplemento de zinc.
- Detección temprana de mucositis orofaríngea y tratamiento de la misma.

Lo cual nos permitirá obtener datos útiles y de esta manera interceptar problemas que afecten la salud integral de su hijo(a).

Su hijo(a) es invitado a participar ya que cumple con los **criterios de inclusión:** Ser paciente con diagnóstico reciente de leucemia (LAL) de 3 a 18 años de edad que iniciarán quimioterapia y que acepten mediante consentimiento y/o asentimiento informado participar en el estudio.

Dentro de **los criterios que imposibilitan su participación están**: Pacientes que cursen con otra enfermedad además de LAL, niños con síndrome de Down, alergia conocida al sulfato de zinc y/o lactosa. Y su hijo (a) no tiene ninguno de estos criterios, por lo que es candidato para este protocolo.

### **¿Existe algún riesgo?**

La investigación se clasifica con riesgo mayor al mínimo. La administración de zinc (50- 100 mg/día) se considera segura; sin embargo, su hijo(a) puede presentar náusea, vómito, diarrea, así como alguna reacción alérgica (enrojecimiento, hinchazón o resequedad en la piel; fiebre, hinchazón de lengua, labios e incluso, dificultad para respirar). En caso de que usted considere que alguno de los síntomas anteriores puede ser causado por el consumo de zinc/placebo suspéndalo inmediatamente e infórmelo a algunos de los investigadores que vienen señalados en este documento con nombre y teléfono de contacto.

Consideramos que para la salud de su hijo(a), será mucho mayor el beneficio esperado pues el objetivo es prevenir complicaciones de la quimioterapia como mucositis y al conocer los resultados del estudio mejorará la atención integral de los niños con LAL.

### **Beneficios para su hijo(a):**

Los pacientes que participen en el estudio tendrán un mayor control clínico (revisiones) para la prevención de mucositis orofaríngea ya que serán vistos desde antes del inicio de quimioterapia y se les dará prioridad para recibir atención por parte del servicio de Estomatología en el caso de que requieran tratamiento.

Los medicamentos (zinc/placebo, bicarbonato, melox, benadryl) y lo necesario para la higiene bucal (cepillo, pasta) serán proporcionados a su hijo(a) al inicio del estudio.

### **Procedimientos:**

La investigación consiste en la revisión continua de la cavidad bucal y la administración de tabletas de 50 mg de zinc/ placebo 1 o dos veces al día desde el día 1 de quimioterapia.

**Primera visita:** se confirmarán los datos obtenidos a través del expediente clínico (nombre, edad, sexo, diagnóstico y nombre de los padres). Se les dará una plática sobre la importancia de la higiene bucal y los cuidados para la prevención de mucositis orofaríngea mediante folleto informativo y una presentación digital a través de un dispositivo de cómputo.

Se le proporcionará un sobre cerrado en el que estará indicado el código del medicamento A o B (zinc/placebo), así como las instrucciones por escrito de cómo debe proporcionárselo a su hijo(a).

La exploración bucal consistirá en la observación de la parte interna de las mejillas, labios, lengua, paladar, encía y orofarínge (garganta). También se observarán los dientes y se registrará si presentan caries, en caso de detectar que alguno requiera tratamiento se enviará interconsulta al servicio de estomatología para solicitar su atención. Finalmente para evaluar la higiene oral se realizará tinción de la biopelícula dental (bacterias que se adhieren a los dientes) colocando 2 o 3 gotas de colorante rosa y posteriormente se les proporcionará cepillo y pasta para poder eliminarla y mostrar la técnica de cepillado.

El cuidado bucal para prevenir mucositis orofaríngea consiste en el cepillado dental y el uso de enjuagues de bicarbonato de sodio (1/4 de cucharada de bicarbonato disuelto en agua para realizar un enjuague por 3 minutos) después de cada alimento, desde el día 1 de quimioterapia.

Los procedimientos no causaran daño a la mucosa oral, ni síntomas de dolor posterior a la examinación.

**Visitas posteriores:** Se harán visitas en el día 1, 7, 14, 21 y 28 de cada ciclo de quimioterapia, para identificar datos de mucositis orofaríngea. Durante las visitas se le preguntará si su hijo(a) ha tenido alguna molestia o dificultad para alimentarse, se hará la revisión bucal como se indicó anteriormente, se aplicará el colorante para biopelícula dental (bacterias adheridas a los dientes) y se reforzará la técnica de cepillado dental.

### **¿En qué consiste su participación?**

La participación de ustedes (padres o tutores) y del niño es importante y consiste en:

5. Acudir a los internamientos para quimioterapia con cepillo, pasta dental, bicarbonato en polvo y tabletas de zinc/placebo los cuales les serán proporcionados al inicio del estudio para realizar los cuidados bucales de su hijo (a).
6. Realizar cepillado dental gentil 3 veces al día y enjuagues de bicarbonato después de cada comida.
7. Administrar puntualmente de las tabletas 50mg de zinc/placebo 1 vez al día para niños menores de 10 años y 2 veces a día para niños a partir de los 11 años, desde el inicio de quimioterapia hasta los 2 meses y medio posteriores en que se indique su suspensión.
8. Reportar cualquier inquietud como dolor, alguna complicación por el consumo de tabletas de zinc/placebo o imposibilidad para llevar a cabo los cuidados bucales.

