

# CINC Y COBRE PLASMÁTICO. SU RELACIÓN CON EL ESTADO NUTRICIONAL EN NIÑOS MENORES DE SIETE AÑOS

Raimundo E. Cordero M.<sup>1</sup>, Ramón Benito Infante<sup>2</sup>, Rita Chacón<sup>3</sup>, Patricio Hevia<sup>4</sup>

**RESUMEN:** *Varios estudios han demostrado que el cinc y el cobre están asociados con el crecimiento y desarrollo. Se evaluaron 175 niños eutróficos, menores de siete años de edad, pertenecientes a familias de bajos ingresos económicos, residentes en el área Metropolitana de Caracas – Venezuela con la finalidad de determinar, por espectrofotometría de absorción atómica, la concentración plasmática del cinc y cobre y relacionarlas con índices antropométricos de crecimiento dimensional, expresados como puntaje Z; establecer la prevalencia de riesgo de deficiencia y por último, compararlo con valores obtenidos en niños desnutridos. Los niveles promedios de cinc y cobre plasmático estuvieron dentro de los rangos de normalidad y no parecieron afectados significativamente por género y edad. Se consiguió 11,0 % y 1,8 % de niños con niveles plasmáticos bajos de cinc y cobre respectivamente, los más afectados fueron los niños de cuatro años de edad en el caso del cinc. Se observó asociación significativa del cinc plasmático con los indicadores peso para la edad y peso para la talla. La concentración plasmática de los elementos traza fue menor en los niños desnutridos, alcanzando significancia con el cobre. La prevalencia de riesgo de deficiencia de los minerales trazas considerados en este trabajo puede sugerirse como baja. Se debe continuar el estudio, en el que se incluya determinación de la ingesta usual promedio de cinc y cobre, así como de los factores dietéticos que facilitan o dificultan su absorción.*

**Palabras clave:** *Cinc, Cobre, Antropometría.*

**ABSTRACT:** *Studies have shown that zinc and copper are associated with growth and development. 175 healthy children under seven years old were evaluated, belonging to low-income families residing in the Metropolitan Area of Caracas - Venezuela with the purpose of determining, by atomic absorption spectrometry, plasmatic zinc and copper concentration and to relate them with dimensional growth anthropometric indices, expressed as Z score; to establish the prevalence of risk of deficiency and by last, to compare with values obtained in malnourished children. The average of plasma zinc and copper levels were within the normal ranges and did not appear significantly affected by gender and age. 11.0 % and 1.8 % of children were found with low levels of plasma zinc and copper respectively, the most affected were children four years old in the case of zinc. Significant association was observed of plasma zinc with indicators weight for age and weight for height. The plasma concentration of trace elements was lower in malnourished children, reaching significance with the copper. The prevalence of risk deficiency of trace minerals considered in this work could be suggested low. The study must be continued, including determination of average usual intake of zinc and copper, as well as the dietetic factors that facilitate or hinder its absorption.*

**Key words:** *Zinc, Copper, Anthropometry*

1. Magister en Nutrición. Profesor Agregado. Cátedra de Bioquímica "A". Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.
2. PhD en Bioquímica. Profesor Asociado. Laboratorio de Investigaciones. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.
3. Magister en Nutrición. Profesora Asistente. Cátedra de Histología. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad Central de

- Venezuela.
  4. PhD en Nutrición. Profesor Titular. Laboratorio de Nutrición. Universidad Simón Bolívar.
- Financiado por: Proyectos CDCH N° 09-12-3767-00 y 09-13-3934-97, Decanato de Investigación y Desarrollo de la Universidad Simón Bolívar y FONACIT proyecto N° 200500581.  
Recibido: 19-01-10  
Aceptado: 20-04-10

## INTRODUCCIÓN

Los micronutrientes y dentro de ellos los elementos trazas, están involucrados en numerosos procesos metabólicos que son vitales para el funcionamiento óptimo del organismo, ya que favorecen la utilización de los macronutrientes, bien sea como fuentes de energía o como sustrato para la síntesis o recambio de tejidos, y también participan en los sistemas de defensa del organismo contra la excesiva producción de radicales libres o en la respuesta inmune. Estas funciones, las ejercen formando parte estructural y funcional de numerosas metaloenzimas y proteínas, que incluso pueden participar en la regulación de la expresión genética<sup>(1)</sup>.

