

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# El zinc y el cobre: micronutrientes esenciales para la salud humana

Dr. Noel Taboada Lugo

Centro Provincial de Genética Médica, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

### RESUMEN

Los micronutrientes como el zinc y el cobre son moléculas presentes en el organismo humano en concentraciones muy pequeñas. Las personas más susceptibles a presentar su deficiencia son los niños, los adolescentes, las embarazadas y las mujeres en edad reproductiva. La deficiencia de estos elementos en niños y jóvenes se debe al bajo consumo de alimentos de origen animal o debido a una dieta rica en cereales, los que tienen un alto contenido en fitatos. Las manifestaciones clínicas en adultos se han descrito, principalmente, en pacientes que recibían nutrición parenteral pobre o exenta de estos micronutrientes, en enfermos con importantes pérdidas de líquidos gastrointestinales o sometidos a diálisis crónica y también en pacientes quemados o con disfunciones renales es frecuente el desarrollo de estas deficiencias. Las principales fuentes alimentarias de estos oligoelementos son los mariscos, las carnes rojas, los derivados lácteos, los pescados, los guisantes y las lentejas. Se debe tener presente que los cereales inhiben su absorción.

**Palabras clave:** micronutrientes; oligoelementos; zinc; cobre

### ABSTRACT

Micronutrients such as Zinc and Copper are molecules present in the human organism in very tiny amounts. The most susceptible persons to have their deficiency are babies, children, teenagers, pregnant women and those women at reproductive age. Deficiency of these elements in children and young people is caused by low consumption of animal's origin foods or due to a very rich in cereals diet, which contain high level of phitates. Clinical manifestations on adult people mainly had been described in those patients who had intravenous nutrition with very few concentrations of these micronutrients, in patients with very important losses of gastrointestinal fluids or chronic dialyzed people as well as burned or renal dysfunction patients. Main alimentary sources of these micronutrients are shellfish, seafood, red meat and dairy derivatives, fish, peas and lentils. We should keep in mind that cereals inhibit their absorption.

**Key words:** micronutrients; trace elements; zinc; copper

### INTRODUCCIÓN

Existen bioelementos que, aunque presentes en cantidades muy pequeñas en el organismo (menos de 5ml/kg), son nutrientes esenciales (conocidos como

oligoelementos o micronutrientes) que realizan funciones indispensables para el mantenimiento de la vida, el crecimiento y la reproducción.<sup>1</sup> A los micronutrientes minerales también se les denomina "elementos traza" o "metales traza". El zinc (Zn) y el cobre (Cu) son dos de los nueve micronutrientes minerales considerados esenciales: regulan numerosos procesos metabólicos y su deficiencia produce alteraciones fisiológicas y estructurales.<sup>2</sup>

Los micronutrientes Zn y Cu cumplen una gran variedad de funciones importantes en el metabolismo intermediario, en la proliferación celular y en los procesos de óxido-reducción. El hombre adulto contiene entre dos y tres gramos de Zn (distribuidos, fundamentalmente, en los huesos, el tejido muscular y los eritrocitos) que son esenciales para la actividad de más de 70 enzimas, de las que las más conocidas se relacionan con la utilización de la energía, la síntesis de proteínas y la protección oxidativa.<sup>3-7</sup>

El Zn desempeña, además, un papel fundamental en la estabilización de ciertas macromoléculas (incluidos ciertos receptores nucleares de hormonas esteroides, tiroideas y retinoides) y de las membranas celulares; regula la transcripción, se une a proteínas nucleares y forma complejos llamados "zinc fingers". En general, todas esas funciones están relacionadas con la capacidad del Zn de unirse a la histidina y la cisteína, estabilizar los sitios activos e intervenir en el mantenimiento de la integridad del sistema inmune.<sup>2,4,8</sup>

