



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “ DR. EDUARDO LICEAGA “

TESIS

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE CELULAR EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS CON NEUMONÍA QUE RECIBEN SUPLEMENTACIÓN CON ZINC O PLACEBO EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “ DR EDUARDO LICEAGA” EN EL PERIODO DE ENERO 2014 A FEBRERO 2015.

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. SUGELY VELASCO TERRONES

TUTORA:

DRA. VERÓNICA FIRÓ REYES

COTUTORA:

DRA. ROSA MARIA WONG CHEW

MÉXICO DISTRITO FEDERAL NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. LUIS PAULINO ISLAS
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA Y TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

DRA. MARIA TERESA CHAVARRIA
COORDINADORA DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO

DRA. VERÓNICA FIRÓ REYES
TUTOR DE TESIS Y MEDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

AGRADECIMIENTOS

Gracias a **DIOS** por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a todas esas personas que han sido mi soporte y compañía a lo largo de mi vida.

A mi **FAMILIA** por ayudarme cada día a cruzar con firmeza el camino de la superación, porque con su apoyo hoy he logrado uno de mis más grandes anhelos. En especial a mi **MADRE** por sus oraciones, su apoyo incondicional y sus sabios consejos que me han enseñado a no rendirme ante nada

Gracias a mi **ESPOSO** por su paciencia, comprensión y solidaridad con este proyecto, por el tiempo que me ha concedido. Sin su apoyo este trabajo nunca se habría escrito y por eso este trabajo es también suyo.

A mis **COMPAÑEROS** por compartir conmigo estos 3 años de alegrías y tristezas sin importar el cansancio y por brindarme su apoyo en los momentos de necesidad.

A mi **TUTORA** la Dra. Verónica Firó por el tiempo dedicado, la orientación y la confianza otorgada. A la Dra. Rosa María Wong y al Dr. Jorge Luis Santiago por su orientación y atención a mis consultas sobre metodología, por el material facilitado y las sugerencias recibidas.

A mis **PACIENTES** por haberme permitido aprender de cada uno de ellos no solamente lo médico sino lo humano.

Gracias a todos por acompañarme en esta aventura, gracias por su apoyo incondicional.

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
1.- RESUMEN.....	5
2.- ANTECEDENTES	7
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
4.- JUSTIFICACIÓN.....	13
5.- OBJETIVOS.....	13
6.- HIPÓTESIS.....	14
7.- TIPO DE ESTUDIO Y METODOLOGÍA.....	14
8.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	16
9.- VARIABLES.....	17
10.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
11.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
12.- RECURSOS FIINANCIEROS.....	20
13- DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	21
14.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	23
15.- RESULTADOS.....	24
16.- DISCUSIÓN.....	30
16.- CONCLUSIONES.....	32
17.- BIBLIOGRAFÍA.....	33

RESUMEN

La neumonía es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo especialmente en países en desarrollo como el nuestro. Las infecciones respiratorias agudas, las enfermedades infecciosas intestinales y la desnutrición juntas causan el 10% de las muertes en los menores de 1 año. En México se reporta una tasa de mortalidad por neumonía de 120 por cada 100,000 habitantes en niños menores de 1 año de edad, y de 5 defunciones por cada 100,000 habitantes en niños de 1 a 4 años de edad en el año 2007.

Los niños desnutridos pierden entre 12 y 15% de su potencial intelectual, corren un riesgo de contraer enfermedades infecciosas 8 a 12 veces más que un niño sano y son más propensos a padecer enfermedades crónicas degenerativas. La desnutrición causa entre otros un efecto de inmunosupresión. Uno de los micronutrientes que se encuentra disminuido en la desnutrición es el zinc.

El zinc es un cofactor esencial para muchas proteínas involucradas en los procesos celulares como diferenciación, proliferación y apoptosis. Durante la deficiencia de zinc, el desarrollo de linfocitos T, la polarización en células efectoras y su función están alterados.

El zinc a las dosis que se administró y durante el tiempo que se administró no parece influir sobre el comportamiento de la linfoproliferación observándose el mismo patrón en el grupo placebo.

Los resultados de nuestro estudio contribuyen a la comprensión de la evolución y comportamiento de la respuesta linfoproliferativa en niños con diagnóstico de neumonías tratadas de manera intrahospitalaria.

La inmunidad celular juega un papel muy importante en la defensa del hospedero contra los virus y bacterias, la suplementación con zinc en niños

que tienen algún grado de desnutrición y que padecen una infección grave podría mejorar la respuesta inmune y mejorar la capacidad de respuesta ante la infección aguda.