El cinc (Zn) se consigue principalmente en alimentos de origen animal y vegetal, en este último se ha determinado que su biodisponibilidad es disminuida por su apreciable contenido de ácido fítico el cual tiende a quelar el Zn en el intestino delgado lo cual entorpece su absorción<sup>(2)</sup>. El Zn es un cofactor de un gran número de metaloenzimas; además se le han asignado funciones biológicas que lo relacionan con el crecimiento físico<sup>(3,4)</sup>, el desarrollo psicomotor<sup>(5)</sup> y el sistema inmune<sup>(6)</sup>.

Por su parte, el cobre (Cu) es un elemento traza esencial que participa en el mantenimiento e integridad de los tejidos, el transporte del oxígeno, los mecanismos de defensa del huésped, el metabolismo del hierro, la producción de energía en la mitocondria y la producción apropiada de glóbulos rojos y blancos; también ha sido asociado a los procesos de crecimiento y desarrollo<sup>(7,8)</sup>. Castillo-Duran y Uauy<sup>(9)</sup> demostraron que la deficiencia de Cu redujo la ganancia de peso de niños durante el tratamiento de recuperación nutricional. Similarmente, otros estudios han sugerido que niños con crecimiento disminuido presentaron déficit de Cu<sup>(10-12)</sup>.

Para la evaluación de la condición en el organismo del Zn y Cu se cuenta con una variedad de biomarcadores, siendo la cuantificación de estos elementos traza en plasma o suero los que cuenta con mayor aceptación por haber mostrado variación con cierta dependencia al suministro alimentario de Zn y Cu<sup>(13,14)</sup> y con marcadores funcionales<sup>(15)</sup>.

A pesar de la importancia que tienen estos elementos trazas sobre el buen funcionamiento del ser humano, existe la imperante necesidad de disponer de una mayor y mejor información de la verdadera prevalencia de riesgo de deficiencia del Zn y Cu en el sentido de determinar la presencia y magnitud de la situación, en

cuanto a sectores geográficos de la población y a grupos etarios mayormente afectados; para que de esta manera, la información pueda ser utilizada en formulación de actividades de intervención y estimación de beneficios a la salud que puedan ser conseguidas por la ejecución de programas de incremento de ingesta de Zn y Cu.

En investigaciones realizadas en Venezuela, Estévez y col.<sup>(16)</sup> encontraron en una población suburbana marginal del Estado Zulia, una deficiencia plasmática de Cu que afectó a un 7 % y una deficiencia plasmática de Zn que afectó al 19,6 % de los sujetos estudiados, siendo los grupos etarios de 3 a 7 años y de 19 a 45 años los más afectados. Asimismo, Amaya y col.<sup>(17)</sup>, reportaron en un estudio que incluyó a 159 niños, entre tres meses y ocho años y provenientes de familias de bajos ingresos de la ciudad de Maracaibo, que más del 50 % presentaban niveles críticos o deficitarios de Zn plasmático.

Los objetivos de este estudio fueron determinar la concentración plasmática del Zn y Cu en niños eutróficos menores de siete años de edad, establecer la prevalencia de riesgo de deficiencia a que puedan estar expuesto estos niños; así como, explorar la asociación entre los indicadores antropométricos, expresados como puntaje Z, de crecimiento dimensional y la concentración plasmática de Zn y Cu. Por último, comparar la concentración de Zn y Cu plasmático de los niños eutróficos con los valores obtenidos en un grupo estudio de niños desnutridos.

