



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Niveles de Zinc en Suero en Recién Nacidos  
Pretérmino a la Edad a Término y Factores Asociados  
a Hipozinquemia**

**D<sup>a</sup> Rosario María Vázquez Gomis**

**2018**



UNIVERSIDAD DE MURCIA  
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**TESIS DOCTORAL**

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

AUTOR

Rosario María Vázquez Gomis

DIRECTORES:

Vicente Bosch Giménez

Mercedes Juste Ruiz

José Pastor Rosado

Programa de doctorado: Ciencias de la Salud





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

D. Vicente María Bosch Giménez, Profesor Titular de Universidad del Área de Pediatría en el Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "NIVELES DE ZINC EN SUERO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A LA EDAD A TÉRMINO Y FACTORES ASOCIADOS A HIPOZINQUEMIA", realizada por D. Rosa María Vázquez Gomis, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 4 de septiembre de 2018

**BOSCH GIMENEZ**  
**VICENTE MARIA** - 22508544P  
**22508544P**

Firmado digitalmente por  
BOSCH GIMENEZ VICENTE  
MARIA - 22508544P  
Fecha: 2018.09.04  
10:30:28 +02'00'

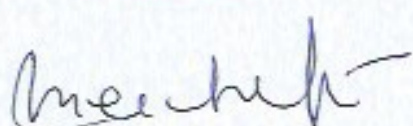


UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D<sup>a</sup>. MERCEDES JUSTE RUIZ, Profesor Titular de Universidad del Área de PEDIATRÍA en el Departamento de FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y QUÍMICA ORGÁNICA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "NIVELES DE ZINC EN SUERO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A LA EDAD A TÉRMINO Y FACTORES ASOCIADOS A HIPOZINQUEMIA", realizada por D<sup>a</sup>. ROSARIO M<sup>a</sup> VÁZQUEZ GOMIS, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 3 de SEPTIEMBRE de 2018

---

  
Mercedes Juste

D. JOSÉ PASTOR ROSADO, profesor asociado de Universidad del área de PEDIATRÍA en el Departamento de FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y QUÍMICA ORGÁNICA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada: "NIVELES DE ZINC EN SUERO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO A LA EDAD A TÉRMINO Y FACTORES ASOCIADOS A HIPOZINQUEMIA", realizada por Dña: ROSARIO M<sup>a</sup> VÁZQUEZ GOMIS, bajo mi inmediata dirección y supervisión y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia a 3 de Septiembre de 2018

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JPR', located in the center of the page below the text.

A mi esposo Nacho

A mis hijos Ariadna y Nacho

A mi madre

## **AGRADECIMIENTOS:**

El llegar al final de una meta tan ambiciosa para mí, con la que tanto tiempo llevo anhelando, realizar la tesis doctoral ha sido gracias a muchísimas personas no sólo que me han ayudado en este trabajo de investigación sobre el zinc en pretérminos si no a lo largo de mi vida. No sé por qué me gusta tanto estudiar y aprender desde niña. Bueno sí que lo sé, gracias a mi madre que desde pequeña me decía lo importante que era saber y tener estudios (quizá porque ella no los tenía luchó por que lo consiguiera) y a todos aquellos profesores y profesionales que amaban lo que hacían y me han dejado huella. Los agradecimientos a nivel personal son los más emotivos para mí porque lo que soy es gracias a todo lo vivido con mi familia, amigos y pacientes. Y el agradecimiento mayor a Dios por estar siempre conmigo, por darme la Fe desde niña. Todo en mi vida, y la fuerza para realizar todo lo que hago me la da Él.

Mi profundo y sincero agradecimiento a Vicente Bosch, mi director de tesis, sin el cual estaría perdida entre gráficas, estadísticas, tablas, párrafos, subíndices...Sin duda alguna su sabiduría y su experiencia me han guiado hasta el final de este trabajo. Ha sido para mí un honor conocer y trabajar con alguien tan importante y con tanto calado en la Pediatría. De carácter afable y cercano, ha sabido enfocar este trabajo de forma correcta sin florituras ni adornos innecesarios. ¡Cuánta ciencia he aprendido contigo y cuánta paciencia has tenido conmigo ¡

A Merche Juste, tutora de este trabajo. Ella ha sido la que me ayudó a esbozar en su inicio este trabajo de investigación correctamente. Merche siempre ha sido un referente para mí a nivel profesional, una sabia de la Pediatría y Gastroenterología Infantil. Gracias por tus correcciones, tu meticulosidad y perfeccionismo me sirven de ejemplo para todo. Eres una trabajadora incansable (no sé cuantas versiones de la tesis te has leído íntegras y las has corregido...) y generosa (sin quejas de los posibles errores cometidos por mí una y otra vez...). Me gustaría ser como tú pero creo que nunca podré llegar a tu nivel...



A José Pastor, también tutor de esta tesis. Siempre ha estado disponible en lo que me pudiera hacer falta o necesitar para la tesis. Lejos de poner trabas, me ha animado a no rendirme ante las dificultades, y aconsejado en darle forma y en problemas estadísticos que yo no logaba resolver. Además como jefe del servicio de pediatría donde trabajo ha sido para mí un ejemplo de trabajo, perseverancia y pasión por la pediatría y la investigación. ¡Muchas gracias jefe ¡

A mi esposo Nacho. Nadie mejor que tú sabe todo el tiempo, esfuerzo, horas de no dormir que me ha llevado este trabajo. Lejos de enfadarte por todo el tiempo que no te he dedicado me has animado a continuar. Y qué decir de todas mis luchas con el ordenador, internet, mendeley... sin ti me habría rendido. Llevamos tantos años juntos, años de camino en la pediatría y en la vida, eres mi bastón y mi guía. ¡Gracias mi amor ¡

A mi hermanita Consu. Todo el que me rodea y ha visto mi trabajo durante estos 3 años sabe que sin ti no habría sido posible. Tu has sido mi fuente principal de pacientes además de ser la que me resolvía mis dudas de neonatología en la tesis y en la vida... Eres una gran neonatóloga pero como hermana no hay adjetivo superlativo que te defina. ¡Gracias tata ¡

A todo el servicio de Neonatología del Hospital de Elche, gracias a sus neonatólogos, José Luis Quiles, María Jesús, Carolina, Judith, Maribel, a los residentes que también me han ayudado a recoger datos (en especial Laura y Andrea) y al equipo de enfermería (en especial a Aure, que me suministraba los tubos de zinc). He sido muy, muy pesada lo sé, pero me habéis entendido y apoyado. Espero que con este trabajo aporte un poco más de saber a ese mundo complejo de la neonatología a la que os dedicáis. ¡Muchas gracias compañeros ¡

A la Dra. Consuelo Tormo del servicio de laboratorio del Hospital General de Elche, que me asesoró sobre todo lo que se refería a la cuantificación de zinc en plasma y siempre ha estado dispuesta a explicarme cualquier duda de laboratorio.

A los padres de los pacientes del estudio, que han dado su consentimiento para participar en él de forma desinteresada.

A Nachi y Ari, mis hijos. Ellos no entendían por qué quería hacer esto. Tantas horas de estudio y trabajo, ¿después de todo lo que has estudiado en tu vida? Espero que no os haya quitado muchas horas de estar con vuestra madre. De verdad, este es el único punto doloroso que ha tenido para mi la tesis. También espero que os sirva de ejemplo de estudio y superación porque yo pensaba que era algo inalcanzable para mi. ¡Gracias vidas mías ¡

A mi madre. No puedo evitar llorar al escribir este párrafo... no vas a a poder leer esto y aunque te lo he dicho no sé si me has entendido... Tus miradas a veces me dicen que sí aunque no digas nada. Casi todos los buenos recuerdos que tengo de niña son tuyos. Has sido un ejemplo de mujer luchadora, trabajadora y madre. Tu no dejabas de decir que teníamos que estudiar para tener un buen futuro y mira, no he dejado de estudiar nunca. Gracias a ti soy lo que soy y he llegado a donde estoy. ¡Cuánto siento que estés enferma ¡¡ Te quiero mamá ¡

A mi padre. Por todo el cariño que me has dado desde pequeña. Te recuerdo leyendo libros y creo que eso he sacado de ti. Me encanta leer, libros, revistas, periódicos... estos tiempos digitales no van con nosotros. ¡Gracias papi¡¡Gracias por estar y acompañar a mami ¡

A mis hermanos Encarni, Diego, Francisco y como no a todos mis sobrinos, Marcos, Pauli, Bibi, Diego, Andrés Alejandro y en especial a Irene. Ella enfermó y me demostró lo valiente y fuerte que es. Somos una familia muy unida, siempre estamos juntos ante las adversidades y las alegrías.

Y por último el agradecimiento por haber conocido a todos esos niños que son ángeles..., en especial a David y Claudia.

## **RESUMEN:**

### Introducción:

Los recién nacidos pretérmino tienen depósitos de zinc disminuidos, por lo que son población de riesgo de presentar hipozinquemia. Existen pocos estudios publicados sobre los niveles de zinc en pretérminos y los factores asociados a hipozinquemia.

### Objetivos:

Analizar los niveles de zinc de nuestra población de recién nacidos pretérminos para determinar qué porcentaje de ellos tienen hipozinquemia. Determinar los factores somatométricos, nutricionales o clínicos que pueden estar asociados a los niveles de zinc en suero en pretérminos.

### Material y métodos:

Estudio observacional prospectivo descriptivo y analítico realizado en el Hospital General Universitario de Elche. En el estudio se han incluido todos los pretérminos con edad gestacional entre 24 y 34 semanas, nacidos durante un periodo de 13 meses del 1 de octubre de 2016 al 31 de octubre del 2017. Se han recogido las variables estudiadas desde las historias clínicas y cuando alcanzaban la edad a término se analizaba el zinc en sangre y las variables analíticas. Como grupo control de valores de zinc en suero se han incluido 20 recién nacidos a término. Para el análisis estadístico se ha utilizado el EPIDAT para el cálculo muestral y el programa Statistical Package for the Social Sciences 22 para el análisis descriptivo y comparativo incluido el estudio multivariante.

### Resultados:

En ese periodo de estudio nacieron 110 pretérminos, 92 cumplían criterios de inclusión y a lo largo del estudio hubo 9 pérdidas. Del total de 83 sujetos analizados 44 (53%) eran mujeres y 39 (47%) varones con semanas de gestación media 31 (29-33), peso al nacimiento medio de 1523 (535,42) g. Los niveles de zinc en plasma cuando alcanzaron la edad a término fueron de 29 (17,3-45,6) mcg/dL y los del grupo control 66 (56,15;71,75) mcg/dL.

El 74,7% de los pretérminos estudiados presentaban hipozinquemia. Del estudio de los factores asociados a los niveles de zinc se encontró el peso al nacimiento ( $r=0,269$   $p$  0,014), ser pequeño para la edad gestacional ( $p$  0,011), haber recibido eritropoyetina humana recombinante ( $p$  0,02) y tener el diagnóstico de displasia broncopulmonar ( $p$

0,005). Del análisis de variables nutricionales se halló una relación inversa en los gramos/día de peso ganados ( $r = -0,208$  p 0,05) y relación directa con la z-score de longitud al alta ( $r = 0,22$  p 0,04). Ni las variables analíticas estudiadas (albúmina, fosfatasa alcalinas y vitamina d) ni el tipo de alimentación o cantidad de zinc ingerido no farmacológico, mostraron relación con los niveles de zinc. En el estudio multivariante mantiene la relación la displasia broncopulmonar y la ingesta de proteínas Odds Ratio 2,1 CI 95% (1,001-4,415).

Conclusiones:

Se ha hallado un alto porcentaje de déficit de zinc en la población de recién nacidos pretérminos estudiada. Ni la cantidad de zinc ingerida no farmacológica, ni el tipo de alimentación han demostrado relación con los niveles de zinc en suero. Se ha determinado una relación directa con el estado nutricional en el momento del nacimiento del pretérmino. Los factores que han demostrado su relación directa con los niveles de zinc en plasma en el estudio multivariante son tener el diagnóstico de displasia broncopulmonar con una relación directa y la ingesta de proteínas con relación inversa. Los pretérmino con menos peso al nacimiento, que llevan un aporte alto de proteínas y con displasia broncopulmonar son de alto riesgo de presentar hipozinquemia por lo que en este grupo sería recomendable aumentar el aporte de zinc a los niveles máximos recomendados y vigilar sus niveles y la posible clínica asociada a este déficit.

**PALABRAS CLAVE:** pretérmino, zinc, déficit, hipozinquemia, hipozinquemia en pretérminos y factores asociados.

## **ABSTRACT:**

### Introduction:

Preterm newborns have decreased zinc deposits, so they are a risk population of hypozinchemia. There are few published studies about zinc levels in the preterm and hypozinchemia factors associated.

### Objective:

The aim of the study was to analyze zinc levels of preterm infants and how much of them have hypozinquemia. To determine somatometric, nutritional or clinical factors that may be associated with serum zinc levels in preterm.

### Material and methods:

Prospective descriptive and analytical observational study at the General University Hospital of Elche. The study included all preterm gestational age between 24 and 34 weeks, born during a period of 13 months (October 1, 2016 to October 31, 2017). The variables have been collected from medical histories and at the age for term analyzed zinc in blood and the other analytical variables. As a control group of zinc values in serum of 20 full-term infants were included. For the statistical analysis, EPIDAT has been used for the sample calculation and the Statistical Package for the Social Sciences program 22 for the descriptive and comparative analysis including the multivariate study.

### Results:

In the period of study, 110 preterm infants were born, 92 met inclusion criteria and throughout the study there were 9 losses. Of the total of 83 subjects analyzed 44 (53%) were women and 39 (47%) males with mean gestation week 31 (29-33), mean birth weight of 1523 (535.42) g. Levels of zinc in plasma when they reached the age at term were 29 (17.3-45.6) mcg / dL and those of the control group 66 (56.15, 71.75) mcg / dL. From the total of preterms studied 74.7% had hypozinemia. The analysis of the factors associated with zinc levels demonstrated relation with birth weight ( $r=0.269$   $p$  0.014), to be small for gestational age ( $p$  0.011), to have received recombinant human erythropoietin ( $p$  0.02) and to have diagnosis of bronchopulmonary dysplasia ( $p$  0.005). From the analysis of nutritional variables, a negative relation was found in the grams / day of weight gained ( $r = -0.208$   $p$  0.05) and a direct relation with z-score of length at discharge ( $r = 0.22$   $p$  0.04). ). Neither the analytical variables studied (albumin, alkaline

phosphatase and vitamin D) nor the kind of enteral alimentation or amount of non-pharmacologically zinc ingested, showed relation with zinc levels. The multivariate analysis demonstrated relation between bronchopulmonary dysplasia and protein intake Odds Ratio 2.1 CI 95% (1,001-4,415).

Conclusions:

High percentage of zinc deficit has been found in the population of preterm newborns studied. Neither the amount of non-pharmacologically ingested zinc nor the type of food have been shown to be related to serum zinc levels. A direct relation with the nutritional status at the time of preterm birth has been determined. The factors that have been shown to be directly related to plasma zinc levels in the multivariate study was the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia with a direct relation and protein intake with a negative relation. Preterm with less weight at birth, high protein intake and with bronchopulmonary dysplasia diagnosis, are at high risk of presenting hypozyneemia, so in this group it would be recommended to increase the zinc apports to the maximum levels and to control zinc levels and possible symptoms associated with this deficit.

KEY WORDS: preterm, zinc, deficit, hypozyneemia, preterm hypozyneemia and associated factors.

## **ÍNDICE:**

ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABLAS

### **1.-INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN**

1.1- Importancia del zinc en el ser humano.Patologías asociadas a su déficit.	13
1.2- Importancia del oligoelemento zinc en el pretérmino.	15
1.3-Metabolismo del zinc y peculiaridades del metabolismo del zinc en pretérminos	16
1.4-Recomendaciones de aporte de zinc en recién nacidos pretérmino.	18
1.5-Fuentes de zinc en recién nacidos pretérmino.	19
1.6-Niveles de zinc como biomarcador de déficit de zinc.	25
1.7-Niveles de zinc en recién nacido pretérmino.	26
1.8- Factores clínicos y nutricionales que pueden influir en los niveles de zinc en el pretérmino.	28
1.9- Manifestaciones clínicas asociadas al déficit de zinc.	39
1.10- Interacción del zinc con otros metales. Toxicidad.	40

### **2.- JUSTIFICACIÓN 41**

### **3.- HIPÓTESIS 42**

### **4.- OBJETIVOS 42**

### **5.- SUJETOS Y METODOLOGÍA**

5.1- Diseño	43
5.2- Lugar donde se realiza el estudio	43
5.3-Sujetos a estudio	43
5.4-Aspectos éticos	44
5.5-VARIABLES del estudio	44
5.6-Recogida de variables	48
5.7-Tamaño muestral	50
5.8- Análisis estadístico	51

### **6.-RESULTADOS**

6.1- Población estudiada.	52
---------------------------	----

6.2- Descripción de la muestra.	53
6.3- Grupo control de neonatos a término a los que se realiza niveles de zinc.	64
6.4- Análisis relación de las distintas variables respecto a los niveles de zinc en suero.	68
6.5- Resumen de los hallazgos más relevantes sobre la relación entre las variables estudiadas y los niveles de zinc en suero.	83
6.6- Análisis de la relación de las distintas variables estudiadas con el diagnóstico tener o no déficit de zinc.	84
6.7- Resumen de los hallazgos más relevantes sobre la relación entre las variables estudiadas y el diagnóstico de tener o no déficit de zinc.	94
6.8- Análisis multivariante.	95
<b>7.- DISCUSIÓN</b>	
7.1- Discusión del método.	98
7.2- Discusión de resultados.	99
<b>8.- CONCLUSIONES</b>	<b>108</b>
<b>9.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>109</b>

ANEXOS:

Informe del comité científico y ético del Hospital General Universitario de Elche.

Hoja de consentimiento informado y revocación

Hoja de recogida de datos

Hoja informativa para los padres/tutores de los participantes en el estudio



## **ABREVIATURAS**

AAP-CON: comité de nutrición de la academia americana de pediatría

AAP: academia americana de pediatría

AE: acrodermatitis enteropática.

ASPEN: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition

Ca: calcio

cal: calorías

CI: intervalo de confianza

cm/sem: centímetro por semana.

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

Cu: cobre

DBP: Displasia Bronco Pulmonar

DS: desviación estándar

EMBASE: base de datos bibliográfica producida por la empresa de publicaciones Elsevier.

EPIDAT: programa para análisis estadístico y epidemiológico.

EPO: eritropoyetina humana recombinada

ESPGHAN: sociedad europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas.

FA: fosfatasa alcalina

Fe: hierro

FIO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno

IHAN: Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia.

IL-1B: interleukina-1

IL-6: interleukina-6

IQ<sub>25</sub>: intercuartil 25

IQ<sub>75</sub>: intercuartil 75

LM: lactancia materna

LMF: lactancia materna fortificada

NK: natural killer

NP: nutrición parenteral

O<sub>2</sub>: oxígeno

OR: Odds Ratio

P: fósforo

PC: perímetro cefálico

PEG: pequeño para la edad gestacional

PN: peso al nacimiento

prot: proteínas

PTH: parathormona

Pub Med: motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE

RDA: Recommended Dietary Allowance

SEN: Sociedad Española de Neonatología.

SG: semanas de gestación

SPSS: Stastical Package for the Social Sciencies

TNF: factor de necrosis tumoral

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

UI: unidades internacionales

UI/kg: unidades internacionales por kilogramo

vs: versus

Z-PC: z-score perímetro cefálico

Zn: zinc

ZPa: z-score de peso al alta

ZPn: z-score de peso al nacimiento



## **LISTA DE TABLAS:**

Tabla 1: Recomendaciones de aportes de zinc en el pretérmino según distintas fuentes (pag 18)

Tabla 2: Contenido nutricional en calorías, proteínas, hierro, y zinc de la leche materna pretérmino. (pag 20)

Tabla 3: Contenido en calorías, proteínas, hierro, cobre y zinc de los fortificantes maternos disponibles en el mercado. (pag 20)

Tabla 4: Recomendaciones de la ESPGHAN sobre contenido en proteínas, hierro, cobre y zinc de las fórmulas de inicio (pag 21)

Tabla 5: Recomendaciones de la ESPGHAN sobre ingestas adecuadas de calorías, proteínas, hierro, cobre y zinc en pretérminos. (pag 22)

Tabla 6: Contenido en calorías, proteínas, hierro, cobre y zinc de las fórmulas pretérmino, utilizadas en la unidad de neonatos en los pacientes del estudio (pag 22)

Tabla 7: Contenido en calorías, proteínas, hierro, cobre y zinc de las fórmulas de inicio, utilizadas y los pacientes del estudio. (pag 23)

Tabla 8: Contenido en calorías, proteínas, hierro, cobre y zinc de las fórmulas utilizadas en situaciones especiales en la población estudiada. (pag 24)

Tabla 9: Contenido en proteínas, hierro, cobre y zinc de la parenteral utilizada en la población a estudio. (pag 25)

Tabla 10: Unidades de medida del zinc y equivalencias (pag 26)

Tabla 11: Tabla comparativa de los estudios publicados sobre niveles de zinc en pretérminos. (pag 27)

Tabla 12: Tabla comparativa de los estudios sobre crecimiento del pretérmino con suplemento de zinc. (pag 37)

Tabla 13: Clasificación de la gravedad de DBP según criterios clínicos. (pag 47)

Tabla. 14: Prueba de normalidad en las variables somatométricas al nacimiento y de las semanas de gestación. (pag 54)

Tabla 15: Representación de las variables somatométricas al nacimiento y semanas de gestación con sus medias (DS) si tienen distribución normal y mediana (IQ25; IQ75) si siguen distribución no normal. (pag 55)

Tabla 16: Distribución en porcentajes y números totales de las variables sobre incidencias clínicas de la población estudiada. (pag 55)

Tabla 17: Prueba de normalidad aplicada a las variables nutricionales. (pag 56)

Tabla 18: Representación de las variables nutricionales estudiadas con media (DS) o mediana (IQ25; IQ75) según su distribución normal o no. (pag 56)

Tabla 19: Tipo de alimentación de los sujetos a estudio representado en porcentajes y números absolutos. (pag 48)

Tabla 20: Prueba de normalidad en las variables de evolución nutricional (pag 59)

Tabla 21: Representación de las variables de evolución nutricional estudiadas con media (DS) o mediana (IQ25; IQ75) según su distribución normal o no. (pag 60)

Tabla 22: Representación de normalidad de las variables analíticas. (pag 61)

Tabla 23: Representación de las medias (DS) y medianas (IQ25; IQ75) de las variables analíticas. (pag 61)

Tabla 24: Representación de normalidad de las variables estudiadas en el grupo control. (pag 64)

Tabla 25: Representación de las variables estudiadas en el grupo control con media (DS) o mediana (IQ25; IQ75) según su distribución normal o no. (pag 64)

Tabla 26: Relación entre las variables somatométricas al nacimiento y las concentraciones de zinc en suero. (pag 68)

Tabla 27: Descripción de los valores mediana e intercuartiles de los niveles de zinc en suero de las variables dicotómicas: sexo, pequeño para la edad gestacional (PEG) y ser menor de 32 semanas de gestación. (pag 71)

Tabla 28: Descripción de los valores de mediana (IQ25-IQ75) de los niveles de zinc en suero de las distintas variables de incidencias clínicas estudiadas. (pag 73)

Tabla 29: Análisis de la correlación de las variables nutricionales estudiadas y su relación con los niveles de zinc. (pag 76)

Tabla 30: Representación de la mediana e IQ de los niveles de zinc en suero de los pacientes pretérmino estudiados según el tipo de alimentación. (pag 78)

Tabla 31: Relación de las distintas variables de evolución nutricional con los niveles de zinc en suero. (pag 79)

Tabla 32: Relación entre las distintas variables analíticas medidas en el estudio con los niveles de zinc en suero. (pag 82)

Tabla 33: Estudio de las variables somatométricas al nacer y demográficas con el tener o no déficit de zinc. (pag 84)

Tabla 34: Estudio de la relación de las variables dicotómicas sexo, ser PEG y menor de 32 semanas y el tener déficit de zinc o no. (pag 85)

Tabla 35: Estudio de las variables de incidencias clínicas con el diagnóstico de tener o no déficit de zinc. (pag 86)

Tabla 36: Estudio de la relación de las variables nutricionales con el diagnóstico de tener o no déficit de zinc. (pag 88)

Tabla 37: relación entre la ingesta de hierro y proteínas a dosis altas y el diagnóstico de déficit de zinc. (pag 89)

Tabla 38: Relación de los distintos tipos de alimentación de los pretérminos del estudio con el diagnóstico de déficit de zinc. (pag 89)

Tabla 39: Relación de las distintas variables de evolución nutricional con el presentar o no déficit de zinc. (pag 92)

Tabla 40: Relación entre las variables analíticas albúmina, fosfatasas alcalinas y vitamina D, con el diagnóstico de déficit de zinc o no. (pag 93)

Tabla 41: Regresión múltiple de las distintas variables encontradas con significación estadística como variables independientes y niveles de zinc como variable dependiente. (pag 96)

Tabla 42: Regresión logística con cálculo de ODDS RATIO siendo la variable dependiente el padecer o no hipozinquemia. (pag 96)

Tabla 43: factores técnicos y biológicos que pueden influir en los niveles medidos de zinc en suero o plasma. (pag 98)

Tabla 44: comparación de los resultados de niveles de zinc del presente estudio con otros estudios publicados. (pag 100)

Tabla 45: tabla comparativa de los valores considerados como insuficientes de zinc del presente trabajo y otros publicados. (pag 101)

## **LISTA DE ILUSTRACIONES/FIGURAS:**

Figura 1: Descripción de la etiología y etiopatogenia de la DBP. (pag 31)

Figura 2: Cálculo de la muestra necesaria para el estudio mediante el paquete estadístico de EPIDAT. (pag 50)

Figura 3: Distribución por semanas de gestación completas de la muestra estudiada. (pag 53)

Figura 4: Representación en gráficas de cajas de la ingesta de zinc de la muestra (pag 58)

Figura 5: Representación en gráfica de cajas de los niveles de zinc en suero de la población estudiada. (pag 62)

Figura 6: Representación en histogramas de los niveles de zinc en suero de la población del estudio. (pag 63)

Figura 7: Distribución del grupo control por semanas de gestación completas. (pag 65)

Figura 8: Distribución del peso medido en gramos del grupo control. (pag 66)

Figura 9: Representación en diagrama de caja de los niveles de zinc en el grupo control. (pag 67)

Figura 10: Gráfica de dispersión de puntos con la relación entre peso al nacimiento y los niveles de Zinc. (pag 69)

Figura 11: Gráfica de dispersión de puntos entre los Z-score de peso al nacimiento y los niveles de zinc en suero. (pag 70)

Figura 12: Representación en diagrama de cajas de los valores de zinc en suero dependiendo de si fueran PEG o no. (pag 72)

Figura 13: Representación en diagrama de cajas de los niveles de zinc según hubieran recibido EPO o no. (pag 74)

Figura 14: Gráfica de cajas comparando los niveles de zinc entre el grupo diagnosticado de displasia broncopulmonar y el grupo sin este diagnóstico. (pag 75)

Figura 15: Representación en gráfica de dispersión de puntos de la relación entre ingesta de proteínas y niveles de Zinc en suero. (pag 77)

Figura 16: Representación mediante nube de puntos de la variable gramos/día de peso ganados de media al alta y los niveles de zinc. (pag 80)

Figura 17: Representación mediante nube de puntos de la variable z-score de longitud al alta y los niveles de zinc. (pag 81)

Figura 18: Representación con sectores del diagnóstico de displasia broncopulmonar o no con la relación presentar déficit de zinc o no. (pag 87)

Figura 19: Gráfica de barras donde se representa el diagnóstico de déficit de zinc y la cantidad de ingesta de proteínas con un CI del 95%. (pag 90)

Figura 20: Representación en sectores de la ingesta de proteínas a dosis altas y el diagnóstico de déficit de zinc, con valores próximos a la significación. (pag 91)



## **1.-INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA:**

### **1.1- IMPORTANCIA DEL ZINC EN EL SER HUMANO.PATOLOGIAS ASOCIADAS A SU DÉFICIT**

El zinc (Zn) es un oligoelemento que está implicado como cofactor en más de 300 enzimas que intervienen en diversos procesos fisiológicos que en esta edad cobran mayor relevancia (1) :

- 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

El déficit de Zn puede ser infra diagnosticado en muchos casos ya que la clínica varía según el grado de deficiencia, la edad de instauración de dicho déficit y el contexto en el que aparece. Las poblaciones que presentan altas prevalencias de déficit de zinc son aquellas más pobres o en vías de desarrollo, donde el motivo principal de este déficit es una ingesta inadecuada.

