Efectos de la Suplementación con Zinc en la Morbilidad y Mortalidad del Paciente Pediátrico Crítico.

Effect Of Zinc Supplementation In The Morbidity and Mortality In The Pediatric Critical Condition.

José Rigoberto Mejía*, Marta Matamoros \ Lirio Munguía[ft], María Félix Rivera[ftt]

Objetivo: determinar el efecto de la suplementación con zinc en la morbi-mortalidad del paciente pediátrico crítico.
Diseño: Estudio clínico, casos y controles. **Centro:** Unidades de Cuidados Intensivos pediátricas (UCIP) del hospital Escuela y hospital de especialidades-Instituto Hondureño de Seguridad Social.
Pacientes: 49 sujetos admitidos entre septiembre-2007 y agosto-2008, 25 sujetos fueron suplementados con zinc (grupo caso), y 24 asignados al grupo control.
Intervención: niños en condición crítica (casos) fueron suplementados con zinc. Los resultados clínicos fueron comparados entre ambos grupos. Principales variables: días de ventilador mecánico, estancia en UCIR escore de riesgo de mortalidad pediátrica (PRISM), estancia hospitalaria y mortalidad.
Resultados: se aparejaron los sujetos en términos de edad, sexo, peso, días del ventilador, PRISM, días antibióticos, uso de esteroides, nutrición parenteral y mortalidad. Los pacientes en el grupo caso tuvieron menos días estancia que el grupo control, ($p < 0.01$). No se encontraron diferencias en la necesidad de ventilación mecánica, antibióticos, nutricional parenteral. Un sujeto falleció únicamente en el grupo control.
Conclusión: existe una relación entre suplementar con zinc y menor estancia hospitalaria en el paciente pediátrico crítico. Lo que constituye una herramienta de intervención de bajo costo, que puede ser incorporado en el manejo en la UCIR
Palabras clave: Zinc, Sepsis, mortalidad infantil, inmunidad.

Objective: to determine the effect of the supplementation with zinc in the critical pediatric patient.
Design: Clinical study of cases and controls. **Center:** Pediatric Intensive Cares units (UCIP) of the Hospital Escuela and hospital of specialties of the Honduran Institute of Social Security. **Patients:** 49 subjects admitted between September-2007 and August-2008, 25 subjects were supplemented with zinc (group case). And 24 assigned to the group control. **Interventions:** children in critical condition (cases) were supplemented with zinc (2 mg/Kg/ day). The clinical results were compared between both groups. Main variables: days of mechanical ventilator, stance in PICU, and hospital, Pediatric Risk Score of Mortality (PRISM), and mortality. **Results:** the subjects in each group were equally matched in terms of age, sex, weight, days of the ventilator, PRISM, antibiotic days, steroid use, and parenteral nutrition. The patients in the group protocol had less days stance than the control group ($p < 0.001$). Were not differences in the necessity of the mechanical ventilation, antibiotic and steroid use, nutritional parenteral. One subject dead in the group control.
Conclusion: a relation exists between supplementation with zinc and less hospital stance in the critical pediatric patient. This simple intervention can incorporate in the handling in the UCIR
Key words: Zinc, immunity, sepsis, pediatric mortality

* Residencia de Cuidado Intensivo Pediátrico Hospital Escuela/IHSS.
[f] Servicio de Cuidados Intensivos y Emergencia de Pediatría, Hospital Escuela.
[tt] Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Hospital de Especialidades Instituto Hondureño de Seguridad Social.
[ftt] Facultad de ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
Correspondencia: José Rigoberto Mejía
Residencial Portal del Bosque, TH2 # 10 Comayagüela Tel. 234-3322 • e-mail: jorimejia@hotmail.com

Introducción.

El zinc es un micro nutriente esencial para mantener una función normal del sistema inmune, es necesario para el normal desarrollo y función de las células que median la inmunidad tanto la no específica como la específica, así como también en el desarrollo de la inmunidad adquirida. El déficit de zinc afecta múltiples aspectos del sistema inmune, desde las barreras físicas hasta los genes que regulan funciones en linfocitos. Incluso la deficiencia leve de zinc deprime la inmunidad en los humanos[1,2].

