



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD**

**EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ZINC VS VITAMINA C
EN LA EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA INFECCIOSA AGUDA
EN NIÑOS DE 2 MESES A MENORES DE 5 AÑOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
– ENSAYO CLINICO FASE III**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

**NEUMOLOGÍA
PEDIATRICA**

PRESENTA:

MANOLO PATRICIO MAESTRE CALDERON

TUTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT

COTUTOR Y ASESOR METODOLÓGICO

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA





MÉXICO, D. F.

2013

EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ZINC VS VITAMINA C EN LA
EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA INFECCIOSA AGUDA EN NIÑOS DE 2
MESES A MENORES DE 5 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE

PEDIATRIA

ENSAYO CLINICO FASE III



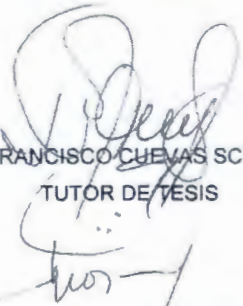
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL INP
PROFESOR TITULAR




DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT
TUTOR DE TESIS



DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
COTUTOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitir que todo esto sea posible.

A mi familia, mi esposa Vero, mi hija Ana Isabel y mi hijo Juan Manuel por siempre estar conmigo en las buenas y en las malas.

A mis padres por su apoyo incondicional.

A mis maestros y compañeros por compartir sus conocimientos conmigo.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	4
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
IV. JUSTIFICACIÓN	11
V. HIPÓTESIS	12
VI. OBJETIVOS	13
VII. DISEÑO METODOLÓGICO DE INVESTIGACIÓN.....	14
VIII. MATERIAL/METODOLOGÍA.....	17
IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	34
X. RESULTADOS	35
XI. DISCUSIÓN	37
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40
ANEXOS	44

I. INTRODUCCIÓN

Las neumonías infecciosas comunitarias continúan ocupando los primeros 5 lugares como causa de morboletalidad en niños menores de 5 años, en los países en desarrollo. Se ha calculado que la incidencia de neumonía clínica en los países en vías de desarrollo es de 0.29 episodios por niño y por año.

En las guías actuales para diagnóstico y tratamiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se recomienda que los casos de neumonía grave o muy grave se traten con: Hospitalización, antimicrobianos, oxígeno suplementario bajo control de oximetría de pulso y de manera particularizada. Aun no se cuenta con la evaluación correspondiente, sin embargo se estima que cada año se presentan 156 millones de nuevos casos de neumonía comunitaria de los cuales mueren dos millones de niños menores de 5 años.

En México en el año 2006 las infecciones agudas de las vías respiratorias ocuparon el primer lugar dentro de las veinte principales causas de enfermedad en el reporte de la Secretaría de Salud dentro de la población general; se estimó que en menores de 19 años contribuyeron a un total de 15,149,029 casos. En el INP de México, en el año 2007, las infecciones respiratorias agudas, neumonía infecciosa e influenza ocuparon los primeros cinco lugares dentro de las diez principales causas de muerte, incluyendo al Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax.

La neumonía es el proceso de consolidación pulmonar resultante de la sustitución del aire de los alvéolos y de los ductos alveolares por edema e infiltrado de células inflamatorias en las paredes alveolares y/o el intersticio pulmonar. Este fenómeno inflamatorio es la respuesta orgánica a la invasión del tejido pulmonar por agentes extrínsecos o intrínsecos.

Los ensayos clínicos sobre la suplementación de Zinc han mostrado un efecto en la incidencia y la gravedad de niños menores de 2 años con neumonía infecciosa comunitaria. De hecho 2 meta análisis han mencionado su utilidad. El primero ha observado una reducción sustancial de la incidencia (41%) de la neumonía infecciosa y en la incidencia (18%) y prevalencia (25%) en la diarrea infecciosa en estudios realizados en países en vías de desarrollo. Otro meta análisis menciona disminución similar discriminando la suplementación corta de Zinc (ScZ) referida a 14 días de suplementación independiente de la enfermedad y la suplementación continua de Zinc (SCZ) referida a la suplementación continua durante toda la enfermedad, como conclusión se observa una importante mejoría en la neumonía y diarrea y que no existe diferencia entre el tiempo de suplementación ya sea continua o corta.

En cuanto a la Vitamina C una revisión Cochrane sobre la suplementación en neumonía menciona en una de sus conclusiones que los efectos profilácticos de la vitamina C deben investigarse en poblaciones con elevada incidencia de neumonía, aunque el beneficio de la vitamina C fue considerablemente inferior en los tres ensayos analizados en esta revisión.

Los ensayos clínicos sobre la suplementación de Zinc han mostrado un efecto en la incidencia y la gravedad de niños menores de 2 años con neumonía infecciosa comunitaria¹⁻². De hecho, 2 meta análisis han mencionado su utilidad. El primero ha observado una reducción sustancial de la incidencia (41%) de la neumonía infecciosa y una disminución en la incidencia (18%) y prevalencia (25%) en la diarrea infecciosa en estudios realizados en países en vías de desarrollo³.

Otro meta análisis menciona disminución similar discriminando la suplementación corta de Zinc (ScZ), referida a 14 días de suplementación independiente de la enfermedad, y la suplementación continua de Zinc (SCZ), referida a la suplementación continua durante toda la enfermedad. Este estudio indica que sí

existe una importante mejoría en la neumonía y diarrea y que no existe diferencia entre el tiempo de suplementación ya sea corta o continua⁴.

En cuanto a la Vitamina C, una revisión Cochrane sobre la suplementación en neumonía menciona en una de sus conclusiones que los efectos profilácticos de la vitamina C deben investigarse en poblaciones con elevada incidencia de neumonía, aunque el beneficio de la vitamina C fue considerablemente inferior en los tres ensayos analizados en esta revisión⁵.

El metabolismo de la vitamina C es afectado en diversas infecciones, incluida la neumonía, lo que se manifiesta por la disminución de sus niveles en el plasma, los leucocitos y la orina, probablemente por esto tenga un efecto terapéutico sobre la neumonía, independiente de la ingesta dietética. Un estudio de los efectos terapéuticos de la vitamina C en pacientes con neumonía está justificado, aun más en pacientes con niveles bajos o normales de vitamina C en plasma¹⁶.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

En México, la desnutrición en niños menores de cinco años de edad es común y la deficiencia de oligoelementos como Zinc es más frecuente. En un estudio de Duque y cols. que tuvo una muestra significativa de 35,997 niños mexicanos menores de 2 años, encontró 28% de prevalencia⁶. Las deficiencias nutricionales pueden conducir a una menor capacidad para combatir las enfermedades infecciosas. La neumonía continúa siendo una de las 5 principales causas de mortalidad en países en vías de desarrollo.

Uno de los primeros efectos benéficos informados con suplementación de oligoelementos fue con la vitamina A en el tratamiento de la neumonía infecciosa en niños con sarampión realizado por Ellison en 1932⁷, sin embargo en revisiones sistematizadas recientes se niega este efecto⁸. Actualmente se encuentra en investigación el uso del Zinc en las enfermedades infecciosas.

El Zinc es un oligoelemento esencial. Su ingesta está relacionada con la ingesta de proteínas y está ligada a la morbilidad por desnutrición. El 1% del genoma humano está relacionado a Zn unido a proteínas. El cuerpo de un ser humano de 70Kg contiene 1.5 a 2.5g de Zn, principalmente en músculo esquelético (57%), huesos (29%), piel (5%) y cerebro (1.5%); 80% es intracelular. La deficiencia de Zn fue descrita por primera vez por Prasad (1961) en Iran manifestándose por anemia, hepatoesplenomegalia, enanismo y geofagia⁹. Los síntomas atribuibles a la disminución severa de Zinc son la falta de crecimiento, hipogonadismo primario, enfermedades dérmicas, problemas en la disquisición de sabores y olores, alteraciones inmunológicas y la resistencia a la infección¹⁰.

El mecanismo de acción del Zinc no es conocido del todo, sin embargo se sabe que es un cofactor para más de 70 enzimas importantes para la cicatrización, función de linfocitos, metabolismo de carbohidratos y proteínas. El Zn ayuda a

mantener el crecimiento normal, reparación tisular, hidratación dérmica y mantener los sentidos del gusto y olfato.