ANTECEDENTES

Las infecciones respiratorias agudas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños de todo el mundo. La neumonía es responsable del 15 % de todas las defunciones de menores de 5 años. ¹

Las infecciones respiratorias son una de las principales causas de enfermedad y muerte en los niños de países en vías de desarrollo. Según reportes hechos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el promedio de defunciones en estos países es de 700,000 personas año. En los Estados Unidos de América y Europa, la incidencia anual por neumonías en menores de 5 años se estima en 34 a 40 casos por 1,000 habitantes. ²

De acuerdo con las estadísticas oficiales, en México las Infecciones Respiratorias Agudas constituyen la primera causa de morbilidad y egreso hospitalario en los menores de 5 años, con una frecuencia de 13 episodios por cada 100 consultas médicas. Lo anterior representa dos a cuatro episodios de Infecciones Respiratorias Agudas al año por niño, los cuales pueden complicarse con neumonía grave. ²

Los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) llevada a cabo en el 2006 por el Instituto Nacional de Salud Pública, muestran que 472,890 niños menores de cinco años de edad se clasificaron con bajo peso (5%), 1,194,805 con baja talla (12.7%) y alrededor de 153,000 niños con emaciación (1.6%). La prevalencia global de anemia en las zonas urbanas fue de 22.8%, mientras que en las áreas rurales fue de 26.1%. Así mismo, se conoce que existen deficiencias específicas de algunos micronutrientes, como vitamina A, C, E, zinc, hierro, ácido fólico y yodo, entre otros. Los niños desnutridos pierden entre 12 y 15% de su potencial intelectual, corren un riesgo de contraer enfermedades infecciosas 8 a 12 veces más que un niño sano y son más propensos a padecer enfermedades crónico degenerativas. La desnutrición causa entre otros, un efecto de inmunosupresión. Uno de los micronutrientes que se encuentra disminuido en la desnutrición es el zinc. ³

La neumonía es una infección de las vías respiratorias bajas, causada por la invasión del parénquima pulmonar por microorganismos. La causa más común está dada por virus, entre ellos, el virus *Sincitial respiratorio*, adenovirus, parainfluenza e influenza; por bacterias y menos común son las debidas a hongos y parásitos. La neumonía es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo. Se calcula que cada año mueren 1.2 millones de niños menores de cinco años, lo que supone el 18% de todas las defunciones de niños menores de cinco años en todo el mundo.⁴

RESPUESTA INMUNE A INFECCIONES

Cada uno de nosotros somos seres pluricelulares expuestos a infección. Somos un conjunto de 10^{14} células, una enorme cantidad de nutrientes para los microorganismos de nuestro entorno que pueden penetrar por múltiples vías y utilizar diferentes mecanismos para producir enfermedad.⁵

La enfermedad infecciosa se produce cuando el agente infeccioso se multiplica después de haber creado copias, el huésped, responde y debe sobrevivir al patógeno.⁵

Los microorganismos pueden entrar en el cuerpo a través de diferentes vías y utilizan una amplia variedad de mecanismos para causar enfermedad, esta se inicia cuando un agente patógeno sobrepasa o evade con éxito las defensas innatas del huésped y establece un foco de infección y replicación, y posteriormente, la producción de toxinas en algunos casos. La diseminación a través de los vasos linfáticos o del torrente sanguíneo conduce a la aparición de enfermedad significativa. Los mecanismos efectores para eliminar una infección dependen del agente infeccioso.⁵

La inmunidad celular juega un papel muy importante en la defensa del hospedero contra los virus y bacterias, la suplementación con zinc en niños que tienen algún grado de desnutrición y que padecen una infección grave podría mejorar la respuesta inmune y mejorar la capacidad de respuesta ante la infección aguda.⁸⁴

La inmunidad celular es una forma de respuesta inmunitaria de selección natural mediada por linfocitos T. Actúa como mecanismo de ataque en contra de los microorganismos intracelulares como virus y algunas bacterias, capaces de sobrevivir y proliferar en el interior de los fagocitos y otras células del huésped, lugar al que no tienen acceso los anticuerpos circulantes. La defensa frente a este tipo de infecciones depende de la inmunidad celular, que induce la destrucción del microorganismo residentes en los fagocitos o de las células infectada.⁶⁻⁷

Ante patógenos intracelulares (virus, algunas bacterias y parásitos) la respuesta más importante es la de tipo celular mediada por linfocitos T citotóxicos (CD8), macrófagos y linfocitos T cooperadores (CD4). Ante la presentación de un epítipo (determinante antigénico) el linfocito T cooperador (T helper) se diferenciará de manera general hacia una respuesta Th1 (citocinas IL-2, IFN- γ) o Th2 (citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10).⁸⁻⁹

La respuesta Th1 favorece la respuesta de tipo celular, por medio de la activación de linfocitos T citotóxicos y macrófagos. De esta manera un déficit de la respuesta Th1 causaría mayor susceptibilidad a infecciones por patógeno intracelulares.¹⁰⁻¹¹

Ante infecciones intracelulares como son la mayoría de las neumonías en niños menores de 5 años es clave una adecuada respuesta Th1, dado que contribuiría a una evolución clínica favorable.¹²⁻¹³

EL PAPEL DEL ZINC EN LA RESPUESTA INMUNE

El Zinc es uno de los elementos esenciales más abundantes en el cuerpo humano y al ser un ión intracelular se encuentra en su mayoría en el citosol, es necesario para el mantenimiento de las células intestinales, el crecimiento óseo y la función inmunitaria. El zinc contribuye a reducir la susceptibilidad a las infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores mediante la regulación de diversas funciones inmunitarias, como la protección de la salud y la integridad de las células respiratorias en caso de

inflamación o lesión pulmonar. Además de ayudar a la prevención y/o curación de diversas enfermedades, cumple con gran variedad de funciones en los distintos sistemas biológicos y juega un papel de extrema importancia en la estructuración de las membranas de las células y en el crecimiento y la división celular que se requieren para sintetizar proteínas (ADN, ARN, lípidos, carbohidratos e insulina), además de participar en el metabolismo del fósforo y del calcio, liberar la vitamina A almacenada en el hígado, destruir elementos tóxicos como el cadmio, intervenir en el equilibrio ácido-alcalino de la sangre, contribuir al transporte de dióxido de carbono y el anhídrido carbónico de los tejidos a los pulmones y favorecer el buen funcionamiento hepático y renal.¹⁰⁰

