



## ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

## Survey on the use of zinc sulfate in parenteral nutrition in spanish hospitals

### Encuesta sobre el uso del sulfato de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles

Cristina Crespo-Martínez<sup>1</sup>, Mariola Sirvent-Ochando<sup>2</sup>, Amparo Vázquez-Polo<sup>3</sup>, Isabel Caba-Porras<sup>4</sup>, Rosa M.<sup>a</sup> Romero-Jiménez<sup>5</sup>, Pilar Tejada-González<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Nuestra Señora de Guadalupe, Tenerife. Spain. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital HLA-Vistahermosa, Alicante. Spain. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital La Fe, Valencia. Spain. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén. Spain. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain. <sup>6</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid. Spain.

#### Author of correspondence

Mariola Sirvent Ochando  
Servicio de Farmacia,  
Hospital HLA-Vistahermosa.  
Avda. de Denia, 103, 03015. Alicante.  
España.

Correo electrónico:  
Mariola.sirvent@grupohla.com

Recibido el 24 de julio de 2017;  
aceptado el 21 de septiembre de 2017.  
DOI: 10.7399/fh.10855

#### Abstract

**Objective:** In certain situations parenteral nutrition subsidiary patients may have an increase in zinc demand (Zn). The objective of the study was to know the scope of the use of Zn sulfate in patients with parenteral nutrition in Spanish hospitals.

**Method:** A survey was designed focusing on the incorporation of Zn sulfate into parenteral nutrition, under real practice conditions, in the adult and pediatric population. We asked about the number of parenteral nutrition supplemented with zinc in the last year, by the doses used, and the situations in which it was added to parenteral nutrition formula. The survey was conducted by telephone interview to the pharmacists responsible for the parenteral nutrition units.

**Results:** A total of 53.9% (n=69) of the contacted hospitals responded to the survey. 60.9% incorporated Zn sulfate into the parenteral nutrition of adults, and 76.2% used it in pediatric patients. In adults, 31.1% used Zn to complete the dose provided by the solution of trace elements, 46.7% supplemented Zn in patients with high intestinal losses, and 28.6% did it in critically ill patients with a high degree of metabolic stress. The majority supplementation regimen was 10 mg/day (55.6%). In the pediatric population Zn ampules were used mainly in preterm infants, with the most used doses being 200 mcg/kg/day and 400 mcg/kg/day (42.6% and 23.4%, respectively).

**Conclusions:** The use of zinc sulfate in adult parenteral nutrition to complete the dosages suggests that solutions of trace elements could be deficient in Zn. Its use as a supplement in adult parenteral nutrition is not an extended practice in specialized nutritional support protocols in Spanish hospitals, highlighting its low employment in patients with significant catabolism.

#### Resumen

**Objetivo:** En determinadas situaciones, los pacientes subsidiarios de nutrición parenteral pueden tener un incremento en la demanda de zinc (Zn). El objetivo del estudio fue conocer el alcance de la utilización del sulfato de Zn en pacientes con nutrición parenteral en los hospitales españoles.

**Método:** Se diseñó una encuesta centrada en la incorporación del sulfato de Zn en nutrición parenteral, en condiciones de práctica reales, en la población adulta y pediátrica. Se preguntó por el número de nutrición parenteral suplementadas con zinc en el último año, por las dosis utilizadas, así como por las situaciones en las que se añadía a la fórmula de nutrición parenteral. La encuesta se realizó mediante entrevista telefónica a los facultativos responsables de las unidades de nutrición parenteral.

**Resultados:** Respondieron a la encuesta el 53,9% (n=69) de los hospitales contactados. El 60,9% incorporó sulfato de Zn en la nutrición parenteral de adultos, y el 76,2% lo empleó en pacientes pediátricos. En adultos, el 31,1% lo utilizó para completar la dosis aportada por la solución de oligoelementos, el 46,7% suplementó Zn en pacientes con pérdidas intestinales elevadas y el 28,6% en pacientes críticos con alto grado de estrés metabólico. La pauta de suplementación mayoritaria fue la de 10 mg/día (55,6%). En la población pediátrica, las ampollas de Zn se emplearon principalmente en los neonatos pretérmino, siendo las dosis más utilizadas las de 200 mcg/kg/día y 400 mcg/kg/día (42,6% y 23,4%, respectivamente).

**Conclusiones:** El empleo de sulfato de zinc en la nutrición parenteral de adultos para completar las dosis sugiere que las soluciones de oligoelementos podrían ser deficitarias en Zn. Su uso como suplemento en la nutrición parenteral de adultos no constituye una práctica extendida en los protocolos de soporte nutricional especializado en los hospitales españoles, destacando su bajo empleo en pacientes con catabolismo importante.

#### KEY WORDS

Zinc; Trace elements; Parenteral nutrition; Drug utilization; Practice standards.

#### PALABRAS CLAVE

Zinc; Micronutrientes; Nutrición parenteral; Utilización de fármacos; Estándares de práctica.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introduction

Zinc is an essential micronutrient in human nutrition. Among many biological roles, it is essential to the functioning of the immune system and participates in the oxidative stress response, wound healing, the sense of taste, and glucose homeostasis<sup>1</sup>.

There are a number of situations or diseases that predispose to zinc deficiency, either by increased gastrointestinal losses, decreased gastrointestinal absorption, or increased demand<sup>2</sup>:

- Gastrointestinal disease (decreased absorption or increased losses): Malabsorption syndromes (inflammatory bowel disease, short bowel syndrome, bariatric surgery), enteric fistulas, chronic diarrhea, enterostomy.
- Infectious processes and, in general, any inflammatory process.
- Burns (skin loss).
- Increased anabolic demand.

The assessment of body zinc status is difficult. After several weeks of insufficient intake, homeostatic mechanisms keep plasma zinc concentrations stable (80-120 µg/dL [12-18 µmol/L]), and therefore these concentrations do not reflect nutritional status<sup>3</sup>. In fact, variations of less than 30% in plasma concentrations are not considered to be significant<sup>2</sup>. As a result, plasma zinc concentrations are a poor marker of deficiency, because they only change when there is a marked decrease in zinc stores. In addition, plasma zinc concentrations are reduced in inflammatory processes due to redistribution. C-reactive protein (CRP) concentrations of 100 to 200 mg/L are associated with a 40% to 60% decrease in plasma zinc concentration<sup>4</sup>. Therefore, the determination of CRP in conjunction with zinc concentrations is recommended for their assessment<sup>5,6</sup>, because only at CRP concentrations of less than 20 mg/L can plasma zinc concentrations be used as markers of body zinc status.

The most recent guidelines recommend the following dosage regimens in adult patients with Parenteral Nutrition (PN):

- Patients without gastrointestinal losses: administer 3 to 4 mg/d (ASPEN 2012)<sup>7</sup> or 2.5 to 6.5 mg/d (ESPEN 2009)<sup>8,9</sup> of zinc to fulfil the recommended daily intake.
- Patients with significant gastrointestinal losses (fistulas, diarrhea): supplement with 12 mg/d of zinc per liter of gastrointestinal losses in fasting conditions<sup>1</sup>.
- Patients with severe catabolic disorder: supplement with 2 to 4 mg/d of zinc<sup>10,11</sup>.
- Patients at risk of refeeding syndrome: loading dose of 10 to 30 mg of zinc, followed by a daily maintenance dose<sup>12</sup>.

