

## **Suplementación con Zinc en pacientes pediátricos críticamente enfermos: Estudiodoble ciego. Zinc supplementation in pediatric critical illness: Double Blind study.**

C.E.R<sup>1</sup> Dra. Belinda Leticia Velásquez Rivera<sup>2</sup> Dr. José Rigoberto Mejía Díaz<sup>3</sup>  
Dra. Marta Matamoros<sup>4</sup> Dra. María Félix Rivera<sup>5</sup>

### **Resumen**

**Objetivo:** Determinar el impacto o beneficio de la suplementación con zinc en pacientes pediátricos críticamente enfermos.

**Centro:** Unidades de cuidados intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Escuela y del hospital de Especialidades del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS)

**Metodología:** Estudio ensayo clínico doble ciego realizado en el periodo de Junio 2009 a Junio 2010. Se incluyeron 43 pacientes de ambos sexos con edades entre un mes y 18 años en estado crítico de los cuales 23 fueron suplementados con Zinc (Grupo A) y 20 recibieron placebo (Grupo B).

**Resultados:** Los grupos fueron comparables con relación a la edad, sexo y score de PRISM. No se encontró diferencias significativas respecto al uso de catéteres venosos centrales, esquemas de Antibióticos, promedio de linfocitos, eosinofilos y plaquetas. Los niños que recibieron zinc tuvieron menos días de Ventilación mecánica, menor estancia hospitalaria y menor mortalidad aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

**Conclusiones:** Los resultados sugieren que la suplementación con Zinc puede ser beneficiosa en pacientes pediátricos críticamente enfermos.

**Palabras clave:** Zinc, mortalidad, inmunidad

**Objective:** Determine the impact or benefit with zinc supplementation in pediatric critical illness.

**Center:** Pediatric intensive Care units (PICUs) from Hospital Escuela and Hospital of Specialties of the Honduran Social Security.

**Methodology:** Double blind clinical study during the period between June 2009 to June 2010. 43 children from both sexes with ages from 1 month to 18 years in critical condition were admitted to this study; 23 subjects supplemented with Zinc (A Group), 20 received placebo (B Group).

**Results:** Both group subjects were comparable in terms of age, sex and PRISM score. We didn't find statistical significance in relation to the use of central venous catheters, number of antibiotic therapy, number of linfos, eosinophil or platelets. Children who received Zinc had less mechanical ventilation days, minor days at the PICUs, and less mortality; although these results had no statistical significance.

**Conclusions:** results suggest the supplementation with zinc has beneficial effects in pediatric critical illness.

**Key words:** Zinc, Mortality, Immunity

1 Comité Editorial de la Revista de Postgrados de Medicina UNAH, Dirección de Docencia e Investigación-HE: Dr. Carlos Vargas Pineda, Dr. Rolando-Aguilera-L, Dra. Guadalupe-Romero-A

2Residente Cuidados intensivos pediátricos Hospital Escuela / IHSS.3 Médico Pediatra intensivista 4 Servicio Cuidados Intensivos Hospital escuela 5 Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

**Introducción.** En los últimos años se ha conocido la importancia del zinc en la salud humana, ya que es un elemento esencial para la vida encontrado en todos los tejidos y células, requerido para la participación de múltiples reacciones enzimáticas para el desarrollo de las células que median la inmunidad específica y no específica así como también la inmunidad adquirida. (1)

En los años 1960 se iniciaron los primeros estudios sobre el zinc demostrando la relación existente entre la deficiencia de zinc y las infecciones; la suplementación con zinc en la dieta resultó en una disminución significativa de la morbilidad en las infecciones respiratorias en niños preescolares en el estudio realizado por Sazawal y colaboradores. (2)

La depleción de zinc es frecuente en los países en vía de desarrollo en los cuales su baja ingesta y la alta ingesta de fitatos son algunos de los causantes de esta deficiencia. La prevalencia global reportada

encontrada por deficiencia de zinc es hasta en un 20 a 60% (3).

En el taller de revisión realizado en Ginebra Suiza en Septiembre del año 2006 que evaluó los resultados de estudios del impacto de la suplementación con Zinc en la mortalidad y morbilidad pediátrica se llegó al consenso de la necesidad de desarrollar posibles enfoques para mejorar la ingesta de zinc y su biodisponibilidad en niños pequeños.

Pocos son los estudios realizados en paciente crítico. Se ha reportado una reducción en la mortalidad y días de estancia en UCIP, aunque con resultados no estadísticamente significativos (4). Otro estudio realizado por Cander.By Cvijanovich midió niveles séricos de zinc en paciente crítico pediátrico en las primeras 24 horas a su ingreso, se demostró que existe una relación entre la disminución de los niveles séricos de zinc y el estado crítico con disfunción de órganos (p 0.01) (5,6).

