

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE MEDICINA, ENFERMERIA, NUTRICIÓN
Y TECNOLOGIA MÉDICA
UNIDAD DE POSTGRADO**



**EFICACIA DEL ZINC VERSUS PLACEBO EN LA NEUMONÍA
DE NIÑOS ENTRE 2 MESES A MENORES DE 5 AÑOS;
HOSPITAL DEL NIÑO “DR. OVIDIO ALIAGA URÍA”,
AGOSTO A DICIEMBRE 2012**

**POSTULANTE: Dr. Nelson Villca Alá
TUTORA: Dra. M. Sc. María del Pilar Navia Bueno**

**Tesis de Grado presentada para optar al título de Magister
Scientiarum en Salud Pública mención Epidemiología**

La Paz - Bolivia
2019

DEDICATORIA

*Para mi familia, mi amada esposa, madre de mis 2 hijos
fuente inagotable de las ganas de vivir que tengo...
gracias.*

AGRADECIMIENTO

*A mis amigos, mi Tutora y docentes de la Maestría, por
“Sembrar en mi la capacidad de encontrar respuestas
a problemas en el área de mi trabajo clínico”*

*A la Universidad Mayor de San Andrés, que nos acogió
una vez más para continuar estudios clínicos de cuarto
nivel.*

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	PÁG.
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	1
3. MARCO TEORICO.....	3
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	5
6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	6
7. OBJETIVOS.....	9
7.1.1. Objetivo general.....	9
7.1.2. Objetivos específicos.....	9
8. HIPÓTESIS.....	10
9. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	11
10. CONTEXTO O LUGAR DE INTERVENCIONES.....	11
a. Población y tamaño de muestra.....	11
b. Población Objetivo.....	11
c. Población elegible.....	11
d. Tamaño de la Muestra.....	11
e. Criterios de selección.....	12
e.1 Criterios de inclusión.....	12
e.2 Criterios de exclusión.....	13
e.3 Criterios de eliminación.....	13
f. Descripción del proceso de selección, manejo de la neumonía y suplementación.....	13
f.1 Administración de la Intervención.....	14
f.2 Sulfato de Zinc.....	15
f.3 Enmascaramiento.....	15
f.4 Administración de la intervención.....	15

f.5 Aleatorización generación de la secuencia y asignación a cada grupo...	15
f.6 Ocultamiento de la asignación.....	16
f.7 Implementación.....	16
g. Seguimiento de paciente hospitalizado.....	17
11. MEDICIONES.....	17
11.1. Unidades de estudio.....	17
11.2. Unidad de muestreo.....	17
11.3. Unidad de análisis.....	18
12. UNIDAD DE OBSERVACIÓN.....	18
13. MARCO MUESTRAL.....	18
13.1. PLAN DE ANÁLISIS.....	18
14. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	18
15. VARIABLES DE ESTUDIO.....	19
a) variables independientes.....	19
b) Variables dependientes.....	20
16. RESULTADOS.....	23
17. DISCUSIÓN.....	29
18. IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS.....	30
19. AUDIENCIAS INTERESADAS EN LOS RESULTADOS.....	30
20. CONCLUSIONES.....	31
21. RECOMENDACIONES.....	32
22. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
23. ANEXOS.....	37

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Pág.

1. Figura 1. Cálculo de muestra en el programa G Power.....	11
2. Figura 2. Datos para el cálculo de muestra en G Power.....	12
3. Tabla 1. Variables independientes primarias.....	21
4. Tabla 2. Variables independientes secundarias. Fuente propia.....	22
5. Tabla 3. Variables dependientes.....	22
6. Figura 3: Flujograma del proceso de selección, registro y aleatorización 2015.....	23
7. Tabla 4: Distribución y peso de las variables generales.....	24
8. Tabla 5: Distribución y peso de las variables dependientes.....	25
9. Figura 4: Comportamiento Frecuencia Respiratoria de los grupos de Placebo y Zinc.....	25
10. Figura 5: Comportamiento de la Temperatura de los grupos de Placebo y Zinc.....	26
11. Figura 6: Comportamiento de la Saturación por Oximetría de Pulso (SpO ₂) de los grupos de Placebo y Zinc. Fuente propia.....	26
12. Tabla 6: Comportamiento de las variables dependientes a la media del alta hos- pitalaria.....	27
13. Tabla 7: Tiempo de remisión de los signos respiratorios al alta hospita- laria.....	27
14. Tabla 8. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia.....	28
15. Figura 7. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en el tiempo para Mejoría Clínica. Grupo Zinc (línea azul) y Grupo Placebo (línea verde).....	28
16. Anexo 1: Solicitud autorización Comité docente Asistencial HNOAU.....	37
17. Anexo 2: Solicitud autorización a Enseñanza e Investigación HNOAU.....	38
18. Anexo 3: Página 1, formulario de consentimiento informado.....	39
19. Anexo 4: Página 2, formulario de consentimiento informado.....	40

LISTA DE ACRÓNIMOS

NAC= Neumonía Adquirida en la Comunidad

OMS= Organización Mundial de la Salud

IRA= Infecciones Respiratorias Agudas

ZINC= Zn

PMDC= Programa Multisectorial Desnutrición Cero

HNOAU= Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría”

RDA.- Recomendaciones Dietéticas Aceptables

DRI- Ingesta Dietética de Referencia

ScZ.- Suplementación corta de Zinc

SCZ.- Suplementación Continua de Zinc

HNOAU.- Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uria”

SpO2.- Saturación por Oximetría de Pulso

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) ocupa uno de los primeros 5 lugares de morbo letalidad en niños menores de 5 años.

OBJETIVO: Determinar si la suplementación de Zinc en niños de 2 meses a menores de 5 años con NAC hospitalizados en el Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría" (HNOAU), es eficaz en la mejoría clínica y menor duración de la estancia hospitalaria con respecto al grupo que recibió Placebo.

MÉTODO: Ensayo clínico a doble ciego aleatorizado y controlado en niños mayores de 2 meses a menores de 5 años con diagnóstico de neumonía aguda infecciosa admitidos en el Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría" en el periodo de agosto a diciembre de 2012. Se estudiaron 52 niños con consentimiento informado autorizado por sus padres o tutores que se eligieron a partir de los criterios de inclusión y aleatorización online www.randomizer.org/form.htm.

El comportamiento de las variables se identificó por medidas de tendencia central y estadísticos de normalidad como la Prueba Z de Kolmogorov-Smirnov que encontró distribución anormal. Se realizaron análisis bivariados, diferencias entre medias, rangos y proporciones analizadas por la prueba T de student, prueba U de Mann-Whitney Wilcoxon, Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher respectivamente. Se analizó supervivencia de Kaplan-Meier para evaluar las diferencias en el tiempo de Mejoría Clínica en el grupo zinc versus grupo placebo.

RESULTADOS: Se tomaron en cuenta 174 niños durante el periodo de estudio, 52 finalizaron el estudio. En la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, el grupo zinc tuvo mejoría clínica en tiempo de horas (fiebre, taquipnea e hipoxemia) respecto al grupo placebo, también identificamos diferencias estadísticamente significativas en el tiempo estancia hospitalaria que fue menor en el grupo zinc.

CONCLUSIONES: El tratamiento en los niños que recibieron la suplementación de zinc siguiendo con las recomendaciones estandarizadas de la OMS para el tratamiento de la NAC, encontró mejoría clínica y disminución de días de estancia hospitalaria. No se tuvo ningún efecto adverso durante la duración del estudio.

Palabras clave: Neumonía, zinc, mejoría clínica, hipoxemia, taquipnea y fiebre.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Community Acquired Pneumonia (CAP) occupies one of the first 5 places of morbidity and mortality in children under 5 years of age. **OBJECTIVE:** To determine if Zinc supplementation in children from 2 months to less than 5 years old with CAP hospitalized at Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría" (HNOAU), is effective in the clinical improvement and shorter duration of hospital stay compared to the group that received Placebo.

METHOD: Randomized, double-blind controlled clinical trial in children older than 2 months to less than 5 years with a diagnosis of acute infectious pneumonia admitted to the Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría" in the period from August to December 2012. We studied 52 children with informed consent authorized by their parents or guardians who were chosen from the inclusion criteria and randomization online www.randomizer.org/form.htm. The behavior of the variables was identified by measures of central tendency and normality statistics such as the Kolmogorov-Smirnov Z Test, which found an abnormal distribution. Bivariate analyzes were performed, differences between means, ranges and proportions analyzed by Student's T test, Mann-Whitney Wilcoxon U test, Chi square and Fisher's exact test respectively. Kaplan-Meier survival was analyzed to assess differences in time to clinical improvement in the zinc group versus placebo group. **RESULTS:** 174 children were taken into account during the study period, 52 completed the study. In the Kaplan-Meier survival curve, the zinc group had clinical improvement in hours (fever, tachypnea and hypoxemia) compared to the placebo group, we also identified statistically significant differences in the length of hospital stay that was less in the zinc group.

CONCLUSIONS: The treatment in children who received zinc supplementation following the standardized recommendations of the WHO for the treatment of CAP, found improvement and reduction of days of hospital stay. There were no adverse effects during the duration of the study.

Key words: Pneumonia, zinc, clinical improvement, hypoxemia, tachypnea and fever.