En la deficiencia moderada a severa de Zn se puede observar una disminución del crecimiento, la maduración ósea y el desarrollo gonadal, así como de la agudeza gustativa (hipogeusia). Se han descrito, además, trastornos de la cicatrización, atrofia de timo y disminución en las funciones de los neutrófilos y de la capacidad fagocítica de los macrófagos, así como diferentes alteraciones incluidas dentro de los trastornos del espectro autista. La deficiencia marginal del Zn puede afectar directamente a los receptores del gusto pues regula la actividad de las fosfatasa alcalina y ácida. Una segunda posibilidad es que la hipogeusia se deba al bloqueo de las papilas gustativas, lo que se demostró en ratas que presentaban parenquimatositis de la membrana de la mucosa debido a la deficiencia de zinc.<sup>4,9-12</sup>

Las necesidades diarias para el adulto son discutidas y los estudios basados en la técnica de balance han evidenciado que el adulto normal necesita absorber, en promedio, 2,2 mg/día.<sup>2</sup> La deficiencia de Zn es tan grave como la deficiencia de hierro y afecta a la población que reside no solo en los países en vías de desarrollo sino también a aquellos que viven en los países desarrollados; afecta, en consecuencia, a la población mundial a escala global. Estudios basados en encuestas nutricionales han demostrado que la ingesta promedio de Zn a nivel mundial oscila entre un 50% y un 80% de los requerimientos diarios para este micronutriente.<sup>4,11</sup>

Los principales grupos de riesgo que poseen mayor probabilidad de sufrir deficiencia de micronutrientes corresponden a aquellos grupos poblacionales en los que existen un inadecuado consumo y una inadecuada asimilación (o ambos) asociados, generalmente, a un aumento de su demanda. A estos grupos corresponden, principalmente, los lactantes, los niños, los adolescentes, las

embarazadas y las mujeres en edad reproductiva; sin embargo, es importante remarcar que la deficiencia de Zn también puede afectar a ancianos, hombres adultos y mujeres post menopáusicas.<sup>4</sup>

El Cu es otro micronutriente mineral esencial presente en el organismo humano adulto entre 50 y 120mg. El 60% del contenido total del organismo se encuentra en los músculos, la piel y el esqueleto, aunque los órganos con mayor concentración son el hígado y el cerebro. Los síntomas de su deficiencia, que se pueden presentar en individuos con nutrición parenteral o con diarreas crónicas, se han podido comprender al identificar cupro-proteínas (cupreínas) y enzimas cobre-dependientes que intervienen en reacciones oxidativas relacionadas con el metabolismo del hierro (Fe), de los aminoácidos precursores de neurotransmisores, del tejido conectivo y con la eliminación de radicales libres.<sup>2,13</sup>

El Cu se encuentra presente en enzimas que poseen actividad óxido reductasa: Lisil-6 oxidasa, Catecol oxidasa, Superóxido dismutasa I y Ceruloplasmina; forma parte, además, de factores de transcripción que regulan la expresión génica e intervienen en el mantenimiento de la integridad del sistema inmune.

La deficiencia de Cu genera manifestaciones clínicas como la anemia refractaria a tratamiento con sales ferrosas pues este oligoelemento interviene en la movilización del Fe desde el hígado hasta la médula ósea; también se han observado alteraciones óseas como osteoporosis y fracturas de huesos largos y, con menos frecuencia, la hiperpigmentación del cabello, la hipotonía, la deficiencia del crecimiento y las alteraciones en la capacidad fagocítica de los macrófagos.<sup>13</sup>

Se ha comprobado que, durante el embarazo, los niveles séricos de Zn y de Fe disminuyen y los de Cu aumentan. Diversos factores no nutricionales pueden explicar, en parte, estos patrones de cambio. La expansión del volumen plasmático asociada con el embarazo, que ocasiona una hemodilución, influye en la disminución de las concentraciones plasmáticas de Zn, así como en los cambios que muestran los indicadores de nutrición férrica.

Para el caso del Cu, y en cierta extensión para el Zn, las influencias hormonales propias de la gestación (elevación de los niveles de estrógeno) condicionan un aumento notable de las concentraciones circulantes de Cu (por aumento de las concentraciones de ceruloplasmina) y una reducción de las concentraciones de Zn plasmático.