El Zinc es necesario para que se produzca la forma biológicamente activa de la hormona tímica, factor tímico sérico o timulina, que parece promover la diferenciación de células precursoras de linfocitos T. Los efectos más evidentes de la deficiencia de zinc sobre el sistema inmune son: I) atrofia linfoide, con una clara disminución en la respuesta de hipersensibilidad retardada cutánea, reacción retardada a los injertos; II) falta de maduración de células T y en consecuencia, disminución de la función inmune celular; III) actividad deteriorada de las células NK; IV) menor número de células formadoras de anticuerpos IgG e IgM; V) disminución de la respuesta inmunitaria secundaria, ligada a la existencia de células memoria, incluso con una inmunización primaria previa a la situación deficitaria; VI) fagocitosis deprimida, especialmente la capacidad de digerir bacterias, así como su capacidad para producir oxígeno con clara función bactericida.¹⁴

Se han reportado efectos benéficos en la respuesta terapéutica de la suplementación con zinc en niños con diarrea, hepatitis C crónica, shigellosis, lepra, tuberculosis, neumonía, infecciones respiratorias bajas, infecciones respiratorias superiores y leishmaniasis.¹⁵

Sin embargo, los reportes de la suplementación con zinc en niños con neumonía son controvertidos. Algunos reportes muestran que existe una mejoría marginal en el tiempo de estancia hospitalaria. Otros, reportan que no hay diferencias en la resolución de taquipnea o dificultad respiratoria o días de resolución comparado con el control. Sin embargo, otros estudios reportan mejoría en la evolución clínica y duración de la estancia hospitalaria, en la mortalidad, en la incidencia y prevalencia incluyendo niños con VIH en donde se observó disminución de la duración de la neumonía. Un estudio en Uganda reporta que la suplementación con zinc en niños de 6 meses a 5 años de edad con neumonía grave disminuyó la mortalidad de 12% a 4%, con una disminución del riesgo relativo de 0.67.¹⁶⁻¹⁷

Existen estudios en los que la suplementación con zinc mejora la respuesta clínica a infecciones. Algunos autores sugieren que en niños con infecciones respiratorias, se observa una mejoría en la respuesta clínica y también disminuye la mortalidad. Sin embargo, no se ha descrito qué efecto tiene la suplementación con zinc en la respuesta inmune celular en niños con neumonía.¹⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se conoce que el zinc es necesario para una adecuada proliferación linfocitaria, sin embargo, no se sabe si la suplementación con zinc aumenta la respuesta inmune celular en pacientes que cursan con un cuadro infeccioso grave como neumonía.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Hay modificación de la respuesta inmune celular con el tratamiento con zinc comparado con placebo en niños con neumonía menores de 5 años del Hospital General de México?

JUSTIFICACIÓN

Es importante conocer el patrón de respuesta celular al tratamiento con zinc en niños con neumonía y de esta manera, comprender con mayor amplitud las alteraciones inmunológicas implicadas en esta patología, así como el potencial beneficio linfoproliferativo de dicha suplementación.

Con este conocimiento se pueden diseñar estrategias terapéuticas y de “prevención” para este tipo de infecciones, que nos permita contribuir a la disminución de la morbimortalidad derivada de dicha enfermedad.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO:

Comparar la respuesta inmune celular después de la suplementación con zinc contra placebo en niños con neumonía menores de 5 años de edad que ingresan al Hospital General de México.

OBJETIVOS SECUNDARIO:

Determinar si existe proliferación de linfocitos antes y después de la suplementación con zinc en niños con neumonía menores de 5 años que ingresan al Hospital General de México.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La suplementación con zinc durante 7 días (o hasta el alta hospitalaria) aumentará el porcentaje de linfoproliferación celular en niños con neumonía menores de 5 años que ingresan al Hospital General de México.

TIPO DE ESTUDIO

Experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo.

METODOLOGÍA

Se captaron pacientes menores de 5 años y mayores de 1 mes con diagnóstico de neumonía que sean hospitalizados en el Hospital General de México. Se invitó a los padres o tutores a que su hijo participara en el estudio. Una vez que los padres aceptaron la participación de sus hijos, firmaron un consentimiento informado.

Se realizó una evaluación basal y se tomaron los datos clínicos como edad, género, peso, talla, nivel socioeconómico.

Mediante una lista de números aleatorios se asignó el grupo de tratamiento en forma consecutiva, se les administró una dosis diaria de suplementación con zinc en función de la edad (10 mg/día en <1 año y 20 mg/día>1 año) durante 7 días o hasta el alta hospitalaria y al grupo control se le administró placebo (glucosa 5 mg).

