

UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
POSTGRADO DE PEDIATRÍA



**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ZINC AGREGADO AL TRATAMIENTO ESTANDAR DE NEUMONÍAS EN NIÑOS INGRESADOS AL HOSPITAL VICENTE CORRAL - 2013. ESTUDIO ALEATORIZADO CONTROLADO, CUADRUPLE CIEGO.**

TESIS DE INVESTIGACIÓN PREVIA A LA  
OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA.

**Autor:** Dr. Diego Fernando Silva Cuesta.

**Director:** Dr. Ricardo Alfredo Fernández de Córdova Jerves.

**Asesor:** Dr. Vicente Emiliano Carreño Rodríguez.

Cuenca – Ecuador

Diciembre 2013



## RESUMEN

**Objetivo:** Establecer la eficacia y seguridad de la incorporación de zinc vía oral al tratamiento estándar de neumonías.

**Metodología:** Estudio clínico aleatorizado controlado cuádruple ciego en 116 pacientes de entre 1 mes a 10 años, ingresados al Hospital Vicente Corral Moscoso, en la ciudad de Cuenca (2013). Los participantes que cumplieron los criterios de selección fueron asignados al grupo experimental o control de acuerdo a la lista de randomización aleatoria. Para determinar la eficacia y seguridad del tratamiento se comparó el tiempo de estancia hospitalaria; el tiempo de resolución de síntomas y signos clínicos, así como los efectos adversos encontrados entre ambos grupos. En todos los casos se obtuvo p-valores para determinar si existían diferencias significativas, las variables dicotómicas se compararon con *chi* cuadrado y las cuantitativas continuas mediante t de Student.

**Resultados:** Los días de hospitalización fueron discretamente menores en el grupo que recibió zinc, 79,4 vs 90,2 horas (p=0.102) aunque dicha diferencia no fue significativa; la duración de la taquipnea: 31,7 -*Grupo experimental*- vs 33 horas -*Grupo control*- (p=0.808); disminución del tiraje: 18,5 -*Grupo experimental*- vs 20,1 horas -*Grupo control*- (p=0.73); duración de necesidades de oxígeno: 46,2 -*Grupo experimental*- vs 42,2 horas -*Grupo control*- (p=0.569); duración de la fiebre: 18,1 -*Grupo experimental*- vs 16,6 horas -*Grupo control*- (p=0.692).

**Conclusiones:** No se pudo demostrar la eficacia del uso de zinc como coadyuvante en el tratamiento de neumonía en pacientes pediátricos hospitalizados. El uso de zinc parece seguro respecto a reacciones adversas potenciales.

**Palabras clave:** neumonía, niños, zinc.



## ABSTRACT

**Objective:** Establish the efficacy and safety of oral zinc incorporating standard treatment pneumonia.

**Methodology:** Quad-blind randomized controlled trial in 116 patients aged 1 month to 10 years, admitted to Vicente Corral Moscoso Hospital, in the city of Cuenca (2013). Participants who met the selection criteria were assigned to experimental or control group according to the randomization list randomly. To determine the efficacy and safety of treatment, the length of hospital stay was compared, the time resolution of clinical signs and symptoms as well as adverse effects found between the two groups. In all cases, p-values were obtained to determine whether there were significant differences, dichotomous variables were compared using chi square and continuous quantitative using Student *t* test.

**Results:** The days of hospitalization was slightly lower in the group receiving zinc, 79.4 vs 90.2 hours ( $p = 0.102$ ), although this difference was not significant, the duration of tachypnea: 31.7 -*experimental group*- vs 33 hours -*control group*- ( $p = 0.808$ ), decreased intercostal retraction: 18.5 -*experimental group*- vs 20.1 hours -*control group*- ( $p = 0.73$ ), duration of oxygen requirements: 46.2 –*experimental group*- vs 42.2 hours -*control group*- ( $p = 0.569$ ), duration of fever: 18.1 -*experimental group*- vs 16.6 hours -*control group*- ( $p = 0.692$ ).

**Conclusion:** Failed to demonstrate the efficacy of zinc as an adjunct in the treatment of pneumonia in hospitalized pediatric patients. The use of zinc appears safe for potential adverse reactions.

**Key words:** children, pneumonia, zinc.



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen	1
Índice	3
Responsabilidad	6
Agradecimiento	7
Dedicatoria	8
<b>CAPÍTULO 1</b>	
Introducción.	9
Planteamiento del problema.	10
Justificación	11
<b>CAPÍTULO 2</b>	
Fundamento teórico	12
<b>CAPÍTULO 3</b>	
Hipótesis, objetivos, definición y operacionalización de las	24
Hipótesis	24
Objetivo general	24
Objetivos específicos	24
Definición y operacionalización de las variables	25
<b>CAPÍTULO 4</b>	
Metodología	26
Tipo de estudio	26
Universo, muestra	26
Criterios de inclusión	27
Criterios de exclusión	27
Aleatorización	27
Detalles de Cegado	27
Aplicación de la intervención	28
Procedimiento de recolección de la información	29
Normas éticas	31
Plan de análisis y tabulación	31
<b>CAPÍTULO 5</b>	
Resultados	34
<b>CAPÍTULO 6</b>	
Discusión	39
<b>CAPÍTULO 7</b>	
Conclusiones	41
<b>Referencias bibliográficas</b>	42
<b>Anexos</b>	44
<b>Abreviaturas</b>	53



## UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, **DIEGO FERNANDO SILVA CUESTA**, autor de la tesis "**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ZINC AGREGADO AL TRATAMIENTO ESTANDAR DE NEUMONÍAS EN NIÑOS INGRESADOS AL HOSPITAL VICENTE CORRAL - 2013. ESTUDIO ALEATORIZADO CONTROLADO, CUADRUPLE CIEGO**", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de **ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

|

Cuenca, 28 de febrero de 2014

Dr. Diego Fernando Silva Cuesta  
0102958154



## UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, **DIEGO FERNANDO SILVA CUESTA**, autor de la tesis “EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ZINC AGREGADO AL TRATAMIENTO ESTANDAR DE NEUMONÍAS EN NIÑOS INGRESADOS AL HOSPITAL VICENTE CORRAL - 2013. ESTUDIO ALEATORIZADO CONTROLADO, CUADRUPLE CIEGO”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 28 de febrero de 2014



Dr. Diego Fernando Silva Cuesta  
0102958154



## **RESPONSABILIDAD**

**El presente trabajo de  
investigación es  
responsabilidad del  
autor.**

**Se reconoce el Derecho de la  
Universidad de Cuenca  
para publicar el  
documento**

Dr. Diego Silva Cuesta  
C.I. # 0102958154

.....



## **AGRADECIMIENTO**

**A todas las personas involucradas  
en este proyecto de investigación, que  
han hecho posible la culminación del  
mismo.**

**Al Hospital Vicente Corral M. y su  
personal administrativo, médico y de  
enfermería que colaboraron para  
realización de este estudio.**



## **DEDICATORIA**

**A mis padres por todo el apoyo  
recibido.**

**A mi esposa e hija con amor.**



## CAPÍTULO 1

### 1.1 INTRODUCCIÓN

La neumonía severa es una de las más importantes causas de muerte en niños, y dos terceras partes de estas muertes ocurren durante la infancia, más del 90% en niños de países en desarrollo (1). Según estadísticas del *Instituto Nacional de Estadísticas y Censos*, en el 2011 en el Ecuador la neumonía infantil representa la segunda causa de mortalidad, y la primera en morbilidad en todo el país.

La disminución de la mayoría de factores de riesgo ambientales para neumonías como son: el hacinamiento, la desnutrición, condición socioeconómica baja, son tareas muy difíciles de conseguir, pero algunos factores condicionantes como el aporte de vitamina A o de zinc, podrían beneficiarse de una simple intervención (2). La deficiencia de zinc es común en niños en países en vías de desarrollo debido a la inadecuada ingesta alimentaria, particularmente de fuentes animales; la limitada biodisponibilidad del zinc en las dietas; así como las pérdidas de zinc durante las enfermedades diarreicas (3-4). La deficiencia de este, altera el sistema inmune y puede aumentar la frecuencia de serias infecciones como la neumonía (5). La suplementación oral en niños está avalada desde el momento de nacimiento (2). Este estudio fue diseñado para evaluar los potenciales efectos beneficiosos del aporte oral de zinc, cuando es agregado al tratamiento estándar de neumonías en niños hospitalizados.

Existe falta de consenso entre los trabajos publicados en otros países acerca del uso de zinc en neumonías (10 - 15), los cuales difieren en resultados, únicamente se ha comprobado su seguridad en lo referente a efectos colaterales, cuando se manejan dosis terapéuticas como las sugeridas en nuestro estudio (10-15). A nivel nacional, los efectos del zinc se han estudiado solo en niños con diarrea y desnutrición. En Cuenca Ecuador este es el primer estudio publicado en su tipo.



