



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ENSAYO CLINICO PARA EVALUAR EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACION DE ZINC
EN NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA. REPORTE DEL ESTADO BASAL

T E S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA

P R E S E N T A

DRA. GISSELLE MEMBREÑO ORTIZ

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DRA. BEATRIZ GONZÁLEZ ORTIZ.
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA

INVESTIGADOR ASOCIADO: DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASÍS KEEVER
INVESTIGADOR UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

MEXICO D.F. 2016



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.

INDICE

Resumen	3
Introducción.....	4
Antecedentes.....	5
Justificación	16
Pregunta de investigación.....	17
Objetivo general.....	18
Hipótesis.....	19
Sujetos, material y métodos.....	20
Variables de estudio.....	22
Descripción general del estudio.....	23
Análisis estadístico.....	28
Resultados.....	31
Discusión.....	35
Conclusiones.....	38
Cronograma de actividades.....	39
Bibliografía.....	40
Anexos.....	42

RESUMEN

Título: Ensayo clínico para evaluar el efecto de la suplementación de zinc en niños con fibrosis quística.

Autores: Gisselle Membreño Ortiz¹, Beatriz González Ortiz², Miguel A. Villasís Keever³.

Adscripción: ¹Residente de la especialidad de Gastroenterología, y Nutrición Pediátrica, ²Servicio de Gastroenterología Pediátrica. ³Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS.

Objetivos. Evaluar el efecto de suplementar con sulfato de Zn, a dosis de 5 mg/kg/día (hasta un máximo de 150 mg/día), durante 6 meses, en el estado nutricional, función pulmonar, exacerbación de enfermedad respiratoria, y el número, de días de hospitalización, días de antibióticos en niños con fibrosis quística (FQ) atendidos en el servicio de Gastroenterología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Pacientes, material y métodos. Ensayo clínico, cuasi experimental (antes y después), donde se comparará el estado nutricional, función pulmonar, exacerbación respiratoria, número y días de hospitalización y días de antibióticos relacionados con exacerbación pulmonar en niños con FQ antes y después de 6 meses de suplementación con Zn. Se seleccionaron de los pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de Gastroenterología Pediátrica. A los que cumplieron con los criterios de selección, se solicitó el consentimiento informado a sus padres/paciente. Se realizó medición de niveles séricos de Zn al inicio y al final del estudio. Para evaluar el estado nutricional, se utilizó P/E, T/E, IMC, pliegue tricípital, perímetro braquial, se les interrogó si presentaron exacerbación pulmonar, si ameritó hospitalización, estancia hospitalaria y antibióticos. La función pulmonar se evaluó mediante VEF1. El seguimiento será con citas cada mes para evaluar dichas variables, adherencia al tratamiento, y efectos adversos al Zn. En caso de presentarse, se suspenderá la administración de Zn.

Resultados. Se presentan los datos preliminares del estado basal de 23 pacientes que corresponden a la primera fase del ensayo clínico, es decir, antes del inicio de la suplementación con Zn. Se encontró una mediana de Zn sérico de 93.5 µg/dl. Mediana Z P/E -2.03, 52.2% de los pacientes tenían peso bajo. 39.1% presentaron talla baja. Z IMC: -1.33, 30.4% de los pacientes emaciados. Depleción de RMM en el 69.5% y de RMG en el 47.7%. El 60 % de los pacientes presentaron exacerbación pulmonar, 33% requirieron hospitalización, con una mediana de días de antibióticos de 21. La mediana del VEF1 fue de 73%, y el 90% presentó obstrucción pulmonar. Los pacientes con deficiencia basal de zinc, también tuvieron afección pulmonar más severa y mayor desnutrición

Conclusiones. **1.** El 13% de niños con FQ, tienen deficiencia de Zn sérico. **2.** Alrededor de la mitad de los pacientes con FQ tienen algún grado de desnutrición. **3.** Aproximadamente el 90% tienen algún grado de obstrucción pulmonar y el 60% cursa con exacerbaciones pulmonares en un periodo de 6 meses. **Recomendamos.** Continuar con el ensayo clínico y poder dar respuesta a nuestras hipótesis propuestas, con el fin de evaluar la efectividad del Zn en este grupo de niños.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación genética que afecta la proteína que codifica la activación del AMP cíclico de los canales del cloro. Es una enfermedad sistémica que afecta diversos órganos particularmente el tracto respiratorio y gastrointestinal. Con una frecuencia de 1 por 2000 – 3000 casos de nacidos vivos, se caracteriza por obstrucción e infección de la vía aérea e insuficiencia pancreática, en la forma clásica de la enfermedad. (1)

Con la progresión de la enfermedad, desarrollan bronquitis crónica y disnea, con falla en la ganancia de peso, originando una disminución en el índice de masa corporal (IMC). Los pacientes requieren hospitalizaciones frecuentes debido a las infecciones de vías respiratorias y deterioro de la función pulmonar. Aproximadamente 90% de los pacientes mueren por falla respiratoria. (1,2,3,4)

El volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) es el parámetro que se utiliza de forma rutinaria para monitorizar la tasa de progresión de la enfermedad pulmonar en sujetos con FQ, necesidad de intervenciones adicionales y la eficacia de tales intervenciones. Por otro lado, debido a la insuficiencia pancreática hay malabsorción de ácidos grasos esenciales, vitaminas liposolubles y varios elementos traza, incluyendo el zinc (Zn), en pacientes con fibrosis quística. (3,4,6)

El Zn es un metal intrínseco, cofactor importante para más de 70 sistemas de enzimas, incluyendo la anhidrasa carbónica, fosfatasa alcalina (ALP), deshidrogenasas, y carboxipeptidasas. También es un importante elemento en el sistema inmune y en consecuencia en la respuesta a diversos patógenos. (10,11,13,)

En las pruebas de tamizaje realizadas a recién nacidos han sido reportadas bajas concentraciones de Zn en plasma en aproximadamente 30% de los lactantes con FQ. La deficiencia de Zn puede causar retraso del crecimiento, hipogonadismo primario, enfermedad de la piel, deterioro en el gusto y el olfato, así como en la inmunidad, susceptibilidad a las infecciones, que puede aumentar el número de ingresos hospitalarios en pacientes afectados. (12,13)

Se ha sugerido que la suplementación de zinc puede prevenir el desarrollo de estas complicaciones, en pacientes con FQ y podría modificar favorablemente la evolución de

la enfermedad. Sin embargo en algunos estudios en donde han medido las concentraciones de Zn en plasma para reflejar su estado en la FQ ha producido resultados contradictorios ya que no todos los pacientes con FQ parecen presentar niveles bajos y aún en pacientes con valores séricos de zinc normales, su aporte ha modificado su evolución al disminuir el número de hospitalizaciones, mejorar el IMC, así como mejorar las pruebas de función pulmonar. Además hay otros estudios en donde la terapia de suplementación oral con Zn no ha sido concluyente. A partir de esto nace la idea de valorar la respuesta al aporte de Zn, en los pacientes con FQ que acuden a nuestro hospital. (5,9,10,13,15,17)

ANTECEDENTES

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más prevalente en todo el mundo. Una de cada 25 personas en la raza caucásica es portadora del gen heterocigoto sano. Su incidencia se estima aproximadamente en uno por cada 4.500 recién nacidos vivos. La FQ se origina por la mutación del gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica una proteína de 1.480 aminoácidos, la proteína reguladora de la conducción de iones en las membranas (CFTR), ésta regula el transporte del cloro y bicarbonato en la superficie del epitelio, por lo que su alteración produce disminución del transporte de cloruro y aumento de la reabsorción de sodio y agua, dando lugar a la formación de secreciones espesas que impiden el correcto funcionamiento de los órganos afectados(1).

Las manifestaciones más comunes de la enfermedad son alteraciones en la función pulmonar y del sistema digestivo. Debido a la alteración de los mecanismos de aclaramiento mucociliar en la superficie de las células pulmonares, estos pacientes tienen predisposición a la formación constante de tapones de moco y, a su vez, a infecciones crónicas por patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* y otros gérmenes. Así mismo se produce una intensa respuesta inflamatoria de la vía aérea con persistencia de neutrófilos, elevación de interleucina (IL) 8 y elastasa de neutrófilos. Las vías aéreas se dilatan y se forman bronquiectasias, secundario a la proteólisis y condrólisis del tejido de soporte de la vía aérea. En etapas posteriores, el parénquima

pulmonar se ve afectado por la atelectasia, neumonía, e invasión amplia de las vías respiratorias. (2, 3, 4, 6)

La Fundación de Fibrosis Quística en Estados Unidos ha establecido guías de práctica clínica, para el seguimiento de estos pacientes en centros de cuidados para FQ, destaca el seguimiento trimestral del estado de nutrición, educación del paciente y la familia, así como la intervención temprana para frenar la progresión de la enfermedad. Evaluaciones de rutina son fundamentales para la valoración del estado de la función pulmonar, estos incluyen exámenes radiológicos, pruebas de función pulmonar, y cultivos microbiológicos de las secreciones de las vías respiratorias. (27)

La medida principal para la evaluación del estado pulmonar en individuos con FQ mayores de 5 años de edad es la prueba de función pulmonar con espirometría (VEF1) o pletismografía. Documenta estabilidad o progresión de obstrucción de la vía aérea y atrapamiento aéreo. La mayoría de los niños son capaces de realizar maniobras espirométricas repetibles según las Guías de la Sociedad Torácica Americana a partir de 5 a 6 años. (27)

Usualmente los pacientes son hospitalizados constantemente debido a infecciones activas de la vía aérea para tratamiento efectivo. Aproximadamente 90% de los pacientes mueren por falla respiratoria como resultado de infecciones bacterianas crónicas. El objetivo del tratamiento de la enfermedad pulmonar en FQ es reducir la obstrucción de la vía aérea, tratar las infecciones recurrentes con antibióticos orales, inhalados o intravenosos, mejorar el aclaramiento de la vía aérea y mantener un estado nutricional óptimo. (6)

Aproximadamente 85% de los pacientes con FQ también experimentan complicaciones gastrointestinales, ya que ésta afecta potencialmente todos los órganos abdominales con función secretora como es el páncreas, intestino y en menor frecuencia el hígado. (2)

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) está presente en aproximadamente el 85 – 90% en niños con FQ, dependiendo de la mutación asociada. La inadecuada producción de enzimas pancreáticas conduce a maldigestión y malabsorción de grasas y proteínas, excretándose hasta el 80% de lo ingerido. Se manifiesta con evacuaciones abundantes, fétidas, grasosas (esteatorreicas). Además suelen aparecer deficiencias de vitaminas

liposolubles, prolapso rectal, etc, que contribuyen a la malnutrición y consecuentemente a la falla del crecimiento. (2,5,9)

En cuanto a la desnutrición en FQ, su génesis está motivada por un desbalance entre el consumo energético y el gasto calórico, determinado por 3 factores: aumento en los requerimientos (gasto energético basal aumentado), descenso en la ingesta (por las complicaciones frecuentes que causan anorexia) y aumento de las pérdidas por alteración del pH intestinal, secreción de sales biliares y malabsorción (por falta de adherencia al tratamiento o persistencia de la misma a pesar de que reciban las cantidades adecuadas de suplementos enzimáticos). Todo esto conduce a déficit de energía y consecuentemente pérdida de peso, lo que a su vez provoca alteración de músculos respiratorios, del parénquima pulmonar y disfunción inmune que acentúa el deterioro de la función pulmonar. (9)

Importancia del zinc

El zinc es un micronutriente esencial para la salud humana. Tiene funciones estructurales y bioquímicas, actúa como cofactor activador de más de 70 sistemas enzimáticos importantes incluyendo la anhidrasa carbónica, la fosfatasa alcalina, deshidrogenasa y carboxipeptidasas (1,2). El Zn también tiene una potente actividad anti-oxidante en varios sistemas de órganos, incluyendo los pulmones, además tiene un papel en la síntesis y degradación del ADN y ARN, síntesis de proteínas, inmunidad celular, crecimiento y diferenciación celular y expresión de genes. (7,10, 11, 12)

Este es un elemento importante en el sistema inmune y en la respuesta a los patógenos, ya que influye en la respuesta linfocitaria a mitógenos y citocinas, sirve como cofactor para la hormona tímica y timulina y también está involucrado en las señales en leucocitos. (10, 11,12)

El Grupo Internacional Consultivo de Zinc del Instituto de Medicina de los EUA y de la OMS, recomiendan una ración dietética recomendada (RDA) de 3 mg de Zinc/día en niños sanos de 1-3 años de edad. Otros expertos recomiendan niveles más altos de ingesta de Zn, entre 7 y 23 mg/día. (13).