1. INTRODUCCIÓN

Las Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) ocupa uno de los primeros 5 lugares de morbo letalidad en niños menores de 5 años, dentro los países en desarrollo. Se ha calculado que la incidencia de NAC en estos países es de 0.29 episodios por niño y por año.(1)

En las guías de diagnóstico y tratamiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se recomienda que los casos de neumonía grave o muy grave se traten con: Hospitalización, antimicrobianos, oxígeno suplementario a través del control de saturación por oximetría de pulso (SpO₂). (1), (2) Se estima que cada año se presentan 156 millones de nuevos casos de NAC en países del tercer mundo, de los cuales mueren dos millones de niños menores de 5 años. (3), (4).

En Bolivia en el año 2016 se registro una tasa de mortalidad en menores de cinco años de 24 por cada mil nacidos vivos, siendo la neumonía la primera causa de mortalidad, es la segunda más alta de la región, después de Haití, con un índice de 70 muertes por cada mil niños.(5)

2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

En Bolivia, desde hace 20 años nuestros datos informan una prevalencia de desnutrición crónica infantil en menores de cinco años del 26%, representada por déficit de hierro y zinc, sin disminución importante en la actualidad. En el área rural esta proporción es 2.6 veces más frecuente respecto a la zona urbana. Actualmente el gobierno implementa el Programa Multisectorial Desnutrición Cero (PMDC) para niños menores de 2 años cuyo objetivo es erradicar la desnutrición 2010 - 2020 (6) ya hubo una reducción del 15,5%(7).

Un estudio nacional de déficit de zinc informó que en escolares del área rural la prevalencia es de aproximadamente 61% (punto de corte <80 µg/dL) y en el área

urbana es 32%, en niños eutróficos menores de 5 años (concentraciones de zinc menores a 10 $\mu\text{mol/L}$ en sangre).(8)

Actualmente el uso del zinc en las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) se encuentra en investigación.

El Zinc es un oligoelemento esencial, la ingesta de Zn está relacionada con la ingesta de proteínas y está ligada a morbilidad por desnutrición (9) los síntomas atribuibles a su carencia son la falta de crecimiento, hipogonadismo primario, enfermedades dérmicas, problemas en la disquisición de sabores y olores, alteraciones inmunológicas y la resistencia a la infección

Las IRA siguen ocupando el primer lugar en la mortalidad infantil en nuestro país, muchos estudios identifican la asociación entre el déficit de zinc, morbilidad y mayor riesgo de enfermedades infecciosas como neumonía, diarrea y retraso en el crecimiento. El PMDC a través del “Continuo de atención en el curso de vida” contiene la norma nacional de suplementación de Zn. (10)

En nuestro país, no se ha cuantificado la asociación entre la suplementación con oligoelementos y disminución de la mortalidad infantil. Por ello este estudio planteó poner en marcha un estudio clínico entre un grupo de personas que utilizan zinc versus placebo, administrado por vía oral, en niños menores de 5 años con NAC demostrada por criterios clínicos de la OMS y de imagen radiográfica de tórax en el Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría” (HNOAU).

Con este estudio pretendemos ofrecer evidencia sobre la utilidad clínica de la suplementación con zinc en las enfermedades con mayor mortalidad infantil.

3. MARCO TEÓRICO

Neumonía.- Es el proceso anatomopatológico que se describe como la consolidación del parénquima pulmonar resultante de la sustitución del aire de los alvéolos por edema e infiltración de células inflamatorias en las paredes y en el intersticio pulmonar.(11)

Este fenómeno inflamatorio es la respuesta orgánica a la invasión del tejido pulmonar por una gran variedad de agentes extrínsecos o intrínsecos cuya naturaleza puede ser: infecciosa, física, química o inmunológica.(2), (12)

Para efectos operativos en la integración diagnóstica y en la toma de decisiones terapéuticas, es necesario caracterizar a las neumonías infecciosas en función de variables que se recogen en el estudio clínico del paciente como son: el tiempo de evolución, el curso clínico, el sitio de adquisición y las características inmunológicas del huésped.

Clasificación.- Se dividen en:

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

Crónicas cuando la instalación de los síntomas es lenta y la evolución insidiosa, con duración mayor a tres meses.(11),(2)

Zinc.- Es un oligoelemento esencial. La ingesta de Zn está relacionada con la ingesta de proteínas y está ligada a morbilidad por desnutrición. El 1% del genoma humano está relacionado a Zn unido a proteínas. El cuerpo de un ser humano de 70Kg contiene 1.5 a 2.5g de Zn, principalmente en musculo esquelético 57%, huesos 29%. Piel 5%, cerebro 1.5%, 80% es intracelular. La deficiencia fue descrita por primera vez por Prasad (1961) en Iran manifestandose por anemia, hepatoesple-

nomegalia, enanismo y geofagia(13). El mecanismo de acción del Zinc no es conocido del todo, sin embargo se sabe que es un cofactor para más de 70 enzimas que importantes para la cicatrización, función de linfocitos, metabolismo de carbohidratos y proteínas(14)

Efecto del Zinc sobre la neumonía.- Los ensayos clínicos sobre la suplementación de Zinc han mostrado un efecto en la incidencia y la gravedad de niños menores de 2 años con neumonía infecciosa comunitaria. De hecho 2 metaanálisis han mencionado su utilidad. El primero ha observado una reducción sustancial de la incidencia (41%) de la neumonía infecciosa y en la incidencia (18%) y prevalencia (25%) en la diarrea infecciosa en estudios realizados en países en vías de desarrollo(15)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Varios estudios han identificado la asociación entre el déficit de zinc, morbilidad y mortalidad infantil estimada de 450.000 cada año, (16) la mayoría de los estudios informan riesgo incrementado de enfermedades infecciosas como neumonía, diarrea con cálculos aproximados de 406 000 muertes por neumonía en niños menores de 5 años asociadas a déficit de zinc. (15)

La administración de suplementos de zinc a los niños podría reducir el riesgo de muerte en general y el riesgo de NAC en aproximadamente 35%. (17)

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia de la suplementación de zinc, respecto a la mejoría clínica y duración de la estancia hospitalaria en niños con tratamiento convencional de NAC, versus niños que reciben placebo, durante el 2012 en el Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría”?

6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los estudios sobre la administración de suplementos en el tratamiento adjunto de NAC Aggarwal R et al, han evaluado la repercusión de la administración de suplementos de zinc como un complemento en el tratamiento de la neumonía son limitados(15) y han mostrado no concluyentes, varios ensayos clínicos donde Lassi ZS et al, Haider BA et al, Das RR et al (18),(19),(20) y una reciente revisión sistemática Wang L et al (21) Niessen L et al. (22),(23) mostraron una importante reducción del 35% aproximadamente en la duración y gravedad de niños con neumonía infecciosa en que recibieron zinc adjunto al tratamiento antimicrobiano. Por otro lado dos meta análisis concluyen que la administración de suplementos de zinc como un complemento a los antibióticos no logró mostrar un efecto significativo sobre la recuperación clínica de NAC. En todos estos estudios se informan resultados similares, discriminando la suplementación corta de Zinc (ScZ) referida a 14 días de administración del oligoelemento y la suplementación continua de Zinc (SCZ) referida a la administración continua durante 90 días o más, los resultados observados fueron de la siguiente manera.

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

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

Todos los hallazgos fueron consistentes con revisiones anteriores que estudiaron la función del tratamiento de zinc como complemento a los antibióticos en los niños con neumonía no son concluyentes.

Sin embargo, la administración de suplementos de zinc durante las infecciones agudas de las vías respiratorias bajas no es universal y las variaciones en los resultados pueden deberse a la diferencia en la etiología, definiciones de neumonía,

recuperación, y el momento de la administración de los suplementos de zinc en el curso de la enfermedad.

El zinc es un oligoelemento cuyo mecanismo de acción no es conocido del todo, es un cofactor para más de 70 enzimas que participan en la cicatrización tisular, función linfocitaria, metabolismo de carbohidratos y proteínas.

El 1% del genoma humano está relacionado al zinc unido a proteínas, en el cuerpo esta principalmente en músculo esquelético 57%, huesos 29%. Piel 5%, cerebro 1.5%, 80% es intracelular. La deficiencia de zinc fue descrita por primera vez en Irán por Prasad 1961 con manifestaciones clínicas de anemia, hepato-esplenomegalia,(13) enanismo y geofagia.(24)

La farmacocinética del zinc, la absorción depende del pH; deficiente en el tracto gastrointestinal 30%; se solubiliza en cloruro de zinc en presencia del jugo gástrico. Su distribución y almacenamiento es en hígado y músculo esquelético, los niveles séricos no reflejan el estado de zinc en el organismo. Su unión a la albumina es de 55% y a la alfa 1-macroglobulina 40%. Se elimina en las heces 90%, trazas en orina y sudor.(25)

El rango de concentración sérica de Zn es de: 70-130mcg/dL (7.7-23 umol/L).

Las Recomendaciones Dietéticas Aceptables (RDA) en recién nacidos y lactantes menores de 12 meses 5mg Zn elemental/día, niños 1 a 10 años 10 mg Zn elemental/día, niños 11 años y adultos Zn elemental/día de 15 mg.(26),(15)

Si existe deficiencia de Zn, se puede suplementar por la vía oral en lactantes y niños RDA: 0,5-1 mg/kg/día, dividida 1-3 veces/día, las dosis pueden ser más altas si la absorción intestinal está alterada ó si existe pérdida excesiva de Zn. Por otro lado, se menciona al Zinc como complemento en nutrición parenteral.

