



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**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" FASE I**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DR. NELSON VILLCA ALÁ**

**TUTORES:
DR. LORENZO FELIPE PÉREZ FERNÁNDEZ
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**



MÉXICO, D.F.

2010

Dedicatoria en el orden de aparición en mi vida...

A Dios padre por darme a todos mis seres queridos, mi familia, mis amigos, mi patria y por cuidarme tanto estando lejos de ella.

A mi padre que se encuentra en el cielo por tenerme confianza e impulsarme siempre, mientras Dios me permitió tenerlo a mi lado, nada sería posible sin el amor que me enseñó.

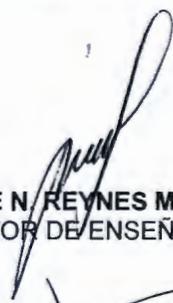
A mi madre por guiar y vigilar mis pasos iniciales con rigidez y disciplina, a pesar de tantos años, aun me miras y me das tanto amor como el primer día que me diste la vida

A Enayda Fátima por ser mi esposa, mujer, amiga y compañera por su templanza, fortaleza y apoyo incondicional pero sobre todo por lo maravilloso que nos une para siempre Arturo Nelson fuente inagotable de mis deseos de superación

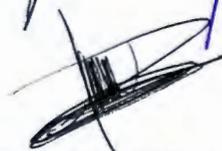
A mi maestro Dr. Lorenzo Felipe Pérez-Fernández por ser como mi padre, usted me enseñó Medicina, Neumología pero sobre todo amor al prójimo

Gracias...

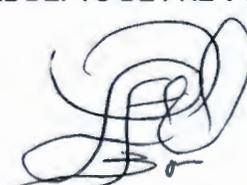
**EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ZINC VS VITAMINA C EN
LA EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA INFECCIOSA AGUDA EN NIÑOS
DE 2 MESES A MENORES DE 5 AÑOS, EN EL "INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA"**



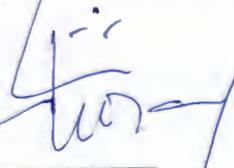
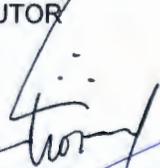
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPTO DE PRE Y POSGRADO



DR. LORENZO FELIPE PÉREZ FERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA Y
TUTOR



DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
ASESOR METOLÓGICO

INDICE

| | |
|---|----|
| I Resumen..... | 4 |
| II Introducción..... | 5 |
| III Revisión bibliográfica..... | 10 |
| IV Pregunta de Investigación..... | 15 |
| V Justificación..... | 13 |
| VI Hipótesis..... | 16 |
| VII Objetivos..... | 16 |
| VIII Diseño metodológico de la Investigación..... | 17 |
| IX Variables del estudio..... | 17 |
| X Operacionalización de las variables..... | 18 |
| XI Material/metodología..... | 20 |
| XII Estadística..... | 31 |
| XIII Referencias bibliográficas..... | 29 |
| XIV Anexos..... | 36 |

I RESUMEN

Las neumonías infecciosas comunitarias ocupan uno de los primeros 5 lugares como causa de morboletalidad en niños menores de 5 años, en los países en desarrollo, la incidencia es de 0.29 episodios por niño y por año. En las guías de diagnóstico y tratamiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se recomienda que se traten con: Hospitalización, antimicrobianos, oxígeno suplementario bajo control de oximetría de pulso.

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, diarrea y retraso en el crecimiento. 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. Dos meta análisis han mencionado su utilidad. El primero muestra reducción sustancial de la incidencia (41%) 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 en estudios realizados en países en vías de desarrollo. El segundo meta análisis indica que se existe una importante mejoría en la neumonía y que no existe diferencia entre el tiempo de suplementación ya sea continua o corta. En cuanto a la Vitamina C una revisión Cochrane se menciona que los efectos profilácticos de la vitamina C deben investigarse en poblaciones con elevada incidencia de neumonía.

En México la desnutrición y deficiencia de Zinc en niños menores de 5 años es común, en un estudio de Duque y cols con una muestra de 35,997 niños mexicanos menores de 2 años encontró 28% de prevalencia. Ningún ensayo ha evaluado la suplementación simultáneo 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 la estancia hospitalaria

Es un protocolo para ensayo clínico controlado aleatorizado de diseño factorial, cuatro grupos (Zn, Zn + Vitamina C, Vitamina C y placebo) con una muestra total calculada en 212 pacientes, donde simultáneamente se investigaran factores de riesgo para neumonía identificados por la OMS,

Todos los admitidos al estudio a su ingreso harán un consentimiento informado Aprobado por el Comité de Investigación firmado por los padres o tutores además de anamnesis nutricional de acuerdo al programa S-NUT del Instituto Nacional de Salud Publica disponible en www.insp.mx con la finalidad de estimar los niveles séricos de Zn y Vitamina C en los niños ingresan al estudio. Se realizaran mediciones séricas de Zinc y Vitamina C al ingreso, hospitalización y egreso hospitalario, la suplementación se administrara por vía oral en la forma medicamentosa de jarabe.