Comparado con otros metales, con propiedades químicas similares, el Zn es relativamente inocuo. Solamente exposición a altas dosis tiene efectos tóxicos:

hipocupremia, anemia, leucopenia, neutropenia, arritmia. Según la base de datos Toxnet de la U.S. National Library of Medicine, la LD50 oral para el Zn es arriba de 3 g/kg de peso corporal. Es más común el riesgo de deficiencia de Zn en la salud humana que la intoxicación por el mismo. (13)

Las presentaciones para la administración pueden ser como gluconato o sulfato de Zn. Este último contiene 23% de Zn elemental; así, 220 mg de sulfato de Zn equivalen a 50 mg de Zn elemental. No existen datos de efectos adversos del Zn a partir de la ingestión de alimentos; sin embargo la ingestión excesiva a partir de suplementos puede producir efectos negativos en la salud, tales como dolor epigástrico, náuseas, vómito, diarrea, pérdida de apetito y dolor de cabeza. Se ha calculado que una dosis aproximada de 1 a 2 gramos de sulfato de Zn (entre 225 y 450 mg de Zn elemental) podría ser tóxica; sin embargo, se han informado síntomas gastrointestinales con dosis superiores de 150 mg/día de sulfato de Zn o disminución de la respuesta inmune y en la concentración de colesterol HDL con una dosis mayor de 300 mg/día de sulfato de Zn durante 6 semanas. (14)

La deficiencia de Zn es causada generalmente por una ingesta o absorción inadecuada, incremento en la excreción o aumento en las necesidades diarias. (8, 9, 10,11)

De manera interesante es necesario describir que el Zn ha sido empleado como terapia coadyuvante en el tratamiento de diversas enfermedades, independientemente de los niveles del mismo. Se han realizado múltiples intervenciones en niños de comunidades con bajo ingreso socioeconómicos, y se ha observado que la suplementación con zinc disminuye la tasa de morbilidad en infecciones comunes como la diarrea, neumonía, así como en las tasas de mortalidad. (11, 12, 15)

Jiménez-Moran E, en 2013, en una revisión sistemática sobre el efecto del Zn sobre el crecimiento lineal en menores de 5 años de Latinoamérica, (15) se menciona que en el 2011 Imdad y Bhutta, analizaron 26 estudios. Concluyeron que la suplementación con Zn en dosis de 10 mg/día durante 24 semanas influyó positivamente sobre el crecimiento (0.37 ± 0.25 cm), en niños menores de 5 años de edad, al ser comparados con los controles. Esta misma revisión menciona que Brown y cols., realizaron 2 meta-análisis

en el 2002 y en el 2009, en adolescentes pre-puberales, se concluyó que la suplementación con Zn tenía un efecto significativo sobre el crecimiento. (15)

Específicamente en FQ, Easley y cols. en 1998, publicaron un estudio llamado efectos de las enzimas pancreáticas en la absorción de Zn, en el departamento de Gastroenterología Pediátrica, Universidad de Colorado, EUA. El propósito de este estudio fue evaluar si la malabsorción de grasa deteriora la absorción de Zn de la dieta, por lo que no dar terapia con enzimas pancreáticas en pacientes con FQ e insuficiencia pancreática exocrina tendría un efecto negativo en la absorción de Zn. La fracción de absorción de Zn exógeno en la dieta fue medida con la administración de 2 isótopos estables marcados de Zn extrínseco por 2 días consecutivos y mediante la determinación de su excreción fecal acumulada. En 1 de los 2 días la terapia normal de reemplazo de enzimas pancreáticas no fue administrada. Fueron 8 sujetos (4 niños y 4 niñas), en edades entre 7 y 17 años de edad. Los isótopos estables marcados, ^{70}Zn y ^{67}Zn , fueron administrados oralmente en dosis divididas en días consecutivos con las comidas. Todas las muestras fecales fueron recolectadas, cuantificadas por 10 días y analizadas individualmente para obtener el total de Zn y de isótopos usando espectrometría. La fracción de absorción del Zn fue calculada de la excreción fecal no absorbida marcada. Los resultados de este estudio indicaron que la fracción de absorción del Zn está deteriorada en pacientes con FQ e insuficiencia pancreática, la cual mejora con el uso de enzimas pancreáticas exocrinas de reemplazo. Estos resultados sugieren que los suplementos de Zn se deben considerar en los casos que siguen teniendo excreción excesiva de grasa en las heces, a pesar del reemplazo de enzimas pancreáticas exocrinas así como en aquéllos con función pancreática deficiente que tienen retraso en el crecimiento (16).

Krebs y cols. en el año 2000, publicaron un estudio sobre anomalías en la homeostasis del Zn en lactantes mayores con FQ. Fue realizado en el Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina de la Universidad de Colorado, EUA. El objetivo fue examinar la absorción y excreción fecal, de la fracción endógena de Zn en función del tipo de alimentación y grado de malabsorción, a través de la aplicación de la metodología de isótopos estables de Zn. A los lactantes con FQ que fueron identificados por tamizaje neonatal se les administró isótopos estables de Zn oral e intravenoso, el cual se combinó

con las colecciones metabólicas tradicionales para la medición de la ingesta de Zn de la dieta, la fracción de absorción del Zn exógeno de la dieta y la excreción fecal de Zn endógeno. La absorción neta de Zn fue calculada. La fracción de absorción fue significativamente mayor en los niños con lactancia materna (0.40 ± 0.21) en comparación con el grupo alimentado con fórmula (0.13 ± 0.06) ($p = 0.01$), pero con una ingesta dietética significativamente mayor de Zn en el grupo alimentado con fórmula, la absorción total de Zn fue mayor para los que recibieron fórmula ($p = 0.01$). (17)

En el año 2006, Maqbool y cols. investigaron el estado del zinc plasmático y su relación con el crecimiento y el estado pulmonar en niños preadolescentes con FQ e insuficiencia pancreática. Fue un estudio transversal en niños entre 8 – 11 años de 13 Centros de FQ en EUA. La evaluación incluyó el estado clínico, función pulmonar (espirometría), alimentación (récord medido por 7 días), e ingesta de suplementos de Zn, fosfatasa alcalina y albúmina sérica, así como el coeficiente de absorción de grasa (recolección de grasa fecal de 72 hrs). También se realizó antropometría: peso, talla, IMC z score, y la medición de Zn en plasma. Los sujetos fueron categorizados por niveles de zinc en plasma como normal ($9.2 - 15.3 \mu\text{mol/L}$) y rango alto ($> 15.3 \mu\text{mol/L}$). De los 62 niños (32 masculinos) la media de Zn en plasma fue $16.8 \pm 3.1 \mu\text{mol/L}$; 65% de los sujetos tuvo niveles por arriba del rango de referencia. Ninguno tuvo niveles bajos de Zn. La mediana de la ingesta total diaria de Zn fue 279% sobre la recomendación dietética permitida. El estado de crecimiento fue subóptimo, mientras que el VEF1 fue $92 \pm 13\%$. El Zn en plasma no correlacionó con el crecimiento, estado pulmonar o fosfatasa alcalina, pero sí con la albúmina sérica ($r = 0.25$, $P < 0.05$), y fue correlacionado inversamente con el coeficiente de absorción de grasa ($p = 0.02$). (18)

Por su parte, Damphousse y cols. publicaron en el 2013 un estudio retrospectivo en pacientes adultos con FQ atendidos en un centro hospitalario de la Universidad de Montreal, en los que se les fue medido el Zn en plasma y se evaluó su relación con los resultados clínicos. Fueron incluidos 304 pacientes con FQ. Se recolectaron datos demográficos (edad, género), características clínicas (genotipo, IMC, insuficiencia pancreática, función pulmonar), parámetros bioquímicos (Zn, albúmina, proteínas totales, glucosa, hemoglobina glicosilada (HbA1c), fructosamina, PCR, retinol, transferrina, 25 hidroxivitamina D, alfatocoferol y el INR, así como condiciones comórbidas: diabetes,

huesos, riñón o enfermedad renal, y exacerbación de asma). Se consideró el valor de corte para la deficiencia de Zn de $9.2 \mu\text{mol} / \text{L}$ y se compararon los individuos debajo y por encima o igual a este valor. Los pacientes mostraron un buen estado nutricional (media de IMC \pm DE: $22.7 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$) y enfermedad pulmonar moderada (FEV1 $66.3 \pm 22.2\%$ del predicho, media \pm desviación estándar). Se encontró baja concentración de Zn en plasma en 68 pacientes (22,4%). En comparación con los pacientes con Zn normal, las personas con Zn bajo tenían significativamente menor capacidad vital forzada ($75.1\% \pm 17.4$ vs $84.0\% \pm 19.2$) y volumen espiratorio forzado ($58.9\% \pm 20.5$ vs $68.3\% \pm 22.2$). (19)

Mientras que en el año 2014 Yadav y cols. realizaron un estudio de casos y controles en el departamento de Pediatría de un hospital de la India de enero a diciembre del año 2010: Evaluación del perfil de micronutrientes en niños del norte de la India con FQ. Se obtuvo consentimiento informado de los padres, previa aprobación por un comité de ética e investigación. Los pacientes con FQ con edades entre 3 meses y 12 años, atendidos en Neumología Pediátrica, diagnosticados en base a criterios consensuados fueron considerados como casos ($n = 27$), quienes se compararon con un grupo de niños pareados por edad y sexo ($n = 27$). Se incluyeron casos estables de FQ ($n = 21$) así como con exacerbación pulmonar ($n=6$). Para la estimación de las vitaminas y elementos trazas plasmáticos se recolectaron muestras en sangre. Se determinaron niveles séricos de vitamina A, D y E, así como de cobre, Zn y hierro. Además, se recolectaron muestras de heces para determinar la concentración de grasas. Concluyeron que la deficiencia de la vitamina A, D, E, hierro, cobre y Zn fueron altamente prevalente en FQ, más agravados en pacientes con exacerbaciones, por lo cual recomiendan que estos pacientes sean regularmente monitorizados para estos micronutrientes y otorgar suplementación en caso de deficiencia. (20)

