

EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE ZINC MATERNO Y SU INFLUENCIA EN EL PESO DEL RECIÉN NACIDO

Dr. Andrés Calle M. *
Dr. Francisco Quishpe **
Dr. Manuel Torres **
Ing. José Carrión ***

RESUMEN:

El zinc es un oligoelemento necesario en los procesos moleculares para la duplicación celular, evento importante y constante en la gestación y que conduce al peso del recién nacido. Estudiamos 48 recién nacidos de madres normales, con labor de parto y evaluamos diversos parámetros relacionados. Encontramos una importancia relación significativa entre los parámetros antropométricos del recién nacido y la concentración sérica de los niveles de zinc materno.

SUMMARY

The zinc is a necessary micronutrient in the molecular processes for the cellular duplication, important and constant event in the gestation and that leads to the weight of new born. We studied 48 new born of normal mothers, with childbirth work and evaluated diverse related parameters. We found an importance significant relation between the anthropometric parameters of new born and the serum concentration of the maternal zinc levels.

INTRODUCCIÓN

El papel desempeñado por la nutrición y su efecto sobre la salud materna y el pronóstico perinatal ha sido objeto de estudio y controversia desde la antigüedad.¹ La evolución y término del embarazo son influidos por el estado nutricional de la madre antes de la concepción, su dieta durante la gestación y antecedentes patológicos enfermedades concomitantes y factores del estilo de vida.² Múltiples estudios realizados desde entonces han confirmado, la influencia de la nutrición, tanto de los nutrientes como de los micronutrientes sobre el pronóstico del embarazo. Más recientemente, los estudios se han referido a los temas correspondientes a los efectos de los minerales y oligoelementos sobre el pronóstico perinatal.¹

En los seres humanos la deficiencia de los oligoelementos hierro, zinc, selenio y yodo son las más frecuentes, los cuales en general son el resultado de una ingestión deficiente, combinada con la baja biodisponibilidad.³ La importancia del zinc como elemento indispensable para los organismos vivos fue puesta de manifiesto por Raulin en 1869, quien demostró que el *Aspergillus Niger* necesita de este oligoelemento para su crecimiento.⁴ En 1934 Todd encontró el mismo hecho pero en mamíferos.⁵

El interés por el estudio del zinc se incrementó a partir de 1940, año en que Keilin y Mann descubrieron que la anhídrida carbónica contenía zinc. Las primeras observaciones sobre el déficit de zinc en humanos se debe a Prasad et al., quienes en 1961 descubrieron en adolescentes de Egipto e Irán el síndrome de enanismo nutritivo.⁶

La significación del zinc en el período prenatal se puso de manifiesto a partir del momento en que Hurley y Swenerton demostraron que las ratas preñadas a las que se sometía a déficit severos de zinc, presentaban una alta incidencia de abortos y de recién nacidos con severos retardos de crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas en relación con grupos controles sometidos a dietas normales.^{4,6}

Funciones del Zinc: este elemento puede ser parte integrante de la molécula enzimática (metaloenzimas) y su remoción podría inactivar totalmente la enzima. En otros casos el elemento mineral es independiente de la molécula enzimática, pero forma una combinación laxa (complejos metalo-enzimáticos), ejerciendo así actividades catalíticas.⁷ Ellos abarcan un amplio rango de actividades biológicas como: síntesis y degradación de carbohidratos, lípidos, proteínas, incluyendo la síntesis de RNA y DNA. Además está presente en varias deshidrogenasas, aldolasas, peptidasas, fosfatasas, siendo fundamental su participación en la duplicación y diferenciación celular. Además el zinc estabiliza la estructura de múltiples proteínas y glicoproteínas como: insulina, macroglobulina, nucleoproteínas, mucopolisacáridos, etc.^{5,8,9}