La mala calidad de alimentación, hace que en varias regiones el aporte de nutrientes como el zinc podría ser inadecuado. Con todo lo manifestado, sumado a la falta de estudios de este tipo en personas de nuestra localidad, es necesaria la investigación de los efectos de este mineral como coadyuvante en el tratamiento de los pacientes con neumonía que son hospitalizados, para así poder sentar bases objetivas para futuros trabajos sobre el tema y consecuentemente desarrollar el mejor tratamiento posible para los niños diagnosticados con neumonía de la ciudad de Cuenca, y de manera especial para los tratados a diario en el Hospital Vicente Corral Moscoso que atiende a una gran parte de la población del austro del país.

## 1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neumonía adquirida en la comunidad esta reportada como la principal causa de mortalidad que representa alrededor de 1.7 millones de muertes anuales de niños menores de 10 años a nivel mundial (1,2). La OMS y la UNICEF recientemente han priorizado, las intervenciones para reducir la mortalidad por neumonía (1). Neumonías severas y períodos de hospitalización prolongados puede llevar a aumento de mortalidad y del riesgo de sobre infección por gérmenes nosocomiales (3).

En las pasadas décadas, el Zinc ha sido reconocido como un elemento importante para mantener la función inmune, reducir las infecciones y fomentar el crecimiento. Varios estudios de investigación aprueban su rol en el manejo de diarrea persistente aguda (3-4). Esto ha llevado a los investigadores a evaluar el rol del zinc en la neumonía en la infancia a través de estudios (15-22).

Se han realizado revisiones de varios artículos publicados alrededor del mundo (15-22), sobre zinc en neumonías, sin encontrarse un sólo consenso sobre la situación en Latinoamérica.



En el país la falta de trabajos de investigación en nuestra población, hace necesaria su investigación para conocer nuestra realidad y comportamiento de los pacientes ante la suplementación con zinc durante el periodo de hospitalización debido a neumonía.

De ahí que me propongo determinar mi hipótesis que ***el uso del zinc vía oral añadido al tratamiento estándar de neumonías, disminuye los días de estancia hospitalaria y el tiempo de duración de signos tales como la fiebre, el tiraje, las necesidades de oxígeno, y la taquipnea, en niños de un mes a diez años con neumonía, ingresados en el Hospital Vicente Corral en el 2013.***

### 1.3. JUSTIFICACIÓN

El impacto social que se busca con este estudio es dar a conocer a la población los posibles efectos beneficiosos del uso del zinc como coadyuvante en el tratamiento de neumonías infantiles.

Los beneficiarios de este estudio serán los niños ingresados en el Servicio de Pediatría del Hospital Vicente Corral, en quienes se espera poder brindarles un mejor manejo del que ya se viene dando, acorde a los protocolos terapéuticos instaurados.

Con nuestra investigación el impacto científico que esperamos es el poder determinar la eficacia del uso del zinc vía oral en lo que se refiere a disminución de los días de estancia hospitalaria y mejorar los tiempos de remisión clínica en niños menores de 10 años con diagnóstico de neumonía ingresados en el Hospital, con lo cual se beneficia no solo a los usuarios del sistema de salud, sino que también representa una disminución significativa de costos para el estado destinados para el manejo del paciente hospitalizado por neumonía adquirida en la comunidad.

Finalmente, con los resultados de la investigación, se pretende sentar bases para futuras investigaciones, así como también lograr diseñar nuevas e innovadoras



propuestas, que puedan ser aplicadas a mediano plazo y que garanticen un mejor tratamiento en el curso de pacientes en edad pediátrica diagnosticados con Neumonía.

## CAPÍTULO 2

### 2.1 FUNDAMENTO TEÓRICO

#### Neumonía

##### Definición

Neumonía es la infección del tejido pulmonar con extensión y compromiso variable, pudiendo afectar al alvéolo y/o al intersticio intersticial. De etiología diversa, puede ser causada por micro organismos como bacterias, virus y hongos (11).

Es una enfermedad común que afecta a millones de personas cada año, esta puede ser desde muy leve a muy severa, e incluso mortal (12).

##### Fisiopatología

Existe predilección de los virus causantes de neumonía, por el epitelio de la vía aérea de conducción. La transmisión de aerosoles, al contacto con una persona infectada, es el principal mecanismo de contagio (12).

En el caso de las bacterias, la vía de llegada al tracto respiratorio puede ser por inhalación o microaspiración. Aunque podría producirse casos de contaminación por vía hematógena. En dichos casos el aspecto séptico podría ser un sugerente, además de las imágenes radiológicas de condensación algodonosas bilaterales. (12).

Normalmente, los mecanismo naturales de protección pulmonar son: prevención de aspiración (reflejo de la glotis), filtración de partículas (fosas nasales), expulsión de material aspirado (reflejo de la tos y células ciliadas), neutralización de bacterias (sustancias inmunes), transporte de partículas desde los pulmones (drenaje linfático)



y eliminación de bacterias (macrófagos alveolares). La alteración en uno o varios de estos mecanismos protectores, podría derivar en la producción de la infección pulmonar. Reportado está que las infecciones virales pueden predisponer a una sobre infección bacteriana (13).

Se han descrito cuatro etapas en la génesis de la neumonía. En la etapa de la congestión (primeras 24 h), el pulmón tiene un aspecto muy pastoso, y microscópicamente, se caracteriza por la congestión vascular y edema alveolar. Muchas bacterias y algunos neutrófilos están presentes. La etapa de hepatización roja (2-3 d), llamados así por su similitud al aspecto de un hígado, se caracteriza por la presencia de numerosos eritrocitos, neutrófilos, células epiteliales descamativas y fibrina en los alvéolos. En la fase de hepatización gris (2-3 d), el pulmón es gris-marrón-amarillo debido al exudado fibrino purulento, la desintegración de glóbulos rojos, y la hemosiderina. La etapa final de la resolución, se caracteriza por la resorción y la restauración de la arquitectura pulmonar. El proceso de inflamación puede extenderse a todo el espacio pleural, causando un frote a la auscultación, y que puede dar lugar a la resolución o formación de adherencias pleurales (12).

## Etiología

Los patógenos implicados en la neumonía varían con la edad y el estado subyacente del paciente, los factores de riesgo, las inmunizaciones recibidas y la estacionalidad (11,14).

### **Los recién nacidos y los lactantes (11-14)**

Los agentes patógenos que pueden infectar al recién nacido a través del tracto genital materno incluyen estreptococos del grupo B, *Escherichiacoli* y otros coliformes fecales, y *Chlamidiatrachomatis*.



En los infantes, 1-3 meses de edad, continúan los patógenos mencionados anteriormente, así como también puede ser inusual la infección por *Listeria monocytogenes*.

Sin embargo, la mayoría de las neumonías en este grupo de edad es adquirida en la comunidad y debida probablemente a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

La mayoría de las enfermedades respiratorias inferiores en los lactantes se produce durante la temporada de virus respiratorios y puede ser de origen viral, junto con la bronquiolitis. Más allá del período neonatal, la mayoría de los virus causan infecciones del tracto respiratorio inferior en los lactantes. Los agentes más comunes son los virus parainfluenza, el virus de la gripe, adenovirus, y el virus respiratorio sincitial (VRS). Este último organismo, puede ser especialmente peligroso para los recién nacidos prematuros con enfermedad pulmonar subyacente.

Organismos atípicos también causan infecciones en los lactantes. De estos, *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Citomegalovirus*, y *Pneumocystis jiroveci* son los más comunes. El *Pneumocystis* infecta prácticamente a todos los seres humanos en las primeras etapas de la vida, pero solo provoca síntomas graves en pacientes debilitados o en inmunocomprometidos. La *Bordetella pertussis* puede afectar a los lactantes. Sólo el 80% de los niños totalmente vacunados están protegidos contra la tosferina y la inmunidad a esta enfermedad disminuye a finales de la adolescencia. La infección por *Staphylococcus aureus* se complica muy frecuentemente con abscesos pulmonares, derrames paraneumónicos y empiema (11,14).



## **Los pre-escolares**

Los niños en este grupo de edad también están en riesgo de infección por *Mycoplasma pneumoniae*. El *Streptococcus pneumoniae* es el agente causal más común de neumonía bacteriana, aunque las infecciones en el pulmón pueden ser secundarias a otras infecciones generalizadas (ejemplo, meningococemia) (14).

## **Los escolares y adolescentes**

El *Mycoplasma pneumoniae* es una causa frecuente de neumonía entre los niños mayores y adolescentes. La neumonía bacteriana en este grupo de edad, la mayoría de las veces es causada por el *Streptococcus pneumoniae*.

El *Histoplasma capsulatum*, que se encuentra en los suelos ricos en nitritos, por lo general se adquiere como consecuencia de la inhalación de las esporas. Ej. Gallineros.

El *Cryptococcus neoformans* es una causa de infección común entre los criadores depalomas, pero es inusual en otros individuos inmunocompetentes.

Las micobacterias recientemente se han observado cada vez con mayor frecuencia como causa de neumonías. Los niños sin hogar, en refugios y hogares de grupo están en particular riesgo. Del mismo modo, el diagnóstico debe ser considerado en niños inmuno comprometidos (14).