Los niños con deficiencia de zinc presentan un incremento en la susceptibilidad a una gran variedad de agentes patógenos. Estudios de campo realizados en países en vías de desarrollo donde es frecuente la deficiencia de zinc han reportado una relación significativa entre los bajos niveles de zinc y un mayor riesgo de incidencia y severidad provocada por enfermedades infecciosas, La deficiencia de zinc conlleva unas mayores tasas de morbilidad-mortalidad infecciosa tales como diarrea, neumonía y malaria siendo estas las principales causas de mortalidad infantil a nivel nacional como internacional[3,4,5,6].

La evidencia actual demuestra una significativa reducción en la incidencia y severidad de estas enfermedades infecciosas así como en la mortalidad de las mismas en aquellos niños que han sido suplementados con zinc[7,8,9].

En Honduras, no existe evidencia de estudios realizados en este campo por lo que decidimos ser pioneros en la investigación de zinc y enfermedades infecciosas, cuyo objetivo fue determinar el efecto de la suplementación con zinc en la morbilidad, y mortalidad en el paciente pediátrico en condición critica .

Metodología.

Diseño del estudio y población:

Se diseñó un estudio experimental tipo ensayo clínico, de casos y controles.

En las unidades de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) del Hospital Escuela (HE) y en el Hospital de especialidades médicas del Instituto hondureño de Seguridad Social (IHSS) ubicados en la ciudad de Tegucigalpa, Honduras. Ambos hospitales son de atención de tercer nivel, tienen disponibilidad de 11 cupos, 6 de ellos en la UCIP del IHSS y 5 en la UCIP del HE. Estas UCIP atienden un promedio de 150-200 pacientes cada una por año. Se atiende paciente con patología médica, quirúrgica y trauma. Se ingresan pacientes con edades que comprenden desde recién nacidos hasta los 18 años de edad.

Se seleccionó para el estudio una muestra de 49 pacientes pediátricos en condición crítico con edades comprendidas entre un mes hasta los 18 años de edad, los cuales fueron admitidos para ser atendidos en las UCIP El periodo de estudio comprendió desde septiembre del 2007 hasta agosto 2008, se excluyeron del estudio los sujetos a los cuales su tutor(es) o apoderados legal no dieron su consentimiento para participar en el estudio, los menores de un mes de vida, aquellos sujetos con una estancia en la UCIP menor de 48 horas, aquellos en que hubo persistencia de inestabilidad hemodinámica la cual fue establecida por la necesidad de una o mas aminas vasoactivas a dosis altas, acidosis metabólica (pH sanguíneo menor 7.2),los sujetos con vomito persistente (mas de un vómito por hora), diarrea grave, la oclusión o sub-oclusión intestinal, el sangrado digestivo activo, los sujetos que habían estado ingiriendo zinc durante los últimos 2 meses previo al estudio, los que presentaron condiciones medica y/o quirúrgica que contraindicaron el uso de la vía oral como ser: post quirúrgicos de intestino, íleo metabólico, toxico o infeccioso, enterocolitis, fístulas entero cutáneas de alto gasto y síndromes de mala absorción.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Ciencias Medicas de la Universidad Nacional Autónoma

de Honduras. Se obtuvo consentimiento informado y firmado de cada uno de los pacientes, (padre o tutor legal) se les explicó el propósito del estudio con los riesgos y beneficios de la intervención.

Intervención: Los sujetos fueron randomizados según la llegada a la UCIP para ubicarse en uno de los dos grupos; el primer paciente que ingreso en el mes de septiembre 2007 a la UCIP se le suplemento con jarabe de Zinc (Pharmezinc®) y que cumplieron con los criterio de inclusión, al siguiente paciente en ser admitido a la UCIP se le asigno como sujeto control y que no cumplió ningún criterio de exclusión y así sucesivamente. Igual procedimiento se realizo en ambas UCIP A los sujetos en al grupo control se les administró Pharmezinc® (presentación en jarabe de 2 miligramos por mililitro) a dosis de 2 miligramo por kilogramo de peso (máximo 60 mg por día) el cual se dio por vía oral o por medio de sonda oro-gástrica o naso-gástrica. Posterior a la administración del jarabe si fue el caso de la última vía se pasó una cantidad de 15-30 ml de agua para el lavado de la sonda y se cerró la misma durante los siguientes 30 minutos. Se inició a suplementar con zinc luego de 24 a 48 de estar hospitalizado en la UCIP y se continúo su administración durante el tiempo que duró su estancia en la UCIP hasta un máximo de 2 semanas.