La farmacocinética del Zn en su absorción depende del pH, la cual es deficiente en el tracto gastrointestinal en alrededor del 30%; se solubiliza en cloruro de zinc en presencia del jugo gástrico. Su distribución y almacenamiento es en hígado y músculo esquelético; los niveles séricos no reflejan el estado de Zn en el organismo. Su unión a la albúmina es de 55% y a la alfa 1-macroglobulina 40%. Se elimina en las heces en 90% y trazas en orina y sudor¹⁷. El rango de concentración sérica de zinc es de: 70-130mcg/dL o bien 7.7-23 umol/L¹³.

Los requerimientos mínimos diarios recomendados (RDA) en recién nacidos y lactantes menores de 12 meses es de 5mg de Zinc elemental/día, mientras que en niños de 1 a 10 años es de 10 mg de zinc elemental/día y en niños mayores de 11 años y adultos los requerimientos de zinc elemental/día son de 15 mg¹⁷.

Si existe deficiencia de Zinc, se puede suplementar por la vía oral en lactantes y niños de la siguiente manera: RDA de 0.5-1 mg/kg/día, dividida 1-3 veces/día; las dosis pueden ser más altas si la absorción intestinal esta alterada o si se identifica una pérdida excesiva de Zn. Por otro lado, se menciona al Zinc como complemento en nutrición parenteral¹¹.

La administración endovenosa como componente en la nutrición parenteral o por inyección directa en una vena periférica debe diluirse debido al riesgo potencial de flebitis e irritación de los tejidos y porque puede aumentar las pérdidas renales de algunos minerales¹²⁻¹³.

El zinc es utilizado para la prevención y tratamiento de la deficiencia de este oligoelemento. Además puede mejorar la cicatrización en pacientes con déficit de zinc y se utiliza en la terapéutica de mantenimiento en la enfermedad de Wilson y en la toxicidad por cobre¹⁷.

Una contraindicación informada es la hipersensibilidad a las sales de Zn o cualquier otro componente. Se debe tener cuidado en la administración directa sin diluir en una vena periférica debido a la posibilidad de flebitis, irritación de tejidos e incremento de pérdida renal de minerales a causa de una inyección en bolo; la administración de Zn en ausencia de cobre puede disminuir los niveles plasmáticos del cobre; una ingesta excesiva en personas sanas pueden ser perjudicial al provocar disminución del colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) y deterioro en el sistema inmunológico¹⁷.

Las reacciones adversas pueden ser diversas y por sistemas como por ejemplo en el sistema cardiovascular: hipotensión, taquicardia; sistema nervioso central: hipotermia; aparato digestivo: indigestión, náuseas, vómitos; hematológicas: neutropenia, leucopenia; hepática: ictericia; oculares: visión borrosa; respiratorio: edema pulmonar; y de manera variada, sudoración profusa¹⁷.

Las interacciones medicamentosas más importantes con otros medicamentos son la disminución de la absorción de la penicilamina, tetraciclina y quinolonas. Otros minerales como el hierro disminuyen la absorción de Zinc. Los agentes que aumentan el pH gástrico, como los bloqueadores de H₂, pueden disminuir la absorción del Zinc. En relación a los alimentos como el café y con alto contenido en fitatos (cereales y legumbres), salvado y productos lácteos pueden reducir la absorción de Zn; del mismo modo, deben evitarse alimentos ricos en calcio y/o fósforo por su efecto en la absorción de Zn.

Durante el siglo pasado se estudiaron los efectos benéficos de la vitamina C en la neumonía de niños y adultos indistintamente¹⁴, así como su eficacia en la influenza viral basados en el cambio de coloración del sedimento urinario¹⁵. La vitamina C ó ácido ascórbico es un suplemento hidrosoluble, usado en la prevención y tratamiento de escorbuto, acidificación urinaria, suplementación dietética, prevención y reducción en la severidad de los resfriados¹⁶.

El mecanismo de acción de la vitamina C muestra que es un antioxidante y cofactor de múltiples reacciones enzimáticas, necesario para la formación de colágeno y la reparación de tejidos en el cuerpo, así como otras reacciones metabólicas. Su principal función en el sistema inmune es de antioxidante fisiológico que protege las células del huésped contra el estrés oxidativo causado por las infecciones. Su concentración en los leucocitos es alta. Al parecer la vitamina C incrementa la actividad de los fagocitos, proliferación de los linfocitos T, producción de interferón y disminuye la replicación viral¹³.

En la farmacodinamia, los síntomas del escorbuto pueden desaparecer en 2 días a 3 semanas. La farmacocinética del ácido ascórbico indica que se absorbe fácilmente por la vía oral siendo un proceso activo y dosis dependiente. La unión a proteínas es del 25%. El ácido ascórbico se metaboliza en el hígado por oxidación y sulfatación. Se elimina por la orina y tiene un umbral renal individual; cuando los niveles en sangre son altos se excreta en la orina, mientras que cuando los niveles están disminuidos muy poco o nada se excreta en la orina.

El rango de concentración sérica del ácido ascórbico es de 10-20 mcg /mL o bien 23-85 umol/L. En escorbuto, los niveles séricos son muy bajos <1 a 1.5 mcg /mL¹⁶.

Los requerimientos diarios mínimos (RDA) de acuerdo a edad para lactantes menores es de 40-50mg/día, lactantes mayores y pre escolares 15mg/día, escolares 25-45mg/día y finalmente en adolescentes y adultos 75-90mg día. El aporte dietético puede aportar entre 35-100 mg/día¹⁷. La dosis de tratamiento para escorbuto en niños según RDA es de 100-300 mg/día en dosis divididas.

La dosis para la acidificación urinaria es de 500 mg cada 6-8 horas

También puede usarse para incrementar la excreción de hierro durante la administración de deferoxamina: 100-200 mg/día durante la terapia con deferoxamina¹⁸.

La Vitamina C puede administrarse por la vía oral independientemente de las comidas.

Una contraindicación es la hipersensibilidad al ácido ascórbico o cualquier otro componente de la fórmula. Algunos productos inyectables que contienen sulfitos pueden causar reacciones alérgicas en niños susceptibles. Se debe tener especial cuidado con productos que contengan aspartame que se metaboliza a fenilalanina y evitarse o usarse con cuidado en pacientes con fenilcetonuria¹⁹.

Las reacciones adversas pueden ser variables, incluyendo cardiovasculares: rubor; sistema nervioso central: síncope, mareos, cefalea, fatiga; gastrointestinales: náuseas, vómitos, pirosis, diarrea; renales: hiperoxaluria¹¹.

Las interacciones medicamentosas se observan con la aspirina, hierro, anticonceptivos orales con disminución del efecto de la warfarina¹².

Idealmente, el crecimiento debe evaluarse a lo largo del tiempo, aunque una determinación aislada puede emplearse como cribado. La talla y el peso deben colocarse sobre una grafica de crecimiento. Hay que determinar el Índice de Masa Corporal (IMC) y compararlo con el de niños mayores de tres años de edad²⁰.

El IMC constituye un índice de peso que guarda relación con la salud y es un factor pronostico del riesgo de morbimortalidad. Se utiliza para clasificar a sujetos con peso bajo y con sobrepeso, se utiliza la siguiente formula para calcular el IMC: $IMC = \text{peso(KG)} / [\text{talla(m)}]^2$ ^{20 27 32}.

Como interpretación de la s graficas de crecimiento:

Retraso del crecimiento/talla baja: altura o talla para la edad por debajo del percentil 5.

Bajo peso, niños menores de 3 años: peso en relación con la talla por debajo del percentil 5.

Bajo peso, niños mayores de 3 años: IMC para la edad por debajo del percentil 5.

Riesgo de sobrepeso, niños mayores de tres años: IMC para la edad en el percentil 85 a 95.

Sobrepeso, niños menores de 3 años: peso en relación con la talla por encima del percentil 95.

Sobrepeso, niños mayores a 3 años: IMC para la edad por encima del percentil 95.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es el efecto de la suplementación conjunta de Zinc con Vitamina C, Zinc y Vitamina C por separado en la mejoría clínica, estancia hospitalaria en niños con neumonía aguda infecciosa?

