

<https://doi.org/10.18233/APM43No6pp335-3462251>

## Sulfato de zinc como adyuvante al tratamiento del niño hospitalizado por neumonía. Ensayo clínico aleatorizado

### Zinc sulfate as an adjunct to the treatment of children hospitalized for pneumonia. Randomized clinical trial

Elias Ibrahim Kassisse-EL Hage,<sup>1</sup> Ysbelice Rodríguez-Rodríguez,<sup>2</sup> Nelly Mayo-Márquez<sup>3</sup>

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** Los resultados con respecto al uso del zinc en los niños hospitalizados por neumonía siguen siendo contradictorios.

**OBJETIVO:** Demostrar la eficacia del zinc como adyuvante.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Ensayo clínico aleatorizado doble ciego en menores de 5 años. Se administró sulfato de zinc o placebo por vía bucal. Los niños recibieron 10mg/día o 20mg/día de zinc según su edad, administrados durante 14 días. Se registraron variables clínicas y de laboratorio, al ingreso, a las 72 horas y a los 7 días. La muestra consistió en 100 pacientes por grupo. La variable primaria fue el tiempo necesario para la resolución de la neumonía y las secundarias, el tiempo para la resolución de los indicadores clínicos, falla terapéutica y los efectos adversos. Las variables fueron contrastadas mediante la prueba t de Student o prueba de Mann-Whitney y la prueba  $\chi^2$ . La significancia estadística fue considerada con valor de  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS:** En el grupo que recibió zinc se registró menor tiempo de resolución de la neumonía 72 vs 120 horas ( $p < 0,001$ ), así como de las horas necesarias para normalizar cada indicador clínico de neumonía ( $p < 0,001$ ). Igualmente la estadía hospitalaria fue mucho menor [(mediana 5(4,8-5,2) vs 9(8,3-9,7) ( $p < 0,001$ )] como también el riesgo de falla terapéutica, el riesgo relativo fue 0,17 IC 95(0,07-0,38)  $p < 0,0001$ . No hubo diferencias significativas en la aparición de efectos adversos [riesgo relativo 1,67 IC 95 (0,77-3,63)].

**CONCLUSIÓN:** La adición de zinc a la terapia general en los niños con neumonía demostró ser eficaz sin eventos adversos relevantes.

**PALABRA CLAVE:** Tratamiento, neumonía, niños, zinc.

#### Abstract

**INTRODUCTION:** The results regarding the use of zinc in children hospitalized for pneumonia remain contradictory.

**OBJECTIVE:** To demonstrate the efficacy of zinc as an adjuvant.

**MATERIAL AND METHOD:** Double blind randomized clinical trial in children under 5 years of age. Zinc sulfate or placebo was administered orally. The children received 10mg / day or 20mg / day of zinc according to their age administered for 14 days. Clinical and laboratory variables were recorded at admission, at 72 hours, and at day 7. The sample consisted in 100 patients per group. The primary variable was the time necessary for the resolution of pneumonia and secondary variables, the time for the resolution of clinical indicators, therapeutic failure, and adverse effects. The variables were contrasted using the student's t test or Mann-Whitney test and the test  $\chi^2$ . Statistical significance was considered with a value of  $p < 0.05$ .

**RESULTS:** The group that received zinc, showed a shorter time of resolution of pneumonia 72 vs 120 hours ( $p < 0.001$ ) as well as the hours necessary to normalize each indicator clinical pneumonia ( $p < 0.001$ ). Similarly, the hospital stay was shorter [(median

<sup>1</sup> Médico pediatra con especialización en Neumonología infantil. Hospital clínico Herminda Martín, Chile.

<sup>2</sup> Médico pediatra especialista I, Hospital Santos Anibal Dominicki, República Bolivariana de Venezuela.

<sup>3</sup> Médico pediatra especialista I, Subespecialización en neumonología infantil Servicio Autónomo Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, República Bolivariana de Venezuela.

#### ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-8389-6003>

<https://orcid.org/0000-0003-0512-0688>

<https://orcid.org/0000-0002-2925-9476>

**Recibido:** 02 de marzo de 2021

**Aceptado:** 16 de noviembre de 2022

#### Correspondencia

Elias Ibrahim Kassisse-EL Hage  
ekassisse@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Kassisse-EL Hage EI, Rodríguez-Rodríguez Y, Mayo-Márquez N. Sulfato de zinc como adyuvante al tratamiento del niño hospitalizado por neumonía. Ensayo clínico aleatorizado. Acta Pediatr Mex 2022; 43 (6): 335-46.

5 (4.8-5.2) vs 9 (8.3-9.7) ( $p<0.001$ )] as well as the risk of therapeutic failure, the relative risk was 0.17 CI 95 (0.07- 0.38)  $p<0.001$ . There were no significant differences in the appearance of adverse effects [relative risk 1.67 CI 95 (0.77-3.63)].

**CONCLUSION:** The addition of zinc to general therapy in children with pneumonia proved to be effective without relevant adverse events.

**KEYWORD:** Treatment, pneumonia, children, zinc.

## INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), fuera del periodo neonatal, se considera la principal causa de mortalidad en los niños menores de 5 años, está es la manifestación más grave de las infecciones respiratorias agudas.<sup>1</sup>

Cerca de un tercio de las muertes ocurren en los países en vías de desarrollo. La incidencia anual estimada es de alrededor de 120 millones de casos aproximadamente, de los cuales 1,3 millones de casos corresponden a los niños menores de un año, con una letalidad del 8,7 % en los casos graves.<sup>2</sup> Se estima que a nivel mundial mueren entre 700.000 a 900.000 niños por esta causa.<sup>3</sup>

Existe una importante desigualdad en cuanto a su incidencia entre los países desarrollados, con respecto a aquellos con ingresos económicos considerados como bajos; en estos últimos, la incidencia estimada como episodios por niño por año es de 0,22 episodios, en comparación a los 0,05 en los países de mayores ingresos.<sup>4</sup> La presencia de comorbilidades, como por ejemplo la desnutrición, cardiopatías congénitas, VIH y el síndrome de Down, se asocian a una mayor tasa de mortalidad.<sup>5</sup>