Se tomó una muestra de sangre periférica que se depositó en un tubo con heparina para las pruebas de inmunidad celular y un tubo rojo para obtener suero en forma basal y una 2da muestra al término de la suplementación con zinc para ser llevada al Laboratorio de Infectología de la Unidad de Investigación en Medicina Experimental que se ubica dentro del HGM.

Se realizó aislamiento de mononucleares de sangre periférica y posterior a 5 días de proliferación celular en incubadora, se cuantificó el porcentaje de linfoproliferación utilizando un citómetro de flujo. Este procedimiento se realizó con las 2 muestra de cada uno de los pacientes.

Los resultados finales fueron registrados en una base de datos para su posterior análisis estadístico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niños de 1 mes a 5 años de edad
- Que sean hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Con diagnóstico de neumonía ya sea clínico o radiográfico
- Contar con el consentimiento informado de los padres o tutores

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que no se cuente con el consentimiento de los padres o tutores

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que no se cuente con una muestra adecuada
- Que no se cuente con los datos del paciente

VARIABLES

- **Variables independientes**
- **Suplementación con zinc (grupo de estudio) y placebo (grupo control)**
- **Variables dependientes**
- **Porcentaje de linfoproliferación**

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- **Edad**
- **Género**
- **Peso**
- **Talla**
- **Estado socioeconómico**

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Las células mononucleares de sangre periférica (MNSP) se separaron de la sangre completa por medio de un gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque y se colocaron en micropozos de placas de 96 a concentraciones de 3.0×10^5 /pozo en RPMI 1640 (Gibco, Gaithersburg, MD) y suero humano normal al 40% (Sigma, St. Louis, MO). Se agregó 25 mg de Convanalina A (Sigma Aldrich) para estimular la proliferación inespecífica y se incubaron a 37°C y 5% de CO₂ por 5 días. Se agregó EDU-Click Alexa Fluor 488 para medir linfoproliferación durante 18 horas y se cosecharon las células para teñirlas y medir las poblaciones celulares mediante citometría de flujo. El porcentaje del pozo estimulado con antígeno se restó del porcentaje del pozo de células estimuladas con medio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas de los pacientes.

Se realizó un análisis comparativo del porcentaje de linfoproliferación antes y después del tratamiento y entre el grupo que recibió la suplementación con zinc y el placebo.

Se utilizó la prueba de t para variables cuantitativas con distribución paramétrica y la prueba de x² para las variables cualitativas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trató de una investigación con riesgo mínimo ya que los procedimientos implicados se realizan de manera habitual.

Este trabajo se apegó a los lineamientos establecidos por la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos y la Declaración de Helsinki.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos, y la información solo es conocida por los investigadores participantes. Se utilizó un código alfanumérico para la identificación de cada paciente y su almacenamiento en formato electrónico.

El sujeto de la investigación no recibió un beneficio al participar en el estudio, sin embargo, con la información obtenida se comprenderán otros aspectos de la inmunidad y el efecto de la suplementación con zinc. Se obtuvo consentimiento informado de todos los padres de los niños que participaron en el estudio. La selección de los sujetos se dio mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, invitando a aquellos padres de niños que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

El protocolo fue sometido y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General de México y de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

RECURSOS FINANCIEROS

Este proyecto fue financiado con fondos federales mediante CONACYT en el proyecto CONACYT SALUD 2012-01-182274, teniendo como investigador principal a la Dra. Rosa María Wong Chew.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Suplementación con zinc	Administración diaria con 10 mg de zinc VO en niños menores de 1 año y 20 mg de zinc VO a niños mayores de 1 año, con el diagnóstico de neumonía	Cualitativa dicotómica	Zinc o placebo
VARIABLES dependientes			
Porcentaje de linfoproliferación	La proliferación de los linfocitos T la cual permite evaluar dicha capacidad funcional	Cuantitativa	
VARIABLES demográficas			
Edad	Edad cronológica en meses	Cuantitativa continua	Menores de 5 años
Género	El sexo correspondiente a su fenotipo	Cualitativo dicotómico	Femenino o masculino

Peso	Peso en kilogramos en el momento del ingreso	Cuantitativa continua	
Talla	Talla en centímetros en el momento del ingreso	Cuantitativa continua	
Estado socioeconómico	Estado socioeconómico de la familia calificado por la trabajadora social en el momento del ingreso del paciente	Cualitativa nominal	Bajo, medio, alto

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ENERO 2014	ENERO 2014- FEBRERO 2015	JUNIO 2015
Diseño y metodología de la investigación	X		
Recolección de datos (toma de muestra)	X	X	
Análisis estadístico	x	X	
Publicación de resultados			X

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 63 pacientes, 36 del Servicio de Pediatría del Hospital General de México y 27 pacientes del Hospital Pediátrico de Coyoacán (ya que la muestra del Hospital General de México era muy pequeña) hospitalizados con el diagnóstico clínico y/o radiológico de neumonía, previamente sanos, de los cuales 30 eran mujeres (47.6%) y 33 hombres (52.3%)

Treinta y dos pacientes recibieron tratamiento con zinc durante 3 a 5 días, treinta y un pacientes recibieron tratamiento con placebo. (Gráfico 4 y 5)

No hubo diferencias en las características demográficas, en la edad de 1 a 10 meses se encontraron 13 pacientes del sexo masculino, 10 de sexo femenino, de la edad de 11 a 20 meses se encontraron 6 del sexo masculino y 8 del sexo femenino, de 21 a 30 meses 5 hombres y 4 mujeres, de 31 a 40 meses 6 hombres y 6 mujeres, de 41 a 50 meses 2 hombres y 2 mujeres, de 51 a 60 meses solo se encontró 1 paciente del sexo masculino.(Gráfico 1).

