

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**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” FASE I**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA:

**DR. NELSON VILLCA ALÁ**

TUTORES:

**DR. LORENZO FELIPE PÉREZ FERNÁNDEZ**

**DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**

MEXICO, D.F.      2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**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 NEUMOLOGIA PEDIATRICA 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](http://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 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<sup>1-2</sup>.

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, oxigeno suplementario bajo control de oximetría de pulso y de manera particularizada<sup>3-</sup>  
<sup>4</sup>. 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<sup>5-6</sup>.

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<sup>7</sup>. 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<sup>8</sup>, 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 sustitución 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 inmunológica<sup>9-10</sup>

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 persistente<sup>11</sup>

También mencionaremos que las complicaciones pleuropulmonares de la neumonía pueden dividirse de manera práctica y operativa en los siguientes grupos<sup>12</sup>.

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 hiperlúcidas, 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 broncopleurales.

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 comunitaria<sup>13-14</sup>. 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<sup>15</sup>. 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 corta<sup>16</sup>.

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<sup>17</sup>.

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 plasma<sup>18</sup>.

### **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 prevalencia<sup>18</sup>. 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 1932<sup>19</sup>, sin embargo en revisiones sistematizadas recientes se niega este efecto<sup>20</sup>. 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 morbilidad 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, principalmente 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 geofagia<sup>21</sup>.

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 infección<sup>22</sup>.

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 heces<sup>17</sup>.

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 sudor<sup>17</sup>.

El rango de concentración sérica de zinc es de: 70-130mcg/dL o bien 7.7-23 umol/L<sup>13</sup>.

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 mg<sup>17</sup>.

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 parenteral<sup>23</sup>

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 minerales<sup>24-25</sup>.

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 cobre<sup>17</sup>.

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 inmunológico<sup>17</sup>.

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 profusa<sup>17</sup>.

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 H<sub>2</sub>, 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 indistintamente<sup>26</sup>, así como su eficacia en la influenza viral basados en el cambio de coloración del sedimento urinario<sup>27</sup>. 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 resfriados<sup>28-16</sup>.

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 viral<sup>13</sup>.

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 /mL<sup>29</sup>.

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/día<sup>30</sup>.

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 deferoxamina<sup>31</sup>.

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 fenilcetonuria<sup>32</sup>.

Las reacciones adversas pueden ser variables como: Cardiovasculares; rubor. Sistema nervioso central: síncope, mareos, cefalea, fatiga. Gastrointestinales: náuseas, vómitos, pirosis, diarrea. Renales: Hiperoxaluria<sup>11</sup>.

Las interacciones medicamentosas se observan con la aspirina, hierro, anticonceptivos orales con disminución del efecto de la warfarina<sup>12</sup>.

#### **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 Zinc<sup>33</sup>.

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>Estado nutricional</b>	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
---------------------------	---	--------------------------------	--

### b) Variables dependientes.

- Duración de la estancia hospitalaria
- Mejoría clínica

### X OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo</b>	<b>Unidades de medición</b>
<b>Niveles séricos de Zinc</b>	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
<b>Niveles séricos de Vitamina C</b>	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
<b>Clasificación por T. Social</b>	Categorización del paciente por Trabajo Social del INP	Variable Cualitativa Ordinal	1x, 1N, 2N, 3N, 4N, 5N, 6N y K
<b>Edad</b>	Número en meses cumplidos	Variable cuantitativa Continua	Meses, años y meses
<b>Sexo</b>	Sexo fenotípico que presenta el niño al examen físico.	Cualitativa nominal Dicotómica	Hombre y mujer
<b>Peso</b>	Peso en Kg a la admisión en el INP, medición de acuerdo a normas vigentes.	Variable cuantitativa Continua	Kg, g
<b>Peso al nacimiento</b>	Peso menor igual o menor a 2500g	Variable cualitativa Continua	Si No
<b>Talla</b>	Longitud en cm a la admisión en el INP. Medición de acuerdo a normas vigentes.	Variable cuantitativa Dicotómica	cm

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

## **XI MATERÍAL/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 OMS<sup>4</sup> 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 realizara 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 esta disponible en la pagina [www.insp.mx](http://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 realizaran 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 identificó<sup>6</sup>:

***Factores de riesgo definitivos***

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

Bajo peso al nacimiento ( $\leq 2500$  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 neumonía<sup>34</sup> 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:

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

La recomendación DRI menciona los siguientes requerimientos a tomarse en cuenta<sup>35</sup>:

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 DRI <sup>33</sup>:

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 C<sup>16</sup>, 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 $\alpha$ = Probabilidad de error tipo 1= 1.96

Z $\beta$ =Probabilidad de error tipo 2= 0.84

$\mu_c$ = Media del grupo Zinc= 10.