La desnutrición aguda severa se ha asociado con un incremento de hasta 15 veces más en la mortalidad secundaria a neumonía y esto está relacionado fundamentalmente a que estos niños

tienen disminuida su capacidad de reaccionar ante las demandas metabólicas crecientes producto de la enfermedad.<sup>6</sup>

La deficiencia de zinc es un componente frecuente de la desnutrición y se relaciona con detención del crecimiento y tasas elevadas de infecciones de vías respiratorias inferiores y diarreas, en particular en niños menores de 5 años al afectar tanto la inmunidad específica como inespecífica haciéndolos más susceptibles a patógenos virales, bacterianos y micóticos.<sup>7-9</sup>

Así mismo, se ha demostrado en niños con infecciones respiratorias bajas al compararlos con los controles sanos, que independientemente del estado nutricional, han tenido concentraciones de zinc sérico significativamente más bajas.<sup>10,11</sup>

En los países con dificultades para la adquisición de alimentos, como son los países en vías de desarrollo, el déficit de zinc es un estado frecuente; esta deficiencia se ha relacionado con más de medio millón de muertes al año en niños menores de 5 años.<sup>12</sup>

Los estudios realizados en Venezuela en distintas regiones del país estiman la prevalencia de la deficiencia de este oligoelemento entre el 19,6% y el 45% de los individuos.<sup>13-15</sup> Se considera que las poblaciones de las áreas rurales son las mayormente afectadas.<sup>16</sup>

Una revisión sistemática reciente, sobre el efecto de la suplementación del zinc usado de manera profiláctica para prevenir el desarrollo de la neumonía mostró una reducción en la incidencia del 13% ((RR) 0.87; IC 95% [0.81 - 0.94]), así como de la prevalencia en un 41% ((RR) 0.59; IC 95% [0.35- 0.99]).<sup>17</sup>

Múltiples estudios han evaluado la utilidad del zinc como terapia de apoyo a los antibióticos en el niño con neumonía, no encontrando reducción significativa ni en la estadía hospitalaria ni en el acortamiento de los signos y síntomas, así como tampoco disminución en la tasa de mortalidad y esto independiente de la gravedad de la neumonía.<sup>18-20</sup>

Recientemente, Saleh y col. encontraron que las concentraciones de zinc sérico no se relacionaban con el curso de la neumonía, pero ésta fue mucho menos grave en aquellos niños cuyas concentraciones de zinc eran normales ( $p=0,001$ ).<sup>21</sup> Así mismo, Brooks y col. sugirieron que adicionar 20 mg de zinc al día acelera la recuperación de los niños con neumonía grave lo cual ayudaría a disminuir la resistencia bacteriana por lo menos exposición a antibióticos.<sup>22</sup>

De acuerdo con estos datos, continua sin poderse establecer claramente el papel que este oligoelemento pudiera tener en la evolución de los niños con neumonía.

## OBJETIVO

Determinar la eficacia del zinc administrado como terapia adyuvante en los niños hospitalizados por neumonía.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, en niños entre 1 mes a 5 años, que ingresaron con diagnóstico clínico y radiológico de neumonía

adquirida en la comunidad durante el período comprendido entre junio 2017- junio 2018.

Se consideró el diagnóstico de neumonía en aquel niño con fiebre ( $T^{\circ} \geq 38,5^{\circ}C$ ) en presencia de signos y síntomas con dificultad respiratoria, retracciones o tirajes intercostales y tos, acompañado en todos los casos de cambios en la radiografía de tórax. La gravedad fue estimada usando los criterios de severidad de la OMS<sup>23</sup> y modificados a propósito de este estudio. Se consideró severa cuando: la saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ) (aire ambiente)  $< 90\%$ , marcado tiraje intercostal, afectación radiológica bilateral o multilobar con o sin complicaciones. El tiempo de resolución de la neumonía fue el necesario para normalizar la  $SpO_2$ , temperatura  $< 38,5^{\circ}C$ , ausencia de taquipnea y de retracciones y fue medido en horas. La falla al tratamiento fue considerada si, luego de las siguientes 72 horas de intervención, persistieron o aparecieron nuevos indicadores de riesgo, tales como empiema o hipoxemia o la necesidad de sustituir el antibiótico inicialmente usado.

Se excluyeron los pacientes con malformaciones congénitas, pacientes inmunosuprimidos por drogas o enfermedades primarias del sistema inmunológico, pacientes con sospecha de aspiración de cuerpo extraño u hospitalizaciones previas en las últimas 4 semanas por cualquier causa.

De todos los niños se registraron datos de la historia clínica, los resultados de la exploración física, radiológica y de laboratorio.

A cada niño se le realizaron mediciones antropométricas de longitud o estatura, (a los  $<$  de 2 años en posición decúbito y a los  $>$  de 2 años en pie) y peso, se clasificaron usando los estándares de crecimiento infantil de la OMS 2016, se consideró talla baja cuando la relación para la edad fue de  $\leq -2z$  y desnutrición aguda cuando la relación entre el peso para la longitud fue  $\leq$

-2 z.<sup>24</sup> Todas estas mediciones fueron realizadas por un único investigador.

El método Graffar modificado por Méndez Castellano se usó para clasificar la población según su estrato social.<sup>25</sup>

La aleatorización se realizó por medio de una secuencia de números generada bajo el programa Excel, la asignación no estuvo a cargo de los investigadores, tanto los pacientes, la persona encargada de administrar el medicamento y los investigadores, así como la persona encargada del análisis estadístico desconocían la estrategia de tratamiento aplicada.

Tanto el jarabe de sulfato zinc como el placebo fueron envasados y etiquetados con las letras A y B por un farmacéutico no participante directamente, quien además desconocía totalmente las características del estudio. Tanto el zinc como el placebo tuvieron las mismas características físicas con respecto al color, sabor, forma y el tamaño del envase.

La concentración del jarabe de zinc fue del 0,5 %; el placebo fue preparado de la misma forma y solo contenía esencia simple de vainilla.

Para el grupo experimental la dosis del jarabe de zinc al 0,5 % para los niños menores de 12 meses de edad fue de 10 mg/día que correspondió a 2 ml, y 20 mg/día para los mayores de 12 meses equivalentes a 4 ml, estos mismos volúmenes fueron administrados como placebo.