The macronutrient solutions used in PN do not contain zinc as a contaminant, so it must be supplemented from the start of treatment in patients with total PN. There have been reports of zinc deficiency in patients with PN without additional zinc<sup>13</sup>. In adults, the recommended daily intake of zinc is fulfilled by the addition to PN of trace-element solutions containing 3 to 6.5 mg of zinc per ampoule. Nevertheless, in conditions of increased demand or losses, supplemental zinc can be given in the form of zinc sulfate (i.v. 10 mg/mL ampoules), which is marketed as a magistral preparation in Spain by the Fresenius-Kabi laboratory.

The objective of the present study was to determine the use of zinc sulfate ampoules in patients with PN under real practice conditions in Spanish hospitals.

## Methods

A survey was designed to evaluate the use of zinc sulfate in adult and pediatric patients with PN under real practice conditions. Questions addressed the routine use of trace-element solutions in adult and pediatric PN, the number of adult and pediatric PN formulations supplemented with zinc sulfate ampoules used in the previous year, the dose of supplemental zinc used in adult and pediatric patients, and the situations in which supplemental zinc was used in both groups (Table 1).

The manufacturer of the zinc sulfate ampoules (Fresenius-Kabi) was asked to list the Spanish hospitals that purchased these ampoules in 2013. All these hospitals were contacted in 2014. The survey was conducted

**Table 1.** Questions asked in the telephone survey

1. Do you usually incorporate trace-element solutions in adult and pediatric parenteral nutrition?
2. In addition to trace-element solutions, does the parenteral nutrition protocol incorporate additional zinc sulfate? If so:
3. In what situations/processes is zinc sulfate used?
4. What is the dose of zinc sulfate used in these circumstances in adult and pediatric patients?
5. How many parenteral nutrition formulations (adult and pediatric) included zinc sulfate in the previous year?

by telephone interview with the pharmacists responsible for the PN units in each hospital.

Data analysis was conducted using descriptive techniques, calculating the absolute and relative frequencies (percentages) of the variables.

## Results

Based on the information provided by the manufacturer, the 128 hospitals that purchased zinc sulfate ampoules in 2013 were contacted by telephone. In total, 69 hospitals responded (53.9%) to the survey. The remaining hospitals declined to respond to the survey, or they answered the initial questions, but did not provide the number of PN formulations supplemented with zinc used in the last year, referring to a lack of time or difficulty in obtaining this information. The distribution of the responding hospitals based on the number of beds was similar to the percentage distribution of the hospitals contacted. Thereby, 55% of the contacted hospitals had 500 or more beds, 29% had between 200-499 beds, while 16% had less than 200 beds. Regarding the responding hospitals, 56.5% had 500 or more beds, 23% had between 200-499 beds, and, finally, 20% had less than 200 beds.

All responding hospitals reported that they routinely used trace-element solutions in PN. A total of 49 673 adult and 29 642 pediatric PN formulations were prepared in the hospitals which incorporated zinc sulfate during 1 year. 60.9% of the hospitals (n = 42) reported that they used zinc sulfate ampoules in the preparation of adult PN as established in the hospital protocol. 76.2% (n = 45) of the 59 hospitals with pediatric units reported that they used zinc sulfate in the preparation of neonatal and pediatric PN.

Zinc sulfate was used more often in university hospitals than in non-university hospitals, both in adults (74% vs 45%) and in pediatric patients (71% vs 58%). The stratified analysis of the results according to hospital size showed that 74% and 77% of hospitals with more than 500 beds included zinc sulfate in adult and pediatric PN protocols, respectively. 56% of hospitals with 200 to 500 beds and 29% of hospitals with fewer than 200 beds used zinc sulfate in adult PN protocols, respectively, whereas 73% of hospitals with 200 to 500 beds and 80% of hospitals with fewer than 200 beds used zinc sulfate in pediatric PN protocols, respectively (Table 2).

Fixed doses of zinc were mainly used in adult patients (83.3%), whereas doses were adjusted to plasma levels or the volume of gastrointestinal losses in the remaining patients (Table 3). In the pediatric population, the zinc dose was always adjusted to patient weight: 90% of hospitals reported using fixed doses by weight (Table 4), whereas 10% of the hospitals stratified zinc sulfate dose by patient weight as well as age group (preterm newborn, infant, child).

The hospitals reported the use of zinc supplements in adults in the following conditions:

- Patients with significant gastrointestinal losses (high-output fistulae, diarrhea): 46.7% of hospitals.
- In all patients, to supplement the dose of zinc provided by the multi-trace element solution: 31.1% of hospitals
- Critically ill patients with severe metabolic stress: 28.6% of hospitals.
- Patients receiving home PN: 8.9% of hospitals
- Zinc plasma levels below normal range: 6.7% of hospitals.
- In patients with malabsorption syndromes (inflammatory bowel disease, short intestine syndrome): 6.7% of hospitals

**Table 2.** Stratified analysis of the incorporation of zinc sulfate in PN in adult and pediatric patients

		Number of hospital beds		
Adults		> 500 (n = 39)	200-500 (n = 16)	< 200 (n = 14)
Zn added to NP	Yes	74%	56%	29%
	No	26%	44%	71%
Dosage of zinc	10 mg/d	62%	45%	25%
	5 mg/d	10%	22%	25%
	3 mg/d	10%	11%	25%
	2 mg/d	4%	-	-
	Variable*	14%	22%	25%
Pediatric patients		> 500 (n = 39)	200-500 (n = 15)	< 200 (n = 5)
Zn added to NP	Yes	77%	73%	80%
	No	23%	27%	20%
Dosage of zinc	<200 µg/kg/d	23%	9%	25%
	200 µg/kg/d	40%	36%	75%
	300 µg/kg/d	17%	9%	-
	400 µg/kg/d	20%	46%	-

\*Depending on plasma levels or volume of gastrointestinal losses.  
PN, parenteral nutrition; Zn, zinc.

**Table 3.** Zinc supplementation protocols used in adult parenteral nutrition (n=42)

Adult Supplementation Protocols	Hospitals (%)
10 mg/d	55.6%
5 mg/d	13.9%
3 mg/d	11.1%
2 mg/d	2.7%
Depending on the plasma levels or volume of intestinal losses	16.7%

In the pediatric population, zinc sulfate ampoules were generally used in low-birth-weight preterm infants.

## Discussion

Based on the information provided by the manufacturer, it appears that the incorporation of zinc sulfate in PN is not generally established in the artificial nutritional support protocols of Spanish hospitals. It was only used in 128 of the 565 hospitals (22.7%) included in the 2013 National Catalog of Hospitals, which includes hospitals with general, surgical, maternity-infant, oncologic, traumatic, or medical-surgical care activity<sup>14</sup>. Although this study did not address the acquisition of zinc sulfate ampoules from other manufacturers or the possibility of hospitals preparing their own magistral preparations, these situations are exceptional and only occur in a minority of cases. Thus, we consider that this apparent limitation does not affect the results obtained. However, only 54% of the contacted hospitals responded to the survey and this aspect may represent a limitation when extrapolating the conclusions to all Spanish hospitals.