Una interpretación de la extensión en que estos cambios pueden reflejar el estado de nutrición del individuo resulta problemática, aunque para el Zn y el Fe existe consenso para considerar que a determinados niveles circulantes pueden surgir riesgos de disfunción fisiológica de importancia nutricional en la mujer gestante y en el producto de la concepción.<sup>14,15</sup>

## DESARROLLO

Diferentes investigadores han relacionado la deficiencia de estos micronutrientes con la presencia de defectos congénitos en la descendencia como los del tubo neural, la gastrosquisis y determinadas cardiopatías congénitas.<sup>14-19</sup>

En un estudio de casos y controles realizado con el objetivo de dosificar las concentraciones séricas de Zn y Cu entre otros micronutrientes en mujeres con interrupción de la gestación por diagnóstico de defectos del tubo neural en el segundo trimestre del embarazo se constató una correlación negativa entre los niveles de Zn y Cu al detectarse niveles significativamente bajos de Zn en los casos y de Cu en los controles.<sup>20</sup>

En un estudio prospectivo de cohorte realizado en Arabia Saudita con el objetivo de identificar la relación entre la deficiencia de micronutrientes y las malformaciones congénitas se observó que los niveles séricos de los micronutrientes analizados fueron significativamente menores en las madres con hijos con malformaciones congénitas que en aquellas con descendencia sin defectos congénitos.<sup>21</sup>

Se ha demostrado que la administración de Zn y Cu durante la gestación disminuye la frecuencia de bajo peso al nacer y diferentes investigadores comprobaron que la suplementación de Zn favorece el crecimiento y reduce la morbilidad y la mortalidad en niños y en recién nacidos pretérminos de muy bajo peso al nacer.<sup>22-25</sup>

McDonald y colaboradores,<sup>26</sup> en un estudio aleatorio a doble ciegas placebo-control, comprobaron una reducción de los procesos diarreicos y de infecciones respiratorias altas en niños tanzanos.

En los últimos años se ha estudiado la existencia de interacciones competitivas entre el Zn, el Fe y el Cu y se ha destacado el antagonismo Fe-Zn como una interacción de importancia biológica potencial para la nutrición humana de Zn, sobre todo por la tendencia a prescribir abundante Fe inorgánico a grupos poblacionales específicos como las embarazadas, en los que las necesidades o los riesgos de deficiencia son mayores no solo para el Fe sino también para el Zn.<sup>27</sup>

El posible efecto inhibitorio del Fe sobre la absorción del Zn se ha estudiado tanto a través de técnicas de medición de la absorción como del efecto biológico en diseños en los que se ingieren, en forma simultánea, estos minerales como un suplemento o en un alimento fortificado. Estos trabajos han demostrado que cuando ambos minerales se entregan en una solución acuosa o en matrices alimentarias simples existe una inhibición de la absorción o del estado nutricional de Zn cuando la relación molar de Fe inorgánico es dos veces la de Zn; sin embargo, cuando ambos minerales son administrados en matrices alimentarias complejas este efecto inhibitorio solo es significativo en relaciones molares Fe:Zn muy altas de 25:1.

Se han realizado pocos estudios para evaluar el efecto del Zn sobre el Fe. Uno de ellos muestra que cuando ambos minerales son ingeridos en soluciones acuosas se observa una disminución del 50% en la absorción de Fe cuando la relación molar Zn:Fe es mayor de 4:1 (15mg de Zn vs 3mg de Fe); sin embargo, cuando esta proporción se administra con comida, el efecto desaparece. En los recién nacidos pretérminos la absorción de Fe se redujo cuando se entregó una fórmula infantil con una proporción de Zn:Fe de 4:1.<sup>28,29</sup>

En investigación realizada en el Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos de la Provincia Ciudad de La Habana con el objetivo de conocer el estado de

nutrición de micronutrientes como el Zn, Fe y Cu durante el embarazo se encontró que la ingestión por la dieta de estos oligoelementos no sobrepasó, en ningún caso, el 60% de las recomendaciones nutricionales. Los investigadores encontraron que las concentraciones plasmáticas maternas de Zn mostraron un descenso significativamente mayor en aquellas embarazadas con las dosis más altas de suplemento de Fe y que estos valores maternos bajos de Zn se correspondieron con valores más bajos en los indicadores del crecimiento y desarrollo fetal y concluyeron que las altas dosis de suplemento de Fe pudieran comprometer el estado de nutrición materno de Zn, lo que pudiera no ser inocuo para el desarrollo fetal.<sup>30</sup>