Ambos grupos fueron tratados bajo recomendaciones y protocolos que incluyeron el uso de antibióticos, soporte respiratorio, de líquidos, así como nutricional, los investigadores no participaron de estas decisiones.

Los investigadores y los tratantes estuvieron cegados durante toda la fase de asignación, así como durante toda la duración del estudio con respecto a la estrategia asignada. Los pacientes

menores de 12 meses recibieron 2ml vía bucal una vez al día y los mayores de 12 meses recibieron 4 ml vía bucal una vez al día del frasco correspondiente, ambos grupos recibieron tratamiento durante 14 días.

Para ambos grupos se determinó la cuenta de glóbulos blancos (CGB), y proteína C reactiva (PCR), mediante muestra de sangre venosa, al ingreso, a las 72 horas y a los 7 días posteriores a su ingreso. La CGB fue determinada por medio de un contador automático de células, la diferenciación de la CGB se realizó por coloración de la sangre periférica y visualización al microscopio estimándose así el valor de los neutrófilos. Se consideraron como intervalos normales para la CGB entre 5000 y 12.000 por mm<sup>3</sup>. La concentración sérica de PCR se determinó por medio del método de aglutinación de partículas de látex considerándose positivo un valor >0,8 mg/dl (Kit Tecno Diagnostic ®).

Los parámetros clínicos evaluados fueron: frecuencia respiratoria, temperatura axilar, SpO<sub>2</sub> y presencia o no de tiraje intercostal, subcostal, y/o supraclavicular durante los días que duró la hospitalización, estos datos fueron registrados solo por uno de los investigadores.

La interpretación radiológica fue realizada por un médico neumólogo infantil, quien desconocía las características clínicas del paciente utilizando interpretaciones estandarizadas.<sup>26</sup> La proyección usada fue la radiografía anteroposterior y solo si era de utilidad se realizaron otras proyecciones radiológicas.

El tamaño de la muestra fue calculado sobre la base de la duración media de la neumonía grave en nuestro hospital de 7±2,0 días y magnitud del efecto del 20%, con intervalo de confianza de 95% y potencia de 80%, resultando el tamaño de la muestra en 85 pacientes para cada grupo la cual se extendió a 100 pacientes para cada grupo.

La variable de resultado primario fue el tiempo hasta la resolución de la neumonía y como variables secundarias la resolución de cada uno de los indicadores clínicos de neumonía, la falla terapéutica y los efectos adversos.

Los datos fueron analizados utilizando el programa de estadísticas en ciencias sociales (SPSS) para Windows, versión 21.0. (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU. 2012). Las variables continuas resumidas como media aritmética  $\pm$  desviación estándar o como mediana (P25, P75) fueron contrastadas mediante la prueba t de Student o prueba de Mann-Whitney según correspondió. La diferencia en el riesgo de falla terapéutica, riesgo de enfermedad prolongada y de efectos adversos entre los grupos de intervención fueron comparadas mediante la prueba de  $\chi^2$ ; la comparación entre variables continuas con distribución no paramétrica mediante prueba de Man-Whitney. Las diferencias fueron consideradas significativas con valor de  $p < 0,05$

El análisis final se realizó por protocolo.

El estudio fue evaluado y aprobado por La Comisión de Estudio de Postgrado del Hospital quien reconoció los aspectos éticos ajustados a la Declaración de Helsinki.

De todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado por escrito por parte de sus padres y tutores.

El ensayo clínico fue registrado con el código RP-CEC00000325 en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (Registro Primario de la OMS).

## RESULTADOS

Fueron considerados 200 pacientes en total, cada grupo estuvo constituido por 100 pacientes, no se registraron abandonos durante la fase de intervención, así como tampoco durante la fase de seguimiento, el diagrama de este proceso se observa en la figura 1.

El cuadro 1 describe las características basales demográficas y clínicas para el momento de la aleatorización no se observaron diferencias significativas entre los grupos.

Se identificaron 30 casos de neumonía severa, 11 correspondieron al grupo del Zn y 19 al grupo placebo ( $p=0,113$ )

El tiempo de resolución de la neumonía en horas, fue significativamente más corto en el grupo que recibió Zn [72(48-96) vs 120(96-144)].

A las 72 horas de evaluación la tasa de remisión fue mayor en el grupo que uso Zn 73,3% vs 14,6% [RR 5,1 IC95 (3,0-8,3)  $\chi^2$  69;  $p < 0,0001$ ] (Cuadro 2)

