



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI



TESIS PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

NIVELES SÉRICOS DE ZINC EN PACIENTES CON INFECCIONES GRAVES

TESISTA:

Irving Arturo Cruz Anleu

TUTORES:

Dr. Alonso Gómez Negrete

CO-TUTORES:

Dra. Cristina de Jesus Herrera Castillo

Q.F.B. Victor Manuel Vargas

QFB Rogelio García de León Guerrero

Asesor metodológico: Dra Ma. Guadalupe Miranda Novales



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

NIVELES SÉRICOS DE ZINC EN PACIENTES CON INFECCIONES GRAVES

TESISTA

Dr. Irving Arturo Cruz Anleu

TUTOR DE TESIS

Dr. Alonso Gómez Negrete

ENCARGADO DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

Dr. Héctor Jaime González Cabello

DIRECTORA DE LA DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildosola

NIVELES SÉRICOS DE ZINC EN PACIENTES CON INFECCIONES GRAVES

Dr. Erik Moises Flores Ruiz

Dr. Jesús Arias Gómez

Dra. Julia Roció Herrera Márquez

Dr. Héctor Jaime González Cabello

INDICE	3
RESUMEN	4
MARCO TEORICO	5
JUSTIFICACION	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
OBJETIVO E HIPÓTESIS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	23
DISCUSION	29
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXOS	36

RESUMEN

Introducción. El zinc (Zn) es un nutrimento esencial, que se requiere para un gran número de procesos biológicos. Los estudios clínicos y epidemiológicos han identificado grupos de riesgo para deficiencia de Zn (pacientes ancianos en asilos, alcohólicos, con fístulas gastrointestinales, diarrea grave, síndrome de intestino corto, insuficiencia pancreática, altas dosis de esteroides, con infección por VIH, quemados y pacientes con cáncer). La deficiencia de zinc parece ser un factor de mal pronóstico para pacientes con infecciones graves, y quizá podrían beneficiarse al recibirlo. Los estudios aún no son concluyentes. **Justificación:** En el Hospital de Pediatría del CMN siglo XXI, se da atención a pacientes que se encuentran en mayor riesgo de presentar infecciones graves, y también deficiencia de Zn. Si se establece que durante el periodo crítico tienen niveles bajos, podría suplementarse para modificar el pronóstico. **Objetivo:** Determinar los niveles séricos de zinc en 51 pacientes con infecciones graves. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal descriptivo, Se incluyeron 51 pacientes con diagnóstico de infecciones graves, que ingresaron a los servicios de hospitalización y terapia intensiva de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS. Se tomó una muestra de sangre la cual se procesó en el laboratorio de Salud en el Trabajo, del HGZ No. 32. Se recopilaron las variables: edad, sexo, diagnóstico de infección, y desenlace. Se utilizó estadística descriptiva (frecuencias simples y porcentajes). El muestreo fue por conveniencia y se incluyeron 51 pacientes. **Resultados.** De abril a noviembre de 2009, se incluyeron 51 pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos o a las áreas de hospitalización con el diagnóstico de infección grave. Predominó el sexo femenino en un 56% (29 pacientes). La mediana de edad fue 4 de años (1 mes a 14 años). El diagnóstico de infección más frecuente fue neumonía. En 43 de los pacientes encontraron niveles normales de zinc (50-100 mcg/dL), y ocho pacientes tuvieron como reporte una cifra indetectable, que corresponde a menos de 50 mcg/dL. Del total, ocho pacientes fallecieron, cuatro tuvieron niveles normales de zinc, tres niveles bajos y uno indetectable. **Conclusiones:** El 84% de los pacientes con diagnóstico de infección grave tuvieron un a cifra de zinc normal en suero. La mitad de los pacientes que fallecieron tuvieron un nivel normal de zinc. Es posible que el método de medición de zinc en suero no refleje los valores reales de este oligoelemento.

Palabras clave: zinc, sepsis grave, oligoelemento.

I. MARCO TEORICO

El Zinc (Zn) es parte de la serie de metales de transición de la Tabla Periódica de los elementos, con número atómico de 30 y peso molecular de 65.39. El Zn es estable en su estado divalente. El Zn es importante en la química orgánica por su asociación con varias proteínas, que incluyen las zinc-metaloproteínas y las zinc-metaloenzimas; en las primeras, juega un papel estructural para mantener y modificar la conformación tridimensional de la molécula. El zinc es un nutriente esencial, que se requiere para un gran número de procesos biológicos. Por ejemplo, el zinc es un componente estructural de múltiples enzimas, proteínas, hormonas y membranas celulares, y se requiere para la función catalítica de más de 100 enzimas que son responsables de un gran número de funciones, tales como la división celular, la apoptosis (o muerte celular programada), y la señalización sináptica. En vista de esta gran variedad de funciones metabólicas relacionadas con el zinc, no es de sorprender que la deficiencia de este mineral interrumpa diversos procesos, particularmente aquellos que tienen lugar en tejidos que están en rápida replicación, tales como el sistema inmune y el tracto gastrointestinal. (1)

El zinc posee una serie de propiedades químicas que lo hacen único y útil en varios sistemas biológicos, tiene un papel activo en el sitio catalítico de un número importante de sistemas enzimáticos; a diferencia del hierro y del cobre, no cambia su estado electroquímico y no es útil en reacciones de óxido-reducción, por la misma razón, el organismo no corre riesgo de daño por oxidación, lo que permite que el zinc sea transportado y utilizado más fácilmente. Además de su papel como ion catalítico, el zinc también destaca por ser un ion estructural que participa en algunas membranas biológicas o en los ácidos nucleicos. (2) Puede formar enlaces cruzados como en las bases de los llamados “dedos de zinc”, que caracterizan a algunas proteínas de transcripción. Es necesario para la integridad de las histonas, proteínas íntimamente involucradas con el ADN, además de ser un componente de las polimerasas del ADN y del ARN y de enzimas citosólicas involucradas en la síntesis de proteínas, razón por la cual se ha mencionado que el zinc desempeña un papel central en el crecimiento celular. (3) Por otra parte,

también se ha sugerido que el zinc puede ser un regulador intracelular con una importancia biológica similar a la del calcio; sin embargo, es poco lo que se sabe acerca de esa función. (4)