¿Cual es el efecto de la suplementación conjunta de Zinc con Vitamina C, Zinc y Vitamina C por separado en la frecuencia de complicaciones de la neumonía infecciosa en niños del INP?

IV. JUSTIFICACIÓN

Varios estudios han identificado la asociación entre el déficit de Zn y la morbilidad infantil; la mayoría informan mayor riesgo de enfermedades infecciosas como neumonía y diarrea así como retraso en el crecimiento. Algunos cálculos en base a estudios previos mencionan 406000 muertes por neumonía y 176000 muertes por diarrea en niños menores de 5 años asociadas a déficit de Zinc²⁰.

En ninguno de estos ensayos se ha evaluado la suplementación simultánea de Zinc y Vitamina C, y aun no se han estimado y medido los niveles séricos de Zinc, Vitamina C al ingreso, mejoría de la enfermedad y su impacto en la estancia hospitalaria.

Sobre estas bases este ensayo clínico propone el empleo aleatorizado del Zinc y de la Vitamina C, administrado por la vía oral, estimando previamente y midiendo confirmatoriamente los niveles séricos de cada uno de estos oligoelementos, extendiendo la muestra a grupos etareos menores de 5 años en pacientes con neumonía infecciosa demostrada por criterios clínicos de la OMS y de imagen en radiografía simple de tórax en el Instituto Nacional de Pediatría.

V.HIPÓTESIS

La evolución de los niños con neumonía aguda infecciosa es mejor con la suplementación de Vitamina C más Zinc (45%) que con Zinc sólo (30%) o con Vitamina C sólo (5%) y que en el grupo de control que recibirá únicamente tratamiento convencional.

La frecuencia de complicaciones de la neumonía aguda infecciosa disminuirá en un 50% en los grupos de Vitamina C más Zinc y Zinc sólo así como 25% en el grupo de Vitamina C sólo a diferencia del grupo de control que recibirá únicamente tratamiento convencional.

VI. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la eficacia de la suplementación conjunta de Zinc con Vitamina C, Zinc y Vitamina C por separado y en el grupo de tratamiento convencional en la mejoría clínica, estancia hospitalaria y la frecuencia de complicaciones de niños con neumonía aguda infecciosa.

Objetivos específicos

Determinar el efecto de la Vitamina C más Zinc, Zinc, vitamina C y tratamiento convencional solo, en la duración de la estancia hospitalaria en niños con neumonía infecciosa

Determinar el efecto de la Vitamina C más Zinc, Zinc, vitamina C y tratamiento convencional solo, en la mejoría clínica en niños con neumonía infecciosa

Determinar el efecto de la Vitamina C más Zinc, Zinc, vitamina C y tratamiento convencional solo, en la frecuencia de complicaciones de niños con neumonía infecciosa

Determinar el efecto de la Vitamina C más Zinc, Zinc, vitamina C y tratamiento convencional solo, en la saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso en niños con neumonía infecciosa

Determinar en niños con neumonía infecciosa los niveles séricos previos, a los 5 días y al término de iniciada la suplementación de Vitamina C y de Zinc

Determinar niveles de Zinc y Vitamina C por medio de medición en sangre, el estado nutricional por la aplicación del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y por un programa computarizado (SNUT) del Instituto Nacional de Salud Pública.

VII. DISEÑO METODOLÓGICO DE INVESTIGACIÓN

Ensayo clínico controlado aleatorizado

Diseño factorial

		Zinc	
		SI	NO
Vitamina C	SI	Zinc + Vitamina C	Vitamina C
	NO	Zinc	Control

Variables de estudio

a) Variables independientes

Niveles séricos de Zinc

Niveles séricos de Vitamina C

b) Variables Generales

Edad.

Sexo

Peso

Talla

Estado Nutricional (OMS Score Z)

Lactancia materna

Escolaridad materna

Antibióticos previos al ingreso

Dificultad para alimentarse

Diarrea

c) Variables dependientes

Duración de la estancia hospitalaria

Mejoría clínica

Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Tipo	Unidades de medición
Niveles séricos de Zinc	Niveles plasmáticos de zinc tomados al ingreso y al egreso hospitalario ó bien al termino del tratamiento del cuadro neumónico	Variable cuantitativa continua	µg/dl
Niveles séricos de Vitamina C	Niveles plasmáticos del ácido ascórbico tomados al ingreso y al egreso hospitalario ó bien al termino del tratamiento del cuadro neumónico	Variable cuantitativa continua	µg/dl
Clasificación por T. Social	Categorización del paciente por Trabajo Social del INP	Variable Cualitativa Ordinal	1x, 1N, 2N, 3N, 4N, 5N, 6N y K
Edad	Número en meses cumplidos	Variable cuantitativa Continua	Meses, años y meses
Sexo	Sexo fenotípico que presenta el niño al examen físico.	Cualitativa nominal Dicotómica	Hombre Mujer
Peso	Peso en Kg a la admisión en el INP, medición de acuerdo a normas vigentes.	Variable cuantitativa Continua	Kg, g
Peso al nacimiento	Peso menor igual o menor a 2500g	Variable cualitativa dicotómica	No Si
Talla	Longitud en cm a la admisión en el INP. Medición de acuerdo a normas vigentes.	Variable cuantitativa continua	Cm
Estado nutricional	Valoración de la puntuación Z de la OMS en menores de 5 años e IMC en mayores de 5 años	Variable cuantitativa Discreta	IMC, Escala Z de la OMS Desnutrido grado III Eutrófico Sobre peso

Lactancia materna	Antecedente de lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses	Variable cualitativa Dicotómica	No Si
Escolaridad materna	Grado de de instrucción materna:	Variable cualitativa Politómica	Sin instrucción Primaria Secundaria Universitario Profesionista
Vacuna contra sarampión	Documentación del paciente que pruebe veracidad de la vacunación antes del año de edad	Variable cualitativa Dicotómica	No Si
Vitamina A reciente	Si el niño recibió Vitamina A en este año	Variable cualitativa Dicotómica	No Si
Experiencia en el cuidado de niños	La madre del niño tiene mas de un hijo y ella misma los cuida	Variable cualitativa Dicotómica	No Si
Asistencia del niño a guardería/kínder	Si el niño asiste a guardería/kínder	Variable cualitativa Dicotómica	No Si
Hacinamiento	Mas de tres personas ocupantes por habitación de una vivienda	Variable cuantitativa Numérica	Número de personas por habitación
Contaminación ambiental	Presencia de humo de leña, fabricas, carreteras con alto trafico vehicular	Variable cualitativa Dicotómica	No Si
Estado de comorbilidad	Presencia de cuadro o enfermedad de base	Variable cualitativa Dicotómica	No Si
Dificultad para alimentarse	Antecedente ó evidencia a la exploración física de vómitos ó incapacidad de ingerir alimentos	Variable cualitativa dicotómica	No Si
Tiro intercostal	Colapso de los espacios intercostales durante el tiempo inspiratorio	Variable cualitativa Dicotómica	No Si
Taquipnea	Definida de acuerdo a la OMS: Edad <2 meses: >60/minuto Edad 2-11meses: >50/minuto Edad 1-5años >40/minuto	Variable Cuantitativa Continua Categorica	Frecuencia respiratoria
Fiebre	Elevación anormal de la temperatura corporal por encima de 38 °C, sea rectal oral, axilar a la admisión al INP	Variable Cuantitativa categorica de intervalo	37°, 38°, 39°, 40°
Diarrea	Presencia de evacuaciones sueltas ó líquidas mayores a 200mL/SC	Variable Cualitativa Nominal	No Si
Oximetría de pulso	Porcentaje de Hb saturada de oxigeno identificada a través de un dispositivo digital	Variable Cuantitativa Numérica	Porcentaje
Mejoría clínica	Condición de mejoría identificada por: Aumento de saturación de O2 por oximetría de pulso, disminución de la taquipnea a frecuencia	Variable Cualitativa Categorica	No Si

	respiratoria normal, normalización de la temperatura.		
Duración de la estancia hospitalaria	Numero de días q esta hospitalizado el paciente	Variable Cuantitativa Numérica	Numero de días

VIII. MATERIAL/METODOLOGÍA

a) Población

Población objetivo: Niños mayores de 2 meses a menores de 5 años con diagnóstico de neumonía aguda infecciosa

Población elegible: Admitidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 1 de junio de 2011 al 31 de Mayo de 2013

b) Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Edad de 2 meses a menores de 5 años, sin distinción de sexo
2. Criterios diagnósticos de neumonía según la OMS y propias del INP
3. Con diagnostico radiológico de neumonía infecciosa
4. Padre/madre/cuidador dispuestos que otorguen su consentimiento informado por escrito
5. Que el niño sea capaz de tomar el medicamento administrado (suplemento de Zinc/vitamina C).