## **Presentación Clínica**

En niños, no existe clínica confiable que logre distinguir entre la neumonía causada por bacterias versus la producida por otros micro organismos. Es común encontrar los siguientes signos y síntomas clínicos: tos, taquipnea o apnea, fiebre, respiración nasal o gruñidos en infantes, respiración dificultosa. Los síntomas inespecíficos son variados e incluyen irritabilidad, dolor abdominal, vómitos, diarrea, etc. Al examen físico, se puede evidenciar: retracción intercostal, matidez a la percusión,



broncofonía, disociación toraco abdominal, murmullo vesicular disminuido y estertores crepitantes (15).



## Diagnóstico

El diagnóstico de neumonía es fundamentalmente clínico, con confirmación de tipo radiológica. Entre los procedimientos de mayor utilidad para definir el diagnóstico tenemos:

### Hematológicos

Recuento y fórmula de glóbulos blancos está aumentado con predominio de polimorfonucleares en las infecciones bacterianas. El predominio linfocítico puede ser visto en las neumonías virales, la tosferina y las infecciones atípicas. En niños menores de 4 años, la inversión de la fórmula sanguínea de forma fisiológica, define como neutrofilia, valores superiores al 40% (13).

Los reactantes de fase aguda, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina están aumentadas y pueden ser de ayuda en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento (5).

### Imagenológicos

La radiografía de tórax PA es la prueba de diagnóstico de las neumonías. En los niños con derrame o un empiema identificados en RX de tórax, una tomografía computarizada puede ser necesaria para definir con mayor precisión el alcance del problema. El ECO de tórax es muy superior a la RX para el diagnóstico de derrame y para determinar sus características. El trasudado es hipoeucogénico (oscuro) lo que refleja su naturaleza de líquido limpio. El exudado (empiema) es ecogénico y muestra en su interior tabiques y detritus (15).

### Bacteriológicos

En los niños mayores de edad con tos productiva, se puede hacer una tinción de Gram del esputo. Los cultivos de esputo pueden ser útiles, así como el hemocultivo en pico febril.



## ***Inmunológicos***

Serología específica: Anticuerpos IgM e IgG contra *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia trachomatis*, *Chlamidia pneumoniae* y *Mycobacterium tuberculosis*.

Pruebas de fijación de complemento, reacción en cadena de polimerasa, El test de inmunoensayo enzimático para inmunoglobulinas (ELISA).

## **Otras pruebas**

Toracocentesis, si hay presencia de líquido pleural, con análisis de Gram, citoquímico y cultivo con antibiograma (13).

## **Tratamiento**

La terapia de sostén es de vital importancia, la cual incluye la administración de oxígeno, una adecuada hidratación, alimentación fraccionada oral o a través de sonda nasogástrica según tolerancia, control de temperatura, apoyo de kinesioterapia respiratoria en caso de exceso de secreciones o que el paciente no las pueda movilizar en forma adecuada (11). Los broncodilatadores, son considerados una alternativa terapéutica, especialmente en lactantes en los cuales puede existir un componente obstructivo bronquial sobre agregado (11). En los casos graves, la ventilación mecánica podría ser necesaria debido a alteración restrictiva e insuficiencia respiratoria progresiva (11).

La elección del tratamiento antibiótico dependerá de la edad del paciente, de las características clínicas y de la Rx de tórax (proyección PA y lateral). La terapia antibiótica según gérmenes probables o confirmados: *Staphylococcus aureus*: oxacilina. El *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina: cefalosporinas de tercera generación o vancomicina. *Haemophilus/Influenzae*: ampicilina/sulbactan o cefalosporinas de tercera generación. Anaerobios: (Neumonía por aspiración)



penicilina o clindamicina. Gram negativos: Cefalosporinas de tercera generación. *Mycoplasmapneumoniae* y *Chlamydia*: macrólidos (17).

## Complicaciones

Entre las complicaciones que se pueden presentar, tenemos: derrame pleural, empiema, absceso pulmonar, atelectasias, neumotórax, insuficiencia respiratoria global, infecciones: meningitis, artritis, endocarditis, pericarditis, sepsis, complicaciones extrapulmonares como: insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, entre otras menos frecuentes (11).

## Zinc

### Definición

El zinc es un mineral inorgánico que se encuentra ampliamente distribuido de forma muy amplia en el mundo (18). Favorece la síntesis y degradación de hidratos de carbono, proteínas y grasas. Contribuye a preservar la inmunidad mediada por células, participa en la actividad muscular, en el crecimiento celular, en la síntesis de DNA y RNA, siendo indispensable para el funcionamiento normal de las células (18,20).

### Absorción

En el intestino delgado se absorben en promedio unos 5 miligramos de zinc al día. El hígado es el principal receptor de este mineral y de allí se distribuye a otros tejidos, entre los que se encuentran el páncreas, los riñones, los huesos, los músculos, el ojo, próstata, piel, pelo y uñas (7). El consumo excesivo de cereales integrales o leguminosas, podría disminuir su absorción debido a su contenido de ácido fítico, que al combinarse con este mineral forma un complejo insoluble. (18).

### Excreción

Se elimina en su mayor parte, por las heces (7).



## Funciones

El zinc propicia el crecimiento y desarrollo normales. Ayuda a los glóbulos rojos a trasladar el dióxido de carbono de los tejidos a los pulmones. Contribuye a mantener la eficacia del sistema inmunológico. Además se ha probado que el zinc tiene efectos terapéuticos en casos de diarrea (20).

## Fuentes Naturales de zinc

Las carnes de cordero, hígado, aves, mariscos, yema de huevo, levadura de cerveza, algas, legumbres, nueces, cereales integrales. (18)

## Ingesta dietética recomendada de zinc

Las recomendaciones de nutrientes (RDA = Recommended Dietary Allowance o IDR = Ingesta Diaria Recomendada) se estiman en función de edad, sexo, situación fisiológica (embarazo, lactancia, etc.) y normalmente son superiores a los verdaderos requerimientos (18).

### Ingesta Diaria Recomendada

(mg/día)

Grupo de Edad	Hombre	Mujer
0-6 meses	2	2
7-12 meses	3	3
1-3 años	3	3
4- 8 años	5	5
9-13 años	8	8
14-18 años	11	9



19+ años	11	8
Embarazo: < 18 años n/a		12
Embarazo: 19-50 años n/a		11

### Deficiencia de zinc

El cuerpo humano es capaz de adaptarse a una deficiencia de zinc a corto plazo, al absorber cantidades mayores de los alimentos. Sin embargo, el consumo inadecuado de zinc por tiempo prolongado afectará las funciones del cuerpo. Una deficiencia de zinc puede tener los siguientes efectos: crecimiento deficiente, erupción cutánea parecida al acné, pérdida de cabello, diarrea, madurez sexual tardía, impotencia, esterilidad, lesiones en los ojos, pérdida de apetito, sensación reducida de gusto y olfato, lesiones cutáneas, resistencia reducida a infecciones, cicatrización deficiente de las heridas, confusión mental, habilidad de aprendizaje inadecuada, cambios en el cabello y uñas, anemia, entre otras (25).

### Causas de la deficiencia de zinc

#### **Adquiridas:**

Personas que consumen dietas muy bajas en calorías, mujeres embarazadas y en lactancia, niños, ancianos, vegetarianos, personas desnutridas o malnutridos (anorexia nerviosa), pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal, alcohólicos u otras personas con enfermedad hepática crónica (21).

#### **Congénitas:**

Personas con trastornos digestivos que provoquen malabsorción y/o diarrea, por ejemplo:

- ✓ Enfermedad celiaca.
- ✓ Enfermedad de Crohn.
- ✓ Síndrome del intestino corto (21).



### **Dosificación usual:**

Es posible que la respuesta clínica no se observe hasta por seis a ocho semanas

Recién nacidos y lactantes < 12 meses: 5 mg de zinc elemental/día

Niños 1 a 10 años: 10 mg de zinc elemental/día

Niños > 11 años y adultos: varones: 15 mg de zinc elemental/día, mujeres: 12 mg de zinc elemental/día

### **Deficiencia de zinc: oral:**

Lactantes y niños: 0.5 a 1 mg de zinc elemental/kg/día divididos en una a tres fracciones/día; pueden requerirse dosis más altas en presencia de alteraciones de la absorción intestinal o excreción excesiva de zinc (p. ej., diarrea prolongada y excesiva) (24)

### **Advertencias:**

La administración de zinc en ausencia de cobre disminuye las concentraciones plasmáticas de este último; el aporte excesivo en personas sanas puede ser nocivo: se informan reducciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad) y alteraciones en el sistema inmunitario. (24)

### **Reacciones adversas y toxicidad por zinc:**

La toxicidad al zinc es rara y solo tiene lugar cuando se administran dosis de zinc elemental entre 200 y 300 mg/día. El exceso de complementación con zinc puede provocar una deficiencia de cobre. El exceso de zinc también podría causar eventualmente lo siguiente: (3-24).