ZINC Y EMBARAZO: el metabolismo del zinc durante el embarazo ha recibido una mayor atención en los últimos años. La importancia de un adecuado estado de nutrición de zinc de la madre durante el embarazo ha sido demostrada en muchas especies de mamíferos, en los cuales éste ha resultado esencial para el desarrollo fetal normal.¹⁰ El embarazo es una etapa durante la cual están involucrados múltiples ajustes en innumerables procesos fisiológicos. Estos ajustes unidos al aumento de las demandas que ocurren en este período, determinan cambios bioquímicos en diversos órganos y tejidos entre los que las variaciones en las concentraciones de zinc en el plasma, alcanzan tal magnitud que pueden resultar menores que la mitad para el zinc en las concentraciones observadas durante el período de la vida adulta.¹⁰ Esta demostrado que el zinc es un elemento de gran importancia nutricional, particularmente durante los períodos de rápido crecimiento fetal como es el período embrionario y fetal.^{4,11}

Niveles de Zinc en el embarazo normal: el estudio de la concentración sérica de zinc durante el embarazo, se ha encontrado una tendencia decreciente significativa, aspecto que también ha sido referido por otros autores.^{1-3,5,6,8,10} El descenso del zinc plasmático a lo largo de la gestación normal, se ha explicado por diferentes factores: hemodilución, disminución de la albúmina, el aumento de los niveles hormonales, el

* Médico Ginecólogo Obstetra – Master en Nutrición Materna y Alto Riesgo Obstétrico. Profesor Principal Facultad de Ciencias Médicas, UCE. Jefe del Centro de Alto Riesgo Obstétrico – HCAM. Quito - Ecuador
** Médico Ginecólogo Obstetra
*** Laboratorio Politécnica Nacional, Quito - Ecuador

Correspondencia:
Dr. Andrés Calle M. E-mail: acalle@uio.satnet.net

aumento de los eritrocitos que se sugiere por un aumento de la síntesis de anhidrasa carbónica, y aumento de las necesidades de zinc para el desarrollo y crecimiento ovular como ya se explicó previamente.⁶

En investigaciones clínicas realizadas en mujeres gestantes se comprobó que la concentración plasmática de zinc disminuye a lo largo de la gestación normal, encontrándose una correlación lineal negativa entre los niveles plasmáticos y la semana de gestación.⁵ La mayoría de autores coinciden en que la concentración sérica materna de zinc, en el curso de la gestación fisiológica, tiene tendencia decreciente, aunque las concentraciones séricas serían ligeramente más elevadas que las normales debido al zinc liberado en el proceso de coagulación. Los valores séricos de zinc aceptados en una embarazada normal son de 70 a 140 ug/100 ml.⁸

La concentración sérica materna intraparto de gestaciones fisiológicas, es menor que la concentración sérica en embarazo a término. También, algunos autores manifiestan que a valores bajos y altos de zinc sérico durante el embarazo, al final de la gestación corresponderá valores bajos y altos intraparto.⁴

Se ha comprobado además que el contenido de zinc en el líquido amniótico aumenta significativamente durante el embarazo.⁵ Además se ha realizado estudios determinando los niveles de zinc en el pelo de las embarazadas, encontrándose una marcada declinación en los niveles del mismo.¹²

Algunos autores refieren que la concentración sérica del zinc en el recién nacido es independiente de la concentración sérica materna intraparto; además que la concentración de zinc del recién nacido es independiente de la concentración amniótica en el embarazo a término.^{5,12} También en una investigación clínica realizada por Villa, Frizel y Alzina encontraron correlación positiva entre el peso fetal y el zinc plasmático materno. Además se observó correlación lineal de peso fetal y la concentración de zinc en el líquido amniótico, siendo mayor el peso a mayor concentración de zinc. Lo mismo ocurrió entre la talla fetal y los niveles de zinc del líquido amniótico.^{4,5,12}

En evaluaciones de zinc sérico durante el parto y en el recién nacido se descubrió que los valores de zinc fueron significativamente más altos en sangre de cordón umbilical que en sangre materna.¹³