El uso de Zn en la prevención y tratamiento de la deficiencia, puede mejorar la cicatrización en pacientes con déficit, enfermedad de Wilson y en la toxicidad por cobre.(15)

Una contraindicación informada es la hipersensibilidad a las sales de Zn o cualquier otro componente. Se debe tener cuidado en la administración directa sin diluir en una vena periférica debido a la posibilidad de flebitis, irritación de tejidos e incremento de pérdida renal de minerales a causa de una inyección en bolo; la administración de Zn en ausencia de cobre puede disminuir los niveles plasmáticos del cobre; una ingesta excesiva en personas sanas puede ser perjudicial con disminución del colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) y deterioro en el sistema inmunológico.

Las reacciones adversas pueden ser diversas y por sistemas. Por ejemplo, en el sistema cardiovascular incluyen; hipotensión, taquicardia. Sistema nervioso central: Hipotermia. Aparato digestivo: Indigestión, náuseas vómitos. Hematológicas: neutropenia, leucopenia. Hepática: Ictericia. Oculares; visión borrosa. Respiratorio: Edema pulmonar y de manera variada; sudoración profusa.(27)

Las interacciones medicamentosas más importantes con otros medicamentos son la disminución de la absorción de la penicilamina, tetraciclina y quinolonas.

Otros minerales como el hierro disminuyen la absorción de Zinc. Los agentes que aumentan el pH gástrico, como los bloqueadores de H₂, pueden disminuir la absorción del Zinc.

En relación con los alimentos como el café y con alto contenido en fitatos (cereales y legumbres), salvado y productos lácteos pueden reducir la absorción de Zinc, del mismo modo deben evitarse alimentos ricos en calcio y/o fósforo por su efecto en la absorción de Zinc.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo general

Determinar si la suplementación de zinc en niños de 2 meses a menores de 5 años con NAC hospitalizados en el Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría” (HNOAU), es eficaz en la mejoría clínica y la menor duración de la estancia hospitalaria con respecto al grupo que recibió placebo durante septiembre a diciembre de 2012.

7.2. Objetivos específicos

Comparar las características clínicas de la NAC; frecuencia respiratoria, temperatura y SpO₂ en los niños con NAC del grupo que recibió suplementación de zinc con respecto al grupo que recibió placebo.

Establecer diferencias clínicas manifestada por la normalización de la frecuencia respiratoria, temperatura y registros de SpO₂ en los niños con NAC en ambos grupos zinc y placebo

Buscar la diferencia del tiempo de duración de la estancia hospitalaria en número de días en los niños con NAC del grupo zinc con respecto al placebo.

8. HIPOTESIS

Hi. La suplementación de zinc en niños con NAC hospitalizados en el HNOAU produce aproximadamente el 35% de mejoría clínica manifestada por la normalización de la frecuencia respiratoria, temperatura y registros de SpO₂, además de menor duración de la estancia hospitalaria(22) con respecto al grupo que recibió placebo.

Ho. La suplementación de zinc en niños con NAC hospitalizados en el HNOAU no produce mejoría clínica manifestada ni disminuye la duración de la estancia hospitalaria con respecto al grupo que recibió placebo.

9. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Ensayo clínico a doble ciego aleatorizado y controlado.

10. CONTEXTO O LUGAR DE INTERVENCIONES

- a. Población y tamaño de muestra.
- b. Población Objetivo; Niños mayores de 2 meses a menores de 5 años con diagnóstico de neumonía aguda infecciosa
- c. Población elegible; Admitidos en el Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría" en el periodo de agosto a diciembre de 2012.
- d. Tamaño de la Muestra

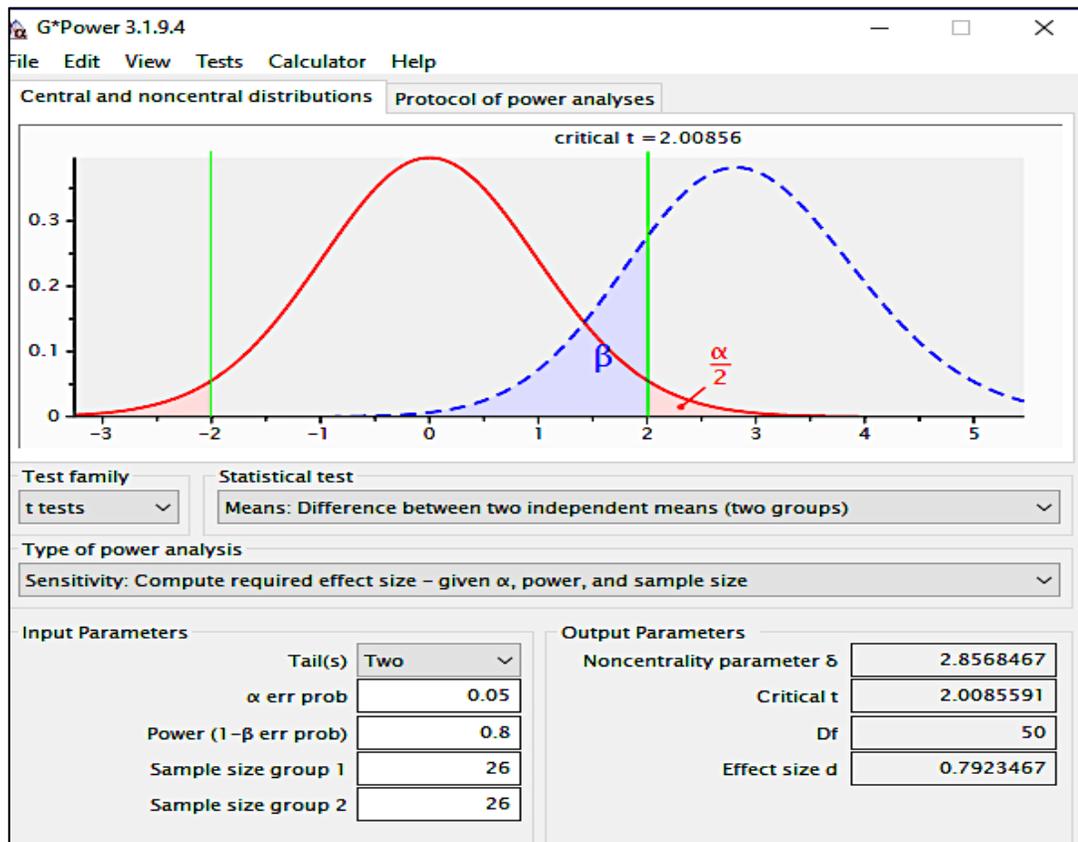


Figura 1. Cálculo de muestra en el programa G Power. Fuente propia.

t tests – Means: Difference between two independent means (two groups)		
Analysis:	Sensitivity: Compute required effect size	
Input:	Tail(s)	= Two
	α err prob	= 0.05
	Power (1- β err prob)	= 0.8
	Sample size group 1	= 26
	Sample size group 2	= 26
Output:	Noncentrality parameter δ	= 2.8568467
	Critical t	= 2.0085591
	Df	= 50
	Effect size d	= 0.7923467

Figura 2. Datos para el cálculo de muestra en G Power. Fuente propia.

El cálculo de tamaño de muestra y potencia se realizó en base a revisiones sistemáticas del rol del zinc en la supervivencia del niño con neumonía cuyo efecto descrito varía entre 35-50% aproximadamente. (16), (22), (28), (29), (30), (9)

e. Criterios de selección

e.1 Criterios de inclusión:

- Edad de 2 meses a menores de 5 años, sin distinción de sexo
- Criterios diagnósticos de neumonía según la OMS y propias del Hospital del Niño.
- Con diagnóstico radiológico de neumonía infecciosa
- Padre/madre/cuidador dispuestos que otorguen su consentimiento informado por escrito
- Que el niño sea capaz de tomar el medicamento administrado (suplemento de Zinc o placebo).

- Tiempo de evolución igual o menor a 3 semanas.

e.2 Criterios de exclusión:

- Presencia de desnutrición severa de la clasificación de la OMS
- Los pacientes con tuberculosis activa.
- Las personas con sarampión activo.
- Las personas con enfermedad de compromiso inmunológico (Inmunodeficiencia primaria, inmunodeficiencia secundaria).
- Niños con enfermedad diarreica con deshidratación.
- Intolerancia ó alergia a zinc o productos que lo contengan.
- Niños que actualmente reciban suplementos de zinc.
- Contraindicación absoluta para administrar los suplementos de zinc o placebo por vía oral.

e.3 Criterios de eliminación:

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

f. Descripción del proceso de selección, estandarización de manejo de la neumonía y suplementación

El diagnóstico de neumonía se realizó de acuerdo a los criterios de la OMS⁴. Las medidas terapéuticas generales (Regímenes nutricionales oral y/o parenteral, acceso venoso, control térmico) y las medidas específicas (antimicrobianos, aporte suplementario de oxígeno y soporte ventilatorio) serán acordes a las normas de HNOAU y OMS. Dos semanas previas al inicio del

estudio se realizaron reuniones con los residentes de pediatría para estandarizar selección, diagnóstico y manejo de la NAC. El diagnóstico de neumonía, criterios de inclusión, exclusión y de eliminación serán corroborados y aplicados a cada paciente por un neumólogo pediatra.

