



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO  
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TITULO:  
MANEJO DE LA MUCOSITIS ORAL CON SYZYGIUM  
AROMATICUM EN EL PACIENTE ONCOLOGICO  
PEDIATRICO EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DR. RODOLFO  
NIETO PADRON**

**ALUMNO:  
DRA. SILVIA PAULINA BARRIENTOS MEDINA**

**DIRECTORES:  
DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ  
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



**Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**HOSPITAL REGIONA DE ALTA ESPECIALIDA DEL NIÑO  
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---



**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:**

**MANEJO DE LA MUCOSITIS ORAL CON SYZYGIIUM  
AROMATICUM EN EL PACIENTE ONCOLOGICO  
PEDIATRICO EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DR. RODOLFO  
NIETO PADRON**

**ALUMNO:**

**DRA. SILVIA PAULINA BARRIENTOS MEDINA**

**DIRECTORES**

**DRA. PERLA CITLALLI SIMON GONZALEZ  
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Silvia Paulina Barrientos Medina



**Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2013**

## INDICE

<b>I</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>II</b>	<b>ANTECEDENTES</b>	<b>6</b>
<b>III</b>	<b>MARCO TEORICO</b>	<b>7</b>
<b>IV</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>15</b>
<b>V</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>16</b>
<b>VI</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
	a. Objetivo general	18
	b. Objetivos específicos	18
<b>VII</b>	<b>HIPOTESIS</b>	<b>18</b>
<b>VIII</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>19</b>
	a. Diseño del estudio.	19
	b. Unidad de observación.	19
	c. Universo de Trabajo.	19
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	19
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	20
	f. Estrategia de trabajo clínico	22
	g. Criterios de inclusión.	23
	h. Criterios de exclusión	23
	i. Criterios de eliminación	24
	j. Métodos de recolección y base de datos	24
	k. Análisis estadístico	24
	l. Consideraciones éticas	25
<b>IX</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>X</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>30</b>
<b>XI</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>XII</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>32</b>
<b>XIII</b>	<b>ORGANIZACIÓN</b>	<b>34</b>
<b>XIV</b>	<b>EXTENSION</b>	<b>34</b>
<b>XV</b>	<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>35</b>
<b>XVI</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>36</b>

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Guillermo y Socorro, por guiar mis pasos con el ejemplo, por su amor incondicional, por apoyar y respetar mis decisiones y por ser lo mejor que tengo en la vida... de grande quiero ser como ustedes.

A mis amigos de la residencia, porque uno nunca sabe la calidad de gente que lo rodea hasta que te toca combatir con ellos hombro a hombro... ¡gracias por todo "chacales"!

A la Dra. Citlalli Simón, por su entusiasmo contagioso, su entrega a los pacientes, su amistad y su ayuda.

Al Dr. Manuel Borbolla por su tiempo y paciencia, así como sus pláticas y consejos que siempre inspiran.

A la que ha sido mi casa por los últimos 3 años, el Hospital del Niño RNP, porque al final del cuento fue justo lo que necesitaba, siempre estaré orgullosa de mi sede.

## I. RESUMEN

**TITULO:** Manejo de la mucositis oral con *Syzygium aromaticum* en el paciente oncológico pediátrico en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón.**INTRODUCCION:** La mucositis oral es una complicación frecuente y de gravedad diversa que se presenta en los pacientes con tratamiento de quimioterapia y radioterapia de cabeza y cuello. Esta morbilidad genera dolor intenso en mucosas, imposibilidad para la alimentación y en ocasiones compromete la vía oral. Su mayor intensidad ocurre alrededor del 7 y 14 días del inicio de la quimioterapia, siendo importante su asociación con 5FU, cisplatino, etoposido, melfalán, doxorubicina y metotrexato. La lesión en la mucosa predispone a una infección secundaria, pudiendo esta convertirse en una infección sistémica, dependiendo de la respuesta hematológica del paciente. Se han probado múltiples sustancias para el manejo, con respuestas variables, algunas con efectos adversos importantes. El *Syzygium aromaticum* tiene propiedades que inhiben el crecimiento de microorganismos bacterianos y antifúngico. **OBJETIVO:** Demostrar que las propiedades antisépticas y analgésicas del *Syzygium aromaticum* tienen acción sobre las lesiones de la mucositis oral en los pacientes oncológicos pediátricos del HRAEN RNP.**MATERIALES Y METODOS:** Se trata de un estudio cuasi-experimental, prospectivo, longitudinal, analítico. **RESULTADOS:** Se encontró que la mejoría de las mucositis de 1er y 2do grado fue en promedio de 3 días con el tratamiento propuesto. **CONCLUSIONES:** Los colutorios de *syzygium aromaticum* son una alternativa para el manejo de la mucositis, ya que tiene propiedades antisépticas y analgésicas, además de que la sustancia es muy económica.

**Palabras claves:** Mucositis, quimioterapia, neoplasias, *syzygium aromaticum*.

## **II. ANTECEDENTES**

La mucositis es una complicación común secundaria al manejo de las neoplasias. Este problema se presenta con mayor incidencia en los niños que en el adulto, siendo de 20-30% en los adultos y hasta 75% en los niños, debido a las características de replicación celular distintas en este grupo de edad.

El manejo de las mucositis va desde preparados con acción local hasta medicación sistémica para tratar las complicaciones.

Las formulaciones para este tratamiento cambian de un hospital a otro, siendo las más utilizadas las combinaciones de analgésicos tópicos, habiéndose ya incursionado en este ámbito la medicina tradicional para el tratamiento de los síntomas.

En el servicio de Oncología del HRAEN RNP se utiliza de manera profiláctica las soluciones de bicarbonato en los niños con manejo de quimioterapia. En los pacientes que ya tienen lesiones establecidas se valora la utilización de enjuagues con clorhexidina, nistatina tópica. Una opción usualmente ocupada para el manejo del dolor local es la benzocaína en gel.