Este protocolo de estudio fue programado para 3 años de duración desde el inicio de la recolección de datos, hasta la emisión de resultados

II INTRODUCCION

Las neumonías infecciosas comunitarias continúan ocupando alguno de los primeros 5 lugares como causa de morbilidad 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 año¹⁻².

En las guías actuales para diagnóstico y tratamiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se recomienda que los casos de neumonía grave ó muy grave se traten con: Hospitalización, antimicrobianos, oxígeno suplementario bajo control de oximetría de pulso y de manera particularizada³⁻⁴. 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 años⁵⁻⁶.

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 casos⁷. 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 muerte⁸, incluyendo al Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax en el cual durante el periodo comprendido entre Enero y Diciembre, se registraron 9 hospitalizaciones por neumonía infecciosa adquirida en la comunidad (NAC) complicada, con predominio del sexo masculino 5:4.

El concepto de neumonía es variable de acuerdo con el propósito y el objetivo de los autores. Para efectos de este capítulo proponemos entender como neumonía el proceso anatomopatológico que se describe como la consolidación del parénquima pulmonar resultante de la substitución del aire de los alvéolos por edema e infiltración de células inflamatorias en las paredes y en el intersticio pulmonar. Este fenómeno inflamatorio es la respuesta orgánica a la invasión del tejido pulmonar por una gran variedad de agentes extrínsecos o intrínsecos cuya naturaleza puede ser: infecciosa, física, química o inmunológica⁹⁻¹⁰

Para efectos operativos en la integración diagnóstica y en la toma de decisiones terapéuticas es necesario caracterizar a las neumonías infecciosas en función de variables que se recogen en el estudio clínico del paciente como

son: el tiempo de evolución, el curso clínico, el sitio de adquisición y las características inmunológicas del huésped; pueden clasificarse en:

Agudas cuando la instalación de los síntomas es rápida y la evolución hacia la resolución ó hacia la complicación ocurre dentro de las primeras tres semanas.

Crónicas cuando la instalación de los síntomas es lenta y la evolución insidiosa, con duración mayor a tres meses.

El lapso comprendido entre la cuarta semana y el tercer mes de evolución no ha sido clasificado. En realidad los conceptos de neumonía crónica, neumonía persistente y neumonía recurrente no se encuentran bien definidos en la literatura. Los autores a menudo se expresan en términos arbitrarios o convencionales, sin embargo, la persistencia de tos, expectoración y alteraciones en la radiografía de tórax, en una misma área, durante tres o más meses, es generalmente aceptada como neumonía crónica o persistente¹¹

También mencionaremos que las complicaciones pleuropulmonares de la neumonía pueden dividirse de manera práctica y operativa en los siguientes grupos¹².

Grupo I.- comprende los pacientes con cuadro clínico e imagen radiológica sugestivos de derrame pleural. Constituyen el 60% del total de los casos. Se incluyen en este grupo: la opacidad parabólica marginal y basal, la opacidad total de un hemitórax con desplazamiento de las estructuras adyacentes y la imagen aérea, extrapulmonar, con nivel hidroaéreo. Desde el punto de vista nosológico pueden corresponder a: trasudado, exudado, pleuritis, pleuresía, empiema y pnoneumotórax.

Grupo II.- esta formado por pacientes con cuadro clínico e imágenes radiológicas hiperlúcidas, no hipertensas, que sugieren necrosis del parénquima pulmonar. Constituyen el 16% del total de los casos. Se incluyen en este grupo las imágenes aéreas circulares, únicas o múltiples, que se encuentran en el seno de una condensación neumónica, que no muestran paredes propias y cuya característica principal es la de no desplazar las estructuras vecinas. En términos nosológicos se conocen como neumatoceles, abscesos pulmonares, lesiones cavitadas o formaciones quísticas.

Grupo III.- comprende los pacientes con cuadro clínico e imágenes radiológicas hiperlucidas, hipertensas, que sugieren lesiones destructivas en el seno del parénquima pulmonar, con o sin comunicación a la cavidad pleural. Constituyen el 14% del total de los casos. Se trata de grandes imágenes aéreas, con paredes propias. Su característica principal es el gran desplazamiento de las estructuras vecinas. Pueden corresponder a grandes bulas enfisematosas, formaciones quísticas, neumotórax libre o tabicado y fístula broncopleuraleal.