Estudios observacionales sobre el uso de zinc en fibrosis quística

En virtud de los beneficios que tiene el Zn, en varios estudios observacionales se ha evaluado su utilización en pacientes con FQ. El primero fue publicado por Van Biervliet y cols. en el año 2006, quienes llevaron a cabo un estudio prospectivo de todos los nuevos pacientes con FQ diagnosticados entre 1998-2003 en el Centro de Fibrosis Quística y el

departamento de Pediatría, Metabolismo y Nutrición Az St-Jan, Bruges Bélgica; el objetivo fue comparar todos los nuevos diagnósticos de pacientes con FQ con un grupo control correspondiente al mismo grupo de edad y que se encontraba en otro lugar. Se les tomó 0.5 ml de suero para la determinación de Zn con una segunda muestra tomada un año después del diagnóstico para su comparación con el control previo y estos resultados fueron comparados con la correspondiente cohorte de edad de valores normales publicados previamente. Treinta y dos pacientes con FQ tenían una mediana de 1.21 años de edad. La mediana de la concentración de Zn al diagnóstico fue de 10.7 $\mu\text{mol/L}$ con incremento significativo 1 año más tarde (mediana de 12.1 $\mu\text{mol/L}$). Trece pacientes (40%) presentaron concentraciones inferiores de Zn de 10.4 $\mu\text{mol/L}$ en el momento del diagnóstico vs 12.5% después de 1 año de tratamiento. Con respecto a los controles sanos de la misma edad no se encontró diferencia significativa en el momento del diagnóstico o 1 año más tarde. Aunque se demostró que la esteatorrea causa la pérdida Zn, la concentración de Zn en suero en pacientes con FQ no fue significativamente diferente de los controles sanos. Sin embargo se recomienda la administración de suplementos de Zn en la persistencia de la esteatorrea y pobre ganancia de peso. La respuesta clínica a este tratamiento sigue siendo el mejor método de evaluación del estado del Zn. (21)

En el 2008 Van Bierliet S y cols. en un estudio retrospectivo evaluaron el efecto por un año de la suplementación de zinc en la evolución de la FQ. El estudio incluyó 98 pacientes atendidos en un Hospital Pediátrico en Bélgica, quienes fueron observados cada 3 meses. La función pulmonar fue medida desde los 6 años. Se realizó un análisis retrospectivo de la evolución clínica en un subgrupo de pacientes con FQ con Zn sérico bajo, antes y después de 1 año de suplementación. Estos datos fueron comparados con el resto de pacientes con FQ con niveles de Zn normal y no suplementados. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar para FQ durante 1 año antes de iniciar la suplementación con Zn. La cohorte suplementada recibió una dosis diaria de 5 mg sulfato de Zn/kg/día, a una dosis máxima de 150 mg/día). Se recolectó información sobre peso, talla, ingesta de energía, terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas, número de infecciones que necesitaron tratamiento con antibióticos y función pulmonar. Algunos parámetros bioquímicos fueron registrados antes y después de 1 año de suplementación

de Zn. Encontraron efectos positivos en la ingesta energética y el estado nutricional, disminución en las infecciones pulmonares y detención del deterioro de la función pulmonar durante la suplementación con Zn por 1 año en pacientes con FQ afectados severamente que presentaban niveles de Zn sérico bajo. El número de infecciones disminuyó de 3 a 2 ($p=0.02$), la ingesta de energía mejoró de 92.3 a 117.0 ($p=0.02$), la concentración de Zn sérico incrementó significativamente de 63.5 a 95.5 $\mu\text{g/dl}$ ($p=0.003$), sin embargo el VEF1 incrementó de 72.0 a 76.5% ($p=0.02$). En el grupo control con FQ el número de infecciones, la ingesta de energía y el estado nutricional se mantuvo estable, pero la función pulmonar disminuyó significativamente VEF1 de 2.0%. Este estudio mostró los efectos benéficos de la suplementación de Zn, en pacientes con fibrosis quística y deficiencia del mismo. Los autores no reportan efectos adversos al uso del sulfato de Zn. (22)

En 2013, Braga y Almgren realizaron una revisión sobre terapias complementarias en FQ: suplementos nutricionales y productos herbarios. Este artículo ofrece una revisión de las terapias complementarias más comunes en fibrosis quística tales como vitamina A, vitamina C, vitamina E, Zinc, ácidos grasos omega 3, ácido docosahexaenoico (DHA), ajo, ginseng y cúrcuma. Determinaron que el 75% de los pacientes con FQ usaron terapias complementarias y alternativas de la medicina en adición a su tratamiento regular. La revisión incluyó un estudio pequeño en el 2007, en donde exploraron el uso de suplementos de Zn en 25 pacientes con FQ. Los resultados mostraron una reducción en el porcentaje de días de uso de antibiótico oral en pacientes que recibieron 30 mg/día de suplementación y que mostraron niveles inadecuados de Zn antes del estudio. Los investigadores no reportan efectos colaterales al Zn. (23)

También en 2013, O'Brien y col. publicaron los resultados de una encuesta sobre prácticas de nutrición en pacientes con FQ en la Universidad de Arkansas para las ciencias médicas; el objetivo de este estudio fue describir las prácticas actuales de nutrición de dietistas que trabajan con pacientes con FQ. Se realizó un cuestionario de 25 ítems para identificar recomendaciones específicas de nutrición y manejo de FQ. Las preguntas fueron de selección múltiples, si/no y respuestas libres; las áreas encuestadas fueron: cuidados de nutrición para lactantes, terapia reemplazo con enzimas pancreáticas (PERT), suplementos de vitaminas y salud ósea, y prácticas

misceláneas; estas últimas fueron aplicadas tanto en niños como en adultos. Fueron 76 encuestados con una tasa de respuesta del 21% en base a un total de 361 de dietistas de EUA, Canadá, Australia y el Reino Unido. Los encuestados fueron de diversos tipos de centros para atención de los pacientes con FQ, incluyendo 42.1% de pediatría, 18,4 % de adultos y el 39.5 % centros de atención tanto de pacientes adultos como pediátricos. Dentro de los hallazgos que reporta este estudio más del 90% de los encuestados no utilizan rutinariamente suplementos con Zn en los pacientes con FQ. (24)

Ensayos clínicos controlados con zinc en pacientes con fibrosis quística

Hasta la fecha, solo se han publicado 2 ensayos clínicos. El primero fue publicado en 2008. Abdulhamid y cols. realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo en un hospital pediátrico de Michigan, para investigar el efecto de suplementar 30 mg diario por 1 año de Zn elemental sobre la tasa de infecciones del tracto respiratorio, uso de antibióticos y citocinas en plasma. Se evaluaron 26 niños con FQ de 7 a 18 años de edad, que tenían enfermedad pulmonar leve – moderada. Fueron asignados al azar en 2 grupos: Grupo A (n = 13), recibió dosis diaria de 30 mg de Zn elemental como gluconato de Zn (15 mg/cápsula), Grupo B (n = 13) recibieron placebo por 12 meses consecutivos. Tanto a los pacientes del grupo A como del B se les dio seguimiento cada 3 meses. Es importante señalar que la administración de Zn fue a todos los pacientes, independientemente de los valores de Zn sérico al inicio del estudio. Se consideró Zn + (sujetos con Zn en plasma $\geq 90 \mu\text{g/dl}$) y Zn – (Zn $\leq 89 \mu\text{g/dl}$). En el análisis estadístico se compararon los datos de referencia con Zn adecuado y no adecuado, así como uso de Zn y placebo en los sujetos con FQ. El número de días de antibióticos orales fue menor en pacientes tratados con Zn comparados con placebo ($p=0.05$). Sin embargo, comparado con placebo el efecto del Zn fue mayor en pacientes que mostraron bajo Zn plasmático basal, ya que redujo de 47.5 a 20.5/días ($p=0.02$) que aquellos que tenían niveles en plasma idéntico a los sujetos normales ($p=0.55$). Concluyeron que la ingesta de Zn redujo el número de días de antibióticos orales usados para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio en niños con FQ. No se identificaron efectos adversos al Zn en ninguno de los pacientes estudiados. (25)

El segundo se publicó recientemente y fue realizado en Teherán, Irán, en 2014. Se trata de un estudio sobre el efecto de la suplementación de Zn en el IMC, función pulmonar y el número de hospitalizaciones en niños con FQ. Se incluyeron 30 niños con FQ, mayores de 4 años de edad. Todos los pacientes iniciaron protocolo de tratamiento con enzimas pancreáticas, suplementos de vitaminas A, D y E. Después se obtuvieron consentimientos informados, muestras de sangre y medición de niveles séricos de Zn, fosfatasa alcalina y albúmina. Las variables clínicas incluyeron sexo, edad, historia del uso de Zn, peso, talla, IMC, número de hospitalizaciones previas y pruebas de función pulmonar. Fue administrado por 6 meses, Zn elemental a dosis de 2 mg/kg/día, a todos los participantes sin tomar en cuenta el nivel sérico del mismo al inicio del tratamiento. Después de este período se les tomó otra muestra de sangre para evaluar algunos factores en comparación con la primera muestra tomada, así como un nuevo VEF1. Se compararon todas las variables antes y después de la suplementación del Zn, entre hombres y mujeres, con test de función pulmonar normal y anormal, así como en pacientes menores y mayores de 10 años de edad. Concluyeron que la suplementación de Zn puede aumentar el IMC en los pacientes con FQ, sobre todo en aquellos con función pulmonar normal, al igual que puede reducir el número de las hospitalizaciones, pero estas también pueden verse influidas por otros factores. En este estudio no reportan efectos adversos relacionados con el Zn. (26)

JUSTIFICACIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad que produce principalmente afectación pulmonar por las infecciones bacterianas recurrentes, lo cual conduce hacia la necesidad de ingresos hospitalario en forma recurrente, y aproximadamente el 90% de los pacientes mueren por falla respiratoria. Además, en estos pacientes la insuficiencia pancreática provoca malabsorción que predispone a estos individuos al desarrollo de deficiencias de vitaminas liposolubles y alteración en la homeostasis de elementos trazas tales como el Zn; estas deficiencias nutricionales también provocan alteración del estado nutricional y agravan aún más el daño pulmonar. (1,2)

Desde hace algunos años se ha propuesto la suplementación de Zn en pacientes con fibrosis quística, para mejorar el estado nutricional, disminuir la morbilidad, y mejorar la calidad de vida, justificado por el hecho de que tienen mayor riesgo de deficiencia, asociados a la malabsorción intestinal. Sin embargo, después de realizar una búsqueda de la evidencia, se observó que sigue siendo controversial la suplementación de Zn, por lo que aún no es una práctica rutinaria, ni tampoco es una recomendación en las guías de tratamiento para esta enfermedad. (27, 28)

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es el efecto en niños con FQ de la suplementación con sulfato de Zn durante 6 meses, a dosis de 5 mg/kg/día (equivalente a 1.14 mg/kg/día de Zn elemental), hasta un máximo de 150 mg/día sobre el estado nutricional (IMC, composición corporal)?
2. ¿Cuál es el efecto en niños con FQ de la suplementación con sulfato de Zn durante 6 meses, a dosis de 5 mg/Kg/día (equivalente a 1.14 mg/kg/día de Zn elemental) hasta un máximo de 150 mg/día, sobre la función pulmonar (VEF1)?
3. ¿Cuál es el efecto en niños con FQ de la suplementación con sulfato de Zn durante 6 meses, a dosis de 5 mg/Kg/día (equivalente a 1.14 mg/kg/día de Zn elemental), hasta un máximo 150 mg/día sobre el número de hospitalizaciones, días de estancia hospitalaria y necesidad de antibióticos relacionadas a la exacerbación de la enfermedad respiratoria?