### III.MARCO TEORICO

La mucositis es la respuesta química y física de la quimioterapia en las mucosas, generando que estas se adelgacen, denuden y ulceren <sup>1</sup>. Es la complicación más frecuente y más seria de la terapia antineoplásica con algunas quimioterapias para el manejo de enfermedades hematológicas malignas y de tumores de cabeza y cuello que requieren radioterapia. Se caracteriza por la pérdida de continuidad de los tejidos de la mucosa, principalmente oral, que genera discomfort en el paciente hasta lesiones que pueden generar perforación, sobre infección de los tejidos y muerte <sup>2</sup>. Antes de su tratamiento se debe de hacer diagnostico diferencial con infecciones orofaríngeas virales, bacterianas y micóticas, así como enfermedad de injerto contra huésped, ya que el manejo es completamente distinto, y ello conlleva significancia para la sobrevida de los pacientes <sup>3</sup>.

Para su clasificación la OMS la clasifíco en 5 grados, siendo muy similar su clasificación a la empleada por la Instituto Nacional de Cancerología en EUA.

ESCALAS PARA LA ESTADIFICACION DE LA MUCOSITIS		
	OMS	NCI
1	Dolor y eritema	Ulceras indoloras o eritema y dolor sin ulceras
2	Eritema y ulceras, el paciente puede comer alimentos sólidos	Eritema doloroso, edema, ulceras. El paciente puede comer alimentos sólidos y tragar
3	Ulceras, el paciente solo puede comer alimentos líquidos	Eritema doloroso, edema, ulceras, requieren hidratación intravenosa
4	La alimentación oral no es posible	Ulceración severa, requiere alimentación parenteral o intubación profiláctica.



El signo clínico más temprano de la mucositis es el eritema, que se presenta por lo general en el 4to o 5to día del inicio de la quimioterapia o cuando las dosis acumuladas de radiación en cabeza y cuello son mayores a 10Gy.

Después de 7-10 días de la dosis de quimioterapia o dosis de radioterapia mayores a 30 Gy, se desarrollan úlceras y discomfort, que en ocasiones requiere manejo con medicamentos opiáceos. Estas lesiones por lo general se encuentran en la mucosa oral o en el área ventral y lateral de la lengua, no es usual que se presenten lesiones en paladar duro y encías.

La mucositis generada por quimioterapia por lo general aparece a la semana del inicio de la misma y desaparece de manera espontánea a los 21 días, se presenta de manera frecuente en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda y en quienes se utiliza melfalán en altas dosis, dichos pacientes pueden desarrollar mucositis hasta el 75% de los casos <sup>2</sup>.

Los principales quimioterapéuticos asociados a la presentación de mucositis son 5-fluracilo, cisplatino, etoposido, melfalán, doxorubicina, vincristina, metotrexato <sup>2</sup>. Un factor asociado a la presencia de mucositis es la presencia de neutropenia, la cual a su vez predispone a complicaciones mayores como bacteriemia, septicemia, infecciones sistémicas por hongos, todo ello secundario a pérdida de la integridad de la mucosa oral. Los factores de riesgo asociados a la presencia de mucositis son la edad, peso, pH urinario, vómitos, uso de antieméticos durante el manejo de quimioterapia <sup>4</sup>.

La mucositis pasa por cinco fases biológicas que son la iniciación, el estímulo primario de la lesión, amplificación de las señales, ulceración y sanación. En la fisiopatología de la mucositis intervienen otros factores como la disregulación de genes, moléculas proinflamatorias, interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral, óxido nítrico así como la mielosupresión y sus manifestaciones hematológicas <sup>2,3,5</sup>. Algunos autores sugieren que la lesión en realidad comienza en la sangre y en el tejido conectivo antes de que sea visible en la mucosa oral, debido a que los microorganismos de la flora normal pasan al torrente sanguíneo <sup>6</sup>.

En los pacientes con neoplasia hematológica que reciben tratamiento antineoplásico la incidencia de mucositis alcanza el 80% en algunas series, principalmente en los niños que se encuentran en protocolos de tratamiento con altas dosis de metotrexato o que son depuradores lentos de este fármaco <sup>4</sup>.

Cuando las lesiones en la cavidad oral son significativas el paciente no puede tragar, hablar o comer <sup>6</sup>. El manejo de la mucositis incluye el manejo analgésico y cobertura antimicrobiana, ya que los tejidos desvitalizados pueden infectarse; su uso puede ser tópico o sistémico si los pacientes además presentan septicemia <sup>4</sup>, siendo la boca el principal foco infeccioso documentado en este tipo de pacientes <sup>7</sup>. Diversos estudios sugieren que las caries dentales preexistentes se asocian a una mayor incidencia de complicaciones orales. La candidiasis oral es una complicación aguda que ocurre frecuentemente, en especial en los pacientes con leucemias agudas y neutropenia severa <sup>7</sup>.

La mucositis se asocia a pérdida de peso, fatiga y dolor crónico, por lo que debe de considerarse un incremento del aporte calórico para cubrir las que implica la reparación de tejidos lesionados <sup>7</sup>.

La mucositis severa es particularmente seria en los niños, ya que en las mucositis de 4to grado requiere en ocasiones de la protección de la vía aérea por medio de intubación orotraqueal; este riesgo se incrementa hasta un 19% en los pacientes con trasplante de medula ósea <sup>7</sup>. El riesgo de lesiones aumenta en relación al número de ciclos de quimioterapia. Cuando las lesiones son tan importantes que comprometen el estado general del paciente se puede tomar la decisión de cambiar o modificar los esquemas de quimioterapia, lo cual puede tener repercusiones en la evolución de la neoplasia.

Desde el punto de vista económico, la mucositis también tiene repercusiones importantes, ya que el costo de los insumos utilizados en su tratamiento (analgésicos opiáceos, estancia hospitalaria prolongada, nutrición parenteral, antibióticos) puede alcanzar los 2700 a 5500 dólares dependiendo del grado de la lesión <sup>7</sup>.