Los participantes que rechazaron ingresar al estudio y los perdidos durante el desarrollo del estudio fueron sustituidos por otros participantes de características clínicas similares.

f.1 Administración de la Intervención

El suplemento se administrará a los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión del estudio, el diseño doble ciego permite que el investigador no sepa que pacientes reciben o zinc o placebo. A cada participante se le asignara un número y se registrara la clave o número de registro del frasco administrando, con el fin de enmascarar la identidad. La dosificación del suplemento se realizará de acuerdo a Guías aprobadas por la OMS como el AI-EPI-NUT instituido en Bolivia, el cual menciona la suplementación de 14 días para tratamiento de la desnutrición aguda leve, desnutrición aguda moderada y diarrea (aguda, persistente y disentería) el cual se extrapolara para la neumonía además se tomara en cuenta la recomendaciones de la RDA y la Ingesta Dietética de Referencia (DRI) y porque tiene una descripción más detallada de la concentración del elemento Zn estudiado

La recomendación DRI menciona los siguientes requerimientos mínimos a tomarse en cuenta

0-6 meses 2 mg/día

7-12 meses 3 mg/día

1-3 años 3 mg/día

4 años 5 mg/día

f.2 Sulfato de Zinc

Se administró una preparación magistral a partir de jarabe de zinc a una concentración de 20mg/5mL.

0-6 meses 10 mg/día = 2.5mL

7meses - 5 años 20 mg/día = 5mL

f.3 Enmascaramiento

Ambos jarabes, tanto el de zinc como el placebo tenían el mismo color, densidad, además del mismo sabor, fueron envasados y etiquetados de la misma forma, siendo solo distinto el número de codificación asignado por el estudio.

f.4 Administración de la intervención

Se administró el suplemento en cuanto la vía oral estuvo indicada y posteriormente siendo administrada una vez al día durante el tiempo de estancia hospitalaria, y al egreso hasta cumplir 14 días. A la misma hora todos los días, de acuerdo a la dosis indicada

f.5 Aleatorización, generación de la secuencia y asignación a cada grupo

Se asignó de forma aleatoria todos los frascos en dos grupos zinc y placebo asignándoles un número del 1 al 52 de forma aleatoria y al azar. El método utilizado para generar la secuencia se realizó vía online mediante la siguiente dirección: www.randomizer.org/form.htm.

Se generó un listado de números con base en la hoja de números aleatorios. Se asignaron bloques balanceados de 4 sujetos. Se generó tarjetas para cada uno de los sujetos y de manera consecutiva.

f.6 Ocultamiento de la asignación

La secuencia de asignación aleatoria se generó en sistema cerrado y únicamente uno de los investigadores conocía el código. El resto del personal (médicos de planta y médicos residentes) y asociados de este proyecto de investigación desconoce el código. De ningún modo la suplementación con zinc sustituyó las medidas terapéuticas generales y específicas acordes a normas internacionales^{4,9}.

f.7 Implementación

La secuencia fue de la siguiente manera:

Los participantes que llegaron al HNOAU y tenían diagnóstico de neumonía y que cumplan con los criterios de inclusión, fueron invitados a participar en este proyecto, para lo cual se comentó con los padres o tutores y se les informó de todo el proyecto solicitándoles que firmen la carta de consentimiento informado. Una vez firmado el consentimiento informado, se inicia el registro del sujeto en un formulario físico de recolección de datos diseñado para este estudio y se asigna la maniobra zinc sulfato o Placebo, durante un periodo de suplementación por vía oral de 14 días. La mejoría clínica se evaluará utilizando los siguientes criterios: taquipnea, normalización de la temperatura y mediciones de la oximetría de pulso cada 24h en el mismo horario de los pacientes hospitalizados. Además de lo anterior se continuará de manera habitual con el protocolo establecido para el manejo de la NAC y opcionalmente de acuerdo a disponibilidad se realizará:

- Hemocultivo.
- IFI viral.
- Serología para atípicos.
- Prueba rápida y PCR para influenza A H1N1.

g. Seguimiento de paciente hospitalizado

Cada niño con NAC fue evaluado durante su hospitalización y seguido ambulatoriamente durante el tiempo de suplementación, tanto del grupo de interés como a los controles, a través de mediciones de oximetría de pulso cada 24 horas, garantizando su adecuado monitoreo y cumplimiento de la dosis de la suplementación, minimizando la posibilidad de sobredosis. El proceso será de la siguiente manera:

Paciente egresado por mejoría antes, durante o después del último día de la suplementación (14º día); Su seguimiento se realizará cada 48 horas hasta el final de la suplementación (14º día) durante este tiempo se realizará mediciones de oximetría de pulso durante su hospitalización. En estos niños la mejoría clínica será evaluada por un pediatra y corroborada por un neumólogo pediatra. (Ver Figura 1).

11. MEDICIONES

Se realizaron mediciones a la admisión y diariamente durante su estancia hospitalaria.

11.1. Unidades de estudio

Unidad de información

Instrumento de recolección de datos

11.2. Unidad de muestreo

Niños hospitalizados por NAC

11.3. Unidad de análisis

Niños menores de 5 años con diagnóstico de neumonía hospitalizados en HNOAU que participaron en la intervención.

12. UNIDAD DE OBSERVACIÓN

Niños de 2 meses a menores de 5 años con diagnóstico de neumonía hospitalizados en HNOAU.

13. MARCO MUESTRAL

13.1. PLAN DE ANÁLISIS

Los formularios de registro fueron vaciados a la base de datos del programa IBM SPSS v22, se buscó la distribución en las variables de estudio para definir las pruebas estadísticas más adecuadas al objetivo del estudio.

14. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para la identificación del comportamiento y tipo de distribución de las variables de investigación, se usaron medidas de tendencia central y estadísticos de normalidad como la Prueba Z de Kolmogorov-Smirnov que encontró distribución anormal, por lo que el cálculo de las estimaciones utilizó estadística no paramétrica. Se realizaron análisis bivariados, en las variables de estudio porque la población seleccionada fue obtenida por el método aleatorizado y controlado.

Las diferencias entre medias, rangos y proporciones fueron analizadas por la prueba T de student, prueba U de Mann-Whitney Wilcoxon, Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher respectivamente. Para considerar significancia estadística, se tomó que los estimados sean iguales o menores a $p < 0,05$.

La prueba de Log-Rank para homogeneidad de la curva de supervivencia de Kaplan-Meier es una prueba no paramétrica que calcula la proporción acumulada que sobrevive para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente, especialmente útil para estudios que utilizan un número pequeño de pacientes.

Por esta razón fue usada para evaluar las diferencias en el tiempo de Mejoría Clínica (Temperatura, Frecuencia Respiratoria y SpO2) en el grupo zinc y grupo placebo. Sin embargo, esta prueba puede ser limitada por las pérdidas, abandono de seguimiento, fin del estudio antes de que aparezca el evento estudiado.

Las proporciones y Riesgos en ambos grupos fueron evaluados por Chi cuadrado corregido por Mantel-Haenszel con una significancia estadística $p < 0,05$. y Riesgo Relativo > 1 .

15. VARIABLES DE ESTUDIO

a) Variables independientes principales

- Frecuencia respiratoria
- Temperatura corporal
- Oximetría de pulso SpO2
- Taquipnea
- Fiebre
- Hipoxemia
- Mejoría clínica
- Estancia hospitalaria

b) Variables independientes secundarias

- Edad
- Sexo
- Peso
- Talla
- Estado nutricional
- Lactancia materna
- Estado de comorbilidad
- Hacinamiento

c) Variables dependientes

- Grupo zinc
- Grupo placebo
- Diferencia en ambos grupos

VARIABLES INDEPENDIENTES PRIMARIAS			
VARIABLE	INDICADOR	VALOR FINAL	ESCALAS
Frecuencia respiratoria	Numero de respiración en un minuto	Ciclos/minuto	Cuantitativa categórica
Taquipnea	Definida de acuerdo a la OMS: Edad <2 meses: >60/minuto Edad 2-11 meses: >50/minuto Edad 1-5 años >40/minuto	Si No	Cualitativa dicotómica
Temperatura corporal	Es la medida relativa de calor o frío asociado al metabolismo del cuerpo humano	37°, 38°, 39°, 40°	Cuantitativa categórica de intervalo
Fiebre	Elevación anormal de la temperatura corporal por encima de 38 °C, sea rectal oral, axilar a la admisión hospitalaria	Si No	Cualitativa Categórica
Oximetría de pulso SpO2	Porcentaje de Hb saturada de oxígeno identificada a través de un dispositivo digital de Oximetría calibrada.	Continua Porcentaje	Cuantitativa Numérica
Hipoxemia	Registro estandarizado de SpO2 menor a 80% tomado en dedos de las manos o pies	Si No	Cualitativa Categórica
Mejoría clínica	Condición identificada por el conjunto de normalización de la taquipnea, fiebre e hipoxemia	Si No	Cualitativa Categórica
Duración de la estancia hospitalaria	Días de estancia hospitalaria.	Número de días	Discreta Razón

Tabla 1. Variables independientes primarias. Fuente propia.

VARIABLES INDEPENDIENTES SECUNDARIAS			
VARIABLE	INDICADOR	VALOR FINAL	ESCALAS
Edad	Fecha de nacimiento	Años	Razón
Sexo	Sexo fenotípico que presenta el niño al examen físico.	Masculino Femenino	Nominal dicotómica
Peso	Peso medido en Kg	Kg	Razón
Talla	Longitud en cm a la admisión.	cm	Intervalo
Estado nutricional	Valoración de la puntuación Z de la OMS en menores de 5	Puntuación Z	Ordinal Politómica
Lactancia materna	Antecedente de lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses	Si No	Nominal dicotómica
Estado de comorbilidad	Presencia de cuadro o enfermedad de base	Si No	Variable cualitativa dicotómica
Hacinamiento	Más de tres personas ocupantes por habitación de una vivienda	Si No	Nominal dicotómica

Tabla 2. Variables independientes secundarias. Fuente propia.