La sintomatología asociada a deficiencia de zinc no es patognomónica. En un estudio con animales de experimentación se observó que la deficiencia provocó atrofia del timo y de los tejidos linfoides, reducción del número absoluto de esplenocitos y depresión en la respuesta de antígenos dependientes e independientes de células T. Los ratones con deficiencia de zinc tuvieron un decremento de la actividad citotóxica de las células asesinas (T-Killer) contra células tumorales alogénicas. (5) Una deficiencia media de zinc, provoca un desequilibrio en las funciones de Th1 y Th2, disminuye el reclutamiento de las células T y disminuye el porcentaje de las células CD73+ del subconjunto CD8+, que son precursores para linfocitos T citotóxicos. También se ha observado que la producción del interferón gama sufre decremento, al igual que la producción de IL-2, sin embargo, las interleucinas 4, 6 y 10 no son afectadas por la deficiencia de zinc. La deficiencia de zinc en humanos desciende la actividad de la timulina en suero (hormona tímica) la cual es requerida para la maduración de las células T cooperadoras. En un estudio en personas con leucemia linfoblástica aguda, la deficiencia de zinc provocó la disminución de la activación del factor nuclear kB (NF-kB), la fosforilación de IκB y la aglutinación de NF-kB a ADN, todo esto provocó un decremento en la producción de la citoquina y activación de Th1. (5) En otro estudio se describe que los suplementos de zinc en humanos disminuyen la expresión genética, la producción de citoquinas proinflamatorias y el marcador de estrés oxidativo. Cabe mencionar que el estrés oxidativo es un factor que contribuye en las enfermedades crónicas severas atribuidas al envejecimiento, (como aterosclerosis y desordenes cardiovasculares), mutagénesis, cáncer, neurodegeneración y desordenes inmunológicos, porque produce malondialdehído (MDA), HAE y 8 hidroxideoxiguanina en el plasma. (6)

Trabajos recientes señalan que oligoelementos como zinc y selenio no son

almacenados por el feto durante su crecimiento en el útero materno, lo que hace necesaria una suplementación externa desde el nacimiento, ya que se espera encontrar valores bajos de este elemento traza durante esta etapa.

Durante el embarazo, el consumo de Zinc es fundamental para el crecimiento normal del feto. Además después del parto, las glándulas mamarias proveen cantidades importantes de zinc al recién nacido durante el primer mes de vida, por lo que la lactancia es muy importante para el buen desarrollo del recién nacido. La absorción de zinc depende de la fuente y de la cantidad ingerida de leche como único alimento que recibe el neonato

La metalotioneína intracelular mantiene la homeostasis con el plasma y diferentes tejidos, controlando la absorción y excreción de zinc que se produce, en lo fundamental, por el páncreas, secreciones biliares y las heces. Hay una continua reabsorción intestinal del ion para mantener su homeostasis; menores cantidades de zinc son excretadas por la orina, el semen, el sudor y la saliva. El zinc se absorbe a nivel intestinal, mayoritaria-mente en el duodeno y yeyuno . El transporte dentro del enterocito se da mediante un proceso saturable mediado por la proteína Zip4. El zinc también se puede absorber pasivamente a nivel paracelular, pero sólo cuando hay una ingesta elevada . Se piensa que el zinc es transportado fuera del enterocito hacia la circulación portal mediante la proteína transportadora de zinc-1 (ZnTP-1) . La circulación portal lleva el zinc absorbido directamente al hígado, donde es incorporado y rápidamente liberado a la circulación sistémica para ser llevado a otros tejidos. Aproximadamente el 70% del zinc en circulación esta unido a la albúmina.

El zinc plasmático, usado frecuentemente como indicador del estado de zinc, se encuentra regulado homeostáticamente, de tal modo que individuos con una deficiencia marginal pueden tener valores normales. Adicionalmente, el zinc plasmático puede encontrarse bajo por varios factores no nutricionales, tales como enfermedades asociadas a una hipoalbuminemia como la insuficiencia renal, insuficiencia hepática, embarazo y enfermedades asociadas a hemolisis. Se sabe que existe un intercambio entre el zinc en plasma y aquel en órganos y

tejidos del cuerpo. De esta manera, se observa un intercambio lento entre el zinc en plasma y el zinc en huesos y músculo y un intercambio rápido con el zinc en hígado y eritrocitos.

La suplementación del mineral es una práctica común, ya está disponible en diversos establecimientos, y mucha gente los utiliza sin prescripción médica, especialmente para el tratamiento de infección de vías aéreas superiores. Aunque hay un margen amplio de seguridad, el uso prolongado y excesivo del zinc puede tener efectos adversos. Hay una relación recíproca entre el cobre y el zinc, y la ingestión excesiva del zinc pueden producir el hipocubremia, que puede causar anemia sideroblástica, leucopenia y neutropenia. (7)

Por su participación en la respuesta inmune, se ha tratado de utilizar como profiláctico y terapéutico en poblaciones con deficiencia de zinc y elevada frecuencia de infecciones gastrointestinales. En la India, se realizó un ensayo clínico controlado doble ciego, que incluyó 937 niños entre 6 meses y 35 meses de edad, a los cuáles se les administró suplementación diaria de zinc elemental 20 mg, durante un episodio de diarrea aguda. Como resultado se registró una reducción en el riesgo de continuar con diarrea (23%), y en la gravedad de la misma (39% menos evacuaciones acuosas). La reducción fue mayor en los niños que tenían un crecimiento alterado en comparación con niños con crecimiento normal. (8) En esta misma población se realizó otro estudio con 609 niños, a los cuales se administró suplementación diaria con 10 mg de zinc elemental durante 6 meses, para evaluar su efecto en la incidencia y prevalencia de infección respiratoria baja. Los niños con concentraciones de zinc menores a 60 microg/dL disminuyeron de 35.6% a 11.6% en el grupo que recibió el suplemento, en comparación con el control, en el que incrementó de 36.8% a 43.6%. El grupo que recibió zinc tuvo 0.19 episodios de infección respiratoria baja/niño/año, en comparación con 0.35 episodios/niño/año en el grupo control. En el análisis de regresión se registró una reducción del 45% (intervalo de confianza 95%, 10% a 67%) en la incidencia de infección respiratoria aguda baja en niños que recibieron zinc. (9)

En 2002 otro estudio incluyó además de zinc, vitamina A. Se administró 10 mg de zinc elemental a lactantes y 20 mg a niños mayores durante cuatro meses, en comparación con placebo; a ambos grupos se les dió una dosis única de vitamina A (100 000 IU y 200 000 IU a lactantes y mayores respectivamente). El desenlace fue presentación de infección respiratoria aguda. A los cuatro meses la concentración promedio de zinc en plasma fue mayor en el grupo que recibió zinc ($p < 0.001$), la proporción de niños con infección respiratoria aguda no fue diferente en los dos grupos (reducción en el riesgo absoluto -0.2%, IC 95% -3.9% a 3.6%), pero la incidencia de neumonía fue menor en el grupo de zinc (reducción en el riesgo absoluto 2.5%, IC 95%, 0.4% a 4.6%). Después de la corrección para múltiples episodios en el mismo niño, el riesgo relativo fue de 0.74 (IC 95%, 0.56 a 0.99). (10)

Gran cantidad de estudios se suman a los previos y en 2007 se publicó un meta-análisis que incluyó 17 estudios con niños de 3 meses a 5 años. La suplementación con zinc tuvo como resultado disminución en el número de episodios de diarrea (tasa 0.86) e infecciones respiratorias (tasa 0.92) y significativamente un menor número de episodios de diarrea grave y/o disentería (tasa 0.85), diarrea persistente (tasa 0.75), y neumonía (tasa 0.80) en comparación con los que reciben placebo. Sin embargo se concluye que hay un sesgo en la publicación de los estudios y gran heterogeneidad de las poblaciones por lo cual no se puede establecer una recomendación. (11).

