



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

*NIVELES DE ZINC EN SUERO EN RECIÉN  
NACIDOS PRETÉRMINO A LA EDAD A TÉRMINO Y  
FACTORES ASOCIADOS A HIPOZINQUEMIA”.*

**Alumno:** VÁZQUEZ GOMIS, ROSARIO M<sup>a</sup>

**Tutor:** JUSTE RUIZ, MERCEDES

Curso: 2015-2016

## ÍNDICE:

### **1. Aspectos preliminares:**

**1.1. RESÚMEN / PALABRAS CLAVE** 4

**1.2. ABSTRACT / KEYWORDS** 4

### **2. Cuerpo del TFM:**

#### **2.1. INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN**

2.1.1-Importancia del oligoelemento zinc en el pretérmino. 5

2.1.2-Absorción y excreción de zinc en pretérminos. 6

2.1.3-Recomendaciones de aporte de zinc en recién nacidos pretérmino. 6

2.1.4-Fuentes de zinc en recién nacidos pretérmino. 7

a) Contenido de zinc en la leche materna. 7

b) Contenido nutricional de las fórmulas pretérmino, fórmulas adaptadas de inicio, leche materna pretérmino y fortificantes de la leche materna utilizadas en la unidad de neonatos en los pacientes del estudio. 8

c) Composición de las fórmulas especiales utilizadas en nuestra unidad. 9

d) Fuente parenteral de zinc. 10

2.1.5-Niveles de zinc como biomarcador. 10

2.1.6-Niveles de zinc en el recién nacido pretérmino. 11

**2.2. HIPÓTESIS** 12

**2.3. OBJETIVOS** 12

**2.4. METODOLOGÍA** 13

2.4.1. Diseño 13

2.4.2. Lugar 13

2.4.3. Tiempo de ejecución 13

2.4.4. Sujetos 13

2.4.5. Variables del estudio 14

2.4.6. Recogida de variables	14
2.4.7. Tamaño muestral	15
2.4.8. Análisis de datos	15
2.4.9. Dificultades y limitaciones	15
<b>2.5. ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>16</b>
<b>2.6. PLAN DE TRABAJO</b>	<b>16</b>
2.6.1 Equipo investigador	16
2.6.2 Etapas del trabajo	16
2.6.3 Organigrama	17
2.6.4 Distribución de tareas del equipo	17
<b>2.7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>2.8. PRESUPUESTO</b>	<b>17</b>
<b>2.9. RESULTADOS PRELIMINARES</b>	<b>18</b>
<b>2.10. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>20</b>
<b>2.11. ANEXOS</b>	<b>22</b>

## 1.1- RESÚMEN / PALABRAS CLAVE

**INTRODUCCIÓN:** Los neonatos prematuros son pacientes de riesgo para presentar hipozinquemia .

**OBJETIVO:** Determinar los niveles de zinc en los recién nacidos pretérmino ingresados en nuestra unidad a la edad que alcanzan el término (37-40 semanas) y analizar las distintas variables para determinar factores asociados a hipozinquemia.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, descriptivo analítico realizado en el hospital durante Mayo 2016 – Abril 2017, neonatos pretérmino <34 semanas de gestación. Se recogen distintas variables y se analiza el zinc en suero a la edad a término. Los datos se analizan con SPSS 22.0

**RESULTADOS PRE-ELIMINARES:** Durante un mes se incluyen 7 pacientes, 2 varones y 5 mujeres: semanas de gestación media 31,7 (28-34), peso al nacimiento medio 1630g (550-2090). Presentan hipozinquemia 4 casos (57%). Todos los que pesaron <1500g al nacimiento (n=2), todos los que tienen diagnóstico de pequeño para la edad gestacional ( PEG), displasia broncopulmonar( DBP) ( n=2), osteopenia ( n=1), anemia de la prematuridad ( n=2) o infecciones hospitalarias ( n=2) presentaron hipozinquemia.

**CONCLUSIONES:** El déficit de zinc es frecuente en nuestra población de neonatos pretérmino . Los factores que parecen estar implicados son: pesar al nacimiento<1500, ser PEG, haber padecido infecciones hospitalarias, DBP, anemia u osteopenia.

**PALABRAS CLAVE:** pretérmino, zinc, deficiencia

**ABSTRACT:**

**INTRODUCTION.** Preterm infants are in risk of zinc deficiency.

**BACKGROUND:** Analyze zinc levels in preterm infants at the age they reach the term (37-40 weeks) and different variables to determine factors associated with hipozinquemia.

**MATERIALS AND METHODS:** Analytical observational, descriptive study in hospital during May 2016 -April 2017, preterm infants <34 weeks gestation. Different variables

are collected and serum zinc is analyzed at age of term. Data were analyzed with SPSS 22.0

RESULTS: During a period of a month we have recollected 7 patients, 2 males and 5 females, average gestation 31.7 weeks (28-34), average birth weight 1630g (550-2090). There is zinc deficiency in 4 patients (57%). Preterm with weigh <1500 g at birth (n = 2), small for gestational age (SGA)(n=2), bronchopulmonary dysplasia (BPD) (n = 2), osteopenia (n = 1), prematurity anemia (n = 2) or hospital-acquired infections (n = 2) they all had hipozinquemia.

CONCLUSIONS: Zinc deficiency is common in our population of preterm infants. Factors that appear to be involved are: weigh at birth <1500, to be SGA, suffer hospital infections, DBP, anemia or osteopenia.

KEY WORDS: preterm, zinc, deficiency.