En lo referente a transporte de zinc a través de la placenta. Se afirma que el zinc es transferido pasivamente de la madre al feto a través de la placenta.¹⁴ También se menciona que el zinc es transferido al feto por un mecanismo de transporte activo placentario. Otros estudios sugieren que la transferencia placentaria de zinc es un proceso secretorio ascendente y esta tasa de paso está limitada por la acumulación de zinc por el feto.¹⁵ El tejido placentario libre de sangre contiene cerca de 4 veces más zinc (aproximadamente 10 ug/g de tejido) que la sangre de cordón (aproximadamente 2.5 ug/ml).¹⁶ Con respecto al valor promedio de zinc en las multíparas se sugiere una disminución en la medida en la que se incrementa la multiparidad, sugiriendo una tendencia a la insuficiencia nutricional de zinc en mujeres, quienes han pasado por muchos embarazos.¹⁷ Otros autores no encuentran comprobaciones que indiquen que la paridad materna ha influenciado significativamente en los niveles de los oligoelementos en el plasma.¹⁸

NIVELES DE ZINC Y PESO AL NACER

Las explicaciones biológicas de las reducciones de los niveles de zinc sérico no están claras. Así este descenso se a explicado

por factores como la hemodilución, la disminución de la albúmina, el aumento de los niveles hormonales, el aumento de eritrocitos que supone un aumento de la síntesis de anhidrasa carbónica y el aumento de las necesidades de zinc para el desarrollo y crecimiento ovular.⁶ Jameson ha sugerido también que los niveles bajos indican un inadecuado aporte de zinc en la dieta y otros autores opinan que la justificación para que estos valores descenden es el aumento del volumen sanguíneo que se produce durante la gestación. Se ha sugerido que la hipoalbuminemia junto con un descenso en la afinidad de la albúmina sérica por el zinc contribuye a que decline la concentración sérica de zinc durante el embarazo. También algunos autores han basado sus hipótesis en el incremento que sufren los niveles de estrógenos y corticoides.¹⁹

La deficiencia de zinc conduce por un lado primero al descenso de la acción de la timidina quinasa, seguido de fallos en la actividad de DNA dependiente, RNA polimerasa, causando daños en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas apareciendo afectos diversos órganos y tejidos en diferentes localizaciones.^{19,20} No solo la función enzimática ha sido identificada que podría explicar el rápido inicio de los cambios fisiológicos y bioquímicos inducidos por la deficiencia de zinc. También el requerimiento de zinc por muchas enzimas involucradas en la expresión genética podrían explicar el efecto inmediato de la deficiencia en el crecimiento y reparación celular.²¹ En múltiples estudios experimentales realizados en ratas, gallinas, monos a los cuales se les a sometido a dietas con deficiencia marginal, deficiencia moderada de zinc se ha encontrado que existe correlación significativa del peso al nacimiento y los niveles bajos de zinc.^{4,5,8,20-23}

Con respecto a la existencia de deficiencia de zinc en madres embarazadas normales existe controversia. Determinados estudios demuestran deficiencia de zinc; otros relacionan el embarazo con mayor riesgo de deficiencia, mientras que otros informan datos opuestos. Sin embargo, este riesgo se ha demostrado en alcohólicas, fumadoras, etc. Existen numerosos estudios que han correlacionado los niveles séricos o plasmáticos de zinc con el peso del recién nacido, los cuales comprobaron que existe correlación significativa con el peso al nacimiento.^{3,7,15,18,24,25-32}

HIPOTESIS

En las pacientes gestantes, debido al incremento de las necesidades nutricionales podría encontrarse una disminución en las reservas del zinc, el cuál es un factor nutricional indispensable en las diferentes etapas del desarrollo del embarazo y por lo tanto llevando a disminuir el peso al nacimiento.

OBJETIVOS

1. Cuantificar los niveles de zinc en la madre y su influencia en el peso de su recién nacido.
2. Estimar las cuantías de zinc en las madres gestantes al final del embarazo.
3. Evaluar la influencia directa de las concentraciones maternas de zinc, en pacientes nulíparas y multíparas, con el peso del recién nacido de acuerdo a la edad gestacional.