Al alta de UCIP se recomendó a los médicos que continuaron en el cuidado del paciente de las salas a donde se realizó el traslado para que completaran los 14 días de suplementación con zinc esta recomendación no fue supervisada por los investigadores. Todos los pacientes permanecieron al cuidado del mismo equipo médico adjunto: intensi-vistas pediátricos, residentes de intensivo pediátrico y residentes de tercer año de pediatría.

Definición de variables y seguimiento: a su ingreso a la UCIP se registró la información en cuanto a su peso, edad, genero, motivo de ingreso a la UCIP (medico, trauma y/o quirúrgico) y el escore de probabilidad de muerte Pediátrica (PRISM), el uso de catéter venoso central. En el seguimiento se determinó los días de uso de esteroides, el soporte con nutrición parenteral, los cultivos bacteriológicos positivos, los días de soporte con ventilación mecánica, días de estancia en la UCIP y al momento del alta hospitalaria se consignó los días de estancia hospitalaria, la condición de salida y la mortalidad. Para el análisis de datos se utilizaron frecuencias, porcentajes, medias y desviación estándar. Para los niveles de significancia se consideró para un 95% de confianza donde el valor de p< de0.05 fue significativo. Se utilizó prueba de X^2 para datos de las variables cualitativas y prueba de t-student para el análisis de datos con variables cuantitativas. Los datos fueron vaciados y analizados en el programa de Microsoft Excel 2003 (Microsoft™ 2003).

Resultados.

Un total de 49 sujetos se incluyeron en el estudio, 25 fueron asignados al grupo casos y 24 al grupo control. La edad, género y peso de los sujetos en el grupo caso fue similar al compararla al grupo control. No hubo significancia estadística al comparar el PRISM entré el grupo caso y el grupo control (p<0.19) la distribución por motivo de ingreso a la UCIP uso de catéter venoso central, uso de aminas vasoactivas, días de uso de antibióticos, días de uso de esteroides, días de soporte con nutrición parenteral y cultivos bacteriológicos fue similar en ambos grupos. (Véase cuadro # 1) en promedio la administración con zinc en los sujetos del grupo casos fue de 10.8 días, tiempo promedio que duró su hospitalización en UCIP EL grupo control tuvo un mayor promedio de días de esteroides (3.5 días vrs 0.8 días) sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativo (p=0.09).

Cuadro #1.
Datos demográficos y clínicos de 49 pacientes pediátricos en condición crítica durante el periodo de septiembre-2007 a agosto-2008.

Variables	**casos** (n=25)	**control (n=24)**	**valor de p**[4]
Edad (meses)	57.2 ± 49.9	50.2 ±47.8	0.30
Género masc/feme (%)	14/11 (56/44)	11/13(46/54)	0.32
Peso (kilogramos)	18.04±12.7	17.96 ±12.9	0.47
Diagnóstico (%)			
Medico	21 (84)	20 (83)	0.28
Quirúrgico	6(24)	0(0)	0.008
Trauma	4(16)	5(21)	0.27
PRISM[1]	16.6 ±11.9	14±9,6	0.19
CVC[2] (%)	15(60)	15(63)	0.78
Aminas vaso activas (%)	14(56)	13(54)	0.22
Días de antibióticos	14.2 ±6.9	11,92+5.4	0,09
Días de NP[3] (media)	25(1)	17(0.71)	
Días de esteroides[5] (media)	25 (0.8)	85 (3.5)	0.09
Cultivos positivos (%)	9(36)	6(25)	0.53