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la suplementación con sulfato de Zn durante 6 meses, a dosis de 5 mg/Kg/día (equivalente a 1.14 mg/kg/día de zinc elemental), hasta un máximo 150 mg/día sobre el estado nutricional, función pulmonar, así como en la necesidad de hospitalización y antibióticos relacionados a exacerbación de enfermedad respiratoria en niños con fibrosis quística atendidos en el servicio de Gastroenterología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos específicos:

1. Comparar el estado nutricional mediante el índice de masa corporal (IMC) y la composición corporal en niños con fibrosis quística antes y después de 6 meses de suplementación con Zn.
2. Comparar la función pulmonar a través de la medición del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1), en niños con fibrosis quística antes y después de 6 meses de suplementación con Zn.
3. Comparar el número y días de hospitalización, así como días de antibióticos por exacerbación pulmonar, en niños con fibrosis quística 6 meses previos y después de 6 meses de suplementación con Zn.

HIPÓTESIS

1. En niños con fibrosis quística suplementados con sulfato de Zn durante 6 meses, a dosis de 5 mg/Kg/día, hasta un máximo de 150 mg/día, se mejora el IMC y la composición corporal.
2. En niños con fibrosis quística suplementados con sulfato de Zn durante 6 meses, a dosis de 5 mg/Kg/día, hasta un máximo de 150 mg/día, se incrementarán los valores de VEF₁.
3. En niños con fibrosis quística suplementados con sulfato de Zn durante 6 meses, a dosis de 5 mg/Kg/día, hasta un máximo de 150 mg/día, disminuye el número de hospitalizaciones y días de estancia hospitalaria relacionadas a la exacerbación de la enfermedad respiratoria.

SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar de realización del estudio: Servicios de Gastroenterología y Neumología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. México DF.

Período de estudio: Mayo 2015 – Abril 2016.

Diseño del estudio. Ensayo clínico cuasi experimental (antes y después), donde se comparará el nivel sérico de Zn, estado nutricional, función respiratoria (VEF₁), número y días de hospitalizaciones y uso de antibiótico por exacerbación, 6 meses previo y 6 meses posterior a la suplementación con 5 mg/kg/día de sulfato de zinc (equivalente a 1.14 mg/kg/día de Zn elemental), hasta un máximo 150 mg/día en pacientes con FQ.

Universo de trabajo. Pacientes pediátricos con diagnóstico de FQ, atendidos en la consulta externa de los servicios de Gastroenterología y Neumología pediátrica.

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos mayores de 6 años y hasta 16 años de edad.
- Con diagnóstico confirmado de FQ (determinación de cloro en sudor > 60 milimoles por litro en 2 ocasiones).
- Pacientes cuyos padres acepten participar en el estudio mediante la firma de la carta de consentimiento informado.
- Pacientes mayores de 8 años se les pedirá asentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con reacción adversa conocida al zinc.
- Pacientes con exacerbación pulmonar (Anexo 1) al inicio del estudio.
- Pacientes que reciben esteroides.
- Pacientes con suplementación con Zn 15 días previos al inicio del estudio.

Criterios de eliminación:

- Pacientes quienes decidan retirarse del estudio, después de haber aceptado.
- Pacientes que no completen el estudio.
- Pacientes que desarrollen reacciones adversas al zinc.

Tamaño de muestra. No se calculó un tamaño de muestra ya que será una muestra finita de pacientes, estimando que en la actualidad existen alrededor de 50 pacientes pediátricos con FQ que acuden a consulta externa del servicio de Gastroenterología.

Muestreo: casos consecutivos. A los padres de todos los pacientes que cumplan los criterios de selección se solicitará su participación en el estudio.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable	Unidades de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Período de tiempo entre el nacimiento y la fecha de aplicación del instrumento.	Cuantitativa	Universal	Años y meses
Sexo	Condición orgánica que distingue a un hombre de una mujer.	Género que se especifique en la ficha de la escala de evaluación.	Cualitativa	Universal	Masculino/ Femenino
Procedencia	Lugar de origen de un individuo.	Estado de la República Mexicana donde reside el paciente en estudio.		Universal	Distrito Federal Morelos Chiapas, etc.
Índice de masa corporal (IMC)	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo, para determinar su estado de nutrición.	Se calcula mediante el cociente entre el peso (kg) y la estatura en metros al cuadrado (m ²) (peso/estatura ²).	Cuantitativa	Dependiente.	kg/m ² .
Valor Z, índice peso para edad (P/E)	Desviaciones estándar del índice P/E.	Desviación estándar del Peso para Edad según programa informático de CDC Growth Charts.	Cuantitativa.	Dependiente	Valor Z
Valor Z, índice talla para edad (T/E)	Desviaciones estándar del índice T /E.	Desviación estándar del Talla para Edad según programa informático de CDC Growth Charts	Cuantitativa	Dependiente	Valor Z
Valor Z IMC	Desviaciones estándar del IMC	Desviación estándar del Talla para Edad según programa informático de CDC Growth Charts	Cuantitativa	Dependiente	Valor Z
Estado de nutrición por IMC	Clasificación del estado nutricional según Índice de masa corporal..	Clasificación del estado de nutrición según IMC , según referencias de la OMS. ()	Cualitativa	Dependiente	Obesidad grave Obesidad Sobrepeso Normal Emaciado Emaciado grave.
Estado nutrición por índice peso para edad (P/E)	Clasificación del estado nutricional según peso para edad	Clasificación del estado de nutrición según peso para edad , según referencias de la OMS. ()	Cualitativa	Dependiente	Normal Peso bajo Peso bajo grave.
Estado nutrición por Índice T/E	Clasificación del estado nutricional según talla para edad	Clasificación del estado de nutrición según IMC , según referencias de la OMS. ()	Cualitativa	Dependiente	Normal Talla baja Talla baja grave.
Composición corporal	Determina el compartimiento graso y magro corporal.	Cálculo de la reserva masa grasa y masa magra mediante pliegue tricípital y perímetro braquial.	Cuantitativa	Dependiente	% grasa Masa magra y masa grasa.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable	Unidades de medición
Depleción de Reserva de Masa Magra (RMM)	Porcentaje de depleción de masa muscular	Porcentaje de depleción de RMM a través del cálculo con fórmula matemática.(33)	Cuantitativa	Dependiente.	Porcentaje
Depleción de Reserva de Masa Grasa (RMG)	Porcentaje de depleción de grasa corporal	Porcentaje de depleción de RMG. A través del cálculo con fórmula matemática.(33)	Cuantitativa	Dependiente	Porcentaje
Estado nutricional según reserva de masa magra	Valoración del estado nutricional según % estándar observado de masa magra (34)	Clasificación según porcentaje de depleción de masa magra	cualitativa	dependiente	Sin depleción Depleción leve. Depleción moderada Depleción severa
Estado nutricional según reserva de masa grasa	Valoración del estado nutricional según % estándar observado de masa grasa (34)	Clasificación según porcentaje de depleción de masa grasa	cualitativa	Dependiente	Sin depleción Depleción leve. Depleción moderada Depleción severa
Volumen Espiratorio Forzado en 1 seg. (VEF1)	Es la cantidad de aire expulsado durante el primer segundo de la espiración máxima, realizada tras una inspiración máxima.	Mide el flujo de la vía aérea central, y su disminución tiene relación directa con la gravedad de la obstrucción bronquial.	Cuantitativa	Dependiente	Porcentaje del predicho (%).
Gravedad de la obstrucción pulmonar	Grado de obstrucción de las vías respiratorias en un paciente con FQ.	Clasificación de grados de obstrucción pulmonar mediante valor del VEF1.	Cualitativa	Dependiente	Sin obstrucción Obstrucción leve Obstrucción moderada Moderadamente grave. Obstrucción grave. Obstrucción muy grave.
Número de hospitalizaciones por exacerbación pulmonar	Cantidad de veces que requirió internamiento hospitalario por una exacerbación pulmonar. (anexo 1)	Número de veces que ameritó ingreso hospitalario por exacerbación pulmonar documentada por un médico.	Cuantitativa	Dependiente	Valor numérico.
Días de estancia hospitalaria por exacerbación pulmonar	Número de días que requirió internamiento hospitalario por una exacerbación pulmonar.	Días requeridos de ingreso hospitalario para la resolución de la exacerbación pulmonar documentada por un médico en 6 meses.	Cuantitativa	Dependiente	Valor numérico.
Número de días de antibióticos por exacerbación pulmonar	Días de antibióticos que requirió para resolución de la exacerbación pulmonar.	Días de antibióticos que ameritó para resolución de la exacerbación pulmonar en 6 meses.	Cuantitativa	Dependiente	Valor numérico.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable	Unidades de medición
Niveles de zinc sérico.	Concentración en suero de zinc.	Medición de Zn en suero a través de espectrofotometría antes y después de la suplementación con Zn.	Cuantitativa	Confusión	µg/dl
Zinc deficiente	Concentración de Zinc en suero por debajo del rango de referencia.	Resultado de Zinc sérico por debajo del 50 µg/dl.	Cuantitativa	Confusión	µg/dl

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Reclutamiento. Los pacientes fueron captados por consulta externa de Gastroenterología y Neumología Pediátrica y quienes cumplieron con los criterios de selección se les ofreció participar en el estudio. No se discriminó condición física, socioeconómica, sexo o procedencia. El ingreso al estudio fue una vez que firmaron el consentimiento informado. El investigador principal Dra. Gisselle Membreño, llenó la información en la hoja de recolección de datos de cada paciente, realizó la antropometría, interrogó sobre hospitalizaciones y uso de antibióticos por exacerbación pulmonar en últimos 6 meses, tomó la muestra sanguínea para la cuantificación de los niveles de Zn en suero, luego los pacientes fueron enviados al servicio de Neumología pediátrica para realización de la prueba de función pulmonar (VEF₁), posteriormente se le entregó a la madre, receta para retiro en farmacia del Sulfato de Zn, calculado a 5 mg/kg/día, pero sin rebasar los 150 mg/día, presentación oral en sobres de polvo granulado, el cual está siendo administrado en este momento cada 12 horas, diario, y se completará durante 6 meses.

Estandarización de protocolo de manejo.

Todos los pacientes en la primera consulta se les revisó si reciben el tratamiento convencional para FQ y en caso negativo se realizó la prescripción del mismo: enzimas pancreáticas: 1000-2500 unidades de lipasa /kg/ por alimento (desayuno, comida y cena) y con los aperitivos la ½ de la dosis calculada para las comidas principales. Vitamina E

400 UI/día, vitamina D 3000-5000UI/día; vitamina A 5000-10000 UI/día; poli- vitaminas con minerales, omeprazol 1 mg/Kg/día.