## MÉTODOS

### Sujetos

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el que se evaluaron 175 niños menores de siete años de edad, quienes después de evaluación antropométrica nutricional fueron diagnosticados de eutróficos; asimismo no presentaron patología asociada ni proceso infeccioso y no estaban recibiendo suplementación de los minerales al momento de su evaluación. La muestra se obtuvo de diferentes instituciones educativas ubicadas en el sector sur del área Metropolitana de Caracas - Venezuela.

Además se evaluaron 23 niños diagnosticados como desnutridos que asistieron a la consulta externa o estaban por iniciar tratamiento de recuperación nutricional en institución dependiente del Instituto Nacional de Nutrición ubicado en la ciudad de Caracas.

Sedeterminóelniveldeestratificaciónsocioeconómica por el método Graffar modificado<sup>(18)</sup>. De los padres

o representantes de los niños evaluados se obtuvo autorización por escrito para ser incluidos en el estudio.

### Antropometría

Los niños fueron medidos, en ropa interior y descalzos, por dos antropometristas debidamente entrenados en las técnicas y procedimientos propuestos por el Programa Internacional de Biología<sup>(19)</sup>. Para el peso se utilizó una balanza Detecto de apreciación 0,1 kg y para la talla se empleó un estadiómetro marca Holtain Ltd. de apreciación 0,1 mm.

Se utilizaron los indicadores Talla para la edad (T-E), Peso para la edad (P-E) y Peso para la talla (P-T); los mismos fueron expresados como puntaje Z por la utilización del programa de computación EPI INFO (versión 6.4), el cual utiliza como datos de referencia los recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los puntos de corte utilizados para determinar el estado nutricional según los indicadores antropométricos fueron: desnutrición  $\leq -2$  D.E., normales  $> -2$  D.E.  $\leq +2$  D.E. y sobre la norma  $> +2$  D.E.

### Análisis de las muestras

La recolección de las muestras de sangre se realizó por punción venosa, en ayuno. El plasma fue separado por centrifugación (2 550 rpm por 15 min.) y almacenado a  $-10^{\circ}$  C hasta el momento de su análisis. Las concentraciones de cinc y cobre plasmático fueron determinadas por espectrofotometría de absorción atómica en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 2380, utilizando las longitudes de onda 213,9 nm y 324,7 nm para Zn y Cu respectivamente; para ello las muestras fueron diluidas 1:2 en agua bidestilada y desionizada. Las especificaciones para el tratamiento del material utilizado, tanto en el ensayo de cuantificación como en la obtención y dilución de las muestras, son las reportadas por Cornelis y col.<sup>(20)</sup>.

Para determinar el riesgo de deficiencia del Zn y Cu se tomó en cuenta para el Zn el punto de corte de  $< 9,94 \mu\text{mol/L}$  propuesto por Hotz y col.<sup>(21)</sup> y adoptado por el Grupo Consultivo Internacional de la Nutrición del Cinc (IZiNCG, siglas en inglés)<sup>(22)</sup>; mientras para el Cu se utilizó  $< 11,8 \mu\text{mol/L}$ , propuesto por Sauberlich<sup>(23)</sup>.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó la herramienta informática "Statistic Package for Social Science" (SPSS-PC V 7.5); se realizó la prueba "t" de Student para determinar diferencia en la concentración de

Zn y Cu plasmático entre niños y niñas, así como entre niños clasificados nutricionalmente como eutróficos o desnutridos. Se realizó análisis de varianza de una vía de las variables Zn y Cu plasmático según los diferentes rangos de edad utilizados; posteriormente se utilizó la prueba post-hoc de Duncan para comparar las medias que resultaron significativamente diferentes según el análisis de varianza. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para determinar diferencias significativas en la prevalencia de riesgo de deficiencia de Zn o Cu. Se trabajó con un nivel de significancia de  $P < 0,05$  en todos los casos.