Se obtuvo en pacientes con tratamiento con zinc una media de peso de 11.2kg con una desviación estándar de 3.5, media de talla de 82.8cm, desviación estándar de 16.91. (Tabla 2)(Gráfico 6) En pacientes con tratamiento placebo se obtuvo una media de peso de 9.4kg, desviación estándar 4.1, con una media de talla de 76.6cm, desviación estándar de 17.1.(Tabla 2) (Gráfico 6)

Los resultados de linfoproliferación fueron en el grupo de zinc antes del tratamiento con una media de 87.84, Desviación estándar de 80 y la linfoproliferación postratamiento con una media de 70.73, Desviación estándar de 79.35.(Tabla 1). Comparado con el grupo placebo que tenía media de linfoproliferación pretratamiento 85.39, desviación estándar 93.50 y media de linfoproliferación postratamiento 64.57, desviación estándar 77.23. (Tabla 1).

GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE GÉNERO



GRÁFICO 2. PACIENTES RESPECTO AL GÉNERO Y EDAD.

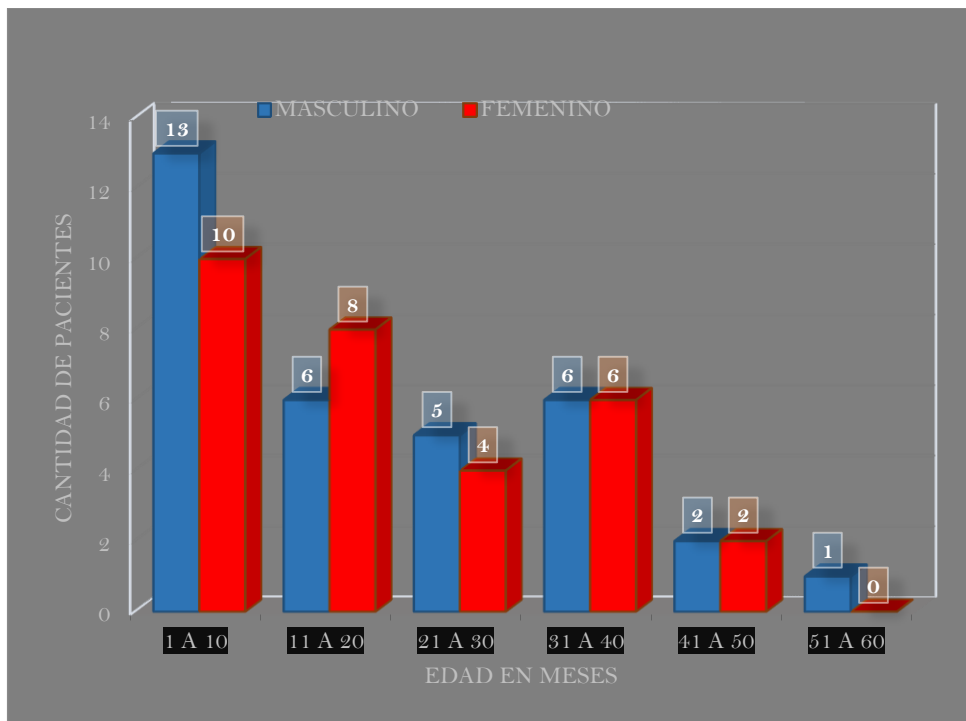


GRAFICO 3. PACIENTES RESPECTO AL PESO Y TALLA.