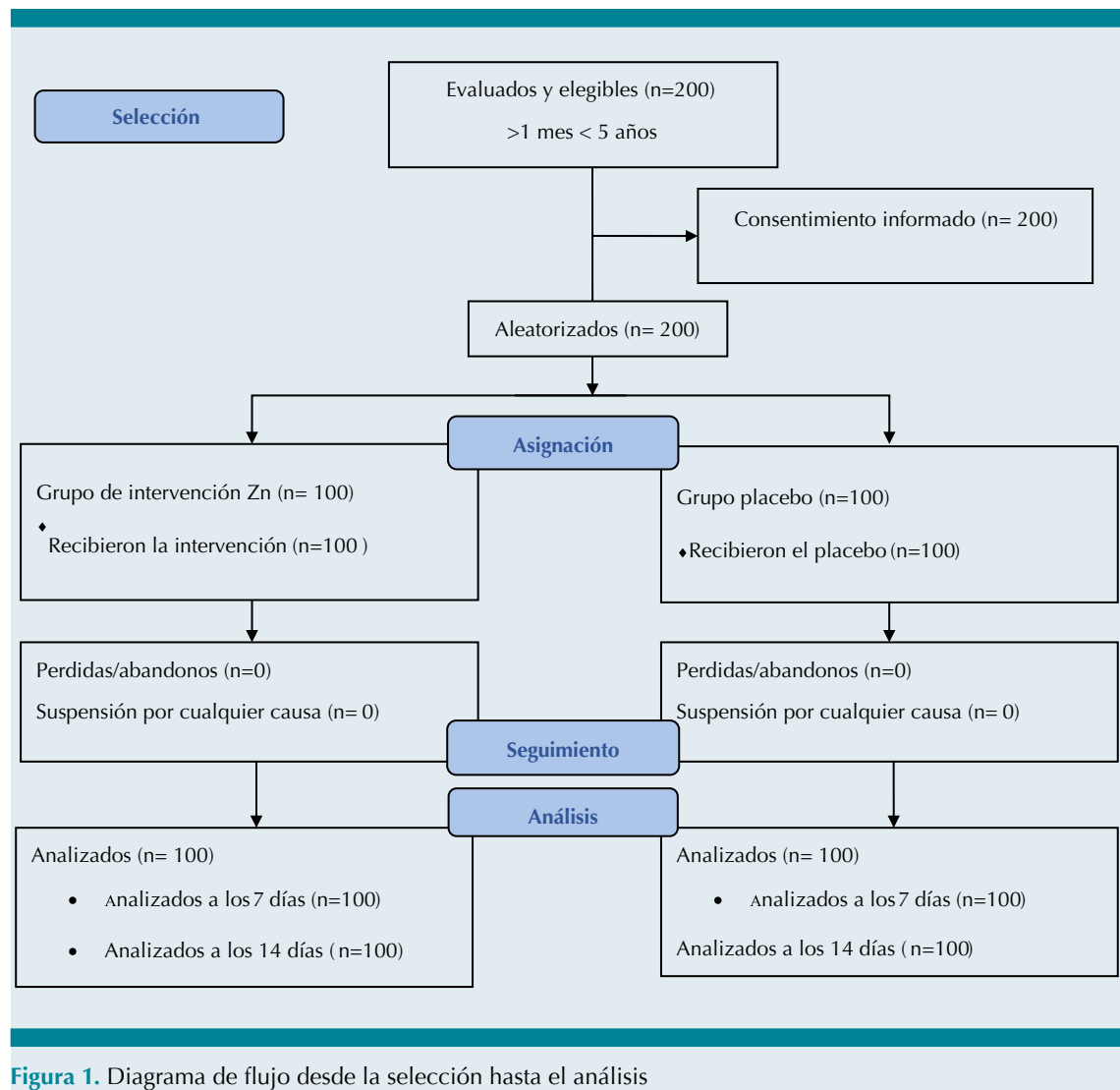
Los tiempos necesarios para la resolución de los indicadores clínicos fueron menores en el grupo que recibió Zn al compararlos con el placebo. Los días hasta la resolución de la neumonía fueron de  $2,9 \pm 0,09$  vs  $4,8 \pm 0,13$  días ( $p < 0,001$ ). Esta misma tendencia se observó en los niños con desnutrición ( $p < 0,001$ ) así como en los casos de neumonía severa ( $p < 0,0001$ ). (Cuadro 3)

El cuadro 4 muestra los resultados de la estratificación para cada grupo de intervención y no una comparación entre grupos.

En el grupo de niños que recibieron Zn los  $> 2$  años y aquellos con  $\text{SpO}_2 \geq 95\%$  tuvieron tiempos más cortos para alcanzar la recuperación, mientras que para los desnutridos y en situación de pobreza ese tiempo fue mucho mayor.

A los 7 días de seguimiento fueron egresados 79 pacientes pertenecientes al grupo del Zn contra 14 del placebo, los valores de laboratorio y  $\text{SpO}_2$  se pueden observar en el cuadro 5.

La administración de Zn redujo significativamente el riesgo de falla terapéutica a 72 horas [tasa de riesgo de 0,28 y 0,88 para zinc o placebo respectivamente; RR 0,17 (IC95 0,07-0,38); ( $P < 0,001$ ) (Cuadro 6).



La figura 2ª representa la frecuencia acumulada de recuperación de neumonía adquirida en la comunidad en función del tiempo en horas. La terapia adyuvante con zinc reduce significativamente el tiempo hasta recuperación de neumonía [72 (67-77) contra 120 (114-126);  $P < 0,001$ ] para grupos zinc y placebo, respectivamente.

La estancia hospitalaria difiere significativamente entre los grupos. La mediana de estancia hospitalaria fue de 5 (4,8-5,2) y 9 (8,3-9,7) días

para Zn y placebo respectivamente (prueba de Mann-Whitney  $p < 0,001$ ). (figura 2b)

Los eventos adversos más frecuentes fueron náusea, vómitos y diarrea. En 24 pacientes (12%) se registró algún evento adverso, el RR fue de 1,67 (IC 95 (0,77-3,33) no encontrándose diferencias con significación estadística (Cuadro 6).

A los 14 días de seguimiento no se registraron eventos adversos para ninguno de los dos gru-

**Cuadro 1.** Características demográficas y clínicas de niños con neumonía adquirida en la comunidad asignados aleatoriamente