En México se han llevado a cabo dos estudios. El primero incluyó 736 niños de 6 a 15 meses, que fueron asignados a recibir vitamina A cada 2 meses más zinc diario, vitamina A más zinc diario o placebo. El desenlace fue diarrea o infección respiratoria aguda. Se encontró que el suplemento con vitamina A se asoció a un incremento en 27% de enfermedad diarreica ($p < 0.001$), y 23% de incremento en tos y fiebre ($p = 0.02$), el zinc no tuvo efecto en estos desenlaces. La vitamina A solo disminuyó la diarrea en niños que viven en condiciones higiénicas deficientes (piso de tierra, sin drenaje), pero la incrementó en niños de mejor condición socioeconómica. La vitamina A incrementó la tos y fiebre en niños

de baja condición socioeconómica. (12) El segundo estudio reportó los resultados sobre las infecciones parasitarias en esta misma población. El seguimiento fue por un año, los desenlaces fueron duración de la infección y diarrea asociada a tres parásitos. Los resultados mostraron que las infecciones por *G.lambli*a disminuyeron y por *A.lumbricoides* incrementaron en el grupo que recibió vitamina A más zinc o zinc solo. La duración de la infección por *G.lambli*a se redujo en los niños de todos los grupos, la infección por *Ascaris* se redujo en el grupo de vitamina A más zinc. En contraste, la infección por *E. histolytica* fue mayor en los grupos que recibieron zinc. Finalmente, los episodios de diarrea asociada a *E.histolytica* y *A.lumbricoides* se redujeron en niños que recibieron zinc solo o en combinación con vitamina A respectivamente. (13)

La colaboración Cochrane publicó una revisión del tratamiento con zinc oral para diarrea aguda. Por el análisis de 18 estudios con 6165 participantes se concluye que el zinc acorta la duración de la diarrea, independientemente del lugar o población donde se realizó el estudio, también se reduce la duración de la diarrea persistente, pero no se puede concluir con respecto a la gravedad de los episodios, por los desenlaces diferentes. En ningún estudio se reportan eventos adversos severos, pero el vómito es más común en los grupos que reciben zinc. (14)

A la fecha cinco elementos traza están aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para uso parenteral: zinc (Zn), selenio, cobre, cromo y manganeso. Los estudios clínicos y epidemiológicos han identificado grupos de riesgo para deficiencia de Zn (pacientes ancianos en asilos, alcohólicos, con fístulas gastrointestinales, diarrea grave, síndrome de intestino corto, insuficiencia pancreática, altas dosis de esteroides, con infección por VIH, quemados y pacientes con cáncer). (15)

En cuanto a los estudios donde se refiere el uso de zinc en infecciones graves encontramos que se infiere que al ser administrado durante el estado crítico, puede ayudar a mejorar la respuesta inmune.(16) En pacientes pediátricos que ingresaron a un servicio de urgencias por SRIS (síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica), sepsis y choque séptico, se estudio la expresión de genes que participan en la inmunidad adaptativa, y aunque los patrones de expresión fueron comunes, llamó la atención que los pacientes con choque séptico en particular mostraron una represión de estos genes y de los procesos biológicos relacionados con el Zn, por lo que su homeostasis se considera importante en el respuesta del sistema inmunológica a la infección. (17). En adultos, una alimentación enteral con glutamina, vitamina C y E, beta-caroteno, Zn, selenio y butirato en combinación con una fórmula de inmunonutrición mejoró significativamente la recuperación de la función orgánica en comparación con un grupo control. (18)

En una revisión de 2008, se analizan cuatro ensayos clínicos aleatorizados publicados que administran suplementación con Zn en pacientes en estado crítico. Los resultados muestran que hubo una reducción no significativa en la mortalidad (riesgo relativo 0.63, IC 95%, 0.25-1.59; $p = .33$) y duración de estancia en terapia intensiva (-0.35 días, -0.85 a 0.15; $p = .17$). Por tanto la evidencia es insuficiente para recomendar la administración rutinaria de Zn en estos pacientes. (19)

En un primer estudio piloto en 20 pacientes de una unidad de cuidado intensivo de un hospital de tercer nivel de atención se analizaron los niveles de Zn en plasma y su relación con los cambios en la expresión de metionina y la inflamación. Todos tuvieron niveles bajos de Zn (promedio 0.43; 0.26-0.66 $\mu\text{g}/\text{dL}$) en el primer día de ingreso a la terapia, y permanecieron bajos (promedio 0.51; 0.26-0.81 $\mu\text{g}/\text{dL}$) al día 3. En comparación los niveles de cobre fueron normales. El primer día, hubo una correlación positiva entre los niveles de Zn y expresión de las isoformas de metionina MT-1A ($p < 0.01$), MT-1G ($p = 0.02$), y MT-1H ($p = 0.03$). Los niveles de Zn se correlacionaron inversamente con los valores de proteína C reactiva ($r = -.75$, $p = 0.01$) y los de IL-6 ($r = -.53$, $p = 0.04$) en el día 3. Los pacientes con dos o más fallas orgánicas tenían niveles de Zn significativamente más bajos que los pacientes con una o menos fallas orgánicas ($p = 0.03$). Los autores concluyen que estudios con mayor número de pacientes se podrán establecer los parámetros

para identificar aquellos que puedan beneficiarse con la suplementación de Zn. (20).

