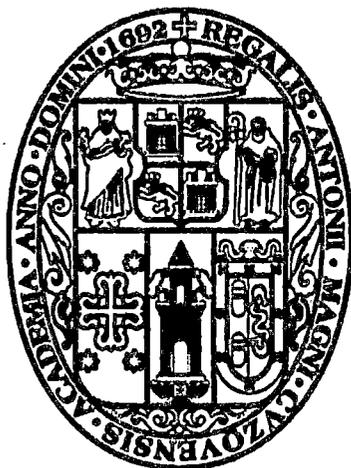


**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO
ABAD DEL CUSCO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



***FACTORES NUTRICIONALES ASOCIADOS A LOS NIVELES DE
ZINC Y COBRE EN MADRES SANAS Y MADRES CON
COMPLICACIONES MENORES Y SUS RECIEN NACIDOS DEL
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO. 2013 – 2014.***

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

**AUTORES : BACH. MIGUEL ALAN MESCCO HUAMAN
BACH. EDSON FRANK HUAYHUA VASQUEZ**

ASESORA : MGT. ANAHI KARINA CARDONA RIVERO

**CO – ASESORES : DRA. RENE ELIZABETH VILCA BALLON
ING. QCO. MARIO CUMPA CAYURI**

**CUSCO – PERÚ
2015**

TESIS AUSPICIADA POR EL CONSEJO DE INVESTIGACIÓN DE LA UNSAAC

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional San Antonio Abad Del Cusco, por recibimos en sus aulas y apoyamos en la conclusión de nuestra profesión.

A la Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica por facilitarnos sus laboratorios y así poder finalizar con nuestra investigación.

A los Docentes de la Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica por brindarnos sus conocimientos, que el día de hoy forman parte de nuestro desarrollo personal y profesional.

A Nuestra asesora Mgt. Anahi Karina Cardona Rivero por brindarnos su ayuda, aliento y apoyo en todo momento durante la realización de nuestra tesis.

A Nuestra Co-Asesora Dra. Rene Elizabeth Vilca Ballon pediatra neonatólogo, por su apoyo ayuda en la captación de recién nacidos y valiosos consejos.

Al Dr. Jorge Luis Galdos Tejada pediatra neonatólogo jefe del departamento de Pediatría C, por su apoyo ayuda incondicional y valiosos consejos.

A Nuestra Co-Asesor Ing qco. Mario Cumpa Cayuri, por su apoyo ayuda en el análisis químico de las muestras biológicas de sangre y meconio.

Al Departamento de Pediatría C del Hospital Regional del Cusco, que nos dio su ayuda incondicional proporcionándonos muestras biológicas de trabajo así como valiosos consejos.

Al Departamento de Maternidad del Hospital Regional del Cusco, que nos dio su ayuda incondicional permitiéndonos captar madres para el estudio también muestras de sangre para el trabajo, así como los valiosos consejos brindados por obstétricas y médicos ginecólogos.

A Nuestros Amigos Eddy Villagra y Nestor Arzubalde, por brindarnos un espacio idóneo para organizarnos y sus valiosos consejos sin ellos no hubiera sido posible la recolección de las diferentes muestras.

Y a todos los amigos que nos apoyaron y dieron aliento para finalizar con este trabajo, muchas gracias a todos por su tiempo y ánimos de colaboración desinteresada.



DEDICATORIA

A:

DIOS, POR DARME LA OPORTUNIDAD DE VIVIR Y POR ESTAR CONMIGO EN CADA PASO QUE DOY, POR FORTALECER MI CORAZÓN E ILUMINAR MI MENTE Y POR HABER PUESTO EN MI CAMINO A AQUELLAS PERSONAS QUE HAN SIDO MI SOPORTE Y COMPAÑÍA DURANTE TODO EL PERIODO DE ESTUDIO.

MI PADRE FRANCISCO MESCCO Y MI MADRE SUSANA HUAMAN, POR DARME LA VIDA, QUERERME MUCHO, CREER EN MÍ Y PORQUE SIEMPRE ME APOYARON; GRACIAS POR DARME UNA CARRERA PARA MI FUTURO, TODO ESTO SE LOS DEBO A USTEDES.

DRA. RENE ELIZABETH VILCA BALLON POR SER LA IMPULSORA DE ESTA INVESTIGACION Y DARNOS TODO EL APOYO Y FACILIDADES PARA PODER LLEVAR ADELANTE EL TRABAJO.