$\mu_n$ =Media del grupo nuevo=6

$\sigma$ =Varianza de la variable de estudio=1.42<sup>2</sup>

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**

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

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

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

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

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

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

$$r = \text{Número de Grupos de tratamiento} = 4$$

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

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

$$n \approx 52.8 = 53$$

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

### **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 generaran 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<sup>4,9</sup>.

**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 procurará:

- 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 atómica<sup>36</sup> en el caso del Zinc y Cromatografía líquida de alta presión<sup>37</sup> (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 diagnostico 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 48horas 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 (14ºdía);* 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 24-48horas 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 (14ºdía) durante este tiempo se realizara mediciones de oximetría de pulso cada 24-48horas, 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

- 
- <sup>1</sup> Guía de práctica clínica: Neumonía adquirida en la comunidad en niños. Lima: SPEIT, OPS 2009. p-23
- <sup>2</sup> 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>
- <sup>3</sup> British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002;57:1-24
- <sup>4</sup> WHO, Pocket Book of Hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources. 2005
- <sup>5</sup> 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
- <sup>6</sup> McIntosh K. Community-Acquired Pneumonia in Children. *N Engl J Med* 2002; 346: 429-437
- <sup>7</sup> <http://www.dgepi.salud.gob.mx/>
- <sup>8</sup> 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
- <sup>9</sup> Hinshaw HC, Garland LH. Enfermedades del Tórax. Neumonías Bacterianas. Editorial InterAmericana. México; 1957: 98-115
- <sup>10</sup> Netter FH. Colección Ciba de ilustraciones médicas. Sistema respiratorio. Barcelona: Salvat Editores: 1985, pp 174-189
- <sup>11</sup> Hillman BC: How to work up recurrent and a persistent pneumoniae. *J Respirator Dis* 1991; 12: 315-22
- <sup>12</sup> 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
- <sup>13</sup> 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

---

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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

<sup>16</sup> 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

<sup>17</sup> 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.).

<sup>18</sup> 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

<sup>19</sup> Ellison J. Intensive vitamin therapy in measles. *Br Med J* 1932;2:708-11

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> 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

<sup>22</sup> 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

- 
- <sup>23</sup> 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
- <sup>24</sup> Anderson, LA, Hakojarvi, SL, Boudreaux, SK. Zinc Acetate Treatment in Wilson's Disease. *Ann Pharmacother* 1998; 32:78
- <sup>25</sup> 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
- <sup>26</sup> Mochalkin NI. Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia. *Voенно-Meditsinskii Zhurnal*. 9:17-21, 1970
- <sup>27</sup> 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
- <sup>28</sup> AHFS drug information 2007. MCEvoy GK, ed. Ascorbic Acid. Bethesda, MD:American Society of Health-Systems Pharmacist;2007:3631-4
- <sup>29</sup> Kleinman RE. Pediatric Nutrition Handbook. American Academy of Pediatrics 2009
- <sup>30</sup> 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
- <sup>32</sup> Luitpold Pharmaceuticals, Inc. Ascorbic Acid Injection prescribing information. Shirley, NY;2000 Jun.
- <sup>33</sup> 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
- <sup>34</sup> OPS/OMS Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud, UNICEF Fondo de la Naciones Unidas para la Infancia. ATENCION INTEGRADA A LAS ENFERMEDADES PREVALENTES DE LA INFANCIA EN EL MARCO DE LA META "DESNUTRICION CERO" AIEPI – Nut. Bolivia. Ministerio de Salud y Deportes. Dirección General de Salud. Unidad de Servicios de Salud y Calidad. 2006.

---

<sup>35</sup> 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>

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

<sup>37</sup> 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/m<sup>2</sup> Puntuación Z: P/T    
T/E

Eutrófico SI  NO

Desnutrido SI  NO

Sobrepeso SI  NO

2. Peso al nacimiento ≤ 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  NO  Temp  °C Numero de días

Puede ingerir ó beber SI  NO  Numero de días

Tiro intercostal SI  NO  Numero de días

Taquipnea SI  NO  Numero de días

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

	Ingreso	Conclusion Zn ó Vit. C	Egreso o curación
<b>Neumonia</b>			
Fechas (dd/mm/aaaa)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Acido ascórbico	<input type="text"/> µmol/L	<input type="text"/> µmol/L	<input type="text"/> µmol/L
Zinc	<input type="text"/> µmol/L	<input type="text"/> µmol/L	<input type="text"/> µmol/L

**SEGUIMIENTO DE LA SUPLEMENTACION**

Recibió la medicación ó placebo durante los 14 días SI  NO   
 Dificultad en la administración del medicamento al niño SI  NO   
 Efectos colaterales/reacciones adversas SI  NO   
 Efectos adversos graves SI  NO   
 Abandono del tratamiento SI  NO  ¿Por que?

Detallar efectos adversos/graves:

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, desaturacion, 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

Liquido 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 Villca Alá Extension 1321 ó 1319

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
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 dias 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, sincope, 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 se incluya 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 PEDIATRIA”** 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 Fernández

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

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