In the Spanish market in 2013, there were no shortages of trace-element solutions that required the use of zinc sulfate ampoules to fulfil the recommended daily intake for zinc in patients with PN. Therefore, it could initially be assumed that the use of these ampoules was restricted to the administration of zinc supplements in patients with PN. However, almost one-third of the hospitals surveyed (31.1%) reported using zinc sulfate ampoules to supplement the dose provided by the trace-element solution. In Spain, commercially available trace-element solutions for adults contain from 3 to 6.5 mg of zinc per 10 mL. Thus, according to the trace-element solution used and the practice guidelines applied, zinc sulfate ampoules may be needed to meet the daily recommended intake. Thus, strictly

**Table 4.** Fixed zinc supplementation protocols used in pediatric patients (n = 45)

Fixed zinc supplementation protocols in pediatric patients	Hospitals (%)
< 200 µg/kg/d	21.3%
200 µg/kg/d	42.6%
300 µg/kg/d	12.7%
400 µg/kg/d	23.4%

speaking, rather than supplemental zinc being provided, the minimum recommended daily intake is being met. The results suggest that a large proportion of the responding hospitals consider the amount of zinc in commercially available trace-element solutions to be insufficient, pointing to the need to review the content of these trace-element solutions to adapt it to current recommendations.

46.7% of the hospitals surveyed reported using zinc sulfate to supplement PN in adult patients with high gastrointestinal losses (the more frequent dose used was 10 mg/d). The recommendation to use supplemental zinc as a function of the volume of gastrointestinal losses was based on studies conducted in 1979 by Wolman et al<sup>5</sup>, who found a positive correlation between the amount of zinc lost in the gastrointestinal tract and the volume/weight of gastrointestinal losses. In patients with total PN, they recommended 12 mg of supplemental zinc per liter of losses due to high small bowel fistulas or jejunostomies, and 17 mg per liter of stool, both measured under fasting conditions:

$$\text{Zinc replacement (mg/d)} = 2 + 17\beta + 12\delta$$

where 2 = replacement for urinary losses

$\beta$  = kg of feces or ostomy output (diarrhea)

$\delta$  = kg of losses via fistula or duodenojejunocolostomy.

However, as the study did not include patients with high gastrointestinal losses, a positive balance was achieved with the administration of 12 mg/d of supplemental zinc. Thus, the current guidelines recommend 12 mg of supplemental zinc per liter of gastrointestinal losses due to diarrhea, stoma, or enteric fistulas under fasting conditions<sup>1</sup>.

In critically ill patients, decreased plasma zinc concentrations are inversely related to the magnitude of the inflammatory response<sup>16</sup>. These de-

creased concentrations may be due to systemic zinc redistribution as part of the acute phase response and to the systemic inflammatory response syndrome rather than to a real deficiency<sup>5,17</sup>. In septic patients, the use of zinc supplementation is controversial because in the same way that pathogenic microorganisms require iron, they also require zinc for their development and proliferation. In this situation, zinc supplementation could act against the redistribution mechanisms that allow low levels of zinc to be maintained in the pathogenic environment, although studies are needed to confirm this hypothesis<sup>18</sup>. Despite these issues, it has been postulated that zinc supplementation in septic patients could contribute to the prevention of the immunosuppression associated with zinc deficiency<sup>19</sup>, although the optimal dose of zinc in this population remains unknown. For example, it has been shown that the administration of 30 mg/d of zinc to patients during the acute phase response may increase the febrile response associated with this situation<sup>20</sup>. In other critically ill patients, several studies have recommended the administration of 10 mg/d of zinc in polytrauma patients and up to 30 mg/d of zinc in burn patients<sup>11,21,23</sup>. In our study, 28.6% of the responding hospitals reported the use of supplemental zinc in critically ill patients: the typical dose used was 10 mg, which is in line with previous recommendations.

In patients with home PN, the provision of multi-trace element solutions is somewhat difficult, because their composition is not adapted to the needs of this group population. Specifically, the dose of manganese in trace-element solutions is much higher than that recommended in the current guidelines to prevent its accumulation in the brain<sup>24</sup>. The frequency of administration of these solutions should be reduced, for example, by their incorporation in PN every other day and by the use of zinc sulfate ampoules to fulfil the daily recommended intake of zinc. 7.5 mg/d of zinc would be sufficient to maintain adequate concentrations in patients with home PN, in the absence of short bowel syndrome, whereas 9.1 mg/d would be needed in patients with this disorder<sup>25</sup>. In our study, 8.9% (n = 6) of the responding hospitals reported the use of zinc sulfate ampoules in patients with home PN. Given that the NADYA Home and Ambulatory Artificial Nutrition Group reported that 34 hospitals used home PN in 2013<sup>26</sup>, and that our study included 39 hospitals with more than 500 beds which, due to their size, increases their likelihood of using home PN, it may be inferred that the use of zinc sulfate ampoules to fulfil the recommended daily intake of zinc in this population is not a common practice. Obviously, this inference should be treated with caution because the data are not comparable, having been derived from records and voluntary communications in the case of the NADYA registry and hospital survey, respectively. Nevertheless, we highlight the need to investigate this aspect in greater depth.

In the pediatric population, zinc requirements are related to the growth rate and so supplemental zinc is administered according to age. Preterm neonates have a greater demand for zinc per kilo body weight (400 µg/kg/d), because two-thirds of body zinc is transferred from the mother during the last 10 to 12 weeks of gestation. Recommendations are for 250 µg/kg/d and 100 µg/kg/d for full-term neonates less than or more than 3 months of age, respectively, and 50 µg/kg/d (maximum 5000 µg/d) for children<sup>27,29</sup>. In neonates, zinc is the only trace element that should be

added to PN from the first day, which explains the high percentage of responding hospitals that used zinc sulfate ampoules in pediatric PN (75.8%).

The pediatric trace-element solutions marketed in Spain provide 250 µg/mL of zinc (Peditrace®), the standard dose being 1 mL/kg/d. The responding hospitals reported that zinc ampoules were predominantly used in preterm neonates, the typical doses being 200 µg/kg/d and 400 µg/kg/d (42.6% and 23.4%, respectively). These data are in line with the results of a study conducted in 2011 in which 51% of hospitals routinely added zinc (in addition to that in trace-element solutions) to the PN of premature infants<sup>30</sup>. Although not explicitly requested by the survey, the data suggest that the recommendation of 200 µg/kg/d is used to fulfil zinc intake in pediatric trace-element solutions, and that 400 µg/kg/d is used when zinc is the only trace-element administered with PN.

A significant number of the responding hospitals used zinc sulfate in the PNs to complement the current commercially available trace-element solutions. This practice suggests that multi-trace-element solutions contain insufficient zinc, and thus their composition should be reviewed.

The use of zinc sulfate as a supplement in adult PN is not an extended practice that is routinely included in the specialized nutrition support protocols in Spanish hospitals. The most frequent use of zinc is as a supplement in patients with severe gastrointestinal losses. However, few hospitals use supplemental zinc as standard practice in critically ill patients and in patients with severe catabolic disorder, or individualize trace-element solutions in patients with home PN.