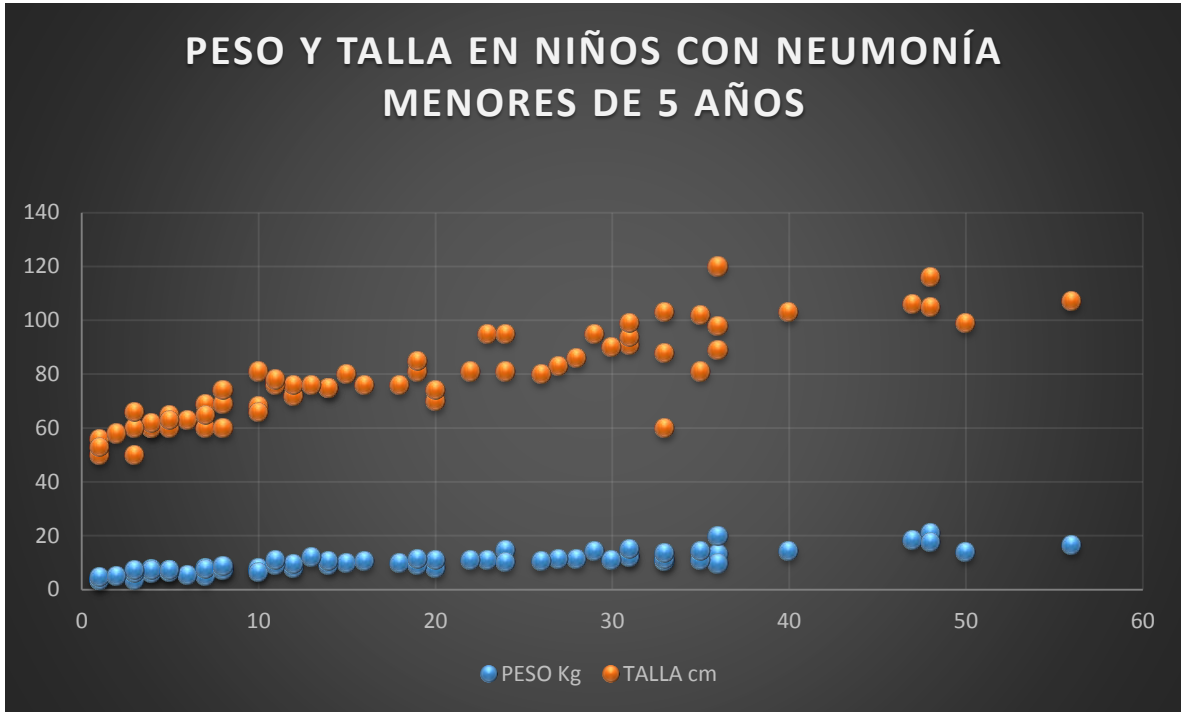


GRÁFICO 4. PESO Y TALLA EN NIÑOS CON TRATAMIENTO CON ZINC



GRÁFICO 5. PESO Y TALLA EN NIÑOS CON TRATAMIENTO PLACEBO

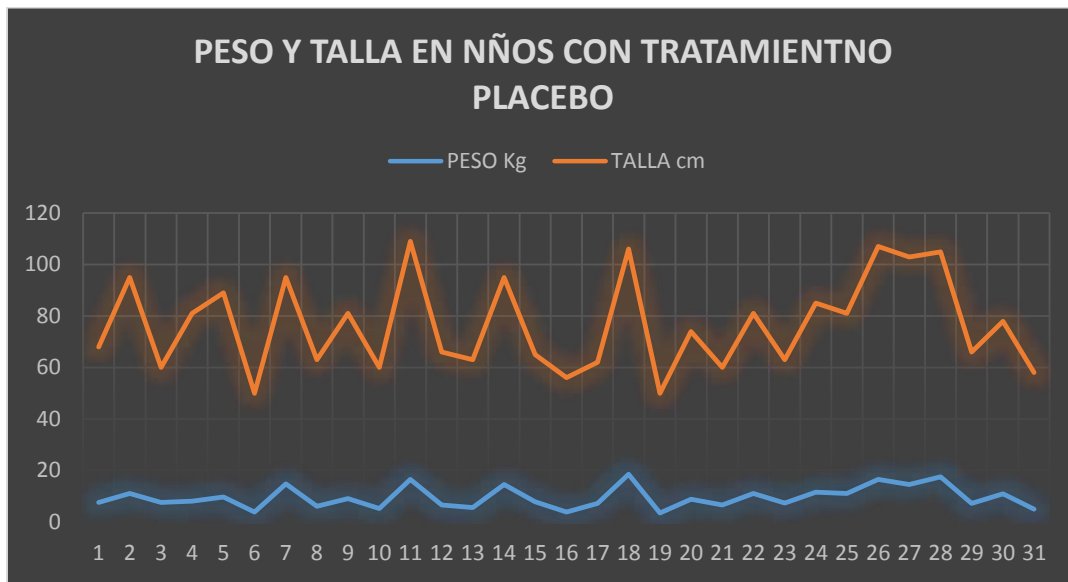


TABLA 2. PESO Y TALLA EN GRUPO ZINC Y PLACEBO

POBLACIÓN	GRUPO ZINC	GRUPO PLACEBO
PESO (media±DE)	11.2 ± 3.5	9.4 ± 4.
TALLA (media±DE)	82.8 ± 16.91	76.6 ± 17.1

GRÁFICO 6. PESO Y TALLA DEL GRUPO CON ZINC Y PLACEBO

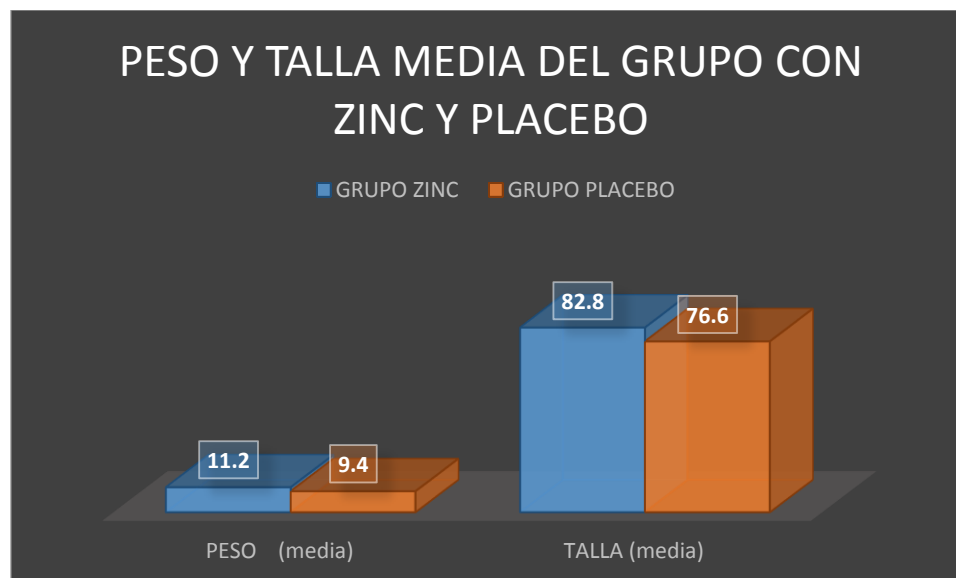


Tabla 1. Linfoproliferación inespecífica antes vs después del tratamiento

	Linfoproliferación pretratamiento (media±DE)	Linfoproliferación postratamiento (media±DE)	p (prueba t pareada)	p (prueba de Wilcoxon)
POBLACIÓN GLOBAL	86.57±86.45	67.53±77.58	.155	.130
GRUPO ZINC	87.84±80.00	70.73±79.35	.353	.270
GRUPO PLACEBO	85.39±93.50	64.57±77.23	.293	.316

LINFOPROLIFERACIÓN

- Linfoproliferación pretratamiento (media±DE)
- Linfoproliferación postratamiento (media±DE)

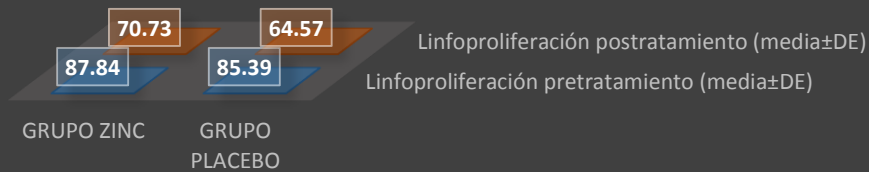
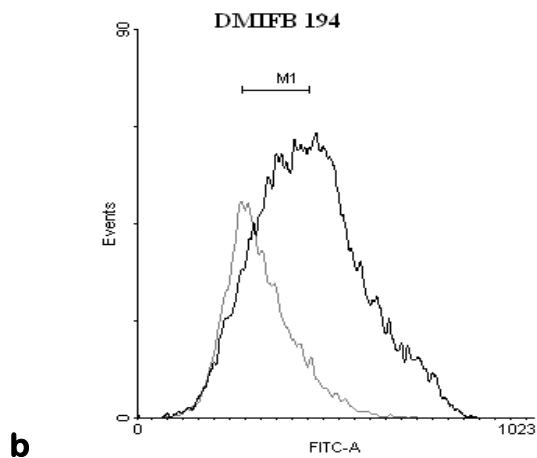
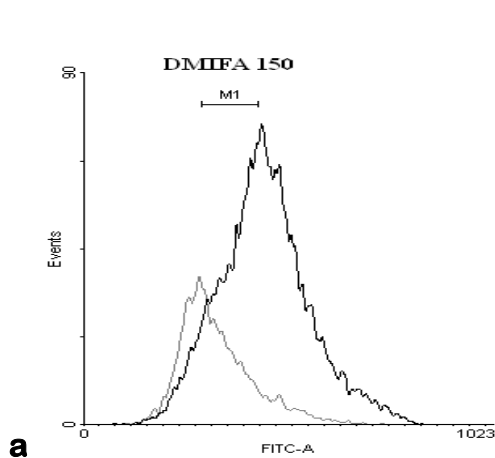


Imagen representativa: linfoproliferación pre (a) vs postratamiento (b)



DISCUSIÓN