[1] PRISM Escore de probabilidad de mortalidad pediátrica
[2] CVC: # de pacientes con catéter venoso central
[3] NP: soporte nutricional parenteral
[4] p variable cualitativas X^2, variable cuantitativas t-student
[5] Días totales de uso de esteroides por grupo

Los sujetos en el grupo casos necesitaron menos días de soporte respiratorio en modalidad invasiva, que el grupo control (5.2 días vrs 6.4 días) pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0.056). Al comparar días de estancia en la UCIP y condición de salida no se encontró significancia estadística. Cuando se comparó la variable días de hospital se encontró que los sujetos en el grupo control tuvieron menos días (18.7 días vrs. 20.5 días) esta diferencia fue estadísticamente significativa con un valor de p 0.01. Solamente una muerte ocurrió durante el tiempo que duro el estudio en un sujeto del grupo control en la UCIP del HE por complicación de sepsis severa/choque séptico. Debido al pequeño número de sujetos esta variable no se pudo comparar.

Discusión.

En este estudio los sujetos que recibieron suplementación con zinc tuvieron días estancia en sala de UCIP similares para ambos grupos no así los días estancia en el hospital donde en el grupo de caso; esta variable fue menor (18.8 días vrs 20.5 días) con una p 0,01. También en el grupo casos se dio una menor necesidad de soporte ventilatorio en modalidad invasiva. La menor estancia hospitalaria fue estadísticamente significativa al compararla con el grupo control no así la necesidad de soporte ventilatorio. La menor estancia en el hospital es un efecto positivo de la suplementación con zinc. Esta reducción en estancia hospitalaria es consistente con reportes previos realizados en grupos poblacionales pediátricos y neonatales los que informan una reducción en la incidencia y severidad por enfermedades infecciosas [10,11]Procesos en los cuales esta involucrado la respuesta inflamatoria condiciones que son las principales causas de ingreso de los sujetos del estudio.

Los beneficios de la suplementación con zinc no solo han sido reportados en pacientes con enfermedades infecciones si no que también se ha demostrado beneficio en otras condiciones fisiopatológicas donde esta involucrado la respuesta inflamatoria, procesos tales como el trauma cráneo encefálico el politrauma, las quemaduras, enfermedades inflamatorias crónicas e incluso el cáncer. [12,13,14]. Estudios recientes en pacientes en condición crítica han encontrado que entre los niños que mueren de sepsis hay involucramiento genético el cual favorece la sobreexpresión de metalotioninas, proteínas captadoras de zinc lo que condiciona una deficiencia aguda de zinc durante el proceso agudo de la enfermedad, al igual que han reportado un mejor pronostico en pacientes en los cuales esta deficiencia aguda de zinc no se presenta. Otros hallazgos han mostrado patrones alterados en las proteínas del huésped que son dependientes de concentraciones de zinc o que toman parte en la homeostasis de este elemento. No se sabe como el zinc esta involucrado en un mejor pronóstico en estas condiciones al igual que hay poca información sobre los efectos negativos de la deficiencia aguda de zinc[15].

El estrés oxidativo es una de las principales causas de enfermedad endotelial, al igual que en el inicio de la disfunción orgánica, se ha comprobado que el zinc ejerce una actividad antioxidante en las células endoteliales, esta actividad antioxidante la ejerce al incrementar la estabilidad de las biomembranas y proteger a los grupos thioles de la oxidación. La aplicación de zinc exógeno favorece la expresión de proteínas con funciones protectoras manteniendo la integridad estructural de la célula endotelial, cuando existe deprivación de zinc se ha demostrado que se incrementa el estrés oxidativo induciendo la muerte de las células por apoptosis[16].