El déficit de Zn fue estudiado experimentalmente en voluntarios (2) pero enmascarado en el contexto de otras deficiencias. Posteriormente en un estudio (3) sobre la deficiencia de Zn, se observaron otras alteraciones asociadas como son cambios en la piel, disminución del apetito, letargia mental, alteraciones neurosensoriales y de la inmunidad celular. Desde entonces ha habido numerosos estudios sobre el efecto de este oligoelemento en humanos y el beneficio de su aporte en distintas patologías.

## ZINC Y CRECIMIENTO

El Zn, juega un papel fundamental en el crecimiento (4). Hay estudios que apuntan el efecto positivo del Zn, por ejemplo, en el estudio de Hambridge (5) se observó que el crecimiento en niños varones alimentados con una fórmula enriquecida con este oligoelemento es mayor que el grupo control de niños alimentados con la misma fórmula sin enriquecer. También hallaron mayor crecimiento en el estudio de Walravens y col (6), en el que el objetivo era estudiar la velocidad de crecimiento en niños de 2 a 6 años con déficit de talla y niveles de Zn insuficientes mediante estudio doble ciego durante 12 meses con suplemento de Zn, observando diferencias significativas en el grupo suplementado con Zn con respecto al grupo control. Sin embargo, algunos estudios no encuentran beneficio en los niños suplementados con Zn (7)(8)(9)(10), por lo que se hipotetiza que el efecto del zinc en el crecimiento en longitud parece ser más patente en aquellos individuos con déficit de este oligoelemento.

## ZINC Y PIEL

Las lesiones de piel son una consecuencia clínica importante de la deficiencia de Zn, habiéndose descrito muchos casos en pacientes de riesgo. Estas lesiones son distintas a la dermatitis atópica, sin embargo, es muy frecuente una confusión en el diagnóstico. Además, hay estudios que han medido los valores de Zn en sangre de niños con dermatitis atópica (11) y en adultos con dermatitis y psoriasis (12) siendo los valores normales. Por otra parte, una nutrición adecuada ayuda en la cicatrización de las heridas y esto debe ser tenido en cuenta cuando se somete a un individuo a una intervención quirúrgica, ya que un correcto estado nutricional mejora el tiempo de recuperación y disminuye el coste post-quirúrgico.

## ZINC Y SISTEMA INMUNE- INFECCIONES

Muchos órganos son susceptibles a la deficiencia de Zn entre ellos el sistema inmunológico. Entre otras funciones del Zn en relación con la inmunidad, se ha demostrado que la quimiotaxis y fagocitosis de los polimorfonucleares está disminuida si los niveles de Zn son bajos y la suplementación con éste, demuestra el efecto contrario (13). Un estudio realizado por Chandra (14) sobre el efecto de cantidades fisiológicas de vitaminas y elementos traza en la inmunocompetencia y en la frecuencia de infecciones asociadas a una enfermedad, observaron que los sujetos del grupo suplementado con Zn tenían un mayor número de células T Natural-

Killer, incrementando la producción de interleukina-2 y aumentando la respuesta de los anticuerpos y la actividad celular de las células natural killer. El déficit de este oligoelemento produce a su vez un aumento de citoquinas pro inflamatorias como IL-1B, IL-6, TNF. El reconocimiento del sistema de histocompatibilidad tipo I por las células NK y su actividad lítica está influenciada por los niveles de Zn. La deficiencia de zinc produce atrofia tímica y consecuentemente linfopenia y una disminución de la síntesis de anticuerpos (15) y predispone a un aumento de padecer infecciones, entre ellas las del tracto respiratorio (16).

Debido a la función que desempeña el Zn en la repuesta inmunitaria, la administración de dosis farmacológicas de este elemento a pacientes de países en vías de desarrollo con un déficit severo previo, se ha comprobado que produce una mejora sustancial de la función inmunitaria (17). Se han publicado numerosos estudios que analizan si el aporte de zinc en distintas infecciones víricas y bacterianas puede ser beneficioso, resultando positivo en muchos de ellos, siendo el efecto sobre las infecciones respiratorias de vías altas (18) y las gastroenteritis aguda (19) donde más evidencia científica hay.

## **1.2- 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 pretérmino. Los síntomas clínicos que pueden presentar los pretérmino 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 generalmente después de 3 meses de mantener niveles bajos de Zn e incluye fallo de medro, escasa ganancia ponderal, dermatitis periorificial, glositis y un aumento a la susceptibilidad a infecciones (1). Independientemente de la gravedad clínica que pueda asociar, el papel que juega el oligoelemento zinc en el desarrollo del pretérmino es fundamental, ya que, junto con otros micronutrientes, tiene relación directa con el adecuado incremento en peso, longitud y circunferencia craneal (20)(21)(22).

### **1.3- METABOLISMO DEL ZINC:**

El zinc está ampliamente distribuido en alimentos y bebidas, pero tal como ocurre con otros elementos, los contenidos son muy variables y en algunos alimentos incluso bajos. Los productos de origen marino, principalmente los mariscos (ostras y crustáceos) son ricos en zinc, seguidos por las carnes rojas, derivados lácteos, huevos y cereales integrales. La homeostasis del zinc se logra principalmente por adaptaciones a nivel del tracto gastrointestinal. Las adaptaciones intestinales a cambios en la ingesta del Zn consisten en aumentar la absorción y aumentar la excreción (23). Además, el Zn puede contribuir a la redistribución tisular y celular de él mismo, y solo en casos extremos se hacen ajustes renales.

Entre el 3 y el 38% del zinc de la dieta se absorbe en el tubo digestivo proximal. Esta absorción del zinc parece estar regulada por la síntesis de una proteína intestinal denominada metalotioneína, que tiene la capacidad de ligar diferentes metales divalentes como el zinc, cobre y cadmio (24).

El recambio de zinc en el organismo es lento, con una vida media de 250 días. Sin embargo, las reservas corporales de zinc son relativamente pequeñas, y tiene una rápida tasa de recambio. Por consiguiente, es necesario el aporte continuo de zinc para que pueda eliminarse a través de las secreciones pancreáticas e intestinales y se excreta diariamente en la orina sólo un 5%. (25).

La absorción y excreción de Zn están controladas por mecanismos homeostáticos no muy bien conocidos. Sin embargo, se sabe que cuando la ingesta de Zn es pequeña, la absorción intestinal aumenta notablemente, mientras que se reducen las pérdidas de este elemento por orina y tracto gastrointestinal.

La absorción de Zn es similar a la del calcio y tiene lugar mediante dos mecanismos: un mecanismo saturable mediado por transportadores, que funciona más eficientemente cuando las concentraciones de Zn en la luz intestinal son bajas, y un mecanismo de difusión pasiva que depende de las concentraciones del metal. Como el Zn se encuentra por lo general unido a aminoácidos y pequeños péptidos, los iones tienen que ser liberados en las proximidades de las vellosidades para que puedan ser absorbidos (26).

La absorción digestiva del Zn depende de varios factores, en particular de su concentración en la dieta y de sustancias que interfieren en su absorción. Los fitatos y dietas ricas en fibra secuestran el Zn, impidiendo su absorción digestiva. El cobre y el cadmio utilizan los mismos

transportadores compitiendo con el Zn y reduciendo su absorción. Elevadas concentraciones de calcio también reducen la absorción de cinc. Por el contrario, las dietas ricas en proteínas facilitan la absorción debido a que muchos aminoácidos y pequeños péptidos se unen al Zn favoreciendo su penetración en el enterocito (27).

## TRANSPORTADORES DEL ZINC

En el ser humano se conocen al menos 14 transportadores de Zn que regulan la entrada y salida de este elemento en las células, agrupadas en dos familias: ZnT y Zip. Estas proteínas parecen tener funciones opuestas: los transportadores ZnT reducen el Zn intracelular favoreciendo su salida de la célula o almacenándolo en vesículas intracelulares promoviendo la entrada del Zn extracelular o su liberación desde las vesículas almacén (28).

Una vez en el interior de la célula, el Zn se une a metaloproteínas y otras proteínas del citoplasma celular. Las metaloproteínas transportan el Zn hasta el extremo basolateral de los enterocitos para su paso a la sangre.

## PECULIARIDADES DEL METABOLISMO DEL ZINC EN PRETÉRMINOS

Se estima que el 60% del zinc fetal se adquiere durante el tercer trimestre del embarazo (29). Los recién nacidos 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 pretérminos nacidos antes de las 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 del intestino delgado (30)(31). La mayor parte del zinc 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 (32). En total se estima que la excreción por ambas vías, con una ingesta normal de Zn es aproximadamente de 115-125mcg/kg/d.

#### 1.4- RECOMENDACIONES DE APORTE DE ZINC EN RN PRETÉRMINO.

La ingesta dietética recomendada de zinc en el pretérmino varía según las distintas fuentes publicadas (tabla 1). Las necesidades de zinc son variables según las fuentes consultadas, con una recomendación de aporte mínimo de aproximadamente 1mg/kg/día de distintas asociaciones como la academia americana de nutrición (AAP) y la sociedad europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas (ESPGHAN). El trabajo publicado en 2013 por Griffin et al (33) realizan una revisión de lo publicado sobre ingestas y absorción de zinc y estiman para una absorción de 0,4 mg/kg/día la ingesta de zinc necesaria estableciendo unos valores más altos, con un mínimo de 2,3 mg/kg/día si se alimenta de leche materna o 1,8 mg/kg/día si se alimenta de fórmula.

Tabla 1: Recomendaciones de aportes de zinc en el pretérmino según distintas fuentes.

<b>ESPGHAN (34)</b>	1,1- 2 mg/kg/día
<b>AAP-CON (American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition)(1)</b>	1 – 3 mg/kg/día.
<b>GRIFFIN et al (102)</b>	Lactancia materna :2,3-2,4mg/kg/día Fórmula: 1,8-2,4mg/kg/día.

## 1.5- 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 en la leche materna comparado con las fórmulas administradas a pretérmino, éstas deben tener cantidades ostensiblemente mayores que en la leche materna para conseguir ingestas adecuadas. Es por esto que las fórmulas diseñadas para recién nacidos pretérmino tienen mayor concentración de zinc que las fórmulas a término y se recomienda suplementar en pretérminos la leche materna con los fortificantes que aportan un suplemento de zinc adicional (entre 0,1 y 0,2 mg de Zn por sobre de fortificante).

Debido a la publicación de diversos casos de pretérminos alimentados con lactancia materna exclusiva que han desarrollado déficits severos de zinc, La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda el aporte de 0,5mg/día de zinc enteral a los pretérminos que se alimentan con leche materna exclusiva, hasta los 6 meses de edad, por lo que recomiendan continuar con los fortificantes o en su defecto con ciertas cantidades de fórmula pretérmino para asegurar estos aportes (35)(36).

#### Contenido de zinc en la leche materna:

El contenido de zinc en la leche materna está bien documentado, y se presenta en fases precoces en concentraciones altas relativas ( $>0,3\text{mg/dl}$ ) para, de manera inmediata, brusca y progresiva, disminuir durante los primeros meses postparto, hasta alcanzar una concentración  $<0,1\text{mg/dl}$  seis meses después (37). A partir de los 6 meses el aporte de zinc mayoritario de la dieta del lactante vendrá de la alimentación complementaria. 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%). 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 sí que se ha observado disminución de cobre, por lo que no se recomienda (36).

A continuación la composición en zinc y de otros nutrientes en la leche materna (tabla 2) y en los fortificantes utilizados en la leche materna (tabla 3)

Tabla 2: Contenido nutricional en calorías, proteínas, hierro, y zinc de la leche materna pretérmino.

100ml	Cal	Prot g	Fe mg	Zinc mg
<b>Leche de transición pretérmino (6-10 días)</b>	66	1,9	0,04	0,38
<b>Leche madura pretérmino (10-30 días)</b>	69	1,5	0,04	0,21
<b>Leche madura pretérmino (&gt;30 días)</b>	64	1,2	0,04	0,1

Tabla 3: Contenido en calorías, proteínas, hierro, cobre y zinc de los fortificantes maternos disponibles en el mercado.

	Almirón Fortifier	FM 85 ( Nestlé )	( Eoprotin Milupa)	( Enfamil (M-J)
<b>Composición</b>	Polvo en lata (1,1 g cacito)	Sobres de 1 g	Polvo en lata (1 g cacito)	Sobres 0,71 g
<b>kcal</b>	3,4	4	3,6	3,5
<b>Proteínas (g)</b>	0,2	0,2	0,19	0,27
<b>Tipo</b>	seroproteína y caseína hidrolizada	seroproteínas hidrolizadas	(caseína/suero 40/60) hidrolizadas	caseína (50%) no hidrolizadas seroproteína (50%)hidrolizada
<b>Hierro mg</b>	0	0,3	0	0,36
<b>Cu mg</b>	0,01	0,01	0,01	0,01
<b>ZINC mg</b>	0,1	0,2	0,1	0,18



La unidad donde se realizó el estudio tiene acreditación IHAN fase 1D y se fomenta la lactancia materna, pero cuando esta no es posible o no es deseada por la madre, se utilizan fórmulas especiales para pretérmino cuando el peso es inferior a 2000g o la edad gestacional está por debajo de 35 semanas y fórmulas de inicio cuando el peso es mayor de 2000g y la edad gestacional corregida igual o superior a 35 semanas. En el momento en que se realizó el estudio no estaba todavía implantado el banco de leche materna donada.

También se utilizan fórmulas especiales en casos de intolerancia a disacáridos, alergia a proteína de leche y reflujo gastroesofágico. En estos casos los contenidos de zinc son menores y están entre 0,4-0,7mg/dl. A continuación, se relatan las composiciones de las distintas fórmulas utilizadas en el estudio (tabla 6, 7 y 8) y las recomendaciones de la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) sobre los contenidos adecuados en las fórmulas (tabla 4) y las ingestas adecuadas en pretérminos (tabla 5).

Tabla 4: Recomendaciones de la ESPGHAN sobre contenido en proteínas, hierro, cobre y zinc de las fórmulas de inicio (38)

Recomendaciones ESPGHAN	Calorías (100ml)	Proteínas g/100cal	Fe mg/100cal	Cu mg/100cal	Zinc mg/100cal
<b>Mínimo</b>	60	1,8	0,3	0,035	0,5
<b>Máximo</b>	70	3	1,3	0,10	1,5

Tabla 5: Recomendaciones de la ESPGHAN sobre ingestas adecuadas de calorías, proteínas, hierro, cobre y zinc en pretérminos (34)

Kg/día	
<b>Calorías (cal)</b>	135-200
<b>Proteínas (g)</b>	
<1000g	4-4,5
1000-1800g	3,5-4
<b>Hierro (mg)</b>	2-3
<b>Cobre (mg)</b>	0,1-0,13
<b>Zinc (mg)</b>	1,1-2

Tabla 6: Contenido en calorías, proteínas, hierro, cobre y zinc de las fórmulas pretérmino, utilizadas en la unidad de neonatos en los pacientes del estudio

100ml	Cal	Prot g	Fe mg	Cu mg	Zinc mg
<b>Almirón Prematuro/</b>	80	2,6	1,6	0,08	1,1
<b>Enfamil prematuro</b>	81	2,4	1,46	0,08	1,06
<b>Blemil plus Prematuros</b>	81	2,3	1,1	0,07	0,6
<b>NAN Alprem</b>	73	2	0,8	0,06	0,9
<b>Nutriben bajo peso</b>	79	2,6	1,8	0,08	1
<b>Sanutri Preterm</b>	80	2,6	1,8	0,08	1

cal= calorías      prot=proteína

Tabla 7: Contenido en calorías, proteínas, hierro, cobre y zinc de las fórmulas de inicio, utilizadas y los pacientes del estudio.

100ml	Cal	Prot g	Fe mg	Cu mg	Zinc mg
<b>Nidina Premium1</b>	67	1,2	0,7	0,05	0,7
<b>Almirón Advance</b>	66	1,3	0,5	0,04	0,5
<b>Enfamil-1</b>	68	1,4	0,74	0,04	0,68
<b>Blemil plus 1 forte</b>	69	1,3	0,7	0,04	0,7
<b>Nutriben natal</b>	66	1,4	0,78	0,05	0,6
<b>Sanutri Natur</b>	65	1,3	0,3	0,04	0,65

cal= calorías, prot=proteína

Tabla 8: Contenido en calorías, proteínas, hierro, cobre y zinc de las fórmulas utilizadas en situaciones especiales en la población estudiada.

	Cal	Prot g	Fe mg	Cu mg	Zinc mg
<b>Blemil Plus 1 FH</b>	66	1,6	0,7	0,04	0,5
<b>Blemil Plus 1 arroz hidrolizado</b>	68	1,6	0,7	0,04	0,5
<b>Blemil plus 1 SL</b>	68	1,8	0,8	0,05	0,4
<b>Nutriben Hidrolizado 1</b>	67	1,6	0,78	0,05	0,6
<b>Nutramigen 1 LGG</b>	68	1,9	1,23	0,05	0,48
<b>Neocate</b>	67	2,1	1	0,05	0,7
<b>Nutriben sin lactosa 1</b>	67	1,6	0,78	0,05	0,6
<b>NAN expert AR</b>	68	1,3	0,7	0,06	0,7
<b>ALFAMINO</b>	70	1,9	0,7	0,06	0,7
<b>Damira 2000</b>	70	2,1	0,8	0,06	0,5

## FUENTE PARENTERAL DE ZINC:

Debido a que los depósitos de zinc se establecen en el último trimestre, es muy importante que los pretérminos, sobre todo aquellos de muy bajo peso, obtengan suficiente cantidad de zinc a través de las nutriciones parenterales ya que la tolerancia oral suele estar disminuida.

En la unidad donde se realiza el estudio la nutrición parenteral administrada, sigue las recomendaciones nacionales e internacionales situando estas cantidades en 0,4mg/kg/día (39).

Tabla 9: Contenido en proteínas, hierro, cobre y zinc de la parenteral utilizada en la población a estudio.

	Recomendaciones	Máximo
<b>PROTEINAS (g/kg/d)</b>	2,5-3,5	4
<b>HIERRO (mcg/kg/d)</b>	0	0
<b>COBRE (mcg/kg/d)</b>	0,02	0,02
<b>ZINC (mg/kg/d)</b>	0,004	0,004

## 1.6- NIVELES DE ZINC COMO BIOMARCADOR DE DÉFICIT CORPORAL Y TOTAL DE ZINC

Los medios biológicos más usuales para determinar el zinc son en sangre (suero, plasma), células, orina, pelo y uñas. Como marcador, las muestras más utilizadas para determinar la concentración de zinc son el suero/plasma y/o eritrocito. Las sociedades científicas internacionales, así como distintos autores, han investigado la determinación óptima de zinc en medios biológicos, siendo uno de los más estudiados, fáciles, fiable y comparable, la sangre. La concentración mínima de zinc en suero/plasma se considera ser alrededor de 10,9  $\mu$ moles/L (equivalente a 65mcg/dl). Las ingestas de zinc que producen efectos adversos en la salud son mucho mayores (10- 15 veces) que las RDA (Recommended Dietary Allowance) para el zinc (40).

Tabla 10: Unidades de medida del zinc y equivalencias

EQUIVALENCIAS	mcg/dL	µmoles/L
ZINC	1	0,153

### 1.7- NIVELES DE ZINC EN RN PRETÉRMINO

Los elementos trazan son fundamentales y esenciales para el desarrollo. El déficit de zinc sintomático se ha descrito en numerosas publicaciones (41). A ello se suma la disminución de la capacidad abortiva por la inmadurez propia del 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 pretérminos son capaces de aumentar la absorción de zinc y disminuir su excreción, pero sin poder dilucidar bien los mecanismos que llevan a este comportamiento.

Sospechar y determinar el déficit de Zn en pretérminos sintomáticos es fácil, más problemático es detectar 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.

La última revisión de Finch 2015 (1), se refieren a los niveles de Zn normales en pretérmino valores entre 74-146 mcg/dl, aunque estas recomendaciones se basan en los niveles teóricamente esperados y referenciando a publicaciones antiguas de capítulos de libros de nutrición. Realizando una búsqueda de niveles de zinc estudiados en población pretérmino se han encontrado tres estudios (tabla 11). Dos de estas publicaciones son en población menor de 32 semanas y estiman los niveles normales de zinc en estos niños valores superiores a 45,7 y 49,6 mcg/dl (42)(84) . En la publicación de Marriot et al (43) , realizan determinaciones de oligoelementos, entre ellos el zinc a 58 recién nacidos pretérmino (25-36 semanas) en la edad próxima a término (40 semanas  $\pm$  3 semanas), obteniendo una media 78,6mcg/dl, DS 16,99. En este estudio se establece el déficit de zinc como aquellos por debajo de la media y dos desviaciones estándar, que corresponde a 6,8 µmoles/L (equivalente a 44,4 mcg/dl).

Tabla 11: Tabla comparativa de los estudios publicados sobre niveles de zinc en pretérminos

	Marriot 2007	Itabashi 2003	Obladen 1998
<b>N</b>	58	118	26
<b>SG media</b>	31,4	29,5	27
<b>PN medio</b>	1470	1194	940
<b>DS</b>	(434)	(254)	
<b>(Zn mcg/dl)</b> <b>a la edad a</b> <b>término</b> <b>(DS)</b>	78,4(16,99)	54,24(14,37)	47,73( <i>i</i> )
<b>Nivel</b> <b>considerado</b> <b>déficit de</b> <b>zinc</b>	44,4 (media -2DS)	45,7 Cuartil 25 de su muestra	49,6 Los intervalos de su laboratorio para neonatos

## **1.8- FACTORES CLÍNICOS Y NUTRICIONALES QUE PUEDEN INFLUIR EN LOS NIVELES DE ZINC EN EL PRETÉRMINO:**

### **NIVELES MATERNOS DE ZINC:**

Los niveles maternos durante la gestación, al igual que con otros nutrientes, constituyen un factor que puede ser importante a la hora de los depósitos creados en el pretérmino.

En un estudio asiático (44) en el que midieron concentraciones de zinc en niños de 4 a 6 meses lactados a pecho y analizaron a la vez la concentración de zinc materna, encontraron mayor proporción de lactantes con déficit de zinc en el grupo de madres con déficit de zinc que aquellas con un nivel de zinc suficiente (66,75 vs 16,2%, OR 2,54, 95% intervalo de confianza 0,81-7,86 p=0,02).

La importancia de una correcta nutrición materna para el desarrollo intrauterino fue demostrada en un importante ensayo realizado en Bangladesh (45). En este estudio no se observó mejor resultado en peso de nacimiento de las madres suplementadas, pero sí observaron que aquellos niños que nacieron pretérminos o pequeños para la edad gestacional de esas madres suplementadas tuvieron una menor morbilidad e infecciones.

### **SEMANAS DE GESTACIÓN:**

Las semanas de gestación pueden influir en los niveles al nacimiento de zinc. Los estudios publicados son contradictorios. Wulf et al (46) que hace una revisión de 226 pretérminos cuando por clínica se realizaba niveles de zinc y estaban bajos, que ellos lo definen como menores de 50mcg/dl y miran factores asociados encontrando las semanas de gestación y el ser pequeño para la edad gestacional como factores directos. En cambio el estudio de Kojima et al (48) estudian a 59 pretérminos y realizan niveles de zinc al nacimiento, obteniendo una relación negativa, a menos edad gestacional mayor concentración de zinc al nacer. Itabashi et al (42) en el estudio de 118 pretérminos y factores asociados no encuentran relación alguna entre semanas de gestación y niveles de zinc.



## PESO AL NACIMIENTO Y SER PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL:

Un estado de zinc adecuado materno es fundamental para la embriogénesis, ya que regula muchos genes implicados en la formación embrionaria de los distintos órganos (47). La deprivación materna de este metal aumenta el riesgo fetal de mortalidad, retardo de crecimiento intrauterino y malformaciones, incluidas del tubo neural, como ha sido demostrado en los ensayos clínicos (48).

Aunque no se ha podido establecer que el déficit materno de zinc esté relacionado con nacer pequeño para la edad gestacional, sí se ha publicado que madres bien nutridas con neonatos pequeños para la edad gestacional tienen un recambio de zinc de los depósitos hepáticos menor que aquellos que son adecuados para la edad gestacional (49).

## APORTES DE ZINC ENTERAL (NO FARMACOLÓGICO) DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO:

Los neonatos pretérmino tienen que ser alimentados con fórmulas especiales para pretérmino, cuyo aporte en zinc recomendado es entre 1-1,8 mg/100calorías, lo que supone para una fórmula de pretérmino estándar con 80 calorías por 100ml, concentraciones de Zn entre 0,8-1,4mg/100ml (34). De todas formas, la mayor parte de los pretérmino son alimentados con lactancia materna (propia o de donante) y aunque la absorción de zinc es mayor desde la leche materna que desde una fórmula convencional, las concentraciones de zinc son menores por lo que se recomienda suplementar con fortificantes, los cuales aportan una cantidad extra de zinc de manera que el aporte enteral puede llegar a 2 mg/kg (50). Esto debería ser la situación ideal, pero en la práctica clínica las ingestas de zinc son menores como demostraron en un estudio sueco del 2016. En éste analizaron las ingestas durante los primeros 70 días de una muestra de 531 pretérminos menores de 27 semanas, obteniendo unos valores entre 0,5-0,9 mg/kg/día (51). No se ha encontrado estudios que relacionen las ingestas de Zn y los niveles plasmáticos en el pretérmino.