Cuando el cuadro se asocia a neutropenia y fiebre se requiere de manejo antibiótico intravenoso; y si la fiebre persiste a pesar de ello se requiere manejo con medicamentos antifúngicos como fluconazol y anfotericina B. La relación entre mucositis y neutropenia es mas considerable, ya que en algunas series se encontró que 37% de los pacientes con mucositis grado 1 presentan neutropenia, 30%,<sup>23</sup> y 10% de los de 2do, 3er y 4to grado respectivamente <sup>8</sup>.

En relación a la evolución de la mucosa esta puede presentar una mejoría macroscópica, sin embargo la submucosa se mantiene alterada, siendo más notables las lesiones entre el día 7 y 14 del inicio de quimioterapia, aunque en algunos pacientes se puede presentar desde el 3er día del inicio de quimioterapia <sup>3,7</sup>.

Existe una gran variedad de opciones para la profilaxis en los pacientes con riesgo de desarrollar mucositis sin embargo todas presentan limitaciones y su efectividad no siempre es la deseada. Usualmente se utilizan colutorios con clorhexidina, soluciones con bicarbonato, preparaciones con analgésicos tópicos y vasoconstrictores <sup>8,9</sup>.

El estado de salud de la cavidad oral previo a la enfermedad es uno de los principales factores que condicionan el desarrollo de mucositis (patología hemática maligna y mucositis), motivo por el cual numerosas revisiones de estomatólogos subrayan la importancia de una higiene oral adecuada en este tipo de pacientes, ya que una cavidad oral sana presenta una resolución mas pronta de la mucositis.

Entre las terapias para el manejo de la mucositis se han empleado: <sup>10, 11,12</sup>

1. Lidocaína: de uso tópico o sistémico, sin embargo no está comprobada su efectividad en esta clase de paciente.
2. Clorhexidina: es un antiséptico con amplio espectro, con una buena adherencia residual, aunque algunos estudios no muestran que esto sea más efectivo que los buenos hábitos de higiene.

3. Bencidamina: es una sustancia antiinflamatoria, con propiedades analgésicas y anestésicas locales. Se ha usado como profilaxis en los pacientes que se encuentran en protocolos de LAL de alto riesgo.
4. Nistatina: es un antifúngicos que ha sido eficaz para la candidiasis oral ya instaurada, sin embargo aun no se ha comprobado que sea efectivo como profilaxis.
5. Manzanilla: se ha usado por su acción emoliente, así como antiinflamatoria y estimulante de la cicatrización de las heridas, aunque no se encontró deficiencia con los grupos manejados con placebo.
6. Crioterapia: es una técnica sencilla que ayuda a la vasoconstricción local por medio de trocitos de hielo, la cual por lo general ha sido bien tolerada en la profilaxis de los niños manejados con melfalán.
7. Sucralfato: es un protector de la mucosa gástrica, que está teniendo buenos resultados principalmente en la prevención más que el manejo de la mucositis ya instaurada.
8. Alopurinol: es un inhibidor competitivo de la xantino-oxidasa y de la orotidilato decarboxilasa, enzimas implicadas en el metabolismo tóxico del 5 fluracilo. Se han obtenido buenos resultados tanto en la profilaxis y como en el tratamiento.
9. Capsaicina: es un ingrediente activo de los chiles pimientos que está siendo utilizado en altas dosis para la supresión del dolor, sin embargo se asocia con sensación urente que no siempre es tolerada.

10. Corticoesteroides: entre los regímenes más comunes se encuentran los que incluyen hidrocortisona, triamcinolona, flucinonida, betametasona, flumetasona, con buenos resultados pero con efectos secundarios sistémicos.
11. Factores de crecimiento de colonias de granulocitos: se están empleando para el tratamiento de la neutropenia, mejorando de manera indirecta la mucositis.
12. Glutamina: aminoácido no esencial que interviene en la integridad de la mucosa intestinal. Se está utilizando en suspensiones, pero aun no hay estudios concluyentes sobre su toxicidad.
13. Inmunoglobulinas: existen estudios que demuestran que su infusión mejora el sistema inmunológico y reduce el grado de mucositis, sin embargo el alto costo y los efectos adversos no permiten su uso cotidiano.
14. Láser: aplicado de manera local acelera la regeneración celular de los miofibroblastos, favoreciendo la cicatrización de la mucosa oral. Ya se cuentan con estudios doble ciego donde se observó mejoría en la mucositis inducida por altas dosis de quimioterapia, así como en los pacientes de trasplante de médula ósea.
15. Mesalazina: empleado generalmente en la enfermedad inflamatoria intestinal, actúa reduciendo la producción de leucotrienos y la liberación de IL-1.
16. Pentoxifilina: es un vasodilatador que se ha utilizado en la profilaxis de mucositis en pacientes tratados con cisplatino y 5 fluoracilo, pero estudios rdbomizados concluyeron que no es efectivo.
17. Propantelina: tiene riesgo de producir una cistitis hemorrágica si se asocia a ifosfamida.

18. Prostaglandina E: se han utilizado en forma de comprimidos solubles y gel, pero aún no se dispone de suficiente información para su recomendación en la prevención de la mucositis en el paciente oncológico.
19. Vitamina E: en dos ensayos rdbomizados se concluye que no tiene toxicidad si se aplica de manera tópica, obteniendo resultados prometedores hasta el momento.
20. Fórmulas magistrales: son diversas incluyendo lidocaína, cocimientos de hierbas de medicina tradicional, gel de aluminio y magnesio, entre otros ingredientes, pero no se cuenta con estudios que demuestren su efectividad.

De manera tradicional se ha utilizado el clavo de olor (*Syzygium Aromaticum*) para el manejo de las lesiones orales dolorosas, principalmente de índole odontológica. Se ha demostrado que su aceite ejerce una actividad sobre patógenos Gram positivos y Gram negativos a través de una estructura fenolítica del eugenol. Este compuesto también es capaz de inhibir el crecimiento de levaduras como *Candida albicans* y hongos filamentosos. Por otro lado el extracto metanólico es efectivo contra patógenos anaerobios orales Gram negativos de los cuales los principales responsables de esta acción son los flavonoles Kempferol y Miricetina. El extracto acuoso es un potente inhibidor del crecimiento del *Helicobacter pylori* <sup>13,14</sup>.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La mucositis es la principal complicación de la terapia antineoplásica, presentándose hasta en el 70% de los pacientes con este manejo.