*Cardiovasculares: hipotensión, taquicardia (dosis excesiva)*

*Sistema nervioso central: hipotermia (dosis excesiva)*



*Gastrointestinales: indigestión, náusea, vómito*

*Hematológicas: neutropenia, leucopenia*

*Hepáticas: ictericia (dosis excesiva)*

*Oculares: visión borrosa (dosis excesiva)*

*Respiratorias: edema pulmonar (dosis excesiva)*

*Diversas: diaforesis profusa*

### **Interacciones medicamentosas:**

El zinc puede disminuir la absorción de penicilamina, tetraciclina y quinolonas; el hierro reduce la absorción de zinc: los agentes que aumentan el pH gástrico, como bloqueadores H<sub>2</sub>, pueden disminuir la absorción de zinc.

Interacción con alimentos Café, alimentos ricos en folatos (p. ej., cereales de grano entero y leguminosas), salvado y productos lácteos reducen la absorción de zinc; evitar alimentos ricos en calcio o fósforo. (24)



## CAPÍTULO 3

### 3.1 HIPÓTESIS, OBJETIVOS, DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

#### 3.1 HIPÓTESIS

El uso del zinc vía oral añadido al tratamiento estándar de neumonías, disminuye los días de estancia hospitalaria y el tiempo de duración de signos tales como la fiebre, el tiraje, las necesidades de oxígeno, y la taquipnea, en niños de un mes a diez años con neumonía, ingresados en el Hospital Vicente Corral en el 2013.

#### 3.2 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

##### 3.2.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia y seguridad de la incorporación del zinc vía oral al tratamiento estándar de la neumonía, en niños de un mes a 10 años ingresados en el Servicio de Pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2013.

##### 3.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar la distribución de pacientes en función de variables basales tales como: edad, sexo, residencia, signos y síntomas clínicos (rinorrea, taquipnea, tos, tiraje, estertores, fiebre) y hallazgos de laboratorio (formula sanguínea, PCR) tanto en el grupo experimental (tratamiento estándar más zinc) como en el grupo control (tratamiento estándar) y compararlos para determinar diferencias estadísticas posibles al inicio del estudio.
2. Determinar la eficacia del tratamiento con zinc, mediante medición de tiempos de estancia hospitalaria, duración de síntomas y signos clínicos, tanto en el grupo experimental como en el grupo control.



3. Describir los efectos adversos suscitados, en el grupo experimental y control.
4. Comparar la eficacia del suplemento con zinc entre el grupo experimental y control.

### **3.3 Definición y operacionalización de las variables:**

**3.3.1 Independientes:** Suplementación con zinc.

**3.3.2 Dependientes:** Taquipnea, fiebre, tiraje, necesidades de oxígeno, tiempo de hospitalización

**3.3.3 Intervinientes:** Edad, sexo, residencia.

### **3.4 Operacionalización de las variables (Ver anexo).**



## CAPÍTULO 4

### METODOLOGÍA

#### 4.1 Tipo de estudio

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado cuádruple ciego.

#### 4.2 Universo

Total de niños ingresados en el servicio de pediatría con diagnóstico de neumonía en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca, durante Febrero a Julio del 2013.

Cuenca es la tercera ciudad en importancia en el Ecuador, con una población de 540000 habitantes y una prevalencia estimada de Neumonía intrahospitalaria del 43% en niños en el 2011. En el Hospital Vicente Corral Moscoso la Neumonía ocupa el primer lugar dentro de las diez primeras causas de hospitalización pediátrica durante el 2011, con el 41.7% del total de casos (26).

#### 4.3 Muestra

Representativa, y probabilística, calculada en el programa Epi-Info 3.5.1 de acuerdo a las siguientes restricciones muestrales:

*Nivel de confianza: 95%*

*Poder: 80%*

*Razón de expuestos/no expuestos: 1:1*

Frecuencia esperada de duración de estancia hospitalaria en el grupo no expuesto: 95,2 horas (22). Frecuencia esperada de duración de estancia hospitalaria en el grupo expuesto: 72,3 horas (22).



Dando una muestra calculada de 96 pacientes, a esto se añadió un 10% de posibles pérdidas quedando 116 pacientes, 58 para el grupo experimental y 58 para el grupo control.

#### **4.4 Criterios de Inclusión**

Fueron incluidos todos los niños de 1 mes a 10 años hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso, que cumplieron los criterios diagnósticos para neumonía tanto clínicos como radiológicos especificados en el marco teórico, y que fueron capaces de ingerir zinc o placebo por vía oral, y que sus familiares o representantes legales hayan firmado el consentimiento informado que consta en los anexos.

#### **4.5 Criterios de exclusión**

Fueron excluidos niños que padeczan cualquier signo de enfermedad sistémica no respiratoria, incluida sepsis, meningitis aguda, inestabilidad hemodinámica, enfermedad cardíaca o malformaciones congénitas marcadas; presencia de diarrea definida como la evacuación de 3 o más deposiciones líquidas en las 24 horas, caso conocido de intolerancia o sensibilidad al zinc o materiales que contengan zinc, antecedente de asma; diagnóstico clínico de bronquiolitis; o haber recibido algún medicamento (incluido zinc) en las 2 semanas previas a la admisión.

#### **4.6 Aleatorización**

Para la aleatorización de los pacientes se elaboró un listado numérico de 118 pacientes que fueron asignados de forma aleatoria al grupo experimental o al grupo control, este listado fue obtenido de la página [www.randomization.com](http://www.randomization.com). Esta lista definió el grupo como A o B para mantener la secuencia de aleatorización oculta y se colocó en el departamento de emergencia pediátrica del Hospital al alcance de los médicos de turno en emergencia.



Cada paciente que cumplió los criterios de selección fue asignado a uno de los dos grupos siguiendo el orden del listado, a todos los pacientes se prescribió zinc en las notas de ingreso y notas de evolución subsecuentes de acuerdo al esquema terapéutico citado más adelante, dicha prescripción se hizo como zinc A o zinc B de acuerdo al grupo al que corresponde en el listado.

#### **4.7 Detalles de Cegado**

Se realizó un cuádruple cegamiento, en el cual ni los pacientes que reciben el tratamiento, ni los investigadores que aplican la intervención, ni el autor ni el analista estadístico conocieron si el grupo en el cual se aplica el zinc corresponde al A o al B (Grupo control y experimental, respectivamente). Para ello se dispuso de dos contenedores de medicamentos ubicados en el Departamento de Clínica-Pediatría, los que estuvieron rotulados como A o B. Cada contenedor tuvo en su interior lotes refrigerados de jarabes elaborados en un laboratorio bioquímico particular (*Forma-lab*), quienes entregaron los jarabes, sin conocimiento de su composición al investigador. En los mismos se garantizó que todos los frascos sean estériles, iguales, cuidando aspectos relacionados al color, sabor y volumen; uno de los contenedores contuvo los frascos con zinc en presentación: jarabe de 60ml de sulfato de zinc hepta hidratado 220mg/5ml, que equivalen a zinc elemental 50mg/5ml, en frascos de 60 ml en excipientes con sabores mejorados, el otro contuvo frascos que poseen solamente 60 ml de excipientes con el mismo sabor. Ninguna persona en el hospital, ni tampoco el autor conoció la composición de los contenedores, sino hasta el fin de la investigación cuando el laboratorio (*Forma-lab*), en sobre cerrado comunicó de la composición de cada grupo de frasco. De igual forma, el analista estadístico quien tabuló los datos, no conoció la verdadera pertenencia de cada grupo.

#### **4.8 Aplicación de la intervención**



A todos los pacientes seleccionados se les prescribió zinc, sea zinc A o zinc B, la dosis prescrita fue de 1 mg/kg/día de zinc elemental (24), que se administró vía oral cada 12 horas durante la hospitalización por el personal de enfermería, durante un máximo de 5 días.

En los dos grupos de pacientes se aplicó además los protocolos establecidos por el Servicio de Pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso, para tratamiento de los infantes y niños con neumonía, de acuerdo a edad y tipo de neumonía (sea esta de presunta etiología viral o bacteriana).

En neumonía viral se trató con medidas de soporte ventilatorio que incluyen: oxígeno (en pacientes que lo requirieron se administró por cánula nasal, mascarilla o Hood), posición Semifowler, nebulizaciones con solución salina, limpieza de secreciones nasales.

Ante la evidencia clínica, radiológica y de laboratorio de neumonía bacteriana se trató además con antibiótico terapia de la siguiente manera: en lactantes de 3 semanas a 3 meses recibieron ceftriaxona más ampicilina; en caso de sospecha de estafilococo aereus se agregó oxacilina. En niños de 3 meses a 4 años recibieron ampicilina. En mayores de 4 años recibieron penicilina cristalina; ante la sospecha de mycoplasma se agregó claritromicina. De 5 años a 15 años se les trató con penicilina o ampicilina; y se consideró la asociación de claritromicina. Este tratamiento se continuó durante la duración de su hospitalización y le siguió continuación por vía oral en caso necesario.

#### **4.9 Procedimientos de recolección de la información e instrumentos utilizados.**

Información de la enfermedad actual, datos antropométricos y los hallazgos físicos así como la asignación al grupo A o B, se registró al momento de su ingreso al piso de hospitalización de Pediatría.



Durante la hospitalización, cada niño se evaluó a intervalos de 8 horas, de acuerdo a su condición clínica y por parte del personal médico de turno, los cuales desconocían de la asignación del tratamiento correspondiente.