Grupo IV.- está formado por pacientes con cuadro clínico e imágenes radiológicas sugestivas de lesiones destructivas e irreversibles, originadas en procesos infecciosos de evolución crónica. Constituyen el 10% del total de los casos. Se trata de imágenes abigarradas en las cuales no se reconoce la anatomía radiológica. Su principal característica es la distorsión y retracción de las estructuras lo cual sugiere fibrosis con destrucción de los órganos. Pueden corresponder a fibrotórax, abscesos pulmonares crónicos, bronquiectasias, estenosis de bronquio y enfisema perilesional.

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 comunitaria¹³⁻¹⁴. 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 desarrollo¹⁵. En conclusión este estudio 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, los resultados observados fueron de la siguiente manera.

SCZ; Incidencia para diarrea OR 0,82 (IC 95%: 0,72 a 0,93) y prevalencia de 0,75 (IC 95%: 0,63 a 0,88), Incidencia de neumonía (OR 0,59 IC 95%: 0,41 a 0,83).

ScZ; OR para el zinc en la incidencia de diarrea (OR 0.89, IC 95%: 0,62 a 1,28) y prevalencia (OR 0.66, IC 95%: 0,52 a 0,83) Incidencia de neumonía (OR 0,74 IC 95%: 0,40 a 1,37).

Otro meta análisis indica que se existe una importante mejoría en la neumonía, diarrea y que no existe diferencia entre el tiempo de suplementación ya sea continua o corta¹⁶.

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 revisión¹⁷.

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 mas en pacientes con niveles bajos ó normales de vitamina C en plasma¹⁸.

III REVISION BIBLIOGRAFICA

En México la desnutrición en niños menores de cinco años de edad es común y la deficiencia de oligoelementos como Zinc es mas 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 prevalencia¹⁸. 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 como se menciono en párrafos anteriores.

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 fue hecho por Ellison en 1932¹⁹, sin embargo en revisiones sistematizadas recientes se niega este efecto²⁰. Actualmente se encuentra en investigación el uso del Zinc en las enfermedades infecciosas.

El Zinc es un oligoelemento esencial. La ingesta de Zn está relacionada con la ingesta de proteínas y esta ligada a movilidad por desnutrición. El 1% del genoma humano esta relacionado a Zn unido a proteínas. El cuerpo de un ser humano de 70Kg contiene 1.5 a 2.5g de Zn, pricipalmente en musculo

esquelético 57%, huesos 29%. Piel 5%, cerebro 1.5%, 80% es intracelular. La deficiencia fue descrita por primera vez por Prasad (1961) en Iran manifestandose por anemia, hepatoesplenomegalia, enanismo y geofagia²¹.

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 infección²².

El mecanismo de acción del Zinc no es conocido del todo, sin embargo se sabe que es un cofactor para más de 70 enzimas que 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. En la enfermedad de Wilson, el catión de Zn inhibe la absorción de cobre en la dieta mediante inducción de la síntesis de metalotioneína, un proteína fijadora de metales presente en la mucosa intestinal, esta proteína se une a los metales, como cobre, formando un complejo no tóxico que no se absorbe a la circulación sistémica y que se excreta en las heces¹⁷.

La farmacocinética del Zn en su absorción depende del pH; deficiente en el tracto gastrointestinal 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 albumina es de 55% y a la alfa 1-macroglobulina 40%. Se elimina en las heces 90%, 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 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 RDA: 0,5-1 mg/kg/día, dividida 1-3 veces/día, las dosis pueden ser más altas si la absorción intestinal está alterada ó si se identifica una pérdida excesiva de Zn. Por otro lado se menciona al Zinc como complemento en nutrición parenteral²³

La administración endovenosa como componente en la nutrición parenteral ó 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 minerales²⁴⁻²⁵.

El uso de zinc es usado para prevención y tratamiento de la deficiencia de este oligoelemento, puede mejorar la cicatrización en pacientes con déficit de zinc y 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 con 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 incluyen; 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 indistintamente²⁶, así como su eficacia en la influenza viral basados en el cambio de coloración del sedimento urinario²⁷. 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 resfriados²⁸⁻¹⁶.

El mecanismo de acción 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 /mL²⁹.

Las 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/día³⁰.

La dosis de tratamiento para escorbuto en niños 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 deferoxamina³¹.

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 fenilcetonuria³².

Las reacciones adversas pueden ser variables como: 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.

IV PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

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

V 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, diarrea y retraso en el crecimiento. Algunos cálculos en base a estudios previos mencionan 406 000 muertes por neumonía y 176 000 muertes por diarrea en niños menores de 5 años asociadas a déficit de Zinc³³.

En ninguno de todos estos ensayos se ha evaluado la suplementación simultáneo 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 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.