## RESULTADOS

El grupo de niños eutróficos estuvo conformado por 175 niños (43,4 % niños y 56,6 % niñas) cuyo promedio de edad fue  $4,60 \pm 1,35$  años, sin detectarse diferencia estadísticamente significativa entre géneros ( $P = 0,814$ ). De acuerdo al método Graffar modificado pertenecían a grupos familiares ubicados en los estratos socioeconómicos IV y V.

La distribución por edad y género mostrado en la Tabla 1 señala que los grupos etarios de 4 y 5 años tuvieron una ligeramente mayor representación en la muestra evaluada; mientras que los grupos etarios menores e igual a 2 años fueron los de menor representación.

En cuanto a la evaluación antropométrica del crecimiento dimensional (Tabla 2) se consiguió que los promedios de los puntajes Z de los diferentes indicadores estaban dentro del rango de normalidad, sin detectarse diferencia estadísticamente significativa entre géneros en los distintos rangos de edad.

**Tabla 1**

#### Distribución porcentual de la muestra evaluada

| Grupos etarios (años) | Niños |      | Niñas |      | Total |      |
|-----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|
|                       | n     | %    | n     | %    | n     | %    |
| <2                    | 6     | 7,9  | 7     | 7,1  | 13    | 7,4  |
| 2                     | 7     | 9,2  | 4     | 4,0  | 11    | 6,3  |
| 3                     | 8     | 10,5 | 13    | 13,1 | 21    | 12,0 |
| 4                     | 22    | 25,0 | 31    | 31,3 | 53    | 30,3 |
| 5                     | 19    | 25,0 | 38    | 38,4 | 57    | 32,6 |
| 6                     | 14    | 18,5 | 6     | 6,1  | 20    | 11,4 |
| Total                 | 76    | 100  | 99    | 100  | 175   | 100  |

**Tabla 2**

**Media del puntaje Z de los indicadores de crecimiento dimensional Talla – Edad, Peso – Edad y Peso – Talla distribuidos por rangos de edad**

| Rangos de Edad | n  | Talla – Edad | Peso – Edad  | Peso – Talla |
|----------------|----|--------------|--------------|--------------|
| < 2 años       | 13 | -0,37 ± 1,24 | -0,27 ± 1,04 | -0,01 ± 0,94 |
| 2 años         | 11 | -0,79 ± 1,09 | -0,92 ± 1,03 | -0,46 ± 0,80 |
| 3 años         | 21 | -0,30 ± 0,74 | -0,34 ± 0,74 | -0,08 ± 0,81 |
| 4 años         | 53 | -0,18 ± 0,84 | -0,40 ± 0,97 | -0,32 ± 0,87 |
| 5 años         | 57 | -0,30 ± 0,95 | -0,29 ± 1,06 | -0,17 ± 1,01 |
| 6 años         | 20 | -0,30 ± 0,88 | -0,28 ± 1,13 | -0,18 ± 1,04 |

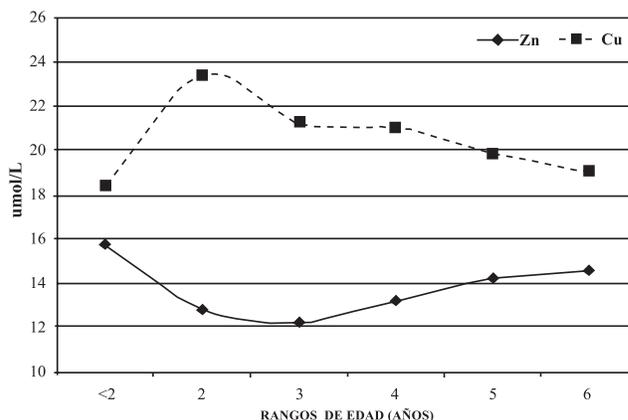


Figura 1. Variación de la concentración plasmática de cinc y cobre de acuerdo a la edad.