6. Tiempo de evolución igual ó menor a 3 semanas

Criterios de exclusión:

1. Presencia de desnutrición grado III o severa de la clasificación de la OMS
2. Los pacientes con tuberculosis activa
3. Las personas con sarampión activo
4. Las personas con enfermedad de compromiso inmunológico (inmunodeficiencia primaria, inmunodeficiencia secundaria)
5. Niños con diarrea que se define como el paso de 3 o más evacuaciones sueltas o acuosas en las últimas 24 horas
6. Intolerancia o alergia a Zinc o productos que lo contengan.
7. Intolerancia o alergia a vitamina C o productos que la contengan
8. Niños que actualmente reciban suplementos de Zinc ó Vitamina C
9. Contraindicación absoluta para administrar los suplementos de Zinc y Vitamina C por vía oral
10. Padre/madre/cuidador que rechacen el ingreso al estudio

Criterios de eliminación:

Pacientes que hayan sido transferidos a otros Hospitales

c) Descripción del proceso de selección y manejo de la neumonía

El diagnóstico de neumonía se realizó de acuerdo a los criterios de la OMS⁴ y del INP (servicio de Neumología Pediátrica). Las medidas terapéuticas generales (regímenes nutricionales oral y/o parenteral, acceso venoso, control térmico) y las medidas específicas (antimicrobianos, aporte suplementario de oxígeno y soporte ventilatorio) se establecieron de acuerdo a su carácter ambulatorio u hospitalario y a las características microbiológicas según las normas de tratamiento del INP. El diagnóstico de neumonía, criterios de

inclusión, exclusión y de eliminación fueron corroborados y aplicados a cada paciente por un neumólogo pediatra.

d) Evaluación simultánea del consumo dietético de Zinc y Vitamina C

De manera simultánea se realizó un cuestionario a los padres o responsables del menor sobre el tipo y frecuencia de alimentos ingeridos diariamente a través del programa S-NUT, una herramienta del Instituto Nacional de Salud Pública que está disponible en la página www.insp.mx, el cual permitió estimar los niveles séricos de los oligoelementos en estudio y determinar en las condiciones que los niños ingresan al estudio. El programa Nutricional SNUT, es un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, mediante el cual conoceremos los hábitos de alimentación de los pacientes.

e) Evaluación de factores de riesgo asociados a neumonía

De manera simultánea se realizaron preguntas simples en un cuestionario a los padres o responsables del menor (Anexo 1), además de una exploración física y evaluación nutricional integral en búsqueda de factores relacionados al huésped y al medio ambiente en neumonía comunitaria de países en vías de desarrollo identificados por la OMS⁶:

Factores de riesgo definitivos

Desnutrición (Peso para la edad < - 2 DE de la escala Z)

Bajo peso al nacimiento (< 2500 g)

Falta de lactancia materna exclusiva (durante los primeros 4 meses)

Falta de vacunación contra sarampión (en los primeros 12 meses de vida)

Hacinamiento y contaminación ambiental

Quejido

Probables factores de riesgo

Tabaquismo de los padres

Deficiencia de Zinc

Experiencia materna en cuidado de niños

Enfermedades concomitantes (ej.: diarrea, cardiopatía, asma)

Posibles factores de riesgo

Educación materna

Guardería

Humedad ambiental

Mayor altura (aire frío)

Deficiencia de Vitamina A

Numero de nacimiento

Contaminación ambiental

f) Administración de la suplementación

El suplemento se administró a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio y de acuerdo al grupo de tratamiento al que fue sido asignado. El investigador responsable desconocía los grupos que recibieron uno u otro suplemento; para tal efecto se asignó un número al participante y se registró la

clave o número de registro del suplemento administrado garantizando con esto el enmascaramiento. La dosificación del suplemento se realizó de acuerdo a Guías aprobadas por la OMS como el AIEPI-NUT instituido en Bolivia, el cual menciona la suplementación de 14 días para tratamiento de la desnutrición aguda leve, desnutrición aguda moderada y diarrea (aguda, persistente y disentería), el cual se extrapoló para la neumonía²¹ ; además se tomó en cuenta la recomendación de la Ingesta dietética de referencia (DRI). En cuanto a la suplementación con Vitamina C se tomó en cuenta la recomendación DRI. Para la suplementación, indistintamente se prefieren las recomendaciones DRI porque tienen una descripción más detallada de las concentraciones de los elementos estudiados.

Sulfato de Zinc

Se administró una preparación magistral de Sulfato de Zinc realizada en el laboratorio de Farmacología a una concentración de 20 mg/5 ml. El plan de suplementación de la OMS para el sulfato de Zinc es el siguiente:

Menores de 6 meses	10mg	2.5mL	VO	cada 24h	14 días
6 meses a menor de 5 años	20mg	5mL	VO	cada 24h	14 días

La recomendación DRI menciona los siguientes requerimientos a tomarse en cuenta²²:

0-6 meses 2 mg/día

7-12 meses 3 mg/día

1-3 años 3 mg/día

4 años 5 mg/día

Vitamina C

Se administró una preparación magistral de Vitamina C realizada en el laboratorio de Farmacología a una concentración de 100 mg/5mL. Se realizó la suplementación durante 14 días y la dosis se ajustó de acuerdo a la recomendación DRI ³³.

0-6 meses 40 mg/día

7-12 meses 50 mg/día

1-3 años 15 mg/día

4 años 25 mg/día

Se prepararon frascos ámbar con soluciones que contenían concentraciones de los compuestos de prueba (Zinc, Vitamina C, Zinc+Vitamina C y placebo) de acuerdo a su peso corporal; dichos frascos fueron marcados de manera cegada, para que únicamente el investigador responsable de la preparación de éstos, conociera la suplementación que fue administrada a los pacientes que ingresaron al estudio, de acuerdo al grupo al que fue asignado aleatoriamente.

En caso que los pacientes pudieran deglutir, se propuso preparar cápsulas de gelatina blanda con las dosis exactas de cualquiera de los suplementos que le correspondía según el grupo en que fue incluido de acuerdo a la secuencia de asignación.

Cabe mencionar que se requirió hacer pruebas de control de calidad a las soluciones preparadas previas al estudio para corroborar, olor, color y sabor del preparado. Todo contando con las materias primas necesarias, desde frascos ámbar (para embasar), jarabes a base de azúcar (para preparar las soluciones), etiquetas y las sales de sulfato de Zinc y Vitamina C.

Resaltamos que no existen interacciones farmacológicas entre el Zinc y la Vitamina C¹⁶, además debemos recordar que ambos elementos son hidrosolubles y por ende fácilmente metabolizados.

g) Tamaño de la Muestra:

Con base en los artículos de Mochalkin NI y de Mahalanabis D y utilizando la fórmula se ha calculado para la duración en días lo siguiente:

$$n = \frac{2(rk+1)(Z\alpha+Z\beta)^2 \sigma^2 (k+1/k)}{(\mu_c - \mu_n)^2}$$

Zinc

Z α = Probabilidad de error tipo 1= 1.96

Z β =Probabilidad de error tipo 2= 0.84

μ_c = Media del grupo Zinc= 10.