VI HIPOTESIS

La evolución de los niños con neumonía aguda infecciosa es mejor 45% en el grupo de Vitamina C mas Zinc que Zinc solo 30% y mejor que Vitamina C 15% 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 mas Zinc y Zinc que en el grupo de Vitamina C 25% y que en el grupo de control con tratamiento convencional

VII OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el efecto 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 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

VIII DISEÑO METODOLOGICO DE INVESTIGACION

Ensayo clínico controlado aleatorizado

Diseño factorial

| | | Zinc | |
|------------|----|-------------------|------------|
| | | SI | NO |
| Vitamina C | SI | Zinc + Vitamina C | Vitamina C |
| | NO | Zinc | Control |

IX VARIABLES DE ESTUDIO

a) Variables independientes

- Niveles séricos de Zinc
- Niveles séricos de Vitamina C

b) Variables dependientes.

- Duración de la estancia hospitalaria
- Mejoría clínica

X OPERACIONALIZACION 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 | Concentración: En ug/dL |
| Niveles séricos de Vitamina C | Niveles plasmáticos del acido ascórbico tomados al ingreso y al egreso hospitalario ó bien al termino del tratamiento del cuadro neumónico | Variable cuantitativa continua | Concentración: En ug/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 y 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 Continua | Si No |
| Talla | Longitud en cm a la admisión en el INP. Medición de acuerdo a normas vigentes. | Variable cuantitativa Dicotómica | 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 | Cualitativa Dicotómica | Si No |
| 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 | Cualitativa Dicotómica | Si No |
| Vitamina A reciente | Si el niño recibió Vitamina A en este año | Cualitativa Dicotómica | Si No |
| Experiencia en el cuidado de niños | La madre del niño tiene mas de un hijo y ella misma los cuida | Cualitativa Dicotómica | Si No |
| Asistencia del niño a guardería/kínder | Si el niño asiste a guardería/kínder | Cualitativa Dicotómica | Si No |
| Hacinamiento | Mas de tres personas ocupantes por habitación de una vivienda | Cuantitativa Numérica | Número de personas por habitación |
| Contaminación ambiental | Presencia de humo de leña, fabricas, carreteras con alto trafico vehicular | Cualitativa Dicotómica | Si No |
| Estado de comorbilidad | Presencia de cuadro o enfermedad de base | Variable cualitativa Dicotómica | Si No |
| Dificultad para alimentarse | Antecedente ó evidencia a la exploración fisica de vómitos ó incapacidad de ingerir alimentos | Variable cualitativa | Si No |
| Tiro intercostal | Colapso de los espacios intercostales durante el tiempo inspiratorio | Cualitativa Dicotómica | Si No |
| Taquipnea | Definida de acuerdo a la OMS: Edad <2 meses: >60/minuto Edad 2-11 meses: >50/minuto Edad 1-5 años >40/minuto | 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 | Cuantitativa categorica intervalo de | 37°, 38°, 39°, 40° |
| Diarrea | Presencia de evacuaciones sueltas ó liquidas mayores a 200mL/SC | Cualitativa Nominal | Si No |
| Oximetría de pulso | Porcentaje de Hb saturada saturada de oxigeno identificada a través de un dispositivo digital | Cuantitativa Numérica | Porcentaje |
| Mejoría clínica | Condición de mejoría identificada por: Aumento de saturación de de O2 por oximetría de pulso, disminución de la taquipnea a frecuencia respiratoria norma, normalización de la temperatura. | Cualitativa Categorica | Si No |
| Duración de la estancia hospitalaria | Numero de días q esta hospitalizado el paciente | Cuantitativa Numérica | Numero de días |

XI MATERIAL/METODOLOGIA

a) Población

P. Objetivo; Niños mayores de 2 meses a menores de 5 años con diagnóstico de neumonía aguda infecciosa

P. elegible; Admitidos en el Instituto Nacional de Pediatría

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 diagnóstico 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

d) 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 ó más evacuaciones sueltas o acuosas en las últimas 24 horas.
6. Intolerancia ó alergia a Zinc o productos que lo contengan.
7. Intolerancia ó 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.

e) Criterios de eliminación:

- Pacientes que hayan sido transferidos a otros Hospitales
- Padre/madre/cuidador que rechacen el ingreso al estudio

f) Descripción del proceso de selección, manejo de la neumonía y suplementación: El diagnóstico de neumonía se realizara 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) serán acordes a su carácter ambulatorio, hospitalario, características microbiológicas de acuerdo a las normas de tratamiento del INP.