## **2.1 -INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA:**

### **2.1.1-IMPORTANCIA DEL OLIGOELEMENTO ZINC EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO:**

Al igual que en el resto de la población, el zinc es esencial para el correcto funcionamiento enzimático de los recién nacidos ya que está implicado como cofactor en más de 300 enzimas que intervienen en:

- El crecimiento y la diferenciación celular.
- El metabolismo de las proteínas, carbohidratos y lípidos
- La síntesis de hormona de crecimiento.
- El desarrollo de las funciones digestivas
- Implicación en el sistema inmunológico.
- Transcriptor de factores genéticos

Los síntomas clínicos que pueden presentar los prematuros con deficiencias de zinc, dependen del grado de déficit por lo que aquellas situaciones con deficiencias leves pueden pasar desapercibidas al clínico. La sintomatología típica de déficit de zinc se

desarrolla normalmente después de los tres meses de edad e incluye fallo de medro, escasa ganancia ponderal, dermatitis periorificial, glositis y un aumento a la susceptibilidad de infecciones<sup>1</sup>. No sólo es importante mantener unos niveles correctos de zinc si no que hay estudios que demuestran que el aporte de este oligoelemento a los recién nacidos (rn) pretérmino resulta beneficioso. Por ejemplo en un estudio prospectivo, doble-ciego aleatorizado realizado en 97 prematuros de muy bajo peso, comparando el aporte de zinc a dosis altas a un grupo ( 10 mg/día) con el aporte a dosis bajas (1 mg/día), tuvieron una importante menor morbilidad y mortalidad ( morbilidad 26,8% vs 41,7%, mortalidad en el grupo de dosis bajas RR:2,37) <sup>2</sup>. De todas formas estas recomendaciones de dosis altas de zinc a la población de niños prematuros no están globalmente aceptadas ya que no se conoce el impacto o las consecuencias que puede tener en la absorción de otros oligoelementos como el cobre<sup>1</sup>.

### 2.1.2 ABSORCIÓN Y EXCRECIÓN DEL ZINC EN PRETÉRMINOS

Se estima que el 60% del zinc fetal se adquiere durante el tercer trimestre. Los rn pretérmino >32 semanas de gestación han demostrado ser capaces de absorber el zinc proveniente de la dieta, entre un 25-40%. Esta absorción transcurre en el duodeno distal y yeyuno proximal. Los pretérmino nacidos <29 semanas de gestación tienen tasas de absorción menores. Se ha visto que el colon también pudiera absorber parte de zinc, sobre todo en aquellos casos en los que se haya realizado una amplia resección intestinal. La mayor parte del zinc no absorbido por vía enteral es excretado es por vía intestinal también, de manera que la cantidad está relacionada directamente con la cantidad de zinc ingerida, sin embargo, cuando la suplementación de zinc es por vía endovenosa a través de la nutrición parenteral, la vía principal de excreción es la urinaria <sup>3</sup>. En total se estima que la excreción por ambas vías es aproximadamente 115-125mcg/kg/día

### 2.1.3 RECOMENDACIONES DE APORTE DE ZINC EN RN PRETÉRMINO.

La ingesta dietética recomendada de zinc en el pretérmino varía según las distintas fuentes publicadas :

- 1- 3 mg/kg/día <sup>1,4</sup>

- Otras recomendaciones <sup>5</sup>:

<b>24-27 semanas</b>	<b>500-1000g</b>	<b>0,6 mg/kg/día</b>
<b>28-32 semanas</b>	<b>1000-1500g</b>	<b>0,5 mg/kg/día</b>
<b>33-35 semanas</b>	<b>1500-2000g</b>	<b>0,4 mg/kg/día</b>
<b>36-40 semanas</b>	<b>2500-3500g</b>	<b>0,2-0,3 mg/kg/día</b>

#### 2.1.4-FUENTES DE ZINC EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO:

*FUENTE ENTERAL:* La concentración de zinc en el calostro es alta ( 0,54 mg/dl) pero rápidamente disminuye hasta la transición de leche materna pretérmino a madura. Dada la alta biodisponibilidad y absorción comparado con las fórmulas para pretérminos, éstas deben tener cantidades ostensiblemente mayores que en la leche materna para conseguir ingestas adecuadas. Es por esto que las fórmulas para pretérmino tienen mayor concentración de zinc que las fórmulas de inicio y se recomienda suplementar en prematuros la leche materna con los fortificantes que aportan un suplemento de zinc adicional.

Debido a diversos casos de pretérminos alimentados con lactancia materna exclusiva que han desarrollado déficits severos de zinc publicados, La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda el aporte de 0,5 mg/día de zinc por vía enteral a los pretérmino que se alimentan con leche materna exclusiva, hasta los 6 meses de edad, por lo que aconsejan continuar con los fortificantes o en su defecto con ciertas cantidades de fórmula para pretérmino para asegurar estos aportes.<sup>6,7</sup>

#### 2.1.4 a -CONTENIDO DE ZINC EN LA LECHE MATERNA:

El contenido de zinc en la leche materna está bien documentado, y se presenta inicialmente en concentraciones altas relativas ( >3mg/L) para, de manera inmediata, brusca y progresiva, disminuir durante los primeros meses postparto, hasta alcanzar una concentración <1mg/L seis meses después<sup>7</sup>. Por otra parte se ha demostrado que la biodisponibilidad y la capacidad de absorción del zinc desde la leche materna es considerablemente mayor , aproximadamente un 60% se absorbe, comparando con la

leche materna fortificada ( un 36%) y la pobre absorción desde una fórmula pretérmino (14-24%) <sup>8</sup>. La suplementación de zinc a las madres lactantes no ha demostrado aumento significativo en la concentración de zinc de la leche materna, y en cambio si que se ha observado disminución de cobre, por lo que no se recomienda