DISEÑO METODOLOGICO

Diseño: El presente es un estudio clínico, transversal, analítico, que se llevó a efecto en el Centro Obstétrico Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora".

Muestra: fue conformada por 48 pacientes gestantes, con embarazos a término y que se encuentren en labor de parto. Las pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión

- a. Paciente gestante con embarazo a término y con labor de parto.
- b. Paciente gestante clínicamente normal y sin antecedentes de enfermedades médicas que compliquen el embarazo: HIE, cardiopatía, nefropatía, patologías inflamatorias.
- c. Paciente que resida en la ciudad de Quito y/o alrededores en el último año.
- d. Paciente que no presente patología obstétrica

Criterios de Exclusión

- a. Pacientes gestantes con parto pretérmino, gestación múltiples, no residente en Quito y portadora de patologías crónicas su obstétricas.
- b. Pacientes embarazadas que hayan recibido suplementación de zinc.
- c. Recién nacido con patología materna o patología fetal.

METODOLOGÍA

Todas las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, se sometieron al siguiente protocolo.

Las pacientes fueron evaluadas clínica y obstétricamente en forma completa. Durante el examen obstétrico se determinó que se encuentren en labor de parto. Una vez identificada la paciente y solicitado su consentimiento con una hoja firmada, se procedió a obtener una muestra de sangre de las venas del pliegue del codo. Posteriormente se esperó el nacimiento, con la finalidad de tomar una muestra de sangre de cordón umbilical, lado placentario. Las muestras fueron identificadas con un número ascendente (e identificadas con M = madre y F = Feto) y fue trasladada a la Unidad de Salud Reproductiva del Centro de Biomedicina, Facultad de Ciencias Médicas, con la finalidad de realizar su procesamiento. La dosificación del Zinc se realizó en el Laboratorio de la Escuela Politécnica Nacional.

Análisis Estadístico: todas la variables determinadas en el presente estudio fueron ingresadas en una Hoja electrónica. El análisis estadístico fue realizado utilizando EpiInfo v6.1B. En el caso de variables cuantitativas se utilizó las pruebas paramétricas de t de Student, y no paramétricas de Kruskal Wallis y de Wilconxon. En todos los casos fue considerado significativo un nivel alfa igual o inferior al 0.05

RESULTADOS

Se presentan en las siguientes tablas:

Tabla 1: Características de las gestantes ingresadas al estudio (n=48)

Características	X ± SD
Edad (años)	26.6 ± 5.5
Gestas (#)	2.6 ± 1.7
Partos (#)	0.9 ± 1.6
Cesáreas (#)	0.3 ± 0.5
Edad gestacional (días)	277 ± 6.4

Tabla 2: Parámetros antropométricos de los recién nacidos y placenta (n=48)

Parámetros	X Ò SD
Peso (g)	3075 ± 343
Talla (cm)	48 ± 3.2
Perímetro cefálico (cm)	34 ± 1.0
Perímetro braquial (cm)	10.4 ± 0.7
Perímetro torácico (cm)	32.8 ± 1.2
Placenta (g)	431 ± 88

Tabla 3: Niveles de Zinc sérico en madre y recién nacido (n = 48)

Niveles de zinc	X Ò SD
Madre	1.0 ± 0.6 *
Recién nacido	1.2 ± 0.4 *

* pNS

Tabla 4: Diversos datos biológicos de acuerdo al peso del Recién Nacido (n=48)

Clasificación	Hemoglobina Materna	Peso Placenta	Zinc Materno	Zinc RN
Peso bajo (n = 4)	12.0 ± 0.59 *	395 ± 6.4 *	1.6 ± 1.8 *	0.9 ± 0.21 * +
Peso normal (n = 36)	12.7 ± 1.7 *	425 ± 85 *	0.99 ± 0.4 *	1.2 ± 0.37 * +
Peso elevado (n = 8)	12.8 ± 1.6 *	473 ± 100 *	1.08 ± 1.4 *	1.4 ± 0.52 *
	*pNS	*pNS	*pNS	* p<0.05 + p<0.02