La frecuencia respiratoria fue medida durante un minuto completo con el niño en decúbito dorsal, con el torso descubierto. El conteo fue hecho al momento que el niño no estaba llorando, contando el total de movimientos inspiratorios realizados por el paciente durante el tiempo mencionado.

La saturación de oxígeno fue medida por pulsioximetría, colocada en el dedo índice de la mano o primer dedo del pie durante el tiempo necesario hasta la marcación de la cifra de saturación en la pantalla digital, y su valor colocado en el formulario de recolección de datos.

La temperatura axilar fue medida usando un termómetro estándar de mercurio, para ello se desinfectó con torunda de alcohol el bulbo del termómetro, se agitó al mismo para hacer descender la columna de mercurio por debajo de 35 grados y se colocó en la fosa axilar del niño, se presionó el brazo del paciente contra el torso para sostener el termómetro y se esperó 5 minutos para la toma del valor de temperatura, cuyo valor fue colocado en el formulario de recolección de datos.

La presencia de rinorrea, taquipnea, tos, retracciones costales estuvieron anotadas en la ficha del paciente a intervalos cada 8 horas, o según su evolución clínica.

Los niños fueron dados de alta cuando su condición clínica mejoró y se determinó que no requieren cuidados hospitalarios. Para ello se consideró: capacidad para alimentarse vía oral, tener una frecuencia respiratoria normal, resolución del distres respiratorio y no padecer de fiebre.

Se registró además: tiempo de estancia hospitalaria (en horas), tiempo hasta la resolución de los signos clínicos y cualquier evento adverso surgido durante el tratamiento.

Todos los datos concernientes al estudio se registraron en un formulario único

*Autor: Dr. Diego Silva C.*



diseñado por el autor previamente validado mediante: validación de constructo por médicos especialistas en neumología pediátrica.

#### **4.11 Normas éticas**

En todos los participantes que cumplieron los criterios de selección, se incluyeron la firma del consentimiento informado a los representantes legales del niño. A quienes se les explicó de forma clara los objetivos del estudio, los beneficios esperados y los riesgos potenciales del mismo antes de la firma de consentimiento. Tanto el Comité Ético de la Universidad de la Facultad de Ciencias Médicas, así como el Comité de Investigación de la FFCCMM y del Hospital Vicente Corral Moscoso aprobaron el protocolo de investigación. Se garantizó en todo momento la confidencialidad de los datos.

Toda la investigación cumplió con los ítems que indica la Guía Consort del 2010 para ensayos clínicos aleatorizados.

Todos los costos del estudio, salvo el tratamiento estándar que se lleva en el Hospital, fueron financiados por el autor.

Estuvo previsto ante la sospecha de cualquier reacción adversa grave frente al tratamiento con zinc o alguno de sus excipientes, el retiro inmediato del medicamento, situación que no fue necesaria.

#### **4.12 Plan de análisis y tabulación**

Los datos del formulario fueron codificados e ingresados en una base de datos mediante el programa SPSS versión 15.0.0.

Se presentó un flujograma de participantes desde la selección hasta el análisis final para representar posibles pérdidas durante el seguimiento (Figura 1).

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo respecto a las variables edad, sexo, residencia, signos y síntomas respiratorios, tipo de formula sanguínea y PCR al



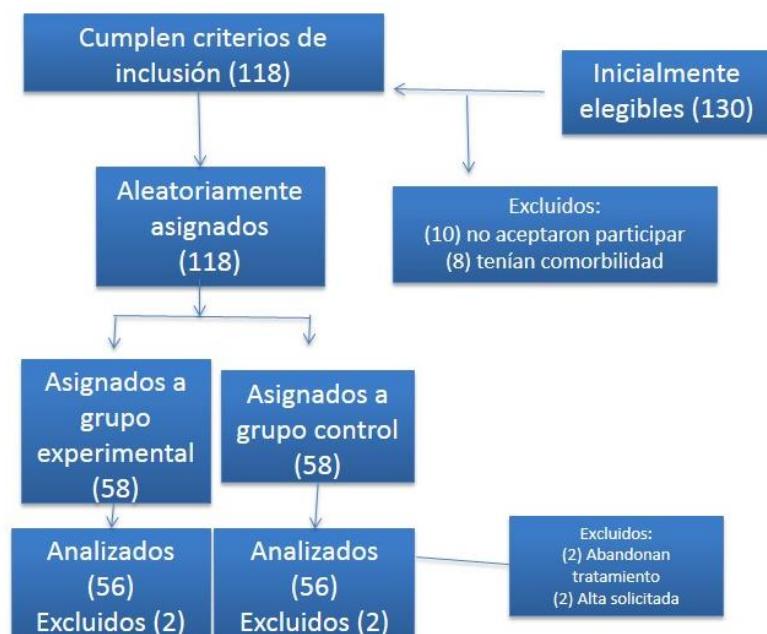
ingreso los cuales se presenta en una tabla basal para estimar posibles diferencias al inicio del estudio (Tabla 1). Para los cálculos de estas diferencias se utilizó el programa Minitab versión 15.1.20. Se consideró que no existieron diferencias significativas en los dos grupos (y por tanto la aleatorización fue adecuada) si el p-valor fue mayor a 0,05. *Para la obtención del p-valor* se realizó los siguientes test estadísticos: para las variables sexo, residencia, crepitantes, taquipnea, tos, rinorrea, PCR positivo, formula sanguínea bacteriana positiva: diferencia de proporciones mediante chi cuadrado. Para la variable edad se realizó test de student.

En segundo lugar se compararon las variables de resultados entre los grupos experimental y control: para la variable duración de estancia hospitalaria así como de duración de la fiebre, la taquipnea, el tiraje y las necesidades de oxígeno se utilizó diferencia de medias obtenidas por t de Student, así como sus p-valores, considerando significativos valores  $<0,05$  (Tabla 2).

Finalmente para analizar la seguridad del tratamiento se documentó todas las reacciones surgidas y se compararon diferencias entre los dos grupos mediante diferencia de proporciones con la prueba de *chi cuadrado* (Tabla 3).



**Fig. 1 Algoritmo de Flujo**





## LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

1. Imposibilidad de determinar el agente etiológico de la neumonía, para así comparar grupos con etiologías diferentes, o tener una muestra homogénea, en donde los resultados no estén sujetos al probable agente etiológico.
2. Con la finalidad de demostrar si los efectos positivos del zinc sobre la evolución de la neumonía, se deben a la corrección de una deficiencia subyacente, o a un efecto farmacológico, debió realizársele a la muestra determinación de las concentraciones séricas de zinc, debido a la imposibilidad de determinar tales niveles en el laboratorio de nuestro hospital.

## CAPÍTULO 5

### 5.1. RESULTADOS

Desde Junio a Agosto de 2013, 118 pacientes fueron incluidos en el estudio, a ellos de forma aleatoria se les administró zinc o placebo conjuntamente con la terapia estándar para neumonías de acuerdo a si la etiología fue viral o bacteriana. Cuatro pacientes fueron excluidos del estudio, de los cuales 2 (1 de cada grupo) abandonaron el hospital sin autorización médica, y a 2 pacientes (1 de cada grupo) se les modificó el diagnóstico durante su hospitalización por lo que se suspendió el zinc. En total, la información de 56 pacientes de grupo experimental y 56 del grupo control fueron analizadas según protocolo previsto (Fig. 1). La edad media fue 16.1 meses (DS 21,4), 70 pacientes (59,1%) fueron menores de 1 año y 67 (DS 56,8%) fueron varones. La presencia de las variables pre hospitalización como signos y síntomas respiratorios no difirió entre los grupos, como se evidencia en la tabla basal (Tabla 1).



**Tabla No. 1 Tabla basal entre el grupo experimental y control al comienzo del estudio. Pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2013.**

Variable	Grupo	Grupo	P
	Control	Experimental	
	(no zinc)	(zinc)	
<b>Edad en meses - <math>\bar{x}</math> (DS)</b>	16.1 (21,4)	16,1 (22,1)	0,994
<b>Sexo:</b>			
Masculino - $n$ (%)	34 (50,7%)	33 (49,3%)	0,581
Femenino - $n$ (%)	24 (49,3%)	25 (50,7%)	0,581
<b>Residencia:</b>			
Urbano - $n$ (%)	33 (68,7%)	38 (73%)	0,634
<b>Taquipnea - <math>n</math> (%)</b>	44 (77,2%)	46 (75,4%)	0,820
<b>Rinorrea - <math>n</math> (%)</b>	46 (80,7%)	45 (73,7%)	0,367
<b>Fiebre - <math>n</math> (%)</b>	41 (71,9%)	41 (67,2%)	0,690
<b>Formula sanguínea</b>			
<b>positiva para infección</b>	9 (34,6%)	7 (23,3%)	0,388
<b>bacteriana - <math>n</math> (%)</b>			
<b>PCR positivo - <math>n</math> (%)</b>	8 (40%)	8 (42,1%)	1,000
<b>Tos - <math>n</math> (%)</b>	54 (94,7%)	58 (95,1%)	0,932
<b>Estertores - <math>n</math> (%)</b>	45 (78,9%)	50 (81,9%)	0,817
<b>Tiraje - <math>n</math> (%)</b>	31 (54,3%)	30 (49,2%)	0,586