El zinc es esencial para el desarrollo, maduración y movilización de los granulocitos y juega un rol importante en la producción de citoquinas dependientes de los macrófagos teniendo responsabilidad para el desarrollo y función de las diferentes líneas de defensas ante los patógenos, protegiendo de la sobre expresión que se presenta en la respuesta inflamatoria[16,17]. Los posibles efectos del zinc para la reducción de estancia hospitalaria pueden ser debido a una mas rápida regeneración de epitelios de mucosa gástricas, respiratorio y piel, una mejora en el funcionamiento del sistema inmune lo que conlleva una rápida recuperación del paciente. Muchos estudios han reportado un beneficio preventivo con la suplementación con zinc en la mayor resistencia a la infección del tracto respiratorio bajo, la gastroenteritis aguda y malaria. Estos beneficios se han reportado incluso con el uso de periodos cortos (14 días) de suplementación con zinc.[3]

Esta intervención es una medida de bajo costo que puede ser implementada en los pacientes pediátricos en estado crítico. Sin embargo mas estudios que involucren un mayor número de sujetos, que sean doble ciego, involucre un mayor tiempo en el seguimiento serán necesarios para determinar el beneficio en la morbilidad y en la mortalidad en pacientes pediátricos en condición crítica.

Agradecimientos.

Esta investigación fue en parte financiada por la casa Pharmedic S.A.

Bibliografía.

1. Shankar A, Prasad A. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr. 1998; 68(suppl):447-63s.

2. Ibs K, and Rink L. Zinc-Altered Immune Function. J. Nutr. 2003; 133:1452s-1456s.

3. Black R. Zinc deficiency, immune function, and morbidity and mortality from infectious disease among children in developing countries. Food and Nutrition Bulletin. 2001; 22(2): 155-62.

4. Sazawal S, Black R, Jalla S, Mazundar S, Sinha Anju and Bhan Maharaj. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: A double-blind controlled trial. Pediatrics. 1998; 102(1):1-5.

5. Baqui A, Black R, Arifeen S, Yunus M, Chakraborty J, Ahmed S, Vaughan R Effect of zinc supplementation started during diarrhea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomized trial. BMJ nov2002;325:

6. Cousins R, Blanchard R, Moore B, Green C, Liuzzi J, Coa J, Bobo J. Regulation of zinc metabolism and genomic outcomes. J Nutr.2003;S:1521S-1526S.

7.' Ruel M, Rivera J, Santizo M, Lonnerdal B, Brown K. Impact of zinc supplementation on morbidity from diarrhea and respiratory among rural Guatemalan children. Pediatrics. 1997;99(6):808-13.

8. Bhandari N, Balh R, Taneja S, Strand T, Molbak K, Ulvik R, Sommerfelt H, Bhan M. Substancial reduction in severe diarrheal morbidity by daily zinc supplementation in young north Indian children. Pediatrics. 2002; 6:86-93,

9. Shrimpton R, Gross R, Darnton I, Young M. Zinc deficiency: what are the most appropriate interventions? BMJ 2005; 330:347-49.

10. Hotz Christine, Brown Kenneth. Assessment of the risk deficiency in populations and options for its control. International Zinc Nutrition Consultative group. Technical Document # 1. Food and Nutrition Bulletin, vol. 25, no. 1 (supplement 2)2004.

11. Stockwell JA. Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit: Affecting the impact on safety and outcome. Pediatr Crit Care Med. 2007; 8(2) :S21-32.

12. Rowin M. Overview of pediatric intensive care unit nosocomial infections. In Pediatric Multiproffesional critical review Eduard Conway editors 2006. pp 319-28.

13. Goldstein B, Giroir B, Randoph A, and Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6:2-8.

14. Poulishock J, Tator, CH, Hall E, Anderson D, Graham D, Katayama Y Levin H, Bullock R, Ditunno J. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury 3 edition. Journal of neurotrauma. 2007; 24 (suppl. 1) S1-117.

15. Schmidt C. Applying Genomics to Inflammation Outcomes. Env Health Persp. 113(12)2005:817-21.

16. Cortese M, Suschek C, Luetzel W, Kroncke K, Kolb V. Zinc protects endothelial cells from hydrogen peroxide via NrF2-dependent stimulation of glutation biosyntesis. Free Radical Biology and Medicine. 44 (2008) 2002-12.

17. Moroy T, Zeng H, Jin J, Wernock K, Carpinteiro A, Galbins E. The zinc finger protein and transcriptional repressor GFi1 as a regulator of the innate immune response. Immunobiology. 213 (2008): 341-52.