Tabla 5: Peso y Talla del recién nacido y la concentración de Zinc Materno (n=48)

Niveles de zinc materno	Peso RN	Talla RN
Zinc < 0.7 (n = 9)	2880 ± 340	47.1 ± 0.9
Zinc > 0.7 y < 1.2 (n = 31)	3099 ± 338	48.0 ± 3.9
Zinc > 1.2 (n = 8)	3206 ± 315	49.1 ± 1.2
	p<0,05	p<0,05

DISCUSIÓN

El crecimiento fetal es un fenómeno complejo multifactorial, influido principalmente por el ambiente materno y uterino.³³ Este aspecto es de enorme interés en la obstetricia actual ya que el peso neonatal constituye el indicador más importante de la mortalidad perinatal.

La importancia de analizar el peso neonatal en función de la edad gestacional se confirma por el hecho de que dicha relación tiene un efecto en la morbilidad y mortalidad perinatales.³⁴

En los últimos años los conocimientos científicos acerca de la importancia de los oligoelementos y vitaminas para la vida humana se han incrementado en gran manera, tanto los oligoelementos como las vitaminas son nutrientes que ayudan al cuerpo a realizar funciones celulares vitales.

Se admite que la intensidad y la duración de la malnutrición materna condiciona la disminución del peso fetal, aunque probablemente determinados factores específicos de la dieta, como vitaminas y elementos como cobalto, cobre, magnesio, manganeso y zinc, pueden desempeñar un papel más importante que las proteínas o el total de calorías.³⁵ Las deficiencias de los

oligoelementos hierro, zinc, selenio, yodo, son las más frecuentes en seres humanos.³

La desnutrición materna afecta tanto al crecimiento placentario como al fetal. Aunque los requerimientos de nutrientes durante el primer trimestre son pequeños en cantidad, las privaciones nutricionales en esta etapa de la vida pueden afectar la estructura placentaria y de manera indirecta el peso al nacer.³³

En varios estudios realizados en muchas especies se ha demostrado la importancia de un adecuado estado de nutrición del zinc de la madre durante el embarazo; este resulta esencial para el desarrollo fetal normal.

En relación a estudios clínicos realizados en mujeres gestantes los resultados son controversiales, debido a que algunos de ellos han demostrado que los niveles de zinc sérico o plasmático maternos o fetales tienen correlación positiva con el peso del recién nacido,^{1,3,10,16,27} frente a otros estudios que no observan diferencias significativas entre los niveles de zinc y el peso al nacimiento.^{12,15,18,28}

Esta probable correlación positiva de los niveles séricos de zinc maternos y fetales con el peso de los recién nacidos demostrada en varios estudios, se explicaría por la disminución sérica o plasmática de los niveles de zinc durante el embarazo en un valor de 20 a 25%, por los diversos factores ya mencionados. Esta disminución fisiológica puede incrementarse por una baja ingestión por mala selección de alimentos o consumo de los que crecen en un suelo carente de oligoelementos; baja biodisponibilidad por la presencia de factores en la dieta, que inhiben su absorción aumento de la pérdida o disminución del uso por enfermedad concomitante. A todo esto se sumarían los requerimientos fetales que llegan hasta el 20 a 25 %, e incluso alcanzarían el 50%. Estos factores conducirían a la deficiencia marginal o a una baja concentración sérica de zinc materno o fetal provocando como consecuencia bajo peso al nacer.

Nuestro estudio que incluyó a 48 mujeres gestantes sin patología, realiza el análisis de la influencia de los niveles de zinc séricos maternos y fetales asociándoles con el peso de los recién nacidos. En nuestro estudio, los niveles de zinc determinados en las madres y los recién nacidos no son diferentes significativamente en los niveles de los mismos, tanto en la sangre materna y en sangre de cordón umbilical (pNS), hecho que permite deducir que las concentraciones en la madre y el recién nacido no son diferentes. Estos hallazgos también han sido reportados por Torrejón y cols.,³⁶ aunque Turull y cols.¹³ descubre valores significativamente más altos en sangre de cordón umbilical.