#### 2.1.4 b- CONTENIDO NUTRICIONAL DE LAS FÓRMULAS PRETÉRMINO, FÓRMULAS DE INICIO, LECHE MATERNA PRETÉRMINO Y FORTIFICANTES DE LA LECHE MATERNA UTILIZADAS EN LA UNIDAD DE NEONATOS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

	Cal	Prot	Zinc	Fe	Cu	Mn	Se	Ca	P	Mg
		g	mg	mg	mg	mg	micro	mg	mg	mg
<b>Almiron Prematuro/ 100ml</b>	80	2,6	1,1	1,6	0,08	0,01	4,5	94	62	8
<b>Enfamil prematuro</b>	81	2,4	1,06	1,46	0,08	0,005	2,4	110	61	7,3
<b>Enfamil-1</b>	68	1,4	0,68	0,74	0,04	0,01	1,9	53	29	5,4
<b>Almiron Advance</b>	66	1,3	0,5	0,5	0,04	0,008	1,2	49	28	4,9
<b>Leche de transición pretérmino (6-10 días)</b>	66	1,9	0,38	0,04				32	28	3,1
<b>Leche madura pretérmino (10-30 días)</b>	69	1,5	0,21	0,04				29	9	2,4
<b>Leche madura pretérmino (&gt;30 días)</b>	64	1,2	0,1	0,04				26	14	3,1
<b>NAN FM 85/ sobre 1g( 20ml)</b>	4	0,2	0,2	0,3	0,01	0,001	0,5	15	9	0,8

cal= calorías

prot=proteínas

## 2.1.4 c-COMPOSICIÓN DE LAS FÓRMULAS ESPECIALES UTILIZADAS EN NUESTRA UNIDAD

	Cal	Prot gr	Zinc mg	Fe mg	Cu mg	Mn mg	Se mcr	Ca mg	P mg	Mg mg
<b>Blemil Plus 1 FH</b>	66	1,6	0,5	0,7	0,04	0,01	1,4	61	34	6,1
<b>Blemil Plus 1 arroz hidrolizado</b>	68	1,6	0,5	0,7	0,04	0,02	1,4	61	34	6,1
<b>Nutriben Hidrolizado 1</b>	67	1,6	0,6	0,78	0,05	0,02	1,7	67	43	6
<b>Nutramigen 1 LGG</b>	68	1,9	0,48	1,23	0,05	0,04	1,5	77	53	6,8
<b>Neocate</b>	67	2,1	0,7	1	0,05	0,03	2	65	47	7
<b>Nutriben sin lactosa 1</b>	67	1,6	0,6	0,78	0,05	0,02	1,7	50	30	6
<b>NAN expert AR</b>	68	1,3	0,7	0,7	0,06	0,01	2,4	47	26	6,9

## RECOMENDACIONES DE LA ESPGHAN SOBRE COMPOSICIÓN DE LAS FÓRMULAS DE INICIO<sup>9</sup>

Recomendaciones	Zinc	Fe	Cu	Ca	P
ESPGHAN / 100kcal	mg	mg	mg	mg	mg
<b>Mínimo</b>	0,5	0,3	35	50	25
<b>Máximo</b>	1,5	1,3	100	140	90

#### 2.1.4.d-FUENTE PARENTERAL:

Debido a que los depósitos de zinc se establecen en el último trimestre, es muy importante que los prematuros, sobre todo aquellos de muy bajo peso, obtengan suficiente cantidad de zinc a través de las nutriciones parenterales.

En nuestro hospital la nutrición parenteral administrada a los pretérminos, sigue las recomendaciones nacionales e internacionales situando estas cantidades en 4 mg/kg/día.<sup>10</sup>

#### 2.1.5-NIVELES DE ZINC COMO BIOMARCADOR

Las sociedades internacionales así como distintos autores, han investigado la determinación óptima de zinc en medios biológicos, siendo uno de los más estudiado, fáciles, fiable y comparable, la sangre. Como marcador, las muestras más utilizadas para determinar la concentración de zinc son el suero/plasma y/o eritrocito. Por lo tanto la concentración mínima de zinc en suero/plasma se considera ser alrededor de 10,9  $\mu\text{moles/L}$  ( equivalente a 65  $\text{microgr/dL}$ ) Los niveles de zinc que producen efectos adversos en la salud son mucho mayores (10- 15 veces) que las RDAs para el zinc<sup>11,12</sup>.

Los medios biológicos más usuales para determinar el zinc son en sangre (suero, plasma, células), orina, pelo y uñas. Se considera el método más fiable y sencillo para ver los niveles de zinc en el ser humano medir la concentración en suero o plasma.

#### **Inconvenientes de la determinación de zinc en suero o plasma:**

a) No refleja los depósitos en el organismo con un intervalo normal, por lo que déficits leves pueden no detectarse

b) Fluctúa más de un 20% en un día.

c) Los valores pueden verse afectados en situaciones de inflamación e infección aguda, unido a otros factores como hipoalbuminemia, o por interacción con otros minerales<sup>13,14</sup>.