Se evaluó la respuesta linfoproliferativa de las muestras basales vs las muestras finales, tanto de manera global como de manera individual por grupo de tratamiento. Para realizar dicha comparación se contrastaron las diferencias de medias de intensidad de fluorescencia “DMIF” de los histogramas de células estimuladas vs no estimuladas.

Se encontró una diferencia numérica con mayor respuesta linfoproliferativa en las muestras pretratamiento respecto a las postratamiento, tanto en la población en general como en el análisis por grupo de tratamiento, la cual se normaliza en la muestra postratamiento momento en el cual se ha obtenido control del proceso infeccioso.

A priori se hubiese podido pensar que en la muestra postratamiento, es decir, con el control del proceso infeccioso habría una mayor respuesta linfoproliferativa, sin embargo, en un proceso infeccioso existe una respuesta inflamatoria sistémica (por lo general hay leucocitosis a expensas de polimorfonucleares o linfocitos en función del patógeno etiológico)⁴, por lo que en el momento de la muestra basal (neumonía no tratada de manera intrahospitalaria) la respuesta linfoproliferativa se observa más alta comparada con aquella respuesta que se observa al final del tratamiento (muestra postratamiento) cuando el paciente ya controló la infección, disminuyó la respuesta inflamatoria y el sistema inmunológico celular entra nuevamente en un estado basal.