La concentración plasmática de Zn de 173 niños fue  $14 \pm 4 \mu\text{mol/L}$ , mientras que la concentración plasmática de Cu de 164 niños fue  $20 \pm 4 \mu\text{mol/L}$ ; en ambos casos no se detectó diferencia significativa entre género.

La concentración del Zn y Cu de acuerdo a los diferentes rangos de edad se muestra en la Figura 1; en la que se observa, con respecto al Zn, una leve disminución hasta los 3 años de edad para luego tener un ascenso hasta los seis años de edad, sin embargo, no se detectó diferencia significativa entre los diferentes rangos de edad. En tanto, para el Cu ocurre un aumento hasta los dos años de edad el cual se diferencia significativamente de los valores menores a  $20 \mu\text{mol/L}$ , conseguidos en los niños en los siguientes rangos de edad: menores de dos, cinco y seis años.

De los 173 niños a los que se les cuantificó Zn en plasma se consiguió que solo 19 niños (11,0 %) lo tuvieron por debajo del punto de corte que determina riesgo de deficiencia ( $< 9,94 \mu\text{mol/L}$ ), el mayor número

de niños con riesgo de deficiencia se consiguió en el rango de 4 años. Solo tres niños (1,8 %) tuvieron la concentración de Cu plasmático por debajo del punto de corte utilizado como referencia.

El análisis de correlación entre los puntajes Z de los indicadores de crecimiento dimensional y las concentraciones plasmáticas de Zn y Cu, arrojó que solamente resultaron significativa la concentración plasmática de Zn con el indicador Peso para la Edad ( $r = -0,194$ ;  $P = 0,010$ ) y con el indicador Peso para la Talla ( $-0,179$ ;  $P = 0,019$ ).

La Tabla 3 muestra la comparación de diversas variables entre los niños eutróficos y 23 niños desnutridos, en la cual se puede observar que se detectó diferencia estadísticamente significativa en todas las variables a excepción del Zn plasmático.

**Tabla 3**

**Comparación de edad, puntaje Z de indicadores antropométricos y concentración plasmática promedio de Zn y Cu entre niños normales y desnutridos**

|                              | Normales |            | Desnutridos |            | P      |
|------------------------------|----------|------------|-------------|------------|--------|
|                              | n        | X ± DE     | n           | X ± DE     |        |
| Edad (años)                  | 175      | 4,6 ± 1,3  | 23          | 1,4 ± 0,7  | <0,001 |
| Puntaje Z Talla para la Edad | 175      | -0,3 ± 0,9 | 23          | -3,7 ± 0,8 | <0,001 |
| Puntaje Z Peso para la Edad  | 175      | -0,4 ± 1,0 | 23          | -3,8 ± 0,8 | <0,001 |
| Puntaje Z Peso para la Talla | 175      | -0,2 ± 0,9 | 23          | -1,8 ± 1,0 | <0,001 |
| Zn ( $\mu\text{mol/L}$ )     | 173      | 13,7 ± 4,0 | 18          | 11,8 ± 3,4 | ns     |
| Cu ( $\mu\text{mol/L}$ )     | 164      | 20,4 ± 4,4 | 23          | 16,1 ± 5,5 | <0,001 |

## DISCUSIÓN

El estudio del metabolismo y evaluación nutricional de los elementos trazas, especialmente los minerales, es un campo de investigación altamente activo, debido principalmente al reconocimiento de su importancia en el metabolismo intermediario, respuesta inmune y en la replicación celular. Por lo que, la información que brinda estas evaluaciones pueden dar a conocer los grupos poblacionales más susceptibles y ser utilizadas en la formulación e implementación de políticas con el fin de preservar o mejorar la condición de los elementos trazas en la población.

En este trabajo se presentan los resultados de la cuantificación de Zn y Cu presente en plasma de 175 niños eutróficos provenientes de varias instituciones escolares ubicadas en el sector sur de Caracas, zona que se caracteriza por residir alto porcentaje de familias que se ubican en el estrato socioeconómico IV y V de la escala Graffar modificado.