Existen varios factores que pueden influir sobre la cantidad de zinc presente en los medios biológicos, como se refleja en la tabla <sup>14</sup>:

FACTORES TÉCNICOS	FACTORES BIOLÓGICOS
Contaminación	Ayuno
Refrigeración de la sangre	Variación diurna-nocturna
Tiempo transcurrido hasta la preparación de la muestra	Edad -sexo
Hemólisis de la muestra	Infección-inflamación

#### 2.1.6-NIVELES DE ZINC EN RN PRETÉRMINO.

**Equivalencia de unidades: 1microgramo/dl----0,153micromol/L**

Los elementos trazas son fundamentales y esenciales para el desarrollo. El déficit de zinc sintomático se ha descrito en numerosas publicaciones<sup>15,16</sup>. Los prematuros tienen depósitos disminuidos de zinc, ya que como ocurre con otros nutrientes, las reservas de este oligoelemento se realizan en el último trimestre<sup>17</sup> además de las demandas aumentadas por el rápido crecimiento. A ello se suma la disminución de la capacidad absorbente por la inmadurez propia de los niños pretérmino, que resulta en un balance negativo para el zinc, con un aumento de su excreción a nivel intestinal. Se han realizado estudios con isótopos marcados que demuestran que los recién nacidos pretérmino son capaces de aumentar la absorción de zinc y disminuir su excreción pero sin poder dilucidar bien los mecanismos que llevan a este comportamiento<sup>17</sup>.

Determinar el déficit de zinc en prematuros sintomáticos es fácil, más problemático es determinar niveles deficientes marginales que impliquen una clínica no tan visible en el prematuro y que no la sospechemos como puede ser una disminución de la ganancia de peso o una mayor predisposición a infecciones.

En los pacientes de muy bajo peso (menores de 1500, 32 semanas) hay varias publicaciones que estiman los niveles normales de zinc en estos niños valores superiores a 50 microg/dl<sup>18,19</sup>, basados en estudios poblacionales a estos pacientes y sus mediciones considerando las cifras situadas por debajo del percentil 25, deficientes

de zinc. En la publicación<sup>20</sup> de Marriot et al, realizan niveles de oligoelementos, entre ellos el zinc a 64 prematuros ( 25-36 semanas) en la edad próxima a término ( 40 semanas ( +-3 semanas) , obteniendo una media 12 micromol/L, DS 2,6 rango (5-20). En el estudio de Marriot et al, se establece el déficit de zinc como aquellos por debajo de la media y dos desviaciones estándar, que corresponde a 6,8 micromol/L( equivalente a 44,6 microg/dL). Sin embargo, en la revisión última revisión de Finch 2015<sup>1</sup>, se refieren a los niveles de zinc normales en pretérmino valores entre 74-146 microgr/dl, aunque estas recomendaciones se basan en los niveles teóricamente esperados y referenciando a publicaciones antiguas de capítulos de libros de nutrición.

## **2.2-HIPÓTESIS DEL ESTUDIO:**

Los recién nacidos pretérmino tiene más riesgo de presentar hipozinquemia , estimando encontrar una prevalencia mayor del 30% en nuestra población, asumiendo como déficit valores inferiores a 50 microgr/dL.

Los factores clínicos asociados como factor de riesgo de presentar hipozinquemia son:

- Ser pequeño para la edad gestacional.
- Nacimiento por debajo de las 32 semanas de gestación.
- Peso al nacimiento <1500gr.
- Presentar infecciones hospitalarias.
- Presentar displasia broncopulmonar según criterios de la sociedad española de neonatología (SEN)
- Presentar anemia de la prematuridad con necesidades de tratamiento con EPO.
- Presentar osteopenia del prematuro durante el ingreso según criterios de la SEN.
- Recibir nutrición parenteral más de 7 días.

## **2.3-OBJETIVOS DEL ESTUDIO:**

### **-Objetivo Principal**

Establecer los niveles de zinc en nuestra población de recién nacidos pretérmino cuando alcanzan la edad 37-40 semanas postconcepcionales.

### **-Objetivos secundarios**

- Comparar estos niveles con los descritos y publicados en la literatura con el fin de poder establecer aportes suplementarios a aquellos con hipozinquemia.
- Determinar factores clínicos y evolutivos que pueden influir en los niveles de zinc.

## 2.4 -METODOLOGIA:

### 2.4.1- DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio observacional descriptivo y analítico.

2.4.2-LUGAR DONE SE REALIZA EL ESTUDIO: Se realiza en el Hospital general Universitario de Elche , en la sala de neonatología y en las consultas de neonatología y de gastroenterología pediátrica.

### 2.4.3-TIEMPO DE EJECUCIÓN:

Se realizará el estudio durante un periodo de 2 años.

Febrero 2016-Abril 2016: Diseño el proyecto, realización de los protocolos de trabajo, hoja de recogida de datos, consentimientos y presentación del proyecto al CEIC del Hospital General Universitario de Elche.

Mayo 2016-Abril 2017: Reclutamiento de pacientes y recogida de datos.

Mayo 2017-Junio 2017: Análisis de los resultados y elaboración de conclusiones para su presentación en Tesis Doctoral.

### 2.4.4-SUJETOS DEL ESTUDIO:

Población de estudio Se estudiarán los recién nacidos pretérminos que cumplan los siguientes criterios:

#### Criterios de inclusión:

- Prematuros con edad gestacional <35 semanas y <2500g.

#### Criterios de exclusión:

- Enfermedades digestivas (enteropatías severas, insuficiencias pancreáticas) que puedan disminuir los niveles de zinc.
- Haber recibido suplementos enterales extra de zinc durante el ingreso

#### 2.4.5.VARIABLES A ESTUDIO:

##### Variables:

##### 1.-Estatus neonatal

- Peso al nacimiento , medido en gramos.
- Talla al nacimiento, medido en centímetros.
- Perímetro cefálico al nacimiento, medido en centímetros.
- Semanas de gestación.
- Retraso del crecimiento intrauterino. ( si/no)
- Pequeño para la edad gestacional. ( si/no)

##### 2.- Aportes nutricionales

- Días que recibió parenteral.
- Tipo de alimentación enteral principal durante el ingreso: (lactancia materna, lactancia materna fortificada, fórmula pretérmino, fórmula de inicio).
- Aporte enteral de hierro: mg/k/día.