In contrast to the situation in adult patients, the use of zinc sulfate in the pediatric population is more widespread, either to complement the trace-element solution or to provide zinc as the only trace element in preterm neonates, which is in line with current recommendations.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Contribution to scientific literature

Zinc is an essential trace element that needs to be administered from the first day of treatment in patients on total PN. The recommended daily i.v. dose of zinc is met by the use of standard trace-element solutions. However, many situations are associated with an increased demand for this trace element, and standard solutions should be supplemented with zinc sulfate. Although the supplementation of zinc is widely described in the literature, protocols, and clinical practice guidelines, the extent to which the recommendations are applied in practice in Spain has remained unknown. The results of this study suggest that the recommendations are not consistently applied in daily practice, underscoring the need to encourage greater adherence to them in artificial nutrition protocols in hospitals.

## Bibliography

- Jeejeebhoy KN. Zinc: An essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S7-12
- Livingstone C. Zinc: Physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2015; 30(3):371-82.
- Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin.* 2009;89:2040S-51S.
- Galloway P, McMillan D, Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. *Ann Clin Biochem.* 2000;37:289-97.
- Cander B, Dundar ZD, Gul M, Girisgin S. Prognostic value of serum zinc levels in critically ill patients. *J Crit Care.* 2011;26:42-6.
- Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DS. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:64-71.
- Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. ASPEN. Position paper: Recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27:440-91.
- Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009; 28: 378-86.
- Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009; 28: 467-79.
- Hardy G, Menendez AM, Manzanares W. Trace element supplementation in parenteral nutrition: Pharmacy, posology and monitoring guidance. *Nutrition* 2009; 25:1073-84.
- Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN* 2009; 33: 548-62.

12. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition*. 2010;26:156-67.
13. Palm E, Dotson B. Copper and Zinc deficiency in a patient receiving long-term parenteral nutrition during a shortage of parenteral trace elements products. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39:986-9.
14. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Catálogo Nacional de Hospitales 2013. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH2013.pdf>
15. Wolman SL, Anderson H, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Zinc in total parenteral nutrition: Requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979;76:458-67.
16. Besecker BY, Hollyfield J, Phillips G, DiSilvestro RA, Wewers MD, Knoell DL. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *Am J Clin Nutr* 2001;93:1356-64.
17. Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: A key pharmaconutrient? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32: 509-19.
18. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624. doi:10.3390/nu9060624.
19. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of Nutrition Support Therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;2:159-211.
20. Braunschweig CL, Sowers M, Kovacevich DS, Hill GM, and August DA. Parenteral Zinc Supplementation in Adult Humans during the Acute Phase Response Increases the Febrile Response. *J. Nutr.* 1997;127:70-4.
21. Shenkin A. Micronutrients in severely-injured patients. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(3): 451-456.
22. Berger M. Antioxidants micronutrients in major trauma and burns. *Nutr Clin Pract*. 2006;21:435-49.
23. Agarwal A, Khanna P, Baidya DK, Arora MK. Trace elements in critical illness. *J Endocrinol Metab*. 2011;1(2):57-63.
24. Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology* 2009; 137 (5Suppl.): S29-35.
25. Braiche IF, Carver PL, Welch KB. Dosing and monitoring of trace elements in long term home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35: 736-47.
26. Wanden-Berghe C, Cuerda Compes C, Burgos Peláez R, Gómez Candela C, Virgili Casas N, Pérez de la Cruz A, et al. A home and ambulatory artificial nutrition (NADYA) Group Report, Home Parenteral Nutrition in Spain, 2013. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2533-38.
27. Burjonrappa SC, Miller M. Role of trace elements in parenteral nutrition of the surgical neonate. *J Pediatr Surg*. 2012;47:760-71.
28. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, et al. Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition of ESPGHAN and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by European Society of Pediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: S1-87.
29. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella C, Pozas del Río MT. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp* 2007;22(6):710-9.
30. Fernández-Ferreiro A, Izquierdo-García E, Gomis Muñoz P, Moreno Villares JM, Valero Zamuy MA, Leon-Sanz M. Utilización de micronutrientes en Nutrición Parenteral en los hospitales españoles. *Nutr Hosp* 2011;26 (3):566-71.



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Encuesta sobre el uso del sulfato de zinc en nutrición parenteral en los hospitales españoles

### Survey on the use of zinc sulfate in parenteral nutrition in spanish hospitals

Cristina Crespo-Martínez<sup>1</sup>, Mariola Sirvent-Ochando<sup>2</sup>, Amparo Vázquez-Polo<sup>3</sup>, Isabel Caba-Porras<sup>4</sup>, Rosa M.<sup>a</sup> Romero-Jiménez<sup>5</sup>, Pilar Tejada-González<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Nuestra Señora de Guadalupe, Tenerife. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital HLA-Vistahermosa, Alicante. España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital La Fe, Valencia. España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén. España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España. <sup>6</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid. España.

## Autor para correspondencia

Mariola Sirvent Ochando  
Servicio de Farmacia,  
Hospital HLA-Vistahermosa.  
Avda. de Denia, 103, 03015. Alicante.  
España.Correo electrónico:  
Mariola.sirvent@grupohla.comRecibido el 24 de julio de 2017;  
aceptado el 21 de septiembre de 2017.  
DOI: 10.7399/fh.10855

## Resumen

**Objetivo:** En determinadas situaciones, los pacientes subsidiarios de nutrición parenteral pueden tener un incremento en la demanda de zinc (Zn). El objetivo del estudio fue conocer el alcance de la utilización del sulfato de Zn en pacientes con nutrición parenteral en los hospitales españoles.

**Método:** Se diseñó una encuesta centrada en la incorporación del sulfato de Zn en nutrición parenteral, en condiciones de práctica reales, en la población adulta y pediátrica. Se preguntó por el número de nutrición parenteral suplementadas con zinc en el último año, por las dosis utilizadas, así como por las situaciones en las que se añadía a la fórmula de nutrición parenteral. La encuesta se realizó mediante entrevista telefónica a los facultativos responsables de las unidades de nutrición parenteral.

**Resultados:** Respondieron a la encuesta el 53,9% (n=69) de los hospitales contactados. El 60,9% incorporó sulfato de Zn en la nutrición parenteral de adultos, y el 76,2% lo empleó en pacientes pediátricos. En adultos, el 31,1% lo utilizó para completar la dosis aportada por la solución de oligoelementos, el 46,7% suplementó Zn en pacientes con pérdidas intestinales elevadas y el 28,6% en pacientes críticos con alto grado de estrés metabólico. La pauta de suplementación mayoritaria fue la de 10 mg/día (55,6%). En la población pediátrica, las ampollas de Zn se emplearon principalmente en los neonatos pretérmino, siendo las dosis más utilizadas las de 200 mcg/kg/día y 400 mcg/kg/día (42,6% y 23,4%, respectivamente).

**Conclusiones:** El empleo de sulfato de zinc en la nutrición parenteral de adultos para completar las dosis sugiere que las soluciones de oligoelementos podrían ser deficitarias en Zn. Su uso como suplemento en la nutrición parenteral de adultos no constituye una práctica extendida en los protocolos de soporte nutricional especializado en los hospitales españoles, destacando su bajo empleo en pacientes con catabolismo importante.