Sin embargo, no hay una forma establecida para identificar clínicamente a los pacientes en estado crítico que estén manifestando una deficiencia de Zn. Las manifestaciones en piel (acrodermatitis enteropática) no se presentan en todos los pacientes y puede tener otras causas. Las manifestaciones pueden incluir intolerancia a la glucosa, pérdida de cabello, diarrea, alteración de la percepción del gusto y del tacto, disminución de la capacidad muscular, y muchas otras, o bien ser subclínicas, por tanto, es necesario tener los resultados de laboratorio con los niveles de Zn en suero. Pero esto no se realiza en laboratorios de rutina y los resultados pueden entregarse en forma tardía y si bien puede ser que no reflejen el Zn intracelular, ya que el sérico representa solamente el 0.1% del total del cuerpo, al momento es la única prueba clínica que se le puede ofrecer al paciente. (21) En resumen parece ser recomendable que se esté monitorizando el nivel de Zn en pacientes en estado crítico para identificar la deficiencia y ofrecer un suplemento en el momento adecuado.

Por los estudios publicados, la deficiencia de zinc parece ser un factor de mal pronóstico para pacientes con infección grave que requieren de cuidado intensivo. Es necesario realizar estudios en nuestra unidad para identificar la frecuencia de niveles bajos de Zn, ya que los resultados en diferentes países no son consistentes. En el Hospital de Pediatría del CMN siglo XXI, se da atención a pacientes que se encuentran en mayor riesgo de presentan infecciones graves, y también deficiencia de Zn.

II. JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI es una unidad médica de alta especialidad de tercer nivel de atención, que recibe pacientes de hospitales generales y regionales de la zona sur del Distrito Federal y de los estados de Morelos, Guerrero, Chiapas, Veracruz, Puebla y Querétaro. Por las características de nivel de atención, los pacientes presentan comorbilidades así como enfermedades subyacentes de difícil manejo, con estancias intrahospitalarias prolongadas y riesgo para desarrollar infecciones graves.

La evidencia bibliografía actual es controvertida con respecto al papel del Zn en la presentación de infecciones, así como el desenlace de las mismas, ya que la deficiencia de este elemento no condiciona manifestaciones clínicas específicas y no es una determinación que se realice en forma rutinaria.

En nuestro Hospital no existen antecedentes sobre estudios que determinen los niveles séricos de zinc en pacientes con infecciones graves. El presente estudio pretende identificar el comportamiento del zinc en pacientes con infección grave.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En pacientes mayores de un mes y menores de 16 años de edad, que fueron hospitalizados en la UMAE Hospital de Pediatría de CMN SXXI:

¿Cuáles son los niveles séricos de zinc al momento del diagnóstico de infección grave?

IV. OBJETIVO

En pacientes mayores de un mes y menores de 16 años de edad, que fueron hospitalizados en la UMAE Hospital de Pediatría de CMN SXXI:

Determinar los niveles séricos de zinc al momento del diagnóstico de infección grave, con técnica de flama y electroquímica, en $\mu\text{g/dl}$.

V. HIPOTESIS

En pacientes mayores de un mes y menores de 16 años de edad, que fueron hospitalizados en la UMAE Hospital de Pediatría de CMN SXXI:

Los niveles séricos de zinc al momento del diagnóstico de infección grave, serán menores a 50 µg/dl.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: observacional transversal descriptivo.

Universo del estudio: pacientes mayores de un mes y menores de 16 años de edad, con diagnóstico de infección grave que ingresaron a áreas de hospitalización y terapia intensiva pediátrica, de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de 1 mes a 16 años con diagnóstico de infección grave.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo.
- Pacientes mayores de 4 kg (en menores de 4 kg 7ml de sangre se considera un gran volumen)

Criterios de no inclusión:

- Pacientes cuyos padres o tutores acepten participar en el estudio

Criterios de exclusión

- Pacientes en terapia renal sustitutiva (diálisis o hemodiálisis).
- Pacientes con síndrome de intestino corto.
- Pacientes con diarrea persistente.
- Pacientes mala-absorción intestinal.
- Pacientes con cáncer.
- Pacientes que estén recibiendo nutrición parenteral total.

Descripción general del Estudio

Se realizó en la UMAE de Pediatría del Hospital CMN SXXI, realizado de Abril a Noviembre del 2009, en pacientes pediátricos con diagnóstico de infección grave, que ingresaron a áreas de hospitalización y terapia intensiva.

- Se solicitó consentimiento informado a padres o tutores.
- Se realizó toma única de sangre 7ml en tubo seco.
- Se transportó en un contenedor frío, protegido del sol, a una temperatura de entre 2 y 8°C al laboratorio de medicina del trabajo del HGZ 32 por tésista.
- Se llevó a cabo centrifugación durante 10 minutos de muestra.
- Extracción de 1 ml de suero
- Adición de 4 ml de agua,
- Agitación
- Realización de técnica de flama y electroquímica.
- Lectura
- Reporte por escrito a nombre del paciente con número de afiliación, en formato correspondiente, emitido por el laboratorio de Salud en el trabajo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable
Género	<p>Conceptual: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.</p> <p>Operacional: Características fenotípicas que hayan sustentado el registro oficial al nacimiento, que fundamentan la distinción que se efectúa en el número de registro institucional, obtenido del expediente clínico.</p>	<p>Nominal, categórica, dicotómica</p> <p>Categorías: Masculino, Femenino</p>
Edad	<p>Conceptual: Tiempo que ha vivido una persona, animal o planta.</p> <p>Operacional: Tiempo en años transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de infección grave, obtenido del expediente clínico.</p>	<p>Cuantitativa discontinua</p> <p>Escala de medición</p> <p>Años y meses</p>
Talla	<p>Conceptual: Es la altura de una persona la cual se mide de los pies a la cabeza dependiendo la edad del individuo. En menores de 2 años se realiza con infantómetro en mayores de 2 años se realiza en un estadiómetro, la cual se expresa en metros o centímetros.</p> <p>Operacional: medida en</p>	<p>Cuantitativa continua</p> <p>Escala de medición: Metros y centímetros</p>

	centímetros de la altura de una persona, obtenida del expediente clínico.	
Peso	<p>Conceptual: Fuerza con la que los cuerpos son atraídos hacia el centro de la Tierra por acción de la gravedad.</p> <p>Operacional: Medida determinada al colocar al paciente en una bascula, obtenida del expediente clínico.</p>	<p>Cuantitativa continua</p> <p>Escala de medición: Kilogramos, gramos</p>
Desnutrición	<p>Conceptual: Se realizará mediante la comparación de los índices peso para la edad y talla para la edad, comparándolo con las tablas de la OMS y se determinará de acuerdo al score z el estado de nutrición. Para escolares y adolescentes se utilizará el cálculo del Índice de Masa corporal : $\text{Peso (kg) / Talla}^2 \text{ (m)}$</p> <p>Operacional: en mayores de 10 años se considera desnutrición a los pacientes que tengan un IMC <18.5%, en menores de 10 años de edad a aquellos pacientes que tengan reportado un Score Z de -2.</p>	<p>Cualitativa nominal</p> <p>Categorías: si /no</p>