## INFECCIONES DEL PRETÉRMINO DURANTE SU INGRESO HOSPITALARIO:

El papel del Zn es determinante en el sistema inmunológico. En cuanto a su papel en el pretérmino, encontramos numerosos ensayos en los que el aporte de Zn disminuye la morbilidad como en el estudio de Terrin (29), donde el grupo de pretérminos suplementado con 10 mg al día tenían una morbilidad del 26,8% vs el 41,75% del grupo no suplementado.

Recientemente se ha publicado un ensayo realizado en la India (52) donde el grupo de pretérminos suplementados con zinc (3mg/kg dos veces al día) durante 10 días a la vez que el antibiótico durante la sepsis, demostraron una disminución de la calprotectina en sangre y de las citoquinas inflamatorias.

## PROBLEMAS RESPIRATORIOS CRÓNICOS-DISPLASIA BRONCOPULMONAR:

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica, descrita inicialmente por Northway en 1967 (53) que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable. Etiología y patogenia de la displasia broncopulmonar descrita en la figura 1

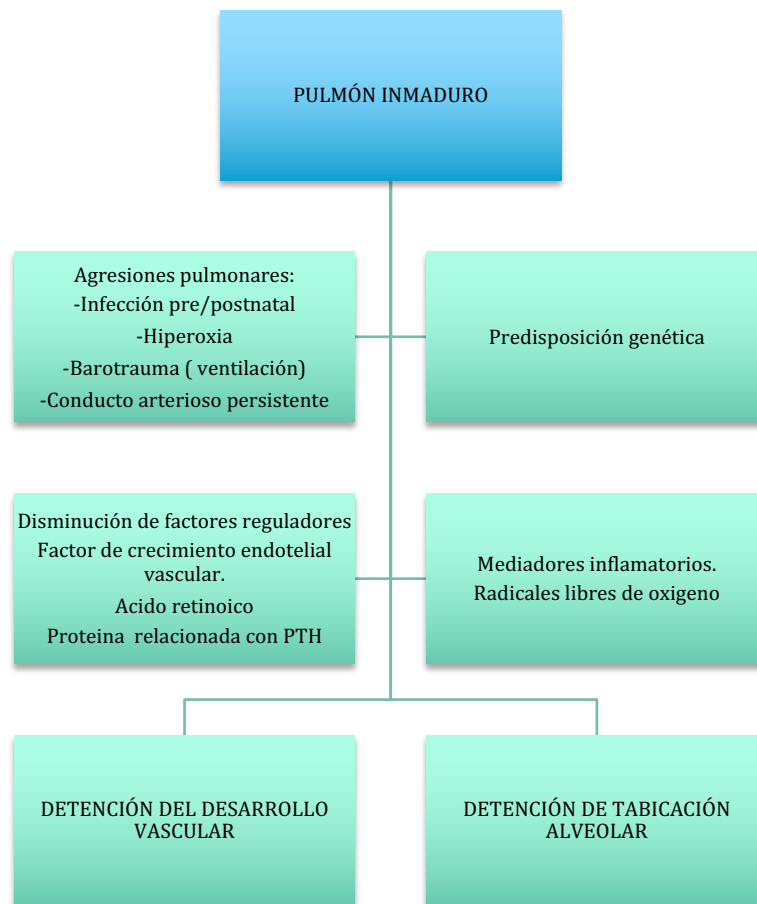


Figura 1: Descripción de la etiología y etiopatogenia de la DBP

La mejoría en las técnicas de ventilación mecánica y los cuidados en general de los niños más inmaduros, así como los avances en la nutrición parenteral, junto con el uso de surfactante exógeno, supuso que en los años ochenta ocurriera un cambio sustancial, no sólo en la mejora de la supervivencia de los pretérmino sino también en la disminución de las secuelas, entre las que se encuentra la DBP.

Relación entre Zn y DBP:

Dado que la nutrición en el pretérmino con DBP es un pilar fundamental en el tratamiento y que éste estimula el desarrollo epitelial, repara el daño tisular y protege frente a las infecciones es fácil hipotetizar sobre su papel en la prevención y tratamiento de la DBP (54). Hasta la fecha no hay estudios claros sobre esta relación.

## ENFERMEDAD OSEA METABÓLICA DE LA PREMATURIDAD:

La enfermedad ósea metabólica del pretérmino, es el nuevo nombre que recibe la clásicamente llamada osteopenia del pretérmino y tiene en cuenta aspectos bioquímicos y metabólicos que intervienen en esta patología; la fosfatasa alcalina (FA), el calcio sérico (Ca), el fósforo sérico (P), la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D (55) Aparece en el 23% de neonatos con peso menor a 1500g e incluso en el 50% de los que tienen un peso por debajo de 1000 g si no reciben fórmula materna fortificada o fórmulas adaptadas enriquecidas con Ca y P. La severidad de la enfermedad ósea metabólica del pretérmino se correlaciona con el aumento de las FA y con el descenso de los niveles de P y en algunos casos también con el descenso del Ca (56).

Para su prevención y tratamiento es importante los siguientes factores (57):

- Promover la alimentación enteral precoz
- Utilizar fórmulas enterales adecuadas para pretérmino
- Fortificar la lactancia materna
- Garantizar unos depósitos adecuados de vitamina D, suplementando a todos con 400UI al día mínimo.

No se han encontrado referencias ni publicaciones con respecto a posible relación entre los niveles de zinc y este tema.

## RELACIÓN DE LOS NIVELES DE ZINC CON EL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA E INGESTAS DE HIERRO MAYORES A 3MG/KG/DÍA

El nivel mínimo de hemoglobina postnatal se alcanza antes en el pretérmino por diversos motivos. Una de estas causas es que los neonatos pretérmino elaboran eritropoyetina con niveles de hemoglobina de 7 a 9 g/dl y los a término hacen lo propio con 10 a 11 g/dl. Ello refleja unas menores necesidades de oxígeno en los pretérmino sanos y no un defecto en la producción de eritropoyetina (58). Además la administración de hierro antes de las 10 o 14 semanas no eleva los niveles mínimos de hemoglobina ni disminuye su tasa de descenso. No obstante, este hierro se almacena para su uso posterior. Una vez alcanzado el punto mínimo, se estimula la producción de hematíes y se agotan rápidamente los depósitos de hierro, debido a que el pretérmino posee menos hierro almacenado que el a término.

Para intentar evitar la anemia de la prematuridad se siguen varias estrategias:

- Fundamental minimizar las extracciones sanguíneas
- Alimentación enteral completa adecuada.
- Los suplementos de hierro previenen la ferropenia tardía (59), por lo que se recomienda el suplemento con 2-4mg/kg/día cuando alcance la alimentación enteral completa.
- En casos seleccionados se administrará eritropoyetina humana recombinada (EPO):
  - Pretérmino <30 semanas <1250 g: inicio precoz a los 7-10 días, 250 UI/kg subcutáneo 3 dosis semanales. Mantener como mínimo 4 semanas o hasta las 34 semanas post concepcional.
  - Pretérmino entre 30-32 semanas con peso hasta 1500 g, con patología grave inicial o hemorragias: valorar individualmente.

Cuando se les administra EPO, las dosis de hierro farmacológicas suelen ser entre 4 y 8 mg/kg/día. Parece ser que altas concentraciones de hierro (relación entre hierro y zinc 20/1 molar) interfiere en la absorción enteral (60).

No se han encontrado referencias al tratamiento con EPO y el déficit de zinc, pero se podría hipotetizar que aquellos que reciben EPO llevan dosis altas de hierro, que podrían condicionar una disminución de la absorción de zinc.

#### APORTE ENTERAL DE PROTEÍNAS Y SU RELACIÓN CON NIVELES DE ZINC

Las proteínas son la mayor fuente de zinc por lo que un aumento de la ingesta proteica se debería correlacionar con un aumento de la ingesta de zinc. Cantidades altas de proteínas en la nutrición enteral aumentan la absorción de zinc (61)(62)(63)

## CRECIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO Y SU RELACIÓN CON LOS NIVELES DE ZINC

Las curvas de crecimiento son una herramienta de gran utilidad para monitorizar el crecimiento adecuado en niños (64). En los neonatos pretérmino son muchos los estudios que demuestran una asociación entre secuelas en el desarrollo neurológico y un inadecuado crecimiento postnatal (65).

Existen dos tipos de curvas de crecimiento. Las de crecimiento según valores de referencia y las de crecimiento según valores estándar (66).

### Tablas de crecimiento en pretérmino

*Curvas de crecimiento intrauterinas elaboradas a partir de datos antropométricos de neonatos pretérmino nacidos a distintas edades gestacionales:*

Teóricamente el crecimiento intrauterino es el estándar ideal de crecimiento del niño pretérmino. Existen al menos 25 estudios sobre crecimientos intrauterinos dependiendo de la edad gestacional, recogidos y resumidos por Karna et al (67). Actualmente, muchas unidades neonatales utilizan las gráficas de crecimiento de Babson y Benda, Lubchenko o Usher (68). Estas gráficas se desarrollaron en 1960 y por lo tanto no parecen ser las más adecuadas en nuestro momento actual. Después de 1990 han sido publicadas otros datos de crecimiento intrauterino (69)(70)(71)(72) que parecen más adecuadas. Fenton (68) lideró una revisión sistemática y meta-análisis a partir de los datos de Babson y Benda. Revisaron todas las publicaciones sobre el crecimiento intrauterino y postnatal utilizando las tres fuentes principales de datos (Pub Med, Cochrane library y EMBASE) desde 1980 hasta 2002. Con los datos recogidos se realizaron medias para crear una nueva grafica dividida en percentiles 3,10,50,95 y 97. A pesar de las limitaciones que presenta el meta -análisis y reconocidas por los autores, estas gráficas de Fenton parecen ser las más adecuadas para monitorizar el crecimiento del pretérmino hasta que alcance las 40 semanas de edad.

*Curvas de crecimiento intrauterinas basadas en medidas antropométricas con ecografía fetal a distintas edades gestacionales:*

Las desventajas de realizar gráficas de medidas antropométricas a partir de las mediciones ecográficas es que en muchas ocasiones hay una sobre o subestimación del peso. Ben-Haroush et al (73) valoraron la correspondencia entre el valor estimado ecográficamente y el peso real al nacer de 840 mujeres embarazadas y sus recién nacidos. Concluyeron que las medidas ecográficas diferían con las del nacimiento cuanto menor edad gestacional tenían además de otros parámetros como placenta anterior, edad materna...etc. Otros autores como Colman et al (74), publicaron que una de cada cuatro mujeres la estimación de peso al nacer según ecografía variaba un 10%. En vista de todas estas limitaciones, los obstetras valoran más el flujo Doppler de la arteria umbilical para determinar el adecuado crecimiento que los valores estimados ecográficos.

Las curvas de peso fetales realizadas a partir de mediciones ecográficas no son adecuadas para utilizar como valores de referencia ideales en el crecimiento postnatal del neonato pretérmino.

*Anotación sobre el uso de curvas de crecimiento intrauterino como ideal de crecimiento postérmino:*

Aunque actualmente este tipo de curvas son las recomendadas y parecen ser los parámetros ideales de crecimiento, para conseguir esto hay que garantizar la seguridad del paciente. Intentos agresivos de alimentaciones forzadas enterales como parenterales puede conllevar a daños colaterales en el pretérmino. Por ejemplo, rápidos incrementos de nutrición enteral se han asociado a enterocolitis necrotizante (75). En los pretérmino de muy bajo peso, la aportación de fluidos altos con escasa pérdida ponderal en los primeros 10 días se ha asociado a un aumento de displasia broncopulmonar (76). Además es bien conocido los efectos secundarios a largo plazo de un crecimiento rápido en pretérminos menores de 32 o también en aquellos pequeños para la edad gestacional (77).

*Publicaciones que hacen referencia a la relación entre crecimiento y zinc:*

Parece claro que los recién nacidos muy pretérmino, tienen los depósitos de zinc disminuidos además de altos requerimientos por lo que están en riesgo de padecer déficit de zinc como demostró Ram Kumar et al (78). En el estudio de Itabashi (42), se encontró que aquellos pretérmino con mayor ganancia de peso, al contrario de lo que se podía esperar, presentaban Zn más bajo. Esto puede ser debido al aumento de síntesis proteica y de actividad enzimática (en la que se emplearía Zn) que interviene en estos niños en su rápido crecimiento. Pero por otra parte este déficit de zinc puede limitar el futuro crecimiento del pretérmino. Por este motivo se recomienda en las distintas sociedades neonatales norteamericanas y europeas, pensar en este déficit si el crecimiento no es correcto a pesar del aporte adecuado de nutrientes. Los beneficios del aporte de Zn en el crecimiento del pretérmino son reportados en numerosos estudios.

Friel et al (79) aleatorizaron a 52 pretérminos de muy bajo peso de forma que a unos suplementaron con una fórmula enriquecida con zinc a 2,2 mg/kg frente a otros que se alimentaron con una fórmula estándar sin añadir zinc. Fueron seguidos durante un tiempo de 12 meses. El grupo suplementado mejoró su velocidad de crecimiento. Resultados parecidos obtuvo Gómez et al (80) durante un seguimiento a 6 meses. Loui et al (81) estudiaron el beneficio de añadir el doble de zinc al fortificante de la leche materna, obteniendo mayores ganancias de peso en este grupo suplementado con zinc.

Recientemente se ha publicado un estudio Shaikhkhalil (82) de suplementación con zinc a dosis bajas 1,7 mg/kg/día en 55 pretérminos diagnosticados de DBP y que presentaban crecimiento inadecuado, definido como un aumento de peso menor a 16g/kg/día, obteniendo estadísticamente significativo una mejor ganancia ponderal (19,9g/kg/día vs 10,9g/kg/día) y de longitud (1,1cm/sem vs 0,7cm/sem). (ver tabla 12)



Tabla 12: Tabla comparativa de los estudios sobre crecimiento del pretérmino con suplemento de zinc.

	Friel et al 1993	Gómez et al 2003	Loui et al 2004	Shaikhkhalil 2014
<b>Número de pacientes pretérmino en el estudio</b>	52 Aleatorizan dos grupos	36 Aleatorizan dos grupos	62 Pret 1000-1500g Aleatorizan dos grupos	55 Pret con DBP y crecimiento en peso inadecuado
<b>Suplemento de Zn</b>	2,2mg/kg/d Zn vs no suplementar	Desde las 36 semanas posconcepcional Fórmula de inicio con Zn 1mg/dl vs 0,5mg/dl	Añaden el doble de Zn al fortificante materno vs no añadir.	Suplementan con Zn 1,7mg/Kg/d
<b>Tiempo de seguimiento</b>	12 meses	6 meses	6 semanas	
<b>Resultados</b>	Mejor Velocidad de crecimiento en el suplementado	En el grupo suplementado mayores niveles de Zn y mejor crecimiento lineal (1,32 vs 0,38)	El grupo suplementado presenta menos déficit de Zn(>49mg/dl) 7% vs 12% y mayor ganancia de peso	Mayor ganancia ponderal (comparando con la previa (19,9g/kg/día vs 10,9g/kg/día) Mayor crecimiento en longitud (1,1cm/sem vs 0,7cm/sem)

## RELACIÓN DE LOS NIVELES DE ZINC Y OTRAS VARIABLES ANALÍTICAS COMO LAS FOSFATASAS ALCALINAS Y LA ALBÚMINA

### Zinc y fosfatasas alcalinas:

Las fosfatasas alcalinas (FA) son metaloenzimas zinc-dependientes por lo que un déficit de este elemento presumiblemente disminuye las fosfatasas alcalinas. En un estudio sobre el balance de zinc en muy pretérminos, Loiu et al (83) encontraron que había una relación positiva entre los niveles de fosfatasa alcalinas y la retención, absorción de zinc y el crecimiento lineal. Por otra parte, Diaz-Gomez (80) encontró que los niveles de fosfatasa alcalinas eran significativamente mayores a los 3 meses de edad corregida en aquellos pretérmino que habían sido suplementados con zinc. Por otra parte, Obladen et al (84), estudiaron los niveles de zinc en un grupo de pretérminos, aunque los niveles de zinc de la mitad fueron bajos, no encontraron relación con los niveles de fosfatasas alcalinas. En dos revisiones sobre el zinc (85)(86), los niveles de FA no se correlacionaron con los niveles de zinc ni antes ni después de la suplementación. Tampoco encontraron aumento de fosfatasas alcalinas, en el estudio de Shaikhalil (87) tras la suplementación con zinc a un grupo de pretérminos con DBP y mala ganancia ponderal.

### Zinc y albúmina:

Los niveles séricos de zinc se piensan que se correlacionan con los niveles de albúmina (88) . En el estudio de Itabashi (42) también encontraron relación directa entre niveles de albúmina y zinc. Estos investigadores postulan que al tener niveles de zinc bajos se sintetizan en general menos proteínas, entre ellas la albúmina.

## 1.9-MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS AL DÉFICIT DE ZINC EN PRETÉRMINOS

### DEFICIENCIAS DE ZINC DE ORIGEN GENÉTICO

#### Acrodermatitis enteropática (AE):

La AE es el prototipo de las variantes más graves de déficit de zinc. Antes de que se conociera su etiología y tratamiento, se trataba de una enfermedad grave, progresiva y muchas veces mortal. Es un trastorno genético autosómico recesivo poco frecuente, que se conoce ahora como derivado de un bloqueo parcial en la absorción intestinal de zinc consecuencia de las mutaciones en el gen SLC39A4, también conocido como gen ZIP4. Este gen codifica la hZip4, una proteína transmembrana rica en histidina, miembro de la familia ZIP de transportadores de iones metálicos, que participa en la captación de zinc (45). La triada clásica de la enfermedad es: alopecia, diarrea y dermatitis peri-orificial. Las lesiones cutáneas son inicialmente erosivas o vesiculopustulosas. Todas las manifestaciones clínicas se atribuyen al déficit de zinc y suelen tener niveles muy bajos, por debajo de 30 mcg/dl. También se han descrito mutaciones nuevas y se menciona que no se puede relacionar un fenotipo-genotipo con facilidad ya que la base molecular de la enfermedad es compleja (89). El tratamiento de esta enfermedad genética sería la suplementación de zinc a dosis altas de por vida, aunque hay expresiones genéticas que muestran una clínica más leve con déficits más leves en torno a 50 mcg/dl (50).

#### DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE ZINC DE ORIGEN LACTÓGENO:

Constituye lo que se llama “deficiencia transitoria neonatal de déficit de zinc” y existen numerosas publicaciones sobre déficits sintomáticos severos de niños lactados al pecho, cuyas madres presentan niveles de zinc en leche materna muy bajos, con niveles en sangre de zinc maternos normales. La clínica es similar a la de la acrodermatitis enteropática, pero con la diferencia que ésta es transitoria y no requiere medicación con zinc de forma permanente. Esta situación se puede atribuir a la incapacidad de la glándula mamaria de la madre para secretar cantidades normales de zinc (90). Los casos publicados se presentan frecuentemente en recién nacidos pretérmino (91). La mutación o mutaciones específicas de los transportadores de zinc que se ubican en la glándula mamaria; por ejemplo, del gen SLC30A2(ZnT-2), que pueden explicar este fenómeno, constituye un área de investigación actual (92)(93).

## DEFICIENCIAS DE ZINC NO GENÉTICAS

La deficiencia de Zn está bien documentada en neonatos pretérmino y con bajo peso al nacer hospitalizados si no se les administra zinc complementario con la nutrición parenteral. Los signos de la deficiencia incluyen trastornos del crecimiento, dermatitis característica similar a la de la acrodermatitis enteropática, y concentraciones bajas moderadas de zinc en plasma o suero (94)(95)(37)(96). La clínica en pretérminos ha sido descrita incluso con déficits leves como el caso publicado en 2016 de un pretérmino con dermatitis perianal y niveles de 65mcg/dl que tras suplementación con zinc a 3mg/kg remitió la clínica (97).

### **1.10- EXCESO DE ZINC Y TOXICIDAD**

El Zn es un metal que está considerado generalmente como no tóxico. De todas formas, un exceso con dosis superiores a 20 mg/kg/día puede interferir en la absorción de otros metales como el cobre (98)(99). Aunque el aporte excesivo de éste puede interaccionar disminuyendo los niveles de cobre, a la hora de la práctica clínica no suele ser importante. Por ejemplo, suplementaciones con Zn 10mg al día durante 4 meses en lactantes no demostraron disminución de cobre (100). Otro ensayo reciente realizado en adolescentes a los que se les administró durante 4 meses 10 y 5 mg de Zn, además del zinc que consumían a través de una dieta rica en Zn que rebasaba los límites altos de recomendación de ingesta de este metal, no observaron efectos adversos ni disminución de los niveles de cobre (101).

## **2.-JUSTIFICACIÓN**

Los recién nacidos pretérmino, por sus particularidades clínicas, muchos de ellos precisan de una alimentación específica y en algunos casos nutrición parenteral acorde a su peso y edad gestacional y en muchos casos suplementos vitamínicos y hierro. La alimentación enteral se realiza con lactancia materna fortificada o fórmulas especiales para pretérmino. Tanto los fortificantes como las fórmulas de pretérmino tienen características nutricionales distintas, con aumento de cantidades de oligoelementos como son el hierro y el zinc. Durante el seguimiento de niños con fallo de medro en la consulta de Nutrición Infantil en los que se detectó déficit de zinc, se observó que la mayor parte de estos casos tenían antecedentes de prematuridad, además de presentar niveles de zinc extremadamente bajos. A partir de esta observación, se planteó la duda de si estos niños con antecedentes de prematuridad arrastraban déficits de zinc desde el nacimiento y podría ser uno de los motivos del fallo de medro. Los polivitamínicos que se administran de forma rutinaria a pretérminos en la Unidad de Neonatología del Hospital en el que se realizó el estudio, no contienen zinc en su composición. Tampoco se comercializan en España polivitamínicos en jarabe o gotas pensados para pretérminos que lleven zinc. Además, la suplementación de Zn, salvo en las parenterales, no es una recomendación que se realiza de forma uniforme en las unidades neonatales de los hospitales españoles. Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre este tema, resultando pocos estudios publicados sobre niveles de zinc en pretérminos y ninguno realizado en hospitales españoles. A partir de aquí se planteó este estudio y revisión con el fin de estudiar qué niveles de zinc tienen nuestros pretérminos cuando alcanzan la edad a término y analizar las distintas variables que pueden influir en este estado carencial.

### **3.-HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

Los recién nacidos pretérmino de la población estudiada tiene un riesgo mayor de presentar hipozinquemia, estimando encontrar una prevalencia mayor del 70% en nuestra población, asumiendo como déficit valores inferiores a 44,4 mcgr/dl.

### **4.-OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

-Objetivo Principal

Determinar el porcentaje de pretérminos de nuestra unidad que tienen déficit de Zn y analizar los niveles medios de este metal en esta población a estudio.

-Objetivos secundarios

Determinar factores clínicos y evolutivos que pueden influir en los niveles bajos de zinc como:

-El peso al nacimiento y ser pequeño para la edad gestacional.

-Las semanas de gestación.

-Presentar infecciones hospitalarias, osteopenia del prematuro durante el ingreso o displasia broncopulmonar.

-Haber llevado tratamiento con EPO y ferrotterapia con dosis mayores o iguales a 4 mg/kg/día.

-Alimentación con aporte bajo enteral de proteínas.

- Presentar una ganancia de peso alta durante el ingreso y un crecimiento en longitud bajo.

## **5.- SUJETOS Y METODOLOGÍA**

### **5.1- DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional prospectivo descriptivo y analítico.

### **5.2- LUGAR DONDE SE REALIZA EL ESTUDIO**

Se realiza en el Hospital General Universitario de Elche, en la Unidad de Neonatología y en las consultas de neonatología y digestivo infantil.

El hospital de Elche está ubicado en una parcela de una superficie de 28.063m<sup>2</sup> con un edificio principal en el que se sitúan las plantas de hospitalización (8 plantas), quirófanos, paritorios y servicios centrales. En la actualidad tiene 413 camas, de las cuales 8 están asignadas a lactantes, 6 a escolares, 18 a neonatos y 9 a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). El departamento Elx-Hospital General da una cobertura de 26.817 personas (<15 años). Presenta una media de partos al año alrededor de 1400 y es hospital de referencia de cuidados intensivos neonatales del área sur por lo que es hospital de referencia de Hospitales como el Vinalopó, Torrevieja y Orihuela.

### **5.3- SUJETOS DEL ESTUDIO**

Se incluyeron en el estudio todos aquellos recién nacidos pretérminos con una edad gestacional inferior a 35 semanas, nacidos entre la semana 24 y 34 de edad gestacional.

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
- No haber firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.

## 5.4- ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos seguidos están de acuerdo con las normas éticas de "la Declaración de Helsinki" y han sido revisados y aprobados por el Comité Científico y Ético del Hospital General Universitario de Elche con fecha del 25 de abril del 2016. (ANEXO)

A los padres /tutores de los recién nacidos se les pasó información sobre el estudio y el consentimiento informado que firmaban dando su aprobación a ser partícipes en el estudio. (ANEXO)

## 5.5.-VARIABLES A ESTUDIO

### SOMATOMÉTRICOS AL NACIMIENTO Y DEMOGRÁFICOS

- Peso al nacimiento, medido en gramos.
- Z-score de peso al nacimiento según tablas Fenton, medido en valor numérico.
- Longitud al nacimiento, medido en centímetros.
- Z-score de longitud al nacimiento según tablas Fenton, medido en valor numérico
- Perímetro cefálico al nacimiento, medido en centímetros.
- Z-score de perímetro cefálico al nacimiento según tablas Fenton, medido en valor numérico.
- Semanas de gestación medido en semanas completas desde fecha de última regla.
- Pequeño para la edad gestacional (si/no), según las tablas Fenton, considerando PEG cuando el valor z de peso y/o longitud sea inferior o igual a -1,7.
- Ser menor de 32 semanas de edad gestacional.

### APORTES NUTRICIONALES

- Días que recibió nutrición parenteral tanto por vía central como periférica. La medición será en números enteros.
- Tipo de alimentación enteral principal (>50%) durante el ingreso: lactancia materna, lactancia materna fortificada, fórmula pretérmino, fórmula de inicio o fórmula especial. Son consideradas fórmulas especiales las que contienen proteínas hidrolizadas, las que no



llevan lactosa, las anti-regurgitación..., ya que el contenido de zinc por cada 100ml de fórmula es similar y se encuentra alrededor de 0,5-0,6 mg/dl.