En caso de que su hijo (a) presente mucositis orofaríngea: se le indicarán una serie de cuidados que consiste en:

1. Cepillado dental gentil.
2. Continuar con el consumo de tabletas de 50 mg de zinc/placebo 1 o 2 veces al día.
3. Enjuagues bucales con solución Melox®/Benadryl® (hidróxido de aluminio 3.7g, hidróxido de magnesio 4g/ clorhidrato de difenhidramina 250 mg) preparados al momento, mezclando 5 ml de Melox más 5ml de Benadryl, frío, administrados 15 minutos previos a la ingesta de alimentos por 14 días.

Su hijo(a) será supervisado por las 3 semanas posteriores hasta la remisión completa del cuadro de mucositis orofaríngea.

### **¿Quién pagará los gastos del estudio?**

Usted no tendrá que pagar nada, lo único que requerimos es su valiosa participación.

Los gastos del estudio están previstos por el Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Odontológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

### **Consentimiento informado**

Este documento se proporciona a los padres o tutores de los pacientes menores que no tienen capacidad legal; sin embargo, los pacientes a partir de los 7 años de edad pueden rechazar participar en el estudio y en los niños de 12 años de edad se les proporcionará también una "Carta de Asentimiento informado" en la que se les explica de manera sencilla el objetivo del estudio y se solicita su permiso para participar y en la que en caso de que no acepten serán dados de baja del protocolo (para respetar su decisión) aunque ustedes como padres hayan aceptado participar.



## Confidencialidad

Los datos personales sólo los conocerán los investigadores o el personal de salud que esté a cargo del paciente, como el médico residente y el personal de enfermería a cargo para brindar la mayor atención de su hijo(a), los datos serán guardados en confidencialidad y la publicación que se genere no incluirá el nombre del participante o de sus padres y familiares.

La participación en esta investigación es voluntaria. Usted puede negarse a participar desde un inicio o bien retirarse en el momento que lo desee, manteniendo los derechos que actualmente tiene su hijo como paciente del Instituto.

### ¿A quién puede llamar en caso de tener preguntas?

Los procedimientos serán efectuados por: Dra. Bianca Anahí Cristino Sicairos (Estomatóloga pediatra y alumna de maestría), celular 5551061233 y Dr. Luis Enrique Juárez Villegas, Médico Pediatra Oncólogo, Jefe del Departamento de Hemato Oncología, teléfono 52289917 ext. 4204/4205, celular: 5554060457, las cuales resolverán sus preguntas aclararán sus dudas acerca de los procedimientos. Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por los Comités de Investigación y Ética del HIMFG. Si usted desea averiguar más sobre este comité, contacte al Dr. Luis Jasso Gutiérrez, Presidente del Comité de Ética. Teléfono 5228 9917 ext 4005.

## DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación, entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

### Derechos

1. Puede usted libremente **no** aceptar participar en el protocolo.
2. Tiene el derecho a recibir respuesta a cualquier pregunta, aclaración o duda con respecto al procedimiento de revisión y administración de zinc.
3. La revisión, así como los elementos necesarios para el cuidado bucal son completamente gratuitas.
4. En caso de que usted acepte voluntariamente, puede retirar su consentimiento cuando lo desee o no pueda continuar con el seguimiento.
5. **Si usted decide retirar su consentimiento, en cualquier momento, se entenderá que ya no desea participar en este estudio y NO se afectará la atención en los servicios que se le proporcionan en el INP.**

Para poder aceptar participar en el proyecto deberá contestar las siguientes preguntas.

	Si	No
He leído este formato de consentimiento.		
¿Ha entendido la carta informativa?		
¿Ha tenido la oportunidad de preguntar y discutir en que consiste su participación y la de su hijo (a)?		
¿Está de acuerdo con cumplir las indicaciones y reportar cualquier falta de las misma de forma verás?		
¿Está de acuerdo en que la información obtenida sea utilizada con fines de investigación y sean divulgados de forma confidencial?		
Acepto que me mi hijo (a) participe en el estudio.		
Puedo elegir que mi hijo (a) participe en el estudio o que lo abandonemos en cualquier momento, comunicándolo a los investigadores.		

Si usted contesto NO a cualquiera de las preguntas, ello implica que rechaza la invitación a participar el protocolo.

**Consentimiento**

Si

No

En caso de decidir participar, firme la carta. Usted conscientemente acepta participar en compañía de su hijo en el protocolo.

Nombre del niño (a): \_\_\_\_\_

Nombre de la madre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Firma de consentimiento: \_\_\_\_\_

Nombre del padre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Firma de consentimiento: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

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

**Nombre del testigo 1:** \_\_\_\_\_

Firma del testigo: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación con el participante: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**Nombre del testigo 2:** \_\_\_\_\_

Firma del testigo: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación con el participante: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**Nombre del investigador o quien recoge el consentimiento**

**informado:** \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Recibí copia de este consentimiento**

Nombre y firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

## MANUAL DEL INVESTIGADOR

Protocolo: Impacto del uso de zinc en la prevención de mucositis orofaríngea en pacientes con leucemia aguda linfoblástica

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

A continuación, se describen los procedimientos que se llevarán a cabo durante el ensayo clínico:

### **Aleatorización**

La aleatorización se impartirá por el Dr. José de Jesús Figueroa Carbajal, adscrito a servicio de Oncología, quien desconoce el objetivo del estudio.