Gran parte del avance en el conocimiento de las necesidades de Zn y de Cu se ha debido a la administración de fórmulas para nutrición parenteral que no tenían incorporados estos micronutrientes o lo tenían en cantidad insuficiente. En Argentina tanto el Cu como el Zn son habitualmente agregados en la nutrición parenteral como una mezcla de elementos traza o en soluciones individuales de sulfato de Cu y sulfato de Zn que permiten administrar dosis mayores o menores en relación con los requerimientos particulares de cada paciente. La American Society of Parenteral and Enteral Nutrition estableció una dosis diaria de Zn de 2,5 a 5mg y de Cu de 0,3 a 0,5mg.<sup>31,32</sup>

Las manifestaciones clínicas secundarias a la deficiencia de Zn en adultos se han descrito, principalmente, en pacientes que recibían nutrición parenteral pobre o exenta de este micronutriente, en enfermos con importantes pérdidas de líquidos gastrointestinales y en los sometidos a diálisis crónica. En pacientes quemados con disfunciones renales y hemodializados también es frecuente el desarrollo de deficiencias.<sup>33</sup>

Los nutrientes administrados en exceso también implican riesgo de efectos adversos. Está comprobado que el exceso de Zn produce supresión de la respuesta inmune y deterioro del estado nutricional con respecto al Cu y al Fe. En el caso del Cu los efectos adversos comprobados incluyen alteraciones gastrointestinales, daño hepático, interacción con el Zn y el Fe (disminuye su absorción) y disminución de la actividad fagocítica de los polimorfonucleares. Se deben cuidar particularmente los excesos de Cu en el caso de pacientes con nutrición parenteral que presenten colestasis o compromiso hepático.<sup>3,7,8,31</sup>

Debido a su muy baja concentración la determinación de los oligoelementos por técnicas específicas ha sido difícil y con poca sensibilidad, lo que ha limitado su estudio. Las determinaciones de Zn y Cu en muestras biológicas tradicionales como suero, plasma y glóbulos rojos son los indicadores más comúnmente utilizados cuando existe factibilidad de extraer muestras de sangre, aunque los resultados presentan inconvenientes de interpretación. Por ese motivo los diferentes trabajos de investigación determinan sus propios rangos de valores normales de acuerdo con la edad y el sexo de los individuos a estudiar.<sup>2,12,13</sup>

Los valores de Zn en suero son algo mayores que en plasma, lo que se atribuye al efecto de la hemólisis invisible y a liberación de Zn de las plaquetas durante el proceso de coagulación. La concentración plasmática de Zn refleja el tamaño del "pool" de Zn intercambiable, pero puede interpretarse erróneamente, dado que

varía como consecuencia de influencias fisiológicas y patológicas que la alteran, como la presencia de infecciones. Su disminución indica alteraciones metabólicas con riesgo de deficiencia clínica, pero también puede ser la consecuencia de redistribución tisular asociada a estrés metabólico. El aumento de la interleuquina 1, que se produce en los casos de infección, inflamación y daño tisular, produce captación de Zn por el hígado, la médula ósea y el timo y disminuye las concentraciones de este micronutriente.