μ_n =Media del grupo nuevo=6

σ =Varianza de la variable de estudio=1.42²

k=Tasa de asignación a los grupos=1

r=Número de Grupos de tratamiento=4

n=tamaño de muestra requerido para cada grupo de estudio≈20

Mas 20% por probables pérdidas =4

$$n \approx 24 = 24$$

Vitamina C

$$Z\alpha = \text{Probabilidad de error tipo 1} = 1.96$$

$$Z\beta = \text{Probabilidad de error tipo 2} = 0.84$$

$$\mu_c = \text{Media del grupo Vitamina C} = 15.1$$

$$\mu_n = \text{Media del grupo nuevo} = 14$$

$$\sigma = \text{Varianza de la variable de estudio} = 0.58^2$$

$$k = \text{Tasa de asignación a los grupos} = 1$$

$$r = \text{Número de Grupos de tratamiento} = 3$$

$$n = \text{tamaño de muestra requerido para cada grupo de estudio} \approx 44$$

$$\text{Mas 20\% por probables pérdidas} = 8.8$$

$$n \approx 52.8 = 53$$

Por lo anterior consideramos que el tamaño de muestra de este proyecto es de 212 sujetos, 53 en cada rama de tratamiento.

h) Aleatorización

Generación de la secuencia: El método utilizado para generar la secuencia fue de la siguiente manera: mediante sorteo por tómbola se seleccionó la secuencia de dígitos para cada una de las maniobras (1=zinc; 2=zinc+Vitamina C; 3=Vitamina C; 4=Placebo). Se generó un listado de números con base en la hoja de números aleatorios. Se consideraron únicamente dígitos de 1 a 16. Se asignaron a la maniobra en bloques balanceados de 6 sujetos. Se generaron tarjetas para cada uno de los sujetos, las cuales fueron consecutivas.

Ocultación de la asignación; La secuencia de asignación aleatoria se generó en sistema cerrado y únicamente uno de los investigadores conoce el código. El resto del personal de neumología (médicos adscritos y médicos residentes) y asociados de este proyecto de investigación desconoce el código.

De ningún modo la suplementación con Zinc y Vitamina C sustituyó las medidas terapéuticas generales y específicas acordadas a normas internacionales^{4,9}.

i) Implementación

La secuencia fue de la siguiente manera: los participantes que acudieron al INP y tenían diagnóstico de sospecha de neumonía y que cumplían con los criterios de inclusión, fueron invitados a participar en este ensayo clínico, para lo cual se comentó con los padres o tutores y se les informó de todo el proyecto solicitándoles que firmaran la carta de consentimiento informado (Anexo 2). Una vez firmado el consentimiento informado, se asignó la maniobra: Zinc sulfato con Vitamina C en conjunto, Vitamina C y Zinc sulfato por separado, además de un grupo control por un periodo de suplementación por vía oral de 14 días. Durante este periodo se evaluó la mejoría clínica de la taquipnea, normalización de la temperatura y mediciones de la oximetría de pulso cada 24 y 48 horas de los pacientes hospitalizados o ambulatorios.

Además de lo anterior se continuó de manera habitual con el protocolo establecido para el manejo de la Neumonía Infecciosa en el INP y opcionalmente, de acuerdo a disponibilidad, se procuró la toma de:

- Hemocultivo
- Panel viral
- Prueba rápida y PCR para influenza A H1N1

j) Secuencia de toma de muestra

A todos los pacientes que fueron admitidos al estudio se le realizaron 2 mediciones de los niveles séricos de Zinc y Vitamina C; es decir, que se realizó una medición inicial (día 1 de la suplementación) y otra al final (día 14 de la suplementación) para lo cual se obtuvieron 5mL de sangre venosa por cada toma de muestra que se procesará por métodos espectrofotométricos, espectrometría de absorción atómica²³ en el caso del Zinc y Cromatografía líquida de alta presión²⁴ (HPLC) en el caso de la Vitamina C.

k) Seguimiento de paciente ambulatorio y hospitalizado

Cada niño con neumonía fue evaluado durante su hospitalización y seguido ambulatoriamente durante el tiempo de suplementación cada 48h; independientemente del grupo al cual pertenecía se realizaron mediciones de oximetría de pulso cada 24-48 horas garantizando su adecuada evolución y adecuada dosis de la suplementación, minimizando la posibilidad de sobredosis.

- ***Paciente con diagnóstico y manejo ambulatorio:*** Definida por criterios de la OMS e institucionales del INP y asignado el grupo de Zinc, Vitamina C, Zinc más vitamina C y control, su seguimiento se realizó cada 48 horas hasta el final de la suplementación (14ºdía). Durante este tiempo se realizaron mediciones de oximetría de pulso cada 48horas y en caso de documentarse déficit nutricional por cualquiera de estos oligoelementos se informó oportunamente a los padres o tutores del paciente para recibir recomendaciones nutricionales. En estos niños la mejoría clínica fue evaluada por un pediatra y corroborada por un neumólogo pediatra.

- ***Paciente egresado por mejoría antes, durante ó después del ultimo día de la suplementación (14ºdía):*** Su seguimiento se realizó cada 48 horas hasta el final de la suplementación (14ºdía). Durante este tiempo se realizaron mediciones de oximetría de pulso cada 24-48 horas y en caso de documentarse déficit

nutricional por cualquiera de estos oligoelementos se informó oportunamente a los padres o tutores del paciente para recibir recomendaciones nutricionales. En estos niños la mejoría clínica fue evaluada por un pediatra y corroborada por un neumólogo pediatra.

- *Paciente con resolución de la neumonía pero hospitalizado por otra causa:*

En el cual se documentó resolución clínica de la neumonía, pero que se encontraba hospitalizado por otra causa. Su seguimiento se realizó cada 48 horas hasta el final de la suplementación (14º día). Durante este tiempo se realizaron mediciones de oximetría de pulso cada 24-48 horas, y en caso de documentarse déficit nutricional por cualquiera de estos oligoelementos los padres o tutores del paciente fueron informados oportunamente para recibir recomendaciones nutricionales. En estos niños la mejoría clínica fue evaluada por un pediatra y corroborada por un neumólogo pediatra.

Todos los niños de todos los grupos recibieron antibióticos y medidas generales normadas para el tratamiento de la neumonía, de acuerdo a estándares de atención mencionados.

L) Valoración nutricional

Se midió y se pesó a todos los pacientes al momento del diagnóstico, y se realizó la valoración dietética mediante la aplicación de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y los datos se procesaron en un programa computarizado (SNUT) del Instituto Nacional de Salud Pública. De los resultados arrojados por ese programa se tomó la cantidad aproximada de Vitamina C y Zinc. Es necesario mencionar que todas las encuestas dietéticas tienen como limitante la capacidad de memoria del responsable o cuidador del paciente, sin embargo, son herramientas que ayudan a calcular un aproximado de la cantidad de nutrimentos consumidos en cierto tiempo.

I) Análisis estadístico

Manejo de datos y análisis:

Este reporte obedece a un análisis intermedio de los resultados para el que no se desveló el ciego de la intervención. Hasta este momento se han ingresado 38 sujetos que corresponden al 20 % del total del estudio. Sólo se reportan las características y evolución clínica de los sujetos incluidos en el estudio, además de su valoración nutricional y niveles de proteínas totales, carbohidratos, grasas, Vit C, Zinc y aporte calórico, obtenidos por medio del cuestionario nutricional SNUT. La determinación y posterior análisis de los niveles séricos de zinc y vitamina C no se ha llevado a cabo hasta lograr un mayor número de participantes que permitan el procesamiento de las muestras en un paquete especial disponible en las unidades de laboratorio correspondientes. Por el momento, las muestras de suero obtenidas de los pacientes incluidos permanecen en un ambiente óptimo para su futuro procesamiento en el laboratorio de nutrición experimental del INP.

Ingreso y validación de datos.

La validación del ingreso de los datos se realizó mediante doble entrada que permitió la corrección de los errores de ingreso y/o registro.

Análisis exploratorio

Se realizó un análisis exploratorio de variables individuales para saber el peso de cada una de ellas (frecuencias).

Análisis Bivariado

Las variables predictoras y las variables de control fueron asociadas a las variables respuesta, obteniendo OR, RR e intervalos de confianza del 95%, que permitieron establecer el cálculo del riesgo, así como se realizó prueba t-student para evaluar tipo de tratamiento y presencia de complicaciones.

Al momento del análisis se tomaron en cuenta 2 grupos, específicamente: Neumonía no complicada y neumonía complicada de acuerdo a nuestra clasificación de las complicaciones pleuropulmonares de la neumonía infecciosa.