##### 3.- Evolución nutricional

- Gramos / día de peso ganados hasta el alta.
- Cm/ semana de talla ganados hasta el alta.
- Cm/semana de perímetro cefálico ganados hasta el alta.

##### 4.- Incidencias clínicas

- Número de infecciones hospitalarias.
- Diagnóstico de displasia pulmonar.(si/no)
- Diagnóstico de osteopenia del prematuro durante el ingreso. (si/no)
- Diagnóstico de anemia de la prematuridad.(si/no)

#### 2.4.6-COMO SE RECOGEN LAS VARIABLES:

En nuestra unidad hay aproximadamente 120 ingresos al año de prematuros menores de 35 semanas y posteriormente al alta se citan en las consultas de neonatología. Durante el ingreso se daría la información del estudio y el consentimiento para participar en él. Sólo se requerirá una analítica de sangre para ver niveles de zinc a las 37-40 semanas de edad corregida (se hará dependiendo del momento del alta para hacerla coincidir con la

realizada rutinariamente), y en otros casos en los que el alta sea antes de la semana 37 se citará a las consultas de Neonatología o Digestivo infantil .La recogida de datos de las distintas variables se realizará desde las historias clínicas.

#### 2.4.7-TAMAÑO MUESTRAL :

El tamaño muestral necesario calculado con EPIDAT ( sobre una población de 120 pretérminos estimando una prevalencia de déficit de zinc del 30%), para una precisión del 8% y un intervalo de confianza del 95% sería de 62 pacientes.

Tamaño de la población: 120

Proporción esperada: 30,000%

Nivel de confianza: 95,0%

Efecto de diseño: 1,0

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
1,000	119
2,000	114
3,000	106
4,000	97
5,000	88
6,000	79
7,000	70
8,000	62
9,000	55
10,000	49

#### 2.4.8-ANÁLISIS DE DATOS:

Se analizará con el programa SPSS 22 , utilizando chi-cuadrado para las variables dicotómicas y la t-student para las continuas con distribución normal. Se aplicará la U-Mann-Whitney para las variables continuas que no sigan una distribución normal. Para analizar la relación de la hipozinquemia con las distintas variables se utilizará el análisis multivariante.

#### 2.4.9-DIFICULTADES Y LIMITACIONES:

-Las limitaciones a la hora de reclutar pacientes por parte de los médicos implicados y de la aceptación de entrar en el estudio por parte de los padres de los niños.

- El inconveniente de ser un estudio que analiza datos de forma retrospectiva.
- Los valores de plasma o suero pueden presentar algunos inconvenientes, como se ha reflejado en la introducción, aunque estos inconvenientes se intentan minimizar, tomando muestras en tubos adecuados libres de metales, con una adecuada conservación de la muestra y la colaboración del Servicio de Laboratorio que conocen y participan en el estudio.

## **2.5-ASPECTOS ÉTICOS:**

El proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité Científico y Ético del Hospital General Universitario de Elche con fecha del 5 de Abril del 2016. ( ANEXO)

## **2.6-PLAN DE TRABAJO:**

### 2.6.1 Equipo investigador:

#### INVESTIGADOR PRINCIPAL:

- a/Dra. Rosario María Vázquez Gomis

#### INVESTIGADORES COLABORADORES:

- b/Dra. Consuelo Vázquez Gomis. Servicio de Pediatría
- c/Dra. María Jesús Ferrández Berenguer. Servicio de Pediatría
- d/Dr.: José Pastor Rosado. Jefe del Servicio de Pediatría
- e/Dra. Consuelo Tormo Díaz. Servicio de Análisis Clínicos.
- f/Dra. Mercedes Juste Ruiz. Jefe del Servicio de Pediatría de San Joan d'Alacant.

### 2.6.2 Etapas de trabajo

1. Organigrama en la investigación
2. Confirmación y actualización de los recursos necesarios
3. Realización de protocolos para la recogida de datos
4. Reclutamiento de los pacientes
5. Recogida de datos
6. Análisis de datos.
7. Resultados preliminares presentados como trabajo de fin de master.
8. Discusión y razonamiento de los resultados obtenidos

### 2.6.3 Organigrama:

Febrero- Abril 2016:1,2,3

Mayo 2016-Abril 2017: 4,5

Mayo 2017-Junio 2017 :6,8

Julio 2017: 7

### 2.6.4 Distribución de tareas del equipo:

a, b ,c, d: reclutamiento de pacientes.

e: análisis de las muestras de zinc.

a: análisis de los resultados.

a, f: discusión y razonamiento de los resultados

## 2.7-APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

A pesar de conocer la importancia de este oligoelemento y de asumir por las distintas sociedades científicas pediátricas, de nutrición y de neonatología que los pretérmino tienen más riesgo de presentar déficit de este metal, no existen publicaciones sobre niveles de zinc en recién nacidos pretérmino en nuestro país. Conocer desde qué niveles partimos en nuestros pacientes , comparándolo con datos de otras unidades, es fundamental para analizar si nuestros recién nacidos pretérmino tienen hipozinquemia, analizar los factores de riesgo asociados y así prever qué niños son de alto riesgo para administrar suplementos y/o monitorizar los niveles.