A cada tipo de alimentación se le otorgará un valor numérico:

0	LMF (leche materna fortificada)
1	LM (leche materna)
2	Fórmula pretérmino
3	Fórmula de inicio o fórmula especial (hidrolizada, sin lactosa, anti regurgitación)

- Aporte total de hierro según recuento dietético de los tres días previos, teniendo en cuenta el aporte medicamentoso de hierro y el aporte con la fórmula o leche recibida. Unidad de medida: mg/kg/día

- Aporte enteral de hierro mayor o igual de 4 mg/kg/día clasificados en dos grupos, según sea mayor o igual a 4mg/kg/día o menor a 4mg/kg/día.

0	Aporte de hierro a dosis menores a 4mg/kg/día
1	Aporte de hierro a dosis mayores/iguales a 4mg/kg/día

- Aporte enteral de proteínas, mediante recuento dietético de la media de los tres días previos al análisis de zinc. En el recuento se valora toda ingesta de proteínas ya sea de origen de leche materna, fórmulas o el uso de fortificantes: g/kg/día.

- Aporte de proteínas según el punto anterior, clasificados en dos grupos, según sea mayor o igual de 4g/kg/día o menor de 4g/kg/día

0	Aporte de proteínas menores a 4g/kg/día
1	Aporte de proteínas mayores o iguales a 4g/kg/día

## EVOLUCIÓN NUTRICIONAL

- Gramos / día de peso ganados hasta el momento de la muestra para la determinación del zinc (que será cuando alcance la edad a término): se realizará con la diferencia del peso en el momento de la extracción de la analítica menos el peso al nacimiento, dividido entre los días de vida en el momento de la extracción. Medición en gramos.

-Peso al alta

-Z-score de peso al alta

-Longitud al alta

-Z-score longitud al alta

-Perímetro cefálico al alta.

-Z-score perímetro cefálico al alta.

-Diferencia en los percentiles de pesos desde el nacimiento hasta el momento del alta: se calcula realizando la resta de z-score de pesos

-Cm/semana de longitud ganados hasta el alta: se calculará realizando la diferencia entre la longitud en centímetros en el momento de la extracción y la longitud al nacimiento, dividido en el número de semanas completas.

-Cm/semana de perímetro cefálico ganados hasta el alta: se calculará realizando la diferencia entre el perímetro cefálico en el momento de la extracción menos el del nacimiento, dividido entre el número de semanas completas.

## INCIDENCIAS CLÍNICAS

- Infecciones (medición dicotómica: si /no): Haber sufrido una infección connatal o nosocomial definido por hemocultivo positivo y/o clínica de sepsis y/o alteración de los parámetros infecciosos, que haya precisado antibioticoterapia parenteral un mínimo de 7 días, con diagnóstico final en el informe de alta de sepsis.

-Diagnóstico de displasia pulmonar (si/no): Considerando aquellos que cumplan estos criterios ( tabla 13) (102).

Tabla 13: clasificación de la gravedad de DBP según criterios clínicos.

<b>Grado/Gravedad</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>1/ leve</b>	Necesidad de oxígeno(O <sub>2</sub> ) suplementario durante $\geq 28$ días, pero respirando aire ambiente a las 36 semanas de edad corregida o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas. O a los 56 días de vida o al alta, o lo que ocurra antes en los mayores de 32 semanas
<b>2/moderada</b>	Necesidad de O <sub>2</sub> suplementario durante $\geq 28$ días y Fracción inspirada de oxígeno (FIO <sub>2</sub> ) $< 0,3$ a las 36 semanas de edad corregida o al alta, lo que ocurra antes, en los menores de 32 semanas. O a los 56 días de vida o al alta, o lo que ocurra antes en los mayores de 32 semanas
<b>3/grave</b>	Necesidad de O <sub>2</sub> durante $\geq 28$ días y FIO <sub>2</sub> $> 0,3$ y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad corregida o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas. O a los 56 días de vida o al alta, o lo que ocurra antes en los mayores de 32 semanas

-Diagnóstico de osteopenia del prematuro durante el ingreso. (si/no): Se considera enfermedad ósea metabólica todos aquellos pretérminos que hayan tenido niveles de fosfatasas alcalinas superiores a 600 o superiores a 500 con niveles de fósforo bajos (inferiores a 4mg/dl). Estos criterios están basados en criterios clínicos de los neonatólogos de la unidad donde se realiza el estudio.

-Tratamiento con EPO. (si/no)

Considerando anemia de la prematuridad aquellos pretérmino que por sus circunstancias clínicas y analíticas se hayan tratado con eritropoyetina humana recombinada (EPO) según criterio del neonatólogo/a responsable del paciente.

## 5.6- RECOGIDA DE VARIABLES: INFORMACIÓN TÉCNICA

En la unidad de neonatología donde se realizó el estudio hubo 110 ingresos de neonatos pretérmino menores de 35 semanas durante el periodo en el que se realizó el estudio que fue del 1 de octubre del 2016 al 31 de octubre del 2017. Durante el ingreso se informó del estudio y el consentimiento para participar en él. Se realizó una analítica de sangre para determinar niveles de zinc a las 37-41 semanas de edad corregida (se hizo dependiendo del momento del alta para hacerla coincidir con la realizada rutinariamente), y en los casos en los que el alta sea antes de la semana 37 se citó el paciente en consultas de Neonatología o Digestivo Infantil. Se recogieron datos analíticos de albumina, fosfatasas alcalinas y vitamina d. La recogida de las otras variables se realizó desde las historias clínicas.

**MEDIDA DE PESO.** El peso se realiza a las 8:00 en ayunas y sin ropa con balanza de peso digital SOEHNLE modelo 8310.01(Leifheitstrasse 1, 56377 Nassau, Alemania, capacidad de peso máximo 20k, peso mínimo 20 g, precisión 10g)

**RECOGIDA DE LONGITUD:** realizada con tallímetro para bebés Seca 210 (Seca gmbh.co. Hammer Sleidam 9-25, 22089 Hamburgo, Alemania) Hab.

**RECOGIDA DE PERÍMETRO CEFÁLICO:** Medido con cinta métrica numerada e inextensible en cm.

**Z-SCORE** entendido como el número de desviaciones estándar que un dato es superior o inferior a la media para la EG y el sexo. Es una cantidad adimensional que se obtiene restando a un dato determinado la media de la población y luego dividiendo la diferencia por la desviación estándar de dicha población. El z-score es valorado como valor absoluto. Se han utilizado las gráficas de Fenton 2013 y calculado el z-score mediante un programa accesible a través de [www.ucalgary.ca/fenton/2013chart](http://www.ucalgary.ca/fenton/2013chart)

## OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS VALORES DE ZINC:

Las muestras de sangre se obtuvieron por la mañana en ayunas de 3 horas. El tubo para la muestra es un tubo especial para metales BD Vacutainer, Trace Element Serum, Ref 368380 (BD, Becton Drive, Franklin Lakes, USA), se extrajo una cantidad mínima de sangre de 0,5ml. La muestra se analiza en el día Zinc BROMO\_PAPS lote 15375, BioSystems S.A. Costa Brava, 30.08030 Barcelona (España). Se midió el zinc en plasma heparinizado y no suero, para evitar las contaminaciones derivadas de los eritrocitos, plaquetas y leucocitos durante la coagulación y centrifugación.

A un grupo de 20 recién nacidos a término sanos, se les realizó medición de niveles de zinc en plasma coincidiendo con la extracción de sangre para pruebas metabólicas neonatales con el objetivo de control de calidad de medida de este metal.

## OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE PARA ANÁLISIS DE OTRAS VARIABLES:

Las fosfatasa alcalinas y albúmina, la muestra de sangre se realizó por la mañana en ayunas de 3 horas. El tubo de recogida de la muestra es BD Vacutainer SST II Advance Ref 367957 (BD-belliver Industrial Estate, Belliver Way, Roborough, Plymouth PL6 7BP United Kingdom)

## 5.7- TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral necesario calculado con EPIDAT (sobre una población de 110 pretérminos estimando una prevalencia de déficit de zinc del 70%), para una precisión del 5% y un intervalo de confianza del 95% fue de 83 pacientes. (figura 2)

Tamaño de la población: 110

Proporción esperada: 70,000%

Nivel de confianza: 95,0%

Efecto de diseño: 1,0

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
1,000	109
2,000	105
3,000	98
4,000	91
5,000	83
6,000	74
7,000	66
8,000	59
9,000	53
10,000	47

Figura 2: Cálculo de la muestra necesaria para el estudio mediante el paquete estadístico de EPIDAT.

## **5.8- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se ha utilizado el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22, para realizar el estudio descriptivo y analítico. Se ha comprobado la normalidad de las variables continuas mediante la prueba Kolgorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors. Para la descripción de la muestra se utiliza los porcentajes para variables cualitativas mientras que para las cuantitativas, en caso de tener distribución normal se realizan por medio de medias ( DS) y las de distribución no normal con medianas (IQ25;75). Se ha aplicado la U de Mann Whitney para comparar la concentración de zinc (distribución no normal) con variables dicotómicas como sexo, PEG, nacer antes de las 32 semanas, haber tenido infecciones, displasia broncopulmonar, osteopenia, anemia de la prematuridad y haber recibido más o igual a 4mg/k de hierro enteral y la ingesta alta de proteínas. La comparación de los niveles de zinc con las variables continuas se ha realizado con la correlación de Spearman. Se ha aplicado el test de Kuswall-Wallis para el análisis de la relación de concentración de zinc y tipo de alimentación. En el estudio del diagnóstico de déficit de zinc con las distintas variables se ha utilizado en aquellas con distribución normal como son los días de nutrición parenteral, la ingesta de hierro o lo ingesta de proteínas la T de student, y en las que no tenían distribución normal la U de Mann Whitney. En la relación de déficit de zinc con las variables dicotómicas se ha aplicado la Chi-cuadrado. Por último se ha realizado un análisis multivariante para ello hemos hecho una transformación de la variable concentración en suero de zinc en raíz cuadrada para que tuviera una distribución que pudiera considerarse normal

## **6.- RESULTADOS**

### **6.1- POBLACIÓN ESTUDIADA**

Durante el periodo de recogida de datos ingresaron en la sala de neonatología y/o unidad de cuidados intensivos 110 pretérminos que cumplían los criterios de inclusión del estudio. A todos se les ofreció participar, finalmente aceptaron y firmaron el consentimiento informado 92 padres o tutores legales de dichos pacientes. De los 92 que firmaron hubo 9 pérdidas, 2 porque se remitieron a sus hospitales de origen antes de cumplir las semanas a término en el momento que se hacia la determinación de zinc y 7 pacientes la determinación de zinc no fue válida por hemólisis de la muestra y no se volvió a repetir la determinación. Teniendo en cuenta estas pérdidas al final se consiguió los 83 pacientes que era el número muestral que se había calculado con EPIDAT.



## 6.2- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA:

### VARIABLES DEMOGRÁFICOS Y SOMATOMÉTRICOS AL NACIMIENTO:

#### Sexo

Del total de 83 pacientes, 44 (53%) corresponden a mujeres y 39 (47%) a varones.

#### Semanas de gestación:

La mediana de semanas de gestación de la muestra estudiada es de 31 semanas con IQ (29,33) (figura 3)

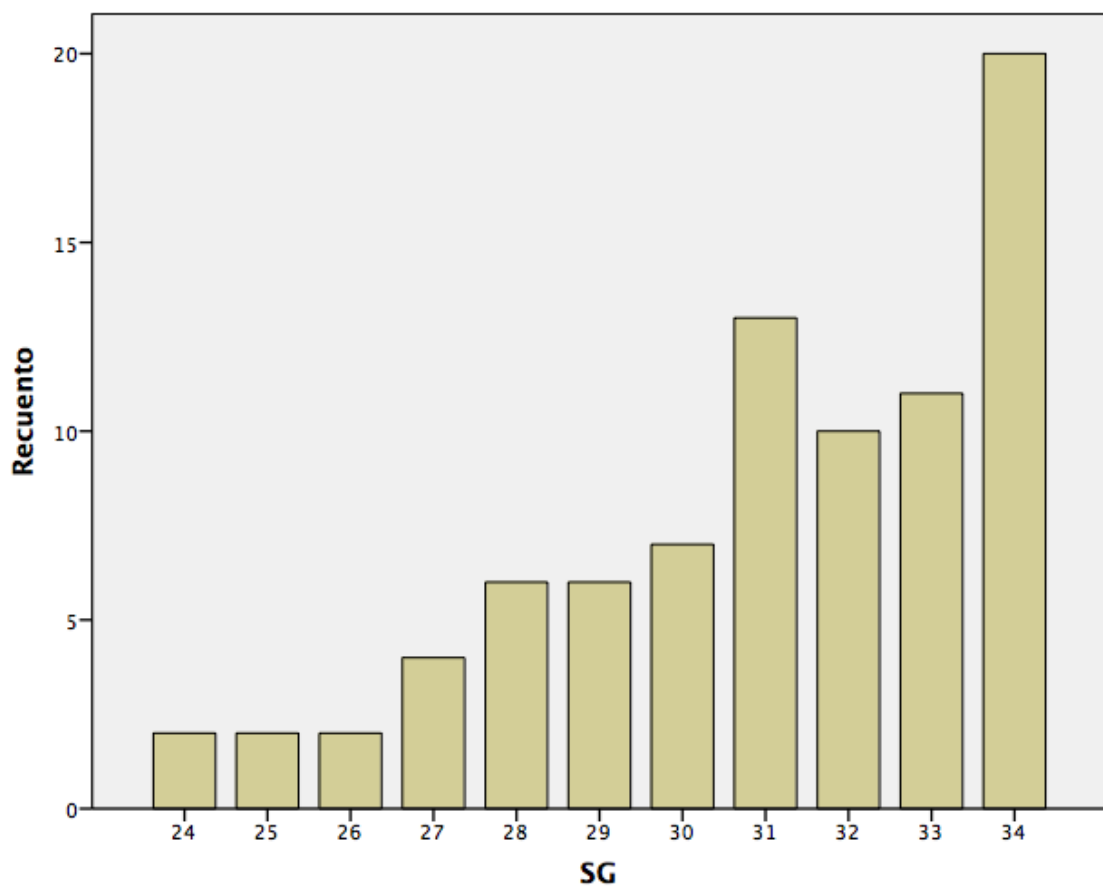


Figura 3: Distribución por semanas de gestación completas de la muestra estudiada.

Las variables neonatales al nacimiento y demográficas están expresadas en las siguientes tablas 14 y 15. La primera para comprobar la normalidad de la variable y la segunda la descriptiva de las variables estudiadas.

Tabla. 14: Prueba de normalidad en las variables somatométricas al nacimiento y de las semanas de gestación.

<b>Variables</b>	<b>p</b>	<b>Interpretación</b>
<b>Semanas de gestación</b>	<0,001	No normal
<b>Peso al nacimiento</b>	0,20	Normal
<b>Z-score peso al nacimiento</b>	0,04	No normal
<b>Longitud al nacimiento</b>	0,01	No normal
<b>Z-score longitud al nacimiento</b>	0,2	Normal
<b>Perímetro cefálico</b>	0,02	No normal
<b>Z-score perímetro cefálico</b>	0,01	No normal

Tabla 15: Representación de las variables somatométricas al nacimiento y semanas de gestación con sus medias (DS) si tienen distribución normal y mediana (IQ25; IQ75) si siguen distribución no normal

<b>Variables</b>	<b>Media(DS)</b>	<b>Mediana (IQ25;IQ75)</b>
<b>Semanas de gestación(sem)</b>		31 (29;33)
<b>Peso al nacimiento(g)</b>	1523 (535,43)	
<b>Z-score peso al nacimiento</b>		0,9 (-0,9;-0,5)
<b>Longitud al nacimiento(cm)</b>		41 (43;36,5)
<b>Z-score longitud al nacimiento</b>	-0,03 (1,28)	
<b>Perímetro cefálico(cm)</b>		29 (27;31)
<b>Z-score perímetro cefálico</b>		0,2 (-0,5;0,9)

#### VARIABLES DE INCIDENCIAS CLÍNICAS:

Las variables de incidencias clínicas están expresadas en la tabla 16.

Tabla 16: Distribución en porcentajes y números totales de las variables sobre incidencias clínicas de la población estudiada.

<b>Variable</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>n</b>
<b>EPO</b>	36,1%	30
<b>Infecciones</b>	26,5%	22
<b>DBP</b>	19%	16
<b>Enfermedad ósea del pretérmino</b>	7,2%	6

## VARIABLES NUTRICIONALES:

Las variables nutricionales que son continuas están expresadas el estudio de normalidad en la tabla 17 y en la tabla 18 la descriptiva.

Tabla 17: Prueba de normalidad aplicada a las variables nutricionales

	p	Interpretación
<b>Días de Nutrición Parenteral</b>	<0,001	No normal
<b>Hierro mg/kg/d</b>	0,20	Normal
<b>Prot g/kg/d</b>	0,20	Normal
<b>Ingesta de Zn</b>	0,00	No normal

Tabla 18: Representación de las variables nutricionales estudiadas con media (DS) o mediana (IQ25; IQ75) según su distribución normal o no.

Variable	Media (DS)	Mediana (IQ25;IQ75)
<b>Días NP (días)</b>		4 (0;9)
<b>Ingesta de hierro(mg/kg/día)</b>	4,43 (2,21)	
<b>Ingesta de proteínas(g/kg/día)</b>	3,35 (0,89)	
<b>Ingesta de Zn (mg/kg/día)</b>		1,3 (0,91;1,52)

### Ingesta de hierro $\geq 4$ mg/kg/d:

Los pacientes de la muestra que habían recibido dosis de hierro altas, superiores o iguales a 4mg/kg/día fueron 40 (48,2%) frente a 43 (51,8%) que las dosis administradas estaban por debajo de esos niveles

#### Ingesta de proteínas $\geq 4\text{g/kg/d}$ :

Del total de 83 pretérminos estudiados, la ingesta de proteínas por encima o igual a  $4\text{g/kg/día}$  se observó en 19 (22,9%), siendo en los restantes 64 (77,1%) ingestas de proteínas inferiores a ese valor.

#### Tipo de alimentación:

El tipo de alimentación que recibieron los pacientes integrantes de la muestra fue la más frecuente la fórmula pretérmino con un 39,8%, seguido muy de cerca la lactancia materna ya fuera sin fortificar o fortificada, llegando al 38,6%. En la tabla 19 están representados todos los tipos de alimentación que llevaron los sujetos del estudio.

Tabla 19: Tipo de alimentación de los sujetos a estudio representado en porcentajes y números absolutos

	N	PORCENTAJE
<b>Total</b>	83	100%
<b>Lactancia materna fortificada</b>	17	20,5%
<b>Lactancia materna</b>	15	18,1%
<b>Fórmula pretérmino</b>	33	39,8%
<b>Fórmula de inicio, sin lactosa, hidrolizada o anti-regurgitación</b>	18	21,7%

Ingesta de zinc:

La cantidad de ingesta de zinc de los pretérminos estudiados siguen una distribución no normal con mediana (IQ) 1,3mg/kg/día (0,91-1,52), tal y como está representado en la figura 4.

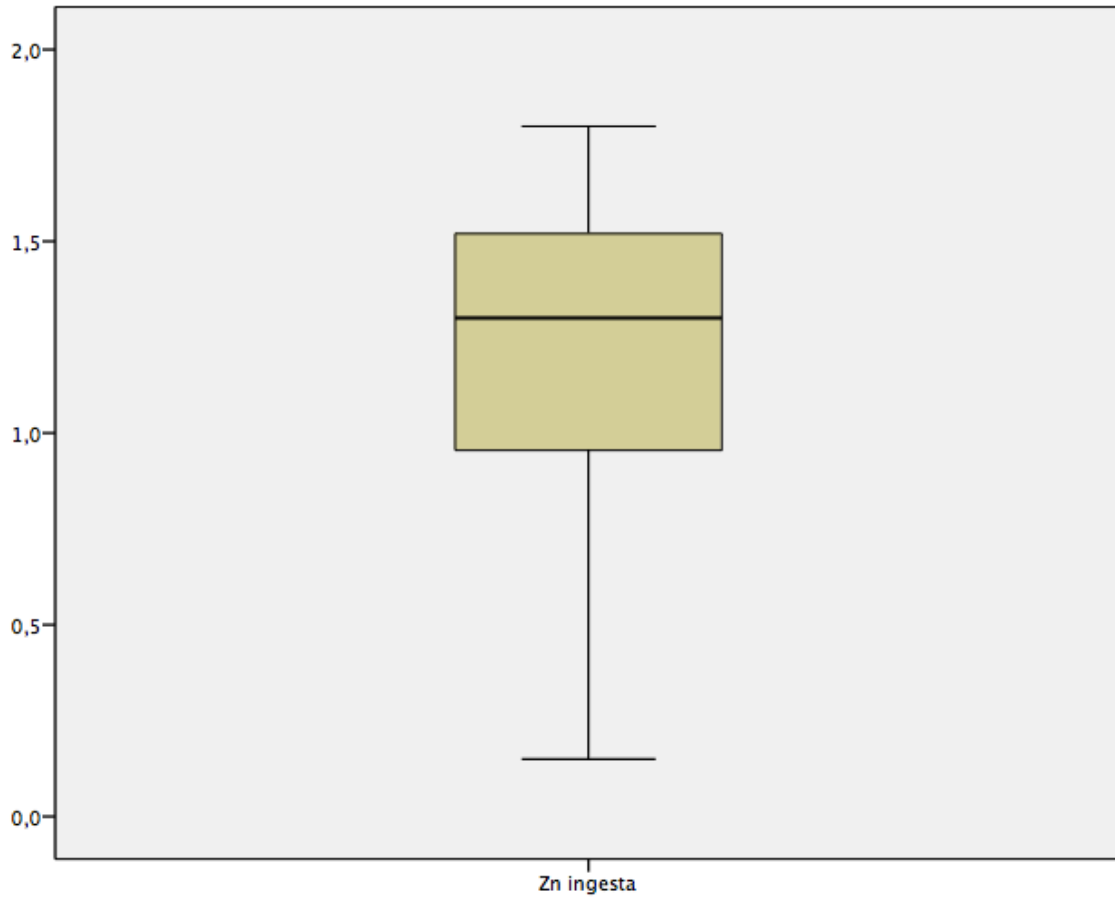


Figura 4: Representación en gráfica de cajas de la ingesta de zinc de la muestra.

## VARIABLES DE EVOLUCIÓN NUTRICIONAL:

En la tabla 20 se representa el estudio de normalidad de las variables de evolución nutricional y en la tabla 21 la descriptiva de las mismas.

Tabla 20: Prueba de normalidad en las variables de evolución nutricional

<b>Variables</b>	<b>p</b>	<b>Interpretación</b>
<b>G/día ganados</b>	0,06	Normal
<b>Z peso diferencial</b>	0,08	Normal
<b>Peso al alta</b>	0,00	No normal
<b>Z-peso al alta</b>	0,20	Normal
<b>Longitud al alta</b>	0,02	No normal
<b>Z-longitud al alta</b>	0,06	Normal
<b>Cm/sem longitud</b>	0,03	No normal
<b>Perímetro cefálico alta</b>	<0,001	No normal
<b>Z-perímetro cefálico alta</b>	0,20	Normal
<b>Cm/sem PC</b>	<0,001	No normal

PC : perímetro cefálico

Tabla 21: Representación de las variables de evolución nutricional estudiadas con media (DS) o mediana (IQ25; IQ75) según su distribución normal o no.

Variable(unidades)	Media (DS)	Mediana (IQ25;IQ75)
<b>G/día peso ganados(g)</b>	19,61 (7,17)	
<b>ZPa- ZPn</b>	-1,03 (0,7)	
<b>Peso al alta (g)</b>		2360 (2070;2680)
<b>ZPa</b>	1,22 (1,18)	
<b>Longitud al alta(cm)</b>		46(44;48)
<b>Z-Longitud alta</b>	-0,89 ( 1,44)	
<b>Cm/sem ganados al alta(cm/sem)</b>		1 (0,6;1,2)
<b>PC al alta (cm)</b>		32 (31;33)
<b>Z-PC alta</b>	-0,52 (1,13).	
<b>Cm/sem PC ganados al alta(cm)</b>		0,6 (0,5;0,87)

ZPa: z-score de peso al alta

ZPn: z-score de peso al nacimiento

PC: perímetro cefálico



## VARIABLES ANALÍTICAS:

Lo mismo con respecto a las variables analíticas, en la tabla 22 el estudio de normalidad y en la tabla 23 la descripción de las variables analíticas continuas.

Tabla 22: Representación de normalidad de las variables analíticas.

Variable	p	Interpretación
<b>Albúmina</b>	0,17	Normal
<b>Fosfatasas alcalinas</b>	<0,001	No normal
<b>Vitamina D</b>	0,054	Normal
<b>ZINC</b>	0,02	No normal

Tabla 23: Representación de las medias (DS) y medianas (IQ25; IQ75) de las variables analíticas.