El impacto sobre la disminución de la mortalidad y la implementación con

zinc ha sido validado en varios estudios, una reducción de 18 a 20 % fue demostrada en niños mayores de 12 meses. (7)

En nuestro país se realizó por Mejía y colaboradores un estudio de casos y controles para determinar el efecto de la suplementación con zinc sobre la morbi mortalidad en paciente crítico, se demostró una reducción en los días estancia hospitalaria en los casos suplementados (p menor a 0.01), este estudio no logro demostrar una reducción en la necesidad de ventilación mecánica, uso de antibióticos y mortalidad. (8)

Continuando con el estudio realizado por Mejía y colaboradores realizado en el 2008, decidimos realizar un estudio doble ciego con el objetivo de determinar el impacto o beneficio de la suplementación con zinc en paciente crítico. (8, 9)

#### **Metodología:**

**Materiales y métodos:** se realizó un estudio de tipo ensayo clínico, doble ciego en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Escuela, hospital de especialidades

del Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) ambos en la ciudad de Tegucigalpa Honduras.

**Población.** Se incluyeron 43 pacientes entre un mes de vida y 18 años de edad, ingresados en la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos ( UCIP) del Hospital Escuela y del IHSS , en el período de Junio 2009 a Junio 2010, se excluyeron los pacientes con las siguientes condiciones : estancia en UCIP menos de 24 horas, persistencia de inestabilidad hemodinámica, acidosis metabólica, vomito persistente, diarrea grave, oclusión o suboclusion intestinal, sangrado digestivo alto, pacientes que has ingerido zinc 2 meses previos, pacientes en ayuno por alguna condición médica o quirúrgica, y aquellos cuyos tutores se negaron a participar en el estudio.

Los pacientes se seleccionaron al azar, fueron randomizados según su llegada a la UCIP para quedar en uno de los dos grupos: Grupo A y Grupo B; el primer paciente que ingreso y que cumplió con los criterios de inclusión se le suplemento con jarabe

de Zinc (Pharmezinc®), el siguiente paciente en ser admitido a la UCIP se asignó como placebo y así sucesivamente. Igual procedimiento se realizó en ambas UCIP ; Grupo A y Grupo B ; Zinc( Pharmezinc® ) vrs Placebo a dosis de 2mg por kg en forma alterna hasta un máximo 60mg al día, desde su ingreso a UCIP y hasta 14 días intrahospitalarios, administrado por sonda naso u oro gástrica , después se realizó lavado de la sonda con 15 ml de agua y la sonda se cerró por treinta minutos después de la administración, se eliminaron 8 pacientes del estudio por falla de apego al protocolo .

**Definición de Variables y análisis Estadístico:** Se registraron los pacientes en cuanto a edad, sexo, peso en kilogramos, procedencia, motivo de ingreso a la UCIP, score de mortalidad pediátrica medido por la escala de PRISM, utilización de catéter venoso central aminas, esteroides, sonda Foley, infecciones nosocomiales y numero de esquemas antibióticos. Valoración de días de ventilación mecánica, días de estancia en la UCIP, condición de salida (vivo muerto). Para el análisis

de datos se utilizaron frecuencias, medias, porcentajes y desviaciones estándar, para los niveles de significancia, 95 % de intervalo de confianza, donde un valor de p menor 0.05 fue significativo. Se utilizó t de student para el cruce de variables cuantitativas y para análisis de los datos cualitativos la prueba de chi cuadrado. Se utilizó una base de datos en Microsoft Excel 2003 importado a un procesador de datos Epiinfo 3.5.1

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Ciencia médicas de la Universidad nacional Autónoma de Honduras. Se obtuvo consentimiento informado de los padres o tutor de cada niño a quienes se les explico el beneficio de este estudio y los efectos adversos del mismo.

Al concluir la recolección de los pacientes y realizado el cruce de variables y análisis estadístico se rompió el ciego y los pacientes asignados al grupo A correspondieron a los pacientes suplementados con zinc y los del grupo B a los pacientes que recibieron placebo.