## 2.8-PRESUPUESTO

GASTOS LABORATORIO	Una determinación de zinc (13,09 euros)x 62 pacientes del estudio	811,58 euros
GASTOS DE PERSONAL	-	-
Gastos de publicación en revista científica de impacto.	Gastos de servicio de traducción al ingles	500 euros
Gastos de presentación de resultados al Congreso de Gastroenterología Europeo en Praga 2017	Inscripción al Congreso Alojamiento y traslado	500 euros 1000 euros
TOTAL		2811,58 euros

## 2.9. RESULTADOS PRELIMINARES:

Durante el periodo de un mes se recogen 7 pacientes en el estudio, 2 varones y 5 mujeres, con una edad media de semanas de gestación de 31,7 (28-34) y peso al nacimiento medio de 1630g (550-2090). Presentan hipozinquemia 4 casos, de los cuales no se observa relación con los g/día de peso ganados al alta. Todos los que pesaron <1500g al nacimiento (n=2), todos los que tuvieron diagnóstico de pequeño para la edad gestacional ( PEG), displasia broncopulmonar( DBP) ( n=2), osteopenia del pr ( n=1), anemia de la prematuridad ( n=2) o infecciones hospitalarias ( n=2) presentaron hipozinquemia.

**TABLA CON LAS VARIABLES MÁS SIGNIFICATIVAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS:**

	Sexo	SG	PEG	PN	Ost	An	DBP	Inf	Gr/día ganados	Ingesta Zn mg/k/d	Zn suero
1	m	34	no	1930	no	no	no	0	22	0,7	14,6
2	v	34	no	2040	no	no	no	0	22	1,5	29
3	m	34	no	2090	no	no	no	0	20	1,5	52
4	m	28	si	550	si	si	si	1	18	1	28
5	v	30	si	1150	no	si	si	2	17	1,6	40,9
6	m	32	no	1830	no	no	no	0	16,5	1,5	50,7
7	m	30	no	1820	no	no	no	0	17	0,9	62,5

SG: semanas de gestación.

PEG: pequeño para la edad gestacional

PN: peso al nacimiento.

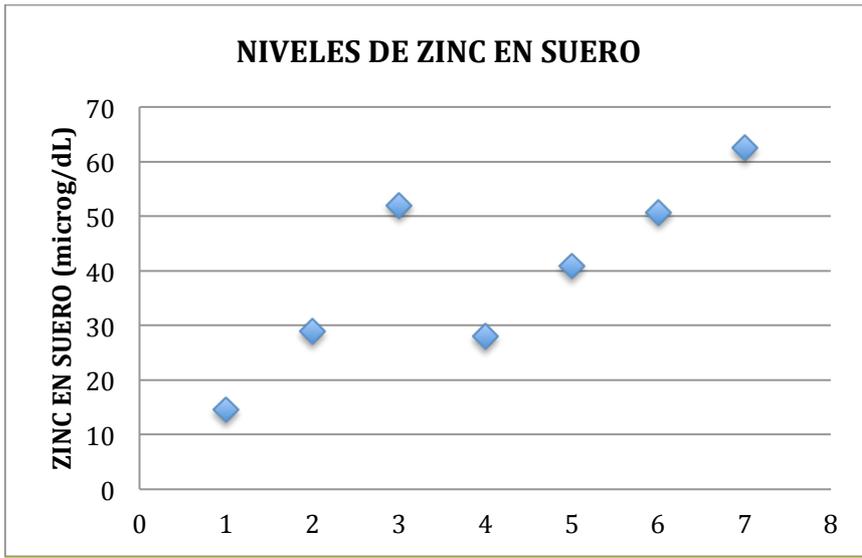
Ost: osteopenia del prematuro

An: anemia de la prematuridad

DBP: displasia broncopulmonar

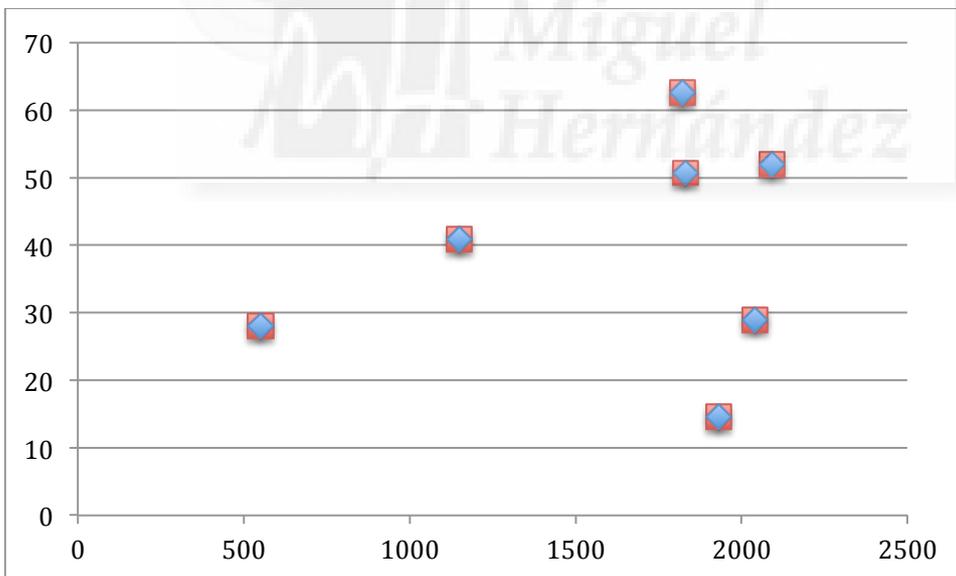
Inf: número de infecciones hospitalarias

HIPOZINQUEMIA: aquellos valores por debajo de 50 microg/dL, han sido sombreados con amarillo.