La aleatorización se realizará a través del programa STATA, se indicará mediante sobres identificados por códigos "19XXX" (19 por el año de inicio del estudio y los tres dígitos posteriores corresponderán a números entre 1 y 106). Así mismo, para asegurar que los grupos se encuentren equilibrados, se realizarán bloques de 6 sobres que contengan 3 pacientes para cada grupo.

### **Reclutamiento**

Se obtendrán datos del expediente clínico para determinar si cumple con los criterios de inclusión. El paciente identificado como elegible será visitado en su lugar de ingreso en hospitalización o en la consulta externa del Servicio de Oncología.

La alumna de maestría se presentará indicando que el motivo de su visita es informarles sobre la importancia de las condiciones bucales respecto a su tratamiento médico actual y brindarles información sobre los cuidados bucales que deben realizar para la prevención de complicaciones bucales secundarias a su enfermedad y/o los fármacos que recibirán para el tratamiento de ésta. Se mostrará material visual por medio de un equipo de cómputo/tablet que incluya información sobre el cuidado bucal indicando técnica de cepillado y enjuague bucal con bicarbonato. Así mismo, se explicará que es mucositis orofaríngea, como se relaciona con la quimioterapia, las medidas preventivas que incluyen la higiene bucal y uso de enjuagues y finalmente las complicaciones que pueden presentarse durante el cuadro como dolor, disfagia, sobreinfección y retraso en el tratamiento médico.

Se invitará a los padres a participar en el protocolo explicando los objetivos del estudio, riesgos y beneficios de este. En caso de aceptar participar se presentará el consentimiento y asentimiento informado (en los niños mayores de 12 años) de acuerdo con las características que se redactan en el mismo.

## Exploración bucal

Se realizará exploración bucal, tinción de biopelícula dental para la determinación del índice de higiene oral y explicación de técnica de cepillado el día 0 de quimioterapia de acuerdo a lo siguiente:

El examinador acudirá la cama asignada al paciente por el servicio de Oncología, informará a los padres y al menor que se realizará exploración de la cavidad bucal para hacer el registro inicial de las condiciones bucales.

Se colocará al paciente en su cama en posición semi-fowler. El examinador deberá tomar las medidas de asepsia y antisepsia pertinentes para cada paciente (en caso de que se encuentren con aislamiento por neutropenia con la colocación de doble bata), higiene de manos y colocación de guantes estériles.

Con ayuda de lámpara de cabeza se realizará exploración bucal iniciando por la superficie externa de labio superior, luego inferior; posteriormente retraerán manualmente para observar la mucosa labial interna superior, mucosa yugal derecha, mucosa labial interna inferior y mucosa yugal izquierda. Posteriormente se observará el paladar duro, blando, orofarínge con ayuda de abatelenguas para deprimir la base de lengua, se seguirá con la exploración de dorso de la lengua, bordes laterales y finalmente piso de boca.

## Registro de caries

Se observarán los dientes a través de visión directa y se designará en la hoja de registro los dientes que presenten caries de acuerdo con si presentan una cavidad clínicamente identificable.

Nota. Para los pacientes que requieran tratamiento dental se realizará la interconsulta con el Servicio de Estomatología del Instituto para que sean atendidos de acuerdo con su diagnóstico estomatológico y su estado general.

## Registro de higiene oral

Para la determinación del índice de higiene oral se usará el Índice de higiene oral de O'Leary el cual se realiza de la siguiente forma:

Con el paciente en posición semifowler, se colocarán de 3 a 4 gotas de tinción de biopelícula dental para la arcada superior e inferior, se hará la visualización directa con ayuda de luz artificial y se registrarán las superficies vestibular, mesial, distal y palatina/lingual que sean teñidas.

Los datos serán registrados en el siguiente diagrama:

Índice de O'Leary

Índice primera consulta													%		Fecha:		
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8		

Se calculará el porcentaje de superficies teñidas de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Cantidad de superficie dentaria teñida X 100}}{\text{Total de superficies dentarias presentes}}$$

Y se codificará de acuerdo con lo siguiente:

1. 0-15%: Higiene Oral Buena o Excelente
  2. 16 a 49%: Higiene Oral Regular
  3. 50 a 100%: Higiene Oral Deficiente
- 999 No aplica

### **Características de la solución reveladora de placa**

Para la detección de placa dentobacteriana en el índice de higiene oral se utilizará el producto dental «DiTonos» el cual presenta las siguientes características:

- Solución colorante reveladora de placa bacteriana Eufar®.
- Principio activo: Eritrocina sódica y azul brillante.
- Condiciones de almacenamiento: Mantener el recipiente bien tapado, en un lugar fresco y seco, retirado de la luz directa.
- Líquido colorante no ingerible, por lo que debe ser utilizado por el profesional de la salud (odontólogo, higienista dental).
- No se considera tóxico.

### **Técnica de cepillado**

Para la explicación de la técnica de cepillado, se proporcionará al paciente un cepillo de cerdas suaves y pasta dental con 1450 ppm de fluoruro de sodio.