El diagnóstico de neumonía, criterios de inclusión, exclusión y de eliminación serán corroborados y aplicados a cada paciente por un neumólogo pediatra.

g) Evaluación simultánea de consumo dietético de Zinc y Vitamina C

De manera simultánea se realizará un cuestionario a los padres o responsables del menor sobre el tipo y frecuencia de alimentos a través del programa S-NUT una herramienta del Instituto Nacional de Salud Pública y que está disponible en la página www.insp.mx el cual tendrá la finalidad de estimar los niveles séricos de los oligoelementos en estudio y determinar en las condiciones que los niños ingresan al estudio.

h) Evaluación de factores de riesgo asociados a neumonía

De manera simultánea se realizarán preguntas simples en un cuestionario a los padres o responsables del menor 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 que la OMS identificó⁶:

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

i) Administración de la suplementación

El suplemento se administrará a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión del estudio, el investigador responsable desconocerá los grupos que reciban uno u otro suplemento, para tal efecto se asignara un número al participante y se registrara la clave o número de registro del suplemento administrando garantizando con esto el enmascaramiento. La dosificación del suplemento se realizara 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 extrapolara para la neumonía³⁴ además se tomara en cuenta la recomendación de la Ingesta dietética de referencia (DRI). En cuanto a la suplementación con Vitamina C se tomara en cuenta la recomendación DRI. Para la suplementación indistintamente se prefiere las recomendaciones DRI porque tienen una descripción mas detallada de las concentraciones de los elementos estudiados.

Sulfato de Zinc

Se administrará 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 la siguiente:

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

La recomendación DRI menciona los siguientes requerimientos a tomarse en cuenta³⁵:

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 administrará una preparación magistral de Vitamina C, realizada en el laboratorio de Farmacología a una concentración de 100 mg/5mL, se suplementara durante 14 días y la dosis se ajustara de acuerdo a la recomendación DRI³³:

0-6 meses 40 mg/día

7-12 meses 50 mg/día

1-3 años 15 mg/día

4 años 25 mg/día

Para pacientes que no puedan deglutir, se prepararán frascos ámbar con soluciones que van a contener concentraciones de los compuestos de prueba (Zinc, Vitamina C, Zinc+Vitamina C y placebo) de acuerdo a su peso corporal, dichos frascos van a estar marcados de manera cegada, para que únicamente el investigador responsable de la preparación de estos, conozca si es Zinc o Vitamina C que va ser administrado a los pacientes que ingresen al estudio, de acuerdo al grupo al que haya sido asignado aleatoriamente.

En caso que los pacientes puedan deglutir, se propone preparar cápsulas de gelatina blanda con las dosis exactas de cualquiera de los suplementos, que le toque según el grupo en que haya quedado de acuerdo a la secuencia de asignación.

Cabe mencionar que se requerirá 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.

Placebo:

j) Tamaño de la Muestra:

Con base en los artículos de Mochalkin NI(28) y de Mahalanabis D(24) y utilizando la formula se ha calculado para la duración en días lo siguiente:

$$n = \frac{2(rk + 1) * (Z\alpha + Z\beta)^2}{(\mu_0 - \mu_n)^2}$$

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 ≈24=24

Vitamina C

$Z\alpha$ = Probabilidad de error tipo 1= 1.96

$Z\beta$ =Probabilidad de erro2 tipo 1= 0.84

μ_c = Media del grupo Vitamina C= 15.1

μ_n =Media del grupo nuevo=14

σ =Varianza de la variable de estudio=0.58²

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≈44

Mas 20% por probables pérdidas=8.8

n ≈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.

k) Aleatorización

Generación de la secuencia; El método utilizado para generar la secuencia será 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 y serán 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 sustituirán las medidas terapéuticas generales y específicas acordes a normas internacionales^{4,9}.

I) Implementación; La secuencia será de la siguiente manera:

Los participantes que lleguen al INP y tengan diagnóstico de sospecha de neumonía y que cumplan con los criterios de inclusión, serán invitados a participar en este proyecto, para lo cual se comentará con los padres o tutores y se les informará de todo el proyecto solicitándoles que firmen la carta de consentimiento informado. Una vez firmado el consentimiento informado, se asignará la maniobra: Zinc sulfato con Vitamina C en conjunto, Vitamina C y Zinc sulfato por separado, además de un grupo control durante un periodo de suplementación por vía oral de 14 días, durante el cual se evaluará 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 continuará de manera habitual con el protocolo establecido para el manejo de la Neumonía Infecciosa en el INP y opcionalmente de acuerdo a disponibilidad se procurara:

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

En cada niño se realizara:

m) Secuencia de toma de muestra: A todos los pacientes que hayan sido admitidos al estudio se realizaran 2 mediciones de los niveles séricos de Zinc y Vitamina C, es decir que se realizara una medición inicial (día 1 de la suplementación) y otra al final (día 14 de la suplementación) para lo cual se obtendrá 5mL de sangre venosa por cada toma de muestra que se procesara por métodos espectrofotométricos, espectrometría de absorción atómica³⁶ en el caso del Zinc y Cromatografía líquida de alta presión³⁷ (HPLC) en caso de la Vitamina C.