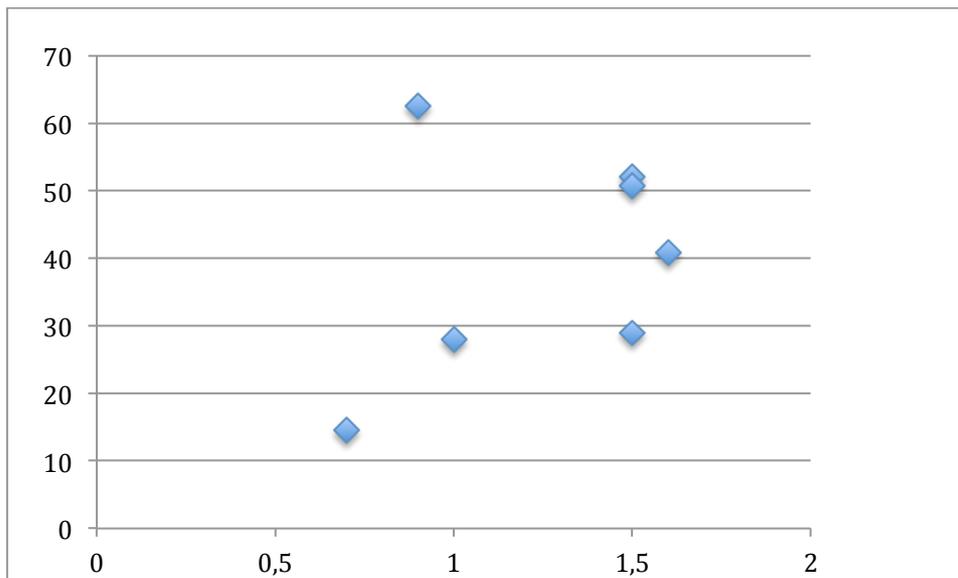


Los valores por debajo de 50 microg/dL corresponden a hipozinquemia.

**NIVELES DE ZINC Y PESO AL NACIMIENTO:**



## NIVELES DE ZINC E INGESTA DIETÉTICA DE ZINC EN MG/K/DIA



### 2.10- BIBLIOGRAFIA

- 1- Finch CW. Review of trace mineral requirements for preterm infants: What are the current recommendations for clinical practice? *Nutr Clin Prac* 2015;30(1):44-58.
- 2.- Terrin G, Canani RG, Passariello A, Messina F, Conti MJ, Caoci S et al. Zinc supplementation reduces morbidity and mortality in very-low-birth-weight preterm neonates: a hospital-based randomized, placebo-controlled trial in an industrialized country. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1468-74
- 3.- Florea DI, Molina J, Millán E, Sáez L, Pérez de la Cruz A, Planells P et al. Nosotros y el cinc. *Nutri Hosp* 2012;27(3):691-700.
- 4.- Kleinman RD. *pediatric nutrition Handbook*. 6<sup>th</sup> ed. Elk Grove, IL. American Academy of Pediatrics;2009.
- 5.- Klein CJ. Nutrient requirements for preterm-infant formulas:10. Minerals:calcium and phosphorus. *J Nutr*. 2002;132(6 Suppl):S1395-577.
- 6.- Altigani M, Murphy JF, Gray OP. Plasma zinc concentration and catch up growth in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1989;78 Suppl 3:20-33.
- 7.- Krebs NF, Reidinger CJ, Hartley S, Robertson AD, Hambidge KM. Zinc supplementation during lactation: Effects on maternal status and milk zinc concentrations. *Am J Clin Nutr* 1995;61(5):1030-1036.
- 8.- Cousins RJ. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985;65:238-309

- 9.- Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: Recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(5):584-599.
- 10.-Gomis P, Gomez L, Martinez C, Moreno JM, Pedrón C, Perez-Portabella C et al. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp*. 2007;22(6):710-19.
- 11.- Public Health Service: Roney N, Smith CV, Williams M, Osier M, Paikoff SJ. Toxicological profile for zinc US. Atlanta, Georgia: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2005.
- 12.- Bertelli G, Cortona G, Odone P, Alessio L. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición a los compuestos químicos industriales: cinc. Comunidades Europeas, Bruselas, Luxemburgo: generalidad Valenciana, 1984.
- 13.- Pizarro F, Olivares MJK. Hierro y cinc en la dieta de la población de Santiago. *Rev Chil Nutr* 2005;32(1).
- 14.- Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document#1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004; 25(1 Suppl.2): S99-203.
- 15.- Arca Díaz G, Carnicer De La Pardina J, Anquela Sanz I, Badell Serra I, Cubells Rieró J. Symptomatic zinc deficiency in breast-fed infants. *Pediatr* 2005;25(1):44-47.
- 16.- Laureano A, Brás S, Carvalho R, Amaro C, Cardoso J. Transient symptomatic zinc deficiency in a preterm exclusively breast-fed infant. *Dermatol Online J* 2014;20(2).
- 17.- Trindade CEP. Minerals in the nutrition of extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;81(1 SUPPL. 1):S43-S51.
- 18.- Obladen M, Loui A, Kampmann W, Renz H. Zinc deficiency in rapidly growing preterm infants. *Acta Paediatr* 87.1998:685-91.
- 19.- Itabashi K, Saito T, Ogawa Y, Uetani Y. Incidence and predicting factors of hypozincemia in very-low-birth-weight infants at near-term postmenstrual age. *Biol Neonate*. 2003;83(4):235-240
- 20.- Marriot LD, Foot KD, Kimber AC, Delves HT, Morgan JB. Zinc, copper, selenium and manganese blood levels in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 2007;92(6):F494-7.