| Demografía y clínica en estado basal                      | Total        | Zinc, 100    | Placebo, 100 | P≠                 |
|-----------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------------|
| Características sociodemográficas y nutricionales         |              |              |              |                    |
| Sexo n (%)                                                |              |              |              |                    |
| Masculino                                                 | 111 (55,5)   | 44           | 67           | 0,001 <sup>†</sup> |
| Femenino                                                  | 89 (44,5)    | 56           | 33           |                    |
| Edad 0-23 meses n (%)                                     | 116 (58,0)   | 52           | 64           | 0,086 <sup>‡</sup> |
| 24-60 meses n (%)                                         | 84 (42,0)    | 48           | 36           |                    |
| Edad meses <sup>¥</sup>                                   | 21,8 ± 17,1  | 23,3 ± 18,3  | 20,3 ± 15,7  | 0,222 <sup>‡</sup> |
| Graffar 4-5 n (%)                                         | 149 (74,5)   | 80<br>20     | 69<br>31     | 0,074              |
| Peso/Talla Z <sup>¥</sup>                                 | -0,32 ± 1,74 | -0,33 ± 1,75 | -0,31 ± 1,73 | 0,960 <sup>‡</sup> |
| Talla/Edad Z <sup>¥</sup>                                 | -0,40 ± 1,50 | -0,56 1,43   | -0,23 1,55   | 0,120 <sup>‡</sup> |
| Peso/Talla ≤-2 Z n (%)                                    | 29 (14,5)    | 15           | 14           | 0,841              |
| Peso/Talla >-2 Z n (%)                                    | 171(85,5)    | 85           | 86           |                    |
| Talla/edad ≤-2 Z n (%)                                    | 25 (12,5)    | 15           | 10           | 0,285              |
| Talla/edad >-2 Z n (%)                                    | 175 (87.5)   | 85           | 90           |                    |
| Características clínicas y de laboratorio                 |              |              |              |                    |
| Temperatura (°C) <sup>¥</sup>                             | 39,1 ± 1,0   | 39,1 ± 1,3   | 39,1 ± 0,8   | 0,741 <sup>‡</sup> |
| Frecuencia respiratoria por min <sup>¥</sup>              | 46 ± 10      | 46 ± 10      | 46 ± 10      | 0,989 <sup>‡</sup> |
| Retracción subcostal n (%)                                | 177 (88,5)   | 91<br>9      | 86<br>14     | 0,268 <sup>‡</sup> |
| Saturación de oxígeno SpO2 (%) <sup>¥</sup>               | 94,5 ± 3,0   | 94,7 ± 2,8   | 94,5 ± 3,1   | 0,633 <sup>‡</sup> |
| Recuento de leucocitos x 10 <sup>3</sup> /μl <sup>¥</sup> | 21,4 ± 5,9   | 21,5 ± 5,7   | 21,2 ± 6,0   | 0,659 <sup>‡</sup> |
| PCR mg/dl <sup>¥</sup>                                    | 7,5 ± 7,3    | 7,4 ± 6,6    | 7,5 ± 7,8    | 0,856 <sup>‡</sup> |
| Neumonía severa n (%)                                     | 30 (15)      | 11           | 19           | 0,113              |

#Significancia estadística P&lt;0,05

<sup>†</sup>Prueba de  $\chi^2$  en la comparación de proporciones entre grupos<sup>‡</sup>Prueba t en la comparación de medias entre grupos independientes<sup>¥</sup> Media ± error estándar**Cuadro 2.** Tasa de remisión de indicadores clínicos de neumonía a las 72 horas de tratamiento

| Indicadores clínicos       | Número de pacientes con remisión Zinc<br>n (%) |    | Número de pacientes con remisión Placebo<br>n (%) |    | RR (IC95)       |
|----------------------------|------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------|----|-----------------|
|                            | Si                                             | No | Si                                                | No |                 |
| T < 38,5 °C                | 76 (76,8)                                      | 23 | 11 (12,4)                                         | 78 | 6,2 (3,5-10,9)  |
| Ausencia taquipnea         | 43 (65,6)                                      | 2  | 10 (13,9)                                         | 62 | 6,9 (3,9-12,3)  |
| SpO <sub>2</sub> <95%      | 47 (88,7)                                      | 6  | 14 (32,6)                                         | 29 | 2,7 (1,8-4,2)   |
| Ausencia retracción        | 68 (74,7)                                      | 23 | 3 (3,5)                                           | 83 | 21,4 (7,0-65,5) |
| Ausencia actividad clínica | 73 (73,7)                                      | 26 | 14 (14,6)                                         | 82 | 5,1 (3,0-8,3)   |

RR, Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%).



**Cuadro 3.** Tiempo de recuperación de los indicadores clínicos de la presencia de neumonía

| Tiempo hasta remisión de*   | Número de pacientes recuperados | Zinc (100) | Número de pacientes recuperados | Placebo* (100) |
|-----------------------------|---------------------------------|------------|---------------------------------|----------------|
| Fiebre †                    | 99                              | 2,6 ± 0,08 | 89                              | 4,2 ± 0,11 ‡   |
| Hipoxemia ‡                 | 58                              | 2,3 ± 0,13 | 54                              | 3,5 ± 0,13 ‡   |
| Taquipnea                   | 74                              | 1,7 ± 0,08 | 79                              | 3,0 ± 0,18 ‡   |
| Retracción subcostal        | 91                              | 2,8 ± 0,09 | 86                              | 4,7 ± 0,13 ‡   |
| Neumonía severa             | 11                              | 3,5 ± 0,25 | 19                              | 5,1 ± 0,27 ‡   |
| Desnutrición aguda          | 10                              | 3,5 ± 0,27 | 19                              | 5,1 ± 0,21†    |
| Resolución de la neumonía ± | 99                              | 2,9 ± 0,09 | 96                              | 4,8 ± 0,13 ‡   |

\*Datos representan tiempo de recuperación, días, media ± error estándar

†Temperatura < 38,5 °C, ‡ SpO<sub>2</sub> > 95%

‡Prueba de igualdad de distribución Mantel-Cox p < 0,001

† Diferencias de medias p < 0,001

± Definida como temperatura < 38,5 °C, SpO<sub>2</sub> > 95%, ausencia de taquipnea y retracciones.

**Cuadro 4.** Tiempo hasta recuperación de neumonía estratificado por grupos de edad, condición social, estado nutricional y saturación de oxígeno

| Estratos             | Grupo Zinc                   |                         | Grupo Placebo                |                            |
|----------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------|
|                      | Sin recuperación n/total (%) | TR (IC95)†              | Sin recuperación n/total (%) | TR (IC95)                  |
| 1-23 m               | 13/52 (25)                   | 84 (77-91)              | 54/64 (84)                   | 153 (145-162)              |
| 24-59 m              | 8/48 (17) <sup>a</sup>       | 66 (59-74) <sup>b</sup> | 32/36 (89) <sup>a</sup>      | 156 (145-167) <sup>a</sup> |
| Graffar 4-5          | 17/74 (23)                   | 75 (68-81)              | 66/75 (88)                   | 156 (149-164)              |
| Graffar 2-3          | 4/26 (15) <sup>a</sup>       | 78 (69-89) <sup>a</sup> | 20/25 (80) <sup>a</sup>      | 129 (113-130) <sup>b</sup> |
| Peso Talla < -2      | 3/10 (30)                    | 90 (76-104)             | 18/19 (95)                   | 164 (157-171)              |
| Peso Talla ≥ -2      | 18/90 (20) <sup>a</sup>      | 74 (68-80) <sup>a</sup> | 68/81 (84) <sup>a</sup>      | 152 (144-160) <sup>b</sup> |
| SpO <sub>2</sub> <95 | 16/53 (30)                   | 90 (84-96)              | 39/43 (91)                   | 160 (152-167)              |
| SpO <sub>2</sub> ≥95 | 5/47 (11) <sup>b</sup>       | 57 (52-62) <sup>b</sup> | 47/57 (83) <sup>a</sup>      | 150 (140-160) <sup>a</sup> |

†TR (IC95), tiempo en horas recuperación de neumonía antes del séptimo día (intervalo de confianza 95)

<sup>a</sup> P > 0,05 para la diferencia de proporciones entre los estratos

<sup>b</sup> P < 0,05 para diferencia de proporciones entre estratos

pos, así como tampoco reingresos secundarios a neumonía.