VARIABLES DEPENDIENTES			
VARIABLE	INDICADOR	VALOR FINAL	ESCALAS
Grupo zinc	Grupo de sujetos de estudio que recibió zinc	Si No	Significancia estadística
Grupo placebo	Grupo de sujetos de estudio que recibió placebo	Si No	Significancia estadística
Diferencia en ambos grupos	Diferencia en los días de estancia hospitalaria.	Si No	Significancia estadística

Tabla 3. Variables dependientes. Fuente propia.

16. RESULTADOS

Se tomaron en cuenta 174 niños durante el periodo de estudio, 56 niños reunían criterios de potencial elegibilidad, los progenitores de 2 niños rechazaron el ingreso al estudio, 54 sujetos con consentimiento informado ingresaron a la aleatorización del ensayo clínico. Al final 2 niños solicitaron el alta hospitalaria y 52 finalizaron el estudio, 26 en el grupo de zinc y 26 en el grupo placebo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos su para su análisis. (Ver *Figura 3*).

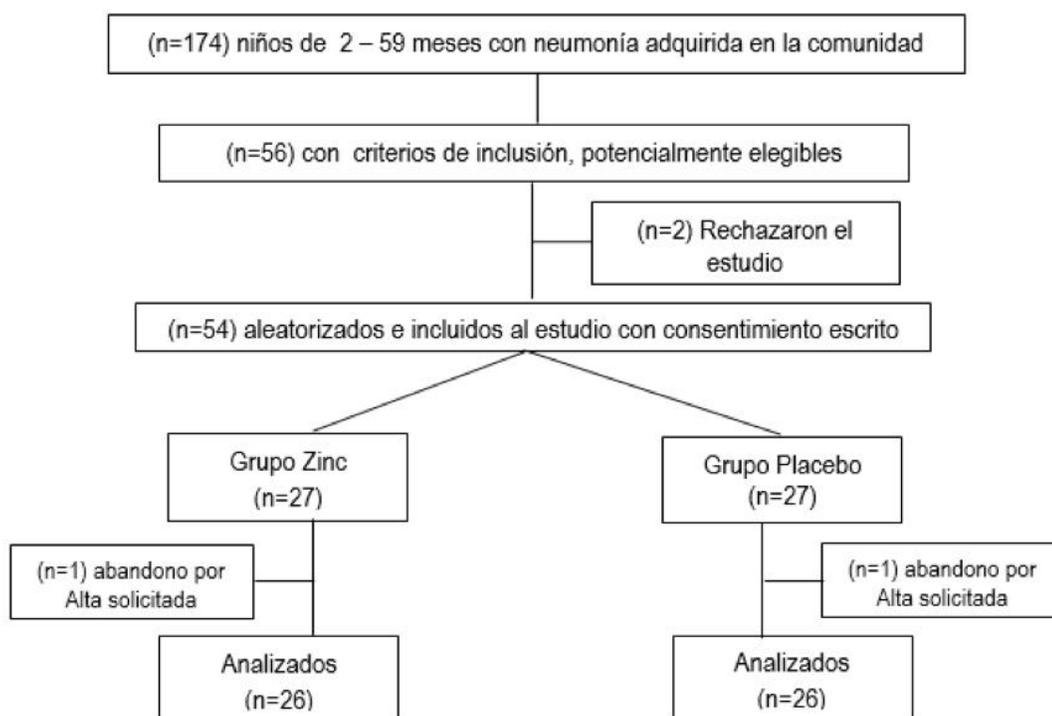


Figura 3: Flujograma del proceso de selección, registro y aleatorización 2015.

La distribución de la muestra no es normal (Prueba Z de Kolmogorov-Smirnov).

La media de edad en el grupo Zinc fue 23,69 meses, mientras que en el grupo Placebo fue 15,04 meses, esta diferencia es atribuible al azar de la aleatorización. En ambos grupos el género Femenino fue mayor zinc 17 (65.4%) y Placebo 16 (61.5%). Las variables de la OMS identificadas como factores de riesgo para NAC; Estado nutricional normal por Z-score 21 (80.8%), 20 (76,9%), Peso al nacimiento menor 2500g 3 (11,5%), 5 (19,5%), Lactancia materna menos de 4meses 3 (11.5%), 3 (11.5%), sin vacuna Sarampión al año 3 (11.5%), 3 (11.5%), Contaminación Intradomiciliaria 9 (34.6%), 6 (23,1%) y Hacinamiento 7 (26.9%), 7 (26,9%) tuvieron un comportamiento similar tanto en Grupo Zinc como Placebo (Ver Tabla 4).

Características	Zinc (n=26)	Placebo (n=26)	* p valor
Edad en meses	23.69 (2,55) +14.8	15,04 (2, 41) +13.6	1,0
Sexo M/F	17 (65.4% /9 (34.6%)	16(61.5%)/10 (38,5%)	1,0
Estado nutricional Z-score ± 1 , +2	21 (80.8%) 4 (19.2%)	20 (76,9%) 5 (23,1%)	1,0
Peso al nacimiento <2500g	3 (11,5%)	5 (19,5%)	0,70
Lactancia materna <4meses	3 (11.5%)	3 (11.5%)	1,0
Sin vacuna Sarampión al año	3 (11.5%)	3 (11,5%)	1,0
Contaminación Intradomiciliaria	9 (34.6%)	6 (23,1%)	0,54
Hacinamiento	7 (26.9%)	7 (26,9%)	1,0
Tabaquismo	2 (7.7 %)	3 (11,5%)	1,0
Agente identificado	5 (19,2%)	5 (19,2%)	1,0

*Prueba de exacta Fisher

Tabla 4: Distribución y peso de las variables generales.

Primer objetivo; comparación de la frecuencia respiratoria, temperatura y SpO2

El comportamiento de la frecuencia respiratoria, temperatura y saturación por oximetría de pulso (SpO2) hacia la normalización a los 14 días fue más constante en el Grupo zinc respecto al Grupo placebo (Ver Tabla 5, Figura 4, Figura 5 y Figura 6)

Características	Zinc (n=26)	Placebo (n=26)	* p valor
Fiebre	25 (96,1 %)	25 (96,1 %)	0,13
Taquipnea	26 (100%)	26 (100%)	0,13
Hipoxemia	26 (100%)	26 (100%)	0,13

*Prueba de exacta Fisher

Tabla 5: Distribución y peso de las variables dependientes.

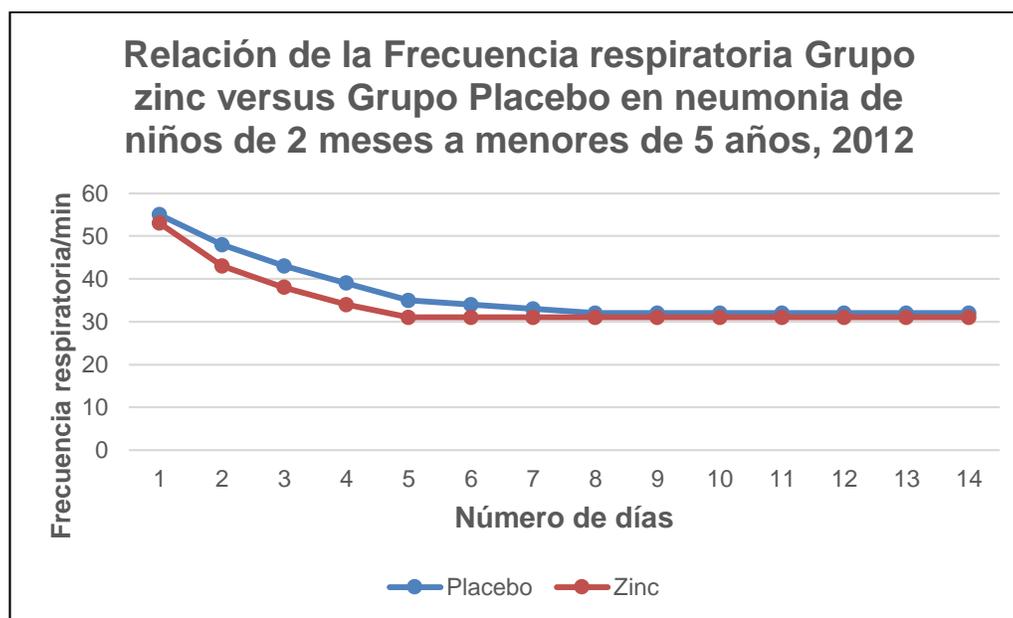


Figura 4: Comportamiento Frecuencia Respiratoria de los grupos de Placebo y Zinc. Fuente propia.