Variable(unidades)	N	Media(DS)	Mediana (IQ25;IQ75)
<b>Albúmina (g/dL)</b>	54	3,02(0,34)	
<b>Fosfatasas alcalinas(UI)</b>	72		256(226;320,75)
<b>Vitamina D (ng/ml)</b>	65	32,24 (12,62)	
<b>Zinc en suero (mcg/dL)</b>	83		29 (17,3;45,6)

Zinc en suero:

La variable principal medida es el zinc, determinación que tienen los 83 sujetos del estudio. Al seguir una distribución no normal se expresa en mediana (IQ25; Q75) siendo un valor de 29 (17,3;45,6) mcg/dL. (figura 5 y 6)

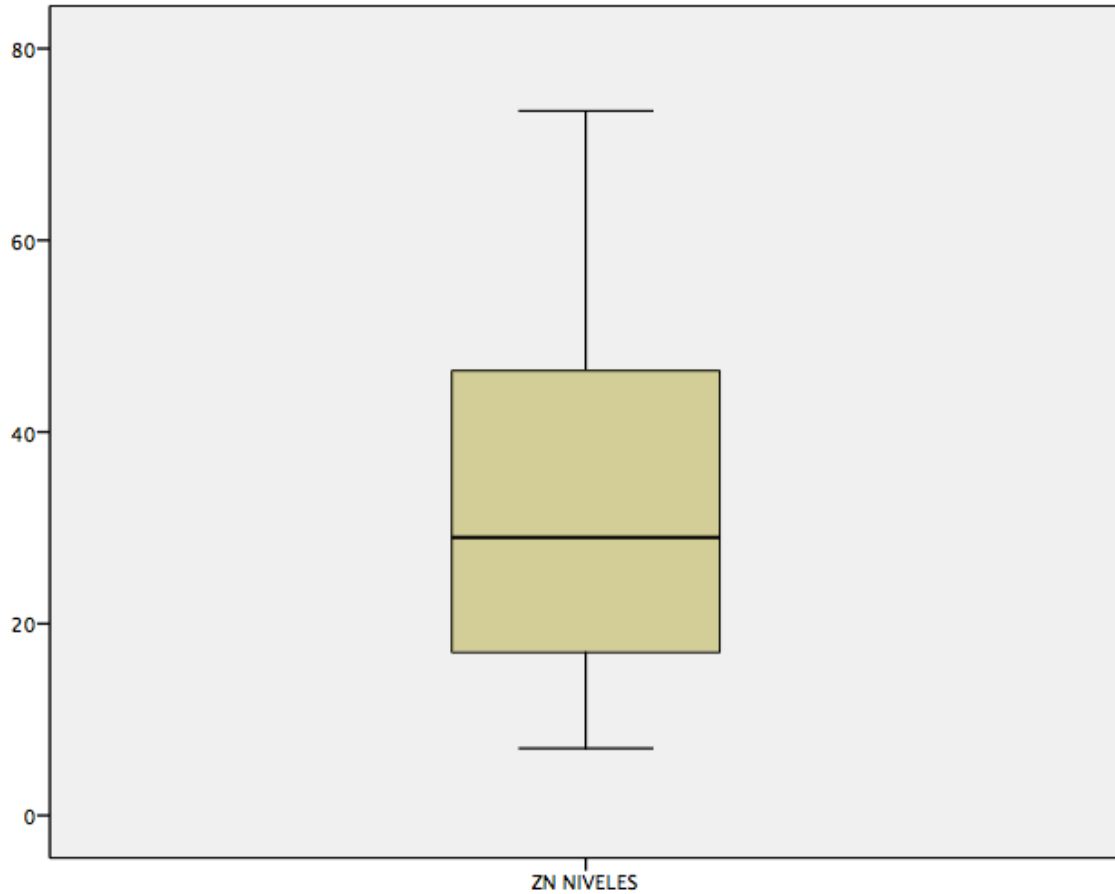


Figura 5: Representación en gráfica de cajas de los niveles de zinc en suero de la población estudiada.

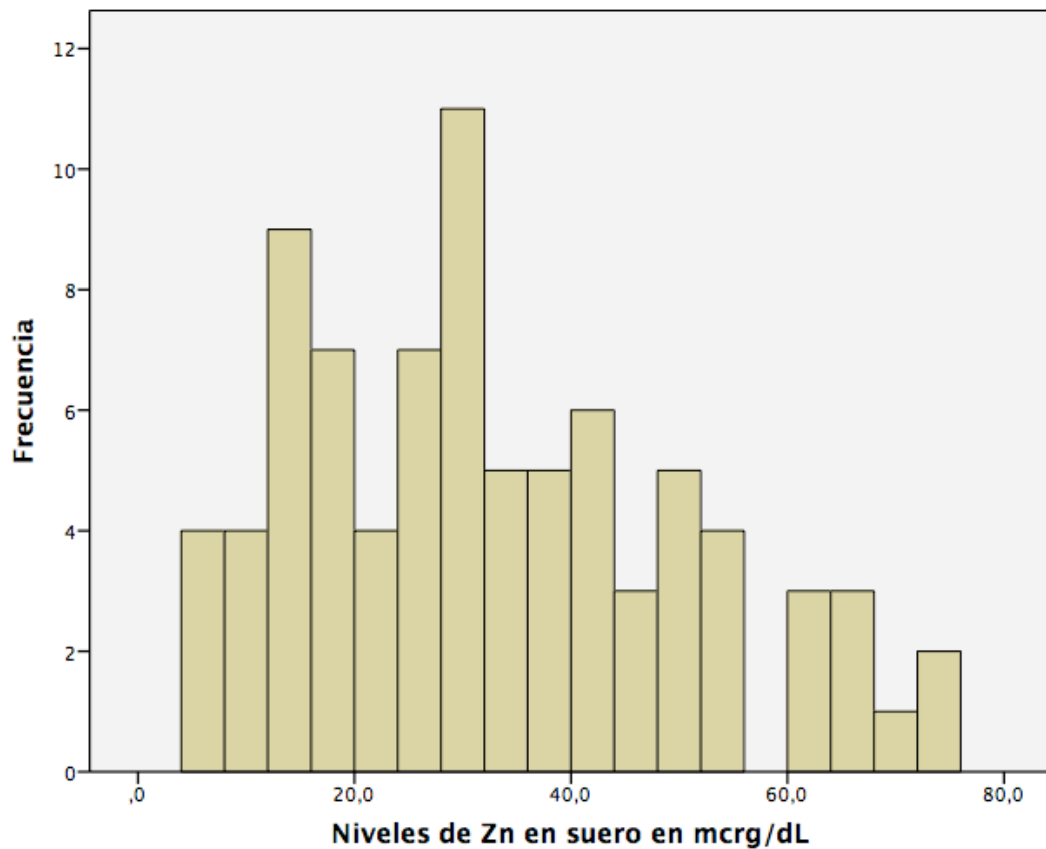


Figura 6: Representación en histogramas de los niveles de zinc en suero de la población del estudio.

Déficit de zinc:

La otra variable analítica que compararemos con las distintas variables del estudio es tener déficit o no de zinc. El punto de corte para establecer qué pacientes del estudio tienen déficit de zinc es aquellos que presentan valores de zinc en suero inferiores a **44,4 mcg/dl**. Los pacientes de este estudio que cumplen este criterio son el 74,7% (n=62), presentando sólo el 25,3% (n=21) niveles iguales o superiores a este valor.

### 6.3- GRUPO CONTROL DE NEONATOS A TÉRMINO CON DETERMINACIÓN DE ZINC

Para control de calidad del método de medida y disponer de un valor de referencia de niveles de zinc se ha estudiado un grupo control de 20 sujetos de recién nacidos a término entre 37-41 semanas de gestación, midiendo los niveles de zinc en suero de los mismos. Las extracciones a este grupo se realizaron coincidiendo con las pruebas metabólicas realizadas antes del alta de maternidad y eran neonatos a término sin patología infecciosa, digestiva ni respiratoria. En total la muestra control está formada por 20 neonatos a término, 9 varones y 11 mujeres. En la tabla 24 se representa la normalidad del grupo control, y en la tabla 25 el análisis descriptivo. La mediana de los niveles de zinc en suero de este grupo control es de 66 (56,15;71,75) mcg/dL (figura 9).

Tabla 24: Representación de normalidad de las variables estudiadas en el grupo control.

Variable	p	Interpretación
<b>Semanas de gestación completas</b>	0,01	No normal
<b>Peso (g)</b>	0,07	Normal
<b>Niveles de Zinc(mcg/dl)</b>	0,01	No normal

Tabla 25: Representación de las variables estudiadas en el grupo control con media (DS) o mediana (IQ25; IQ75) según su distribución normal o no.

Variable(unidades)	Media(DS)	Mediana (IQ25;IQ75)
<b>Semanas de gestación completa</b>		38,5 (38;39,25)
<b>Peso (g)</b>	3245 (364,77)	
<b>Niveles de Zinc (mcg/d)</b>		66 (56,15;71,75)

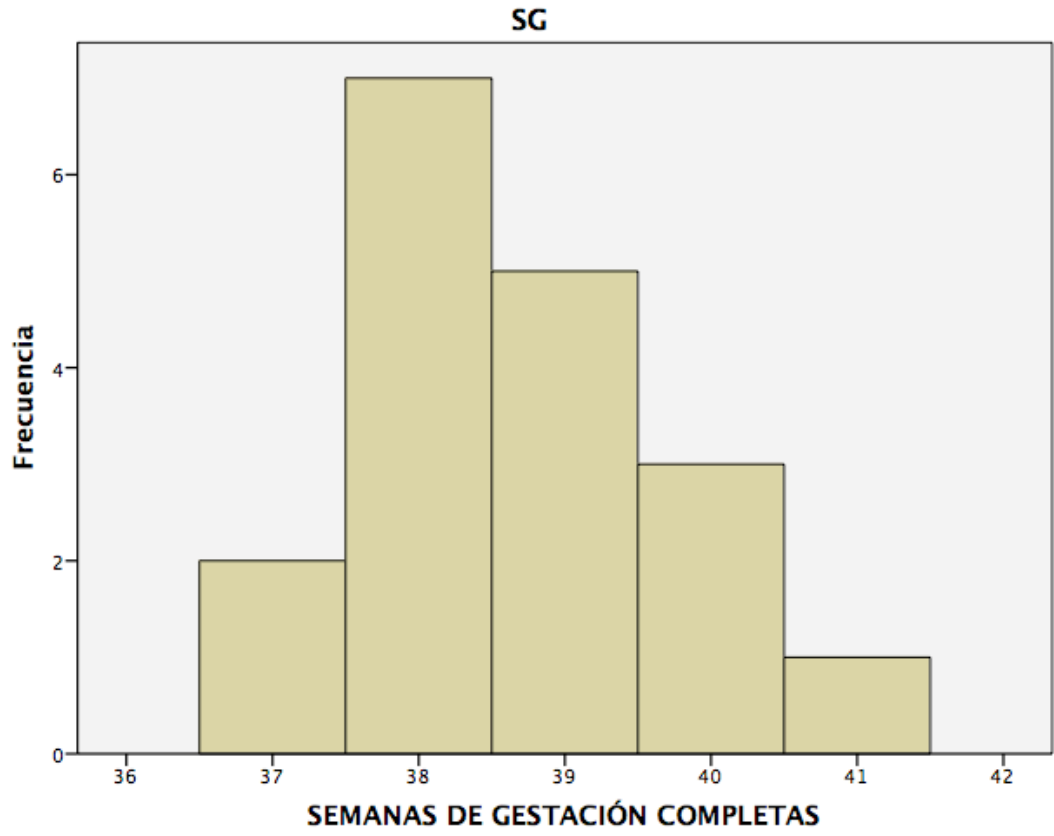


Figura 7: Distribución del grupo control por semanas de gestación completas

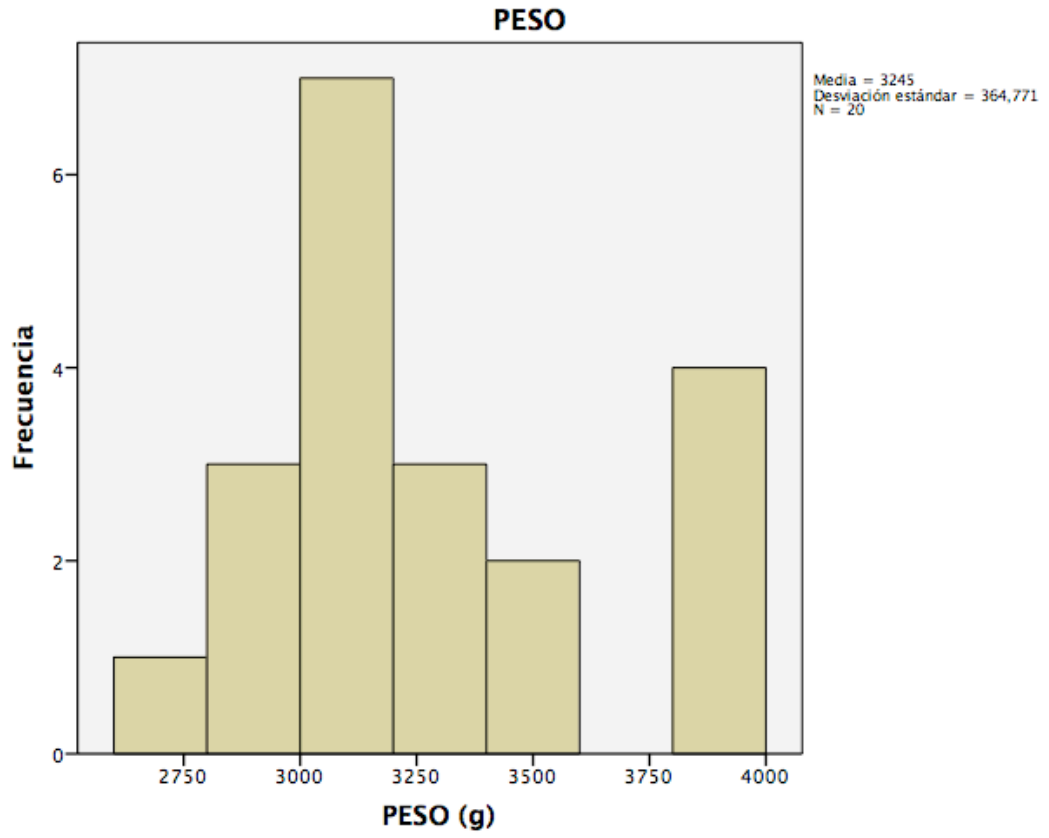


Figura 8: Distribución del peso medido en gramos del grupo control

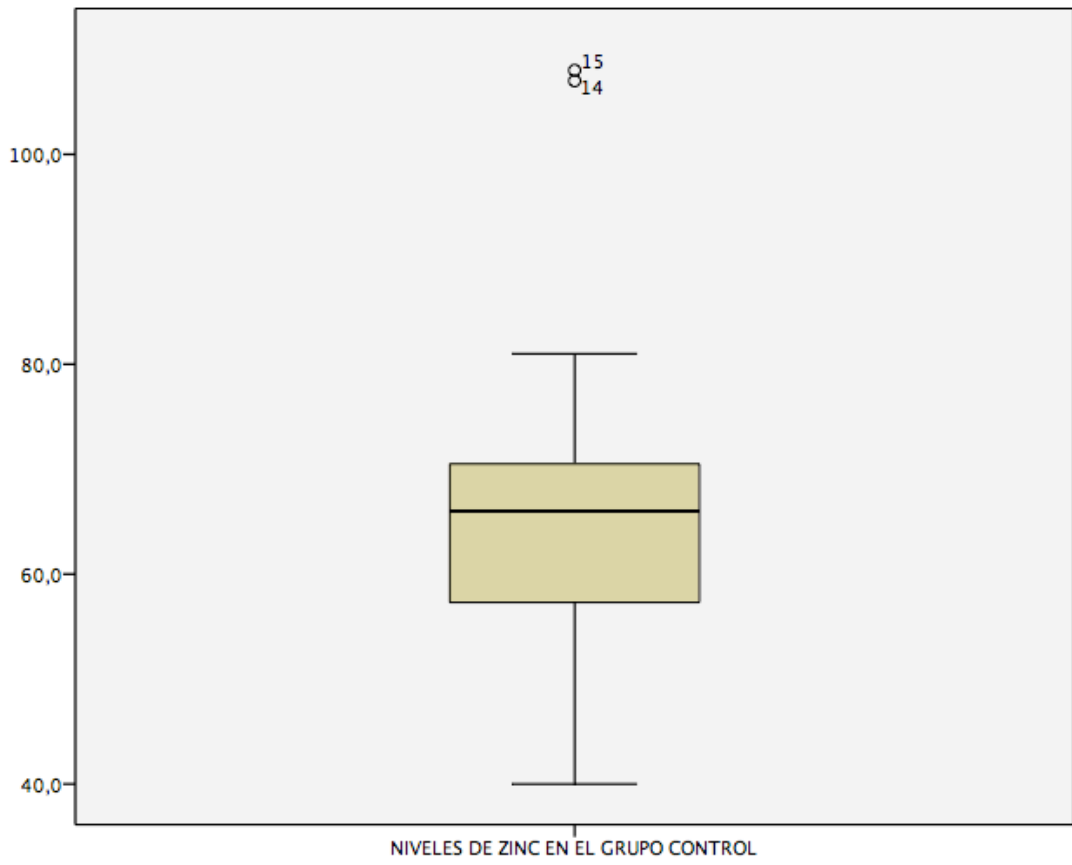


Figura 9: Representación en diagrama de caja de los niveles de zinc en el grupo control.

#### 6.4-ANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LAS DISTINTAS VARIABLES CON RESPECTO A LOS NIVELES DE ZINC EN SUERO.

##### VARIABLES DEMOGRÁFICAS DE SOMATOMETRÍA AL NACIMIENTO:

A continuación, se estudia la relación de las variables somatométricas con los niveles de zinc en suero (tabla 26 y 27). Las variables que mantienen una relación significativa con el zinc se han utilizado gráficos de dispersión de puntos en las variables continuas (figura 10 y 11) y gráfica de cajas en las dicotómicas (figura 12).

Tabla 26: Relación entre las variables somatométricas al nacimiento y las concentraciones de zinc en suero.

Variable	Correlación con Zinc en suero	p
Semanas de gestación(sem)	0,154	0,165
Peso al nacimiento(g)	0,269	0,014
Z-score peso al nacimiento	0,240	0,029
Longitud al nacimiento(cm)	0,173	0,118
Z-score longitud al nacimiento	0,157	0,156
Perímetro cefálico(cm)	0,157	0,155
Z-score perímetro cefálico	0,1	0,36



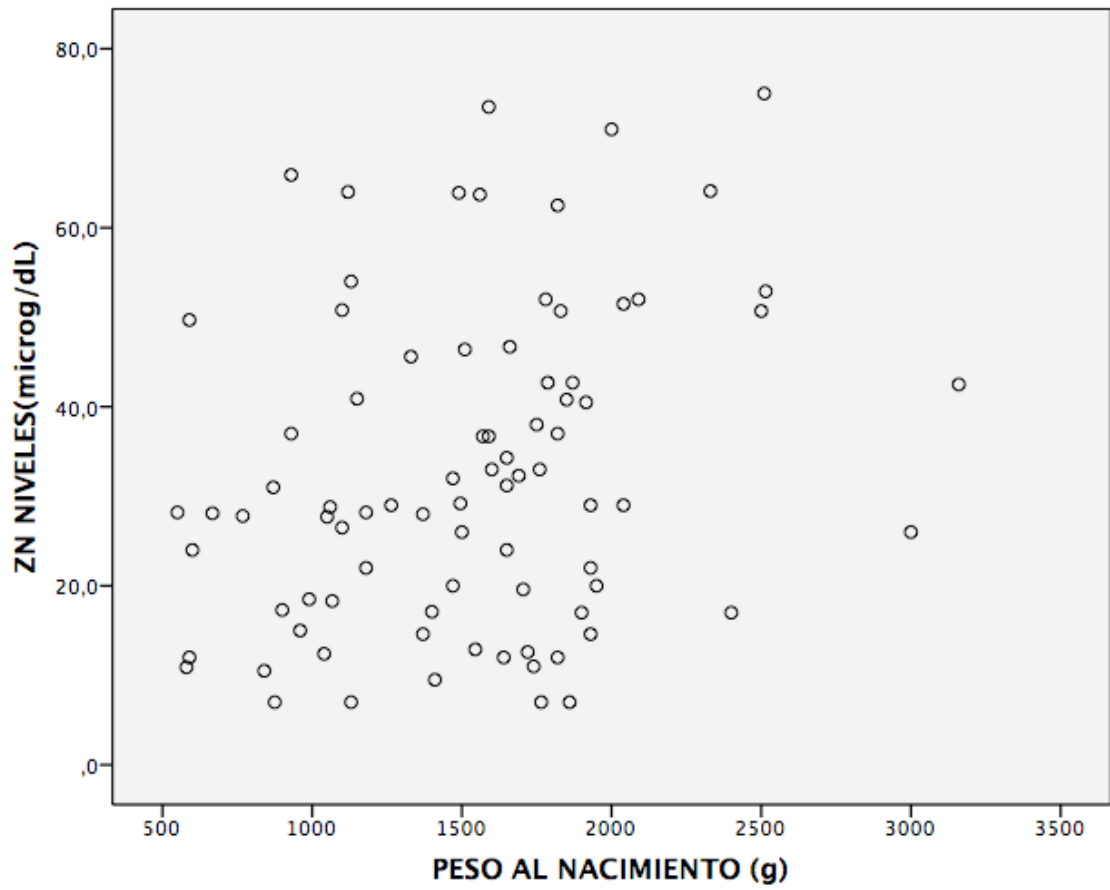


Figura 10: Gráfica de dispersión de puntos con la relación entre peso al nacimiento y los niveles de Zinc.

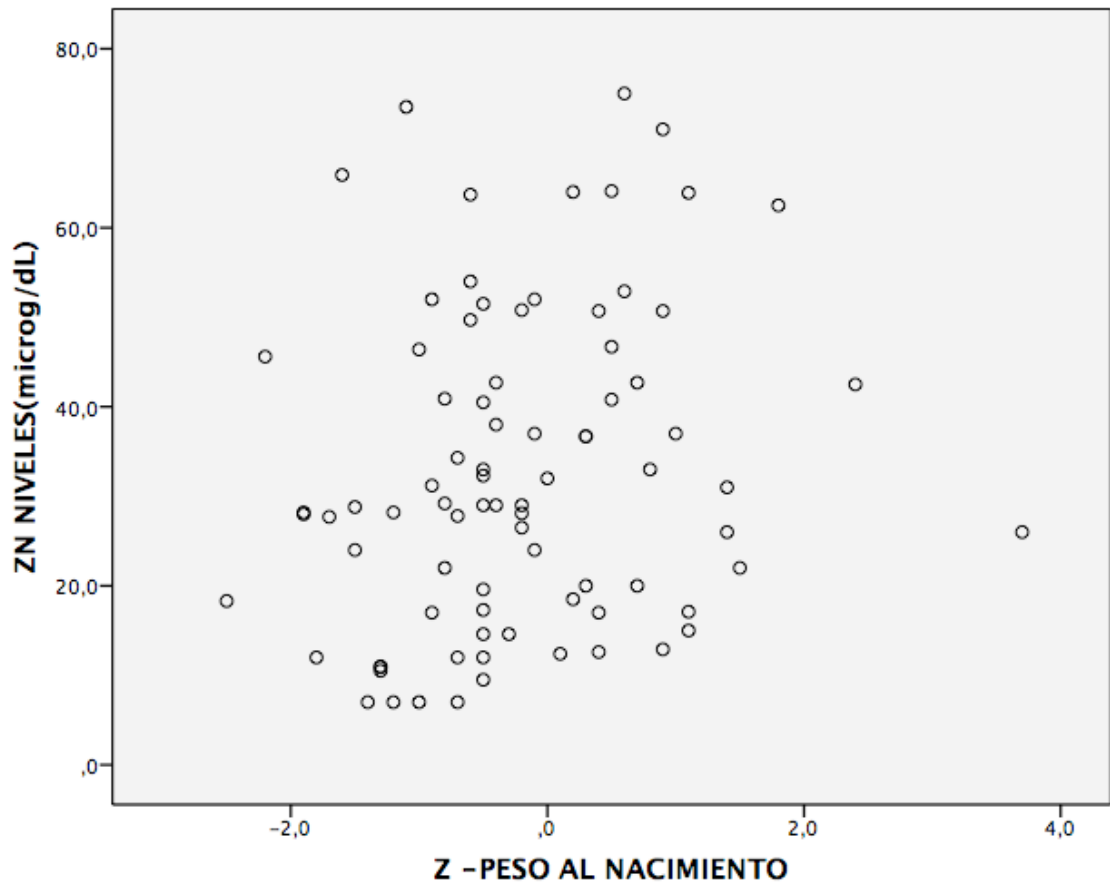


Figura 11: Gráfica de dispersión de puntos entre los Z-score de peso al nacimiento y los niveles de zinc en suero.

Tabla 27: Descripción de los valores mediana e intercuartiles de los niveles de zinc en suero de las variables dicotómicas: sexo, pequeño para la edad gestacional (PEG) y ser menor de 32 semanas de gestación.

Variable	Niveles de Zinc en mcg/dL	p
<b>Sexo:</b>		
<b>Masculino</b>	29,20 (18,50-49,70)	0,33
<b>Femenino</b>	28,05 (14,70-42,07)	
<b>PEG:</b>		
<b>Si</b>	21,80 (11,72-28,35)	0,011
<b>No</b>	32,30 (20-50,2)	
<b>Menor de 32 semanas</b>		
<b>Si</b>	28,1 (15-37)	0,13
<b>No</b>	32,65(19,7-50,7)	

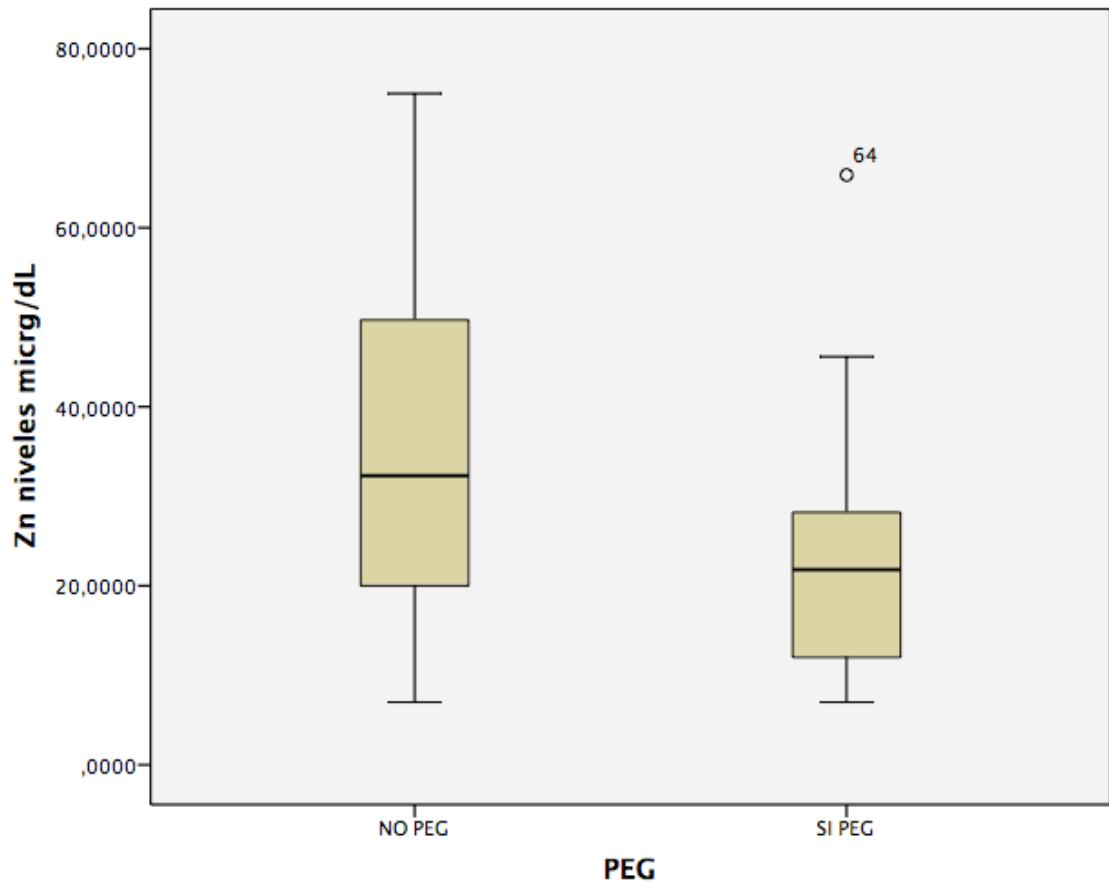


Figura 12: Representación en diagrama de cajas de los valores de zinc en suero dependiendo de si fueran PEG o no.