## DISCUSIÓN

Este ensayo clínico aleatorizado confirmó con significación estadística la eficacia de usar sulfato de Zn como terapia adjunta al tratamiento general y de apoyo en los niños menores de 5 años ingresados con el diagnóstico de neumonía.

En nuestra investigación, el tiempo necesario para la resolución de la neumonía, así como la tasa de remisión de los indicadores clínicos mejoraron de forma significativa cuando se suplementó zinc en comparación con el grupo que recibió el placebo.

Qasemzadeh y col.<sup>27</sup> así como Shehzad y col.<sup>28</sup> demuestran en niños menores de 5 años que la suplementación con Zn es capaz de acortar el



**Cuadro 5.** Variables clínicas e indicadores de respuesta inflamatoria medidos en el día 7 de hospitalización

| Variable medidas día 7±         | n  | Zinc       | n  | Placebo    | P     |
|---------------------------------|----|------------|----|------------|-------|
| Temperatura °C                  | 21 | 36,4 ± 0,6 | 86 | 36,5 ± 0,4 | 0,479 |
| Frecuencia respiratoria         | 21 | 28 ± 4     | 86 | 30 ± 5     | 0,138 |
| SpO <sub>2</sub>                | 21 | 99,8 ± 0,4 | 86 | 99,3 ± 0,9 | 0,001 |
| Leucocitos x10 <sup>3</sup> /μl | 21 | 11,2 ± 1,9 | 86 | 16,3 ± 2,8 | 0,001 |
| PCR, mg/dl                      | 21 | 0,3 ± 0,1  | 86 | 1,1 ± 1,3  | 0,005 |

± Media ± error estándar

**Cuadro 6.** Falla terapéutica y efectos adversos en el tratamiento de niños con neumonía adquirida en la comunidad asignados aleatoriamente a zinc o placebo

|                   | Combinado | Zinc 100 | Placebo 100 | RR (IC95) *      | p±    |
|-------------------|-----------|----------|-------------|------------------|-------|
| Falla terapéutica |           |          |             |                  |       |
| Sí                |           | 6        | 36          | 0,17 (0,07-0,38) | 0,001 |
| No                | 42 (21)   | 94       | 64          |                  |       |
| Efectos adversos  |           |          |             |                  |       |
| Sí                |           | 15       | 9           | 1,67 (0,77-3,63) | 0,276 |
| No                | 24 (12)   | 85       | 91          |                  |       |

\*RR, Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)

±Prueba de  $\chi^2$  en la comparación de proporciones entre grupos

periodo de hospitalización, así como la remisión de los síntomas y la severidad de la neumonía, a diferencia de un estudio realizado en Gambia que no mostró ningún beneficio en las tasas de fracaso del tratamiento o un beneficio clínicamente importante en el tiempo de recuperación de los síntomas respiratorios y mostró un beneficio marginal en la rapidez de resolución de algunos signos de gravedad.<sup>29</sup>

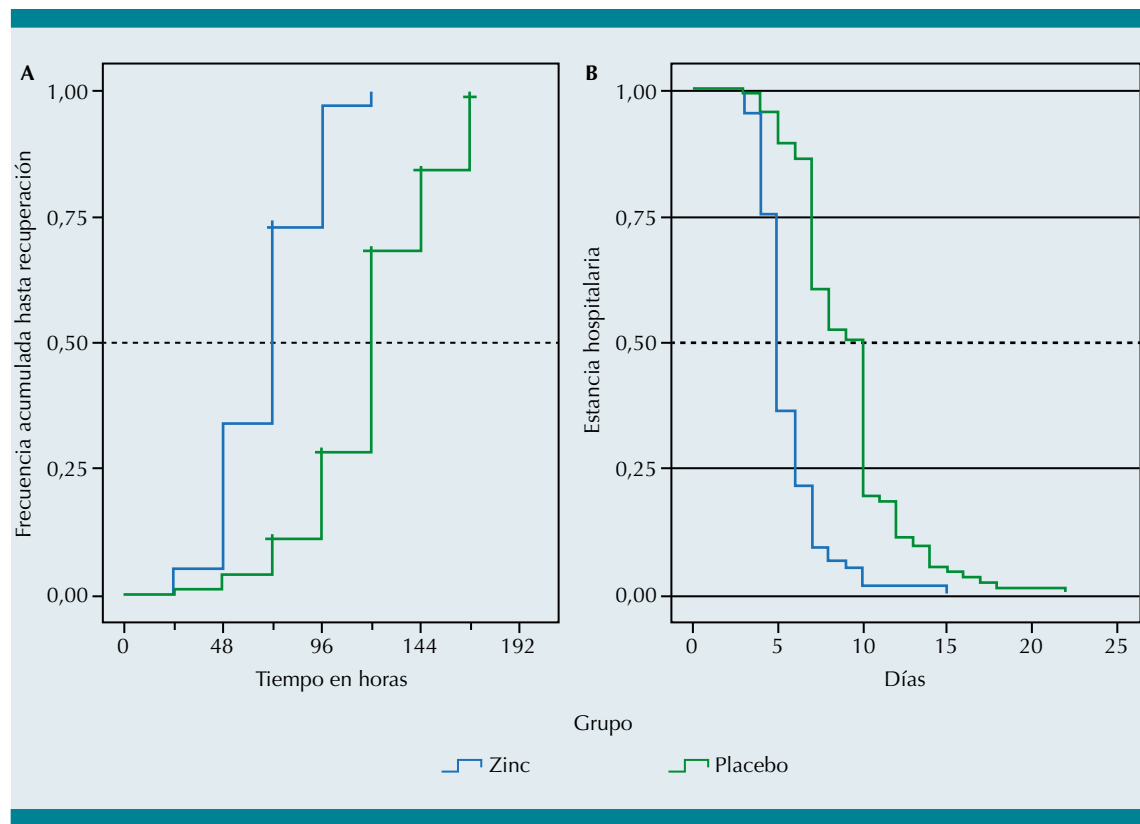
Más recientemente Rerksupphol y col. concluyen en 91 niños (46 recibieron Zn) que la suplementación con Zn mejora los resultados del tratamiento del niño con neumonía disminuyendo el periodo de resolución, así como acortando el tiempo para normalizar la oxigenación y temperatura corporal.<sup>30</sup>