**Fuente:** Base de datos

**Elaboración:** Autor



El tiempo de estancia hospitalaria en el grupo al que se suplemento zinc, fue menor que en el grupo placebo (79.4 [DS 32.2] vs 90.2 [DS 36.2] horas) respectivamente. Aunque estadísticamente este valor no fue significativo,  $p = 0.102$ . El grupo tratado con zinc tuvo una ligera disminución en la duración del tiraje (18.5 [DS 24.7] vs 20.1 [DS 24.7] horas,  $p=0.73$ ) y en la duración de la taquipnea (31.7 [DS 29.6] vs 33 [DS 26.9] horas,  $p=0.808$ ) versus el grupo placebo. Al contrario el grupo tratado con zinc tuvo un ligero aumento de la duración de las necesidades de oxígeno (46.2 [DS 37.3] horas, versus el grupo placebo (42.2 [DS 35] horas,  $p=0.569$ ). Así como también un ligero aumento en la duración de la fiebre (18.1 [DS 19.7] vs 16.6 [DS 20.1] horas,  $p=0.692$ ). Todos ellos sin significancia estadística ( $p$  valores  $>$  a 0,05). (Tabla 2).

**Tabla No.2 Tabla de resultados de comparación de la eficacia entre el grupo experimental y control tras la intervención. Pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2013.**

Variable	Grupo	Grupo	Diferencia	<i>t</i> de	<i>P</i>
	Control	Experimental	de $\bar{x}$	Student	
	(no zinc)	(zinc)			
	$\bar{x}$ (DS)	$\bar{x}$ (DS)			
Tiempo de estancia hospitalaria (horas)	90,2 (36,2)	79,4 (32,2)	10,85	1,65	0,102
Tiempo de resolución de la fiebre (horas)	16,6 (20,1)	18,1 (19,7)	-1,49	-0,40	0,692
Tiempo de resolución de taquipnea (horas)	33,0 (26,9)	31,7 (29,6)	1,29	0,24	0,808



<i>Tiempo de resolución de necesidades de oxígeno (horas)</i>	42,3 (35,0)	46,2 (37,3)	-3,88	-0,57	0,569
<i>Tiempo de resolución de tiraje (horas)</i>	20,1 (24,7)	18,5 (24,7)	1,59	0,34	0,73

**Fuente:** Base de datos

**Elaboración:** Autor

El autor agrupó a los niños <1 año de edad. Quienes representaron el 70% de pacientes. El tiempo medio para la resolución de la taquipnea, las necesidades de oxígeno y el tiraje fueron más prolongados en el grupo experimental al que se suplementó zinc: ( $p=0,762$ ,  $p=0,824$ ,  $p=0,552$ ) respectivamente. En cuanto al tiempo de duración de la fiebre y el tiempo de estancia hospitalaria, estos fueron ligeramente más breves que en el grupo control ( $p=0,434$ ,  $p=0,287$ ) respectivamente.

Estos hallazgos no mostraron diferencias de género. La duración media de la suplementación con zinc durante las hospitalización fue de 5.25 días. Sobre la eficacia y seguridad del zinc en el grupo experimental, se reportó 7 casos de diarrea (11,8%), 4 casos de vómito (6.7%), 0 casos de indigestión, 5 casos de diaforesis (8,4%) (Tabla 3). Todos los niños del grupo experimental en general toleraron el medicamento y fueron dados de alta sin ninguna complicación atribuible al principio activo.



**Tabla No.3 Tabla de resultados de comparación de seguridad entre el grupo experimental y control tras la intervención. Pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2013.**

Variable	Grupo	Grupo	P valor
	Control	Experimental	
	(no zinc)	(zinc)	
	N (%)	$\bar{N}$ (%)	
Diarrea	13 (23,2)	7 (11,8)	0.217*
Vomito	4 (7,1)	4 (6,7)	1.00*
Indigestión	1 (0.17)	0 (0)	1.00*
Diáforesis	6 (10,7)	5 (8,4)	1.00*

\*no existen diferencias significativas

**Fuente:** Base de datos

**Elaboración:** Autor



## CAPÍTULO 6

### 6. DISCUSIÓN

Las deficiencias de micronutrientes son comunes en los niños en países en desarrollo (4). El zinc como micronutriente juega un rol clave en el desarrollo y mantenimiento de las defensas del huésped contra enfermedades infecciosas, y la deficiencia de zinc parecería propiciar la inflamación de la vía aérea y el daño celular en las infecciones respiratorias (6-18-20).

Hay varios reportes del impacto de la suplementación con zinc para el tratamiento de la neumonía (15). En el presente estudio, se evaluó la influencia de la suplementación de zinc en la mejoría de la evolución de la neumonía en un grupo de lactantes, infantes y niños que requirieron hospitalización. Esta investigación no encontró reducción significativa en el tiempo de mejoría de los síntomas y signos estudiados, ni del tiempo de estancia hospitalaria en niños que recibieron suplementación de zinc conjuntamente con la terapia estándar en el tratamiento de neumonías.

Las fortalezas de este estudio incluyen el diseño del estudio: aleatorizado cuádruple-ciego y la similitud de las características de base los pacientes previo al estudio. Como consecuencia ninguna de las diferencias encontradas en el estudio parecerían ser atribuibles al suplemento administrado.

La reducción aunque no significativa en el tiempo de hospitalización en el grupo experimental podría ser atribuible a la función del zinc en la protección pulmonar en los estados inflamatorios, lamentablemente en nuestro estudio no fue posible realizar la determinación sérica de este oligoelemento.

En cuanto a la distribución del sexo según los grupos de estudio, no se observaron diferencias significativas demostrando que la muestra era homogénea, y que esta variable no interfiere en los resultados obtenidos; en nuestra investigación predominó el sexo masculino sin diferencias significativas ( $p=0,581$ ). Investigaciones realizadas en Bangladesh en 2001, (9) obtuvieron resultados similares, con una muestra a favor



del sexo masculino del 65%. Otro estudio realizado en Tamilnadu-India en 2003, (22) la distribución del sexo fue del 70% a favor del sexo masculino.

En alusión a los días de estancia hospitalaria, hubo disminución en los días de hospitalización, sin que esta diferencia fuera significativa ( $p=0,102$ ). Resultados similares fueron reportados por A. Bose y col. (22), quienes obtuvieron reducción no significativa de los días de estada ( $p=0,550$ ).

Las variables duración de la fiebre, taquipnea, necesidades de oxígeno y la presencia de tiraje, no mostraron diferencias significativas ( $p=0,692$ ), ( $p=0,808$ ), ( $p=0,569$ ) y ( $p=0,073$ ) respectivamente. Resultados similares publicaron A. Bose y col. (22), quienes reportan ausencia de relación entre el uso del zinc y la mejoría de la sintomatología fiebre ( $p=0,501$ ), taquipnea ( $p=0,819$ ) y tiraje ( $p=0,563$ ).

En relación a las reacciones adversas por el uso del zinc, en esta investigación se reportaron leves reacciones adversas: 7 (11,8%) episodios de diarrea, 4 (6,7%) con vómito y 5 (8,4%) episodios más con diaforesis en el grupo que recibió zinc, sin que existan diferencias significativas con el grupo control. Estudios similares revisados (22-23) no informan sobre reacciones adversas ni muertes por el uso del zinc (9). En este escenario, los efectos secundarios referidos en este estudio, podrían deberse a la propia historia natural de la enfermedad, a los medicamentos antibióticos que recibió el paciente o algún otro factor que no ha sido tomado en cuenta.

En un ensayo clínico conducido en Vellore, India la suplementación con zinc fue asociada con un aumento significativo de la duración de la neumonía en la época de verano; sin embargo las concentraciones plasmáticas medias de zinc al ingreso hospitalario, (11.0 mol/L) fueron significativamente más altas que la reportada en otros lugares (Bangladesh: 10.1 mol/L y Kolkata: 9.6 mol/L,  $p=0.001$ ) (22). Un estudio reciente efectuado en Chandigarh, India, investigó a 120 niños con edades de 2 a 24 meses quienes recibieron aleatoriamente zinc (20mg/día) o placebo, no encontró ninguna diferencia estadística en el tiempo de resolución del distress respiratorio, taquipnea, hipoxia o de la duración de la hospitalización entre los dos grupos (27). Este



estudio en contraste a investigaciones previas, no incluyó niños malnutridos o pacientes que padecieron bronquiolitis.

En otra reciente revisión sistemática de 15 estudios randomizados realizados fuera de América por Athew y Cols, dicho autor concluye que no hay beneficio terapéutico de adicionar zinc a la terapia antibiótica de la neumonía adquirida en la comunidad (15).