No encontramos una asociación estadísticamente significativa, al analizar los valores de zinc sérico materno agrupados en rangos comprendidos entre valores inferiores y superiores a los esperados y los niveles de zinc de los recién nacidos (pNS), dato que confirmaría la independencia de los niveles de zinc sérico en el binomio madre - niño.

Relacionando los niveles de zinc maternos (conformando grupos con los valores inferiores y superiores) con el peso de los recién nacidos encontramos una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$), fenómeno que también ha sido demostrado en otros estudios.^{1,3,5,10,16,27} Esta asociación positiva confirmaría la influencia de los niveles de zinc maternos en el peso de los recién nacidos ($p < 0.05$)

Igualmente el análisis de los niveles de zinc maternos anotados en el acápite anterior y comparándolos con la talla de los recién nacidos encontramos que también existe una asociación

estadísticamente significativa ($p < 0.05$) lo que sugiere que a niveles elevados de zinc maternos, mayor es la talla de los recién nacidos.

Tomando como referencia las tablas de peso del recién nacido de acuerdo a su edad gestacional estandarizadas para la población de Quito por Vásconez y cols.,³⁷ realizamos una clasificación de los recién nacidos en peso bajo, normal y elevado. Entonces procedimos a comparar los niveles de zinc sérico de los recién nacidos con los pesos de los mismos en los tres grupos establecidos y encontramos una asociación estadística significativa entre los tres grupos ($p < 0.05$), pero encontramos que esta asociación es más acentuada entre el grupo de peso bajo y el grupo de peso normal ($p < 0.02$); resultado similar ha reportado Malhotra y cols.¹⁶

El análisis de los niveles de hemoglobina maternos con los pesos de los recién nacidos de los tres grupos establecidos demuestra que no existe significación estadística (pNS). Este análisis sugiere que el peso de los recién nacidos de nuestro estudio fue independiente de los valores de hemoglobina maternos. También al analizar los valores de hemoglobina materna en rangos que identifican a madres anémicas y no anémicas, con el peso de los recién nacidos no encontramos relación significativa (pNS). Además al comparar los valores de hemoglobina de los recién nacidos con los grupos de peso establecidos en ningún caso encontramos significación estadística (pNS) lo que confirma que en nuestro caso el peso de los mismos no estuvo determinado por sus valores de hemoglobina. Sin embargo en varios estudios se ha demostrado que la anemia en el embarazo coexiste con mayor riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer.^{38,39,40,41} Al comparar los valores de hemoglobina maternos con los niveles de zinc maternos establecidos considerando niveles inferiores y superiores a los normales, no encontramos tampoco relación significativa (pNS).

Con respecto al análisis de los pesos de los recién nacidos y su relación con el peso de la placenta, nuestros resultados son opuestos a los reportados por Vásconez y cols.³⁷ trabajo que como conocemos fue realizado en el mismo hospital en el cual se desarrolló la presente investigación.

CONCLUSIONES

1. Existe una asociación significativa entre los niveles de zinc sérico de los recién nacidos con el peso y talla al nacimiento ($p < 0.02$). Mientras mayor es el nivel de zinc sérico en su suero, mayor es el peso y talla en su nacimiento ($p < 0.01$).
2. Se encuentra una relación directa entre los niveles de zinc sérico materno y el peso al nacimiento ($p < 0.05$).
3. No se encontró una relación significativa entre los niveles de zinc materno y los niveles de hemoglobina materno y neonatales (pNS).
4. Los niveles de hemoglobina de la madre no influyeron en la determinación del peso al nacimiento (pNS).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Repke JT. Suplementación con calcio, magnesio y zinc, y pronóstico perinatal. Clin Obstet Ginecol, 1993; 250:25-33
2. Luke B. Nutrición materno fetal. Clin Obstet Ginecol, 1994; p87
3. Wada L, King JC. Oligoelementos en la nutrición durante el embarazo. Clin Obstet Ginecol, 2004; 3:527
4. Torrejón R, Moreno LJ, Deudero J, Argemí J, Hervias B. Estudio de la concentración sérica materna de zinc en el embarazo normal y patológico. Clin Inves Ginecol Obstet, 1994; 12:282-288