Los resultados de nuestra investigación son similares a los estudios anteriores. Sin embargo, otros estudios igualmente aleatorizados no encontra-

ron ningún beneficio en la suplementación de Zn en los niños con neumonía bien sea al estudiar el periodo de recuperación, la estadía hospitalaria o fracaso al tratamiento.<sup>31,32</sup> Otro estudio sugiere que cuando el origen de la neumonía es bacteriano el uso del Zn puede prolongar la duración de la neumonía severa por lo que pudiera ser de utilidad limitada.<sup>33</sup>

Se han señalado múltiples razones para estas discordancias con respecto a los efectos terapéuticos del Zn como, por ejemplo: diferencias poblacionales, en las características de inclusión, así como la definición de la recuperación, pero también diferencias en los criterios de gravedad de la enfermedad y las diferentes presentaciones y dosis de Zn usadas en estos estudios.<sup>34,29</sup>

Acevedo y col.,<sup>35</sup> en un estudio aleatorizado, controlado en 103 niños que recibieron Zn reportó que el tiempo de recuperación clínica fue



**Figura 1.** Eficacia del Zn. **a)** frecuencia acumulada hasta la recuperación en función del tiempo. **b)** Estadía hospitalaria.

mucho menor en el grupo que recibió Zn y que estos efectos no guardan relación con el estado nutricional ni con la edad del paciente.

En ese sentido, nuestro estudio logra demostrar relación significativa entre la desnutrición y el acortamiento del tiempo de recuperación clínica en los niños que recibieron Zn.

Un elemento importante para considerar como potencial sesgo de la investigación y compartido por las observaciones de Rerksupphaphol y col.<sup>30</sup> y Acevedo y col.<sup>35</sup> son los resultados contradictorios entre la resolución clínica, mejoría de los indicadores clínicos y la estadía hospitalaria.

En el diseño de este estudio se contempla que la decisión del egreso de estos niños fuese de-

terminada por los médicos tratantes y no por los investigadores, estos tuvieron la potestad de decidir el momento en que consideraron adecuado el egreso, de allí que la intención de la variable primaria del estudio haya sido el tiempo para la resolución de la neumonía y no la estadía hospitalaria, sin embargo, es de resaltar el impacto importante que el uso del Zn tuvo en acortar la estadía hospitalaria en la muestra estudiada. De allí que al igual que otros investigadores también consideramos que el acortamiento del tiempo de resolución y la gravedad de los síntomas es la variable que tiene mayor impacto clínico que la estadía hospitalaria.

Basnet y col., muestran menor riesgo de fracaso terapéutico al administrar zinc, pero sin significancia estadística (RR 0,88 IC95 [0,71-1.10]).<sup>34</sup>

Un metaanálisis reciente evalúa la falla terapéutica, de los 1882 pacientes, 915 tratados con Zn no encuentran diferencias entre el grupo de suplementado y el placebo [RR de 0,97 (IC95 0,84-1,13)].<sup>36</sup>

No se registraron efectos adversos significativos. Varios estudios reportan la ausencia de efectos adversos.<sup>30, 33,37</sup> Por ejemplo Basnet y col.<sup>34</sup> encontraron que la proporción de niños que presentaron vómitos luego de la primera dosis del zinc fue mayor (14%) en comparación al grupo placebo (9%;  $P = .052$ ).

Nuestro estudio coincide con el de Basnet y col. donde el grupo que recibió Zn tuvo mayores efectos adversos (14%) en comparación al placebo ( $p=0.052$ ).

Debemos señalar algunas limitaciones. En primer lugar, el no haber podido determinar la etiología de la afectación neumónica y haber asumido que en todos los niños hospitalizados su etiología fue bacteriana.

Una segunda limitación que podemos citar fue el no haber podido determinar la concentración sérica basal de Zn, debido a las limitaciones técnicas institucionales donde se realizó el estudio, pero consideramos que el estudio se desarrolló dentro de un escenario de la vida real por lo que sus resultados pueden ser extrapolados a poblaciones con las mismas características socioeconómicas que la estudiada.

El tamaño de la muestra para nuestro objetivo se consideró adecuado, no así la potencia estadística para estudiar efectos adversos, por lo que a propósito de estos desenlaces solo podemos señalar que no difirieron entre los grupos de tratamiento.

## CONCLUSIÓN

La adición de sulfato de zinc a la terapia general y de manteamiento de los niños con neumonía

adquirida en la comunidad demostró ser eficaz con menor riesgo de falla terapéutica sin mostrar eventos adversos significativos.