Las concentraciones de Zn plasmático reportadas en este trabajo son similares a las publicadas en otros trabajos en poblaciones de niños en edad preescolar<sup>(12,16,17,24-30)</sup>, así como con el rango de concentración de Zn sérico reportado por Hess y col.<sup>(15)</sup> en un análisis combinado de varios estudios clínicos.

Un incremento gradual de los niveles de Zn de acuerdo con la edad ha sido observado en investigaciones realizadas en niños menores de ocho años<sup>(30-32)</sup>; sin embargo, los resultados conseguidos en el presente trabajo en el cual, los niveles de Zn plasmático no varían significativamente con la edad, coinciden con los valores reportados por investigadores en esta misma área, aun cuando sus valores no estén aceptados como valores de referencia internacional<sup>(16,17,24,33)</sup>.

La concentración de Cu plasmático de los niños estudiados estuvo dentro de los rangos de referencia reportados por otros investigadores<sup>(12,20,24)</sup>.

En la presente investigación se encontró en los niños a partir del rango de dos años de edad, la tendencia a disminuir el Cu en suero o plasma coincidiendo con lo reportado por otros investigadores<sup>(24,36-38)</sup>, hasta los momentos no se tiene una interpretación de dicha observación.

Los valores promedio de Zn y Cu plasmático en los niños desnutridos y normales, mostrados en la Tabla 3, sugieren que en el caso de los dos minerales, su concentración plasmática fue menor en los niños desnutridos que en los normales. Sin embargo, este

efecto del estado nutricional sobre la concentración plasmática de Zn y Cu, solo alcanzó significancia estadística en este último elemento, estos valores son de sumo interés, si se considera que en la homeostasis del Zn, ayunos muy prolongados parecidos al caso de niños desnutridos, harían catabolizar tejido muscular con alta liberación de Zn hacia el plasma<sup>(39)</sup>.

Una tendencia equivalente se ha demostrado en otros estudios<sup>(10-12,38)</sup>; sin embargo en estos, se diagnosticó la desnutrición utilizando criterios clínicos y señalaron que el efecto de la desnutrición sobre los niveles de Zn y Cu fue más notable en el caso de los niños con kwashiorkor.

En relación con la correlación positiva de Zn vs P-E y vs P-T, los estados de deficiencia de Zn o Cu en conjunción con talla para la edad bajo han sido descritos en muchos países, sin embargo, debido al carácter multifactorial que está involucrado en el proceso de crecimiento y desarrollo de un individuo, dificulta establecer la asociación que puedan tener estos elementos trazas con variables antropométricas en muestras en la que existe una concordancia entre los valores séricos de Zn y Cu dentro de rangos acordados como normales y la predominancia de niños diagnosticados, desde un punto de vista antropométrico, como eutróficos.

La prevalencia de riesgo de deficiencia de los minerales trazas considerados en este trabajo se puede sugerir que es baja. Se ha establecido una relación positiva entre la ingesta dietética de Zn o Cu y la concentración sérica de estos elementos a nivel poblacional, ya que la ingesta dietética usual es uno de los mayores determinantes de la condición del Zn o Cu en el organismo. Por lo que poblaciones que están consumiendo dietas que son inadecuadas para mantener la homeostasis del Zn o Cu deben tener una mayor proporción de individuos con concentración baja de estos elementos trazas y en consecuencia con una mayor proporción de deficiencia<sup>(15)</sup>.

En el caso del Zn, la IZiNCG<sup>(40)</sup> ha sugerido que si más del 20 % de la población tiene una concentración sérica de Zn por debajo del punto de corte designado, entonces el grupo poblacional puede considerarse a estar en riesgo de deficiencia de Zn.