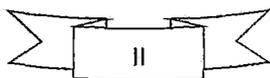
MI NOVIA, YHENNY CAROL ANGULO GRANEROS, POR ESTAR A MI LADO PARA LEVANTARME EL ANIMO EN MOMENTOS DIFICILES; GRACIAS POR LA PERSEVERANCIA Y DEDICACIÓN QUE ME ENSEÑASTE PARA REALIZAR UN EXCELENTE TRABAJO.

MIS HERMANOS, YEMI, HERLESS Y ALEX, POR ESTAR CONMIGO Y APOYARME SIEMPRE, LOS QUIERO Y PARA ELLOS TODO MI APRECIO.

TODOS MIS AMIGOS, EDSON HUAYHUA, CINTIA OLVEA POR COMPARTIR LOS BUENOS Y MALOS MOMENTOS.

TODOS AQUELLOS FAMILIARES Y AMIGOS QUE NO RECORDÉ AL MOMENTO DE ESCRIBIR ESTO. USTEDES SABEN QUIÉNES SON.

MIGUEL ALAN MESCCO HUAMAN



INTRODUCCIÓN

Se establecen como recomendaciones la ingesta apropiada de nutrientes, fuentes de alimentación y prácticas de alimentación en poblaciones de riesgo, con especial énfasis en los prematuros de Muy Bajo Peso al Nacer (MBPN); se establecen por lo tanto estas recomendaciones adaptadas a las delineadas por los Comités de Nutrición de la AAP y de la Sociedad Canadiense de Pediatría desde el término y hasta el año de vida (91, 92).

Anualmente egresan de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCINs) un gran número de pacientes que han padecido morbilidades de variada severidad, muchas de ellas de origen multifactorial, durante el período perinatal y neonatal. Esta población constituye un grupo de riesgo biológico y ambiental que requiere vigilancia programada, pues presenta una mayor prevalencia de problemas de salud identificados que se harán evidentes en edad pediátrica: retrasos en el crecimiento y el neurodesarrollo, enfermedad motora de origen cerebral, déficits neurosensoriales, infecciones respiratorias agudas bajas, entre otros (93).

Los micronutrientes como zinc, cobre, selenio, manganeso, cromo, molibdeno e yodo. Seis de ellos han sido involucrados en deficiencias nutricionales. La falta de depósitos al nacer, la variabilidad de la ingesta y el crecimiento postnatal muy rápido ponen a los pretérminos en una situación de mayor riesgo de deficiencia. (94) En el neonato de término se toma como referencia el contenido de micronutrientes de la leche humana, pero no hay datos indicativos para los pretérminos. Se pretenden entonces los siguientes objetivos: evitar las deficiencias, reponer los depósitos al nivel que se hubiera obtenido por acreción intrauterina y evitar la toxicidad. (95)

La función biológica del zinc puede dividirse en tres categorías principales: catalítica, estructural y regulatoria. (96) La función estructural del zinc involucra proteínas que forman dominios diminutos capaces de coordinar zinc y facilitar la conformación de las proteínas para producir moléculas biológicamente activas. Estas proteínas forman estructuras como "dedos de zinc" y tienen funciones relevantes en la expresión génica como factores de transcripción que se unen al ADN. (97) El zinc participa también estructuralmente en la función de algunas enzimas como la superóxido dismutasa de zinc y cobre, en la que el cobre constituye el centro catalítico de la actividad y el zinc desempeña un papel estructural. (98)

Se han descrito varias metaloenzimas que contienen cobre en los humanos, como las aminooxidasas, las cuales participan en reacciones importantes que tienen efectos diferentes. (99,100) La ferroxidasa I, también llamada ceruloplasmina, es la proteína de cobre que predomina en el plasma y puede tener propiedades antioxidantes. Se han informado defectos en la función de la ceruloplasmina que se caracterizan por una acumulación de hierro en las células, lo que apoya su papel como ferroxidasa. (101)

El estudio se realizó en el Hospital Regional del Cusco en el área de maternidad donde se aplicó una encuesta nutricional y estado de salud posteriormente se solicitó firma para consentimiento para tomar muestras biológicas y en el área neonatología donde se tomó muestras de meconio de sus recién nacidos; tomando como parámetros los factores nutricionales tales como hábitos nutricionales, suplementación dietética y valoración nutricional (índice de masa corporal) como medición de buen estado nutricional de la madre; luego se siguió la evaluación por medio de tablas a los neonatos.