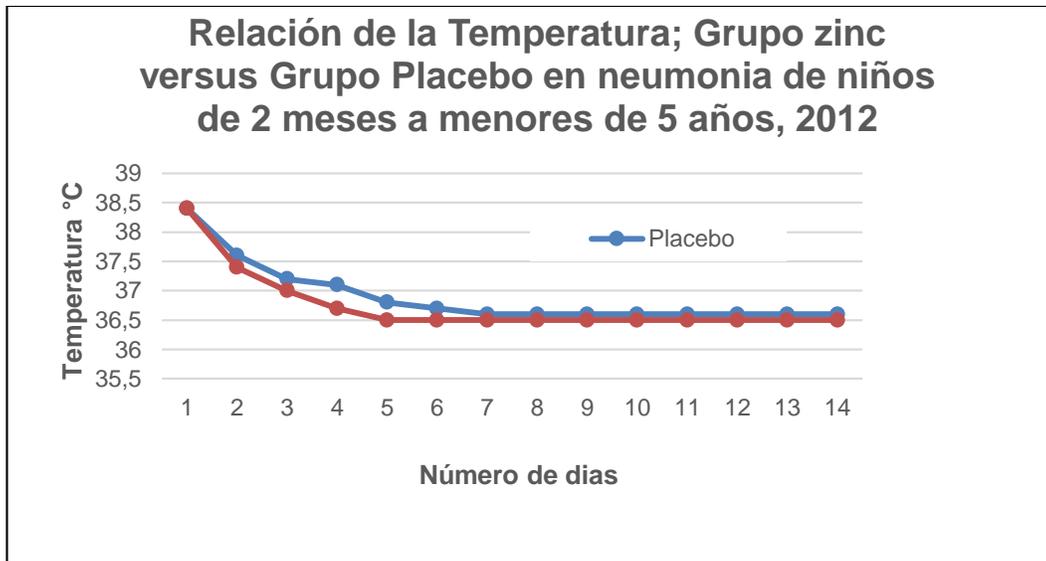


Figura 5: Comportamiento de la Temperatura de los grupos de Placebo y Zinc. Fuente propia.

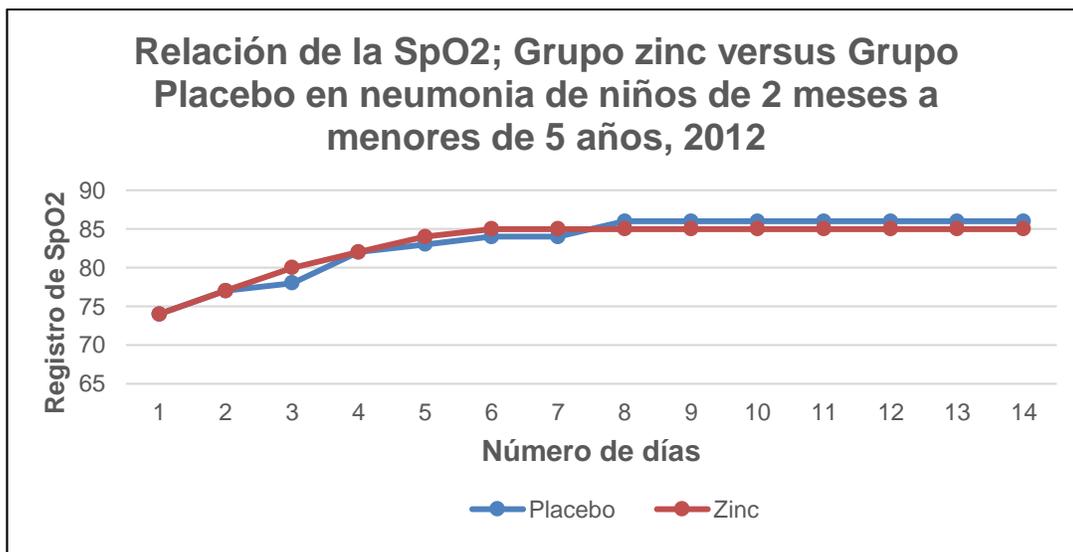


Figura 6: Comportamiento de la Saturación por Oximetría de Pulso (SpO2) de los grupos de Placebo y Zinc. Fuente propia.

Segundo objetivo; diferencias en la mejoría clínica (taquipnea, fiebre e hipoxemia)

Las variables dependientes como Fiebre 25 (96,1 %), 25 (96,1 %), Dificultad respiratoria severa 5 (19.2%), 4 (15,4 %), Taquipnea 26 (100%), 26 (100%) e Hipoxemia 26 (100%), 26 (100%) fueron similares en ambos grupos.

La prueba de T de student identifico disminución estadísticamente significativa para el Zinc en el Número de días Hipoxemia $2,73 \pm 1,04$ y $3,69 \pm 2,2$ ($p=0.02$) y Días de Hospitalización $4,23 \pm 1,2$ y $6,27 \pm 2,8$ ($p=0.01$).

La prueba análoga no paramétrica U de Mann-Whitney Wilcoxon también encontró disminución estadísticamente significativa con Zinc en el Número de días Taquipnea $2,19 \pm 0,93$ y $2,81 \pm 1,1$ ($p=0.038$) y los Días de Hospitalización $4,23 \pm 1,2$ y $6,27 \pm 2,8$ ($p=0.006$) (Ver Tabla 6)

Características	Zinc (n=26)	Placebo (n=26)	*p valor	RR IC 95%
Fiebre	0	5	0,05	–
Taquipnea	4	12	0,034	3 (1,1 – 8)
Hipoxemia	15	23	0,027	1,5 (1 – 2,1)

*Prueba de exacta Fisher

Tabla 6: Comportamiento de las variables dependientes a la media del alta hospitalaria.

Características	Zinc (n=26)	Placebo (n=26)	p valor
Número de días de Fiebre	1.42 ± 0.80	$1,96 \pm 1,4$	<0,05***
Número de días Taquipnea	$2,19 \pm 0,93$	$2,81 \pm 1,1$	0.038**
Número de días Hipoxemia	$2,73 \pm 1,04$	$3,69 \pm 2,2$	0,02*
Días de Hospitalización	$4,23 \pm 1,20$	$6,27 \pm 2,8$	0.01*, 0.006**

*Prueba de T de student

**Prueba de U de Mann Whitney

***Prueba Z de Kolmogorov-Smirnov

\pm Desvió estándar

Tabla 7: Tiempo de remisión de los signos respiratorios al alta hospitalaria.

Tercer objetivo; Diferencias de la duración de la estancia hospitalaria en días

En la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, el Grupo Zinc tuvo Mejoría Clínica en tiempo de horas (Temperatura, Frecuencia Respiratoria e Hipoxemia) respecto al grupo placebo (Ver Figura 7)

Prueba	Chi-cuadrado	Grados libertad	<i>p</i> valor
Log Rank (Mantel-Cox)	9,651	1	0,002

Tabla 8. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia

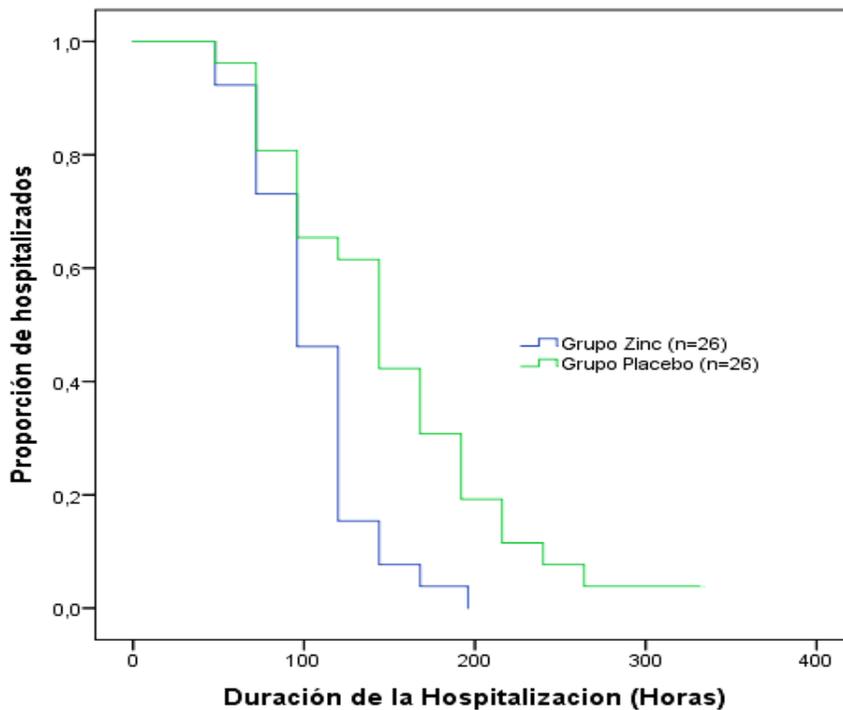


Figura 7. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en el tiempo para Mejoría Clínica. Grupo Zinc (línea azul) y Grupo Placebo (línea verde)

17. DISCUSIÓN

La identificación oportuna de los casos de neumonía y la instauración de una terapia antibiótica apropiada constituyen la estrategia primaria para reducir la mortalidad por NAC, los estudios que han evaluado la repercusión de la administración de suplementos de zinc como un complemento en la prevención de NAC son alentadores con reducción de 14–25%, IC 90%: (8–30) según la OMS (22) y Cochrane informa una disminución de la incidencia de 21% (IC 95%: RR 0.88 (0.81-0.95) modelo de efecto fijo para tres estudios, $n = 1932$) y prevalencia de 41% (IC 95%: RR 0.59 (0.35 - 0.99), modelo de efecto fijo para un estudio, $n = 609$) (31), (18). Sin embargo, la utilidad con suplementación de zinc en el tratamiento de la neumonía no se demostró, de hecho según el estudio de Fataki (32) no existe utilidad en cuanto a la disminución de la estancia hospitalaria de 74.2 h del grupo zinc y 68.5 h del grupo placebo con $p0.089$, otros autores informan hallazgos similares (33),(29),(34),(35),(35),(25), en contraste a nuestro estudio que encontró disminución de la estancia hospitalaria de 101.5 h del grupo zinc y 150.4 h del grupo placebo con $p0.006$, otro estudio similar al nuestro encontró relación directa de los niveles séricos del zinc del 40% (IC 95%: RR 0.79 (0.55 – 1.09) con el diagnóstico y pronóstico de la NAC, (36)(37).