n) Seguimiento de paciente ambulatorio y hospitalizado: Cada niño con neumonía será evaluado durante su hospitalización y seguido ambulatoriamente durante el tiempo de suplementación cada 48h independientemente del grupo al cual pertenezca se realizara mediciones de oximetría de pulso cada 24-48horas garantizando su adecuada evolución y adecuada dosis de la suplementación minimizando la posibilidad de sobredosis, el proceso será de la siguiente manera:

n) 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 mas vitamina C y control su seguimiento se realizara cada 48 horas hasta el final de la suplementación (14ºdía), durante este tiempo se realizara

mediciones de oximetría de pulso cada 48 horas y en caso de documentarse déficit nutricional por cualquiera de estos oligoelementos se informaran oportunamente a los padres o tutores del paciente para recibir recomendaciones nutricionales. En estos niños la mejoría clínica será evaluada por un pediatra y corroborada por un neumólogo pediatra.

Paciente egresado por mejoría antes, durante ó después del ultimo día de la suplementación (14º día); Su seguimiento se realizara cada 48 horas hasta el final de la suplementación (14º día) durante este tiempo se realizara mediciones de oximetría de pulso cada 24-48 horas y en caso de documentarse déficit nutricional por cualquiera de estos oligoelementos se informaran oportunamente a los padres o tutores del paciente para recibir recomendaciones nutricionales. En estos niños la mejoría clínica será 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 haya documentado resolución clínica de la neumonía pero que sin embargo se encuentra hospitalizado por otra causa, Su seguimiento se realizara cada 48 horas hasta el final de la suplementación (14º día) durante este tiempo se realizara mediciones de oximetría de pulso cada 24-48 horas, en el que si se documenta déficit nutricional por cualquiera de estos oligoelementos los padres o tutores del paciente serán informados oportunamente para recibir recomendaciones nutricionales. En estos niños la mejoría clínica será evaluada por un pediatra y corroborada por un neumólogo pediatra.

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

XII ESTADISTICA

Manejo de datos y análisis:

Ingreso y validación de datos.

La validación del ingreso de los datos se realizara mediante doble entrada que permitirá la corrección de los errores de ingreso y/o registro, la relación de variables se medirá con OR, RR e intervalos de confianza

Análisis exploratorio

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

Análisis Bivariado

Luego la variables predictoras y las variables de control serán asociadas a las variables respuesta, obteniendo OR, RR e intervalos de confianza del 95%, que permitirán establecer el cálculo del riesgo, así como se realizará X^2 para evaluar tipo de tratamiento y presencia de complicaciones. Duración en días vs tratamiento con ANOVA.

Niveles de Zinc /Vitamina C vs duración en días con regresión lineal.

Al momento del análisis se tomara 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 tomara en cuenta la presencia de enfermedad de base el cual deberá por si mismo tener su equivalente en uno de los 4 grupos propios del presente ensayo clínico.

Este protocolo de estudio fue programado para 3 años de duración desde el inicio de la recolección de datos, hasta la emisión de resultados.

XIII 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 Hinshaw HC, Garland LH. Enfermedades del Tórax. Neumonías Bacterianas. Editorial InterAmericana. México; 1957: 98-115

¹⁰ Netter FH. Colección Ciba de ilustraciones médicas. Sistema respiratorio. Barcelona: Salvat Editores: 1985, pp 174-189

¹¹ Hillman BC: How to work up recurrent and a persistent pneumoniae. *J Respirator Dis* 1991; 12: 315-22

-
- ¹² 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
- ¹³ 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
- ¹⁴ 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
- ¹⁵ 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
- ¹⁶ 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
- ¹⁷ 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.).
- ¹⁸ 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
- ¹⁹ Ellison J. Intensive vitamin therapy in measles. *Br Med J* 1932;2:708-11
- ²⁰ 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.

-
- ²¹ 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
- ²² 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
- ²³ 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
- ²⁴ Anderson, LA, Hakojarvi, SL, Boudreaux, SK. Zinc Acetate Treatment in Wilson's Disease. *Ann Pharmacother* 1998; 32:78
- ²⁵ 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
- ²⁶ Mochalkin NI. Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia. *Voenno-Meditsinskii Zhurnal*. 9:17-21, 1970
- ²⁷ 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
- ²⁸ AHFS drug information 2007. MCEvoy GK, ed. *Ascorbic Acid*. Bethesda, MD:American Society of Health-Systems Pharmacist;2007:3631-4
- ²⁹ Kleinman RE. *Pediatric Nutrition Handbook*. American Academy of Pediatrics 2009
- ³⁰ 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
- ³² Luitpold Pharmaceuticals, Inc. *Ascorbic Acid Injection prescribing information*. Shirley, NY;2000 Jun.
- ³³ 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

³⁴ 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.