Las principales neoplasias cuyo tratamiento genera mucositis son hematológicas, también constituyen las neoplasias más frecuentes en la población pediátrica. Las leucemias y linfomas representan el 65% del total de las neoplasias en la población infantil.

La relevancia de identificar de manera temprana la mucositis o los factores de riesgo para desarrollarla estriba en un manejo oportuno, así como la posibilidad de la profilaxis en los pacientes en riesgo. Por lo anterior se realiza la siguiente pregunta de investigación:

**¿Es la solución de *Syzygium aromaticum* útil para recuperar las úlceras secundaria a la terapia antineoplásica en pacientes menores de 18 años del Hospital Regional de Alta Especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón?”**



## V. JUSTIFICACION

En el Hospital de alta especialidad del niño se cuenta con un área de oncología pediátrica, donde se atienden pacientes menores de 18 años. Dentro de las principales neoplasias que llevan manejo en esta institución se encuentra las hematológicas, siendo su número de pacientes en el 2011 de 200 niños con este padecimiento. De estos pacientes, se estima que el 50% desarrollaron algún grado de mucositis secundario al manejo antineoplásico, la cual necesitara manejo medico para su resolución.

Debido a lo sensible que pueden llegar a ser las lesiones orales, los pacientes presentan limitación para la alimentación, lo cual, en pacientes con un grado de desnutrición considerable al diagnóstico, incrementa el riesgo de complicaciones durante su tratamiento. Debido a lo anterior, es necesario favorecer la recuperación de la mucosa oral, por lo que elegimos la solución de *Syzygium aromaticum* (clavo de olor), para el tratamiento de las lesiones orales en los pacientes que reciben quimioterapia, por sus propiedades analgésicas y antisépticas.

Lograr la analgesia y anestesia, además de la recuperación de la mucosa en los pacientes que reciben terapia antineoplásica tendrá repercusión en la mejoría de las condiciones clínicas generales a corto plazo.

En las guías de práctica clínica sobre los cuidados del paciente oncológico lleva implícito el uso de soluciones antisépticas y analgésicas que mejoren las

condiciones de la mucosa oral de los pacientes siendo esto la base de la solución a utilizar.

La solución de *Syzygium aromaticum* ha sido considerada de gran utilidad, por sus propiedades antisépticas y analgésicas, en pacientes con lesiones orales de diversas etiologías en el adulto y es considerada incluso, una práctica tradicional para el alivio del dolor de origen dental. Por lo anterior se considera que puede ser de utilidad en la profilaxis de lesiones orales y en el tratamiento de mucositis asociada a quimioterapia en pacientes menores de 18 años.

Con la resolución de las lesiones orales y la recuperación de la mucosa, se espera que incremente la ingesta y el tiempo de recuperación del paciente que recibe quimioterapia disminuya, así como las complicaciones asociadas, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

La solución será costeadada por la investigadora y se aplicará sin costo alguno para los pacientes que acepten el tratamiento

## VI. OBJETIVOS

### a. Objetivo General

Demostrar que las propiedades antisépticas y analgésicas del *Syzygium aromaticum* tienen acción sobre las lesiones de mucositis oral en los pacientes oncológicos pediátricos del HNRNP.

### b. Objetivos específicos

1. Determinar si el uso de las soluciones de *Syzygium aromaticum* genera mejoría en la mucositis oral en los pacientes oncológicos menores de 18 años de edad del HNRNP durante el periodo de enero a junio de 2013.
2. Relacionar los factores de riesgo a la presentación de mucositis.
3. Describir las características clínicas de la mucositis que presenta este grupo de pacientes.
4. Describir las neoplasias que más frecuentemente se asocian a mucositis.

## VII. HIPOTESIS

**H<sub>01</sub>:** El uso del SA en colutorios mejora la mucosa oral de los pacientes oncológicos con mucositis.

**H<sub>i1</sub>:** El uso del SA en colutorios no mejora la mucosa oral de los pacientes oncológicos con mucositis.

**H<sub>02</sub>:** Los factores de riesgo- neutropenia, tipo de quimioterapia- no se relacionan con la severidad de la mucositis en pacientes con tratamiento oncológico.

**H<sub>i2</sub>:** Los factores de riesgo- neutropenia, tipo de quimioterapia- se relacionan con la severidad de la mucositis en pacientes con tratamiento oncológico

Los objetivos específicos 3 y 4 son descriptivos, por lo que no se les elaboro hipótesis

## **VIII. METODOLOGIA**

### **a. Diseño del estudio.**

Se realizó un estudio cuasi-experimental, prospectivo, longitudinal, analítico.

### **b. Unidad de observación.**

Se incluyeron a todos los niños que presentaron mucositis oral secundario al uso de quimioterapia de la Unidad de oncología del HRAEN RNP 2013.

### **c. Universo de trabajo**

En el servicio de oncología del HNRNP se atienden aproximadamente a 100 niños al año que desarrollaran mucositis, secundario a que reciben tratamiento con medicamentos inmunosupresores y que estos a su vez son hospitalizados.