## Abstract

**Objective:** In certain situations parenteral nutrition subsidiary patients may have an increase in zinc demand (Zn). The objective of the study was to know the scope of the use of Zn sulfate in patients with parenteral nutrition in Spanish hospitals.

**Method:** A survey was designed focusing on the incorporation of Zn sulfate into parenteral nutrition, under real practice conditions, in the adult and pediatric population. We asked about the number of parenteral nutrition supplemented with zinc in the last year, by the doses used, and the situations in which it was added to parenteral nutrition formula. The survey was conducted by telephone interview to the pharmacists responsible for the parenteral nutrition units.

**Results:** A total of 53.9% (n=69) of the contacted hospitals responded to the survey. 60.9% incorporated Zn sulfate into the parenteral nutrition of adults, and 76.2% used it in pediatric patients. In adults, 31.1% used Zn to complete the dose provided by the solution of trace elements, 46.7% supplemented Zn in patients with high intestinal losses, and 28.6% did it in critically ill patients with a high degree of metabolic stress. The majority supplementation regimen was 10 mg/day (55.6%). In the pediatric population Zn ampules were used mainly in preterm infants, with the most used doses being 200 mcg/kg/day and 400 mcg/kg/day (42.6% and 23.4%, respectively).

**Conclusions:** The use of zinc sulfate in adult parenteral nutrition to complete the dosages suggests that solutions of trace elements could be deficient in Zn. Its use as a supplement in adult parenteral nutrition is not an extended practice in specialized nutritional support protocols in Spanish hospitals, highlighting its low employment in patients with significant catabolism.

## PALABRAS CLAVE

Zinc; Micronutrientes; Nutrición parenteral; Utilización de fármacos; Estándares de práctica.

## KEY WORDS

Zinc; Trace elements; Parenteral nutrition; Drug utilization; Practice standards.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introducción

El Zinc (Zn) es un micronutriente esencial en nutrición humana. Constituye un elemento esencial para el funcionamiento del sistema inmunitario, participa en la respuesta oxidativa al estrés, e interviene en la cicatrización de heridas, en el sentido del gusto y en la homeostasis de la glucosa, entre muchas otras funciones biológicas<sup>1</sup>.

Existen una serie de situaciones o enfermedades que predisponen a un déficit de Zinc, ya sea por aumento de las pérdidas, disminución de la absorción gastrointestinal o incremento de la demanda<sup>2</sup>:

- Enfermedad gastrointestinal (disminución de la absorción o incremento de las pérdidas): Síndromes de malabsorción (Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Síndrome de Intestino Corto, Cirugía bariátrica), fistulas entéricas, diarreas crónicas, enterostomías.
- Procesos infecciosos y, en general, cualquier proceso inflamatorio.
- Pacientes quemados (pérdidas cutáneas).
- Pacientes en situación de anabolismo (aumento de los requerimientos).

La valoración de los depósitos corporales de Zn entraña cierta dificultad. Sus niveles plasmáticos (80-120 µg/dl (12-18 µmol/l)) se mantienen estables durante varias semanas de aporte insuficiente por mecanismos homeostáticos, no reflejando realmente el estado nutricional<sup>3</sup>. De hecho, variaciones inferiores a un 30% en los niveles plasmáticos no se consideran significativas<sup>2</sup>. Como resultado, la concentración de Zn plasmático es un indicador poco sensible en la detección de una situación de déficit, puesto que solo se altera cuando los depósitos de Zinc se encuentran considerablemente disminuidos. Además sus niveles plasmáticos se encuentran disminuidos en procesos inflamatorios como consecuencia de un proceso de redistribución. En este sentido, niveles de proteína-C-reactiva (PCR) de 100-200 mg/L se asocian con una reducción del 40-60% en sus niveles<sup>4</sup>. En consecuencia, se aconseja la determinación de la proteína-C-reactiva junto con los niveles de Zn para su correcta interpretación<sup>5,6</sup>, considerando que sólo ante niveles de PCR inferiores a 20 mg/L los niveles plasmáticos de Zn pueden emplearse como marcadores de sus depósitos corporales.

Las recomendaciones más recientes de aportes de Zn en pacientes adultos con nutrición parenteral (NP) son las siguientes:

- Pacientes sin pérdidas intestinales: administrar 3-4 mg/día (ASPEN 2012)<sup>7</sup>, o bien entre 2,5-6,5 mg/día (ESPEN 2009)<sup>8,9</sup> para cubrir las necesidades basales.
- Pacientes con pérdidas intestinales importantes (fistulas, diarrea): suplementar 12 mg de Zn al día por cada litro de pérdidas intestinales en situación de ayuno<sup>1</sup>.
- Pacientes con catabolismo importante: suplementar con 2-4 mg/día<sup>10,11</sup>.
- Pacientes en riesgo de Síndrome de Realimentación: Dosis de carga de 10-30 mg de Zinc, seguida de la dosis diaria de mantenimiento<sup>12</sup>.

Las soluciones de macronutrientes empleadas en NP no contienen Zn como contaminante, por lo que éste debe ser suplementado desde el primer día en pacientes cuyo aporte de nutrientes se realiza exclusivamente con NP, habiéndose comunicado situaciones de déficit en pacientes que recibieron NP sin aportes adicionales de Zinc<sup>13</sup>. Los requerimientos basales de Zn en la población adulta habitualmente quedan cubiertos con la administración en la NP de soluciones de oligoelementos que aportan entre 3-6,5 mg/ampolla. No obstante, en situaciones de aumento de los requerimientos o de las pérdidas pueden realizarse aportes suplementarios empleando sulfato de Zn (ampollas i.v. 10 mg/ml), comercializado en España como Fórmula Magistral por el laboratorio Fresenius-Kabi.

El objetivo del presente estudio fue conocer la utilización de las ampollas de sulfato de Zinc, en condiciones de práctica reales, en los pacientes con Nutrición Parenteral en los hospitales españoles.

## Métodos

Se diseñó una encuesta centrada en la utilización de sulfato de zinc, en condiciones de práctica reales, en la elaboración de nutriciones parenterales tanto en la población adulta como en la pediátrica. Se preguntó por el uso rutinario de soluciones de oligoelementos en las Nutriciones Parenterales de adulto y pediatría, por el número de Nutriciones Parenterales de adultos y pediátricas en las que se emplearon ampollas de sulfato de zinc

en el último año, por las dosis de Zinc utilizadas como suplemento tanto en adultos como en pediatría, así como por las situaciones en las que se empleaba la suplementación con Zinc en ambos grupos poblacionales (Tabla 1).

Se solicitó al laboratorio fabricante de las ampollas de sulfato de zinc (Fresenius-Kabi) el listado de hospitales del territorio nacional que adquirieron estas ampollas en el año 2013. Se contactó con todos los hospitales en el año 2014. La encuesta se realizó mediante entrevista telefónica a los facultativos responsables de las unidades de nutrición parenteral de los distintos hospitales.

Para el análisis de los datos se utilizaron técnicas descriptivas mediante el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las variables.