Las revisiones sistemáticas y meta análisis informan que no existe un efecto beneficioso con la administración de suplementos de zinc durante el curso de una NAC (18),(38),(31),(39),(23), sin embargo ningún estudio fue hecho a muy gran altura como la ciudad de La Paz, las limitaciones de nuestro estudio residen en el tamaño pequeño de la población, distribución anormal de los datos de los participantes del estudio, dificultad del aislamiento del agente infeccioso responsable, falta de medición de los niveles séricos de zinc en ambos grupos en relación a un estudio similar al nuestro que contemplo estas limitaciones.(40)

18. IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS

Los problemas y limitaciones de nuestro estudio fueron; imposibilidad de medir concentraciones séricas de zinc de los niños seleccionados para la búsqueda de asociación de concentración sérica y mejoría clínica, el tamaño muestral que no fue muy grande y el desbalance de las variables de la población de estudio atribuible al periodo de tiempo del estudio elegido a conveniencia durante la mayor frecuencia de NAC, por otro lado debe tenerse en cuenta que este estudio es singular, porque fue realizado en niños que habitan a 3600 m.s.n.m, donde los parámetros de oxigenación tisular son diferentes con respecto al nivel del mar.

19. AUDIENCIAS INTERESADAS EN LOS RESULTADOS

La audiencia interesada se remite a dos ámbitos, la primera el personal de salud que de acuerdo con estos hallazgos locales deberá tomar en cuenta la modificación del manejo de las infecciones respiratorias agudas.

El segundo ámbito se remite a nuestras autoridades de salud en nuestro país encargadas del incentivo a la investigación científica.

20. CONCLUSIONES

Nuestro estudio cumplió con los objetivos trazados y determinó que ambas poblaciones del grupo zinc y placebo fueron muy similares, sin embargo se identificó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mejoría clínica y disminución en los días de hospitalización en los niños que recibieron la suplementación de zinc con recomendaciones estandarizadas por la OMS adjunto al tratamiento de NAC, respecto a los niños que recibieron placebo, este hallazgo fue confirmado por la curva de supervivencia y otros hallazgos estadísticamente significativos.

Este estudio singular fue desarrollado en una institución pública con niños que habitan a gran altura. Ningún de los pacientes presentó efectos adversos durante el estudio con administración del zinc.

21. RECOMENDACIONES

Informar, sensibilizar e incentivar la realización de estudios similares con mayor población de estudio en el ámbito local. Por otro lado, debe implementarse la suplementación con zinc como adyuvante del tratamiento convencional de la NAC en la institución donde se desarrolló el estudio.

Creo que se debe promover e impulsar a mediano plazo la realización de protocolos de investigación y estudios multicéntricos en nuestro país, sobre la utilidad de la suplementación adjunta al tratamiento de la NAC, teniendo en cuenta las características geográficas, sociales y demográficas de nuestra población en los diferentes departamentos que componen Bolivia.

Además de la ejecución de políticas sanitarias que puedan instrumentar los programas de educación y promoción de las causas frecuentes de mortalidad infantil como lo es la neumonía.

22. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neumonía Adquirida en la Comunidad en Niños [Internet]. 2009 [cited 2018 Dec 26]. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/2419.pdf>
2. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, Mckean M, et al. Community Acquired Pneumonia in Children Guideline Group On behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* [Internet]. 2011;66(2):1–23. Available from: <http://thorax.bmj>.
3. Wu T, Ni J, Wei J. Vitamin A for non-measles pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005;(3). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003700.pub2>
4. Semov A, Marcotte R, Semova N, Ye X, Wang E. Microarray analysis of E-box binding-related gene expression in young and replicatively senescent human fibroblasts. Vol. 302, *Analytical Biochemistry*. 2002. 38–51 p.
5. LaRazon. Reducción de desnutrición en niños cumple Meta del Milenio: Naciones Unidas en Bolivia; 2013 [cited 2015] [Internet]. Available from: <http://www.nu.org.bo/noticias/destacados-nacionales/reduccion-de-desnutricion-en-ninos-cumple-meta-del-milenio/>
6. Grandy G, Weisstaub G, López de Romaña D. Deficiencia de hierro y zinc en niños. *Rev Soc Bol Ped* 2010; 49 (1)25-31 [Internet]. 2010;49(1):25–31. Available from: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v49n1/a05.pdf>
7. Intakes DR, Vanadium U, Levels ZR, Intakes DR, Committee S, Evaluation S, et al. Institute of Medicine 2001 - Dietary Reference Intakes for Vitamin A. 2000.
8. Institute of Medicine NA of S. TABLE: Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Intakes for Individuals , Vitamins Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Intakes for Individuals , Elements Food and Nutrition. Fluoride. 2004;
9. Roth DE, Caulfield LE, Ezzati M, Black RE. Acute lower respiratory infections in childhood: Opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):356–64.
10. De Salud M, Deportes Y. CUADROS DE PROCEDIMIENTOS Movilizados por el derecho a la salud y la vida Serie: Documentos Técnico Normativos Bolivia -Noviembre de 2006.
11. Hinshaw H GL. Enfermedades del Tórax. Neumonías Bacterianas. *InterAmeri*. Mexico; 1957. 21–58 p.
12. Tiewsoh K, Lodha R, Pandey RM, Broor S, Kalaivani M, Kabra SK. Factors

- determining the outcome of children hospitalized with severe pneumonia. *BMC Pediatr.* 2009;9(1):1–8.
13. Florea DI, Molina López J, Millán E, Sáez L, Pérez de la Cruz A, Planells P, et al. Nosotros y el cinc. *Nutr Hosp.* 2012;27(3):691–700.
 14. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1119–29.
 15. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of Zinc Administration in Prevention of Childhood Diarrhea and Respiratory Illnesses: A Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2007;119(6):1120–30. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-3481>
 16. Black RE, Walker F. Role of Zinc in Child Health and Survival. *Nestlé Nutr Inst Work Ser.* 2012;70:37–42.
 17. Ja J, Imdad A, Dean S, Xhs C, Es C, Jaswal A, et al. Zinc supplementation for preventing mortality , morbidity , and growth failure in children aged 6 months to 12 years of age (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5).
 18. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(12).
 19. Mahalanabis D, Chowdhury A, Jana S, Bhattacharya MK, Chakrabarti MK, Wahed MA, et al. Zinc supplementation as adjunct therapy in children with measles accompanied by pneumonia: A double-blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(3):604–7.
 20. Haider BA, Humayun Q, Bhutta ZA. Zinc supplementation as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in children 2 to 59 months of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4).
 21. Wang L, Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J.* 2018;12(3):857–64.
 22. Niessen L, Ten Hove A, Hilderink H, Weber M, Mulholland K, Ezzati M. Comparative impact assessment of child pneumonia interventions. *Bull World Health Organ.* 2009;87(6):472–80.
 23. Das RR, Singh M, Shafiq N. Short-term therapeutic role of zinc in children < 5 years of age hospitalised for severe acute lower respiratory tract infection. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2012;13(3):184–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2012.01.004>

24. US National Academy of Sciences. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water: Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Diet Ref Intakes Water, Potassium, Sodium, Chloride, Sulfate [Internet]. 2005;73–185. Available from: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=10925
25. Brooks WA, Yunus M, Santosham M, Wahed MA, Nahar K, Yeasmin S, et al. Zinc for severe pneumonia in very young children: Double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1683–8.
26. World D, Black RE. Trace Element Undernutrition : Biology to Interventions Zinc Deficiency , Infectious Disease and Mortality in the. *J Nutr*. 2003;(Table 1):1485–9.
27. Zhou LC, Xiang W, Potts J, Floyd M, Sharan C, Yang H, et al. Reduction in extracellular superoxide dismutase activity in African-American patients with hypertension. *Free Radic Biol Med*. 2006;41(9):1384–91.
28. Wadhwa N, Chandran A, Aneja S, Lodha R, Kabra SK, Chaturvedi MK, et al. Efficacy of zinc given as an adjunct in the treatment of severe and very severe pneumonia in hospitalized children 2-24 mo of age: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(6):1387–94.
29. Sempértegui F, Estrella B, Rodríguez O, Gómez D, Cabezas M, Salgado G, et al. Zinc as an adjunct to the treatment of severe pneumonia in Ecuadorian children: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2014;99(3):497–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429536>
30. Bhandari N, Taneja S, Mazumder S, Bahl R, Fontaine O, Bhan MK. Adding Zinc to Supplemental Iron and Folic Acid Does Not Affect Mortality and Severe Morbidity in Young Children 1. *J Nutr* [Internet]. 2007;137(October 2006):112–7. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=17182810%0Ahttp://jn.nutrition.org/cgi/reprint/137/1/112%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=46052867>
31. Lassi Z, Haider B, Bhutta Z. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;(12):CD005978. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005978.pub2/pdf/standard>
32. Fataki MR, Kisenge RR, Sudfeld CR, Aboud S, Okuma J, Mehta S, et al. Effect of zinc supplementation on duration of hospitalization in tanzanian children presenting with acute pneumonia. *J Trop Pediatr*. 2014;60(2):104–11.