La determinación de Zn en sangre entera o en eritrocitos refleja el estado nutricional en el período de vida media del eritrocito por ser incorporado en el momento de la eritropoyesis, por lo que la determinación de Zn en suero y plasma (o ambos) es la determinación comúnmente usada como indicador nutricional tomando indistintamente los mismos rangos de referencia.<sup>31,34</sup>

La concentración de Cu en suero también varía ampliamente y está influida por la edad, el sexo y el estado fisiológico, por lo que no constituye un buen indicador de estado nutricional. En el caso de las mujeres los valores se incrementan al consumir anticonceptivos orales.<sup>5,32</sup>

En investigación realizada para evaluar la deficiencia de Zn en niños bolivianos se encontró que el 61% de los escolares del área rural presentaban una deficiencia de este micronutriente (punto de corte  $<80\mu\text{g/dL}$ ) mientras que el 32% de los niños eutróficos menores de tres años residentes en el área urbana tenían deficiencia de zinc (concentraciones de zinc menores a  $10\mu\text{mol/L}$  en sangre). Los investigadores plantean que los niños con deficiencia moderada de Zn presentaron retraso en el crecimiento lineal, al igual que efectos adversos en el desarrollo psicomotor y neuro-conductual. La deficiencia de este mineral también produce un efecto negativo en la capacidad para detectar el sabor de los alimentos, por lo que se asoció a una disminución del apetito en los niños. La deficiencia de Zn también provocó un aumento de enfermedades respiratorias, digestivas y de la piel por una disminución en la respuesta inmune y se identificó un incremento en el número de infecciones virales, bacterianas y micóticas.<sup>9</sup>

El Zn está extensamente distribuido en alimentos y bebidas, pero tal como ocurre con otros oligoelementos, los contenidos son tremendamente variables y en general bajos. Son los productos de origen marino, principalmente los mariscos (ostras y crustáceos), los alimentos más ricos en Zn seguidos de las carnes rojas, los derivados lácteos, los huevos y los cereales integrales; los vegetales, con excepción de las leguminosas, no son alimentos que presenten elevados contenidos en Zn. Las verduras, las hortalizas y las frutas, las grasas, los pescados y los dulces son fuentes pobres de este micronutriente.<sup>10,15</sup>

La biodisponibilidad de este oligoelemento en cualquiera de las dietas basadas en cereales es pobre debido a la presencia en ellas de factores inhibidores de su absorción como los fitatos o las fibras, por lo que en estos casos está comprometido tanto el consumo como la adsorción de este oligoelemento.<sup>33,35</sup>

Las proteínas de origen animal (por su contenido en aminoácidos como la histidina, la metionina y la cisteína) ejercen, además, un efecto potencializador de la absorción del Zn, mientras que la fibra y el fitato la disminuyen. El fitato es el principal inhibidor de su absorción porque forma un complejo fitato-calcio-zinc

extremadamente insoluble al pH de la parte superior del intestino delgado, donde se absorbe la mayor proporción del Zn.

El arroz, que constituye la base alimentaria más importante en muchos países asiáticos y también en Cuba, es un alimento cuantitativamente pobre en cubrir los requerimientos de Zn, a diferencia del trigo, que constituye una mejor fuente Zn que el arroz.<sup>21,31,33</sup>

Estudios realizados en niños y adolescentes chilenos demostraron que la ingesta de Zn diaria era solo del 50 al 60% de las recomendadas para su edad. Una baja ingesta de Zn también fue descrita en preescolares de dos a cuatro años de edad, los que ingerían solo el 66% de la recomendación diaria de Zn, en contraste con una ingesta adecuada de Fe. Los investigadores concluyen que el aporte de Zn a la dieta del chileno es deficitario a pesar del aumento del consumo de carne roja por la población.<sup>36</sup>

En España la mayor fuente dietética de Zn la constituyen los alimentos de origen animal, con un 56% de la ingesta, en particular la carne y sus derivados, con un 30% y la leche y los lácteos con algo más del 17%.<sup>33</sup>

Las principales fuentes naturales de Cu, por su parte, son los pescados, los guisantes, las lentejas, el hígado, los crustáceos y los mariscos.<sup>34,37</sup>

Las vías de solución y de prevención (o ambas) a este problema nutricional, que han demostrado poseer la mejor relación costo/efectividad, han sido la fortificación de alimentos o la suplementación farmacológica con el o los micronutrientes deficientes. Ambos procedimientos poseen diferentes ventajas y desventajas, que fundamentalmente dependen de las propiedades fisicoquímicas y biológicas del nutriente a utilizar, como así también de las características y las costumbres de la población a la que se desee aplicar el procedimiento.