Mediciones

Niveles séricos de zinc. A los pacientes se les tomará muestra sanguínea para medir niveles de Zn sérico en dos ocasiones, al inicio y al final del estudio. Se requirió la extracción de 5 ml de sangre venosa, con jeringas desechables libres de Zn, en tubos de vidrio sin anticoagulante para separar el suero; estos tubos fueron previamente lavados con ácido nítrico al 12 o 20%, enjuagados con agua ultrapura para evitar la contaminación ambiental del mismo. Las muestras fueron llevadas al laboratorio central para su procesamiento, se realizó separación del suero y conservación del mismo a -20° C. El suero fue analizado en equipo AAnalyst 400 Atomic Absorption Spectrometer (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, U.S.A.) a través del método Smith: espectrofotometría de absorción atómica con llama de flujo de aire (5 L/min) y acetileno (600 ml/min) utilizando lámpara de deuterio. Se consideró valor normal 50 - 120 µg/100 ml de Zn. (rango de referencia utilizado en el laboratorio del trabajo, clínica IMSS número 32, en donde se procesaron las muestras del inicio del estudio)

Para evaluar el estado nutricional, durante las consultas se realizó la antropometría por la Dra. Gisselle Membreño, previamente estandarizada para este fin por el Dr. Miguel Ángel Villasís Kever.

Técnica para medición del peso. Se utilizó una balanza electrónica, con capacidad de hasta 150 kg, con precisión de 0.1 kg (100 g), ya que nuestros pacientes fueron mayores de 2 años, la balanza se colocó en una superficie plana, sólida y pareja, pedimos a la madre que le quitara los zapatos y ropa, luego se ubicó de pie en el centro de la balanza con los pies ligeramente separados y sin moverse, brazos a lo largo del cuerpo para poder hacer la medición en Kg.

Técnica para medir la estatura. (Mayor de 2 años) usamos un estadiómetro (una tabla de medición de talla) montada en un ángulo recto entre el nivel del piso contra una superficie vertical recta como una pared o un pilar, colocamos al niño con los pies juntos, sin zapatos, medias o accesorios para el pelo. Los talones y pantorrillas tocando la tabla

vertical. Posicionamos la cabeza del niño de manera que una línea horizontal desde el conducto auditivo externo y el borde inferior de la órbita del ojo estuvo perpendicular a la tabla vertical. Luego se empujó la pieza móvil para la cabeza y se tomó la talla en cm.

Índice de masa corporal (IMC), que es el cociente entre peso en kg/ talla m², el cual ha demostrado mucha utilidad para valorar subnutrición en niños mayores de 5 años, utilizamos para su cálculo el programa aprobado por los CDC Stat Growth Charts.

Composición corporal. Se incluyó la determinación de la masa grasa (MG) y de la masa libre de grasa o masa magra (MM), la masa grasa se evaluó mediante la medición del pliegue tricípital (PCT, el más usado en pediatría) y el perímetro braquial (PB). Se calculó el porcentaje de reserva de masa magra (%RMM) y reserva de masa grasa (%RMG), utilizamos las siguientes fórmulas (33) :

1. $\%RMM = \frac{(0.31416 \times PCT - PB)^2}{12.5 \times 1000}$ / Percentil 50 RMM.

$$12.5 \times 1000$$

2. $\%RMG = PCT \times 100 / P50 \text{ RMG}$.

Además, para el cálculo del Percentil 50 (P50) se utilizó los valores de referencia de Frisancho y cols. (34)

El pliegue tricípital se midió en el brazo izquierdo, con un plicómetro (mm) en el punto medio entre el acromion y olécranon, en cara posterior, teniendo la precaución de no incluir el músculo en la medición. El perímetro braquial se midió en el brazo izquierdo o no dominante (punto medio) con una cinta métrica (cm).

Exacerbación pulmonar. En pacientes con fibrosis quística, no existe una definición estándar universalmente aceptada de exacerbación pulmonar, pero los consensos de expertos coinciden en un incremento en la frecuencia de signos y síntomas respiratorios, que de acuerdo la severidad de los mismos puede clasificarse en exacerbación leve, moderada o severa. (Anexo 1) (26)

Número de hospitalizaciones por exacerbación de enfermedad pulmonar. Se consideró hospitalización por exacerbación de enfermedad pulmonar a los pacientes que presentaron cambios en los signos o síntomas pulmonares, cambios en el esputo, inicio o incremento de hemoptisis, exacerbación de la tos, incremento de la disnea,

fiebre, fatiga, pérdida de peso, cambios en la radiografía de tórax como incremento del atrapamiento aéreo y/o nuevos infiltrados y que se consideró manejo intrahospitalario para su mejoría. Estos datos se obtuvieron a través del interrogatorio directo al familiar, luego fueron corroborados al revisar el expediente clínico en caso que haya sido manejado en nuestro Hospital y en el caso de los pacientes procedentes de otras provincias del país, o que fueron manejados en otros hospitales, se revisó el documento oficial del alta.

Además estos pacientes fueron referidos al servicio de Neumología pediátrica, en donde se citaron los días viernes para realizarles valoración de la función pulmonar a través de una espirometría y medición del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1), al inicio y a los 6 meses del suplemento antes mencionado.

Técnica de la espirometría forzada: espirómetro (neumotacómetro, Jaeger). Se realizó en niños > 6 años, acompañados de padre/madre, previamente que aceptaron la realización de dicho procedimiento. La espirometría fue realizada por el Dr. Juan Carlos Marín (Neumólogo pediatra).

La técnica debió cumplir 2 criterios básicos: aceptabilidad y repetibilidad.

Aceptabilidad: la maniobra tendrá un inicio súbito, se inscriba el flujo-pico y exista un descenso gradual hasta la línea de base. La duración de la espiración forzada deberá de ser al menos de 6 segundos, deberá alcanzar una meseta (variaciones de < 25 mL en el volumen espirado) al menos de un segundo y no deberá de haber artefactos tales como esfuerzo variable, tos, cierre glótico, entre otros. La aceptabilidad de la maniobra se documentará en la curva flujo-volumen (permitirá evaluar principalmente el inicio de la maniobra) y la curva volumen-tiempo (evaluará especialmente el final de la maniobra). Una vez obtenidos los tres esfuerzos aceptables (hasta un máximo de 15 esfuerzos).

La repetibilidad (la diferencia entre los valores de las dos mayores CVF y entre los dos valores mayores de VEF1, aunque provengan de maniobras diferentes) no debe de ser en condiciones ideales, mayor a 150 mL o a 100 mL cuando la CVF sea menor de 1 L. Se aceptará que la repetibilidad pueda ser hasta un máximo de 200 mL. Se verificará que exista la información suficiente para evaluar la calidad de la misma: nombre del paciente, datos generales (edad, género, peso y estatura), origen de los valores de

referencia, los valores (CVF, VEF1, VEF1/CVF) de tres maniobras aceptables y las tres gráficas de volumen-tiempo y flujo-volumen.

Se considerará patrón funcional normal si FEV1 \geq 80% y el VEF1/CVF $>$ 70%, Obstrutivo si el VEF1/CVF $<$ 70%. Si se encuentra patrón obstructivo se graduará de acuerdo a la gravedad del mismo, expresado como porcentaje del esperado: en leve (70-100%), moderada (60-69%), moderadamente grave (50-59%), grave (35-49%), muy grave ($<$ 35%).

Evaluaciones y seguimiento. Todos los pacientes incluidos en el presente estudio han sido citados a consulta externa cada mes, donde se les actualiza la hoja de recolección de datos.

Cada mes:

1. Peso, talla, IMC, pliegue tricipital, perímetro braquial.
2. Si ha requerido hospitalización por exacerbación pulmonar y en caso positivo por cuantos días, así como número de días de antibióticos requeridos.
3. Se evalúa apego al tratamiento. Se solicita a la madre/padre la entrega de los sobres vacíos de los suplementos de Zn (considerándose como prueba de adherencia al tratamiento).
4. Se interroga la presencia de efectos adversos al Zn.
 - Efectos gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor epigástrico, calambres abdominales y diarrea.
 - Síntomas por deficiencia de cobre: anemia, leucopenia, neutropenia, aumento del colesterol en plasma y LDL, función cardíaca anormal.
5. Surtir receta de Zn.

Al inicio y a los 6 meses del estudio: medición de niveles de Zn sérico.

Procesamiento de la Información

Esta siendo recolectada por los autores del estudio, obteniendo los datos por interrogatorio directo del padre o familiar del paciente y por medio de la revisión de los expedientes clínicos que han sido plasmados en la ficha diseñada para tal fin (Anexo 2).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo: las variables con escala de medición cualitativa se presentan con números absolutos y porcentajes. Mientras que las variables con escala cuantitativa, en primer lugar se estableció el tipo de distribución; en caso de tener una distribución normal, se expresaron con promedio y desviación estándar. Si la distribución era diferente a lo normal fué mediante mediana e intervalos intercuartílicos.

Análisis inferencial: La comparación entre grupos de las variables cualitativas será con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher; para las cuantitativas con prueba de t o con U-Mann-Whitney, de acuerdo con el tipo de distribución, normal o diferente de lo normal, respectivamente. Además, se llevará a cabo un modelo lineal general (MLG) ó análisis de varianza (ANOVA) de dos vías, para cada uno de los tiempos a evaluar (basal y 6 meses). Los niveles de Zn se considerarán como una co-variable, la cual se incluirá dentro del ANOVA.

Todos los valores $p \leq 0.05$ se considerarán estadísticamente significativos.

Los análisis se realizarán con el paquete estadístico SPSS versión 22.0 (IBM).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para iniciar el estudio, el protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud, de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. (número de registro R – 2015 – 3603 – 46).

Riesgo de la Investigación

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; en el título segundo, capítulo uno sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y conforme a lo que se comenta en el artículo 13 y 17, prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad del paciente y la protección de sus derechos y su bienestar, correspondiendo este estudio a una investigación de riesgo mayor al mínimo.

Balance riesgo – beneficio

Se conoce que los pacientes con fibrosis quística tienen riesgo de presentar déficit de zinc, siendo la causa principal la malabsorción intestinal. Sin embargo, hasta el momento no existe un consenso mundial para que se les brinde de manera sistemática este elemento, a pesar que en publicaciones recientes se recomienda (27, 28). Los estudios publicados hasta el momento no dejan claro si es necesaria la suplementación de zinc, ya que la mayoría son estudios observacionales. Los estudios experimentales son escasos pero sus resultados dejan entrever que la suplementación podría ser benéfica, lo cual se ha visto con mayor frecuencia en los estudios observacionales. En este estudio se propone comparar el antes y el después de la suplementación con zinc, a fin de tratar de buscar la solución a esta controversia, pero tratando de realizar un estudio de mejor calidad que los previamente realizados.

Por otro lado, la suplementación de zinc puede tener efectos secundarios. La dosis que se ha seleccionado para el presente estudio se basa en las recomendaciones nacionales e internacionales, donde se determina que es posible que dosis mayores a 150 mg/día de sulfato de zinc pudiera tener efectos colaterales gastrointestinales como diarrea, vómito; o bien, problemas relacionados con disminución de leucocitos, pero con dosis de 300 mg/día (14). Por esta razón, la dosis que se administrará en ningún caso será superior, pero además, se resalta que los pacientes serán citados de manera mensual a la consulta externa de Gastroenterología, para vigilancia estrecha de potenciales efectos

adversos al sulfato de Zn, y en caso de presentarse se suspenderá de inmediato. Adicionalmente el paciente podrá acudir al servicio de urgencias en caso de presentar alguno de éstos.

Condiciones de solicitud del consentimiento

A los padres de los niños menores de 8 años se solicitará la firma del consentimiento informado y así como carta de asentimiento en el niño mayor de 8 años (Anexo 3 y 4). Una vez aprobado el protocolo se realizó la invitación a los padres de los pacientes a participar en el presente estudio, quien realizó la encuesta fue personal médico capacitado y seleccionó a los pacientes que cumplieron con los criterios mencionados, posteriormente se les entregó carta de consentimiento informado) en el caso de padres analfabetas se les leyó clara y detenidamente para que decidan o no su participación en el estudio).