### **d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo**

Del universo anterior se realizo el cálculo de la muestra con un margen de error del 5% y un nivel de confianza del 95%, encontrando un tamaño muestral de 109 pacientes. Lo anterior se calculo con el sistema RAOSOFT, programa libre para el

cálculo de muestra en línea, el cual se encuentra disponible en [www.netquest.com/.../calculadora\\_muestras.php](http://www.netquest.com/.../calculadora_muestras.php)

**e. Definición de variables y operacionalización de las mismas**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>INDICADOR TIPO DE VARIABLE</b>	<b>FUENTE</b>
Mucositis oral	Es la solución de continuidad de la mucosa oral secundario al uso de medicamentos como los antineoplásicos y se manifiesta desde inflamación hasta úlceras	Clasificación de la OMS sobre mucositis que va de 0 a 4 grados	0= normal, 1= eritema, 2= úlcera y eritema tolera alimentos sólidos, 3= úlcera solo tolera líquidos y 4= úlceras que no permiten alimento por la vía oral. Cualitativa	Ponderación de la clasificación de la OMS.  Expediente clínico
Factores de riesgo de mucositis	Es la probabilidad de presentar úlcera oral ante la presencia de ciertas situaciones o condiciones	No aplica	Presente Ausente Cualitativa	Expediente clínico
Características clínicas de la mucositis	Son lesiones de la mucosa oral que pueden observarse desde despulimiento de las mismas, eritema, impresión de la dentadura en carrillos, úlceras. Además de lo anterior se puede tener una infección agregada.	No aplica	Cualitativa	Expediente clínico
Neoplasias asociadas	Son las neoplasias que los pacientes tenían de base y el motivo por el cual reciben manejo.	No aplica	Presenta Ausente Cualitativa	Cuestionario individual

## **Variables Independientes**

Edad: estado cronológico de los individuos de menores de 18 años

Sexo: masculino o femenino

Motivo de ingreso: Es la patología por la cual el paciente ingresa a la unidad de oncología (por ejemplo depresión posquioterapia, neutropenia febril).

Diagnóstico de base: Es la neoplasia que presenta el paciente y por la cual ocupa manejo con quimioterapia (por ejemplo leucemia linfoblástica aguda, rhabdomyosarcoma, etc).

Sintomatología clínica: Son los signos y síntomas que presenta el paciente al ingreso o durante su estancia hospitalaria.

Uso de inmunosupresores: Son algunos de los medicamentos empleados en la terapia antineoplásica que generan cambios en el estado inmunológico del paciente (por ejemplo dexametasona).

## **Variables dependientes.**

Mucositis oral.- La mucositis es una reacción inflamatoria que afecta todo el tracto gastrointestinal desde la boca y el ano y es uno de los principales efectos adversos de la quimioterapia y la radioterapia.

Anemia.- La presencia de niveles de hemoglobina menores a 10g/dl en la sangre periférica.

Plaquetopenia.- Es el conteo de plaquetas por debajo de 150 000 en sangre periférica.

Leucopenia.- Se considera como leucopenia en el paciente oncológico cuando se tienen cifras inferiores a 2000 leucocitos/mm<sup>3</sup>

Tratamiento con *Syzygium aromaticum*.- Es el tratamiento con colutorios hechos con *Syzygium aromaticum* en el paciente con mucositis oral.

#### f. Estrategia de trabajo clínico

Se obtuvieron los pacientes de la Unidad de Oncología del HRAEN RNP, con criterios de inclusión de ser paciente pediátrico (menor de 18 años), con diagnóstico de alguna neoplasia, con la presencia de mucositis en la mucosa oral de 1er y 2do grado. Se realizó exploración física de los pacientes ingresados en búsqueda de lesiones orales por mucositis. De los pacientes que se encontraron con estas lesiones, se les explicó a los padres del motivo del estudio y estos dieron su consentimiento informado por escrito (se anexa formato). Se realizó la aplicación de colutorios de solución de *syzygium aromaticum* (1ml del concentrado con 25ml de agua potable) una vez al día. Se tomó registro fotográfico del inicio y del final de las

lesiones. Se tomaron los datos restantes del expediente clínico de los pacientes. El seguimiento de las lesiones fue por exploración clínica e interrogando al paciente y cuidadores sobre la tolerancia a la vía oral.

**g. Criterios de inclusión**

- Pacientes menores de 18 años con enfermedades oncológicas
- Ambos sexos
- Que presenten lesiones en la mucosa oral correspondientes a mucositis de 1er y 2do grado de la OMS.
- Que se encuentren hospitalizados en la Unidad de Oncología del HNRNP
- Que acepten participar en el estudio.

**h. Criterios de exclusión**

- Que no se pueda tener seguimiento debido a egreso inmediato
- Que las lesiones orales progresen a una mucositis de 3er y 4to grado.
- Que el paciente no coopere con la continuación de los colutorios.



**i. Criterios de eliminación**

- Que el paciente presente otras lesiones aparte de la mucositis que impidan el manejo con los colutorios
- Que presente a una mucositis de 3er y 4to grado.

**j. Métodos de recolección y base de datos**

Se diseñó un cuestionario con resumen de historia clínica. Así mismo, una base de datos para vaciar la información y proceder a su análisis. El cuestionario se integro de la ficha de identificación, neoplasia de base, motivo del ingreso actual, tipo de quimioterapia empleada, biometría al inicio del manejo, grado de mucositis, medicación antibiótica recibida, días de manejo con *Syzygium Aromaticum* empleados y seguimiento del paciente diario. Se utilizó el sistema Access y se realizaron graficas y prueba de hipótesis con el sistema SPSS.

**k. Análisis estadístico**

Se obtuvo la base de datos en Access y se realizó estadística descriptiva utilizando media y desviación estándar, así como porcentajes de cada una de las variables independiente utilizadas. Se procesaron los datos en el sistema estadístico SPSS. Se realizó la prueba de hipótesis de prueba de los signos de Wilcoxon.

## **I. Consideraciones éticas**

La investigación se desarrolló respetando los aspectos éticos y legales establecidos por la comunidad científica y la sociedad sobre todo porque el proyecto involucra a seres humanos en forma directa y la repercusión de sus resultados beneficiará a la población en general.