³⁵ 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>

³⁶ Manouri, O. Ch.; Papadimas, N. D.; Salta, S. E.; Ragos, G. Ch.; Demertzis, M. A.; Issopoulos, P. B.; // *Farmaco* 1998, 53, 563.

³⁷ 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

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"

PACIENTE AMBULATORIO SI NO HOSPITALIZADO SI NO

GRUPO DE TRATAMIENTO: 1 2 3 4

FOLIO ASIGNADO PARA EL ESTUDIO FECHA INGRESO (dd/mm/aaaa)

REGISTRO O EXPEDIENTE CATEGORIA T. SOCIAL

Consignar con letra clara:
 Edad: años meses Telefono(fijo/celular)

1. Estado nutricional: Peso g Talla cm IMC Kg/m² Puntuación Z: P/T
 T/E
 Eutrófico SI NO
 Desnutrido SI NO
 Sobrepeso SI NO
2. Peso al nacimiento \leq 2500g SI NO
3. Lactancia materna <4meses SI NO
4. Vacuna contra sarampión antes del año de edad SI NO
5. La habitación que el niño ocupa tiene más de 3 personas SI NO
6. El niño tiene quejido respiratorio SI NO
7. Tabaquismo de los padres o adultos cerca del niño SI NO
8. Recibe suplemento de Zinc SI NO
9. ¿Tiene otros hijos? SI NO
- ¿Usted los cuida? SI NO
10. 1. El niño además tiene otra enfermedad aguda SI NO Especificar
 2. El niño además tiene otra enfermedad crónica SI NO Especificar
11. Educación Materna Sin Instrucción Universitaria
 Primaria Profesionalista
 Secundaria
12. El niño asiste a guardería/kínder SI NO
13. La habitación y el lugar donde vive es muy húmeda SI NO
14. Su vivienda es muy fría SI NO
15. El niño recibió Vitamina A en este año SI NO
16. Es su primer hijo SI NO Que numero de hijo es?
17. Existe contaminación ambiental cerca de su casa SI NO
 (humo de leña, fabricas, carretera con alto trafico vehicular)

CONDICIÓN MÓRBIDA O ENF. DE BASE ASOCIAD; SI NO Especificar

HALLAZGOS CLÍNICOS (Marcar con una "x" y consignar con letra en el apartado específico)

| SINTOMATOLOGIA | EVALUACION INICIAL | DESAPARICION DE |
|-----------------------|--|-------------------------------------|
| Fiebre | SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Temp <input type="text"/> °C | Numero de días <input type="text"/> |
| Puede ingerir ó beber | SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | Numero de días <input type="text"/> |
| Tiro intercostal | SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | Numero de días <input type="text"/> |
| Taquipnea | SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | Numero de días <input type="text"/> |

Frecuencia respiratoria min
 Hipoxemia (SpO2 ó cianosis) SI NO
 Diarrea SI NO

Numero de días
 Numero de días

GRUPO DE TRATAMIENTO: 1 2 3 4

SUPLEMENTACION CON ZINC O VIT.C: INICIO(dd/mm/aaaa) CONCLUSION
 (dd/mm/aaaa)

MEDICION CONCENTRACION PLASMATICA (Consignar con letra clara)

Neumonía

Fechas (dd/mm/aaaa)

Acidb ascórbico

Zinc

Ingreso Conclusion Zn ó Vit. C Egreso o curación

µmol/L µmol/L

µmol/L

µmol/L µmol/L

µmol/L

SEGUIMIENTO DE LA SUPLEMENTACION

Recibió la medicación ó placebo durante los 14 días
 Dificultad en la administración del medicamento al niño
 Efectos colaterales/reacciones adversas
 Efectos adversos graves
 Abandono del tratamiento

SI NO
 SI NO
 SI NO
 SI NO
 SI NO

Detallar efectos adversos/graves:

¿Por que?

Detallar

MEJORIA CLINICA

| Días de suplementación | Día 1 | Día 2 | Día 4 | Día 6 | Día 8 | Día 10 | Día 12 | Día 14 |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Frecuencia respiratoria(ciclos/min) | | | | | | | | |
| Temperatura (°C) | | | | | | | | |
| Saturación por oximetría de pulso(%) | | | | | | | | |

RESOLUCION DE LA NEUMONIA (Marcar con una "x" y consignar con letra en el apartado específico)

FECHA(dd/mm/aaaa)

Mejoría clínica(Fiebre, desaturación, taquipnea) SI NO

Alta hospitalaria SI NO

Curación de la Neumonía SI NO

Mala evolución/complicación SI NO Especificar

Muerte SI NO

SE IDENTIFICO AGENTE? SI NO Especificar agente

Líquido pleural SI NO

Hemocultivo SI NO

Otros SI NO Especificar

¿Por cual método?