## Resultados

Se contactó telefónicamente con los 128 hospitales que adquirieron ampollas de Sulfato de Zn a lo largo del año 2013, según información proporcionada por el laboratorio comercializador. Respondieron a la encuesta 69 hospitales (53,9%). El resto de hospitales contactados declinaron responder a la encuesta o bien, aunque respondieron a las preguntas iniciales, no aportaron la cifra de nutriciones suplementadas con Zinc en el último año, alegando razones de disponibilidad de tiempo o dificultad para la obtención de este dato. La distribución de los hospitales que respondieron a la encuesta en función del número de camas fue similar a la distribución porcentual de los hospitales contactados. Así, el 55% de los hospitales contactados tenían un número de camas igual o superior a 500, el 29% tenía un número de camas comprendido entre 200-499, mientras que el 16% tenía menos de 200 camas. En cuanto a los hospitales encuestados, el 56,5% tenían un número de camas igual o superior a 500, el 23% tenía un número de camas comprendido entre 200-499, y, por último, el 20% tenía menos de 200 camas.

Todos los hospitales que respondieron a la encuesta comunicaron que empleaban rutinariamente soluciones de oligoelementos en las nutriciones parenterales. En el conjunto de hospitales se elaboraron un total de 49.673 Nutriciones Parenterales de adulto y 29.642 Nutriciones Parenterales pediátricas en las que se incorporó sulfato de Zinc en un año. El 60,9% de los hospitales (n=42) indicaron que utilizaban las ampollas de Sulfato de Zinc en la preparación de las Nutriciones Parenterales de pacientes adultos conforme lo establecido en el protocolo del hospital. Con respecto al uso en la población neonatal y pediátrica, el 76,2% (n=45) de los 59 hospitales con unidades de pediatría comunicaron el empleo de sulfato de Zinc en la elaboración de las Nutriciones Parenterales.

La utilización de sulfato de zinc fue superior en los hospitales universitarios que en aquellos no universitarios, tanto en adultos (74% vs 45%) como en la población pediátrica (71% vs 58%). El análisis estratificado de los resultados en función del tamaño del hospital mostró cómo en el 74% y el 77% de hospitales con más de 500 camas se incluyó el sulfato de Zinc en los protocolos de nutrición parenteral de adultos y pediatría, respectivamente. El porcentaje de utilización en adultos disminuyó al 56% en hospitales con 200-500 camas, y se redujo hasta el 29% en hospitales con menos de 200 camas, en contraste con la mayor utilización en pediatría, que se situó en el 73% y 80% en hospitales con 200-500 camas y hospitales con menos de 200 camas, respectivamente (Tabla 2).

### Tabla 1. Preguntas realizadas en la encuesta telefónica

1. ¿Se incorporan habitualmente en su hospital soluciones de oligoelementos en las Nutriciones Parenterales de adulto y pediatría?
2. ¿El protocolo de Nutrición Parenteral contempla la incorporación adicional, al margen de las soluciones de oligoelementos, de sulfato de Zinc? En caso afirmativo:
3. ¿En qué situaciones/procesos se utiliza el sulfato de Zinc?
4. ¿Cuál es la dosis de sulfato de Zinc empleada en estas circunstancias, tanto en adultos como en pediatría?
5. ¿Cuál ha sido el número de Nutriciones Parenterales (adulto y pediatría) en las que se ha incorporado sulfato de Zinc en el último año?

**Tabla 2.** Análisis estratificado de la incorporación de sulfato de zinc en la NP en adultos y pediatría

		Nº de camas del hospital		
Adultos		> 500 (n=39)	200-500 (n=16)	<2 00 (n=14)
Añade Zn en NP	Si	74%	56%	29%
	No	26%	44%	71%
Dosis de Zn	10 mg/día	62%	45%	25%
	5 mg/día	10%	22%	25%
	3 mg/día	10%	11%	25%
	2 mg/día	4%	-	-
	Variable*	14%	22%	25%
Pediatría		> 500 (n=39)	200-500 (n=15)	< 200 (n=5)
Añade Zn en NP	Si	77%	73%	80%
	No	23%	27%	20%
Dosis de Zn	<200 mcg/Kg/día	23%	9%	25%
	200 mcg/Kg/día	40%	36%	75%
	300 mcg/Kg/día	17%	9%	-
	400 mcg/Kg/día	20%	46%	-

\*En función de los niveles plasmáticos o del volumen de pérdidas gastrointestinales.  
 Zn: Zinc; NP: Nutrición Parenteral.

En pacientes adultos predominaron las pautas con dosis fijas de Zinc (83,3%), siendo minoritario el ajustar los miligramos aportados en función de los niveles plasmáticos o del volumen de pérdidas intestinales (Tabla 3). En la población pediátrica el aporte de Zinc se realizó siempre en función del peso del paciente, si bien el 90% de hospitales refirieron emplear dosis fijas (Tabla 4), mientras que el 10% de los hospitales estratificaron el aporte de Sulfato de Zinc considerando no solo el peso del paciente sino también el grupo poblacional (recién nacido pretérmino, lactante, niño).

Los hospitales refirieron emplear los suplementos de Zinc en adultos en las siguientes situaciones:

- Pacientes con pérdidas intestinales importantes (fistulas de alto débito, diarreas): 46,7% de hospitales.
- En todos los pacientes para completar la dosis de Zinc aportada por la solución de multivitaminados: 31,1% de hospitales
- Pacientes críticos, con alto grado de estrés metabólico: 28,6% de hospitales
- Nutrición parenteral domiciliaria: 8,9% de hospitales
- Niveles plasmáticos inferiores al rango de normalidad: 6,7% de hospitales
- En pacientes con Síndromes de Malabsorción (Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Síndrome de Intestino Corto): 6,7% de hospitales

En la población pediátrica las ampollas de sulfato de zinc se emplearon, con carácter general, en prematuros de bajo peso al nacer.

**Tabla 3.** Pautas de suplementación de Zinc utilizadas en las nutriciones parenterales de adultos (n=42)

Pautas de suplementación en adultos	Hospitales (%)
10 mg/día	55,6%
5 mg/día	13,9%
3 mg/día	11,1%
2 mg/día	2,7%
En función de los niveles plasmáticos o del volumen de pérdidas intestinales	16,7%

## Discusión

Inicialmente, y atendiendo a la información suministrada por el laboratorio fabricante, parece desprenderse que la incorporación de sulfato de zinc a las nutriciones parenterales no constituye una práctica instaurada con carácter general en los protocolos de soporte nutricional artificial del conjunto de hospitales del territorio nacional, dado que únicamente se utilizó en 128 de los 565 hospitales (22,7%) incluidos en el Catálogo Nacional de Hospitales de ese año (con actividad asistencial tipificada como general, quirúrgico, materno-infantil, oncológico, traumatológico, o médico-quirúrgico)<sup>4</sup>. Aunque en el estudio no se contempló la adquisición de ampollas de sulfato de zinc a otros proveedores o la posibilidad de elaboración propia por el hospital como fórmula magistral, consideramos que este hecho no afecta a los resultados obtenidos dado el carácter excepcional y minoritario asociado a estas opciones. No obstante, el hecho de que respondieran a la encuesta el 54% de los hospitales contactados puede suponer cierta limitación a la hora de extrapolar las conclusiones al conjunto de hospitales.