## VARIABLES DE INCIDENCIAS CLÍNICAS:

A continuación se analizan los niveles de zinc y su relación con las distintas variables de incidencias clínicas (tabla 28). Se representan con diagrama de cajas aquellas variables con significación estadística (figura 13 y 14).

Tabla 28: Descripción de los valores de mediana (IQ25-IQ75) de los niveles de zinc en suero de las distintas variables de incidencias clínicas estudiadas.

Variable	Mediana (IQ25-75)	p
<b>EPO</b>		
<b>Si</b>	25,25 (14,17-32,5)	<b>0,02</b>
<b>No</b>	33 (20-50,7)	
<b>Infecciones</b>		
<b>Si</b>	28,2 (14,17-42,27)	0,37
<b>No</b>	29,2 (18,95-46,15)	
<b>DBP</b>		
<b>Si</b>	17,9 (12,1-28,17)	<b>0,005</b>
<b>NO</b>	32,3 (20-50,7)	
<b>Enfermedad ósea del pretérmino</b>		
<b>Si</b>	26,1 (15,7-33,57)	0,365
<b>No</b>	29,2 (17,7-46)	

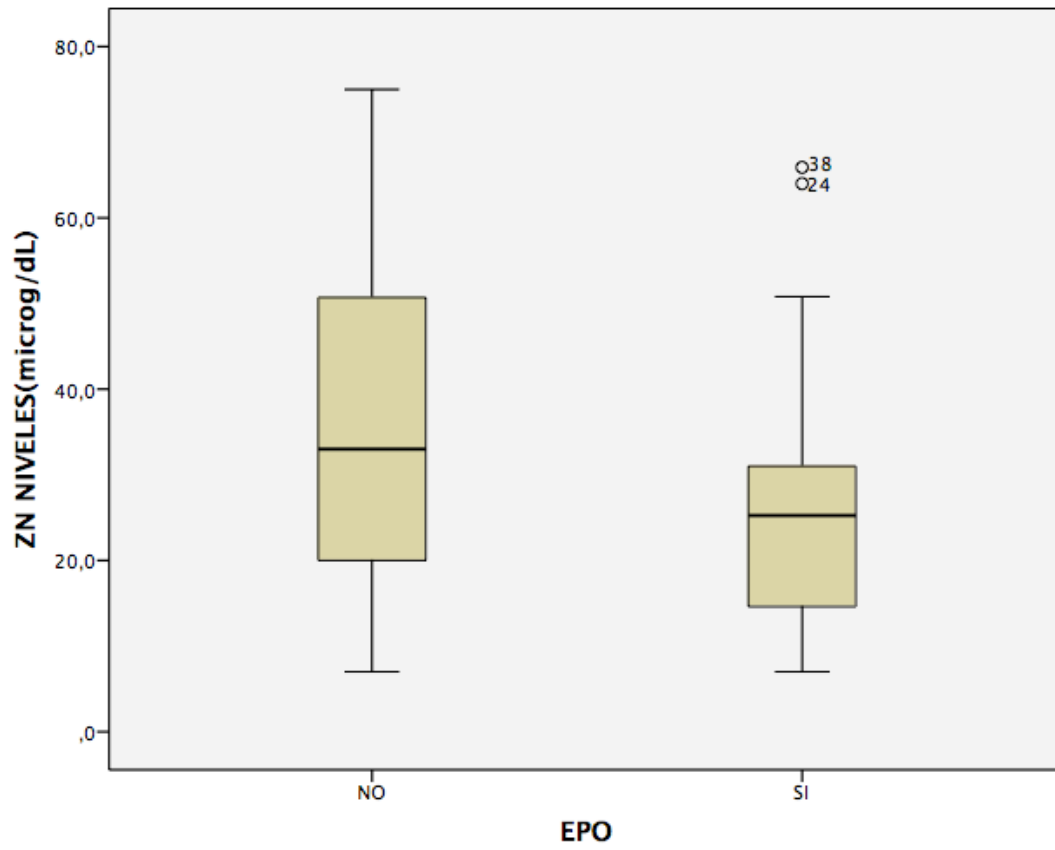


Figura 13: Representación en diagrama de cajas de los niveles de zinc según hubieran recibido EPO o no.

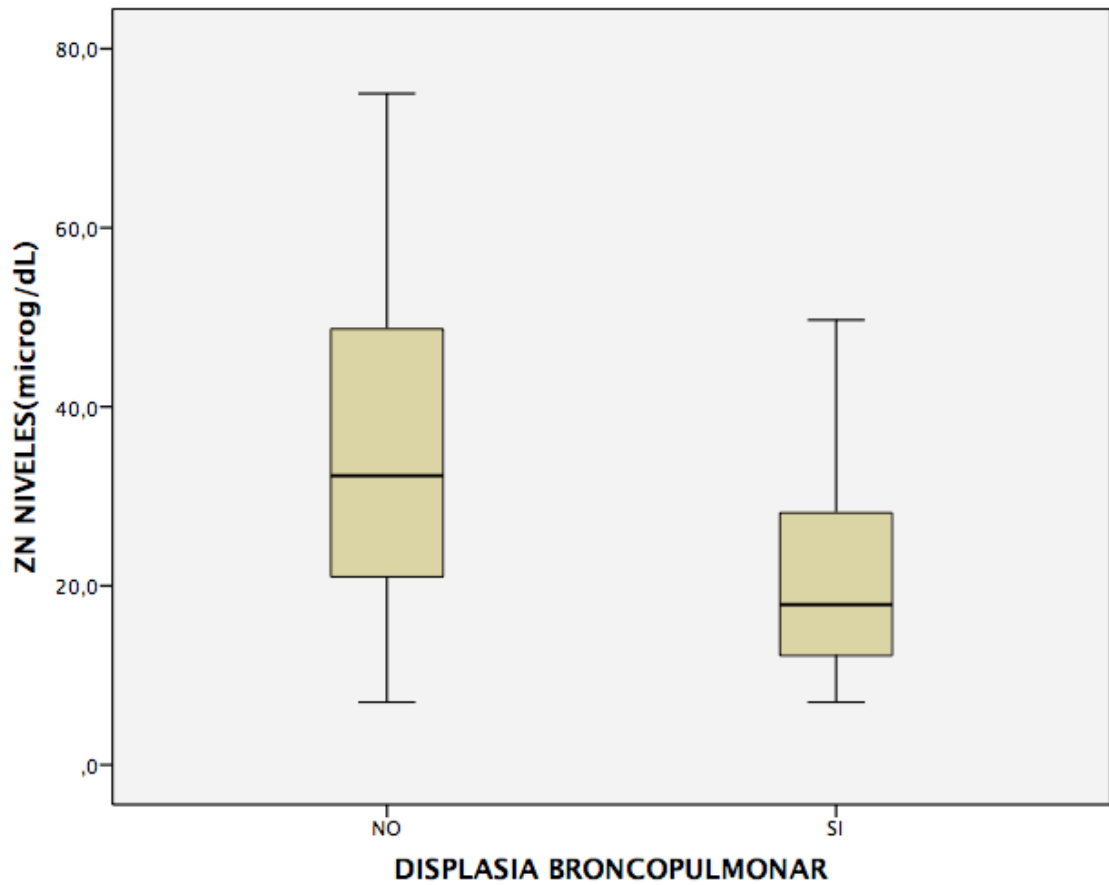


Figura 14: Gráfica de cajas comparando los niveles de zinc entre el grupo diagnosticado de displasia broncopulmonar y el grupo sin este diagnóstico.

## VARIABLES NUTRICIONALES:

En la tabla 29 se expresan las correlaciones entre las variables nutricionales y los niveles de Zn en suero y su significación estadística.

Tabla 29: Análisis de la correlación de las variables nutricionales estudiadas y su relación con los niveles de zinc

Variable(unidades)	Correlación con Zn en suero	p
Días NP (días)	$r = -0,194$	0,07
Ingesta de hierro(mg/kg/día)	$r = -0,128$	0,24
Ingesta de proteínas(g/kg/día)	$r = -0,263$	0,01
Ingesta de Zn (mg/kg/día)	$r = -0,07$	0,51



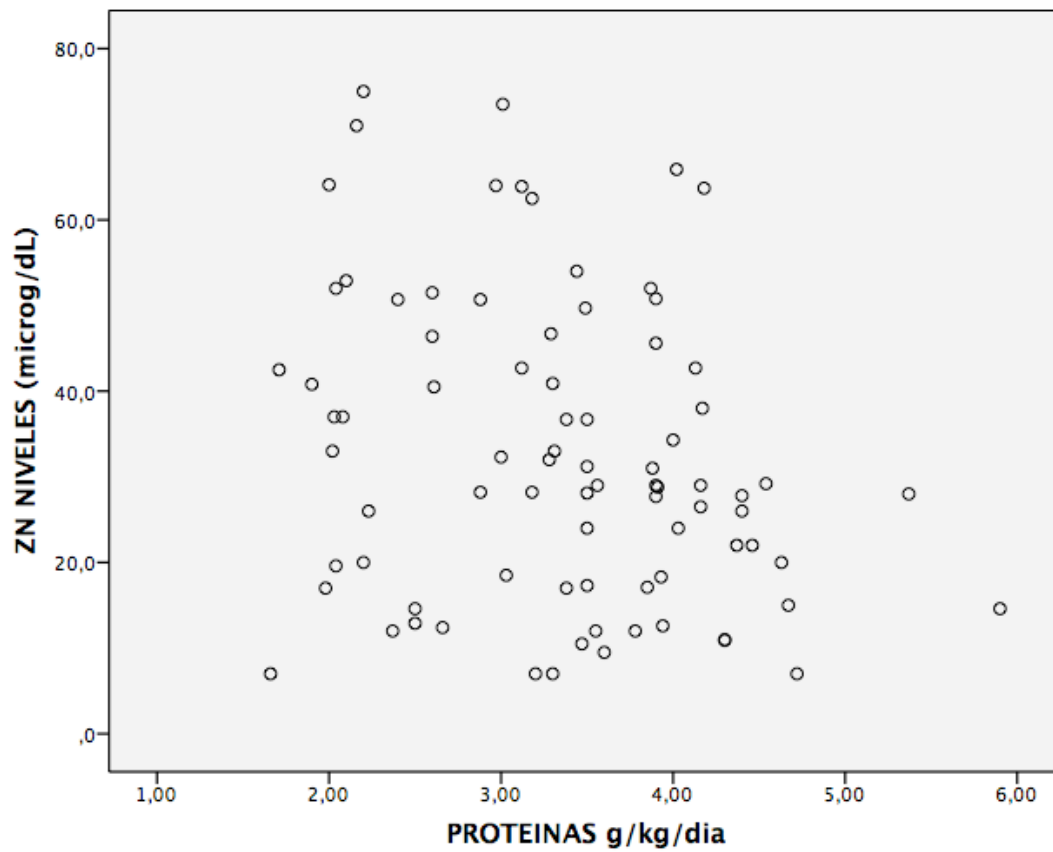


Figura 15: Representación en gráfica de dispersión de puntos de la relación entre ingesta de proteínas y niveles de Zinc en suero

Tipo de alimentación:

Con la variable tipo de alimentación al tener cuatro posibilidades se realiza la comparación con el test de Kruswall-Wallis y no se encuentran diferencias significativas (tabla 30).

Tabla 30: Representación de la mediana e IQ de los niveles de zinc en suero de los pacientes pretérmino estudiados según el tipo de alimentación.

Variable	Valores de Zinc en suero
<b>Lactancia materna fortificada</b>	28 (17,7;41,85)
<b>Lactancia materna sin fortificar</b>	37 (12,9;50,7)
<b>Fórmula pretérmino</b>	28,8 (18,5;36,15)
<b>Fórmula de inicio, sin lactosa, hidrolizada o anti-regurgitación</b>	34,85 (17,22;62,8)

Significación estadística

**p 0,66**

#### VARIABLES DE EVOLUCIÓN NUTRICIONAL:

A continuación se analizan las variables de evolución nutricional y su relación con los niveles de zinc en suero (tabla 31), las que tienen significación estadística se representan con gráfico de dispersión de puntos (figura 16 y 17).

Tabla 31: Relación de las distintas variables de evolución nutricional con los niveles de zinc en suero.

Variable(unidades)	Correlación con Zn en suero	p
<b>Gramos/día peso ganados (g)</b>	<b>-0,208</b>	<b>0,05</b>
<b>Peso al alta(g)</b>	0,07	0,49
<b>Z- Peso al alta</b>	0,14	0,19
<b>ZPn-ZPa</b>	-0,07	0,47
<b>Longitud al alta(cm)</b>	0,15	0,15
<b>Z-Longitud al alta</b>	<b>0,22</b>	<b>0,04</b>
<b>Cm/sem Longitud ganados (cm)</b>	0,05	0,62
<b>PC al alta(cm)</b>	-0,06	0,54
<b>Z-PC al alta</b>	0,5	0,59
<b>Cm/sem PC ganados(cm)</b>	-0,06	0,58

Pn: peso al nacimiento

Pa: peso al alta

PC: perímetro cefálico.

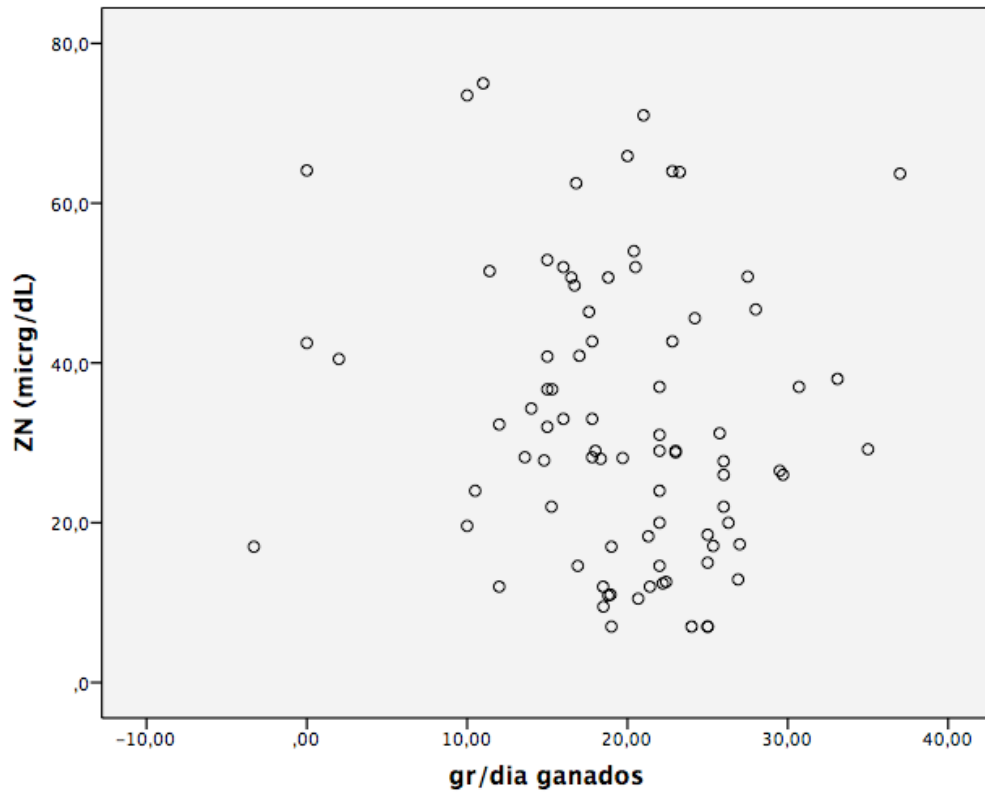


Figura 16: Representación mediante nube de puntos de la variable gramos/día de peso ganados de media al alta y los niveles de zinc.

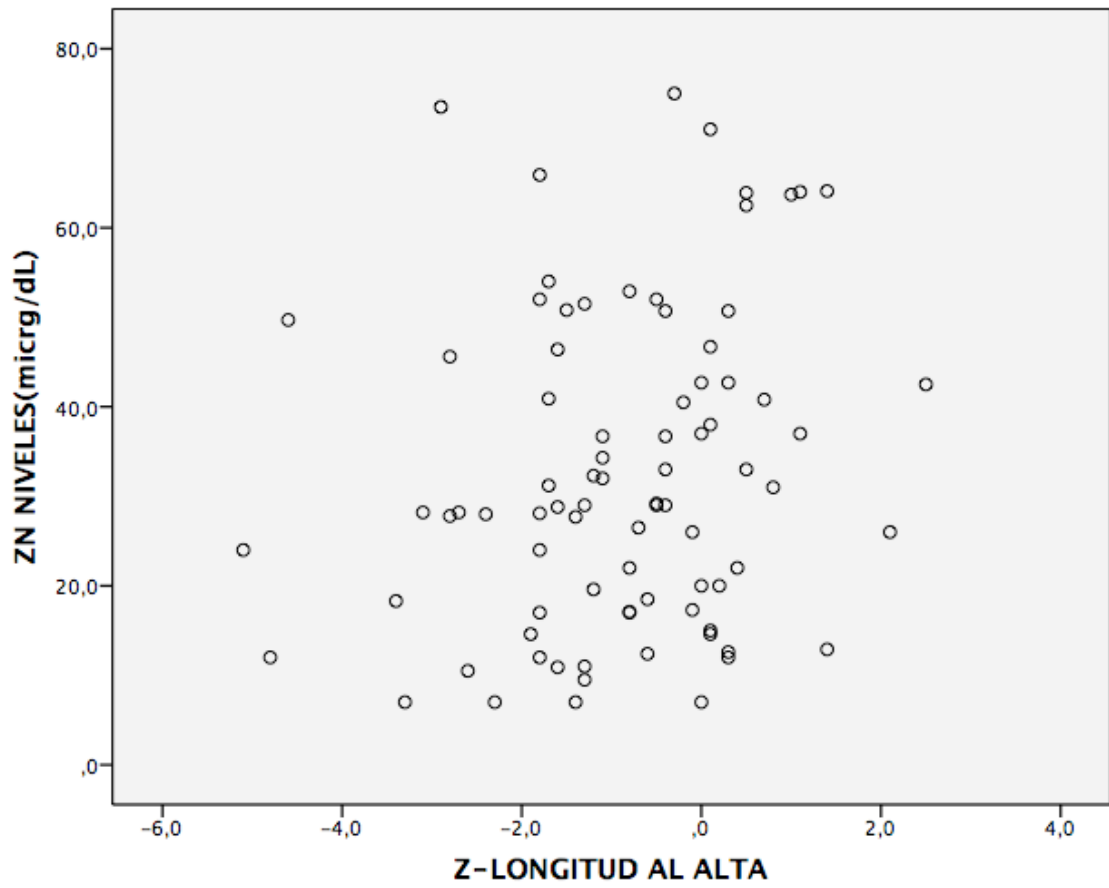


Figura 17: Representación mediante nube de puntos de la variable z-score de longitud al alta y los niveles de zinc.

## VARIABLES ANALÍTICAS

Las variables analíticas que se estudiaron además de las concentraciones de zinc en suero, fueron la albúmina, los niveles de fosfatasas alcalinas y la concentración de 25-OH-vitamina d. Estos tres valores analíticos no se determinaron en todos los sujetos del estudio por lo que la n es distinta y viene indicada en la tabla 32.

Tabla 32: Relación entre las distintas variables analíticas medidas en el estudio con los niveles de zinc en suero.

Variable	n	Correlación con Zn en suero	p
<b>Albúmina (g/dL)</b>	54	$r = -0,07$	0,9
<b>Fosfatasas alcalinas(U/L)</b>	72	$r = -0,069$	0,56
<b>Vitamina d (ng/ml )</b>	65	$r = 0,064$	0,61

## **6.5- RESUMEN DE LOS HALLAZGOS MÁS RELEVANTES SOBRE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS Y LOS NIVELES DE ZINC EN SUERO:**

- Los niveles de zinc en suero de los pretérminos estudiados son muy bajos: 29 (17,3;45,6) mcg/dl, comparado con los valores publicados en recién nacidos a término o con otros estudios similares publicados sobre pretérminos. Además el grupo control del estudio presenta niveles muy por encima del grupo de pretérminos del estudio 66 (56,15;71,75) mcg/dl.

- Se ha encontrado relación entre el peso al nacimiento y los niveles de zinc, siendo una relación positiva débil ( $r = 0,269$ ). A menor peso al nacimiento menor la concentración de zinc medida a la edad a término.

- Se ha hallado relación directa entre los niveles de zinc y el haber llevado eritropoyetina humana recombinante, ser pequeño para la edad gestacional o tener el diagnóstico de displasia broncopulmonar.

- Existe en el estudio relación directa negativa débil entre la cantidad de ingesta de proteínas y los niveles de zinc ( $r = -0,263$ ). A mayor ingesta proteica menor los niveles en sangre de zinc.

- La longitud al alta medida como z-score mantiene una relación positiva débil con los niveles de zinc ( $r = 0,22$ ). A menor longitud ganada menores los niveles de zinc en suero.

## 6.6- ANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LAS VARIABLES CON TENER DÉFICIT DE ZINC O NO.

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE SOMATOMETRÍA AL NACIMIENTO:

A continuación (tablas 33 y 34), compararemos estas variables con la variable dicotómica de presentar déficit de zinc o no, definido como niveles por debajo de 44,4mg/dl.

Tabla 33: Estudio de las variables somatométricas al nacer y demográficas con el tener o no déficit de zinc.

Variable	Déficit de zinc	No déficit de zinc	p
<b>Semanas de gestación(sem)</b>	31 (29;33)	32 (30;34)	0,131
<b>Peso al nacimiento(g)</b>	1522 (1057,5;1795,25)	1600 (1230;2065)	0,1
<b>Z-score peso al nacimiento</b>	-0,5 (-0,9;-0,32)	-0,1 (-0,75;-0,6)	0,378
<b>Longitud al nacimiento(cm)</b>	40,75 (36;43)	41(39;43,5)	0,277
<b>Z-score longitud al nacimiento</b>	-0,3 (-0,77;-0,62)	0,4 (-0,6;1)	0,94
<b>Perímetro cefálico(cm)</b>	28,5 (25,87;30,62)	29 (27;31,5)	0,51
<b>Z-score perímetro cefálico</b>	0,15 (-0,5;-0,85)	0,3 (-0,8;0,9)	0,77



Tabla 34: Estudio de la relación de las variables dicotómicas sexo, ser PEG y menor de 32 semanas y el tener déficit de zinc o no.

Variable	Déficit de Zinc	No déficit de Zinc	p
<b>Sexo</b>			
<b>Masculino</b>	28	11	0,37
<b>Femenino</b>	34	10	
<b>PEG</b>			
<b>Si</b>	16	2	0,10
<b>No</b>	46	19	
<b>Menor de 32 semanas de edad gestacional</b>			
<b>Si</b>	35	8	0,11
<b>No</b>	27	13	

## VARIABLES DE INCIDENCIAS CLÍNICAS:

Las variables de incidencias clínicas representadas en la tabla 35 no mostraron relación con tener o no déficit de zinc salvo la displasia broncopulmonar que se representa con gráfica de sectores (figura 18).

Tabla 35: Estudio de las variables de incidencias clínicas con el diagnóstico de tener o no déficit de zinc

Variable	Déficit de Zinc	No déficit de Zinc	p	OR(95%)
<b>Tratamiento con EPO</b>				
Si	25	5	0,17	2,2(0,7-6,7)
No	37	16		
<b>Infecciones</b>				
Si	17	5	0,74	1,2(0,4-3,8)
No	45	16		
<b>Displasia Broncopulmonar</b>				
Si	15	1	0,06	0,8-51,7
No	47	20		
<b>Osteopenia</b>				
Si	5	1	0,61	1,8(0,2-16)
No	57	20		

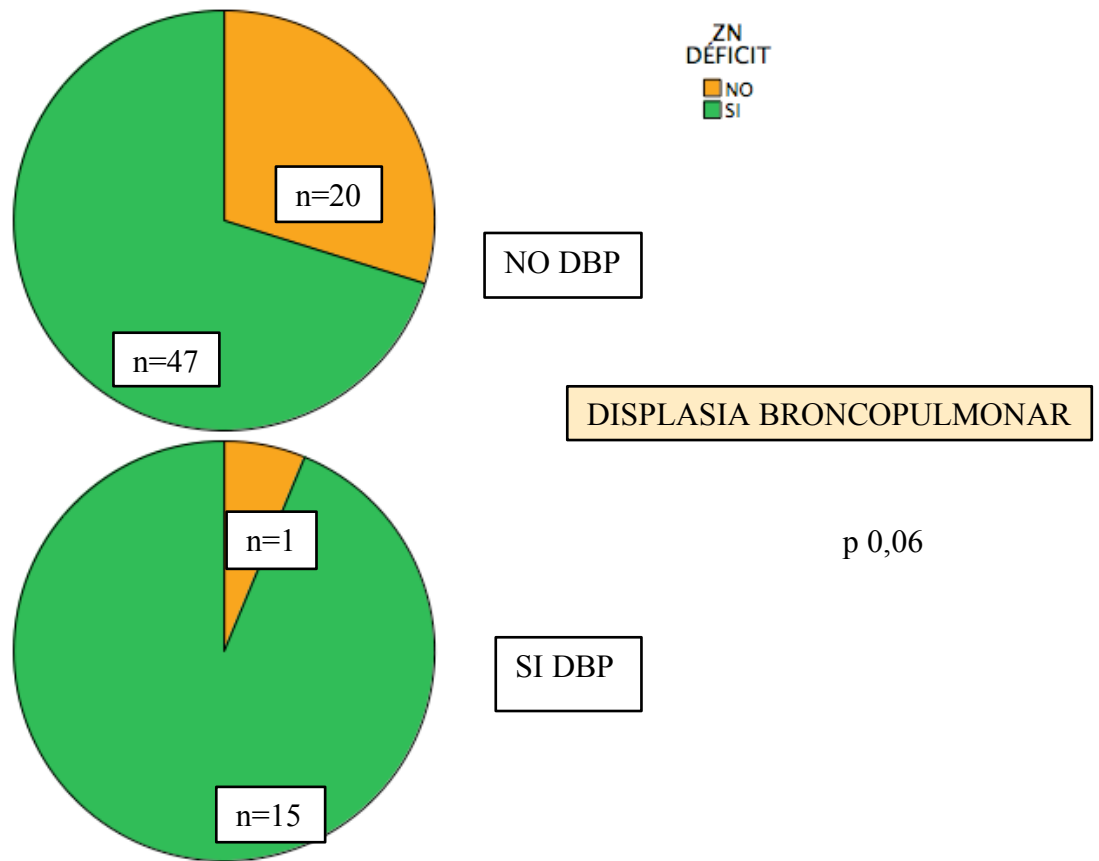


Figura 18: Representación con sectores del diagnóstico de displasia broncopulmonar o no con la relación presentar déficit de zinc o no.