Mediante la utilización de tipodonto y cepillo se explicarán al paciente y su cuidador las características del cepillo dental, la forma de asirlo y el movimiento que se debe realizar para el barrido mecánico. Se indicará el orden del cepillado dental en sentido horario y la técnica de Stillman como sigue:

Colocación del cepillo con un ángulo de 45° en relación con el eje longitudinal del diente aplicando una ligera presión sobre la encía. Las cerdas del cepillo se doblan y el cepillo se dirige hacia abajo girando ligeramente el mango realizando de 6 a 8 movimientos cada 2 a 3 dientes tanto por la superficie vestibular como palatina/lingual.

Posteriormente se le proporcionará un espejo facial y se pedirá que realice la técnica de cepillado que se le mostró y se harán correcciones durante la ejecución de esta.

## **Enjuague con bicarbonato**

De acuerdo con la recomendación de la Asociación multinacional de soporte para el cáncer a través de la guía para el manejo de MO de pacientes en quimioterapia se indicará la realización de enjuagues con bicarbonato de la siguiente forma:

En un vaso con agua disolver  $\frac{1}{4}$  de cucharada de bicarbonato de sodio, realizar un enjuague por un tiempo  $\geq 1$  minuto después de cada comida desde el día 1 de quimioterapia.

## **Intervención**

La intervención del estudio consiste en la administración vía oral de tabletas de placebo y zinc los cuales serán inicialmente codificados como tratamiento A o B (sin especificar).

Se indicará administrar 50 a 100 mg/día de acuerdo con la edad del paciente (50 mg para niños menores de 10 años y 100 mg para niños mayores de 10 años), a partir del día 1 de quimioterapia.

Se proporcionará un recordatorio por escrito a los padres en el que cada día deberán marcar si se realizó la toma de la tableta.

Se realizarán llamadas cada 3 días para verificar que se esté realizando el protocolo de higiene bucal y la administración de las tabletas y 2 veces por semana se revisará el recordatorio y el conteo de tabletas restantes en los frascos.

## **Manejo de las reacciones adversas, reacciones alérgicas e ingesta accidental**

### **Reacciones secundarias y adversas**

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son: náusea, vómito y diarrea.<sup>2</sup> En caso de presentar alguno de estos síntomas se reportarán como un evento adverso en el formato anexo, se hará la revisión por parte del investigador principal el Dr. Luis Juárez quien es oncólogo pediatra y determinará continuar con la administración del medicamento, la suspensión temporal o definitiva del mismo.

En caso de presentar irritación gástrica, se indicará el consumo de zinc con los alimentos, evitando alimentos con alto contenido de calcio, fitatos y fósforo.

En caso de presentar hipotensión, ictericia, edema pulmonar, edema de las membranas mucosas de la boca y el estómago, cansancio o debilidad inusuales y ulceración gástrica o perforación, se reportarán como un evento adverso en el formato anexo, se hará la revisión por parte del investigador principal Dr. Luis Juárez quien es oncólogo pediatra y determinará continuar con la administración del medicamento, la suspensión temporal o definitiva del mismo.

## **Reacción alérgica**

Las reacciones alérgicas incluyen: rash, urticaria, eritema, edema o descamación; fiebre, sibilancias, disnea, disfagia, estertor, edema labial, lingual o de las vías aéreas.<sup>2</sup>

En caso de presentar reacción alérgica se indicará la suspensión inmediata, se registrará como evento adverso en el formato anexo y se solicitarán pruebas de alergia para confirmar la reacción.

## **Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental**

Los efectos más comunes asociados con el consumo prolongado de zinc (que varía de 150 mg a 1-2 g/día) incluyen anemia sideroblástica, anemia microcítica hipocromática, leucopenia, linfadenopatía, neutropenia, hipocupraemia e hipoferraemia.<sup>2</sup>

En caso de que los pacientes presentan alguno de ellos se indicará la suspensión del zinc, se registrará como evento adverso, se hará la valoración por parte del Dr. Luis Juárez y en caso de requerir algún tratamiento como suplemento de cobre, estos serán cubiertos por parte del estudio.

## **Manejo de toxicidad**

En caso de toxicidad aguda o de ingesta accidental, se suspenderá inmediatamente, se registrará como evento adverso, se realizará la valoración del Dr. Juárez quien considerará la administración de quelantes como leche, sodio y calcio a una dosis de 50 a 75mg/kg/día, evitando el lavado gástrico.<sup>2</sup>

La descripción anterior se agregó al Manual del investigador.

En el consentimiento y asentimiento informado se informan las principales reacciones adversas y alérgicas indicando que deben suspender inmediatamente el medicamento y contactar a alguno de los investigadores.

Como medida adicional, la primera toma del medicamento se hará en presencia del revisor (alumna de Maestría EP. Bianca Anahí Cristino Sicairos), quien observará al paciente hasta dos horas posteriores del consumo para detectar cualquier posible evento adverso o reacción alérgica.