Se tomó en cuenta la presencia de enfermedad de base, la cual tuvo su equivalente en uno de los 4 grupos propios del presente ensayo clínico.

m) Consideraciones éticas

El nombre del paciente no es requerido en la tabulación y publicación de los datos por lo que la confidencialidad del mismo se mantendrá y solamente los investigadores conocerán la información.

Se realizó la firma del consentimiento informado por cada uno de los padres explicándoseles los procedimientos a seguir y la confidencialidad de los datos.

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

NOMBRE: _____ EDAD _____ REGISTRO INP: _____
DOMICILIO: _____ TELÉFONO: _____ REGISTRO ESTUDIO _____

Estoy enterado de que se está realizando en el Instituto Nacional de Pediatría el proyecto de investigación titulado **EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ZINC VS VITAMINA C EN LA EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA DE NIÑOS DE 2 MESES A 5 AÑOS EN EL INP** del investigador Dr. Lorenzo F. Pérez Fernández del servicio de Neumología Pediátrica y su equipo de colaboradores.

El objetivo general de este protocolo es *Determinar si el efecto de la suplementación con Zinc+ sólo, Vitamina C sólo o la combinación de Zinc y Vitamina C modifica la duración de la enfermedad y la estancia hospitalaria en niños con neumonía de 2 meses a 5 años de edad.*

Si acepta participar su hijo se incluirá al estudio y se le asignará al azar a una de las cuatro opciones de tratamiento: Vitamina C sola, Gluconato de Zinc solo, Vitamina C + Gluconato de Zinc o Placebo (jarabe de fresa sin medicamentos).

Se le administrará por vía oral una de estas opciones de medicamentos durante 14 días y se le tomarán muestras de sangre venosa periférica (5mL; equivalente a una cucharadita) en tres ocasiones: antes de la administración de los medicamentos, a los 7 días y al término del estudio. Este procedimiento se realizará con todas las técnicas de asepsia y antisepsia (limpieza e higiene) y por personal altamente capacitado.

En caso de que usted decida no participar en este proyecto, el tratamiento de la neumonía no sufrirá ningún cambio a excepción de que no se administrará Vitamina C, Zinc o la combinación de éstos.

NOMBRE: _____ EDAD _____ REGISTRO INP: _____
DOMICILIO: _____ TELÉFONO: _____ REG. ESTUDIO _____

He sido informado(a) de los riesgos más importantes que puedo correr en virtud del estado clínico actual y la evolución natural de la enfermedad (neumonía); de igual forma, de los efectos adversos de la suplementación corta con oligoelementos (Zinc y Vitamina C) que recibirá mi hijo(a). Los riesgos relacionados al Zinc pueden ser presión arterial baja, taquicardia (aumento de la frecuencia cardiaca), baja temperatura corporal, raramente náuseas. La Vitamina C puede producir enrojecimiento de la cara por calor, sensación de desmayo, mareos, dolor de cabeza, fatiga, náuseas, raramente vómitos. La dosis que indicaremos estará en rangos de seguridad de acuerdo a la edad, peso y estándares de Ingesta Dietética de Referencia (DRI). Estos oligoelementos se eliminan fácilmente por el riñón.

La toma de muestras de sangre puede producir adversamente sangrado, hematoma (moretón) en el sitio del piquete, infección local (en el lugar del piquete) o sistémica (infección mas allá del piquete), lesión de estructuras vecinas, reacciones alérgicas (reacciones de hipersensibilidad) a fármacos o material de curación. También existen riesgos adicionales y complicaciones derivadas de las características propias de mi hijo(a), ante lo cual autorizo al personal y la institución para que actúe bajo los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

Los gastos derivados de la adquisición de los medicamentos y sus complicaciones directamente relacionadas y demostradas serán cubiertas por el equipo de investigación. Los gastos correspondientes a la hospitalización y el tratamiento convencional de las neumonías será responsabilidad de los padres.

NOMBRE: _____ EDAD _____ REGISTRO INP: _____
DOMICILIO: _____ TELÉFONO: _____ REG. ESTUDIO _____

Se me han resuelto claramente todas mis dudas y preguntas por lo que por este medio otorgo al Instituto Nacional de Pediatría *mi autorización* como padre, madre o tutor, directamente responsable del cuidado y atención de mi paciente, cuyo nombre y número de expediente aparecen al inicio del documento, para que sea incluido en el protocolo titulado: **EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ZINC VS VITAMINA C EN LA**

EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA INFECCIOSA AGUDA EN NIÑOS DE 2 MESES A 5 AÑOS EN EL "INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA", reciba suplementos de Zinc y/o vitamina C por vía oral y se le realice de forma seriada (en tres ocasiones solamente) la toma de muestra de sangre para niveles séricos de Zinc y/o vitamina C, así como su seguimiento por Pediatría y Neumología pediátrica durante el desarrollo del estudio.

Reconozco que este estudio permitirá ampliar y mejorar el conocimiento sobre la evolución de esta enfermedad e identificará si la suplementación con Zinc y/o Vitamina C es beneficiosa en la neumonía infecciosa y complicaciones pleuro-pulmonares.

Los autores del proyecto se han comprometido a informarme de la marcha de este proyecto así como de los resultados del mismo que podré consultar telefónicamente.

NOMBRE: _____ EDAD _____ REGISTRO INP: _____
 DOMICILIO: _____ TELÉFONO: _____ REG.ESTUDIO _____

En virtud de lo anterior, se me ha conferido la plena confianza de comunicarme al teléfono 1084 0900 extensión 1319 y 1321 del servicio de neumología o al celular 044 55 20 72 90 16, 044 55 30 50 31 67 y de ser necesario, acudir en cualquier momento que tenga dudas sobre la evolución y el manejo de mi paciente al Servicio de Urgencias o al Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax para revisión del mismo por los responsables de este protocolo. Este estudio garantiza que la información recolectada será confidencial y no se difundirán datos personales de los pacientes.

Padre: _____
 Fecha: _____
 Nombre: _____
 Firma: _____
 Testigo1

Madre: _____
 Fecha: _____
 Nombre: _____
 Firma: _____
 Testigo2

Nombre: _____
 Domicilio: _____
 Firma: _____

Nombre: _____
 Domicilio: _____
 Firma: _____

Quien aplica el Consentimiento:
 Nombre: _____
 Fecha: _____
 Firma: _____

Investigador Responsable:
 Nombre: Dr. Lorenzo F Pérez Fernández
 Fecha: _____
 Firma: _____

IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Enero - Junio 2010	Protocolo
Julio 2010	Aprobación por Comité de Investigación y Ética (No. 031/2010)
Junio 2011 a Mayo 2013	Recolección de datos
Marzo - Mayo 2013	Procesamiento y Análisis de los Resultados.
Abril 2013	Realización de Informe Final.
Junio 2013	Entrega del Trabajo Final de Investigación.

X. RESULTADOS

Se admitieron al protocolo de estudio 50 niños mayores de 2 meses a menores de 5 años con diagnóstico de neumonía aguda infecciosa durante el periodo de junio del 2011 a Mayo del 2013, de los cuales 8 fueron eliminados del mismo debido a transferencia a otra entidad hospitalaria; 42 pacientes fueron finalmente incluidos asignándose de manera aleatoria la maniobra correspondiente (vitamina C y zinc, zinc sólo, vitamina C sólo o placebo) y se les realizó el cuestionario nutricional SNUT. Se tomaron muestras de sangre al ingreso y a los 7 días y se les administró de manera aleatoria la medicación y se registraron todas las variables requeridas. Se cumplió con el seguimiento intra y extra hospitalario.

En el estudio se incluyeron 30 pacientes masculinos y 12 femeninos, a 9 de estos se administro placebo, a 13 Zinc, a 9 Vit C y a 11 Vit C más Zinc, de manera aleatorizada. Se registraron solo en tres pacientes complicaciones pleuropulmonares, en todos los casos se trato de derrame pleural. De los 9 pacientes a los que se les administro placebo 2 presentaron complicaciones, mientras que un paciente al que se le administro únicamente Zinc presento complicación pleuropulmonar

Se reportan 7 pacientes con peso menor a 2500gr al nacimiento y 19 pacientes recibieron lactancia materna por menos de 4 mese.