Forma de selección de los participantes:

Todo paciente que cumplió los criterios de inclusión, no hubo discriminación de participación.

Confidencialidad

Se mantendrá en todo momento el anonimato del paciente, únicamente el grupo investigador tendrá acceso a los datos y manejarán el nombre con fines de identificación para el seguimiento.

FACTIBILIDAD

El estudio se considera factible debido a que se cuenta con los recursos necesarios:

Recursos humanos: Tesista: Gisselle Membreño Ortiz, residente de Gastroenterología pediátrica, tutor: Dra. Beatriz González Ortiz y asesor: Dr. Miguel Ángel Villasís Keever.

Recursos físicos: Material básico de papelería, equipo de cómputo, balanza, estadiómetro, plicómetro, cinta métrica, tubos de ensayos, agujas, equipo necesario para el procesamiento de las muestras de Zn, sulfato de Zn/placebo, así como el espirómetro para la medición de la función pulmonar.

Recursos financieros: No se requieren, recursos adicionales, ya que los recursos que se emplean para la atención de estos pacientes, contemplan las pruebas diagnósticas y funcionales incluidas en el proyecto.

Resultados.

En el período de Mayo – Octubre del 2015 se detectaron 38 pacientes con diagnóstico de FQ, de acuerdo a una base de datos del servicio de Neumología y Gastroenterología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN siglo XXI. De éstos, 2 no aceptaron participar en el estudio, 2 fallecieron durante este período, 5 no se logró localizarlos y 6 fueron excluidos por tratarse de niños < 6años. De esta forma en el presente estudio se presentan los datos de 23 pacientes que corresponden a la primera fase del ensayo clínico, es decir, antes del inicio del tratamiento con Zn.

Tabla 1. Características generales de la población en estudio (N=23)

Variable		
Edad (Años/Meses): Mediana (IQR)	11a 1m	9a 2m – 13a 6m
Sexo (n, %)		
Femenino	14	60.9
Masculino	9	39.1
Procedencia (n, %)	Frecuencia	%
DF	7	30,4
Puebla	6	26,1
Morelos	2	8,7
Querétaro	2	8,7
Chiapas	1	4,3
Oaxaca	1	4,3
Sinaloa	1	4,3
Tlaxcala	1	4,3
Veracruz	1	4,3
Guerrero	1	4,3
Niveles de Zinc. Mediana (IQR)	93.5	76.75 - 111.5
Zinc deficiente. n (%)	3	13

IQR: rango intercuartílico

a:años. m:meses.

Como se observa en la Tabla 1, la mediana de edad de los pacientes fue de 11 años 1 mes, pero hubo niños desde 5 años 8 meses hasta 16 años, con mayor proporción de pacientes del sexo femenino (60.9%) frente al 39.1% del sexo masculino.

Se puede observar, además, la distribución proporcional de la población de acuerdo a su procedencia. La mayoría fue del DF (30.4%), seguido de Puebla (26.1%), Morelos y Oaxaca con 2 casos cada uno.

Por último, se muestra también la mediana del zinc sérico, que correspondió a 93.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (76.75 -111.5); solamente 3 pacientes (13%) presentaron niveles por debajo de 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$, por lo que se consideraron con deficiencia.

Evaluación del estado nutricional.

En la Tabla 2, se describen los resultados del estado nutricional de los pacientes en estudio. La mediana del peso fue de 28 kg (IQR: 20.3 - 37.25) y el de la talla 1.39 metros (IQR:1.27 - 1.572).

La mediana de la percentila del índice Peso para la edad fue de 3 (IQR: 0.5 -9)) con un valor Z -2.03, y en donde la mayor proporción de pacientes 12 (52.2%) tienen afectación del peso, la mitad tenían peso bajo, y la otra mitad peso bajo grave.

La mediana de la percentila del índice Talla para la edad fue de 6 (IQR: 1–13.5) con un valor Z de -1.64 (IQR: -2.52 – 1.17). en donde la mayoría de los niños con FQ (14) presentaron una talla normal (60.9%), y el 39.1% (9) talla baja.

En relación al IMC se encontró con una mediana de 14.6 (13.6 - 16.3) y un valor Z de -1.33 (IQR: -2.475 - -0.68), 16 (69.9%) presentó un estado nutricional normal, y 7 niños (30.4%) se encontraron emaciados (4) y severamente emaciados (3).

En la Tabla 2, la mediana de la reserva masa magra fue de 68.9 (60.1 - 85.25), y la mayoría de los niños con FQ (10) presentaron depleción leve de reserva masa magra con un 43.5%. La mediana de reserva masa grasa fue de 90 (61.25 - 117.5) por lo que la mayor proporción de estos niños tuvo una masa grasa normal, 52.2% (12), seguida por la depleción leve 21.7% (5), depleción moderada 13%(3) y depleción severa, 13% (3).

Tabla 2. Estado de nutrición en pacientes con fibrosis quística. (N=23)

Variables		
Peso (kg) Mediana (IQR)	28	20.3 - 37.25
Talla (m) Mediana (IQR)	1.39	1.27 - 1.572
PPE Mediana (IQR)	3	0.5 - 9
SZ Mediana (IQR)	-2.03	-2.81 - -1.85
	Frecuencia	%
Normal.	11	47.8
Bajo peso.	6	26.1
Bajo peso grave	6	26.1
PTE Mediana (IQR)	6	1 - 13.5
SZ mediana (IQR)	-1.64	-2.46 - 1.24
	Frecuencia	%
Normal	14	60.9
Talla baja.	5	21.7
Talla baja grave.	4	17.4
IMC (Kg/m ²) Mediana (IQR)	14.6	13.6 - 16.3
SZ mediana (IQR)	-1.33 (-2.56 - 0.65)	-2.475 - -0.68
	Frecuencia	%
Normal.	16	69.6
Emaciado	4	17.4
Severamente emaciado.	3	13.0
PB (cm) Mediana (IQR)	17.5	15.35 - 19.6
PCT (mm) Mediana (IQR)	9	5 - 12.5
RMM (%) Mediana (IQR)	68.9	60.1 - 85.25
RMG (%) Mediana (IQR)	90	61.25 - 117.5
	Frecuencia	%
RMM		
Sin depleción	7	30.4
Depleción leve	10	43.5
Depleción moderada	5	21.7
Depleción severa	1	4.3
	Frecuencia	%
RMG		
Sin depleción	12	52.2
Depleción leve	5	21.7
Depleción moderada	3	13
Depleción severa	3	13

IQR: rango intercuartílico.

PPE: percentil peso para edad.

PTE: talla para edad.

IMC: índice de masa corporal.

SZ: score Z

PB: perímetro braquial.

PCT: pliegue cutáneo

RMM: reserva masa magra.

RMG: reserva masa grasa.

En la Tabla 3 se muestran las exacerbaciones pulmonares que presentaron los pacientes con Fibrosis Quística en los 6 meses previos a la evaluación, así como las hospitalizaciones y la valoración de la función pulmonar. (aquí solo se incluyen 21 pacientes ya que en 2 no fue posible la espirometría por tener <6años). La mayoría presentó exacerbación pulmonar 15 (60%) y de éstos, 8 pacientes tuvieron 1 evento, 5 pacientes 2 eventos, 1 presentó 3, y uno presentó 8 eventos durante el período mencionado. En solo 5 (33.3%) se dio manejo intrahospitalario, con una mediana de estancia hospitalaria de 30 días, en donde estos 5 pacientes permanecieron por 15, 17, 30, 35 y 112 días, respectivamente.

También en la Tabla 3, se describe la mediana del VEF1, obtenido en estos pacientes de 73% (54 – 90). La mayor proporción de los pacientes incluidos en este estudio tuvo obstrucción pulmonar leve, 10 (47.6%), seguido de obstrucción grave, 4 (19.0%). La mediana de antibióticos por exacerbación pulmonar fue de 21 días, siendo como mínimo 7 días y máximo 112 días.

Tabla 3. Función pulmonar, Hospitalizaciones y necesidad de antibióticos por exacerbación pulmonar en pacientes con Fibrosis Quística. (N=23)

Variable		
Exacerbación pulmonar 6 m antes del Zn. (n, %)		
Si	15	60
No. de exacerbaciones pulmonares. Mediana (IQR)	1	1-2
Hospitalización por EP. (n, %)		
Si	5	33.3
Días de antibióticos por exacerbación pulmonar. (días) mediana (IQR)	21	16 - 36
Estancia hospitalaria por exacerbación pulmonar. (días) mediana (IQR)	30	17 - 35
VEF₁ (%) Mediana (IQR)	73	54 - 90
Gravedad de la obstrucción	N=21	%
Sin obstrucción	2	9.5
Obstrucción leve	10	47.6
Obstrucción moderada	2	9.5
Moderadamente grave.	2	9.5
Obstrucción grave.	4	19.0
Obstrucción muy grave.	1	4.7

IQR: rango intercuartílico.

EP: exacerbación pulmonar.

Niveles de Zn y su relación con el estado clínico.

En nuestro estudio hubo 3 pacientes que presentaron niveles de Zn deficiente, el primero tuvo un VEF de 40% (obstrucción pulmonar grave) con exacerbación pulmonar que ameritó antibióticos y hospitalización, el segundo estaba emaciado (valor Z de IMC - 2.56) con depleción moderada de RMG y el 3er caso se encontró severamente emaciado (IMC ZC -3.68) con depleción moderada de RMM y RMG. Es evidente que en estos casos hay una aparente relación entre la deficiencia de Zn y el deterioro clínico puntualizado en los pacientes con FQ, sin embargo, también encontramos varios casos con afectación importante del estado nutricional, función pulmonar, con exacerbaciones pulmonares que no correspondió con el estado del Zn plasmático.

Discusión.

En general, existe poca información sobre la posible utilidad del Zn en el tratamiento de la FQ. Se piensa que la esteatorrea causa pérdida de zinc por las heces y conduce a bajos niveles del mismo en niños con fibrosis quística. Por consiguiente, puede generar deficiencia en el crecimiento, función pulmonar y por tanto mayor uso de antibióticos y hospitalizaciones en estos pacientes.

El zinc es un nutriente esencial requerido para el crecimiento y desarrollo normal (8,9,10,11). Halsted y Smith (29) fueron los primeros en señalar el papel del zinc en niños de 3 a 16 años y con FQ en 1970, al informar de una correlación entre el zinc plasmático y el retraso en el crecimiento moderado – grave. Durante años, estudios subsecuentes han demostrado niveles de Zn sérico, tanto normales (30) como bajos (32) en niños con FQ.

La asociación entre los niveles de Zn en plasma subóptimo, y la presencia de desnutrición se ha demostrado en niños con FQ e insuficiencia pancreática, en el momento del diagnóstico de FQ antes de iniciar con la terapia de reemplazo enzimático (18), pero no se conoce el nivel en niños mayores que se encuentran recibiendo la terapia enzimática de reemplazo.

Investigadores han examinado la relación entre el Zn, composición corporal, crecimiento y función pulmonar en niños mayores y adultos con FQ después del informe original por Halsted y Smith (29) en 1970.