**Tabla No. 1**  
**Análisis de variables en los grupos de edad.**

VARIACIONES	ZINC GRUPO Experimental	PLACEBO GRUPO Control	t student VALOR DE P
EDAD MESES	47.2	27.4	0.23
LACTANTE MENOR	15/28 (53.32%)	13/28 (46.4%)	
ADOLECENTE	5/6 (83.3%)	1/6 (16.66%)	
ESCOLAR	2/4 (50%)	2/4 (50%)	
LACTANTE MAYOR	1/3 (33.33%)	2/3 (66.66%)	
PRESCOLAR	0/2	2/2 (100%)	
GENERO M	13/23 (54.2%)	10/23 (52.6%)	0.83
F	11/20 (45.8%)	9/20 (47.4%)	
PRISM	16.2 (37%)	12 (28%)	0.72
MORTALIDAD	3/23 (13.03%)	5/20 (25 %)	0.22
DIAS DE VM	7.76	8.15	0.84
DIAS UCIP	9.5	10.5	0.65
No. DE ESQUEMAS AB / INFECCIONES NOSCOCOMIAL	7/23 (30%)	13.2/ 20 (66%)	0.12
NECESIDAD DE AMINAS	11/23 (47.8%)	11/20 (57.8%)	0.73

**Fuente encuesta**

<sup>1</sup>PRISM Escore de probabilidad de ortalidad pediátrica

<sup>2</sup>CVC: # de pacientes con catéter venoso central

<sup>3</sup>NP: soporte nutricional parenteral

<sup>4</sup>p variable cualitativas X<sup>2</sup>, variable cuantitativas t-student

y la menor cantidad de pacientes fueron Lactantes mayores 3/43 (7%).

Los días promedio de estancia en las diferentes UCIP en los niños con zinc (A) fue de 9.5 días comparado con los niños que recibieron placebo que fue de 10.5 días (p 0.65). El número de infecciones nosocomiales y la necesidad del cambio de esquemas de antibióticos se presentó así: (30%) 7/23 de los niños suplementados con zinc (A) no tuvo infección nosocomial en comparación al 66% 13.2/20 de los pacientes que recibieron placebo (B) no hubo diferencia significativa.

La mortalidad global de los niños suplementados con zinc (A) 3/23 (13 %) comparado con placebo (B) 5/20 (25 %) resulto con una p de 0.22.

### **Resultados:**

De 43 que participaron en el estudio 23 fueron suplementados con zinc Grupo A y 20 con placebo encontrándose que los grupos fueron comparables en relación a sexo edad y score de PRISM,(ver tabla 1). La distribución de la población resulto en su mayoría Lactantes Menores (65.1%) 28 /43, seguido por Adolescentes 6/43 (14%), escolares 4/43 (9.3%), preescolares 2/43 (4.7%)

### **Discusión:**

En este estudio no se logró demostrar el beneficio de la suplementación con zinc a los pacientes pediátricos críticamente enfermos, aunque se conoce que el zinc desempeña un papel importante en el sistema inmune, varios estudios realizados demuestran los efectos del zinc como mediador inmunológico en la función

celular, replicación de ADN, transcripción de RNA, división celular, estabilización de membranas y como antioxidante, Shankar y col hacen énfasis en la asociación de depleción de zinc alteración de polimorfos nucleares, células natural killer y la actividad del complemento así como la susceptibilidad a infecciones producidas por virus herpes simplex, Y por bacterias como *Listeria monocitogenes* y *Salmonella*.

Varios estudios soportan que la suplementación con zinc en conjunto con las sales de rehidratación oral son una medida eficaz para la disminución del curso de la diarrea con deshidratación (p 0.001). (P. Dutta y col) (9, 10, 11) Otros estudios describen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias en los pacientes suplementados con zinc, ya que estos constituyen una de las principales causas de injuria endotelial. (12,13, 14).

Se ha demostrado que la absorción de zinc se ve facilitado por proteínas intestinales, Estudios publicados demuestran que existe relación entre

el pH gástrico y la absorción de zinc, Gibson y col. Encontraron que entre mayor acidez gástrica mejor absorción y transporte intestinal de zinc, sugiriendo que se debe administrar zinc de manera postprandial ya que su absorción es mediado por transporte de proteínas a nivel intestinal, debiéndose descartar principalmente en países en vías de desarrollo como una causa de alteración en la absorción de zinc la existencia de infecciones agregadas como *H. pylori* y o inhibición de pH gástrico (15,16). A nivel cerebral se ha descrito asociación entre el zinc y la liberación de éste en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Epilepsia, e isquemia demostrando la importancia en la homeostasis del zinc para la función del sistema nervioso central. (17). Aunque sin resultados estadísticamente significativos (p 0.22) en este estudio la mortalidad del grupo placebo (5/20) fue mayor que el grupo suplementado con Zinc (3/23) así como los días estancias, días de ventilación mecánica, número de infecciones nosocomiales y necesidad de mayor número de

esquemas de antibióticos. En contraste el estudio realizado por Mejía y col. reportó una disminución estadísticamente significativa de los días de ventilación mecánica en los pacientes pediátricos críticos suplementados con Zinc. Nuestros resultados sumados a los reportados sugieren que la suplementación con Zinc puede ser beneficiosa en los pacientes pediátricos críticamente enfermos.