Los valores nutricionales de los pacientes se pueden ver en las tabla 1, 2, 3 y 4.

En los pacientes con niveles bajos de ingesta de vit C y Zinc no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la frecuencia respiratoria, temperatura o saturación.

En los pacientes a los que se administro vitamina C y contaban con niveles adecuados de ingesta, se encontró diferencias estadísticamente significativas en la saturación al 6to día. De la misma manera se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes que se administro Zinc y contaban con aportes adecuados del mismo al sexto día en relación con la temperatura y al octavo día en relación a la saturación. En cuanto a los pacientes que se les administro placebo se encontró diferencias estadísticamente significativas con respecto a la temperatura del primer al octavo día.

El estudio nutricional y la evolución clínica fueron revisados de estos pacientes fueron revisados en la fase I y II de este protocolo.

No hubo fallecimientos reportados en el grupo de estudio. No hubo abandono al tratamiento durante el periodo de estudio.

XI. DISCUSIÓN

La neumonía a nivel mundial en pediatría es una causa importante de morbilidad y mortalidad, contribuyendo anualmente a más de 2 millones de defunciones entre niños menores de 5 años de edad, sobretodo en países en vías de desarrollo. La pobreza, el hacinamiento, la desnutrición, el tabaquismo pasivo y la contaminación ambiental así como la falta de una adecuada lactancia materna continúan jugando un rol importante como factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

Aparentemente el aporte nutricional de Zinc, Vitamina C o ambos en etapas agudas no muestra ninguna ventaja estadísticamente significativa, mientras que el aporte regular de estos nutrientes sí tendría beneficios estadísticamente significativos. Probablemente porque los estados de desnutrición con aporte insuficiente de proteínas, vitaminas y otros nutrientes condicionan una respuesta alterada ante procesos infecciosos. Varios artículos describen un estado de inmunocompromiso en pacientes desnutridos, además de ser un factor de mal pronóstico y que se relaciona con mayor frecuencia de complicaciones pleuropulmonares.

La identificación oportuna de los casos de neumonía y la instauración de una terapia antibiótica apropiada constituyen la estrategia primaria para reducir la mortalidad relacionada a ésta enfermedad con una buena evidencia de efectividad, por ello que el implementar nuevas maniobras terapéuticas sería de gran importancia y más aun si estas tienen un costo beneficio significativamente mayor como lo serían la administración de Vit C y Zinc. De esta manera la suplementación rutinaria con zinc y/o vitamina C sería una intervención potencial para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior. Sin embargo,

Esto solo tendría importancia en pacientes con adecuado estado nutricional y con aportes diarios adecuados de Zinc y Vitamina.

Aunque en dos de los tres pacientes que presentaron complicaciones pleuropulmonares se administro placebo, n se puede establecerr una asociación estadísticamente significativa por el tamaño de la muestra.

La ingesta de grasa total es menor en pacientes ambulatorios lo que se podría relacionar con un mejor pronóstico en pacientes con menor ingesta de grasas que a su vez esta relacionado con sobrepeso y obesidad.

Se espera que con el aumento del tamaño de la muestra y la medición de los niveles de Vit C y Zinc cobren significancia los niveles bajos de Zinc y Vit C con una pobre evolución y mayor número de complicaciones. De igual manera espero que se pueda relacionar la presencia de complicaciones con el hecho de no administrar Vit C ni Zinc en pacientes con aportes adecuados de estos.

Se mantendrá la ejecución de este ensayo clínico aleatorizado doble ciego para continuar con la inclusión de sujetos hasta alcanzar el tamaño de la muestra propuesto y posteriormente se realizará la determinación de los niveles séricos de vitamina C y zinc así como el análisis de la eficacia de la suplementación con vitamina C y zinc en la evolución de las neumonías agudas infecciosas en niños de 2 meses a 5 año.

CONCLUSIONES:

- Por el momento se puede decir que existe una relación estadísticamente significativa en los pacientes que cuentan con buen aporte nutricional y que se administro Zinc, Vit C o Zinc mas Vit C y una mejor evolución clínica.
- Se deberá ampliar el tamaño de la muestra, de tal manera que los resultados puedan ser estadísticamente significativos.
- Esperamos que con el mayor tamaño de la muestra podamos comprobar que la administración de Vit C, Zinc o Vit C mas Zinc tienen un efecto positivo en la mejor evolución y en el menor número de complicaciones , en pacientes de 2 meses a menores de 5 años con diagnostico de Neumonía comunitaria infecciosa .

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

¹ Guía de práctica clínica: Neumonía adquirida en la comunidad en niños. Lima: SPEIT, OPS 2009. p-23

² Ni J, Wei J, Wu T. Vitamina A para la neumonía no sarampionosa en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>

³ British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002;57:1-24

⁴ WHO, Pocket Book of Hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources. 2005

⁵ Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86:408-16

⁶ McIntosh K. Community-Acquired Pneumonia in Children. *N Engl J Med* 2002; 346: 429-437

⁷ <http://www.dgepi.salud.gob.mx/>

⁸ Instituto Nacional de Pediatría. Diez Principales causas de Mortalidad. Departamento de Archivo Clínico y Bioestadística. Período del 01 enero del 2004 al 31 de diciembre del 2004.

⁹ Pérez-Fernández L, Cuevas SF. Neumonías bacterianas en niños. En: Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica de la Secretaría de Salud, Editor: Infecciones respiratoria agudas y crónicas. México: INDRE; SSA 1994;149-159

¹⁰ Pérez-Fernández L. Infección pleuropulmonar. En: Peña RA, Martínez NO, Arizmendi DJ. Editores. Decisiones terapéuticas en el niño grave. 2a ed. México. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. 1993. p. 123-136

¹¹ Brooks WA, Yunus M, Santosham M, Wahed MA, Nahar K, Yeasmin S, Black RE. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1683-8

¹² Brooks WA, Santosham M, Naheed A, Goswami D, Wahed MA, Diener-West M, Faruque AS, Black RE. Effect of weekly zinc supplements on incidence of

pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 999–1004

¹³ Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Gore S, Hidayat A, Et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. *J Pediatr* 1999;6;135:689-97

¹⁴ Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics* 2007;6:119:1120-30

¹⁵ Hemilä H, Louhiala P. Vitamina C para la prevención y el tratamiento de la neumonía (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹⁶ Duque X, Flores-Hernández S, Flores-Huerta S, Méndez-Ramírez I, Muñoz S, Turnbull B, Martínez-Andrade G, Ramos RI, González-Unzaga M, Mendoza ME, Martínez H. Prevalence of anemia and deficiency of iron, folic acid, and zinc in children younger than 2 years of age who use the health services provided by the Mexican Social Security Institute. *BMC Public Health*. 2007 Nov 30;7:345 doi:10.1186/1471-2458-7-345

¹⁷ Ellison J. Intensive vitamin therapy in measles. *Br Med J* 1932;2:708-11

¹⁸ Ni J, Wei J, Wu T. Vitamina A para la neumonía no sarampionosa en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd)

¹⁹ Clayton Person O, Dos Santos Botti A, Lancia Cury Féres MC . Clinical repercussions of Zinc deficiency in human beings. *Arq Med ABC* 2006;1:31:46-52

²⁰ Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. A Report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academy of Sciences, Washington, DC: National Academy Press, 2000

²¹ Carol K. Taketomo, Jane H. Hodding, Donna M. Kraus. *Pediatric Dosage Handbook with International Trade Names Index: Including Neonatal Dosing, Drug Administration, & Extemporaneous Preparations*. Lexi-Comp, 2008