## REFERENCIAS

1. Smith KR, Samet JM, Romieu I, Bruce N. Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory infections in children. *Thorax*. 2000; 55(6):518-32
2. Gerdien A. Tramper-Stranders. Community-acquired pneumonia: A review of etiology- and antimicrobial treatment studies. *Paediatr Respir Rev*. 2018; 26:41-48
3. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18:1191-1210.
4. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, Lukšić I, Fischer Walker CL, Black RE, Campbell H; Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries *J Glob Health*. 2013; 3:010401.
5. Araya S, Lovera D, Zarate C, Apodaca S, Acuña J, Sanabria G, Arbo A. Application of a prognostic scale to estimate the mortality of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis. J* 2016; 35:369-73
6. Chisti MJ, Tebruegge M, La Vincente S, Graham SM, Duke T. Pneumonia in severely malnourished children in developing countries—mortality risk, aetiology and validity of WHO clinical signs: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2009; 14:1173-89.
7. Caulfield LE, Richard SA, Black RE. Undernutrition as an underlying cause of malaria morbidity and mortality in children less than five years old. *Am J Trop Med Hyg*. 2004; 71:55-63.
8. Krebs NF, Miller LV, Hambidge KM. Zinc deficiency in infants and children: a review of its complex and synergistic interactions *Child Health*. 2014; 34:279-88
9. Black RE. Zinc Deficiency, Infectious Disease and Mortality in the Developing World. *J Nutr*. 2003; 133:1485S-9S.
10. Ibraheem, R. M., Johnson, A. B. R., Abdulkarim, A. A., Biliaminu, S. A. Serum zinc levels in hospitalized children with acute lower respiratory infections in the north-central region of Nigeria. *African Health Sciences*. 2014; 14: 136-142.
11. Shakur, M. S., Malek, M. A., Bano, N., Islam, K. Zinc Status in Well Nourished Bangladeshi Children Suffering from Acute Lower Respiratory Infection. *Indian Pediatr*. 2004; 41:478-81.
12. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*. 2016; 611:58-65.

13. Solano L, Meertens L, Peña E, Argüello F. Deficiencia de micronutrientes. Situación actual. *Ann Venez Nutr*. 1998; 11:48-54.
14. Amaya D, Urrieta R, Gil N, Molano N, Medrano I, Castejón H. Valores de zinc plasmático en una población infantil marginal de Maracaibo, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr*. 1997; 47:23-8. 28.
15. Silva T, Alarcón O, Alarcón A O, Ramírez de Fernández M, D'Jesús I, Mejía A. Niveles séricos de Zinc (Zn), Hierro (Fe) y Cobre (Cu) de preescolares que acuden a consulta en los ambulatorios urbanos tipo III de la ciudad de Mérida. *MedULA*. 2003(2005);12:18- 25.
16. Rivera J, Sepúlveda J. Conclusions from the Mexican National Nutrition Survey 1999: translating results into nutrition policy. *Salud Pública Mex*. 2003, 45: S565-S575.
17. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 12. Art. No.:CD005978.
18. 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; 60:104-11.
19. Yuan X, Qian SY, Li Z, Zhang ZZ. Effect of zinc supplementation on infants with severe pneumonia. *World J Pediatr*. 2016; 12:166-9.
20. Haider BA, Lassi ZS, Ahmed A, 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*. 2011;( 10):CD007368
21. Saleh P, Sadeghpour A, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Hatampour M, Naghavi-Behzad M, Tabrizi A. Relationship between Plasma Levels of Zinc and Clinical Course of Pneumonia. *Tanaffos*. 2017; 16:40-45.
22. Brooks WA, Yunus M, Santosham M, Wahed MA, Nahar K, Yeasmin S, Black RE. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 363:1683-8.
23. Scott JA, Wonodi C, Moïsi JC, Deloria-Knoll M, DeLuca AN, Karron RA, Bhat N, et al. Pneumonia Methods Working Group. The definition of pneumonia, the assessment of severity, and clinical standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health study. *Clin Infect Dis*. 2012; 2: S109-16
24. World Health Organization Multicenter Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/Height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age: Methods and Development. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006
25. Méndez C. Estudio nacional de crecimiento y desarrollo humano de la República de Venezuela. Proyecto Venezuela. Caracas 1996.
26. Cherian, T., Mulholland, E. K., Carlin, J. B., Ostensen, H., Amin, R., Campo, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005;83: 353-359.,
27. Qasemzadeh, M. J., Fathi, M., Tashvighi, M., Gharehbaglou, M., Yadollah-Damavandi, S., Parsa, Y., Rahimi, E The effect of adjuvant zinc therapy on recovery from pneumonia in hospitalized children: a double-blind randomized controlled trial. *Scientifica*, 2014;2014:694193
28. Shehzad N, Anwar MI, Muqaddas T. Zinc supplementation for the treatment of severe pneumonia in hospitalized children: a randomized controlled trial. *Sudan J Paediatr* 2015; 15:37-41.
29. Howie S, Bottomley C, Chimah O, Ideh R, Ebruke B, Okomo U, Onyeama C, Donkor S, Rodrigues O, et al. Zinc as an adjunct therapy in the management of severe pneumonia among Gambian children: randomized controlled trial. *J Glob Health* 2018; 8:010418.
30. Rerksuppaphol L, Rerksuppaphol S. Efficacy of Adjunctive Zinc in Improving the Treatment Outcomes in Hospitalized Children with Pneumonia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2020; 66:419-427
31. Sempértgui F, Estrella B, Rodríguez O, Gómez D, Cabezas M, Salgado G, Sabin LL, Hamer DH. Zinc as an adjunct to the treatment of severe pneumonia in Ecuadorian children: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:497-505.
32. Shah GS, Dutta AK, Shah D, Mishra OP. Role of zinc in severe pneumonia: a randomized double blind placebo-controlled study. *Ital J Pediatr*. 2012; 38:36.
33. Bose A, Coles CL, Gunavathi, John H, Moses P, Raghupathy P, Kirubakaran C, Black RE, Brooks WA, Santosham M. Efficacy of zinc in the treatment of severe pneumonia in hospitalized children < 2 y old. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1089-96.
34. Basnet S, Prakash S., Sharma A, Mathisen M, Prasai R, Bhandari N, Ramesh K, et al. Strand and members of the Zinc Severe Pneumonia Study Group. A Randomized Controlled Trial of Zinc as Adjuvant Therapy for Severe Pneumonia in Young Children. *Pediatrics*. 2012;129:701-8
35. Acevedo-Murillo JA, García León ML, Firo-Reyes V, Santiago-Cordova JL, Gonzalez-Rodriguez AP, Wong-Chew RM. Zinc Supplementation Promotes a Th1 Response and Improves Clinical Symptoms in Fewer Hours in Children with Pneumonia Younger Than 5 Years Old. A Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pediatr*. 2019 14; 7:431
36. 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; 12:857-64
37. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatr Rep*. 2019; 11:7954.