A lo largo del año 2013 no se produjo una situación de desabastecimiento en el mercado español de soluciones de oligoelementos que obligasen a utilizar las ampollas de sulfato de zinc para cubrir las necesidades basales diarias de este micronutriente en pacientes con nutrición parenteral. Por consiguiente, inicialmente podríamos considerar que el empleo de estas ampollas quedó restringido a la administración de suplementos de zinc en pacientes subsidiarios de nutrición parenteral. Sin embargo,

**Tabla 4.** Pautas fijas de suplementación de Zinc utilizadas en pediatría (n=45)

Pautas fijas de suplementación en pediatría	Hospitales (%)
< 200 mcg/kg/día	21,3%
200 mcg/kg/día	42,6%
300 mcg/kg/día	12,7%
400 mcg/kg/día	23,4%



casi un tercio de los hospitales encuestados (31,1%) comunicaron emplear las ampollas de sulfato de zinc para complementar la dosis aportada por la solución de oligoelementos. En nuestro país, las soluciones comerciales de oligoelementos para adultos disponibles aportan entre 3-6,5 mg/10 ml, por lo que en función de la solución empleada y de las guías de práctica utilizadas como referencia, pudiera ser necesario el empleo de ampollas de sulfato de zinc para completar las recomendaciones basales. Bajo estas condiciones no estaríamos hablando de suplementación sino de cobertura de las necesidades mínimas diarias. Estos resultados parecen indicar que una parte importante de los hospitales encuestados consideran insuficiente el aporte de zinc de las actuales soluciones de oligoelementos, lo que apunta hacia la necesidad de revisar el contenido de micronutrientes de estas soluciones con el fin de adaptarlo a las recomendaciones actuales.

El 46,7% de los hospitales encuestados respondieron emplear el sulfato de Zinc para suplementar las NP en pacientes adultos con pérdidas intestinales elevadas, siendo la dosis de 10 mg/día la empleada con mayor frecuencia. La recomendación de suplementar Zinc en función del volumen de las pérdidas intestinales surge de los estudios realizados por Wolman y col<sup>15</sup> en 1979, quienes encontraron una correlación positiva entre la cantidad de Zinc que se pierde en el tracto gastrointestinal y el volumen/peso de las pérdidas intestinales, recomendando suplementar con 12 mg por cada litro de pérdidas sostenidas por fístulas intestinales altas o yeyunostomías, y con 17 mg por cada litro de heces, en ambos casos en pacientes con dieta absoluta:

$$\text{Reposición de Zinc (mg/día)} = 2 + 17\beta + 12\delta$$

Donde, 2: reposición por pérdidas urinarias.

$\beta$ : Kg de heces o pérdidas por ostomía (diarrea).

$\delta$ : Kg de pérdidas por fístula o duodenoyeyunostomías.

No obstante, el estudio no incluyó pacientes con pérdidas intestinales elevadas, alcanzado un balance positivo con la administración de suplementos de 12 mg de Zinc/día. Es por ello que las actuales recomendaciones establecen suplementar con 12 mg de Zinc por litro de pérdidas intestinales por diarrea, estomas o fístulas entéricas en condiciones de ayuno<sup>16</sup>.

En pacientes críticos la disminución de los niveles plasmáticos de Zn guarda una relación inversa con la magnitud de la respuesta inflamatoria<sup>16</sup>. Esta menor concentración plasmática de zinc puede obedecer a una redistribución en el organismo como parte de la respuesta de fase aguda y del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más que a una deficiencia real<sup>5,17</sup>. En pacientes sépticos la suplementación con zinc plantea ciertas dudas, por cuanto, al igual que sucede con el hierro, los microorganismos patógenos requieren del zinc para su desarrollo y proliferación. En esta situación aportar zinc podría actuar en contra de los mecanismos de redistribución que permiten mantener niveles bajos de zinc en el entorno de los patógenos, si bien serían necesarios más estudios en este sentido para confirmar dicho planteamiento<sup>18</sup>. No obstante y a pesar de estas dudas, se postula que la suplementación en pacientes sépticos podría contribuir a prevenir la inmunosupresión asociada a su déficit<sup>19</sup>, si bien se desconoce la dosis óptima de Zn en esta población. En este sentido se ha comunicado que dosis de 30 mg de Zinc/día en pacientes que presentan respuesta de fase aguda podrían exacerbar la respuesta febril asociada a esta situación<sup>20</sup>. En el resto de pacientes críticos diversos autores aconsejan suplementar con 10 mg de Zinc/día en pacientes politraumatizados y con hasta 30 mg de Zinc/día en pacientes quemados<sup>11,21,23</sup>. En nuestro estudio el 28,6% de los hospitales refirieron suplementar Zinc en pacientes críticos, siendo 10 mg la dosis empleada con carácter general, en consonancia con las anteriores recomendaciones.

En pacientes con NP domiciliaria el aporte de oligoelementos reviste cierta dificultad, por cuanto la composición de las soluciones de multioligoelementos no está adaptada a las necesidades de este grupo de población. Concretamente, los problemas suelen asociarse con la administración de manganeso, siendo las dosis aportadas con las soluciones de oligoelementos muy superiores a las actuales recomendaciones orientadas a prevenir su acumulación a nivel cerebral<sup>24</sup>. Ello obliga a reducir la frecuencia de administración de estas soluciones, por ejemplo incorporándolas a las NP a días alternos, y a emplear las ampollas de sulfato de zinc para cubrir las necesidades basales de Zinc. En pacientes con NP domiciliaria aportes de 7,5 mg de Zinc/día serían suficientes para mantener los niveles en rango adecuado, en ausencia de Síndrome de Intestino Corto, mientras que en

aquellos pacientes con esta patología podría ser necesario incrementar los aportes hasta 9,1 mg de Zinc/día<sup>25</sup>. En nuestro estudio el 8,9% (n=6) de los hospitales encuestados refirieron emplear las ampollas de sulfato de Zinc en pacientes con NP domiciliaria. Si tenemos en cuenta que, según datos aportados por el Grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria NADYA, 34 hospitales comunicaron emplear NP domiciliaria en el año 2013<sup>26</sup>, y que nuestro estudio incluyó a 39 hospitales con más de 500 camas en los que por su tamaño es mayor la probabilidad de emplear NP domiciliaria, podría desprenderse que el empleo de ampollas de sulfato de Zinc para cubrir las necesidades basales de esta población no constituye una práctica habitual. Obviamente esta extrapolación tiene un sesgo importante por cuanto los datos no son comparables al tratarse en ambos casos (registro NADYA y encuesta hospitalaria) de registros y comunicaciones voluntarias, aunque sí que puede poner de manifiesto la necesidad de revisar este tema con mayor profundidad.

En la población pediátrica los requerimientos de Zinc están relacionados con la velocidad de crecimiento, por lo que la suplementación se realiza en función de la edad. Los recién nacidos pretérmino tienen una mayor demanda de Zinc por kilo de peso (400 mcg/Kg/día), dado que dos tercios del zinc corporal se transfieren desde la madre durante las últimas 10-12 semanas de gestación. En recién nacidos a término se recomienda administrar 250 mcg/Kg/día (< 3 meses de edad), o bien 100 mcg/Kg/día (>3 meses de edad); mientras que en el resto de edades la dosis se fija en 50 mcg/Kg/día (máximo 5000 mcg/día)<sup>27,29</sup>. En neonatos el Zinc es el único oligoelemento que se aconseja incorporar a la NP desde el primer día, lo que explica el elevado porcentaje de hospitales encuestados que utilizaban las ampollas de sulfato de zinc en las NP pediátricas (75,8%).