33. Yuan X, Qian SY, Li Z, Zhang ZZ. Effect of zinc supplementation on infants with severe pneumonia. *World J Pediatr.* 2016;12(2):166–9.
34. Tie HT, Tan Q, Luo MZ, Li Q, Yu JL, Wu QC. Zinc as an adjunct to antibiotics for the treatment of severe pneumonia in children <5 years: A meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Nutr.* 2016;115(5):807–16.
35. Howie S, Bottomley C, Chimah O, Ideh R, Ebruke B, Okomo U, et al. Zinc as an adjunct therapy in the management of severe pneumonia among Gambian children: randomized controlled trial. *J Glob Health [Internet].* 2018;8(1):1–12. Available from: <http://jogh.org/documents/issue201801/jogh-08-010418.pdf>
36. Basnet S, Sharma A, Mathisen M, Shrestha PS. Predictors of Duration and Treatment Failure of Severe Pneumonia in Hospitalized Young Nepalese Children. 2015;1–11.
37. Yossery N, Wafaa S, Abo MM, Fotoh E. Low serum zinc level: The relationship with severe pneumonia and survival in critically ill children. 2018;(January):1–9.
38. Nelson Villca Ala. Tesis: Eficacia de la suplementación de zinc vs vitamina c en la evolución de la neumonía infecciosa aguda en niños de 2 meses a menores de 5 años en el Instituto Nacional de Pediatría ensayo clínico fase I [Internet]. UNAM - FACULTAD DE MEDICINA, editor. Mexico: UNAM; 2011. Available from: <http://132.248.9.195/ptb2010/agosto/0661068/Index.html>
39. Fu W, Ding LR, Zhuang C ZY. Effects of zinc supplementation on the incidence of mortality in preschool children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(11):1–8.
40. Patricio M, Calderon M. Tesis: Eficacia de la suplementación de zinc vs vitamina c en la evolución de la neumonía infecciosa aguda en niños de 2 meses a menores de 5 años en el Instituto Nacional de Pediatría ensayo clínico fase III [Internet]. FACULTAD DE, editor. Mexico: UNAM; 2013. Available from: <http://132.248.9.195/ptd2013/agosto/0700513/Index.html>

23. ANEXOS

La Paz 11 de julio de 2011

Señor,
Dr. Josef Goebels Henao Luna,
Presidente Comité Docente Asistencial,
Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uria",
Presente.

11 JUL 2011
DIRECCION
LA PAZ - BOLIVIA

Ref. Solicitud autorización ejecución de Ensayo Clínico

Estimado doctor:

Mediante la presente solicito a su autoridad la autorización para la realización del trabajo de investigación titulado "*Efecto de la suplementación de zinc versus placebo en la mejoría clínica, estancia hospitalaria y la frecuencia de complicaciones de niños con neumonía aguda infecciosa*" se trata de un ensayo clínico asignado mi persona por la Jefatura de Enseñanza de nuestro hospital, en el que se suplementara Zinc (Sulfato de Zinc) Vs. Placebo (edulcorante de Tutifruiti) a pacientes internados en nuestro Hospital con el diagnóstico de Neumonía en las distintas salas de nuestro Hospital.

Los tutores asignados al presente trabajo son los doctores: Héctor Mejía Salas y Nelson Villca Ala, que supervisaran el ensayo clínico mencionado y dan fe de la inocuidad de los medicamentos a administrarse.

Adjuntamos además el consentimiento informado que será firmado por los padres o tutores antes de que el niño sea insertado en el trabajo de investigación.

Sin otro particular me despido con las consideraciones más distinguidas

Dr. Nelson Villca Ala
NEUMOLOGO PEDIATRA
V-1139 V-371
Hosp. Del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uria"

Dr. Hervin Miguel Durán Condori
Médico Residente III Pediatría

cc/ Jefatura de Enseñanza e Investigación
Jefatura Servicio De Neumología
Jefatura Servicio de Emergencias
Jefatura de Residencia Médica.
Jefatura de Enfermería

Dra. Amanda Inofuentes Burgos
Mat. 1/26
MEDICO PEDIATRA
HOSPITAL DEL NIÑO
11-7-11

Anexo 1: Solicitud autorización Comité docente Asistencial HNOAU.

La Paz 11 de julio de 2011

Señor.
Dr. Nelson Ramirez Rodriguez.
Jefe de Enseñanza e Investigación.
Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uria".
Presente.



Ref. Solicitud autorización ejecución de Ensayo Clínico

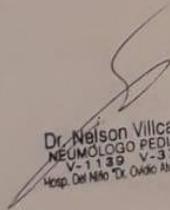
Estimado doctor:

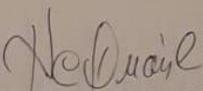
Mediante la presente solicito a su autoridad la autorización para la realización del trabajo de investigación titulado "**Efecto de la suplementación de zinc versus placebo en la mejoría clínica, estancia hospitalaria y la frecuencia de complicaciones de niños con neumonía aguda infecciosa**" se trata de un ensayo clínico asignado mi persona por la Jefatura de Enseñanza de nuestro hospital, en el que se suplementara Zinc (Sulfato de Zinc) Vs. Placebo (edulcorante de Tutifrutí) a pacientes internados en nuestro Hospital con el diagnóstico de Neumonía en las distintas salas de nuestro Hospital.

Los tutores asignados al presente trabajo son los doctores: Héctor Mejía Salas y Nelson Villca Ala, que supervisaran el ensayo clínico mencionado y dan fe de la inocuidad de los medicamentos a administrarse.

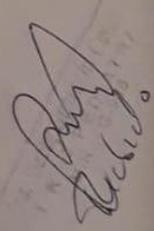
Adjuntamos además el consentimiento informado que será firmado por los padres o tutores antes de que el niño sea insertado en el trabajo de investigación.

Sin otro particular me despido con las consideraciones más distinguidas


Dr. Nelson Villca Ala
NEUMÓLOGO PEDIATRA
V-1139 V-371
Hosp. Del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uria"


Dr. Hervin Miguel Durán Condori
Médico Residente III Pediatría

cc/Jefatura Servicio De Neumología
Jefatura Servicio de Emergencias
Jefatura de Residencia Médica
Jefatura de Enfermería



Anexo 2: Solicitud autorización a Enseñanza e Investigación HNOAU.

HOSPITAL DEL NIÑO "OVIDIO ALIAGA URÍA"
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NOMBRE: _____ EDAD _____ REGISTRO (HC) _____
DOMICILIO: _____ TELÉFONO _____ REGISTRO ESTUDIO _____

Estoy enterado de que se está realizando en el Hospital del Niño "Ovidio Aliaga Uria" el proyecto de investigación titulado "EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ZINC EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN NIÑOS CON NEUMONÍA AGUDA INFECCIOSA EN EL HOSPITAL DEL NIÑO" en el servicio de Neumología.

El objetivo general de este protocolo es *Determinar si el efecto de la suplementación con Zinc modifica la duración de la enfermedad y la estancia hospitalaria en niños con neumonía de 2 meses a 5 años de edad.*

Este proyecto no interfiere con el tratamiento de la neumonía, lo que pretendemos es adicionar oligoelementos (Zinc, placebo) al manejo medico de la enfermedad.

Si acepta participar su hijo se incluirá al estudio y se le asignará al azar a una de las dos opciones de tratamiento: Zinc ó Placebo(SRO); es decir, se le administrara por vía oral estos medicamentos durante 14 días.

He sido informado(a) de los riesgos más importantes que puedo correr en virtud del estado clínico actual, la naturaleza de la enfermedad, procedimientos y suplementación corta con oligoelementos (Zinc) que recibirá mi hijo(a). Los riesgos relacionados al Zinc pueden ser presión arterial baja, taquicardia, baja temperatura corporal, náuseas, que son muy raros. La dosis que indicaremos estará en rangos de seguridad de acuerdo a la edad, peso y estándares.

Los gastos derivados de la adquisición de los medicamentos y sus complicaciones directamente relacionadas y demostradas serán cubiertas por el equipo de investigación.

En caso de que usted decida no participar en este proyecto, el tratamiento de la neumonía no sufrirá ningún cambio a excepción de que no se administrará Zinc.

Se me han resuelto claramente todas mis dudas y mis preguntas se han contestado satisfactoriamente, por lo que por este medio otorgo al Hospital del Niño **mi autorización** como padre, madre o tutor, directamente responsable del cuidado y atención de mi paciente, cuyo nombre y número de expediente aparecen al inicio del documento, para que sea incluido en el protocolo titulado: **EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN DE ZINC EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN NIÑOS CON NEUMONÍA AGUDA INFECCIOSA EN EL HOSPITAL DEL NIÑO** y RECIBA suplementos de Zinc por vía oral, así como su seguimiento por Pediatría y Neumología pediátrica durante el desarrollo del estudio.

Reconozco que este estudio permitirá ampliar y mejorar el conocimiento sobre la evolución de esta enfermedad e identificara si la suplementación con Zinc sea más beneficiosa en la neumonia infecciosa y complicaciones pleuro-pulmonares.

En virtud de lo anterior, se me ha conferido la plena confianza de comunicarme al teléfono 71951344 (Dr. Hervin Durán Condori) ó 72525851 (Dr. Nelson Vilca Ala) y de ser necesario, acudir en cualquier momento que tenga dudas sobre la evolución y el manejo de mi paciente, al Servicio de Urgencias o al Servicio de Neumología para revisión del mismo por los responsables de este protocolo. Este estudio garantiza que la información recolectada será confidencial

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

PADRE: _____ Firma: _____

C.I.: _____ Teléfono/Celular: _____

MADRE: _____ Firma: _____

C.I.: _____ Teléfono/Celular: _____

Anexo 4: Página 2, formulario de consentimiento informado.