- ²² Anderson, LA, Hakojarvi, SL, Boudreaux, SK. Zinc Acetate Treatment in Wilson's Disease. *Ann Pharmacother* 1998; 32:78
- ²³ Sturniolo, GC, Mestriner, C, Irato, P. et al. Zinc therapy increases duodenal concentrations of metallothionein and iron in Wilson's disease patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:334
- ²⁴ Mochalkin NI. Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia. *Voenno-Meditsinskii Zhurnal*. 9:17-21, 1970
- ²⁵ Kimbarowski JA, Mokrow NJ. Farbige Ausfällungsreaktion des Harns nach Kimbarowski, als Index der Wirkung von Ascorbinsäure bei Behandlung der Virusgrippe. *Deutsch Gesundheitsw* 22:2413-8
- ²⁶ Kleinman RE. *Pediatric Nutrition Handbook*. American Academy of Pediatrics 2009.
- ²⁷ Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes of the Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. *Dietary reference intakes for Vitamin C, Vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington, DC: National Academy Press; 2000
- ²⁸ AHFS drug information 2007. McEvoy GK, ed. *Ascorbic Acid*. Bethesda, MD: American Society of Health-Systems Pharmacists; 2007: 3631-4
- ²⁹ Luitpold Pharmaceuticals, Inc. *Ascorbic Acid Injection* prescribing information. Shirley, NY;2000 Jun.
- ³⁰ Caulfield L, Black R. Zinc deficiency. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray C, eds. *Comparative Quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004:257-59
- ³¹ OPS/OMS Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud, UNICEF Fondo de la Naciones Unidas para la Infancia. *ATENCIÓN INTEGRADA A LAS ENFERMEDADES PREVALENTES DE LA INFANCIA EN EL MARCO DE LA META "DESNUTRICIÓN CERO" AIEPI – Nut. Bolivia*. Ministerio de Salud y Deportes. Dirección General de Salud. Unidad de Servicios de Salud y Calidad. 2006.
- ³² *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride* (1997); *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline* (1998); *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids* (2000); and *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron,*

Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2001). Disponible en <http://www.nap.edu>

³³ Manouri, O. Ch.; Papadimas, N. D.; Salta, S. E.; Ragos, G. Ch.; Demertzis, M. A.; Issopoulos, P. B.; *Il Farmaco* 1998, 53, 563.

³⁴ Black D, Duncan A, Robins SP. Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagen in urine using ion paired reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1988;169:197-203.

ANEXOS

Cuadro 1. Características nutricionales reportadas por el cuestionario SNUT de los niños de 2 meses a 5 años con neumonía aguda infecciosa que se administro tratamiento con Vit C y Zinc. Instituto Nacional de Pediatría Junio 2011 – Mayo 2013

SNUT	Media	DE	Min	Max
Calorias	1527.3	936.554	202.95	3112.84
Proteinas	54.86	36.94	9.40	112.41
Carbohidratos	204.846	125.09	35.29	415.60
Grasa Total	69.02	68.86	1.95	230.50

DE Desviación Estándar

Fuente: Pacientes con Neumonía aguda infecciosa atendidos en el INP en el periodo
Junio 2011-Mayo 2013

Cuadro 2. Características nutricionales reportadas por el cuestionario SNUT de los niños de 2 meses a 5 años con neumonía aguda infecciosa que se administro tratamiento con Vit C. Instituto Nacional de Pediatría Junio 2011 – Mayo 2013

SNUT	Media	DE	Min	Max
Calorias	1682.73	1036.87	353.46	2943.95
Proteinas	49.75	1036.87	13.64	122.06
Carbohidratos	179.175	113.98	48.60	394.20
Grasa Total	73.25	76.87	2.75	234.38

DE Desviación Estándar

Fuente: Pacientes con Neumonía aguda infecciosa atendidos en el INP en el periodo
Junio 2011-Mayo 2013

Cuadro 3. Características nutricionales reportadas por el cuestionario SNUT de los niños de 2 meses a 5 años con neumonía aguda infecciosa que se administro tratamiento con Zinc. Instituto Nacional de Pediatría Junio 2011 – Mayo 2013

SNUT	Media	DE	Min	Max
Calorías	1786.31	1428.44	125.01	4657.17
Proteínas	50.02	41.35	4.01	138.39
Carbohidratos	196.95	167.57	23.07	500.53
Grasa Total	60.67	76.29	0.84	252.48

DE Desviación Estándar

Fuente: Pacientes con Neumonía aguda infecciosa atendidos en el INP en el periodo

Junio 2011-Mayo 2013

Cuadro 4. Características nutricionales reportadas por el cuestionario SNUT de los niños de 2 meses a 5 años con neumonía aguda infecciosa que se administro tratamiento con Placebo. Instituto Nacional de Pediatría Junio 2011 – Mayo 2013

SNUT	Media	DE	Min	Max
Calorías	2015.93	1335.51	408.59	4565.43
Proteínas	59.79	36.79	18.28	128.85
Carbohidratos	264.03	160.43	48.56	503.36
Grasa Total	56.80	34.95	8.04	97.58

DE Desviación Estándar

Fuente: Pacientes con Neumonía aguda infecciosa atendidos en el INP en el periodo

Junio 2011-Mayo 2013

Gráfico 1. Relación de la frecuencia respiratoria con la administración de Placebo, Zinc, Vit C o Zinc mas Vit C, de los niños de 2 meses a 5 años con neumonía aguda infecciosa. Instituto Nacional de Pediatría. Junio 2011 – Mayo 2013

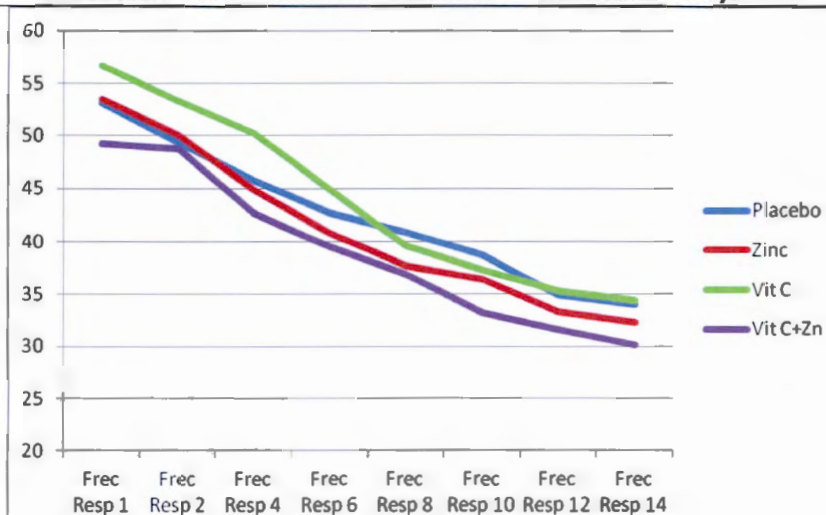


Gráfico 2. Relación de la Temperatura con la administración de Placebo, Zinc, Vit C o Zinc más Vit C, de los niños de 2 meses a 5 años con neumonía aguda infecciosa. Instituto Nacional de Pediatría. Junio 2011 – Mayo 2013

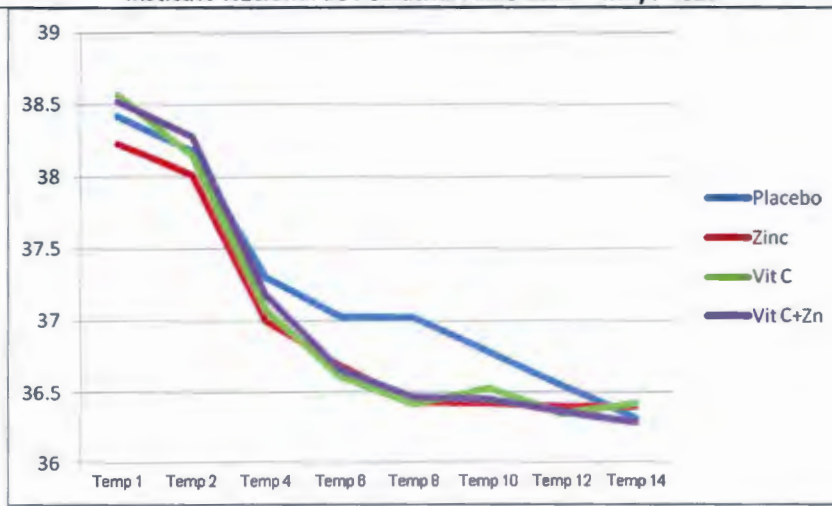


Gráfico 3. Relación de la saturación de O2 aire ambiente con la administración de Placebo, Zinc, Vit C o Zinc mas Vit C, de los niños de 2 meses a 5 años con neumonía aguda infecciosa. Instituto Nacional de Pediatría.

Junio 2011 – Mayo 2013