La fortificación de alimentos ha demostrado ser la estrategia más efectiva y consiste en el agregado del o de los micronutrientes deficitarios a un alimento utilizado como transporte, el que debe ser cuidadosamente seleccionado en función de los hábitos alimentarios de la población y del grupo poblacional considerado de riesgo. La ventaja fundamental que posee este procedimiento consiste en que la población que está afectada por la deficiencia de uno o varios micronutriente/s en particular incorporará una cantidad adicional del mismo a través de la dieta que habitualmente está acostumbrada a ingerir, sin que se modifiquen sus costumbres alimentarias. No obstante, la utilización de la fortificación de alimentos como procedimiento debe ser considerada como un método profiláctico o preventivo para combatir la deficiencia de micronutrientes, en especial en el caso del Zn, pues las dosis de fortificación son generalmente una fracción de los requerimientos diarios contenidos en la porción del alimento, razón por la que este procedimiento debe ser considerado como una estrategia de mediano a largo plazo.

Los productos lácteos, al igual que los cereales y sus derivados, son considerados como unos de los principales vehículos para ser fortificados con Zn y otros micronutrientes.<sup>38,39</sup>

## CONCLUSIONES

Estos microelementos cumplen una gran variedad de funciones importantes en el mantenimiento de la salud humana. Se debe promover el consumo de alimentos ricos en Zn y Cu como los mariscos, las carnes rojas, los derivados lácteos, los pescados, los guisantes y las lentejas. Se debe tener presente que las dietas basadas en cereales inhiben la absorción de Zn porque presentan altas concentraciones de fitatos y de fibras.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terrin G, Berni Canani R, Di Chiara M, Pietravalle A, Aleandri V, Conte F, et al. Zinc in early life: a key element in the fetus and preterm neonate. *Nutrients* [Internet]. 2015 [citado 2 Sept 2016];7(12):10427-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690476>
2. González HF, Visentin S. Micronutrientes y neurodesarrollo: actualización. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 2 Sept 2016];114(6):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0325-00752016000600016](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0325-00752016000600016)
3. Prasad AS. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Front Nutr* [Internet]. 2014 [citado 2 Sept 2016];1:14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429650/>
4. Colmenares Ávila AC, Romano Innaurato FE. Estado nutricional antropométrico y niveles plasmáticos de Hierro, Cobre y Zinc en niños en edad preescolar de la Etnia Añú de La Laguna de Sinamaica. *Antropo* [Internet]. 2016 [citado 2 Sept 2016];35:19-31. Disponible en: <http://www.didac.ehu.es/antropo/35/35-03/Romano.pdf>
5. Borja-Magno A, Mujica-Coopman MF, Pizarro FA, Olivares GM. Estado nutricional de hierro, cobre y zinc en relación con el uso de método anticonceptivo hormonal. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2014 [citado 2 Sept 2016];41(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182014000300011](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182014000300011)
6. Wu W, Bromberg PA, Samet JM. Zinc ions as effectors of environmental oxidative lung injury. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2013 [citado 2 Sept 2016];65(11):57-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747928>
7. Mehmet A, Hilal A, Dilek O, Ferruh A, Abdullah G, Murat C, et al. Efectos del mantenimiento de varias anestias sobre los niveles séricos de selenio, cobre, cinc y hierro y la capacidad antioxidante. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2015 [citado 2 Sept 2016];65(1):51-60. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255496314000920>
8. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015 [citado 2 Sept 2016];14(4):277-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462582>
9. Grandy G, Weisstaub G, López de Romaña R. Deficiencia de hierro y zinc en niños. *Rev Bol Ped* [Internet]. 2010 [citado 2 Sept 2016];49(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-06752010000100005](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752010000100005)