<p>Infección grave</p>	<p>Invasión del organismo por microorganismos patógenos que se reproducen y multiplican, causando un enfermedad por lesión celular local, secreción de una toxina o al provocar una reacción antígeno anticuerpo del huésped.</p> <p>Se considerará infección grave aquella que cumpla con los criterios de sepsis grave y/o choque séptico, de acuerdo con el consenso Internacional de sepsis pediátrica. (22) Anexo.</p>	<p>Cualitativa nominal</p> <p>Categorías:</p> <p>Neumonía de la comunidad</p> <p>Infección de herida quirúrgica</p> <p>Meningoencefalitis</p> <p>Ependimitis</p> <p>Inmunodeficiencia primaria</p> <p>Tuberculosis pulmonar</p> <p>Epidermolisis bulosa</p>
<p>Niveles de Zinc</p>	<p>Elemento químico (oligoelemento) esencial que se encuentra en la sangre. Se considerará como valor normal. 50-120 µg/ml</p>	<p>Cuantitativa continua</p> <p>Escala de medición: microgramos/ml</p>

Análisis estadístico: estadística descriptiva (frecuencias simples y porcentajes).

Tamaño de muestra: Este primer estudio correspondió a un estudio piloto. Los niveles normales de Zn en pacientes sanos ya están establecidos en la literatura. Se incluyeron 51 pacientes mayores de un mes. Apartado de aspectos éticos.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio correspondió a la clasificación de riesgo mínimo, ya que se realizó una sola toma de sangre de 7 ml. Se solicitó consentimiento informado a los familiares, informándoles sobre el objetivo del estudio. El proyecto fue autorizado por el Comité Nacional de Ética e Investigación con el número 2009-785-069.

Recursos humanos y materiales.

Para la realización de este estudio se contó con el apoyo del personal de Laboratorio de Salud en el Trabajo del Hospital General de Zona 32, Villa Coapa en la delegación Tlalpan, México D.F que está bajo la dirección del QFB Víctor Manuel Vargas García. En dicho Hospital se tienen los insumos disponibles y se ha aceptado la colaboración para este proyecto.

VI RESULTADOS

Se realizó un estudio de tipo transversal descriptivo en pacientes con diagnóstico de infección grave (sepsis), hospitalizados de abril a noviembre de 2009, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos o a las áreas de hospitalización. Se incluyeron un total de 51 pacientes. Previa firma de consentimiento informado, se tomó una muestra de sangre venosa para determinación de zinc. Las características generales y enfermedad subyacente de los pacientes del estudio se muestran en el cuadro 1.

CUADRO 1 CARACTERISTICAS GENERALES		
Sexo	n	%
Masculino	22	43.1
Femenino	29	56.9
Edad (1 mes a 14 años)	Mediana	4 años
Peso		Score Z
Menores de 10 años N 40	Mediana	-0.59
Mayores de 10 años N 11	Mediana	IMC 17%

Cuadro 1 (continuación)		
Desnutrición	n	%
Menores de 10 años (Score Z peso -2)	2	5
Mayores de 10 años (IMC <18.5)	9	81.8

Genero

El genero Femenino predominó sobre el masculino en un 56.9%.

Edad

5 pacientes fueron menores de un año de edad; 26 con una edad entre el año y los 5 años de edad, 9 pacientes de 5 a 10 años de edad y 11 mayores de 10 años de edad. Dada la heterogeneidad de la población, se obtuvo una media de 4 años de edad, promedio de 5.5 , con un rango de 1 mes a 14 años de edad.

Peso y Desnutrición

Considerando al Score Z como parametro para la evaluación del peso en menores de 10 años, y estableciendo como desnutrición valores por debajo de -2, solo dos pacientes presentaron desnutrición, un paciente de 6 años (-2.91) y otro de 9 años de edad (-2.1), la mediana de peso acorde a Score z fue de -0.59, con un rango de -2.91 a 1.24.

En pacientes mayores de 10 años de edad, se utilizo el IMC para evaluación del estado nutricio c, encontramos 11 pacientes mayores de 10 años de edad, de los cuales el 81.8% presentaron desnutrición (IMC <18.5%), con un promedio de 17.2%, y un rango de 14 a 24% de IMC.

Infección Grave

La infección más frecuente, fue la neumonía comunitaria (n= 21; 41.2%), de las cuales se identifico agente viral en 7 pacientes (4 por Influenza H1N1, 1 por Virus Sincicial respiratorio, y 2 por otros virus); en segundo lugar encontramos la infección de Herida quirurgica (n=15; 29.4%).

Infecciones graves		
Infección	Frecuencia	%
Neumonía de la comunidad	21	41.2
Infección de Herida quirurgica	15	29.4
Meningoencefalitis	5	9.8
Ependimitis	4	7.8
Inmunodeficiencia primaria	3	5.9
Tuberculosis pulmonar	2	3.9
Epidermolisis Bulosa	1	7.8
Total	51	100

Sepsis grave.

30 niños estuvieron en algún momento en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. El resto de los pacientes (21 niños) se encontraron en el área de hospitalización en los diferentes servicios del hospital de pediatría. El diagnóstico de sepsis se fundamentó en los criterios del Consenso de Terapia Intensiva Pediátrica. Los pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica se incluyeron después de las 72 h, y el diagnóstico de infección se realizó de acuerdo a los criterios establecidos para infección de sitio quirúrgico.

De los 30 pacientes que se encontraban en la UTIP, trece eran pacientes con cardiopatía congénita y que ingresaron para cuidados posoperatorios.

Siete pacientes ingresaron para asistencia mecánica a la ventilación debido a falla respiratoria por neumonía grave. En tres, se documentó infección por virus de influenza estacional, en dos pacientes con virus de la influenza AH1N1 y dos pacientes neumonía por otros virus.

Seis pacientes ingresaron con diagnóstico de infección en sistema nervioso central: cinco con meningoencefalitis y uno con ependimitis.

Tres pacientes tenían diagnóstico de inmunodeficiencia primaria y tuvieron infecciones agregadas: un paciente con infección a nivel de sistema nervioso central, un paciente con sepsis sin focalización, y uno con neumonía. Además un paciente con diagnóstico de epidermólisis bulosa el cual evolucionó a infección de tejidos blandos.

De los 30 pacientes, 13 pacientes desarrollaron choque séptico y 10 pacientes fallecieron. 3 pacientes presentaron infección asociada a catéter, falleciendo uno de ellos (Masculino de 3 meses).