De acuerdo a los presentes resultados y otros de estudios randomizados, el beneficio de la suplementación de zinc en la neumonía aguda es debatible. La no relevancia estadística de la adición del zinc como coadyuvante en el tratamiento de las neumonías, no es suficiente para descartar su beneficio clínico; debido a que, son pocas las horas de diferencia en la resolución de los síntomas y la duración de la hospitalización. Parecería que el efecto de la suplementación con zinc varía en cada población debido a interrelaciones multifactoriales. Estudios básicos adicionales podrían ayudar a elucidar los mecanismos de estas variaciones. Probablemente, la suplementación con zinc en poblaciones en riesgo de deficiencia de zinc, podría quizás beneficiarse de este elemento.

## CAPÍTULO 7

### 7.1 CONCLUSIONES

En nuestro estudio realizado se demostró que:

1. No se demostró la eficacia del uso del zinc como coadyuvante en el tratamiento de la neumonía en pacientes pediátricos hospitalizados.
2. No se reportaron reacciones adversas atribuibles al uso de zinc



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. No Authors Listed. (2006): Pneumonia: The Forgotten Killer Of Children. Geneva: The United Nations Children's Fund (Unicef)/World Health Organization (Who).
2. Aggarwal, R., J. Sentz Y M. Miller. (2007): Role Of Zinc Administration In Prevention Of Childhood Diarrhea And Respiratory Illnesses: A Meta-Analysis. *Pediatrics Rev.*;119:1120-30.
3. Bhandani, N. S. Mazumder, S. Taneja Y Col. (2008): Zinc En El Manejo Del Niño Con Diarrea. *Grupo Pediatría Al Día. Rev.*; 21: 67-70.
4. Department Of Health And Human Services. (2009): Agency For Toxic Substances & Disease Registry. . Disponible en: [Http://Www.Atsdr.Cdc.Gov/Es/Phs/Es\\_Ph60.Html](Http://Www.Atsdr.Cdc.Gov/Es/Phs/Es_Ph60.Html).
5. Valdez, S. (2005): El Zinc Estimula El Sistema Inmune En Niños. Disponible En: <Http://Www.Nutrar.Com/Detalle.Asp?Id=467>.
6. The American Dietetic Association 'S Complete Food & Nutrition Guide. (2007): Zinc. Disponible En: <Http://Www.Healthlibrary.Com/Zinc.Htm>.
7. Brooks, W.A. M. Yunus, M. Santosham Y Col. (2004): Zinc For Severe Pneumonia In Very Young Children: Doble-Blind Placebo-Controlled Trial. *The Lancet. Rev.*;363:1683-88.
8. Urdaneta, R. Y Col. (2003): Neumonía Adquirida En La Comunidad En El Niño. Sociedad Venezolana De Neumología Y Cirugía De Tórax. Reunión De Consenso.
9. Valavi E. y Col. (2011): The Efficacy of Zinc Supplementation on Outcome of Children with Severe Pneumonia. A Randomized Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. *Indian Journal of Pediatrics*.
10. Hospital Vicente Corral Moscoso. (2011): Base de datos Del Departamento de Estadística.
11. Sanchez, I. C, Alvarez. (2000): Infecciones Respiratorias Agudas Bajas. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/manualped/InfRespAg.html>
12. Pacheco, M. (2006): Neumonía. Disponible en: <Http://Www.Monografias.Com/Trabajos34/Neumonia/Neumonia.Shtml>.
13. Mantura, R. (2001): Neumonía Adquirida En La Comunidad. Hospital Regional Concepción. Servicio De Medicina Interna, Sección Broncopulmonar. España. *Rev.*; 145(7):105-113.
14. Atkuri, L. (2008): Pediatrics, Pneumonia. Disponible en: <Http://Www.Emedicine-Paediatrics, Pneumonia.Html>.



15. Mathew J. (2011): Zinc Supplementation For Prevention Or Treatment Of Childhood Pneumonia: A Systematic Review Of Randomized Controlled Trials. *Am J ClinNutr.*
16. Davila, G. (2007): Micoplasma En Patología Pulmonar Pediátrica. *Revista Peruana De Pediatría.* Rev.;60(2):45-56.
17. Castro, F. (2006): Protocolo De Enfermedades Infecciosas. Neumonía Adquirida En La Comunidad. *Boletín De La Sociedad De Pediatría De Asturias, Cantabria, Castilla.* Rev.; 46:286-293.
18. Pérez, A. (2007): Zinc y rendimiento deportivo. Disponible En: <http://www.efdeportes.com/efd113/zinc-y-rendimiento-deportivo.htm>
19. Stevenz, J. Y L. Lubitz. (1998): Symptomatic Zinc Deficiency In Breast-Fed Term And Premature Infants. *Journal Of Paediatrics & Child Health,* Rev.; 34: 97-101.
20. Servicio de Transferencia de archivos del Ministerio de Salud Peruano. 2004. Disponible en: [ftp://ftp2.minsa.gob.pe/destacados/archivos/47/5\\_Zinc.pdf](ftp://ftp2.minsa.gob.pe/destacados/archivos/47/5_Zinc.pdf)
21. Licata, M. (2005): Zinc En Nuestra Alimentación. Disponible En: <Http://Www.Zonadiet.Com/Nutrición/Zinc.Htm>.
22. Bose, A. C.Coles, R. Black Y Col. (2006): Efficacy Of Zinc In The Treatment Of Severe Pneumonia In Hospitalized Children <2 Old. *The American Journal Of Clinical Nutrition.* Rev.;83:1089-96.
23. Grisanti, C. (2004): Sulfato De Zinc Oral Como Tratamiento Coadyuvante En Lactantes Con Diarrea Aguda. Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona, Estado Anzoátegui
24. Carol, K. Takemoto. (2009): Manual De Prescripción Pediátrica. Lexicomp. Rev.14:1589.
25. Bansal A, Parmar VR, Basu S, (2011): Zinc supplementation in severe acute lower respiratory tract infection in children: a triple-blind randomized placebo controlled trial. *Indian J Pediatr.* 78:33–7.



## ANEXO 1. FORMULARIO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

### UNIVERSIDAD DE CUENCA POSTGRADO DE PEDIATRIA DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL

FORMULARIO No																				
TIPO DE ZINC RECIBIDO				A	B	DOSIS														
Nombre del paciente							Sexo		masculino											
Residencia													femenino							
Edad en meses							Sala					Cama								
Peso																				
DATOS AL INGRESO (MARCAR CON UNA X)																				
FIEBRE				SI	NO	TAQUIPNEA				SI										
TEMPERATURA AXILAR MAYOR A 37 GRADOS												NO								
RINORREA				SI	NO					1 MES - 11 MESES > 50										
														1 AÑO - 2 AÑOS > 40						
										2 AÑOS - PREADOLESCENTE > 35										
TOS		SI	NO	ESTERTORES		SI	NO													
SAT. O2 <90%		SI	NO	TIRAJE		SI	NO													
FORMULA SANGUINEA (DESVIACION IZQUIERDA) +								SI	NO											
PCR +		SI	NO																	
REACCIONES ADVERSAS DURANTE HOSPITALIZACION																				
DIARREA		SI	NO	VOMITO		SI	NO	INDIGESTION		SI	NO									
NAUSEA		SI	NO	DIAFORESESIS		SI	NO													
SEGUIMIENTO DURANTE LA HOSPITALIZACION (MARCAR CON X)																				
DIAS/HORAS		1		2		3		4		5		> 6								
SINTOMAS		8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104	112	120	No. Horas			
FIEBRE																				
TIRAJE																				
TAQUIPNEA																				
SAT < 90%																				
TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL INGRESO HASTA EL ALTA (EN HORAS)																				



## ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

**UNIVERSIDAD DE CUENCA**  
**POSTGRADO DE PEDIATRÍA**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, Diego Fernando Silva Cuesta, médico residente del tercer año del Postgrado de Pediatría de la Universidad de Cuenca, al momento me encuentro realizando mi tesis sobre **“Eficacia y seguridad del zinc agregado al tratamiento estándar de neumonías en niños ingresados al Hospital Vicente Corral - 2013. Estudio aleatorizado controlado, cuádruple ciego.”** El objetivo del estudio es investigar si el uso de jarabe de zinc, incorporado al tratamiento habitual para neumonías que recibirá su representado legal, ayuda a disminuir las horas de estancia hospitalaria, así como también la duración de los síntomas y signos, como fiebre, frecuencia respiratoria y necesidades de oxígeno. La confidencialidad de los resultados será garantizada a Ud. en todo momento. Ante la aparición de cualquier efecto indeseado, será suspendida inmediatamente el medicamento (zinc) de las prescripciones de su hijo, y se tomarán todas las acciones correctivas. Habiendo explicado a Ud. en forma clara y sencilla el objetivo de la investigación, Se deja constancia que:

### **DECLARACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

Después de haber explicado detalladamente al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante la presente que, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, riesgos y beneficios de esta investigación, sin que ningún problema de índole médico, de idioma, o de instrucción hayan impedido tenerle una clara comprensión del mismo.



Por la Tesis de grado: "Eficacia y seguridad del zinc agregado al tratamiento estándar de neumonías en niños ingresados al Hospital Vicente Corral - 2013. Estudio aleatorizado controlado, cuádruple ciego."

#### DECLARACIÓN DE LOS REPRESENTANTES LEGALES

Yo, \_\_\_\_\_ CI: \_\_\_\_\_.