#### VARIABLES NUTRICIONALES:

A continuación (tabla 36 y 37) se presenta el estudio de las distintas variables nutricionales estudiadas y su relación con tener o no déficit de zinc. En la tabla 38 se representa el estudio del tipo de alimentación llevada por los sujetos del estudio y el déficit de zinc, siendo no significativa. La ingesta de proteínas es la única variable nutricional con significación estadística y es representada con diagrama de cajas (figura 19). La variable dicotómica de ingesta  $>$  o igual a 4 g/kg/día de proteínas aunque no ha salido significativa la diferencia se ha representado con sectores por su proximidad a la significación (figura 20).

Tabla 36: Estudio de la relación de las variables nutricionales con el diagnóstico de tener o no déficit de zinc

Variable	Déficit de Zinc	No déficit de Zinc	p
	Media (DS)/ Mediana (IQ25;75)	Media (DS)/ Mediana (IQ25;IQ75)	
<b>Días nutrición parenteral (días)</b>	5,81 (6,42)*	3,86 (5,57)*	0,21
<b>Ingesta hierro(mg/kg/día)</b>	4,52 (2,19)*	4,14 (2,3)*	0,49
<b>Ingesta de proteínas(g/kg/día)</b>	3,45 (0,92)*	3,01 (0,71)*	0,02
<b>Ingesta de zinc(mg/kg/día)</b>	1,3 (0,97;1,6)**	1,1 (0,77;1,5)**	0,18

\*Valores expresados como media (DS)

\*\*Valores expresados como mediana (IQ25;IQ75)

Tabla 37: relación entre la ingesta de hierro y proteínas a dosis altas y el diagnóstico de déficit de zinc.

Variable(unidades)	Déficit de Zinc	No déficit de Zinc	p
<b>Ingesta hierro</b>			
<b>&gt;=4mg/kg/día</b>			
<b>Si</b>	32	8	0,2
<b>No</b>	30	13	
<b>Ingesta de proteínas</b>			
<b>&gt;=4g/kg/día</b>			
<b>Si</b>	17	2	0,07
<b>No</b>	45	19	

Tabla 38: Relación de los distintos tipos de alimentación de los pretérminos del estudio con el diagnóstico de déficit de zinc

TIPO DE ALIMENTACIÓN	Déficit de Zinc	No déficit de Zinc
<b>Lactancia materna fortificada</b>	13	4
<b>Lactancia materna sin fortificar</b>	10	5
<b>Fórmula pretérmino.</b>	27	6
<b>Fórmula de inicio, sin lactosa, hidrolizada o anti-regurgitación</b>	12	6

**p 0,47**

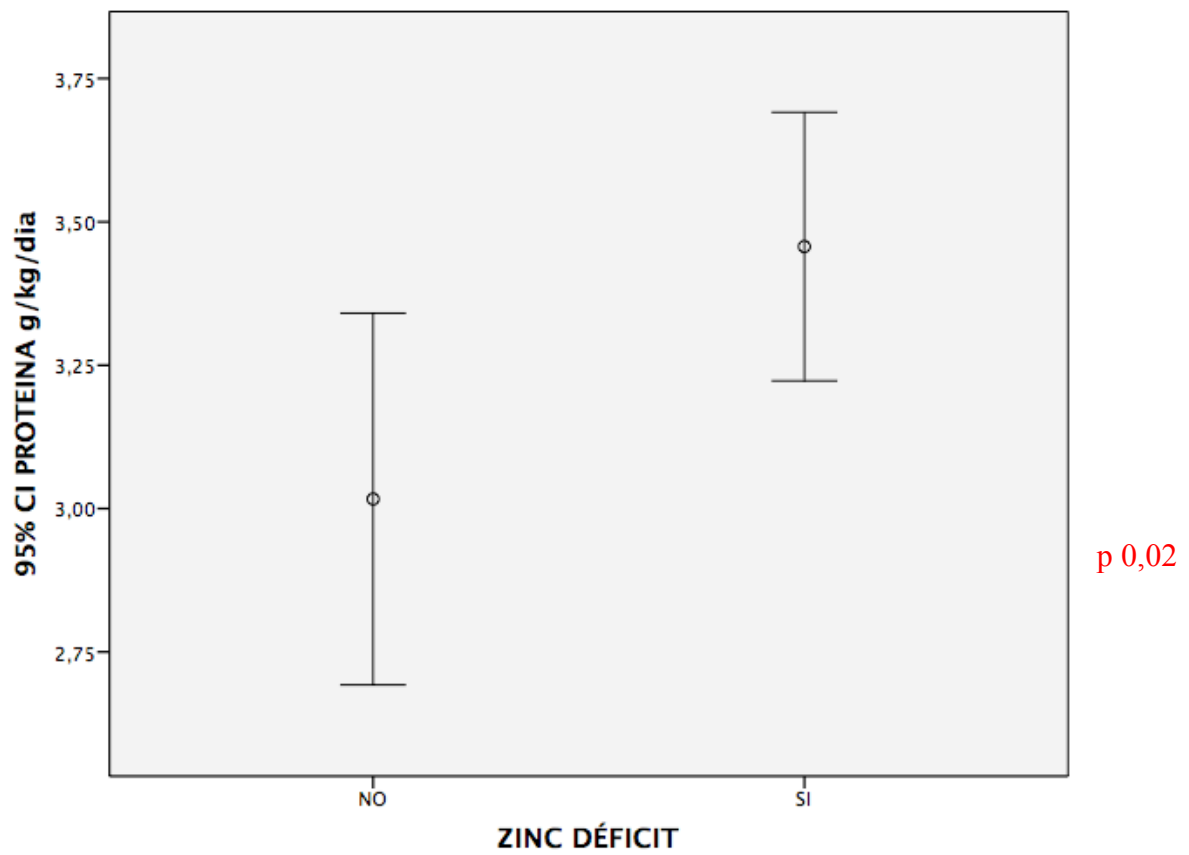


Figura 19: Gráfica de barras donde se representa el diagnóstico de déficit de zinc y la cantidad de ingesta de proteínas con un CI del 95%.

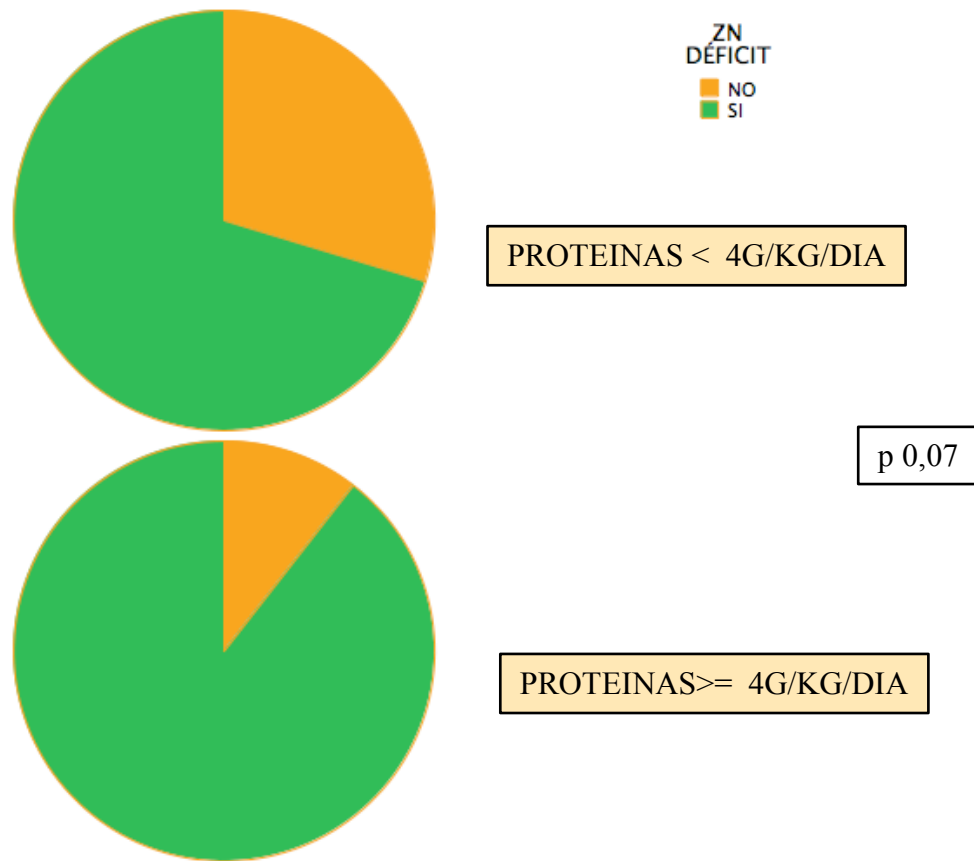


Figura 20: Representación en sectores de la ingesta de proteínas a dosis altas y el diagnóstico de déficit de zinc, con valores próximos a la significación.

## VARIABLES DE EVOLUCIÓN NUTRICIONAL:

El estudio de la relación de las distintas variables de evolución nutricional con el diagnóstico o no de déficit de zinc no demostró relación significativa, tal y como está reflejado en la tabla 39.

Tabla 39: Relación de las distintas variables de evolución nutricional con el presentar o no déficit de zinc.

Variable	Déficit de Zinc	No déficit de Zinc	p
<b>Gramos/día de peso ganados(g)</b>	19,89 (7,07)*	18,78 (7,59)*	0,54
<b>Peso al alta(g)</b>	2391,94 (484,04)*	2423,81 (359,06)*	0,78
<b>Z-Peso al alta</b>	-1,26 (1,22)*	-1,1 (1,07)*	0,6
<b>Z-peso al alta-Z-peso al nacer</b>	-1,06 (0,65)*	-0,89 (0,8)*	0,32
<b>Longitud al alta (cm)</b>	46 (44;48)**	46 (44;48,5)**	0,81
<b>Z-Longitud al alta</b>	-0,91 (1,43)*	-0,81 (1,5)*	0,77
<b>Cm/sem longitud ganados(cm)</b>	1 (0,7;1,2)**	0,7 (0,29;1,35)**	0,26
<b>Perímetro cefálico al alta (cm)</b>	32,5 (31;33,5)**	32 (31,25;33,25)**	0,43
<b>Z-Perímetro cefálico al alta</b>	-0,48 (1,02)*	-0,62 (1,43)*	0,62
<b>Cm/sem de perímetro cefálico ganados (cm)</b>	0,63 (0,5;0,87)**	0,6 (0,5;0,9)**	0,97

\*Valores expresados como media (DS)

\*\*Valores expresados como mediana (IQ25;IQ75)



## VARIABLES ANALÍTICAS:

Las variables analíticas están representadas en la tabla 40 sin haber hallado significación estadística ninguna de las estudiadas.

Tabla 40: Relación entre las variables analíticas albúmina, fosfatasas alcalinas y vitamina D, con el diagnóstico de déficit de zinc o no.

Variable	Déficit de Zinc	No déficit de Zinc	p
<b>Albúmina( g/dL)</b>	3,04 (0,35)*	3,02 (0,36)*	0,98
<b>Fosfatasas alcalinas (U/L)</b>	249 (211-288)**	284 (223-333)**	0,86
<b>Vitamina D ( ng/ml )</b>	30,83 ( 12,44)*	31,7 (16,77)*	0,73

\*Valores expresados como media (DS)

\*\*Valores expresados como mediana (IQ25;IQ75)

## **6.7- RESUMEN DE LOS HALLAZGOS MÁS RELEVANTES SOBRE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS Y EL DIAGNÓSTICO DE TENER O NO DÉFICIT DE ZINC:**

- Uno de los objetivos planteados al inicio del estudio era que el déficit de zinc era alto en nuestra población de pretérminos. Esto ha sido así ya que el 74,7% (n=62), tenían déficit de este metal.
- El diagnóstico de displasia broncopulmonar y el déficit de zinc esta cercano a la significación estadística (p 0,06).
- La ingesta total de proteínas g/kg/día también ha demostrado su relación con el diagnóstico de déficit de zinc.
- La ingesta alta de proteínas mantiene una relación p cercana a la significancia, p 0,07

## **6.8-ANALISIS MULTIVARIANTE**

A continuación se ha realizado el análisis multivariante de las variables que mostraban relación significativa con el zinc para ver cuales de ellas pueden depender entre sí y restar valor al resultado obtenido. En primer lugar se ha realizado una regresión múltiple siendo la variable dependiente los niveles de zinc en suero (tabla 41). Hemos encontrado de todas las variables estudiadas que la única que mantiene relación directa es la displasia broncopulmonar. En segundo lugar se ha realizado una regresión logística considerando como variable dependiente el padecer o no déficit cualitativo de zinc. (tabla 42), la única variable con significación ha sido la ingesta proteica, quedando muy próxima a la significación la displasia broncopulmonar.

Tabla 41: Regresión múltiple de las distintas variables encontradas con significación estadística como variables independientes y niveles de zinc como variable dependiente.

Variable	Coefficiente B	p
<b>Displasia broncopulmonar</b>	<b>-14,48</b>	<b>0,02</b>
<b>Z-score peso al nacimiento</b>	2,74	0,32
<b>Proteínas g/kg/día</b>	-3,96	0,10
<b>Z-score longitud al alta</b>	-0,23	0,91
<b>Gramos/día ganados</b>	-0,24	0,42

Tabla 42: Regresión logística con cálculo de ODDS RATIO siendo la variable dependiente el padecer o no hipozinquemia.

Variable	Odds ratio	p	Intervalo confianza 95%
<b>Displasia broncopulmonar</b>	15,85	0,054	(0,95-264,04)
<b>Z-score peso al nacimiento</b>	0,65	0,33	(0,27-1,53)
<b>Proteínas g/kg/día</b>	<b>2,10</b>	<b>0,05</b>	<b>(1,001-4,415)</b>
<b>Z-score longitud al alta</b>	1,79	0,10	(0,87-3,65)
<b>Gramos/día ganados</b>	0,97	0,55	(0,89-1,06)

## **7.-DISCUSIÓN:**

Este estudio se ha planteado de manera prospectiva, en el que tras el ingreso de los pacientes pretérminos se les informaba a los padres para que participaran firmando los consentimientos y se iniciaba la recogida de los datos. Al llegar a la edad a término postconcepcional coincidiendo con una analítica ordinaria se realizaba la determinación de Zn en suero y del resto de las variables analíticas.

Al ser un objetivo el conocimiento de datos de crecimiento comparando con los niveles de zinc del pretérmino, se recogieron los datos somatométricos al nacimiento y los del momento en que se realizaba la determinación de zinc, que correspondía a la edad a término entre 37-41 semanas de edad gestacional, así como el peso medio ganado y la media de ganancia tanto de longitud como de perímetro cefálico semanal. Se utilizaron las gráficas de Fenton porque son las que se utilizan en el servicio de neonatología donde se realizó el estudio y parecen las más adecuadas en el momento en el que se planteó el trabajo.

Las variables clínicas que se han recogido son aquellas más relevantes en los pretérminos como son la DBP, las infecciones y la enfermedad ósea de le pretérmino. Además hay reflejado en la literatura la importancia del Zinc tanto en la DBP como en las infecciones y se estudió también la enfermedad ósea porque en los pocos estudios que hay sobre el zinc no se analizó la posible relación por lo que se decidió también incluirla aunque la expectativa de encontrar alguna relación fuera casi nula.

De las variables nutricionales se ha analizado el tipo de alimentación que recibían para estudiar la relación entre un tipo de alimentación como lactancia materna, lactancia materna fortificada, fórmula pretérmino y otras fórmulas con los niveles de zinc, ya que la cantidad de zinc aportada en cada una de ellas es diferente y la absorción también. También se ha cuantificado la ingesta media de zinc para determinar si guardaba relación entre la ingesta y los niveles, aunque en los estudios publicados que se han revisado en este trabajo no han encontrado relación. También se ha recogido la ingesta de proteínas media por la teórica relación publicada entre ingesta de proteínas y absorción de zinc.

En cuanto a las variables analíticas se ha estudiado la albúmina, ya que en el estudio de Itabashi encuentra una relación entre el diagnóstico de hipozinquemia y aumento de niveles de albumina. Las fosfatasas alcalinas también las hemos recogido por la relación clásica entre

déficit de zinc y fosfatasa alcalina disminuidas.

## 7.1- DISCUSIÓN DEL MÉTODO

DEBILIDADES:

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

No refleja los depósitos en el organismo con un intervalo normal, por lo que déficits leves pueden no detectarse. Además los valores fluctúan más de un 20% en un día. Los valores pueden verse afectados en situaciones de inflamación e infección aguda, unido a otros factores como hipoalbuminemia (103). También existen varios factores que pueden influir sobre la cantidad de zinc presente en los medios biológicos, como se refleja en la tabla 43 (4).

Tabla 43: factores técnicos y biológicos que pueden influir en los niveles medidos de zinc en suero o plasma

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

- Los valores que se han considerado como déficit de zinc 44,4 mcg/dL son basados en el estudio de Marriot et al (43) con una población similar a la estudiada. No hay muchos estudios publicados sobre niveles de zinc en pretérminos y ninguno en población española. Además la idoneidad de establecer ese valor como el ideal es discutible.

FORTALEZAS:

- La mayor fortaleza en este aspecto del estudio es que es un estudio prospectivo.

- Se ha podido incluir un grupo control para comparar los niveles de zinc.
- De la bibliografía consultada en poblaciones de pretérminos con estudio de zinc es de las de mayor número de casos.

## **7.2- DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

### **DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS SOBRE LOS NIVELES DE ZINC Y LOS FACTORES ASOCIADOS:**

#### Sobre los niveles de zinc en suero:

Existe muy poca evidencia científica publicada sobre los valores de zinc en pretérminos. La revisión de datos de niveles de zinc en pretérmino publicados son muy escasos, encontrando sólo tres publicaciones. Dos de estas publicaciones son en población menor de 32 semanas y estiman los niveles normales de zinc en estos niños valores superiores a 45,7 y 49,6mcg/dl respectivamente (42) (84). Estos estudios recogen sólo pretérminos de edad inferior a 32 semanas, una población menor que la del presente estudio. El único trabajo publicado similar al nuestro en el tipo de población estudiada es el de Marriot et al (43), donde realizaron determinaciones de oligoelementos, entre ellos el zinc a 58 recién nacidos pretérmino (25-36 semanas) en la edad próxima a término (40 semanas  $\pm$ 3 semanas), obteniendo una media de 78,6mcg/dl, DS 16,99. Si se compara con el resultado de este trabajo se puede ver la gran diferencia de valores, con una mediana (IQ25;75) de 29 (17,3;45,6) mcg/dl. A diferencia del estudio de Marriot el realizado en este trabajo tiene un número de casos mayor (83 frente a 58) además en el de Marriot no se refleja el cálculo muestral necesario previo.

Por otra parte si se compara los valores obtenidos en los pretérminos con respecto al grupo de control vemos la gran diferencia de valores 66 (56,15;71,75) mcg/dl vs 29 (17,3;45,6) mcg/dl. Esto apoya la hipótesis que los pretérminos incluidos en el estudio presentan niveles de zinc insuficientes.

Tabla 44: comparación de los resultados de niveles de zinc del presente estudio con otros estudios publicados.

	Presente estudio (2018)	Marriot 2007	Itabashi 2003	Obladen 1998
<b>N</b>	83	58	118	26
<b>SG media</b>	31(29;33)*	31,4	29,5	27
<b>PN medio</b>	1523	1470	1194	940
<b>DS</b>	(534,4)	(434)	(254)	
<b>Zn mcg/dl</b>	29(17,3;45,6)*	78,4(16,99)	54,24(14,37)	47,73(**;)

\*Expresado como mediana (IQ25;75) al no tener distribución normal.

\*\* No aporta este dato la publicación.

#### Sobre el tener o no déficit de zinc:

En este estudio se establece el déficit de zinc como aquellos por debajo de la media y dos desviaciones estándar, equivalente a 44,4 mcg/dl. Se ha considerado este valor dado que no hay valores reconocidos por nuestro laboratorio y la revisión de la literatura es escasa y poco clara. Basándonos en el estudio de Marriot cuyo diseño es el más parecido al nuestro, definen déficit de zinc este mismo valor, que es el correspondiente a la media menos dos desviaciones estándar de su muestra.

Uno de los problemas que tiene tomar este valor es que al tener nuestra muestra de pacientes, valores mucho más bajos, encontramos en el grupo definido como deficitarios de zinc a la mayoría de pretérminos (74,7% del total) por lo que el estudio de las distintas variables con el tener o no déficit de zinc tiene poco valor.



Tabla 45: tabla comparativa de los valores considerados como insuficientes de zinc del presente trabajo y otros publicados.

	Presente estudio (2018)	Marriot 2003	Itabashi 2003	Obladen 1998
<b>Nivel considerado déficit de zinc(mcg/dl)</b>	44,4	44,4	45,7	49,6

Dar una explicación al porqué nuestra población de pretérminos tiene niveles inferiores de zinc a otras poblaciones similares de pretérminos de otros países es difícil. Quizás las poblaciones son de países muy distintos al nuestro, ninguno Mediterráneo (Marriot de Reino Unido, Itabashi de Japón y Obladen de Alemania). Al ser un país Mediterráneo, donde hay un consumo alto de fruta y verdura, podría ser que las madres de los pacientes pretérminos incluidos tengan una dieta menos rica en zinc y por lo tanto los niveles maternos de zinc estén disminuidos. Esta posibilidad es poco plausible ya que también deberían de estar bajos los niveles del grupo control. Otra posible razón sería que nuestra población asociara más DBP pero los porcentajes recogidos en el estudio del 19% no suponen un nivel superior al estimado. Otra hipótesis que se podría dar es que el grupo de pretérminos estudiados tuvieran una ingesta de proteínas alta pero los valores recogidos (media de 3,35g/kg/día) es incluso inferior a lo recomendado en la población pretérmino que se cifra entre 3,5-4g/kg/día (34) aunque no se ha podido comparar con otros estudios porque no han cuantificado este dato. También se podría explicar los niveles más bajos de zinc con respecto a otros trabajos por el crecimiento acelerado de la población incluida en este estudio (incremento medio de 19g/día), que es un crecimiento superior al publicado por Itabashi en el que presentan los pretérmino con hipozinquemia 15,2 (3,8) g/día de media frente a los pretérmino con niveles adecuados de zinc ganancia media de 13,3 (4,5) g/día. Por lo que al igual que ellos que hallan relación negativa con el zinc nuestros pretérminos han tenido un aumento mayor de peso lo que significa una disminución mayor de los niveles en sangre de zinc. Este aumento mayor de peso puede ser debido a que la publicación es de 2003 y desde entonces las unidades neonatales han mejorado sus pautas de alimentación instaurando

nutriciones parenterales precoces con incrementos proteicos y lipídicos más rápidos y una alimentación enteral precoz.

#### Sobre la relación entre semanas de gestación y niveles de zinc:

Aunque uno de los objetivos secundarios era encontrar relación positiva directa entre inmadurez y niveles de zinc en el presente estudio no ha salido significativa al igual que el estudio realizado por Itabashi et al (43) con 118 pretérminos. En dicho trabajo al igual que en este, realizan los niveles cuando llegan a la edad a término al igual que nosotros, la única diferencia es que es retrospectivo, no calcula n muestral y los pretérminos son menores de 32 semanas. Los otros dos estudios revisados obtienen además datos contrarios. Por un lado está el estudio de Wulf que es retrospectivo sobre un número elevado de pretérminos 226 de los cuales 26 tenían clínica de déficit de zinc por lo que se analizo éste siendo bajo (considerado por ellos menor de 50mcg/dl) en 24 pretérminos. En ese trabajo sí se encuentra relación estadística entre déficit de zinc y semanas de gestación. La crítica a este estudio es que los pacientes a los que se realiza determinación de zinc son sólo a los sintomáticos por lo que son pocos cuando puede haber muchos más con déficit pero sin clínica llamativa y otra crítica es que no han realizado el estudio multivariante por lo que esta relación de semanas de gestación podría estar influida por otro factor como el peso al nacimiento. Por otra parte está el trabajo de Kojima (48) que encuentra relación negativa es decir a más inmaduros mayores los niveles de zinc. La crítica a este estudio es la n pequeña (58 pacientes) y lo más importante, los niveles son extraídos en el momento del nacimiento por lo que los resultados son difícilmente comparables. Los niveles altos de zinc al nacimiento en los pretérminos está reportado ya con anterioridad (104), quizás por este motivo, porque los niveles de zinc al nacimiento de los pretérminos son altos y van disminuyendo rápidamente, que no se encuentra relación entre semanas de gestación y niveles de este metal cuando llegan a la edad a término ya que realmente los factores que influyen en los niveles son otros distintos a la inmadurez.

#### Sobre la relación entre ingesta de proteínas y niveles de zinc:

En el presente trabajo se ha encontrado una relación directa negativa entre la cantidad de ingesta de proteínas y los niveles de zinc. Revisando los datos publicados al respecto se ha encontrado el estudio de Marriot que es el más similar al nuestro en población pero que no haya esta relación entre proteínas y zinc. Como crítica a este artículo decir que no publican datos

sobre la cantidad de ingesta media de proteínas ni cómo han realizado el recuento de ingesta proteica. No se han encontrado más estudios que relacionen la ingesta de proteínas con los niveles de zinc. Este hallazgo nos es contrario a lo que se esperaba encontrar ya que las publicaciones sobre la ingesta de proteínas y niveles de zinc las relacionan directamente (62) siendo mayor la concentración de zinc en plasma a mayor ingesta proteica, aunque son estudios bioquímicos de absorción realizados en adultos y realizados con alimentos proteicos que a su vez son también ricos en zinc por lo que podría estar enmascarado el resultado. Una posible interpretación que se podría dar a esta relación negativa observada en este estudio es que los pretérminos que reciben cantidades más altas de proteínas son aquellos en los que se ha optimizado y cuidado al máximo el aporte nutricional y por lo tanto aquellos que tienen más morbilidad (como DBP) y son de menor peso. Otra hipótesis para explicar este resultado sería que realmente la relación atribuida a mayor ingesta de proteínas mayor absorción de zinc fuera porque los estudios se han hecho con alimentos proteicos de origen animal que a la vez son ricos en zinc por lo que la relación con las proteínas puede estar enmascarada por ser alimentos ricos en zinc. Y por último, otra explicación que se podría dar a este resultado que es contrario a lo esperado es que en la absorción de proteínas y su degradación es necesario la participación del zinc por lo que a más ingesta de proteínas más zinc es necesario para el metabolismo de estas proteínas y por lo tanto menor sus niveles en sangre.