Estos datos explican parte de la historia natural de un proceso infeccioso principalmente de etiología viral (la mayoría de las neumonías en niños son virales) y de su respuesta linfoproliferativa pre y postratamiento.¹⁻⁴

Esto llama la atención dado que tanto en el grupo del zinc como en el grupo placebo hubo disminución de la respuesta linfoproliferativa, lo cual sugiere que el zinc a las dosis que se administró y durante el tiempo que se administró no parece influir sobre el comportamiento de la linfoproliferación observándose el mismo patrón en el grupo placebo.

Nuestros resultados refutan la hipótesis planteada pues con el uso del zinc el porcentaje de linfoproliferación no solo no aumentó sino que disminuye en la muestra postratamiento evidenciando una curva de la respuesta linfoproliferativa en niños con neumonía menores de 5 años que ingresaron al Hospital General de México.

En estudios previos en donde se administraba la suplementación con zinc en niños con neumonía no se había evaluado su efecto sobre componentes inmunológicos específicamente sobre la linfoproliferación, por lo que los resultados de nuestro estudio contribuyen a la comprensión de la evolución y comportamiento de la respuesta linfoproliferativa en niños con diagnóstico de neumonías tratadas de manera intrahospitalaria. ⁶

A manera de perspectiva se plantean realizar nuevos estudios idealmente multicéntricos y con mayor tamaño de muestra para determinar con mayor precisión el posible efecto del zinc sobre el estado inmunológico tanto a nivel de linfoproliferación e inclusive a nivel de producción de citocinas por parte de células mononucleares.

CONCLUSIONES

- **Se encontró una diferencia numérica con mayor respuesta linfoproliferativa en las muestras pretratamiento respecto a las postratamiento, tanto en la población en general como en el análisis por grupo de tratamiento, la cual se normaliza en la muestra postratamiento momento en el cual se ha obtenido control del proceso infeccioso.**
- **El zinc a las dosis que se administró y durante el tiempo que se administró no parece influir sobre el comportamiento de la linfoproliferación observándose el mismo patrón en el grupo placebo.**
- **Los resultados de nuestro estudio contribuyen a la comprensión de la evolución y comportamiento de la respuesta linfoproliferativa en niños con diagnóstico de neumonías tratadas de manera intrahospitalaria.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin RD. Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.
2. WHO. World health report 2005, World health organization, Geneva. 2005; <http://www.who.int/whr/2005/en/index.html>. Available at, 2009.
3. Scrimshaw S HE. Importancia del consumo del suplemento alimenticio. Proyecto expansión del Plan de comunicación para mejorar el consumo del suplemento nutricional 2004; http://www.salud.gob.mx/pagina_principal/manual_cont_sum_sup_alim/manualimportancia.htm, 2012.
4. Bonet et Monné S, et al Patología infecciosa del tracte respiratori baix. Barcelona Institute Catala de Salut, 2006. Guies de preactica clínica i material docent num11.
5. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician*. Sep 1 2004;70(5):899-908.
6. Rink L, Gabriel P. Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc*. Nov 2000;59(4):541-552.
7. Rink L, Gabriel P. Extracellular and immunological actions of zinc. *Biometals*. Sep-Dec 2001;14(3-4):367-383.
8. Osati-Ashtiani F, King LE, Fraker PJ. Variance in the resistance of murine early bone marrow B cells to a deficiency in zinc. *Immunology*. May 1998;94(1):94-100.
9. Fraker PJ, Osati-Ashtiani F, Wagner MA, King LE. Possible roles for glucocorticoids and apoptosis in the suppression of lymphopoiesis during zinc deficiency: a review. *J Am Coll Nutr*. Feb 1995;14(1):11-17.
10. Coto JA, Hadden EM, Sauro M, Zorn N, Hadden JW. Interleukin 1 regulates secretion of zinc-thymulin by human thymic epithelial cells and its action on T-lymphocyte proliferation and nuclear protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Aug 15 1992;89(16):7752-7756.

11. Safieh-Garabedian B, Ahmed K, Khamashta MA, Taub NA, Hughes GR. Thymulin modulates cytokine release by peripheral blood mononuclear cells: a comparison between healthy volunteers and patients with systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol.* 1993;101(2):126-131.
12. Bach J. The multi-faceted zinc dependency of the immune system. *Immunol today.* 1981;4:225-227.
13. Bach J. Thymulin (FTS-Zn). *Clin Immunol Allerg.* 1983;3:133-150.
14. Rink L, Gabriel P. Extracellular and immunological actions of zinc. *Biometals.* Sep-Dec 2001;14(3-4):367-383.
15. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* Nov 2009;12(6):646-652.
16. Mda S, van Raaij JM, de Villiers FP, MacIntyre UE, Kok FJ. Short-term micronutrient supplementation reduces the duration of pneumonia and diarrheal episodes in HIV-infected children. *J Nutr.* May 2010;140(5):969-974.
17. Srinivasan MG, Ndeezi G, Mboijana CK, et al. Zinc adjunct therapy reduces case fatality in severe childhood pneumonia: a randomized double blind placebo-controlled trial. *BMC Med.* 2012;10:14.
18. Schlesinger L, Arevalo M, Arredondo S, Diaz M, Lonnerdal B, Stekel A. Effect of a zinc-fortified formula on immunocompetence and growth of malnourished infants. *Am J Clin Nutr.* Sep 1992;56(3):491-498.
- 19.- Rink L, Gabriel P. Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc.* Nov 2000;59(4):541-552