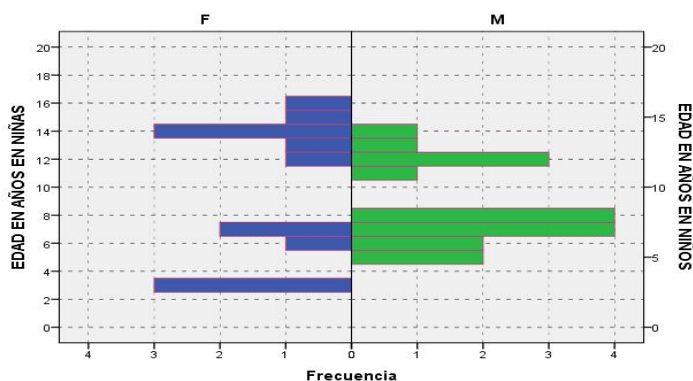
Los pacientes que fueron candidatos a realizar el estudio de Manejo de la mucositis con *Syzygium aromaticum* en el paciente oncológico pediátrico del Hospital Regional de Alta Especialidad del niño, "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" se les realizó consentimiento informado por escrito del estudio realizado y como motivo de investigación, firmado por familiar responsable.

Los resultados son confidenciales y manejados exclusivamente con fines de investigación. El presente estudio contempla lo dispuesto en las normas internacionales de la ética de la investigación médica de la declaración de Helsinki 2004.

## IX RESULTADOS

El promedio de edad fue de  $9.1 \pm 1DE 3.9$  años. En cuanto al sexo el 58% fue masculino (18) y 42% femenino (13). La distribución por grupo de edad se observa como sigue. (Figura 1).

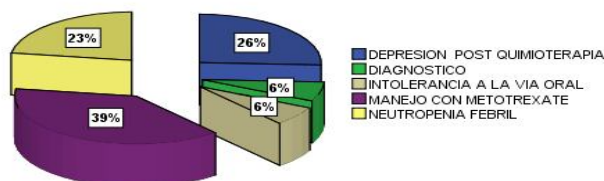
Figura 1. Distribución por edad y sexo de pacientes con mucositis post quimioterapia de pacientes hospitalizados



Fuente: 31 pacientes en tratamiento postquimioterapia del HRAEN RNP 2013

Los motivos de ingreso de pacientes que recibieron tratamientos con quimioterapia y presentaron mucositis en primer lugar como agente causal fueron: 1) los niños que recibieron metotrexato con 39%, 2) la depresión post quimioterapia 26%, 3) neutropenia febril 23%, entre otros como se aprecia como sigue. (Figura 2).

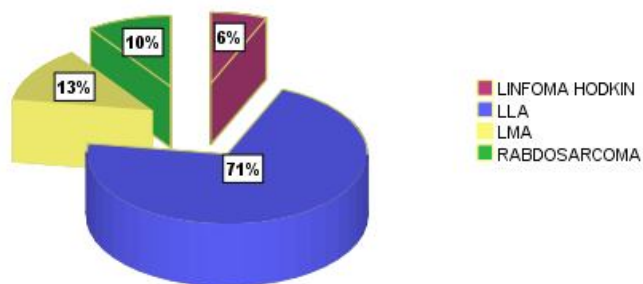
Figura 2. Motivos de ingreso de pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia y presentaron mucositis



Fuente: 31 pacientes en tratamiento postquimioterapia del HRAEN RNP 2013

La neoplasia más frecuentemente observada fue la leucemia linfoblástica aguda (71%), seguido por la leucemia mieloblástica aguda (13%), rhabdomyosarcoma (10%), linfoma de Hodgkin (6%) (Figura 3).

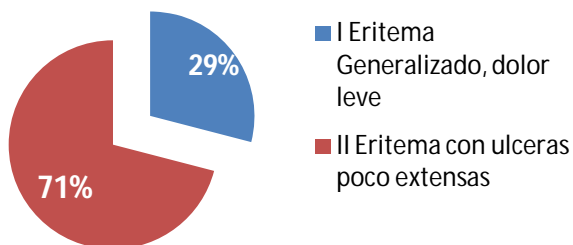
**Figura 3. Diagnóstico de oncológico de los pacientes con mucositis**



Fuente: 31 pacientes en tratamiento postquimioterapia del HRAEN RNP 2013

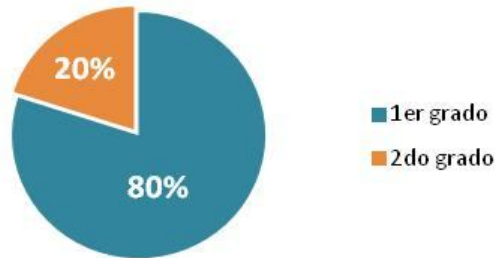
De los pacientes estudiados 22 presentaron una mucositis de 1er grado (71%) y 9 de 2do grado (29%) posterior al tratamiento con *Syzygium aromaticum* (Figura 4). Al momento de ingresar al protocolo el 80% presentaba mucositis de 1er grado y 20% de 2do grado (Figura 5).

**Figura 4. Grados de mucositis de los pacientes posterior al tratamiento con *Syzygium aromaticum***



Fuente: 31 pacientes en tratamiento posquimioterapia en el HRAEN RNP

**Figura 5.- Grado de mucositis antes del inicio del manejo con SA en el HRAEN RNP 2013**



Fuente: 31 pacientes en manejo posquimioterapia en el HRAEN RNP 2013

Se realizó la prueba de hipótesis de Wilcoxon entre las variables de grado de lesión al ingresar al protocolo y al egreso del mismo, encontrando un nivel de significancia de 0.05. Cabe señalar que los pacientes presentaron mejoría de las lesiones en promedio de 3.1 días (Tabla 1).

**Resumen de prueba de hipótesis**

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre Grado de lesión y grado de egreso es igual a 0.	Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo de muestras relacionadas	.000	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

Se observaron los síntomas asociados a la presencia de mucositis, encontrándose 5 casos de distensión abdominal (15.6%), infecciones agregadas, dolor abdominal y vómitos en 4 pacientes (12.5%) (Tabla 2).