10. Barbarán E, Vela D. El zinc: un elemento esencial para la vida. Agenda Viva [Internet]. 2016 [citado 2 Sept 2016];1:14-19. Disponible en: <https://revistas.ulima.edu.pe/index.php/AgendaViva/article/view/947/899>
11. Li SO, Wang JL, Bjørklund G, Zhao WN, Yin CH. Serum copper and zinc levels in individuals with autism spectrum disorders. Neuroreport [Internet]. 2014 [citado 2 Sept 2016];25(15):1216-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25162784>
12. Bjorklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. Acta Neurobiol Exp [Internet]. 2013 [citado 2 Sept 2016];73(2):225-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23823984>
13. Griffin IJ, Domellöf M, Bhatia J, Anderson DM, Kler N. Zinc and copper requirements in preterm infants: an examination of the current literature. Early Hum Dev [Internet]. 2013 [citado 2 Sept 2016];89 Suppl 2:S29-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23998450>
14. González-Tarancón R, Calvo-Ruata L, Aramendía M, Ortega C, García-González E, Rello L. Serum copper concentrations in hospitalized newborns. J Trace Elem Med Biol [Internet]. 2017 [citado 2 Sept 2016];39:1-5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X16301171>
15. Syam A, Palutturi S, Djafar N, Astuti N, Razak Thaha A. Micronutrients and growth of children: a literature review. Internat J Med Science Public Health [Internet]. 2016 [citado 2 Sept 2016];5(10):1981-86. Disponible en: <http://www.ejmanager.com/mnstemps/67/67-1465282619.pdf>
16. Robledo-Aceves M, Bobadilla-Morales L, Mellín-Sánchez EL, Corona-Rivera A, Pérez-Molina JJ, Cárdenas-Ruiz JJ, et al. Prevalence and risk factors for gastroschisis in a public hospital from west México. Congenit Anom (Kyoto) [Internet]. 2015 [citado 2 Jun 2016];55(2):73-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25243388>
17. Barseghyan K, Aghajanian P, Miller DA. The prevalence of preterm delivery in pregnancies complicated with fetal gastroschisis. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2012 [citado 2 Sept 2016];286(4):889-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22660889>
18. Organización Mundial de la Salud. Anomalías congénitas [Internet]. 2015 Abr [citado 2 Jul 2016];370. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
19. Brindle ME, Flageole H, Wales PW. Influence of maternal factors on health outcomes in gastroschisis: a Canadian population-based study. Neonatology [Internet]. 2012 [citado 2 Sept 2016];102(1):45-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507959>
20. Cengiz B, Söylemez F, Oztürk E, Cavdar AO. Serum zinc, selenium, copper, and lead levels in women with second-trimester induced abortion resulting from neural tube defects: a preliminary study. Biol Trace Elem Res [Internet]. 2004 [citado 22 Feb 2016];97(3):225-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14997023>
21. Hammouda SA, Abd Al-Halim OA, Mohamadin AM. Serum levels of some micronutrients and congenital malformations: a prospective cohort study in healthy Saudi-Arabian first-trimester pregnant women. Int J Vitam Nutr Res [Internet]. 2013 [citado 2 Sept 2016];83(6):346-54. Disponible en: <http://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/0300-9831/a000176>
22. Abass RM, Hamdan HZ, Elhassan EM, Hamdan SZ, Ali NI, Adam I. Zinc and copper levels in low birth weight deliveries in Medani Hospital, Sudan. BMC Res Notes [Internet]. 2014 [citado 2 Sept 2016];7:386. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4081538/>