Tres estudios encontraron medias de niveles de Zn en plasma en FQ, en el rango de referencia normal y similar a los controles sanos, con bajos niveles de zinc en plasma únicamente en pocos individuos (18).

En un estudio de Neve et al (5) en 1983, el promedio de los niveles plasmáticos de zinc en una cohorte de 20 niños con FQ y con edades entre los 7 y los 19 años no difirieron significativamente de los controles sanos. Sin embargo, los niveles plasmáticos de zinc fueron significativamente menores en los niños con FQ y retraso del crecimiento moderado-grave y enfermedad pulmonar grave en comparación con aquellos sin fallo de crecimiento y con enfermedad pulmonar moderada. Similar a nuestro resultados 13% con déficit de Zinc sérico y enfermedad pulmonar más severa y mayor deterioro nutricional.

Mocchegiani et al (31) en 1995 estudiaron 15 sujetos (edad, 2 y 13 años) con FQ y con leve a moderada enfermedad pulmonar y 15 sanos, pareados con controles de la misma edad. La media de zinc en plasma de los individuos con FQ era inferior a la de los sujetos de control. Cincuenta y tres por ciento de los niños con FQ tenían zinc en plasma por debajo del rango de referencia de 13 $\mu\text{mol/L}$, (85 $\mu\text{g/dL}$), y el 47% estuvieron dentro del rango de referencia. No hubo correlación entre el zinc plasmático y crecimiento lineal en talla.

Además, las mediciones de zinc en plasma son relativamente insensibles e inespecíficas porque el 80 % del zinc total corporal se encuentra intracelular y dentro de los tejidos. (21), aun así este sigue siendo el único biomarcador del estado del zinc disponible en este momento (21,25,26) y además está demostrado que una deficiencia leve del zinc en FQ se produce con niveles plasmáticos normales (26).

En relación al estado nutricional de nuestros pacientes, a pesar que la mayoría tenía un estado de nutrición normal, se encontró un 40% con retraso en la talla y casi 3 cuartas partes presentó algún grado de depleción de reserva de masa magra y casi la mitad de

reserva de masa grasa. Al igual que en el estudio de Maqbool et al.(18) en donde la media de ZC y del IMC, antes de la suplementación se encontró en valores aceptables. También en el estudio de Van Biervliet et al. (22) En el 2008 en donde se encontró que los pacientes con FQ presentaron un Índice P/T 90% antes del inicio de la terapia con Zn, y que después de éste incrementó a 94%, siendo estadísticamente significativo. De igual manera en el estudio de Ataee et al (26) en el 2014, el 70% de los pacientes tenían IMC entre el percentil 10 – 75 y solo el 30% por abajo del percentil 5 y, posterior a la terapia con Zn, hubo una mejoría discreta sin tener significancia estadística.

Nuestro estudio también encontró que la mayoría de los pacientes con FQ presentaron un VEF₁ alterado, con diferentes grados de obstrucción pulmonar, siendo el más prevalente el grado leve. A diferencia de lo encontrado por Ataee et al, (26) en donde la mayoría de pacientes presentaron un test de función pulmonar normal (63%) pero que después de la suplementación no hubo cambios significativos. Nuestra población es muy similar a lo encontrado por Van Biervliet et al. en el 2008 (22) en donde el VEF₁ inicial fue de 72 %.

En el presente estudio se encontró que la mayor parte de los niños con FQ presentaron exacerbación pulmonar en los 6 meses previos al ensayo, con una mediana de 1 ocasión durante dicho periodo. A diferencia de lo encontrado por Van Biervliet et al. (22) en el 2008 cuyos pacientes tenían 3 exacerbaciones por año. Además, vemos que la mayoría de nuestros pacientes no requirió hospitalizaciones, pero fue necesario 3 semanas de antibióticos para la resolución de dicho cuadro. En cambio, Abdulhamid et al, (25) en el 2008, reportó 49.1 +- 36.6 días de antibiótico oral por año, en los sujetos con Zn adecuado y 47,5 +- 24.3 con Zn inadecuado. Con reducción significativa en estos últimos a más de la mitad después que se les administró el Zn.

Con los resultados de la primera fase de este ensayo clínico, consideramos que nuestros pacientes, a pesar de que reciben el tratamiento recomendado por las guías internacionales de fibrosis quística, es meritorio que se puede mejorar aún más su estado nutricional, aumentar su VEF₁ y mejorar la función pulmonar, así como disminuir las exacerbaciones pulmonares y días de antibióticos para su resolución, de tal manera que recomendamos:

- Continuar con el ensayo clínico y poder obtener resultados más fidedignos, y continuar en la búsqueda de la evidencia para mejorar la calidad de vida de este grupo de niños que acuden a nuestro Hospital.

CONCLUSIONES.

1. El 13% de niños con FQ, tienen deficiencia de Zn sérico.
2. Alrededor de la mitad de los pacientes con FQ tienen algún grado de desnutrición.
3. Aproximadamente el 90% tienen algún grado de obstrucción pulmonar y el 60% exacerbaciones pulmonares en un período de 6 meses.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2014		2015			2016	
	Mayo- junio	Agosto- Septiembre	Febrero- mayo	Mayo- octubre	Noviemb e- diciembre	Noviembre - Abril	Mayo Julio.
Búsqueda de información bibliográfica	XX						
Elaboración del protocolo de investigación.		XX					
Revisión por comité de investigación.			XX				
Reclutamiento/estandarización				XX			
Seguimiento.				XX	XX	XX	
Análisis de la información					XX		
Presentación de 1er fase.					XX		
Informe final del ensayo cli.							XX

BIBLIOGRAFIA

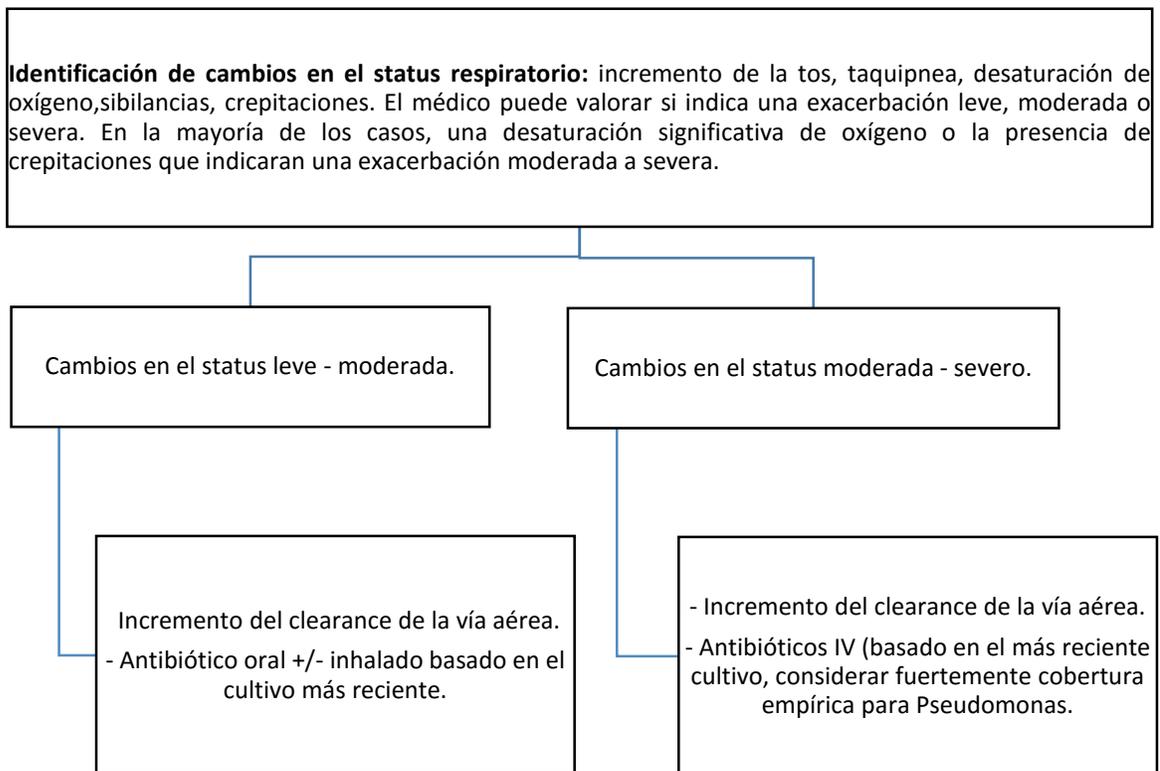
1. Robert M. K, Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics (19th ed). 2011: 2405-2425.
2. Luis PQ, Honorio AR, Félix SV, et al. Fibrosis quística. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2012; 3ed.: 279-290.
3. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S. et al. Early pulmonary infections, inflammation and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:356–366.
4. Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:5–27.
5. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246 – 259.
6. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168:918–951.
7. Zalewski PD. Zinc metabolism in the airway: basic mechanisms and drug targets. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:237–243.
8. Zsembery A, Fortenberry JA, Liang L, Bebok Z, Tucker TA, Boyce AT, Braunstein GM, Welty E, Bell PD, Sorscher EJ, Clancy JP, Schwiebert EM. Extracellular zinc and ATP restore chloride secretion across cystic fibrosis airway epithelia by triggering calcium entry. *J. Biol Chem* 2004; 279:10720–10729.
9. Gabriel O, Casilda O. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp* 2008; 23: 71-86.
10. Vale SH, Leite LD, Alves CX, Dantas MM, Costa JB, Marchini JS, et al. Zinc pharmacokinetic parameters in the determination of body zinc status in children. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68:203-8.
11. International Zinc Nutrition Consultative Group, Brown KH, Rivera JA, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004; 25: S99-209.
12. Sazawal S, Black RE, Menon VP et al. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108: 1280-6.
13. Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: Impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1342-1365.
14. Bourges H, Casanueva E, editores. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas. Editorial Médica Panamericana. Mexico DF. 2008; pag: 267-272.
15. Jiménez-Moran E, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Efecto del zinc sobre el crecimiento lineal en menores de cinco años de Latinoamérica; revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2013; 28: 1574-1579.
16. Easley D, Krebs N, Jefferson M, Miller L, Erskine J, Accurso F, et al. Effect of pancreatic enzymes on zinc absorption in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:136 – 139.