Niveles de zinc

El 84% de los pacientes incluidos en el estudio, presentaron niveles normales de zinc (50-120µg/dl).

Niveles de Zinc		
µg/dl	Frecuencia	%
No detectable (<50µg/dl)	8	15.7
50µg/dl	22	43.1
100µg/dl	20	39.2
150µg/dl	1	2
Total	51	100

En 8 pacientes no se detectaron niveles de zinc, lo cual corresponde a menos de 50µg/dl, de estos 3 fallecieron (Masculino de 1 mes de edad, con diagnóstico de epidermolisis bulosa; Masculino 5 meses, con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria; Masculino de 3 años de edad, con diagnóstico de Infección de herida quirúrgica; ninguno de ellos presentaba desnutrición). La paciente con Score Z de -2.91, no tuvo niveles detectables de zinc.

En 22 pacientes se encontraron niveles de 50µg/dl zinc, de los cuales 3 fallecieron (Masculino de 1 año de edad, con diagnóstico de neumonía de la comunidad; Masculino de 2 años de edad con diagnóstico de neumonía de la comunidad por Virus Sincicial respiratorio; Femenino de 2 años de edad, con diagnóstico de infección de herida quirúrgica; ninguno presentó desnutrición).

Con niveles de zinc de 100µg/dl, se encontraron 20 pacientes, de los cuales fallecieron 4 (Masculino de 3 meses, con diagnóstico de infección de herida quirúrgica, Masculino de 7 meses, con diagnóstico de Neumonía viral; Femenino de 2 años de edad, con diagnóstico de Infección de Herida quirúrgica; Femenino

de 8 años de edad con diagnóstico de Neumonía por Influenza H1N1; ninguno presentó desnutrición).

Solo un paciente reportó niveles de 150µg/dl , femenina de 4 años de edad.

Los 8 pacientes que presentaron niveles no detectables, la causa más frecuente de infección fue en sistema nervioso central (2 meningoencefalitis y 1 ependimitis), en segundo lugar se encontró la infección de herida quirúrgica con dos casos.

Mortalidad

Fallecieron 11 pacientes, de los cuales 5 eran menores de 1 año de edad, lo cual corresponde al 45%; entre 1 y 5 años también se encontraron 5 pacientes (45%), y solo un paciente de 5 a 10 años de edad (10%).

VII DISCUSION

En el presente estudio se realizó toma de zinc sérico a 51 pacientes con sepsis grave. El origen de la sepsis fue variable, se incluyeron pacientes con infecciones del sistema nervioso central, de vías aéreas inferiores (bacterianas y virales), infecciones en piel y tejidos blandos, del sistema nervioso central e infecciones postquirúrgicas, entre otras.

Hubo un porcentaje de pacientes que tuvieron una condición subyacente que favoreció la presencia de infección (inmunodeficiencia, desnutrición crónica). En los diversos estudios realizados en otros países se observa que la mayoría de las infecciones que se reportan por deficiencia de zinc son gastrointestinales y infecciones en vías aéreas inferiores (1,7,8,9). En el caso de los pacientes incluidos en el estudio, la mayoría de los pacientes tuvieron neumonía como causa de la sepsis, esto debido a que el periodo en que se realizó coincidió con la pandemia por el virus influenza A (H1N1 2009).

Los niveles séricos de zinc que se registraron en los pacientes incluyeron valores normales, bajos e indetectables, de los 11 pacientes con desnutrición solamente tres pacientes presentaron niveles bajos de zinc, información que no es comparable a lo reportado en la literatura. Más de la mitad tuvieron valores considerados como normales, superiores a 50 mcg/dl, de estos pacientes con valor normal cuatro fallecieron. La mayoría de los pacientes tuvieron un reporte de 50 mcg/dL , y de ellos tres fallecieron. Todos los pacientes con desnutrición se ubicaron en los grupos de lactantes y escolares, y el resultado del nivel sérico de zinc fue bajo o indetectable en dos de ellos.. Una de las principales limitaciones de este trabajo es que sobre todo en estos grupos, los pacientes tienen condiciones subyacentes y la desnutrición que presentan es secundaria, por lo que es muy probable que el nivel de zinc bajo o indetectable haya estado presente mucho antes del inicio de la infección grave. Se revisó el tiempo de evolución de la infección y en ningún caso fue superior a una semana.

Para los pacientes con un estado nutricional normal, podría esperarse un nivel de zinc dentro de los límites normales, sin embargo, en nueve de ellos el nivel fue

bajo o indetectable. Y finalmente de los pacientes que fallecieron, no todos tuvieron un nivel bajo o indetectable de zinc y la enfermedad subyacente pudo ser la responsable de este valor, más que la infección en sí.

El 90% de los pacientes fallecidos eran menores de 5 años de edad, de estos el 45% eran menores de un año situación que es de esperarse debido a la inmadurez del sistema inmunológico y no necesariamente a los niveles de zinc sérico. El 63% de los pacientes fallecidos fueron del género masculino y menores de 5 años situación similar a lo reportado en la literatura.

El origen más común de la sepsis fue la infección de las vías aéreas y el segundo lugar fue la infección de la herida quirúrgica

Con los resultados de este estudio inicial, no se concluyó que todos los pacientes con infección grave tuvieran niveles bajos o indetectables de zinc a consecuencia de la infección. Otra limitante es no contar con valores basales para establecer si estos niveles bajos son consecuencia o un factor de riesgo para dicha infección. En este grupo de pacientes, tanto pacientes que fallecieron como los que sobrevivieron tuvieron niveles normales de zinc. Ya que se trató de un estudio transversal descriptivo, no se realizó seguimiento a los pacientes con niveles bajos de zinc en sangre.

En estudios realizados por otros autores se observa que una parte importante de los pacientes que se encontraban con niveles bajos de zinc eran más susceptibles a infecciones, por lo anterior en nuestro estudio no hubo una diferencias importante en los niveles de zinc séricos entre los pacientes estudiados, por lo que se puede ver en otras publicaciones sobre es el tipo de población estudiada, ya que se refiere en un estudio el cual se realizó en una unidad de terapia intensiva donde se encuentra con múltiples factores los cuales pudieran ser condicionantes para tener niveles bajos de zinc, en dos estudios realizados en la ciudad de México en población de escasos recursos los cuales tuvieron niveles bajos de zinc lo cual hizo más susceptibles a infecciones respiratorias e intestinales, por lo que no podemos concluir que el zinc sea un factor pronóstico de mortalidad y por lo mismo no podemos recomendar que sea llevado a la práctica como un factor predisponente o predictivo de mortalidad.