23. Terrin G, Berni Canani CR, Passariello A, Messina F, Conti MG, Caoci S, et al. Zinc supplementation reduces morbidity and mortality in very-low-birth-weight preterm neonates: A hospital-based randomized, placebo-controlled trial in an industrialized country. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2013 [citado 2 Sept 2016];98(6):1468-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025633>
24. Ram Kumar TV, Ramji S. Effect of zinc supplementation on growth in very low birth weight infants. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2012 [citado 12 Oct 2016];58(1):50-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21546443>
25. Wulf K, Wilhelm A, Spielmann M, Wirth S, Jenke AC. Frequency of symptomatic zinc deficiency in very low birth weight infants. *Klin Padiatr* [Internet]. 2013 [citado 2 Sept 2016];225(1):13-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22821297>
26. McDonald CM, Manji KP, Kisenge R, Aboud S, Spiegelman D, Fawzi WW, et al. Daily zinc but not multivitamin supplementation reduces diarrhea and upper respiratory infections in Tanzanian Infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Nutr* [Internet]. 2015 [citado 2 Sept 2016];145(9):2153-2160. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4548161/>
27. Tabrizi FM, Pakdel FG. Serum level of some minerals during three trimesters of pregnancy in Iranian women and their newborns: a longitudinal study. *Ind J Clin Biochem* [Internet]. 2014 [citado 2 Sept 2016];29(2):174-180. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12291-013-0336-x>
28. De la Hoz FE, Santiago LO. Anemia en el embarazo, un problema de salud que puede prevenirse. *Rev Med UIS* [Internet]. 2014 [citado 29 Sept 2016];26(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/3920/4380>
29. Arango CM. Evaluación de la efectividad de un programa de atención integral a madres gestantes y niños menores de un año en la reducción de la incidencia de bajo peso al nacer y las deficiencias de micronutrientes. Medellín 2012-2013. *Rev Fac Nac Salud Pub* [Internet]. 2016 [citado 2 Sept 2016];30(4):61-64. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/120/12025811024.pdf>
30. Padrón Herrera M, Fernández Regalado R, De la Osa Fernández R, Bacallao Gallestey J, Rebozo Pérez J, Martín González I. Estado de nutrición de oligoelementos durante el embarazo: efecto de la suplementación con hierro sobre el estado de nutrición de cinc. *Rev Cubana Aliment Nutr* [Internet]. 1995 [citado 2 Jun 2016];9(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol9\\_1\\_95/ali04195.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol9_1_95/ali04195.htm)
31. Weisstaub AR, Menéndez AM, Montemerlo H, Pastene H, Piñeiro A, Guidoni ME, et al. Zinc plasmático, cobre sérico y zinc y cobre eritrocitarios en adultos sanos de Buenos Aires. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet]. 2008 [citado 15 May 2016];42(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572008000300002](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572008000300002)
32. Shenkin A. Trace elements and vitamins in parenteral and enteral nutrition. En: Sobotka L. *Basics in clinical nutrition*. 2nd ed. Praga: Galen; 2011. p. 66-67.
33. Rubio C, González Weller D, Martín-Izquierdo RE, Revert C, Rodríguez I, Hardisson A. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp* [Internet]. 2007 [citado 2 Sept 2016];22(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112007000100012](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000100012)
34. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol Rev* [Internet]. 2015 [citado 2 Sept 2016];95(3):749-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26084690>

35. Durán AS, Ulloa AA, Reyes GS. Comparación del consumo de vitaminas y minerales en adultos mayores chilenos según estado nutricional. Rev Méd Chile [Internet]. 2014 [citado 2 Sept 2016];142(12):[aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014001200013](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014001200013)
36. Pizarro AF, Olivares GM, Kain J. Hierro y zinc en la dieta de la población de Santiago. Rev Chil Nutr [Internet]. 2005 [citado 2 Sept 2016];32(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182005000100002](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182005000100002)
37. Gernand AD, Schulze K, Stewart CP, West KP, Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2016 [citado 2 Sept 2016];12(5):274-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27032981>
38. Borja-Magno A, Mujica-Coopman MF, Pizarro Aguirre F, Olivares Grohnert M. Efecto de la suplementación combinada con hierro y zinc sobre el estado nutricional de cobre en mujeres de edad reproductiva. Rev Chil Nutr [Internet]. 2014 [citado 2 Sept 2016];41(4):[aprox. 12 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182014000400007](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182014000400007)
39. Ramírez MEV, Marín BEL, Henao MVA, García SIS. Papilla de arroz instantánea para niños de 12 a 36 meses fortificada con micronutrientes: una alternativa para la alimentación infantil. J Eng Technol. 2014;1(2):248-259.

Recibido: 28-7-2016

Aprobado: 27-1-2016

**Noel Taboada Lugo.** Centro Provincial de Genética. Calle 1ra e/ A y B, Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42221456 [noeltl@infomed.sld.cu](mailto:noeltl@infomed.sld.cu)