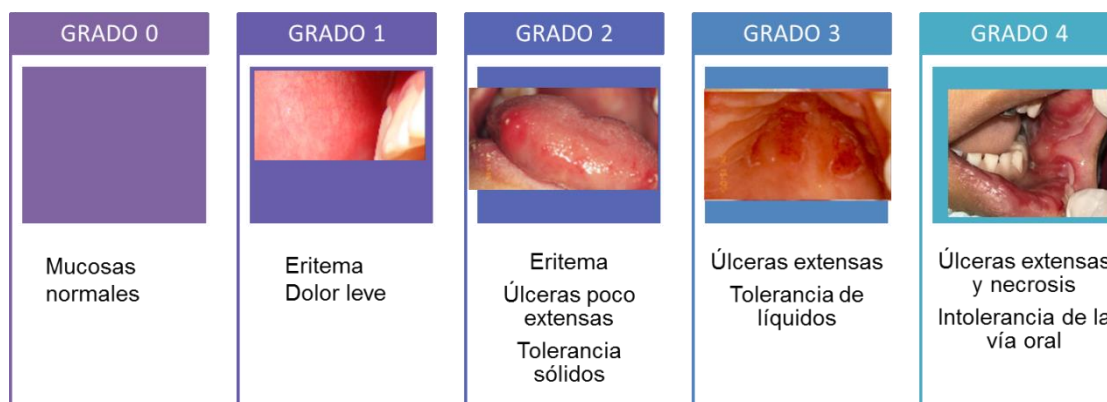
Finalmente, se agregará a la etiqueta del medicamento un resumen breve de qué hacer en caso de ingesta accidental y las características de seguridad del medicamento.

## **Determinación de MO**

Durante el curso de quimioterapia (fase inducción y consolidación) se realizarán revisiones en los días 1, 7, 14, 21 y 28 de cada ciclo.

Se usará el índice de mucositis oral propuesto por la Organización de la Salud (OMS) 1979. Este instrumento fue diseñado en base a un objetivo (enrojecimiento o eritema, y desarrollo de úlceras) y signos subjetivos (capacidad de tragar, sensibilidad de la mucosa).

La clasificación incluye 5 grados como sigue: grado 0, no se detectan cambios en la cavidad oral; grado I, dolor y eritema en mucosa, encías, lengua o paladar; grado II, eritema y úlceras, pero se tolera con dieta sólida; grado III, úlceras orales, solo alimentos pastosos y dietas líquidas toleradas; y grado IV, úlceras, eritema, dolor, incapacidad para tragar líquidos, alimentación oral imposible, y narcóticos utilizados para aliviar el dolor. El puntaje total de esta escala podría variar de 0 a 4.

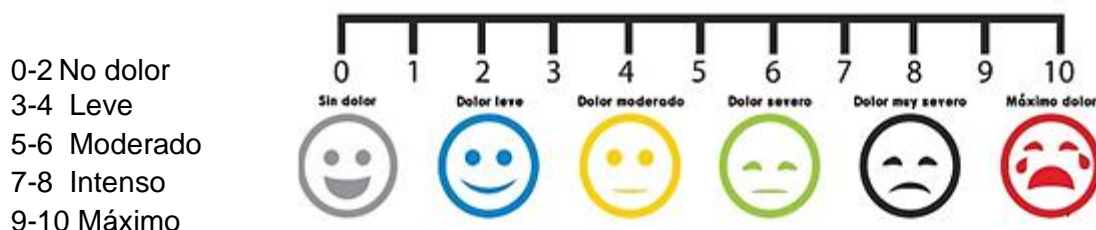


Con el paciente en posición semi-fowler se hará observación directa de las mucosas bucales siguiendo el orden indicado para la exploración bucal, en caso de detectar algún grado se registrará en la hoja la mucosa afectada y el grado, así como la fecha de inicio del cuadro de MO.

### Determinación de dolor

Se usará la escala visual análoga de expresiones faciales, la cual se utiliza en niños de 3 años en adelante. Está compuesta por rostros con diferentes expresiones que representan a una persona que está feliz porque no siente dolor o que está triste porque siente algo de dolor o mucho dolor. A cada rostro se le asigna una puntuación. Se pide al paciente que seleccione el rostro que describe mejor cómo se siente.

Se registrará por la puntuación numérica y posteriormente se codificará como sigue:



La escala de dolor se determinará junto con la de la escala de MO al diagnóstico y los días posteriores hasta la remisión del cuadro.



## **Tratamiento de MO**

El tratamiento de la MO será igual independientemente del grupo al que estén asignados continuando con el protocolo de cuidado bucal y la administración de tabletas (tratamiento A y B). Como tratamiento para la MO se indicará la aplicación de enjuagues con solución Melox/benadryl como se indica a continuación:

Solución Melox® /Benadryl® (hidróxido de aluminio 3.7g, hidróxido de magnesio 4g/ clorhidrato de difenhidramina 250 mg) preparados al momento en proporción 1:1, frío, realizar enjuague por 3 minutos 15 minutos previos a la ingesta de alimentos por 14 días.

Para el seguimiento de la MO se realizarán observaciones del día 1 hasta 3 semanas posteriores o hasta la remisión completa del cuadro.

## **Consideraciones de Bioseguridad del estudio**

¿Cómo será el manejo del medicamento?

La entrega del medicamento ya fue realizada por parte de la farmacéutica al revisor (alumno de maestría), quien lo recibió en dos cajas, una para los frascos con tabletas de zinc y otra para el placebo.

El empaquetamiento de las tabletas se hizo mediante frascos de plástico, de color blanco con tapa enroscable de un tamaño aproximado de 9 x 3.8 mm y un contenido de 100 tabletas cada uno.