VII CONCLUSIONES

1.-En este grupo de pacientes con infección grave se encontró que los niveles séricos de zinc fueron normales en 84% y en el resto bajos o indetectables, aunque la mayoría de los pacientes tienen condiciones subyacentes que pueden explicar este hecho.

2.-No es concluyente en este estudio si la determinación sérica de zinc en sangre es útil para la evaluación integral de los pacientes con sepsis grave, con la finalidad de proponer suplementación de este oligoelemento.

3. Es posible que el método de medición de zinc en suero no refleje los valores reales de este oligoelemento.

IX BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dibley MJ. Zinc. In: Bowman BA, Russell RM, eds. Present Knowledge in Nutrition. 8th ed. Washington,DC: International Life Science Institute 2001. pp 233-243.
- 2.-Hambidge M., Krebs N., Zinc, diarrhea y pneumonia. J Pediatr 1999;135:661-664.
- 3.- Prasad AS, Beck WJ, Bao B, Fitzgerald JT, et alt. Zinc supplementation decreases incidence of infection in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. Am J Clin Nutr 2007;85:837-844.
- 4.- Prasad AS. Zinc: Mechanisms of host defense. J.Nutr 2007;137:1345-1349.
- 5.- Shankar A H, Prasad A. Zinc and immune function the biological basis of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr 1998;68:447-463
- 6.- AREDS research group. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high dose antioxidants and zinc in the age-related eye disease study. Arch Ophthalmol 2004;122:716-726.
- 7.- Fessatou S, Fagerhol MK, Roth J, Stamoulakatou A, Kitra V, Hadarean M, et alt. Severe anemia and neutropenia associated with hyperzincemia and hypercalprotecinemia. J Pediatr Hematol Oncol 2005;27:477-480.
- 8.- Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. N Engl J Med 1995;333:839-844
- 9.- Sazawal S, Black R, Jalla S, Mazumdar S, Sinha A, Bhan M. Zinc supplementation reduce the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children a double-blind controlled trial. Pediatr 1998;102:1-5.

- 10.- Bhandari N, Bahl R, Taneja S, Strand T, Molbak K, Johan R and et al. Effect of routine zinc supplementation on pneumonia in children aged 6 months to 3 years: randomized controlled trial in an urban slum. *BMJ* 2002;324:1358
- 11.- Aggarwal R, Sentz J, Miller M. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses. A meta-analysis. *Pediatr* 2007;119:1120-1130.
- 12.- Long K Z, Montoya Y, Hertzmark E, Santos J L, Rosado J L. A double-blind randomized clinical trial of the effect of vitamin A and zinc supplementation on diarrheal disease and respiratory tract infections in children in Mexico City, Mexico. *Am J Clin Nutr* 2006;83:693-700.
- 13.- Long K Z, Rosado J L, Montoya Y, Solano M L, Hertzmark E, Dupont H, Santos J L. Effect of vitamin a and zinc supplementation on gastrointestinal parasitic infections among mexican children. *Pediatr* 2007;120:846-855
14. Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005436. DOI: 10.1002/14651858.CD005436.pub2.
- 15.-Sriram K, Lonchyna V: Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: Practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 15: 1670-76
- 16.- Crouser E, Exline M, Knoell D, Wewers MD. Sepsis: links between pathogen sensing and organ damage. *Curr Pharm Des.* 2008;14(19):1840-52.
- 17.- Wong HR, Shanley TP, Sakthivel B, Cvijanovich N, Lin R, Allen GL, Thomas NJ, et all. Genome-level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome. *Physiol Genomics* 2007 18;30(2):146-55
- 18.- Beale RJ, Sherry T, Lei K, Campbell-Stephen L, McCook J, Smith J, Venetz W, Alteheld B, Stehle P, Schneider H. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in

critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. Crit Care Med. 2008 ;36(1):131-44.

19.- Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmacconutrient?. JPEN 2008 ;32(5):509-19.

20.- Cvijanovich NZ, King JC, Flori HR, Gildengorin G, Wong HR. Zinc homeostasis in pediatric critical illness.. Pediatr Crit Care Med. 2009 ;10(1):29-34.

21.- Sriram K. Should zinc status be monitored and deficiency treated in critically ill patients? Crit Care Med 2009; 37 (4):1513-14.

22.- Goldstein B. Giroir B. Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference : Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Ped Crit Care Med. 2005;6:2-8

23.- Pereyra M, De Jesus J, Gonzalez N, Garcia D, Granadillo V, Fernandez D, Concentraciones séricas de zinc en niños con diferentes grados de desnutrición. Invest Clín 2006; 47(4): 349 – 359.

24. . Manual de procedimientos de laboratorio de salud en el trabajo del instituto mexicano del seguro social 2000; 30

ANEXOS

Anexo 1.

Definiciones dentro del consenso de medicina critica 2005.

Infección documentada o probable:

Confirmado o clínicamente sospecha proceso infeccioso inducida por microorganismos

No se requiere confirmación por clínica o por radiografía para comenzar la terapia, si la sospecha clínica es elevada.

Síndrome de de respuesta sistémica: la respuesta inflamatoria sistémica para una variedad de insultos clínicos severos (ej. Pancreatitis, traumatismos, quemaduras; etc). Esta respuesta es manifestada por dos o más de las siguientes condiciones:

Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$

Taquicardia >90 latidos / min o >2 SD por encima de lo normal para la edad.

Taquipnea >20 respiraciones / min o estado mental alterado

Hiperglicemia >120 mg / dL o $7,7$ mmol / L en ausencia de diabetes.

Cuenta leucocitaria $> 12\ 000$ cels/mm³ < 4000 cels/mm³ o 10% de formas inmaduras (bandas)

Perfusión celular

Llenado capilar lento >2 , hiperlactemia >2 mmol/L

Falla orgánica múltiple: sospecha de sepsis, apoyo clínico

Infección: Fenómeno caracterizado por una respuesta inflamatoria secundaria a la presencia de microorganismos y/o la invasión de estos microorganismos al tejido del huésped normalmente estéril.

Bacteriemia: Presencia de bacterias viables en la sangre.

Sepsis: Respuesta inflamatoria sistémica + un probable o un foco infeccioso identificado.

Sepsis severa: Sepsis + disfunción orgánica, hipotensión, que responde a terapia de fluidos, o lactato >4 mmol / L.

Choque séptico: sepsis severa + hipotensión a pesar de utilizar terapia con líquidos (20-40 ml / kg).

Síndrome de disfunción orgánica múltiple. Presencia de la función orgánica alterada en un paciente con enfermedad aguda en la cual la homeostasis no pueda ser mantenida sin intervención.