En representación de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de edad. Siendo mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales y sin que medie coacción alguna, en pleno conocimiento de la naturaleza y propósito del estudio que se me indicó, declaro mediante el presente haber sido informado de forma clara y sencilla el objetivo del estudio. Así como estoy consciente de todos los potenciales riesgos y beneficios.

---

Nombre y Apellido

---

Nombre y Apellido



## ANEXO 3. RANDOMIZACION

A Randomization Plan from <http://www.randomization.com>

1. ZINC B\_\_\_\_\_
2. ZINC B\_\_\_\_\_
3. ZINC A\_\_\_\_\_
4. ZINC A\_\_\_\_\_
5. ZINC A\_\_\_\_\_
6. ZINC B\_\_\_\_\_
7. ZINC B\_\_\_\_\_
8. ZINC B\_\_\_\_\_
9. ZINC A\_\_\_\_\_
10. ZINC A\_\_\_\_\_
11. ZINC B\_\_\_\_\_
12. ZINC B\_\_\_\_\_
13. ZINC A\_\_\_\_\_
14. ZINC B\_\_\_\_\_
15. ZINC A\_\_\_\_\_
16. ZINC A\_\_\_\_\_
17. ZINC A\_\_\_\_\_
18. ZINC B\_\_\_\_\_
19. ZINC A\_\_\_\_\_
20. ZINC B\_\_\_\_\_
21. ZINC A\_\_\_\_\_
22. ZINC B\_\_\_\_\_
23. ZINC B\_\_\_\_\_
24. ZINC B\_\_\_\_\_
25. ZINC B\_\_\_\_\_
26. ZINC A\_\_\_\_\_

27. ZINC A\_\_\_\_\_
28. ZINC A\_\_\_\_\_
29. ZINC B\_\_\_\_\_
30. ZINC A\_\_\_\_\_
31. ZINC A\_\_\_\_\_
32. ZINC A\_\_\_\_\_
33. ZINC A\_\_\_\_\_
34. ZINC B\_\_\_\_\_
35. ZINC A\_\_\_\_\_
36. ZINC B\_\_\_\_\_
37. ZINC B\_\_\_\_\_
38. ZINC B\_\_\_\_\_
39. ZINC B\_\_\_\_\_
40. ZINC B\_\_\_\_\_
41. ZINC A\_\_\_\_\_
42. ZINC A\_\_\_\_\_
43. ZINC A\_\_\_\_\_
44. ZINC B\_\_\_\_\_
45. ZINC A\_\_\_\_\_
46. ZINC B\_\_\_\_\_
47. ZINC B\_\_\_\_\_
48. ZINC B\_\_\_\_\_
49. ZINC B\_\_\_\_\_
50. ZINC A\_\_\_\_\_
51. ZINC A\_\_\_\_\_
52. ZINC B\_\_\_\_\_



53. ZINC A \_\_\_\_\_
54. ZINC A \_\_\_\_\_
55. ZINC B \_\_\_\_\_
56. ZINC A \_\_\_\_\_
57. ZINC A \_\_\_\_\_
58. ZINC B \_\_\_\_\_
59. ZINC A \_\_\_\_\_
60. ZINC B \_\_\_\_\_
61. ZINC A \_\_\_\_\_
62. ZINC A \_\_\_\_\_
63. ZINC B \_\_\_\_\_
64. ZINC A \_\_\_\_\_
65. ZINC A \_\_\_\_\_
66. ZINC A \_\_\_\_\_
67. ZINC B \_\_\_\_\_
68. ZINC A \_\_\_\_\_
69. ZINC B \_\_\_\_\_
70. ZINC B \_\_\_\_\_
71. ZINC B \_\_\_\_\_
72. ZINC A \_\_\_\_\_
73. ZINC B \_\_\_\_\_
74. ZINC A \_\_\_\_\_
75. ZINC A \_\_\_\_\_
76. ZINC B \_\_\_\_\_
77. ZINC A \_\_\_\_\_
78. ZINC A \_\_\_\_\_
79. ZINC B \_\_\_\_\_
80. ZINC A \_\_\_\_\_
81. ZINC A \_\_\_\_\_
82. ZINC A \_\_\_\_\_
83. ZINC B \_\_\_\_\_
84. ZINC A \_\_\_\_\_
85. ZINC B \_\_\_\_\_
86. ZINC B \_\_\_\_\_
87. ZINC B \_\_\_\_\_
88. ZINC A \_\_\_\_\_
89. ZINC B \_\_\_\_\_
90. ZINC B \_\_\_\_\_
91. ZINC B \_\_\_\_\_
92. ZINC A \_\_\_\_\_
93. ZINC A \_\_\_\_\_
94. ZINC A \_\_\_\_\_
95. ZINC B \_\_\_\_\_
96. ZINC B \_\_\_\_\_
97. ZINC B \_\_\_\_\_
98. ZINC A \_\_\_\_\_
99. ZINC A \_\_\_\_\_
100. ZINC B \_\_\_\_\_
101. ZINC B \_\_\_\_\_
102. ZINC A \_\_\_\_\_
103. ZINC A \_\_\_\_\_
104. ZINC B \_\_\_\_\_
105. ZINC A \_\_\_\_\_
106. ZINC B \_\_\_\_\_
107. ZINC B \_\_\_\_\_
108. ZINC B \_\_\_\_\_
109. ZINC B \_\_\_\_\_
110. ZINC B \_\_\_\_\_
111. ZINC B \_\_\_\_\_
112. ZINC A \_\_\_\_\_
113. ZINC A \_\_\_\_\_
114. ZINC B \_\_\_\_\_



115. ZINC A\_\_\_\_\_

116. ZINC A\_\_\_\_\_

116 subjects randomized into 1 block

To reproduce this plan, use the seed 2803

Randomization plan created on Monday, March 25, 2013 5:13:00 PM

00118010 Counter reset

#### **ANEXO 4. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES**

#### **OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad.	Tiempo en meses	Meses cumplidos	1 - 120 meses
Sexo	Condición que diferencia al hombre de la mujer en la especie humana.	Fenotípica	Caracteres sexuales	Femenino Masculino
Residencia	Sector geográfico en	Temporal	Lugar de residencia	Urbana Rural

	donde habita la persona			
Taquipnea	Elevación de la frecuencia de respiratorio por encima de valores normales para la edad	Semiológica	Número de respiraciones contadas durante un minuto completo en condiciones de reposo	1 mes – 11 meses FR> 50: tiene 1 mes – 11 meses FR< 50: no tiene 1 año - 2 años FR> 40: tiene 1 año - 2 años FR< 40: no tiene 2 años - preadolescente FR> 35: tiene 2 años - preadolescente FR< 35: no tiene

Fiebre	Elevación de la temperatura corporal por encima de valores normales	Semiológica	Cifra de temperatura registrada mediante termómetro de mercurio tomada en la axila del paciente	Mayor a 37 grados Celsius: tiene Menor a 37 grados Celsius: no tiene
Tiraje	Uso de musculatura accesoria a nivel torácico, que se manifiesta por depresión o hundimiento de espacios intercostales o subcostales.	Semiológica	Presencia o ausencia de tiraje subcostal y/o intercostal.	Presenta No presenta
Necesidad de oxígeno	Estado de hipoxia en el paciente que requiere aporte de oxígeno adicional al ambiental para mantener	Pulsioximetría	Cifra registrada mediante *el pulsioxímetro tomado en el dedo índice de la mano o	Menor al 90%: necesita Mayor al 90%: no necesita

	saturaciones de oxígeno mayores al 90%		primer dedo del pie	
Duración de los signos	Tiempo transcurrido en horas desde el ingreso hasta el cese total de cada signo	Semiológica	Presencia o ausencia de acuerdo a la hora de hospitalización en la que se encuentra, de signos como: 1. Fiebre 2. Taquipnea 3. Tiraje 4. Necesidades de oxígeno	Número de horas transcurridas en escala cuantitativa continua
Tiempo de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido en horas desde el ingreso hasta el alta del paciente	Tiempo en horas	Número de horas transcurridas registradas en la Historia Clínica	Cuantitativa discontinua
Terapia con Zinc	Administración exógena por vía oral de sulfato de zinc a una dosis de 2mg/kg/día,	Terapéutica	Lista de asignación aleatoria a cada grupo	Grupo experimental: recibe

	repartidos en 2 dosis			Grupo control: no recibe
Reacción adversa al tratamiento	Aparición de cualquier síntoma adverso relacionado a la administración de sulfato de zinc o de sus excipientes.	Semiológica	Presencia o ausencia de cualquier signos, como: 1. Diarrea 2. Nausea 3. Vomito 4. Indigestión 5. Diaforesis 6. Neutropenia 7. Leucopenia	Presenta No presenta

## ABREVIATURAS

**RDA:** Recommended Dietary Allowance

**IDR:** Ingesta Diaria Recomendada

**DS:** Desvío estándar

**FFCCMM:** Facultad de Ciencias Médicas

**PCR:** Proteína C Reactiva

**CONSORT:** Consolidated Standards of Reporting Trials