#### Sobre la relación hallada entre la z-score de longitud al alta y los niveles de zinc:

Se ha hallado relación entre la z-score de longitud al alta con los niveles de zinc siendo una relación directa por lo que a más niveles de zinc mayor longitud relativa al alta. Este resultado que a priori parece ser lógico por la implicación teórica del zinc en el crecimiento del niño (103),(5), llama la atención que realmente existen escasos estudios en pretérminos. Sólo ha sido estudiada la relación como tal entre longitud y zinc en el estudio de Marriot et al(43) no encontrando dichos autores relación.

Si que se ha encontrado publicaciones en pretérminos a los que se suplementan distintas cantidades de zinc por vía oral resultando en un mejor crecimiento. Por ejemplo el estudio de Friel et al (79) con una n muestral de 52 pretérminos, Aleatorizan y dan 2,2mg/kg/dia , obteniendo mejor crecimiento lineal en el grupo suplementado. Resultado parecido en el estudio de Gómez et al(80) . El más reciente Shakhhalil et al (82) , suplementan a 55 pretérminos con

DBP y mal crecimiento con 1,7mg/kg/día consiguiendo un aumento de la velocidad de crecimiento con respecto a la previa antes de la suplementación.

#### Relación entre niveles de zinc y peso al nacimiento y z-score de peso al nacimiento:

En el presente estudio se comprueba relación directa positiva entre el peso al nacimiento y los niveles de zinc cuando el recién nacido pretérmino llega a la edad a término. Esta variable no ha sido medida como tal en ningún estudio de los analizados. Si que se encuentra la publicación de Kojima en la que relacionan entre otros el peso al nacimiento y las semanas de gestación con los niveles al nacimiento de zinc. En ese trabajo hallan una relación inversa, aunque luego el análisis multivariante el único que resulta independiente es las semanas de gestación. La crítica a este estudio es metodológico ya que es retrospectivo, no calcula n muestral, escasa muestra (59 pacientes) y los niveles son medidos al nacimiento y no a la edad a término como nuestro trabajo. El estudio japonés de Wulf también es retrospectivo, pero los niveles de zinc los realizaban por protocolo únicamente si presentaban síntomas. Wulf analizó 226 historias y encontró relación directa con las semanas de gestación y el ser pequeño para la edad gestacional, y aunque también se relacionaba el peso al nacimiento, luego en el multivariante se perdía esa relación como independiente. En el presente nuestro estudio las semanas de gestación no han mostrado relación pero hay que recordar que es diferente al de Kojima y Wulf porque los niveles no se determinan al nacimiento o cuando tuvieran clínica de hipozinemia si no antes del alta. Con respecto a la z-score de peso al nacimiento que en nuestro trabajo encontramos relación, no hay publicaciones medidas con este parámetro, pero peso al nacimiento y z-score reflejan una misma variable pero una expresado en gramos y otra en cifras por lo que la dependencia entre ambas es evidente.

#### Relación entre niveles de zinc y displasia broncopulmonar:

Se ha encontrado relación entre el diagnóstico de displasia broncopulmonar y los niveles de zinc. No se ha encontrado ninguna publicación que estudiara esta relación, solo el estudio de Shakhhalil et al (82) en el que suplementan a 55 pretérminos con DBP y mal crecimiento con 1,7mg/kg/día consiguiendo un aumento de la velocidad de crecimiento en aquellos suplementados. La crítica a este estudio es que no miden niveles de zinc si no que suplementan independientemente de éstos por lo que podría ocurrir que realmente aquellos con DBP tuvieran niveles de zinc más bajos, como hemos encontrado en el presente estudio y por eso se

beneficiaban de la suplementación con zinc. Es muy interesante que la relación que se ha hallado en este estudio entre DBP y niveles de zinc se mantenga independiente al resto de variables independiente del resto de las variables como demuestra el estudio multivariante de regresión múltiple. La displasia broncopulmonar es la hoy llamada enfermedad pulmonar crónica del pretérmino y como en todas las enfermedades crónicas el zinc y otros oligoelementos y vitaminas juegan un papel fundamental por lo que es esperable que los niveles de zinc disminuyan ya que las necesidades pueden estar aumentadas. Este hallazgo que es novedoso ya que no está publicado hasta la fecha parece muy interesante ya que reforzaría el hallazgo publicado del aumento de crecimiento al suplementar con zinc a los recién nacidos pretérmino con DBP (83) y mal crecimiento. En esta publicación no realizan niveles de zinc previos a la suplementación, sólo constatan un aumento de la ganancia ponderal y de longitud tras suplementar. Con el presente trabajo se ha descrito la relación entre DBP y niveles de zinc por lo que los recién nacidos pretérminos con este diagnóstico deberían recibir suplementos de zinc para evitar algunas de las consecuencias de su carencia.

#### Relación entre los niveles de zinc y la ganancia media de peso:

Se ha encontrado una correlación débil inversa con los gramos /día de peso ganados de media y los niveles de zinc ( $r = -0,208$ ). Revisando lo publicado sólo se ha relacionado este factor en el estudio de Itabashi, donde se recogían los datos de 118 pretérminos y realizaban también los niveles de zinc a la edad a término como nuestro estudio. Pero al contrario que en este estudio que pierde la relación en el análisis multivariante (OR 0,97 CI 95% 0,895-1,061) en el de ellos se mantiene con OR 1,1762 CI 95% (1,0414 -1,3286). La hipótesis aportada por estos autores es que aquellos pretérminos con un aumento de peso acelerado precisan más zinc para este aumento de peso y consecuentemente disminuyen los niveles en sangre.

#### Sobre la ingesta de zinc en pretérminos:

La ingesta de zinc de este trabajo es de 1,3 (0,91;1,52) mg/kg/día, que está dentro de lo recomendado por el Comité de Nutrición de la ESPGHAN (34) que es ente 1,1 y 2 mg/kg. Sin embargo otras publicaciones más recientes como el estudio de Griffin et al (33) en el que realizaron una revisión de las necesidades de zinc según las publicaciones existentes sobre las

necesidades de crecimiento y la retención de zinc ,establecieron que las necesidades de zinc en los pretérminos alimentados con leche materna era de 2,3-2,4 mg/kg/día y en los alimentados por fórmula 1,8-2,4mg/kg/día. No se ha encontrado en el presente trabajo relación entre la ingesta de zinc y los niveles plasmáticos de este elemento y tampoco en la literatura revisada. Sin embargo hay muchos estudios recientes en los que se determina que el aporte de un suplemento extra de zinc en el pretérmino resulta beneficioso tanto para disminuir o superar las infecciones (29) como para mejorar el crecimiento además de aumentar los niveles de zinc en sangre (80)(81). Tras el presente trabajo en el que se observa que los recién nacidos pretérminos estudiados tienen niveles de zinc muy bajos y la ingesta de este oligoelemento está en 1,3 (0,91;1,52) mg/kg/día, quizás sería recomendable aportar un suplemento de 0,5-1mg/kg de zinc para llegar a los aportes recomendados por Griffin et al (102).

## COMENTARIOS FINALES:

La sociedad americana de nutrición parenteral y enteral (ASPEN), en su última revisión publicada en 2015 (20), recomiendan intentar obtener valores de zinc en pretérminos entre 74-146 mcg/dl, aunque estas recomendaciones se basan en publicaciones antiguas de capítulos de nutrición. Esto nos lleva a plantearnos que el valor ideal esperado de zinc en un pretérmino al igual que ocurre con el peso, no es el que podemos conseguir con una alimentación parenteral y enteral habitual. Aunque el valor ideal de zinc sea el mismo que el de un recién nacido a término, hemos de ser conscientes que el haber nacido antes de tiempo, sufrir ingreso hospitalario y la morbilidad asociada a las dos cosas influye en el estado nutricional y por lo tanto en los niveles de zinc. Es por esto que los estudios aquí referenciados en los que realizan niveles a sus pretérminos a la edad a término están por debajo de lo esperado. Parece que últimamente hay un creciente interés por el zinc y los beneficios que se han asociado a su suplementación con un mejor crecimiento en peso y longitud en pretérminos (79)(80)(81)(87) y a una menor morbilidad infecciosa (30)(54) por lo que hay una tendencia a recomendar a los neonatólogos a pensar en este posible déficit y realizar determinaciones de niveles ante la mínima clínica que oriente a hipozinquemia. Además dado que las cantidades de zinc suplementado incluso en cantidades elevadas como son 10 mg al día no han asociado efectos secundarios y son seguros, habría que replantearse las recomendaciones de ingestas o intentar aumentar la ingesta hasta el límite alto recomendado sobre todo en aquellos pretérmino de más riesgo como son los de más bajo peso al nacer, aquellos que presentan un incremento ponderal acelerado, tienen DBP y llevan aportes altos de proteínas. Son necesarios más estudios para evaluar que cantidades de suplementos de zinc son las más adecuadas para presentar beneficios, pero hasta que no se realicen estudios validados o recomendaciones generales de sociedades científicas, en estos pretérminos de riesgo llevar el aporte enteral de zinc desde el 1,3mg/kg/día de media de nuestra muestra al 2-2,4mg/kg/día que está dentro de las recomendaciones de ingestas y son valores seguros puede aportar muchos beneficios sin añadir riesgos.

## **8.-CONCLUSIONES:**

1.-Los recién nacidos pretérminos son población de alto riesgo para presentar déficit de zinc ya que tienen niveles insuficientes de este metal y más del 70% de la población estudiada presenta niveles de zinc insuficientes.

2.- Ni la cantidad de zinc ingerida no farmacológica ni el tipo de alimentación han demostrado relación con los niveles de zinc en plasma.

3.- Hay una relación directa con el estado nutricional en el momento del nacimiento del pretérmino y los niveles de zinc por lo que a menor peso al nacimiento menores serán los niveles de zinc cuando alcance la edad a término.

4.-Las variables clínicas que han salido relacionadas con los niveles de zinc son el haber recibido eritropoyetina humana recombinada y el diagnóstico de displasia broncopulmonar. Además el de DBP demuestra su valor independiente en el estudio multivariante por lo que es una relación clara este diagnóstico con los niveles de zinc. Estos datos sugieren la necesidad de un aporte extra de zinc a los recién nacidos pretérminos con DBP para evitar las consecuencias de su carencia.

5.-Mientras que al alta hospitalaria una mayor ganancia ponderal conlleva niveles de zinc más bajos, una longitud, relativa a la edad gestacional, más elevada, conlleva unos niveles de zinc mayores.

6.-A mayor ingesta proteica durante el ingreso hospitalario en el recién nacido pretérmino los niveles de zinc son menores al alcanzar la edad a término.



## 9.- **BIBLIOGRAFIA**

1. Finch CW. Review of trace mineral requirements for preterm infants: What are the current recommendations for clinical practice? *Nutr Clin Pract.* 2015;30(1):44–58.
2. Prasad AS, Rabbani P, Brewer GJ, Schoomaker EB. Hypocupremia Induced by Zinc Therapy in Adults. *JAMA J Am Med Assoc.* 1978;240:2166–8.
3. Prasad T, Kundu MS. Serum IgG and IgM responses to sheep red blood cells (SRBC) in weaned calves fed milk supplemented with Zn and Cu. *Nutrition.* 1995;11:7121–715.
4. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B, 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 and nutrition bulletin.* 2004. p. S99–129.
5. Hambidge KM, Krebs NF. Upper limits of zinc, copper and manganese in infant formulas. *J Nutr.* 1989;119(12):1861–4.
6. Walravens PA, Krebs NF, Hambidge KM. Linear growth of low income preschool children receiving a zinc supplement. *Am J Clin Nutr.* 1983;38:195–201.
7. Allen LH. Zinc and micronutrient supplements for children. In: *American Journal of Clinical Nutrition.* 1998. p. 495–8.
8. Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, Ismail D, Seswandhana R, Ekström EC, et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(4):883–900.
9. Jiménez-Morán E, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. [Efficacy of zinc on lineal growth on Latin American children younger than 5; systematic review]. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):1574–9.
10. Salmenperä L, Perheentupa J, Pakarinen P, Siimes MA. Zinc supplementation of infant formula. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(5):985–9.

11. David TJ, Wells FE, Sharpe TC, Gibbs a C, Devlin J. Serum levels of trace metals in children with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 1990;122(4):485–9.
12. HINKS LJ, YOUNG S, CLAYTON B. Trace element status in eczema and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1987;12(2):93–7.
13. Oz HS. Nutrients, infectious and inflammatory diseases. *Nutrients.* 2017. p. 1085.
14. Chandra R. Nutrition and Immunity in the Elderly: Clinical Significance. *Nutr Rev.* 1995;53(4):S80–5.
15. Haase H. Zinc Signals and Immune Function. *Mol Genet Nutr Asp Major Trace Miner.* 2016;40:27–40.
16. Maggini S, Maldonado P, Cardim P, Newball CF, Sota Latino ER. Vitamins C, D and Zinc: Synergistic Roles in Immune Function and Infections. *Vitam Miner.* 2017;6(3).
17. Allen JI, Bell E, Boosalis MG, Oken MM, McClain CJ, Levine AS, et al. Association between urinary zinc excretion and lymphocyte dysfunction in patients with lung cancer. *Am J Med.* 1985;79(2):209–15.
18. Hulisz D. Efficacy of zinc against common cold viruses: An overview. *J Am Pharm Assoc.* 2004;44(5):594–603.
19. Lazzerini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:1–133.
20. Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. World Review of Nutrition and Dietetics: Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. *World Rev Nutr Diet.* 2014;4–10.
21. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: Nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):615–20.
22. Cheong JLY, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics.* 2008;121:1534–40.
23. Rink L, Haase H. Zinc homeostasis and immunity. *Trends Immunol.* 2007;28(1):1–4.

24. Torres Acosta R, Bahr Valcarcel P. El zinc: la chispa de la vida. *Rev Cubana Pediatr.* 2004;76(4).
25. Eide DJ. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2006;1763(7):711–22.
26. Fredlund K, Isaksson M, Rossander-Hulthén L, Almgren A, Sandberg AS. Absorption of zinc and retention of calcium: Dose-dependent inhibition by phytate. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20(1):49–57.
27. Liuzzi JP, Cousins RJ. MAMMALIAN ZINC TRANSPORTERS. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:151–72.
28. Fredlund K, Bergman EL, Rossander-Hulthen L, Isaksson M, Almgren A, Sandberg AS. Hydrothermal treatment and malting of barley improved zinc absorption but not calcium absorption in humans. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(12):1507–13.
29. Terrin G, Canani RB, Passariello A, Messina F, Conti MG, Caoci S, et al. Zinc supplementation reduces morbidity and mortality in very-lowbirth-weight preterm neonates: A hospital-based randomized, placebo-controlled trial in an industrialized country. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:1468–74.
30. Burjonrappa SC, Miller M. Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate. *J Pediatr Surg.* 2012;47:760–71.
31. Trindade CEP. Minerals in the nutrition of extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(1):43–51.
32. 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.
33. Griffin IJ, Domellöf M, Bhatia J, Anderson DM, Kler N. Zinc and copper requirements in preterm infants: An examination of the current literature. *Early Hum Dev.* 2013;89(2):29–34.
34. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85–91.

35. Altigani M, Murphy JF, Gray OP. Plasma zinc concentration and catch up growth in preterm infants. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;78(3):20–33.
36. 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):1030–6.
37. Kiechl-Kohlendorfer U, Fink FM, Steichen-Gersdorf E. Transient symptomatic zinc deficiency in a breast-fed preterm infant. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:536–40.
38. 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):584–99.
39. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella Maristany C, et al. Consensus on paediatric parenteral nutrition: A document approved by SENPE/SEGHNP/SEFH. *Nutr Hosp.* 2007;22(6):710–9.
40. Roney N, Osier M, Paikoff SJ, Smith C V., Williams M, de Rosa CT. ATSDR evaluation of the health effects of zinc and relevance to public health. *Toxicol Ind Health.* 2006;22(10):423–93.
41. Arca Díaz G, Carnicer De La Pardina J, Anquela Sanz I, Badell Serra I, Cubells Rieró J. Symptomatic zinc deficiency in breast-fed infants | Deficiencia de zinc sintomática en prematuros alimentados con lactancia materna. *Pediatrika.* 2005;
42. 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):235–40.
43. Marriott LD, Foote 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):494–7.
44. Dumrongwongsiri O, Suthutvoravut U, Chatvutinun S, Phoonlabdacha P, Sangcakul A, Siripinyanond A, et al. Maternal zinc status is associated with breast milk zinc

- concentration and zinc status in breastfed infants aged 4-6 months. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(2):273–80.
45. Osendarp SJ, van Raaij JM, Darmstadt GL, Baqui a H, Hautvast JG, Fuchs GJ. Zinc supplementation during pregnancy and effects on growth and morbidity in low birthweight infants: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9262):1080–5.
  46. Wulf K, Wilhelm A, Spielmann M, Wirth S, Jenke AC. Frequency of symptomatic zinc deficiency in very low birth weight infants. *Klin Padiatr.* 2013;225(1):13–7.
  47. Falchuk KH. The molecular basis for the role of zinc in developmental biology. *Mol Cell Biochem.* 1998;188(1–2):41–8.
  48. Uriu-Adams JY, Keen CL. Zinc and reproduction: Effects of zinc deficiency on prenatal and early postnatal development. *Birth Defects Res Part B - Dev Reprod Toxicol.* 2010;89(4):313–25.
  49. Krebs NF, Westcott JL, Rodden DJ, Ferguson KW, Miller L V, Hambidge KM. Exchangeable zinc pool size at birth is smaller in small-for- gestational-age than in appropriate-for-gestational-age preterm. 2006;84:1340–3.
  50. Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(1):19–29.
  51. Sjöström ES, Öhlund I, Ahlsson F, Domellöf M. Intakes of micronutrients are associated with early growth in extremely preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(6):885–92.
  52. Banupriya N, Vishnu Bhat B, Benet BD, Sridhar MG, Parija SC. Efficacy of zinc supplementation on serum calprotectin, inflammatory cytokines and outcome in neonatal sepsis – a randomized controlled trial. *J Matern Neonatal Med.* 2016;30(13):1627–31.
  53. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N Engl J Med.* 1967;276(7):357–68.
  54. Terrin G, Canani RB, Di Chiara M, Pietravallo A, Aleandri V, Conte F, et al. Zinc in early life: A key element in the fetus and preterm neonate. *Nutrients.* 2015;6:10427–46.

55. Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: A national survey and review of practice. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2008;97(4):407–13.
56. Hung YL, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, Peng SSF, Yen RF, et al. Serial measurements of serum alkaline phosphatase for early prediction of osteopaenia in preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(3):134–9.
57. Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(3):11–25.
58. Von Kohorn I, Ehrenkranz RA. Anemia in the Preterm Infant: Erythropoietin Versus Erythrocyte Transfusion-It's not that Simple. *Clin Perinatol*. 2009;36(1):111–23.
59. Hall RT, Wheeler RE, Benson J, Harris G, Rippetoe L. Feeding iron-fortified premature formula during initial hospitalization to infants less than 1800 grams birth weight. *Pediatrics*. 1993;92(3):409–14.
60. Sandström B, Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption. *J Nutr*. 1985;115(3):411–4.
61. Sandstrom B, Cederblad A. Zinc absorption from composite meals. II. Influence of the main protein source. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(8):1778–83.
62. Sandstrom B, Almgren A, Kivisto B, Cederblad A. Effect of protein level and protein source on zinc absorption in humans. *J Nutr*. 1989;119:48–53.
63. Sandström B, Sandberg AS. Inhibitory effects of isolated inositol phosphates on zinc absorption in humans. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1992;6:99–103.
64. De Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: Recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(4):650–8.
65. Casey PH, Whiteside-Mansell L, Barrett K, Bradley RH, Gargus R. Impact of Prenatal and/or Postnatal Growth Problems in Low Birth Weight Preterm Infants on School-Age Outcomes: An 8-Year Longitudinal Evaluation. *Pediatrics*. 2006;118(3):1078–86.
66. Society CP. The use of growth charts for assessing and monitoring growth in Canadian infants and children. *Can J Diet Pract Res*. 2004;65(1):22–32.

67. Karna P, Brooks K, Muttineni J, Karmaus W. Anthropometric measurements for neonates, 23 to 29 weeks gestation, in the 1990s. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005;19(3):215–26.
68. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003;3.
69. Thompson JM, Mitchell EA, Borman B. Sex specific birthweight percentiles by gestational age for New Zealand. *N Z Med J.* 1994;170(970):1–3.
70. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163–8.
71. Thomas P, Peabody J, Turnier V, Clark RH. A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender. *Pediatrics.* 2000;106(2):e21–e21.
72. Alexander GR, Kogan MD, Himes JH. 1994-1996 U.S. singleton birth weight percentiles for gestational age by race, Hispanic origin, and gender. *Matern Child Health J.* 1999;3(4):225–31.
73. Ben-Haroush A, Yogev Y, Bar J, Mashiach R, Kaplan B, Hod M, et al. Accuracy of sonographically estimated fetal weight in 840 women with different pregnancy complications prior to induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):172–6.
74. Colman A, Maharaj D, Hutton J, Tuohy J. Reliability of ultrasound estimation of fetal weight in term singleton pregnancies. *N Z Med J.* 2006;119(1241).
75. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging Small Feeding Volumes Early in Life Decreases the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2003;111(3):529–34.
76. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. Association between Fluid Intake and Weight Loss during the First Ten Days of Life and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2005;147(6):786–90.
77. Euser AM, Finken MJJ, Keijzer-Veen MG, Hille ETM, Wit JM, Dekker FW. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat

- distribution in young adulthood: A prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):480–7.
78. Ram kumar T V., Ramji S. Effect of zinc supplementation on growth in very low birth weight infants. *J Trop Pediatr.* 2012;58(1):50–4.
  79. Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, Long DR, Cornel AM, Cox M, et al. Zinc supplementation in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17:97–104.
  80. Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C, Jiménez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics.* 2003;115(5):1002–9.
  81. Loui A, Raab A, Wagner M, Weigel H, Gr??ters-Kieslich A, Br??tter P, et al. Nutrition of Very Low Birth Weight Infants Fed Human Milk with or without Supplemental Trace Elements: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(4):346–53.
  82. Shaikhkhalil AK, Curtiss J, Puthoff TD, Valentine CJ. Enteral zinc supplementation and growth in extremely-low-birth-weight infants with chronic lung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(2):183–7.
  83. Loui A, Raab A, Obladen M, Brätter P. Nutritional zinc balance in extremely low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(4):438–42.
  84. Obladen M, Loui A, Kampmann W, Renz H. Zinc deficiency in rapidly growing preterm infants. *Acta Paediatr.* 1998;87(6):685–91.
  85. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6).
  86. Salmenperä L. Detecting subclinical deficiency of essential trace elements in children with special reference to zinc and selenium. *Clin Biochem.* 1997;30(2):115–20.
  87. Shaikhkhalil AK, Curtiss J, Puthoff TD, Valentine CJ. Enteral Zinc Supplementation and Growth in Extremely Low Birth Weight Infants with Chronic Lung Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;



88. Kumar SP, Anday EK. Edema, hypoproteinemia, and zinc deficiency in low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 1984;73(3):327–9.
89. Schmitt S, Küry S, Giraud M, Dréno B, Kharfi M, Bézieau S. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat*. 2009;30(6):926–33.
90. Bye AME, Goodfellow A, Atherton DJ. Transient Zinc Deficiency in a Full-Term Breast-Fed Infant of Normal Birth Weight. *Pediatr Dermatol*. 1985;2(4):308–11.
91. Zimmerman AW, Hambidge KM, Lepow ML, Greenberg RD, Stover ML, Casey CE. Acrodermatitis in breast-fed premature infants: evidence for a defect of mammary zinc secretion. *Pediatrics*. 1982;69(2):176–83.
92. Kelleher SL, Lönnerdal B. Zip3 plays a major role in zinc uptake into mammary epithelial cells and is regulated by prolactin. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(5):1042–7.
93. Chowanadisai W, Lönnerdal B, Kelleher SL. Identification of a mutation in SLC30A2 (ZnT-2) in women with low milk zinc concentration that results in transient neonatal zinc deficiency. *J Biol Chem*. 2006;281(51):39699–707.
94. Coelho S, Fernandes B, Rodrigues F, Reis JP, Moreno A, Figueiredo A. Transient zinc deficiency in a breast fed, premature infant. *Eur J Dermatology*. 2006;16(2):193–5.
95. Barbarot S, Chantier E, Kuster A, Hello M, Roze JC, Blouin E, et al. Symptomatic acquired zinc deficiency in at-risk premature infants: High dose preventive supplementation is necessary. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(4):380–3.
96. Kienast A, Roth B, Bossier C, Hojabri C, Hoeger PH. Zinc-deficiency dermatitis in breast-fed infants. *Eur J Pediatr*. 2007;166(3):189–94.
97. Valerio E, Rotella M, Mardegan V, Cutrone M. Perinatal zinc deficiency. *Arch Dis Child*. 2016;101(4):385–6.
98. Hemalatha P, Bhaskaram P, Kumar PA, Khan MM, Islam MA. Zinc status of breastfed and formula-fed infants of different gestational ages. *J Trop Pediatr*. 1997;43(1):52–4.
99. Smith Jr. JC, Brown ED, McDaniel EG, Chan W. Alterations in vitamin A metabolism during zinc deficiency and food and growth restriction. *J Nutr*. 1976;106(4):569–74.

100. Sazawal S, Malik P, Jalla S, Krebs N, Bhan MK, Black RE. Zinc supplementation for four months does not affect plasma copper concentration in infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2004;93(5):599–602.
101. Bertinato J, Simpson JR, Sherrard L, Taylor J, Plouffe LJ, Van Dyke D, et al. Zinc supplementation does not alter sensitive biomarkers of copper status in healthy boys. *J Nutr*. 2013;143(3):284–9.
102. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723–9.
103. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B, 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 and nutrition bulletin*. 2004.
104. Galinier A, Périquet B, Lambert W, Garcia J, Assouline C, Rolland M, et al. Reference range for micronutrients and nutritional marker proteins in cord blood of neonates appropriated for gestational ages. *Early Hum Dev*. 2005;81(7):583–93.

## ANEXOS



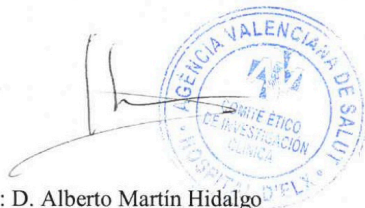
### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

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

Departamento de Salud de Elche  
Hospital General  
Camino de la Almazara, nº 11 · 03203 ELCHE · Tel. 966 61 61 74· Fax. 966 61 61 45

**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