5. Villa E, Frizell E, Alzina V. Aspectos actuales de los oligoelementos en medicina perinatal. *Act Ped Esp*, 1997; 45:479-484
6. Sancho J, Moreno LJ, Deudero J, Barreiro P, Bethencourt I. Concentración sérica de zinc en la gestación: relación con la ingesta de hierro inorgánico. *Clin Invest Ginecol Obstet*, 1999; 16:195-200
7. Robinson CH. Other trace elements. Normal and Terap Nutr. Mcmillan Publishing, EE.UU, 1972. p119-121
8. Arastey J, Peris J, Ramada FJ, Castells A, Torres V. Niveles de Zn, Cu y Fe en el embarazo normal a término. *Rev Esp Obstet Ginecol*, 1995; 44:621-625
9. Jacob RA, Milne DB.: Biochemical assessment of vitamins and trace metals. *Clin Lab Med*, 2003; 13:371-377
10. Padrón M, Fresneda D, Molinet B, Symington R, et al. Concentración de zinc y cobre en plasma de mujeres embarazadas según adecuación de peso corporal. *Gine Dips*, 1988; 19:95-99
11. Valdes R. Zinc: a perinatal point of view. *Prog Food Nutr Sci*, 1992; 16:279-282
12. Carbone P, Sobreviela M, Jiménez D, Martínez C, Pocovi M. Hair zinc and dietary zinc intake during pregnancy and puerperium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1992; 47: 103-110
13. Turull MR, Argemi J, Gutierrez C, Lechuga JL, Torra M. Evaluation of serum zinc-binding capacity during childbirth, in newborn infants and during the menstrual cycle. *Ann Nutr Metab*, 1999; 38:20-24
14. Beer WH, Johnson RF, Guentzel MN, Lozano J, et al. Human placental transfer of zinc: normal characteristics and role of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*, 2002; 16:98-102
15. Nasrat H, Bloxam D, Nicolini U, Williams N, Tannirandorn Y, et al. Midpregnancy plasma zinc in normal and growth retarded fetuses a preliminary study. *Br J Obstet Gynecol*, 1992; 99:646-701
16. Malhotra A, Fairweather-Tait SJ, Wharton PA, Gee H.: Placental zinc in normal and intra-uterine growth-retarded pregnancies. *Br J Nutr*, 1990; 63:613-617
17. Greenhill JP. Trace Metal Content of Maternal and Neonate Hair: Zinc, Copper, Iron and Lead. *The Year Book of Obstet and Gynecol*, Medical Publishers, New York, 1975; p72-73.
18. Wasowicz W, Wolkani P, Bednarski M, Gromadzinska J, Sklodowska M. Plasma trace element (Se, Zn, Cu) concentrations in maternal and umbilical cord blood in Poland. Relation with birth weight, gestational age, and parity. *Biol Trace Element Res*, 1998; 38:205-210
19. Remohi J, Ramírez JV, Hernández ML, Legua V, Martín P. Determinación de oligoelementos en la rotura prematura de membranas: II. Zinc sérico materno. *Rev Esp Obstet Ginecol*, 1996; 45:675-679
20. Keen CL, Lonnerdal B, Golub MS, Olin KL, et al. Effect of the severity of maternal zinc deficiency on pregnancy outcome and infant zinc status in rhesus monkeys. *Ped Res*, 2003; 33:233-238
21. Milunsky A, Morris JS, Jick H, Rothman KJ, Ulcickas M, et al. Maternal zinc and fetal neural tube defects. *Teratology*, 1998; 46:341-344
22. Fisher SE, Alcock MW, Amirian J, Altshuler HL. Neonatal and maternal hair zinc levels in a nonhuman primate model of the fetal alcohol syndrome. *Alcohol. Clin Exp Res*, 1998; 12:147-151
23. Yang J, Cunnane SC. Quantitative measurements of dietary and (1-14C) linoleate metabolism in pregnant rats: specific influence of moderate zinc depletion independent of food intake. *Can J Physiol Pharmacol*, 2004; 39:758-762