La importancia de los resultados, sugiere un siguiente estudio donde se trabaje con una muestra mayor en la que se incluya el parámetro de la determinación de la ingesta usual promedio de Zn y Cu, así como la determinación de los factores dietéticos que facilitan o dificultan su absorción, lo cual podría reflejar de una manera más fidedigna la condición nutricional del Zn y Cu en la

población objeto de estudio. Por los momentos parece conveniente tomar medidas preventivas en los menores de 5 años, en las que se deberían incluir medidas no solo de Zn sino también de los demás nutrientes esenciales, pues este grupo etario es también propenso a expresar otras deficiencias.

## AGRADECIMIENTO

A todos y cada uno de los niños y sus representantes que accedieron gentilmente a participar como parte de la muestra de este estudio. Financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela (CDCH – UCV) Proyectos N° 09-12-3767-00 y 09-13-3934-97, el Decanato de Investigación y Desarrollo de la Universidad Simón Bolívar y FONACIT proyecto N° 200500581.

## REFERENCIAS

1. Berdanier CD. *Advanced nutrition: Micronutrients*. Boca Raton, Florida, EE.UU; CRC Press, 1998.
2. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(Suppl):633-639.
3. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr*. 2000;130(Suppl):1500-1508.
4. Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek AE, Caro RA, Weill R, Boccio JR. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition*. 2002;18:510-519.
5. Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr*. 2003;133(Suppl):1473-1476.
6. Dardenne M. Zinc and immune function. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(Suppl 3):20-23.
7. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(Suppl):797-811.
8. Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. *Mol Aspects Med*. 2005;26:268-298.
9. Castillo-Duran C, Uauy R. Copper deficiency impairs growth of infant recovering from malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 1988;47:710-714.
10. Singla PN, Chad P, Kumar A, Kachawaha JS. Serum zinc and copper levels in children with protein energy malnutrition. *Indian J Pediatr*. 1996;63:199-203.
11. Tanzer F, Özalp I. Plasma and leukocyte zinc and copper levels in patients with protein energy malnutrition. *J Trop Pediatr*. 1988;34:306-308.
12. Lahrichi M, Chabraoui L, Balafrej A, Baroudi A. Zinc and copper concentration in Moroccan children with protein-energy malnutrition. En: Ranjit K Chandra, editor. *Trace elements in nutrition of children – II*. Nestle nutrition workshop series. 1991;3:173-180.
13. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: A systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(Suppl):1-12.
14. Harvey LJ, Ashton K, Hooper L, Casgrain A, Fairweather-Tait SJ. Methods of assessment of copper status in humans: A systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(Suppl):2009-2024.
15. Hess SY, Peerson JM, King JC, Brown KH. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food Nutr Bull*. 2007;28(Suppl 3):403-429.
16. Estévez JL, Chacín L, Bonilla E, Villalobos R. Concentraciones séricas de Cu y Zn en una población suburbana del Estado Zulia (Venezuela). *Invest Clin*. 1988;29:97-109.
17. Amaya D, Urrieta R, Gil NM, Molano NC, Medrano I, Castejón HV. Valores de zinc plasmático en una población infantil marginal de Maracaibo, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr*. 1997;47:23-28.
18. Méndez Castellano H, de Méndez MC. *Sociedad y estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano*. Ediciones Fundacredesa, Caracas - Venezuela. 1994.
19. Weiner JS, Lourie JA. *Human Biology: A guide to field methods*. Published for the International Biological Program by Blackwell Scientific publication. Oxford and Edinburg. 1969.
20. Cornelis R, Heinzow B, Herber RFM, Molin ChJ, Poulsen OM, Sabbioni E, et al. Sample collection guidelines for trace elements in blood and urine. *J Trace Elem Med Biol*. 1996;10:103-127.
21. Hotz C, Peerson JM, Brown KH. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second national health and nutrition examination survey data (1976-1980). *Am J Clin Nutr*. 2003;78:756-764.
22. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Assessment of the risk of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Hotz C, Brown KH, ed. *Food Nutr Bull*. 2004;25(Suppl 2):94-203.
23. Sauberlich HE. *Laboratory tests for the assessment of nutritional status*. Ira Wolinsky Editor. Boca Raton, Florida, EE.UU. CRC series in modern nutrition. 1999.
24. Brunetto MR, Alarcón OM, Dávila E, Contreras Y, Gallignani M, Rondón C, et al. Serum trace elements and fat-soluble vitamin A and E in healthy pre-school children from a Venezuelan rural community. *J Trace Elem Med Biol*. 1999;13:40-50.
25. Vanderkooy PDS, Gibson RS. Food consumption patterns of Canadian preschool children in relation to zinc and growth status. *Am J Clin Nutr*. 1987;45:690-705.
26. Fávaro RMD, Vennucchi H. Níveis plasmáticos de zinco e antropometria de crianças da periferia de centro urbano do Brasil. *Rev Saude Publ S Paulo*. 1990;24:5-10.
27. Karr M, Mira M, Causer J, Earl J, Alperstein G, Wood F, et al. Age-specific reference intervals for plasma vitamin A, E and beta-carotene and for serum zinc, retinol-binding protein and prealbumin for Sydney children aged 9-62 months. *Int J Vitam Nutr Res*. 1997;67:432-436.
28. Van Biervliet S, Van Biervliet JP, Bernard D Vercaemst R, Blaton V. Serum zinc in healthy Belgian children. *Biol Trace Elem Res*. 2003;94:33-40.
29. Lockitch G, Halstead AC, Wadsworth L, Quigley G, Reston L, Jacobson B. Age- and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamin A and E, and related proteins. *Clin Chem*. 1988;34:1625-8.
30. Buxaderas SC, Farré-Rovira H. Whole blood and serum zinc levels in relation to sex and age. *Rev Esp Fisiolog*. 1985;41:463-70.
31. Butrimowitz GP, Purdy WC. Resolution of age-dependent reference intervals: Polynomial regression methodology with