Se diseñaron las etiquetas colocando el código de identificación «19XXX» (19 por el año de inicio del estudio y los tres dígitos posteriores corresponderán a números entre 1 y 106), la leyenda “100 Tablet de 50 mg” y fecha de caducidad. De acuerdo con las observaciones realizadas por el comité de Bioseguridad, se agregará también una etiqueta con las indicaciones que se describen en el apartado de reacciones adversas y que se muestran en el Anexo. Etiquetas.

Una vez que se realizó la aleatorización como se describe en la página 15 del protocolo, se entregaron los frascos, las etiquetas y los sobres al investigador independiente para llevar a cabo el cegamiento.

El revisor recibió el primer bloque (6 sobres con 6 frascos codificados) para iniciar el reclutamiento.

¿Dónde estará a resguardo?

Inicialmente se había considerado el resguardo de los medicamentos por parte del alumno de maestría ya que las oficinas del Servicio de Oncología del INP se encontraban en remodelación; sin embargo, actualmente ya se encuentran en funcionamiento por lo que se quedarán al resguardo de la Dra. Marta Zapata. Para ello se empleará una caja plástica de un tamaño aproximado de 1 m x 50 cm que se asegurará mediante un candado con código

numérico en la que se mantendrán los frascos de medicamentos. La caja estará etiquetada con el nombre del protocolo, del investigador principal y el contenido de la misma.

¿Cómo se llevará el control en el resguardo del medicamento?

Únicamente el revisor y el investigador principal conocerán la clave numérica para abrir la caja que contiene los medicamentos. Una vez que sea reclutado un participante el revisor tomará el frasco correspondiente que ha sido asignado mediante el código del sobre y se asegurará de cerrar correctamente la caja hasta el próximo reclutamiento.

¿Cómo se desechará o eliminará en caso de dosis sobrantes?

De acuerdo con el Artículo 31 de Ley general para la prevención y gestión integral de los residuos, los fármacos deben ser considerados residuos peligrosos por lo que se desecharán en contenedores seguros SINGREM para su disposición como se menciona en el apartado de Bioseguridad que se agregó posterior a las observaciones del Comité.

# HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:** IMPACTO DEL USO DE ZINC EN LA PREVENCIÓN DE MUCOSITIS OROFARÍNGEA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

### FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_ Fecha: // // . Edad: \_\_\_\_\_ Género: (1.F) (2.M)  
 Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Protocolo quimioterapia: \_\_\_\_\_  
 Etapa de Quimioterapia: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio quimioterapia: // // Días transcurridos de quimioterapia: \_\_\_\_\_ N° de revisión: \_\_\_\_\_  
 BH: // // Nt: (0)(1) (2) (3) Hb: \_\_\_\_\_ Plaq: \_\_\_\_\_

GRUPO DE ESTUDIO	CÓDIGO:	OBSERVACIONES:			
<b>1.MUCOSITIS</b>	<b>0. Ausencia</b> <b>1. Presencia</b>				<b>Fecha de aparición</b>
<b>CLASIFICACIÓN DE LA MUCOSITIS (OMS)</b>					
Mucosa íntegra	<b>0. Grado 0</b>				
Eritema generalizado / Mucosa enrojecida No hay dolor / Voz normal	<b>1. Grado 1</b>	Mucosa labial		Piso de boca	
		Mucosa yugal		Paladar blando	
		Lengua		Otros:	
Eritema / Úlceras poco extensas Mantiene la deglución de sólidos/ Dolor ligero	<b>2. Grado 2</b>	Mucosa labial		Piso de boca	
		Mucosa yugal		Paladar blando	
		Lengua		Otros:	
Úlceras extensas / Encías edematosas Saliva espesa / Capacidad de deglutir líquidos Dolor / Dificultad para hablar	<b>3. Grado 3</b>	Mucosa labial		Piso de boca	
		Mucosa yugal		Paladar blando	
		Lengua		Otros:	
Úlceras muy extensas / Encías sangrantes Infecciones No hay saliva / Imposibilidad de deglutir Soporte enteral o parenteral / Dolor muy extenso	<b>4. Grado 4</b>	Mucosa labial		Piso de boca	
		Mucosa yugal		Paladar blando	
		Lengua		Otros:	
<b>2. Días de recuperación de Mucositis oral</b>	<b># de días:</b>	<b>3. Días de estancia hospitalaria con o por MO (DEH)</b>			<b># de días:</b>
<b>4. Días de necesidad de analgésicos por MO</b> tipo: _____ # de días: _____	0. No 1.Si	<b>5. Días de suspensión de tratamiento oncológico por MO</b>			<b># de días:</b>
<b>6. Necesidad de nutrición parenteral por MO</b>	0. No 1.Si	<b>Necesidad de nutrición enteral por MO</b>			0. No 1.Si
<b>7. INFECCIONES MICÓTICAS ORALES:</b> Por clínica: _____ Por cultivo: _____	<b>0. Ausencia</b> <b>1. Presencia</b>	Espécimen:			
<b>INFECCIONES POR CÁNDIDA ALBICANS</b>	<b>0. Ausencia</b> <b>1. Presencia</b>	TIPOS DE CANDIDIASIS: Eritematoso/ Pseudomembranoso/ Hiperplásico			
<b>8.INFECCIONES VIRALES ORALES</b> Por clínica: _____ Por cultivo: _____	<b>0. Ausencia</b> <b>1.Presencia</b>	Espécimen:			
<b>9. INFECCIONES BACTERIANAS ORALES</b> Por clínica: _____ Por cultivo: _____	<b>0. Ausencia</b> <b>1.Presencia</b>	Espécimen:			
<b>10. CARIES</b>	<b>0. Ausencia</b> <b>1. Presencia</b>				

# HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

## 11. EVALUACION DE HIGIENE ORAL Y ESTADO DE SALUD BUCAL.

$$\frac{\text{Cantidad de superficie dentaria teñida} \times 100}{\text{Total de superficies dentarias presentes}}$$

- 1. 0-15%: Higiene Oral Buena o Excelente
- 2. 16 a 49%: Higiene Oral Regular
- 3. 50 a 100%: Higiene Oral Deficiente
- 999. No aplica

Índice de O'Leary

Índice primera consulta	%	Fecha:
-------------------------	---	--------

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

Índice de alta	%	Fecha:
----------------	---	--------

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

## 12. ESCALA VISUAL ANALOGA PARA DOLOR



# APROBACIÓN DEL CEI DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**2019**  
AÑO DEL CAUILLLO DEL ORO  
EMILIANO ZAPATA

Instituto Nacional de Pediatría  
Dirección de Investigación  
Comité de Investigación



Ciudad de México, 10 de julio de 2019.  
Registro No. 036/2019

**Dra. Marta Margarita Zapata Tarrés**  
Investigadora Principal  
Presente

Nos complace informarle que su protocolo de investigación titulado **"Impacto del uso de zinc en la prevención de mucositis orofaríngea en pacientes con leucemia aguda linfoblástica del Instituto Nacional de Pediatría"**, ha sido aprobado con base en las normas vigentes de la Dirección de Investigación y registrado con el número institucional **036/2019**, por el Comité de Investigación el 09 de julio de 2019 y por el Comité de Ética en Investigación el 22 de abril de 2019.

El proyecto de investigación se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría y, estará vigente a partir de la fecha por un periodo de **18 meses** de acuerdo al cronograma propuesto por usted. Para conocer el seguimiento del proyecto de investigación, le solicitamos un informe semestral.

A continuación, se alistan los documentos que fueron aprobados:

1. Carta de Solicitud de Revisión.
2. Formato de Solicitud de Autorización de Proyectos de Investigación.
3. Carta de Consentimiento Informado para Pacientes Pediátricos.
4. Aviso de Privacidad.
5. Carta de Asentimiento Informado para Pacientes Pediátricos.
6. Anexo 1. Carta informativa y consentimiento informado.
7. Anexo 2. Hoja de registro.
8. Anexo 3. Índice de higiene oral de O'Leary.
9. Anexo 4. Escala de Mucositis Orofaríngea.
10. Anexo 5. Escala Visual Análoga de Expresiones Faciales.
11. Protocolo de Investigación en Extenso.

Esperamos que pueda llevar a buen término su estudio y, cuando esto ocurra, solicitamos nos envíe una copia del o los artículos o la copia de la carátula y resumen de la tesis generada, así como del informe final que describa los resultados obtenidos.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

  
**Dr. Silvestre García de la Puente**  
Presidente del Comité de Investigación  
Reg. 17CI09003109

  
**Dr. Alberto Olaya Vargas**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación  
Reg. CONBIOÉTICA-09-CEI-025-20161215

**Autorizó**  
  
**Dr. Alejandro Serrano Sierra**  
Director General

C.c.p. Expediente.

# APROBACIÓN DEL CEI DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

239



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**Hospital Infantil de México Federico Gómez**  
**Instituto Nacional de Salud**  
Dirección de Investigación

Ciudad de México, 29 de octubre de 2019.

DI/ 4000 / 1432 / 2019

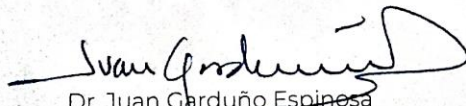
Dr. Luis Enrique Juárez Villegas  
Departamento de Hemato Oncología  
Presente

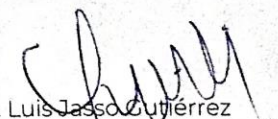
Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad, después de revisar el protocolo HIM-2019-079 "IMPACTO DEL USO DE ZINC EN LA PREVENCIÓN DE MUCOSITIS OROFARÍNGEA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA", al respecto me permito informarle que los Comités han decidido emitir un dictamen favorable al mismo.


No omito recordarle que la autorización para que este estudio se lleve a cabo será otorgada por la Dirección General de nuestra Institución.

Como investigador responsable de este protocolo será su obligación asegurarse de que sea llevado a cabo tal y como fue enviado a los Comités antes citados; cualquier modificación al protocolo o a la carta de consentimiento informado requiere ser notificada para ser evaluada por los mismos. Deberá ajustarse a las normas éticas vigentes y deberá enviar cualquier información que le sea solicitada a este Comité sobre su desarrollo. Cabe mencionar que para el registro de su protocolo es importante entregar invariablemente, al Departamento de Control y Gestión a Protocolos de Investigación el Formato PE04 en un plazo no mayor a 10 días naturales a partir de la recepción de este documento.