<b>Tabla 2.- Clínica asociada en los niños que presentaron mucositis en el HRAEN RNP 2013</b>	
<b>Infección agregada</b>	12.5% (4)
<b>Dolor abdominal</b>	12.5% (4)
<b>Vómitos</b>	12.5% (4)
<b>Distensión abdominal</b>	15.6% (5)
<b>Sangrado de tubo digestivo alto</b>	3.1 % (1)

Se recabaron del expediente clínico las biometrías hemáticas de los pacientes, encontrando que en promedio tenían 9.9g de hemoglobina (anemia), cuenta de plaquetas de 105mil (plaquetopenia leve) y una cuenta de leucocitos de 3144 (dentro de límites normales) (tabla 3).

<b>Tabla 3.- Promedios de las cifras encontradas en las biometrías hemáticas de los pacientes con mucositis en el HRAEN RNP 2013</b>	
<b>Leucocitos totales</b>	3144
<b>Neutrófilos</b>	2436
<b>Linfocitos</b>	998
<b>Plaquetas</b>	105mil
<b>Hemoglobina</b>	9.9g

Los quimioterapéuticos más asociados a mucositis en nuestros pacientes fueron el metotrexato y la vincristina, ambos en 9 pacientes, representando 28.1% cada uno (Tabla 4).

<b>Tabla 4.- Manejo quimioterapéutico asociado a mucositis en el HRAEN RNP 2013</b>	
<b>Metotrexato</b>	28.1 % (9)
<b>Vincristina</b>	28.1 % (9)

## **X. DISCUSION**

Con respecto a los tipo de tratamiento que se ha utilizado en el paciente oncológico que presenta mucositis, incluyen el bicarbonato, la nistatina, la manzanilla, y la vitamina E. Con este último se refiere que en el tratamiento de aplicación diaria, se necesitaron 5 días para la curación (Figueiredo M, Faustino-Silva D, Pozatti S. Tratamiento de la mucositis oral en pacientes pediátricos: una revisión de literatura. Act Odon Ven 2011,vol 49 no.4, 1-7 ). A diferencia de lo encontrado con el uso de la solución de *Syzygium aromaticum* el cual requirió el manejo por 3 días.

Con respecto a la severidad de las mucositis, se refiere en el artículo de Oncohematología en Murcia España que los pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia el 15% presentan mucositis severas grados III y IV en escala de OMS (López F, Oñate RE, Roldan R Ch, Cabrerizo MC Valoración de la mucositis en oncología Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005 ; 10: 412-421,).

Se menciona en la literatura que los colutorios con los diferentes medicamentos que pueden ser solución de bicarbonato o mezclados con antifúngicos como nistatina y el uso de gel de aluminio y magnesio, debe ser cada 6horas o cada 4horas de acuerdo a los criterios citados para obtener la curación en los promedios de tiempo citados. A diferencia del presente trabajo los colutorios fueron realizados cada 8h de manera preventiva y en forma intermedia tuvo la aplicación de la solución de SA cada 24horas, logrando un periodo de curación más corto que el trabajo antes citado (Puyal M, Jiménez C, Chimenos E, López J. Juliá A. Mucositis en hemopatías malignas. Med Oral 2003;8:10-18).

## **XI. CONCLUSIONES**

El tratamiento con las soluciones de *Syzygium aromaticum* mostro ser de utilidad en el manejo del paciente con mucositis secundaria a tratamiento con quimioterapia, ya que el periodo de curación en ellos resulto ser menor a cuatro días independientemente del grado de lesión.

Los factores asociados mas frecuentemente asociados en estos pacientes fueron la presencia de infección agregada y neutropenia, distención abdominal y vómitos.

El grado de mucositis no se correlacionó con el diagnóstico oncológico; se observó que los pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda (que reciben Citarabina) presentan una recuperación más tardía, así como los pacientes adolescentes con Leucemia Aguda Linfoblástica.

**Palabras claves:** mucositis, quimioterapia, neoplasias, *syzygium aromaticum*



## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Li E. Trovato JA. New developments in management of oral mucositis in patients with head and neck cancer or receiving targeted anticancer therapies. University of New England, Portland. 2012 Jun 15, Vol 69. Pag 1031-1037
- 2.- Scully C. Sonis S. Diz PD. Mucosal diseases series. Oral mucositis. Boston. USA (2006) 12, 229–241.
- 3.- Ruiz EG. Et al. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Rev. Méd. Chile vol.139 no.3 Santiago mar. 2011. 373-381. [Http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000300015](http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000300015)
- 4.- Maiguma T. Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2008.Vol. 46. No. 11. pag. 584-590.
- 5.- Puyal CM. Et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. Med Oral 2003; Vol. 8: pag.10-18.
- 6.- Jaroneski LA. The importance of assessment rating scales for chemotherapy induced oral mucositis. Oncology Nursing Forum. 2006. Vol 33, N° 6. Pag. 185-1092.
- 7.- Oral manifestations of cancer treatment in children. Clinical Journal of Oncology Nursing August 2010. Volume 14, Number 4. Pag 481-490.
- 8.- Anirudhan D. Et al. Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Volume 45. January 17, 2008. Pag. 47-51.
- 9.- Wright J, Feld R, Knox J. Chemotherapy-induced oral mucositis: New approaches to prevention and management. Expert Opin Drug. 2005. Vol 4: pag 193–200.
- 10.- Alonso CP. Et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente oncohematológico. Farmacia Hospitalaria (Madrid). 2001. Vol. 25. N° 3, pag. 139-149.

11.- Martínez GL. Prevención y tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer. 1998. volume 2, issue 3, page 1-6.

12.- Kazemian A. Et al. Benzylamine for prophylaxis of radiation induced oral mucositis in head and neck cancers: a double blind placebo-controlled randomized clinical trial. European Journal of Cancer Care. 2009. Vol.18, pag.174–178

13.- Padrón MB. Componentes químicos con actividad bactericida, fungicida y citotóxica de plantas de la familia myrtaceae y lauraceae. Universidad Autónoma de Nuevo León. Diciembre 2010. Pag 9-10.