## 2.11- ANEXOS:



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

En relación al Proyecto de Investigación titulado “Niveles de zinc en suero en recién nacidos pretérmino a la edad a término y factores asociados a hipozinquemia”, cuya investigadora principal es el **Dra. Rosario María Vázquez Gomis** del Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Elche.

Los miembros del CEIC, en su reunión del 25 de abril de 2016 tras la lectura y evaluación del proyecto, deciden emitir *Informe Favorable* a la realización del mismo en el centro.

La investigadora principal, miembro del CEIC del Hospital General Universitario de Elche, se ausentó de la sala en el momento de la votación. Para que conste donde proceda.

Elche, 26 de Abril de 2016

Fdo.: D. Alberto Martín Hidalgo  
Secretario del CEIC  
Hospital General Universitario de Elche

## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO

***“NIVELES DE ZINC EN SUERO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A LA EDAD A TÉRMINO Y FACTORES ASOCIADOS A HIPOZINQUEMIA”.***

### Declaraciones y firmas:

D./D<sup>a</sup>: ..... con

DNI: .....

en calidad de tutor ..... De el paciente .....

·DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del estudio en que voy a ser incluido, que consistirá en una determinación en sangre de zinc , coincidiendo con alguna extracción de sangre que se vaya a hacer al niño.

·Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.

·Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa Firma del paciente

Dr./a: .....

D./D<sup>a</sup>:

Colegiado nº .....

Fecha: .....



D./D<sup>a</sup>: .....

con DNI: .....

en calidad de ..... a causa de  
..... doy mi

consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha: .....

**Revocación del consentimiento:**

D./D<sup>a</sup>:

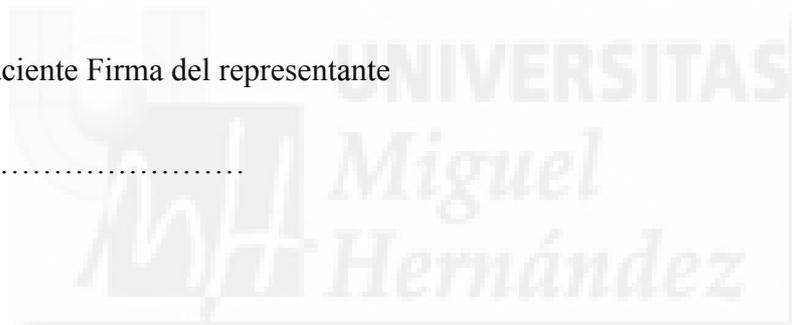
.....,

con DNI: .....

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello .

Firma del paciente Firma del representante

Fecha .....



### **HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

Proyecto de investigación: ***NIVELES DE ZINC EN SUERO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A LA EDAD A TÉRMINO Y FACTORES ASOCIADOS A HIPOZINQUEMIA***”.

PESO nacimiento.

Talla nacimiento:

PC al nacimiento:

SG:

AEG/PEG

Días que recibió NPT:

Número de infecciones hospitalarias:

Diagnóstico de displasia broncopulmonar: si / no

Diagnóstico de osteopenia del PR: si / no

Diagnóstico de anemia de la PR: si / no

Hierro oral ( mg /k/d):

Peso al alta:

Talla al alta:

Cm al alta:

Gramos/día peso ganados hasta el alta:

Talla Cm/semana ganados hasta el alta:

PC cm/semana ganados hasta el alta:

Hierro oral en miligramos/k/días:

Tipo de alimentación principal durante el ingreso:

LM, LMF, Fórmula pret, Fórmula de inicio

Recuento de ingesta de zinc ( media 3 días previos):

Niveles de zinc a las 40 semanas de edad corregida

## **HOJA INFORMATIVA SOBRE LA PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO**

### ***NIVELES DE ZINC EN SUERO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A LA EDAD A TÉRMINO Y FACTORES ASOCIADOS A HIPOZINQUEMIA***

Los prematuros presentan depósitos disminuidos de vitaminas y oligoelementos . Durante su estancia en el hospital se refuerzan estas posibles carencias con polivitamínicos y hierro, que en muchas ocasiones tendrán que continuar administrando en su domicilio, todo esto siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas de neonatología. Con este estudio queremos ver si los prematuros tienen niveles en sangre de zinc adecuados y analizar el crecimiento en talla y peso y su posible relación. Para ello necesitamos que nos de su consentimiento para recoger datos de la historia, y realizar un análisis de sangre a las 40 semanas de edad corregida .

Si es un caso control se realizará una determinación de zinc en sangre aprovechando una analítica que se le realice a su hijo, sin suponer más pinchazos y requerir sólo 0,5ml más de sangre.

#### **Beneficios de participar:**

-Determinar si su hijo tiene carencia de zinc y de esa forma suplementarle , ya que el zinc es importante para prevenir infecciones, para la piel y para el crecimiento.

#### **Inconvenientes:**

-Análisis de sangre a las 40 semanas de gestación, esta analítica se realizará en conjunto con la que habitualmente se le vaya a realizar.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al médico responsable del estudio- Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

La participación de su hijo no le supondrá ningún gasto, así mismo no se le recompensará económicamente por la participación en el estudio

### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos

**MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN**

El Equipo Investigador