Atentamente

  
Dr. Juan Garduño Espinosa  
Presidente del Comité de  
Investigación

  
Dr. Luis Jasso Gutiérrez  
Presidente del Comité de Ética  
en Investigación

  
Dra. Marcela Salazar García  
Presidenta del Comité de  
Bioseguridad

Con copia:  
Dr. Jaime Nieto Zermeño. Director General.  
Lic. Martha Reynoso Robles. Jefa del Departamento Administrativo de Control y Gestión a la Investigación.

JGE/MSG/vzn



## HOJA DE REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS

Protocolo de estudio: Impacto del uso de zinc en la prevención de mucositis orofaríngea en pacientes con leucemia aguda linfoblástica

### Datos del paciente

### Datos de medicamento

Fecha notificación	Expediente	Nombre	Edad	Sexo	Peso	Medicamento	Dosis	Vía de administración	Fecha de inicio	Fecha de término

### Datos de sospecha de evento adverso a medicamentos

Descripción de la sospecha de evento adverso:

¿Qué sucedió?

¿En dónde sucedió?

¿Cómo sucedió?

¿A quién acudió?

### Consecuencias del evento

Recuperado sin secuela	<input type="radio"/>	Muerte-debido a la reacción adversa	<input type="radio"/>
Recuperado con secuela	<input type="radio"/>	Muerte-el fármaco pudo haber contribuido	<input type="radio"/>
No recuperado	<input type="radio"/>	Muerte- no relacionada al medicamento	<input type="radio"/>

### Farmacoterapia concomitante

Medicamento	Dosis	Vías de administración	Fechas		Motivo de prescripción
			Inicio	Término	

## CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLETAS DE PLACEBO/ZINC

FARMACEUTICA GREMAR, S.A. de C.V.	FORMULA CUALITATIVA SULFATO DE ZINC (placebo) TABLETAS	
	Código: ZN-002	Fecha de emisión: 30/JUL/2019

FARMACEUTICA GREMAR, S.A. de C.V.	FORMULA CUALITATIVA SULFATO DE ZINC 50 MG TABLETAS	
	Código: ZN-001	Fecha de emisión: 30/JUL/2019

### SULFATO DE ZINC (PLACEBO) TABLETAS

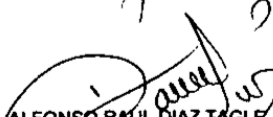
**INGREDIENTES:**

**PRINCIPIO ACTIVO:**

N/A

**EXCIPIENTES:**

- MANITOL
- CELULOSA MICROCRISTALINA
- DIOXIDO DE SILICIO
- ESTEARATO DE MAGNESIO

  
**ALFONSO RAUL DIAZ TAGLE**  
 GERENTE DE DESARROLLO  
 FARMACÉUTICA GREMAR, S.A DE C.V  
 CED. PROF. 988960 FACULTAD DE QUIMICA, U.N.A.M.

### SULFATO DE ZINC 50 mg TABLETAS


**INGREDIENTES:**

**PRINCIPIO ACTIVO:**

SULFATO DE ZINC HEPTAHIDRATADO

**EXCIPIENTES:**

- MANITOL
- CELULOSA MICROCRISTALINA
- DIOXIDO DE SILICIO
- ESTEARATO DE MAGNESIO

  
**ALFONSO RAUL DIAZ TAGLE**  
 GERENTE DE DESARROLLO  
 FARMACÉUTICA GREMAR, S.A DE C.V  
 CED. PROF. 988960 FACULTAD DE QUIMICA, U.N.A.M.

## ETIQUETADO



**Código:**  
**19001**

**CONTENIDO: 100 TABLETAS 50 mg**

Fecha de caducidad: Enero 2021



Investigador responsable: Dra Marta Zapata  
Tarrés / Dr. Enrique Juárez Villegas

En caso de presentar alguna reacción adversa (vómito, diarrea, náusea, etc.) relacionado al consumo de estas tabletas suspender e informar al 5551061233.

En caso de ingesta accidental reportar inmediatamente al contacto anterior.

Mantener el un lugar fresco y fuera del alcance de los niños.



## CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con la normatividad vigente se tiene lo siguiente:

- NOM-052-SEMARNAT-2005

Establece las características de los residuos peligrosos, además menciona que los medicamentos caducos y sobrantes se consideran residuos peligrosos y; por lo tanto, deben ser dispuestos finalmente de manera responsable.<sup>41</sup>

- Ley general para la prevención y gestión integral de los residuos.

Artículo 31.- Estarán sujetos a un plan de manejo los siguientes residuos peligrosos y los productos usados, caducos, retirados del comercio o que se desechen y que estén clasificados como tales en la norma oficial mexicana correspondiente:

VIII. Fármacos<sup>42</sup>

De acuerdo con lo anterior, las dosis sobrantes o caducas del medicamento (sulfato de zinc) fueron manejadas como residuos peligrosos y su disposición final fue la siguiente:

Las tabletas de zinc sobrantes se mantuvieron en envases de plástico cerrados y considerando que el volumen fue menor, se depositaron en los contenedores seguros **SINGREM (Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos AC.)**, los cuales se encargan de la disposición final de los medicamentos caducos y sus sobrantes provenientes de hogares y se ubican en farmacias registradas en distintos puntos de la ciudad.