14.- Celis UL. Usos medicinales del clavo de olor (*Syzygium aromaticum*). Medicina tradicional mexicana. Morelos, Mexico. 2010. Pag 4-5 <http://www.tlahui.edu.mx>.

### **XIII. ORGANIZACION**

#### RECURSOS HUMANOS

a) Responsable del estudio:

Dra. Silvia Paulina Barrientos Medina

b) Directores de la tesis:

Dra. Perla Citlalli Simón González

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

#### RECURSOS MATERIALES

a) Físicos

-Expediente clínico

-Encuesta

-Computadora

-Internet

-Solución concentrada de *Syzygium aromaticum*

b) Financiero

- Se adquirió la solución de *Syzygium* a través de una donación privada.

### **XIV. EXTENSION**

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos

## XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DE MANEJO DE LAS LESIONES DE MUCOSITIS ORAL EN EL PACIENTE ONCOLOGICO PEDIATRICO DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO "DR. RODOLFO NIETO PADRON"												
ACTIVIDADES	11/2012	12/2012	12/2012	01/2013	02/2013	03/2013	04/2013	05/2013	06/2013	1/7/13	1/8/13	1/9/13
DISEÑO DEL PROTOCOLO	■											
ACEPTACION DEL PROTOCOLO		■										
CAPTACION DE DATOS		■	■	■	■	■	■	■	■	■		
ANALISIS DE DATOS							■	■	■	■		
DISCUSION								■	■	■		
CONCLUSIONES										■		
PROYECTO DE TESIS										■		
ACEPTACION DE TESIS										■		
EDICION DE TESIS											■	
ELABORACION DE ARTICULO												■
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA												■

## XVI. ANEXOS



HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD EN EL NIÑO  
"DR. RODOLFO NIETO PADRON"  
UNIDAD DE CALIDAD, INVESTIGACION Y ENSEÑANZA



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

#### "MANEJO DE LA MUCOSITIS ORAL CON SYZYGIUM AROMATICUM EN EL PACIENTE ONCOLOGICO PEDIATRICO"

Paciente:

Nombre del padre/ madre:

A usted se le está invitando a que su hijo (a) participe en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe de conocer y comprender cada uno de los siguientes párrafos. Este proceso se llama consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

El estudio de investigación tiene como objetivo demostrar que syzygium aromaticum genera mejoría oral en los pacientes oncológicos con mucositis.

En caso de aceptar participar en el estudio que se le realizara a su hijo (a) una historia clínica detallada, un cuestionario y seguimiento de tratamiento.

Este estudio consta de las siguientes frases:

- 1.- Revisión de la cavidad oral para determinar si el paciente es candidato
- 2.- En caso de ser candidato, al paciente se le aplicara un colutorio con Syzygium aromaticum cada 24h hasta la curación de las lesiones
- 3.- La revisión de la cavidad oral será cada 24h hasta el alta hospitalaria del paciente.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera algún tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

Yo sr (sra) \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio son estrictamente confidenciales y pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. He sido informado que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que eso acarree perjuicio alguno para mi persona o la de mi hijo (a) por lo que acepto participar en este estudio.

# MUCOSITIS-----BASE

EXPEDIENTE	<input type="text"/>	L ASPARAGINASA	<input type="checkbox"/>	LEUCOCITOS TOTALES2	<input type="text"/>
FECHA DE INGRESO	<input type="text"/>	GRADO DE MUCOSITIS97	<input type="text"/>	NEUTROFILOS MM3 2	<input type="text"/>
NOMBRE	<input type="text"/>	SEPTICEMIA	<input type="checkbox"/>	LINFOCITOS MM3 2	<input type="text"/>
EDAD EN AÑOS	<input type="text"/>	TRATAMIENTO TOPICO	<input type="checkbox"/>	PLAQUETAS2	<input type="text"/>
SEXO	<input type="text"/>	CUAL TX TOPICO	<input type="text"/>	HEMOGLOBINA2	<input type="text"/>
MOTIVO DE INGRESO95	<input type="text"/>	ANTIBIOTICO SISTEMICO	<input type="checkbox"/>	TRATAMIENTO CLAVO2	<input type="checkbox"/>
DIAGNOSTICO DE BASE9:	<input type="text"/>	LEUCOCITOS TOTALES	<input type="text"/>	TRATAMIENTO DAKTARIN2	<input type="checkbox"/>
PRESENCIA INFECCION AGREGADA	<input type="checkbox"/>	NEUTROFILOS MM3	<input type="text"/>	FECHA DE REVISION2	<input type="text"/>
LESION EN MUCOSA ANAL	<input type="checkbox"/>	LINFOCITOS MM3	<input type="text"/>	TAMAÑO DE LA LESION2	<input type="text"/>
DOLOR ABOMINAL	<input type="checkbox"/>	PLAQUETAS	<input type="text"/>		
VOMITOS	<input type="checkbox"/>	HEMOGLOBINA	<input type="text"/>		
DISTENSION ABDOMINAL	<input type="checkbox"/>	TRATAMIENTO CLAVO	<input type="checkbox"/>		
SANGRADO DE TUBO D BAJO	<input type="checkbox"/>	TRATAMIENTO DAKTARIN	<input type="checkbox"/>		
SANGRADO TUBO DIG ALTO	<input type="checkbox"/>	FECHA DE INICIO TX MUCOSITIS	<input type="text"/>		
METOTREXATE	<input type="checkbox"/>	TAMAÑO DE LA LESION MM	<input type="text"/>		
5 FLUOURACILO	<input type="checkbox"/>	GRADO DE MUCOSITIS2	<input type="text"/>		
CITARABINA	<input type="checkbox"/>	TRATAMIENTO TOPICO2	<input type="checkbox"/>		
PURINETOL	<input type="checkbox"/>	CUAL TX TOPICO2	<input type="text"/>		
NUM DIAS DE INICIO Q1	<input type="text"/>	ANTIBIOTICO SISTEMICO2	<input type="checkbox"/>		
VINCRISTINA	<input type="checkbox"/>				