24. Bloxan DL, Williams NR, Wasket RJ, Stewart SG. Disturbed zinc metabolism and reduced birthweight related to raised maternal serum alpha-fetoprotein in normal human pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002; 73:758-762
25. Facchinetti F, Borella P, Valentini M, Segre A, Battaglia C, Genazzani AR. Intra-uterine growth retardation is associated with increased levels of magnesium in amniotic fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999; 32:227-232
26. Lao TT, Chin RK, Mak YT, Swaminathan R, Lam YM. Plasma and erythrocyte zinc and birth weight in pre-eclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*, 1990; 247:167-171
27. Favier A, Favier M. Effects of zinc deficiency in pregnancy on the mother and the newborn infant. *Rev Fr Gynecol Obstet*, 2000; 85:13-19
28. Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ, Davis RO. Maternal serum alpha 2-macroglobulin and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol*, 1999; 78:594-599
29. Meadows NJ, Smith MF, Keeling PWN, Ruse W, et al. Zinc and Small Babies. *Lancet*, 1981; 2:1135-1139
30. Ghebremeskel K, Burns L, Burden TJ, Harbige L, et al. Vitamin A related essential nutrients in cord blood: Relationships with anthropometric measurements at birth. *Early Human Dev*, 2002; 39:77-81
31. Sharma R, Tewari K, Singhal KC, Gupta M.: Zinc levels in maternal and cord blood and in amniotic fluid a possible marker for foetal malformation. *Indian J Physiol Pharmacol*, 1999; 38:300-304
32. Kirksey A, Wachs TD, Yunis F, Srinath U, et al. Relation of maternal zinc nutrition to pregnancy outcome and infant development in an Egyptian village. *Am J Clin Nutr*, 2004; 60:782-788
33. Luke B. Efectos de la nutrición sobre el crecimiento fetal. *Clin Obstet Ginecol*, 1994; p493
34. Pollack RN, Sir MB, Jewish D. Retardo del crecimiento intrauterino: definición, clasificación y causas. *Clin Obstet Ginecol*, 1998; 1:97-101
35. González -Merlo J, Del Sol JR: Obstetricia. Masson-Salvat, España, 2002 p95
36. Torrejon R, Moreno LT, Deudero J, Arquemin J, Hervias B, Gutierrez C. Estudio de la concentración de zinc en sangre de recién nacidos de gestaciones fisiológicas y de gestaciones con enfermedad hipertensiva. *Clin Invest Ginecol Obstet*, 1996; 14:168-172
37. Vásconez F, Sempertegui F, Naranjo C, et al: Crecimiento intrauterino en Quito. Ecuador, 1984; p124.
38. Allen LH.: Complementos nutricionales para la embarazada. *Clin Obstet Ginecol*, 1999; 3:539-543
39. Hambidge K, Krebs N, Jacobs M, Favier A, et al. Zinc nutritional status during pregnancy: A longitudinal study. *Am J Clin Nutr*, 1993; 37:429-442
40. Abad K, Carrillo S, Dávila A, Calle A. Efectos de la suplementación de hierro y ácido fólico en gestantes, sobre el peso del recién nacido. Tesis de Grado. Postgrado de Gineco-Obstetricia, FCM, UC., 1992.
41. Moya I, Játiva R, Rodríguez E, Calle A. Valor predictivo de los niveles de hemoglobina en las pacientes gestantes de Quito (2800 m de altitud) posterior a un ensayo de suplementación con hierro. Tesis de Grado. Postgrado de Gineco-Obstetricia, FCM, UC., 1994.