- applicability to plasma zinc levels in a childhood population. *Clin Biochem.* 1979;12:33-36.
32. Rügaur M, Klein J, Kruse-Jarres JD. Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults. *J Trace Elem Med Biol.* 1997;11:92-98.
33. Isbir T, Taylor A, Tamer L, Yucebilgic G, Oner A. Zinc and selenium status of healthy children from the Central Anatolian region of Turkey. *Trace Elem Electrolytes.* 1997;14:87-90.
34. Hrgovcic M, Tessmer CF, Minckler TM, Mosier B, Taylor GH. Serum copper levels in lymphoma and leukemia. Special reference to Hodgkin's disease. *Cancer.* 1968;21:743-755.
35. Sass-Kortsak A. Copper metabolism. En: Sobotka, Stewart CD, editores. *Advances in Clinical Chemistry.* Vol 8. Nueva York: Academic Press; 1965.
36. Tessmer CF, Krohn W, Johnston D, Forrest TB, Hrgovcic M, Brown B. Serum copper in children (6-12 years-old): An age-correction factor. *Am J Clin Pathol.* 1973;60:870-878.
37. Hambridge KM. Trace elements in pediatric nutrition. *Adv Pediat.* 1978;24:191-196.
38. Squali HFZ, Iraqi MR, Arnaud J, Richard MJ, Favier A. Trace elements and protein-calorie malnutrition in the Fès area (Morocco). *Biomed & Pharmacother.* 1997;51:349-351.
39. Brown KH, Wuehler SE, Pearson JM. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food Nutr Bull.* 2001;22:113-125.
40. de Benoist B, Darnton-Hill I, Davidsson L y Fontaine O. Report of a WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG interagency meeting on zinc status indicators, held in IAEA head-quarters, Viena, December 9, 2005. *Food Nutr Bull.* 2007;28(Suppl):399-484.

**CORRESPONDENCIA:** Raimundo E. Cordero Muñoz. Cátedra de Bioquímica "A". Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. UCV. Teléfono: 0212-6053321.  
E-mail: raimundo.cordero@ucv.ve o raimundocordero@gmail.com