Prueba rápida SI NO

P.C.R SI NO

Hemocultivo SI NO

Otros SI NO Especificar

SI EXISTE DIFICULTAD EN SU LLENADO FAVOR COMUNICARSE CON Dr. Nelson Villica Alá Extensión 1321 ó 1319

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

NOMBRE: _____ REGISTRO: _____
DOMICILIO: _____ TELÉFONO: _____

Estoy enterado de que se esta realizando en el Instituto Nacional de Pediatría el proyecto de investigación intitulado 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, AUTORIZADO POR EL COMITÉ DE INVESTIGACION 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 el efecto de la suplementación con Zinc+ Vitamina C, Zinc y Vitamina C modifica la estancia hospitalaria y la evolución clínica de la neumonía en niños de 2 meses a 5 años de edad.

Para ello una vez que mi hijo ó apoderado haya sido incluido de manera aleatoria (al azar) se le asignará a una de las cuatro opciones de tratamiento (a. Vitamina C, b. Zinc, c. Vitamina C+Zinc, d. Placebo) es decir se le administrara por vía oral estos medicamentos durante 14 días y se le tomarán muestras de sangre venosa periférica (5mL) en tres ocasiones: antes de la administración de los medicamentos, durante 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 esto.

En este proyecto, además del tratamiento habitual (antibióticos, oxígeno, apoyo ventilatorio, anti-inflamatorio) se agregará el tratamiento que este proyecto propone: vitamina c o zinc o ambos.

En caso de que usted decida no participar, su tratamiento no sufrirá ninguna modificación, excepto que no se me administrará vitamina c ni zinc.

He sido informado(a) de los riesgos más importantes que puedo correr en virtud del estado clínico actual, la naturaleza de la enfermedad y de los procedimientos a los que será sometido, mi hijo(a) además de los inherentes a la intervención como pueden ser: El Zinc puede producir adversamente hipotensión, taquicardia, Hipotermia, náuseas, raramente, para evitar esto nos regiremos a las dosis en rangos de seguridad de acuerdo a la edad y peso. La Vitamina C puede producir adversamente rubor, síncope, mareos, cefalea, fatiga, náuseas, vómitos raramente, para evitar esto nos regiremos a las dosis en rangos de seguridad de acuerdo a la edad y peso. La toma de muestras de sangre puede producir adversamente sangrado, hematoma (moretón) en el sitio de la venopuntura (lugar del piquete). Infección local o sistémica, lesión de estructuras vecinas, hipoxia, reacciones de hipersensibilidad a fármacos o material de curación, etc. También estoy consciente y acepto que existen riesgos y contingencias adicionales, complicaciones derivadas de factores intrínsecos y extrínsecos propios de mi hijo(a), así como situaciones de urgencias que pueden presentarse en cualquier momento durante y posterior de la administración de los medicamentos y que no son previsibles; Ante lo cual autorizo al personal la institución para que actúe con libertad prescriptiva bajo los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica. Estas reacciones adversas serán tratadas en el INP, así como los gastos serán asumidos por los padres como cualquier otra enfermedad por tratarse de medicamentos inocuos (oligoelementos).

RECALCAMOS QUE ESTOS MEDICAMENTOS SON INOCUOS Y SE ELIMINAN FACILMENTE POR EL RIÑON

Se me han resuelto claramente todas mis dudas y mis preguntas se han contestado satisfactoriamente, 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 MENORES DE 5 AÑOS EN EL "INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA"** y RECIBA suplementos de Zinc y/o vitamina C por vía oral y se le realice de forma seriada (en dos ocasiones solamente): toma de muestra de niveles séricos de Zinc y/o vitamina C así como su seguimiento por Pediatría y Neumología pediátrica.

Del mismo modo estoy consciente de que la Medicina no es una ciencia exacta y por lo tanto no hay garantías en cuanto a los resultados de la práctica de esta disciplina. Sin embargo, reconozco que este estudio permitirá ampliar y mejorar el conocimiento sobre la evolución de este padecimiento e identificar si la suplementación con Zinc y/o Vitamina C sea más 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.

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 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.

Padre: _____ Madre: _____

Fecha: _____ Fecha: _____

Nombre: _____ Nombre: _____

Firma: _____ Firma: _____

Testigo1

Testigo2

Nombre: _____ Nombre: _____

Domicilio: _____ Domicilio: _____

Firma: _____ Firma: _____

Quien aplica el Consentimiento:

Investigador Responsable:

Nombre: _____ Nombre: Dr. Lorenzo F Pérez Ferrández

Fecha: _____ Fecha: _____

Firma: _____ Firma: _____