La solución de oligoelementos pediátricos comercializada en nuestro país aporta 250 mcg de Zinc/ml (Peditrace®), siendo la dosis habitual de 1 ml/Kg/día. Los hospitales del estudio refirieron emplear de forma mayoritaria las ampollas de Zinc en los neonatos pretérmino, siendo las dosis más utilizadas las de 200 mcg/Kg/día y 400 mcg/Kg/día (42,6% y 23,4%, respectivamente). Estos datos son coincidentes con los resultados obtenidos en un estudio realizado en 2011 en el que el 51% de los hospitales añadían Zinc (además del aportado en las soluciones de oligoelementos) de forma rutinaria en las NP de niños prematuros<sup>30</sup>. Aunque no se preguntó explícitamente por ello, nuestros datos parecen indicar que la pauta de 200 mcg/Kg/día se emplea para completar los aportes de Zinc cuando se utiliza la solución de oligoelementos pediátricos, mientras que la pauta de 400 mcg/Kg/día es la empleada cuando únicamente se administra Zinc con la NP.

Una parte significativa de los encuestados utiliza el sulfato de Zinc en las NP con la finalidad de complementar los aportes realizados con las soluciones de oligoelementos disponibles en la actualidad. Esta práctica sugiere que los preparados multioligoelementos podrían ser deficitarios en Zinc, por lo que sería aconsejable revisar la composición de estas soluciones.

La utilización de sulfato de Zinc como suplemento en las Nutriciones Parenterales de pacientes adultos no es una práctica extendida e incluida de forma rutinaria en los protocolos de Soporte Nutricional Especializado en los hospitales españoles. La práctica considerada con mayor frecuencia es la suplementación en pacientes con pérdidas intestinales importantes. Sin embargo son pocos los centros que contemplan la incorporación normalizada de suplementos de Zinc en pacientes críticos y pacientes con catabolismo importante, o que individualizan los aportes de micronutrientes en pacientes con Nutrición Parenteral Domiciliaria.

Contrariamente a lo que sucede en adultos, en la población pediátrica está más difundido el empleo de sulfato de zinc, bien para complementar los aportes de la solución de oligoelementos o bien para aportar zinc como único oligoelemento en neonatos pretérmino, conforme a las recomendaciones actuales.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

## Aportación a la literatura científica

El zinc es un micronutriente esencial que requiere su suplementación desde el primer día en pacientes cuyo aporte de nutrientes se realiza exclusivamente con NP. Las necesidades basales de zinc se cubren con el empleo de soluciones de oligoelementos estándar. Sin embargo, muchas situaciones se asocian con un incremento en las necesidades de este micronutriente, siendo recomendable suplementar los aportes estándar con sulfato de zinc. A pesar de que esta suplementación

se encuentra ampliamente descrita en la bibliografía de referencia, protocolos y guías de práctica clínica, se desconoce hasta la fecha actual en qué medida estas recomendaciones son aplicadas en la práctica en nuestro entorno. Los resultados de este estudio sugieren que estas recomendaciones no se encuentran incorporadas en la práctica diaria de forma normalizada, poniendo de manifiesto la necesidad de fomentar una mayor incorporación de estas recomendaciones en los protocolos de nutrición artificial de los hospitales.

## Bibliografía

1. Jeejeebhoy KN. Zinc: An essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137:S7-12
2. Livingstone C. Zinc: Physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2015; 30(3):371-82.
3. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin*. 2009;89:2040S-51S.
4. Galloway P, McMillan D, Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. *Ann Clin Biochem*. 2000;37:289-97.
5. Cander B, Dundar ZD, Gul M, Girisgin S. Prognostic value of serum zinc levels in critically ill patients. *J Crit Care*. 2011;26:42-6.
6. Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DS. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:64-71.
7. Vanek WW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, *et al*. ASPEN. Position paper: Recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27:440-91.
8. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009; 28: 378-86.
9. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F *et al*. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009; 28: 467-79.
10. Hardy G, Menendez AM, Manzanares W. Trace element supplementation in parenteral nutrition: Pharmacy, posology and monitoring guidance. *Nutrition* 2009; 25:1073-84.
11. Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN* 2009; 33: 548-62.
12. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition*. 2010;26:156-67.
13. Palm E, Dotson B. Copper and Zinc deficiency in a patient receiving long-term parenteral nutrition during a shortage of parenteral trace elements products. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39:986-9.
14. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Catálogo Nacional de Hospitales 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH2013.pdf>
15. Wolman SL, Anderson H, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Zinc in total parenteral nutrition: Requirements and metabolic effects. *Gastroenterology* 1979;76:458-67.
16. Besecker BY, Hollyfield J, Phillips G, DiSilvestro RA, Wewers MD, Knoell DL. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *Am J Clin Nutr* 2001;93:1356-64.
17. Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: A key pharmacconutrient? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:509-19.
18. Gammah NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624. doi:10.3390/nu9060624.
19. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, *et al*. Guidelines for the provision and assessment of Nutrition Support Therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;2:159-211.
20. Braunschweig CL, Sowers M, Kovacevich DS, Hill GM, and August DA. Parenteral Zinc Supplementation in Adult Humans during the Acute Phase Response Increases the Febrile Response. *J. Nutr*. 1997;127:70-4.
21. Shenkin A. Micronutrients in severely-injured patients. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(3): 451-456.
22. Berger M. Antioxidants micronutrients in major trauma and burns. *Nutr Clin Pract*. 2006;21:435-49.
23. Agarwal A, Khanna P, Baidya DK, Arora MK. Trace elements in critical illness. *J Endocrinol Metab*. 2011;1(2):57-63.
24. Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology* 2009; 137 (5Suppl.): S29-35.
25. Btaiche IF, Carver PL, Welch KB. Dosing and monitoring of trace elements in long term home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35: 736-47.
26. Wanden-Berghe C, Cuerda Compes C, Burgos Peláez R, Gómez Candela C, Virgili Casas N, Pérez de la Cruz A, *et al*. A home and ambulatory artificial nutrition (NADYA) Group Report, Home Parenteral Nutrition in Spain, 2013. *Nutr Hosp* 2015;31(6):2533-38.
27. Burjonrappa SC, Miller M. Role of trace elements in parenteral nutrition of the surgical neonate. *J Pediatr Surg*. 2012;47:760-71.
28. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R, Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, *et al*. Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition of ESPGHAN and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by European Society of Pediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: S1-87.
29. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella C, Pozas del Río MT. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp* 2007;22(6): 710-9.
30. Fernández-Ferreiro A, Izquierdo-García E, Gomis Muñoz P, Moreno Villares JM, Valero Zamuy MA, Leon-Sanz M. Utilización de micronutrientes en Nutrición Parenteral en los hospitales españoles. *Nutr Hosp* 2011;26 (3):566-71.