Hipotensión en sepsis. Una presión sanguínea sistólica <90 mm Hg o una reducción de >40 mm Hg sobre la línea basal en ausencia de otra causa de hipotensión.

Anexo 3. Carta de consentimiento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

1. TITULO DEL PROYECTO

Niveles séricos de zinc en pacientes con infecciones graves

2. Propósito del estudio

Lo (a) estamos invitando para que su hijo (a) participe en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio del Hospital de 1Pediatría del CMN siglo XXI. El estudio tiene como propósito evaluar si los niveles séricos de zinc se encuentran bajos en niños con infecciones graves.

Al igual que usted, los padres de 51 niños más serán invitados a participar. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

3. Procedimientos

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

- a) Le pediremos que al momento de que se establezca el diagnóstico de una infección grave, una parte de la sangre (3mL) que se tome al niño (a) mediante una punción de la vena, necesaria para varios estudios, sea donada para determinar los niveles séricos de zinc.
- b) Del expediente clínico, se tomarán los siguientes datos: peso, talla, signos vitales, diagnósticos, motivo de ingreso, datos clínicos, y algunos antecedentes.
- e) Los resultados de los niveles de zinc estarán disponibles y le entregaremos el resultado si usted lo solicita.

4. Posibles riesgos y molestias.

NO se tomarán muestras adicionales. La punción venosa para la toma de sangre puede ocasionar ligera molestia, dolor y rara vez la formación de un moretón. Esta punción es necesaria como parte del tratamiento de su hijo (a), por lo que la participación en el estudio no implica riesgos extras.

5. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

Si bien los beneficios directos para su hijo o hija no existen, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la cadena causal de que si la deficiencia de zinc en sangre es un factor que empeora el pronóstico en pacientes con infecciones graves. Es posible que los resultados de este estudio brinden información relevante para mejorar el manejo de pacientes con infecciones graves en un futuro.

6. Participación o retiro.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios del hospital. No se afectará su relación con el IMSS y tampoco afectará su derecho a obtener los servicios de salud.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. En ese caso, se eliminará la información correspondiente a su paciente. Esto tampoco modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

7. Privacidad y confidencialidad.

La información que se obtenga como parte de este estudio es estrictamente confidencial. La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o, (su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial. Los datos personales de su hijo(a) serán guardados por separado para mantener la confidencialidad de los resultados de sus pruebas clínicas. Los datos serán guardados en un archivero bajo llave. Sólo el equipo de investigación del IMSS tendrá acceso a su información.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio donde se encuentra internado su hijo (a), y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información sobre hijo (a), o que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos de que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia): o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo (a). La identidad de su hijo (a) será protegida y ocultada. Para proteger su identidad, su nombre y toda información que pudiera ser utilizada para identificarla/o no estará vinculada con la información que nos proporcione en los cuestionarios y con los resultados de sus estudios de gabinete y laboratorio. Le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de el nombre de su hijo (a) en nuestras bases de datos. Guardaremos toda su información en bases de datos seguras que estarán protegidas por una clave de acceso.

8. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 16:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Irving Arturo Cruz Anleu (cel. 044 5518154831), o con el Dr. Alonso Gómez, que es el investigador responsable del estudio, al teléfono 56 27 69 00 ext 22472, en el Servicio de Lactantes ubicado en el 4º. Piso de este Hospital de Pediatría, CMN siglo XXI.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y Firma del Padre

Nombre y Firma de la Madre

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que el/ella entiende la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del Investigador

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y firma del Testigo1

Fecha

Nombre firma del Testigo 2

Fecha

Anexo 4

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI
PEDIATRIA MÉDICA
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha:		
Nombre del paciente:		
Edad:	Género:	Fecha de Nacimiento:
Lugar de Origen:		
Estado Nutricional		
Peso:	Talla:	IMC:
Fecha de Ingreso		
Diagnostico (s) de Ingreso		
Enfermedad subyacente		
Diagnostico de infección grave		
Fecha de toma de muestra:		
Niveles séricos de Zinc:		
Biometría Hemática		
Leucocitos:	Neutrofilos:	
Signos vitales		
FC:	FR:	TA:

Anexo 5. Espectrometría de absorción atómica de llama.

Es la técnica analítica más utilizada en el Laboratorio Clínico para la medición de la concentración de zinc porque presenta una elevada sensibilidad y especificidad analítica, es rápida y requiere un volumen pequeño de muestra. La muestra, diluida, es aspirada y conducida a la llama mediante un nebulizador. En ésta, los átomos de zinc en estado fundamental absorben la luz emitida por una lámpara de cátodo hueco del mismo metal. La llama utilizada está compuesta por acetileno y aire. La línea de resonancia correspondiente a los átomos de zinc cuantificados se aísla de la emisión de fondo de la llama mediante una red de difracción.

Los múltiples intervalos de referencia existentes en la literatura reflejan la diversidad de grupos poblacionales bien definidos. La disponibilidad de técnicas de gran exactitud y especificidad genera un acúmulo de información que puede llevar al usuario a errores en la interpretación de resultados

Actualmente el establecimiento de rangos de referencia se realiza a través de la normativa que ha surgido de los acuerdos internacionales (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC). Para ello, la selección de individuos se basa en criterios estrictos de inclusión y exclusión, teniendo en cuenta una serie de factores como son: valoración del estado de salud, características de la población (edad, sexo, hábitos sociales, terapia medicamentosa), obtención y almacenamiento del espécimen, y un tratamiento adecuado de los datos

Los intervalos de referencia para el zinc en suero, comprenden valores entre 91 y 183 $\mu\text{g/dL}$, en sangre total y se observan valores más bajos en el suero, 61,2-122,4 $\mu\text{g/dL}$, debido a la riqueza de los eritrocitos en este metal. Otros valores de referencia reportados son: 58-121 mcg/dL , 70 a 160 mcg/dL , 66 mcg/dL to 110 mcg/dL , pero el consenso que se usó para este protocolo determinó que las cifras de zinc en suero por debajo de 50 mcg/dL indican deficiencia de zinc.

Además, su concentración presenta una gran variabilidad de un individuo a otro, por lo que la variabilidad analítica de la técnica instrumental elegida puede ser mayor. Cada laboratorio que realiza determinaciones debe establecer sus propios

valores de referencia y para este estudio se utilizaron 10 muestras de niños sanos entre 1 mes y 16 años para establecer los valores de referencia, se determinó que los valores normales de zinc en suero en niños de 1 mes a 16 años van de 51 mcg/dL hasta los 120mcg/dL, los cuales concuerdan con la literatura proporcionada.⁽²⁴⁾