17. Krebs NF, Westcott JE, Arnold TD, Kluger BM, Accurso FJ, Miller LV, Hambidge KM. Abnormalities in zinc homeostasis in young infants with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 2000; 48: 256-261.
18. Maqbool A, Schall JI, Zemel BS, Garcia-Espana JF, Stallings VA. Plasma zinc and growth status in preadolescent children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 95 – 101.
19. Dampousse V, Mailhot M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Plasma zinc in adults with cystic fibrosis: Correlations with clinical outcomes. *J Trace Elem Med Biol.* 2014; 28:60-64.
20. Yadav K, Singh M, Angurana SK, Attri SV, Sharma G, Tajeja M, Bhalla AK. Evaluation of micronutrient profile of North Indian children with cystic fibrosis: a case–control study. *Pediatr Res* 2014; 75: 762 – 766.
21. Van Biervliet S, Van Biervliet JP, Robberecht E. Serum zinc in patients with cystic fibrosis at diagnosis and after one year of therapy. *Biol Trace Elem Res* 2006; 112: 205– 211.
22. Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Biervliet JP, Robberecht E. The effect of zinc supplements in cystic fibrosis patients. *Ann Nutr Metab* 2008; 52: 152–156.
23. Braga SF, Almgren MM. Complementary therapies in cystic fibrosis: nutritional supplements and herbal products. *J Pharm Pract* 2013; 26:14-17.
24. O'Brien C, Harden H Com G. A survey of nutrition practices for patients with cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 237.
25. Abdulhamid I, Beck FW, Millard S, Chen X, Prasad A. Effect of zinc supplementation on respiratory tract infections in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonol* 2008; 43: 281–287.
26. Ataee P, Najafi M, Gharagozlou M, Aflatounian M, Mahmoudi M, Khodadad A. Effect of supplementary zinc on body mass index, pulmonary function and hospitalization in children with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr* 2014; 56: 127-132.
27. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155:S73-93.
28. Krebs N. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. The nonspecific signs and symptoms of zinc deficiency and the current lack of a sensitive biomarker require that clinicians recognize the scenarios in which zinc deficiency may occur and obtain a targeted medical evaluation. *Ann Nutr Metab.* 2013; 62: 19–29.
29. Halsted JA, Smith JC Jr. Plasma-zinc in health and disease. *Lancet.* 1970;1:322-324.
30. Neve J, Vangeffel R, Hanocq M, et al. Plasma and erythrocyte zinc, copper and selenium in cystic-fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:437 - 40.
31. Mocchegiani E, Provinciali M, Di Stefano G, et al. Role of the low zinc bioavailability on cellular immune effectiveness in cystic fibrosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;75:214-24.
32. Akanli L, Lowenthal DB, Gjonaj S, Dozor AJ. Plasma and red blood cell zinc in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:2 - 7.
33. Ladino L, Velasco CA. Valoración nutricional. En Velasco CA, Ladino L editores. *Temas selectos en nutrición infantil segunda edición.* GASTROHNUPI Ltda. Colombia 2009.

34. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr 1981;34: 2540–45.

Anexo 1.

Cambios en el estado respiratorio en niños con FQ (exacerbación pulmonar).



Anexo 2.

Hoja de recolección de datos.

““ENSAYO CLINICO PARA EVALUAR EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACION DE ZINC EN NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA””.

1. Visita de reclutamiento. Fecha: _____

Nombre	
Edad.	Sexo.
Teléfono.	Procedencia.
Intervención: Suplementación con Zn:	
Peso.	IMC.
Talla.	Pliegue cutáneo tricipital.
Perímetro braquial.	Nivel de Zn sérico.
Número de hospitalizaciones por exacerbación pulmonar.	Número de días de antibióticos por exacerbación pulmonar:
Días de estancia hospitalaria por exacerbación pulmonar.	Volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1):

2. Visita 1 mes. Fecha: _____

Peso.	IMC.
Talla.	Pliegue cutáneo tricipital.
Perímetro braquial.	
Número de hospitalizaciones por exacerbación pulmonar.	Número de días de antibióticos por exacerbación pulmonar:
Días de estancia hospitalaria por exacerbación pulmonar.	Efectos adversos al Zn.

3. Visita 2do mes. Fecha: _____

Peso.	IMC.
Talla.	Pliegue cutáneo tricipital.
Perímetro braquial.	
Número de hospitalizaciones por exacerbación pulmonar.	Número de días de antibióticos por exacerbación pulmonar:
Días de estancia hospitalaria por exacerbación pulmonar.	Efectos adversos al Zn.

4. Visita 3r mes. Fecha: _____

Peso.	IMC.
Talla.	Pliegue cutáneo tricipital.
Perímetro braquial.	
Número de hospitalizaciones por exacerbación pulmonar.	Número de días de antibióticos por exacerbación pulmonar:
Días de estancia hospitalaria por exacerbación pulmonar.	Efectos adversos al Zn.

5. Visita 4to mes. Fecha: _____

Peso.	IMC.
Talla.	Pliegue cutáneo tricipital.
Perímetro braquial.	
Número de hospitalizaciones por exacerbación pulmonar.	Número de días de antibióticos por exacerbación pulmonar:
Días de estancia hospitalaria por exacerbación pulmonar.	Efectos adversos al Zn.

6. Visita 5to mes. Fecha: _____

Peso.	IMC.
Talla.	Pliegue cutáneo tricipital.
Perímetro braquial.	
Número de hospitalizaciones por exacerbación pulmonar.	Número de días de antibióticos por exacerbación pulmonar:
Días de estancia hospitalaria por exacerbación pulmonar.	Efectos adversos al Zn.

7. Visita 6to mes. Fecha: _____

Peso.	IMC.
Talla.	Pliegue cutáneo tricipital.
Perímetro braquial.	
Número de hospitalizaciones por exacerbación pulmonar.	Número de días de antibióticos por exacerbación pulmonar:
Días de estancia hospitalaria por exacerbación pulmonar.	Efectos adversos al Zn.
Nivel de Zn sérico.	

Anexo 3.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
U M A E HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN Siglo XXI
Servicio Gastroenterología.

Carta de consentimiento informado

Nombre del estudio: *“ENSAYO CLINICO PARA EVALUAR EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACION DE ZINC EN NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA”.*

Propósito del estudio. Se ha hecho de nuestro conocimiento que el propósito de este estudio es evaluar la eficacia de la suplementación de Sulfato de Zn, a dosis 5 mg/kg/día durante 6 meses, sobre el estado nutricional, función pulmonar, así como en el número y días de hospitalización y uso de antibióticos relacionados a exacerbación de enfermedad respiratoria en niños con fibrosis quística, ya que en muchos estudios a nivel internacional se ha demostrado que el Zn mejora dichos parámetros en estos niños.

Como sabemos que nuestro hijo(a) cumple con los requisitos para ser incluido en el estudio, se nos ha invitado a participar.

Procedimientos. Se nos ha informado que si aceptamos que nuestro hijo(a) participe en el estudio, en cada cita a la consulta externa de gastroenterología (cada mes) se le realizará valoración nutricional con medición del peso, talla, pliegue subcutáneo y circunferencia del brazo no dominante, valoración de la función pulmonar, mediante espirometría en el servicio de neumología pediátrica, se le tomará muestra de laboratorio para medir el Zn sérico, así como llenado de la hoja de recolección de datos que incluye número y días de hospitalización relacionadas con exacerbación de enfermedad respiratoria durante el estudio, todo esto al inicio y a los 6 meses de la suplementación con el Zn. En caso necesario se tomarán datos clínicos del expediente clínico. Desde la primera cita a gastroenterología se nos hará entrega de la receta del Sulfato de Zn, que deberemos administrar diariamente a nuestro hijo durante el tiempo que dure el estudio.

Posibles riesgos y molestias. Se nos ha informado que puede presentar molestias o efectos secundarios relacionados a la ingesta de dicho fármaco, sin embargo éstas en general son leves (vómito, diarrea, dolor abdominal, dolor de cabeza) pero en todo caso si las presentase lo suspenderemos de inmediato e informaremos a Dra. Beatriz González (Telf. 55 59693443) o Dra. Gisselle Membreño (Telf. 5537617981) o en caso que lo ameritase acudirémos al Servicio de urgencias del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio. Se nos informó que de acuerdo a lo publicado en estudios, es posible que se demuestren los efectos benéficos del Zn, para mejorar el estado nutricional, función pulmonar y hospitalizaciones por enfermedad pulmonar, y así mejorar el tratamiento que ya recibe mi hijo.

Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento. Posterior al resultado de este estudio se nos informará si existe cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo).

Participación o retiro de estudio. Sabemos que la participación de nuestro hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Si decidimos no participar, tanto nuestro hijo(a) y nuestros familiares seguiremos recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, de la misma forma como se ha venido dando hasta ahora. Es decir, que, si no deseamos participar en el estudio, esta decisión, no afectará nuestra relación con el IMSS y su personal, así como el derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibimos.

Sabemos también que no recibiremos pago por nuestra participación en este estudio y que el mismo no implica gasto alguno para nosotros.

Privacidad y confidencialidad. Se nos ha informado que todos los datos que proporcionemos que pudieran identificar a nuestro hijo (a) o familia (como nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado para mantener la privacidad.

Sabemos que solamente el equipo de investigadores, que son parte del Servicio de Gastroenterología de este Hospital, sabrá que nuestro hijo(a) está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que se proporcione durante la participación en este estudio, al menos que nosotros así lo decidamos.

Se nos ha asegurado que se podrá dar cierta información en caso de ser necesario para proteger nuestros derechos o bienestar, (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la Ley.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio. Si tenemos preguntas o queremos hablar con alguien sobre este estudio de investigación, nos podremos comunicar con la Dra. Beatriz González y la Dra. Gisselle Membreño Ortiz quienes pueden ser localizadas en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que está ubicado en la calle Cuauhtémoc número 330, Colonia Doctores. Telf.: 01 (55) 56-27-6900 ext. 22269 y 222 de lunes a viernes de 8 a 16 horas.

Declaración de consentimiento informado. Se nos ha explicado con claridad en que consiste este estudio, además hemos leído el contenido de este formato de consentimiento. Se nos ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas nuestras preguntas han sido contestadas a nuestra satisfacción. Se nos ha dado una copia de este formato.

Al firmar esta carta estamos de acuerdo en que nuestro hijo(a) participe en la investigación que aquí se describe.

Ciudad de México a: _____ de _____ 2015.

Nombre y firma del padre o tutor.

Nombre y firma de la madre

Anexo 4.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
U M A E HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN Siglo XXI
Servicio Gastroenterología.

Carta de asentimiento.

México D.F. a _____ del mes _____ del año _____.

Nombre del paciente:

Nuestros nombres son Dra. Beatriz González y Dra. Gisselle Membreño Ortiz.

Queremos informarte que tus padres han aceptado que participes en el estudio donde estamos evaluando la eficacia de la suplementación de Zn, sobre el estado nutricional, función pulmonar, así como en el número y días de hospitalización, uso de antibióticos relacionados a exacerbación de enfermedad respiratoria en niños con fibrosis quística.

Esto lo averiguaremos cuando vengas a las citas al Hospital de Pediatría, para que te realicemos algunas valoraciones como peso, talla, pliegue y circunferencia de tu brazo no dominante, te tomaremos muestra sanguínea de 5 ml, de una de tus venas de los brazos o manos, para la medición de tus niveles de Zn en la sangre, así como una espirometría que consiste en que deberás soplar un tubo que está conectado a una computadora, y así evaluaremos tu función pulmonar. Además, completaremos otros datos en una hoja, en caso que hayas estado hospitalizado por exacerbación pulmonar, con la ayuda de tus padres. En cada cita, a tus padres se les entregará receta para retirar el Sulfato de Zn, en cápsulas, el cual deberás tomar según las indicaciones médicas.

Es posible que sientas dolor durante la extracción de la muestra sanguínea, sin embargo será momentánea y se te quitará. Es importante que mientras recibas la suplementación de Zinc en cápsulas, informes a tus padres o a nosotros cualquier síntoma o molestia que sientas.

Te invitamos a tomar parte de este estudio y si no aceptas, no habrá problema ya que seguirán tus consultas como hasta ahora. Si tienes dudas las puedes comentar con tus papas o con nosotros.

Si aceptas participar, por favor anota tu nombre: _____

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Dra. Beatriz González O.
Médico Gastroenteróloga Pediatra

Dra. Gisselle Membreño O.
Médico Residente de
Gastroenterología Pediátrica.

Firma de los testigos.

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmo este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre, firma y parentesco (Testigo 1)

Nombre, firma y parentesco (Testigo 2)