### **Recomendaciones**

En vista de que el beneficio del Zinc en la disminución de la morbilidad en las enfermedades respiratorias y enfermedad diarreica ha sido demostrada (2, 7,9); se recomienda continuar realizando estudios en pacientes críticos que incluyan un mayor número de pacientes y que además se tome en cuenta para estos estudios los factores que afectan la biodisponibilidad del Zinc como ser el momento de la administración y su relación con la alimentación, el uso de medicamentos bloqueadores de la acidez gástrica que pueden interferir con su absorción, la vía de

administración oral vrs intravenosa y la medición de los niveles séricos .

### **Agradecimientos:**

Casa Pharmedic S.A.

### **Bibliografía**

1. Rubio, D. GonzalezWeller, R.E. Martin- Izquierdo, C. revert, I. Rodriguez y A. Hardisson. El zinc: oligoelemento esencial. Zinc: anessentialoligoelement, Área de Toxicología. Universidad de La Laguna. España. Nutrición Hospitalaria. 2007; Nutr. Hosp.22 (1); 101-107.
2. Maharaj K. Bhan, Sunil Sazawal, Robert E. Black, SanjuJalla, SarmilaMazumdar, AnjuSinha . Zinc Supplementation Reduces the Incidence of Acute Lower Respiratory Infections in Infants and Preschool Children: A Double-blind, Controlled Trial. Pediatrics1998; 102:1-5
3. Workshop to Review the Results of Studies Evaluating the Impact of Zinc Supplementation on Childhood Mortality and Severe Morbidity Geneva, Switzerland

- World Health Organization 15-16  
September 2006. Geneva, Switzerland 15-16  
September 2006.
4. Daren K. Heyland MD, Naomi Jones, RD, MSc<sup>2,3</sup>, Natalie Z. Cvijanovich, MD<sup>4</sup>, Hector Wong, MD<sup>5</sup> Zinc Supplementation in Critically Ill Patients: A Key Pharmaconutrient? Journal of Parenteral Nutrition, Sept 2008; vol.32 No. 5, 509 – 519.
  5. Cander B, Dundar ZD, Gul M, Girisgin S. Prognostic value of serum zinc in critically ill patients. J Critical care medicine 2010 Julio.
  6. Natalie Z. Cvijanovich, MD; Janet C. King, PhD; Heidi R. Flori, MD; Ginny Gildengorin, PhD; Hector R. Wong, MD. Zinc homeostasis in pediatric critical illness. Pediatric Critical Care Med Jan 2009; 10 (1): 29 – 34.
  7. World Health Organization, World Health Organization, Workshop to Review the Results of Studies Evaluating the Impact of Zinc Supplementation on Childhood Mortality and Severe Morbidity
  8. José Rigoberto Mejía, Martha Matamoros, Lirio Munguía, María Félix Rivera. Efectos de la suplementación con zinc en la morbilidad y mortalidad del paciente pediátrico crítico. Revista Médica de los Postgrados de Medicina UNAH Vol. 12 No.1 Enero – Abril 2009.
  9. P DuttaA, ADattaA, SK NiyogiA, S DuttaA, B MannaA, M BasakB y col. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhea P, Journal of tropical pediatrics (2000) 46 (5): 259-263.
  10. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. Arch Immunology 2008, Jan-Feb; 56 (1) 15-30.
  11. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. ExpGerontol. 2008 May; 43(5):370-7.

12. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Current Opinion Clinical Nutrition Metabolic Care*. 2009 Nov; 12(6):646-52.
13. Prasad AS. Zinc role in immunity oxidative stress and chronic inflammation. *Clinical Nutritional care* 2009 Nov. 12 (6) 646-52.
14. Prasad AS. Y col. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Nov; 12(6):646-52.
15. Paredes Guerra, Gloria, Bolaños Díaz, Rafael. Biodisponibilidad del zinc bioavailability *Rev. Perú. pediatría*. 62 (2) 2009.
16. Jorge L. Rosado y col. Deficiencia de zinc y sus implicaciones funcionales *Salud Pública de México* Vol. 24, No. 2, marzo – abril 1998. 181- 186.
17. Bitanhirwe BK, Cunningham MG. Zinc: The brains dark horse. *Int. J Environmental Research* April 2010 7 (4): 1342-65