RESUMEN

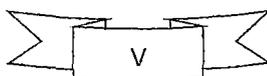
El zinc y el cobre son elementos esenciales, para el crecimiento y desarrollo temprano y adecuada inmunocompetencia, cuya deficiencia puede ser especialmente crítica en neonatos. **OBJETIVO:** Determinar qué factores nutricionales modifican los niveles de zinc y de cobre en madres y sus neonatos. **METODO:** El presente estudio fue de tipo descriptivo, correlacional, se seleccionó 54 madres y sus respectivos neonatos, separados en dos grupos (madres sanas y madres con complicaciones menores), se realizó una entrevista personal a las madres donde se resaltó el consumo de sulfato ferroso más ácido fólico, multivitamínicos más minerales, IMC materno y el IPN de sus neonatos, se procedió a la recolección de tomas de muestra de sangre materna (10 ml aproximadamente) y acopio de meconio de sus neonatos (alrededor de 2 gramos) para obtener los niveles de zinc y de cobre mediante espectroscopia de absorción atómica. **RESULTADOS:** Los niveles de cobre encontrados en promedio de madres de ambos grupos fue: 77,8693 \pm 27,2964 y 66,8278 \pm 28,4223 ug/dl respectivamente, y sus neonatos: 22,8837 \pm 9,40957 y 23,3626 \pm 9,89455 ug/g respectivamente; los niveles de zinc de madres de ambos grupos en promedio fue: 255,654 \pm 21,3306 y 244,749 \pm 28,9938 ug/dl respectivamente, y sus neonatos: 68,1141 \pm 38,1059 y 64,5044 \pm 23,0032 ug/g respectivamente. **CONCLUSIONES:** El consumo de sulfato ferroso más ácido fólico altera los niveles de cobre y de zinc en ambos grupos de madres y sus neonatos, el IMC altera los niveles de cobre en madres complicadas.

PALABRAS CLAVE: Zinc, Cobre, Madres gestantes, neonatos, micronutrientes, factores nutricionales, suplementación, IMC, IPN.

ABSTRACT

Zinc and copper are essential elements for growth and development early and immune competence, which deficiency might be especially critical in newborn. **OBJECTIVES:** Determine what nutritional factors modify the levels of zinc and copper in mothers and their neonates. **METHOD:** This study was descriptive, correlational, 54 mothers and their newborns was selected, separated into two groups (healthy mothers and mothers with minor complications), a personal interview with mothers where he highlighted was performed, consumption of ferrous sulphate more folic acid, multivitamins more minerals, maternal BMI, and their infants NPI, we proceeded to collect footage maternal blood sample (approximately 10 ml) and collection of meconium from their newborn (about 2 grams) for levels of zinc and copper by atomic absorption spectroscopy. **RESULTS:** Copper levels found in mothers average of both groups was: 77,8693+/-27,2964 and 66,8278+/-28,4223 ug/dl respectively, and their newborn: 22,8837+/-9,40957 and 23,3626+/-9,89455 ug/g respectively; zinc levels mothers of both groups was on average: 255,654+/-21,3306 and 244,749+/-28,9938 ug/dl respectively, and their newborn: 68,1141+/-38,1059 and 64,5044+/-23,0032 ug/g respectively. **CONCLUSIONS:** The consumption of ferrous sulfate plus folic acid alters the levels of copper and zinc in both groups of mothers and their newborn, BMI alter levels of copper in complicated mothers.

KEYWORDS: Zinc, Copper, pregnant mothers, newborn, micronutrients, dietary factors, supplementation, BMI, NPI.



ABREVIATURAS

A°:	Absorbancia
CAT:	Factor de transcripción con un dedo de Zn.
COX:	citocromo c oxidasa.
Cp:	Ceruloplasmina
E:	Energía de excitación del átomo.
EAA:	Espectrofotometría de absorción atómica.
f	fuerza del oscilador o capacidad de cada átomo para absorber a frecuencia ν
FAO:	Organización de las naciones unidas para la alimentación.
FRECUENCIA DE CONSUMO:	Cantidad de raciones que consume en la semana.
g/dL	Gramos por decilitro
GRUPO ETARIO:	<i>Grupo de madres que tienen el mismo rango de edades.</i>
I.C	Intervalo de confianza al 95%
IMC	Índice masa corporal
IPN	Índice ponderado neonatal.
LCP:	Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.
IOM:	<i>(Institute of Medicine)</i>
MCM	Madre que tuvo complicación menor.
Mg/sem	Miligramos por semana
MG/SEM:	Miligramos por semana
MS	Madre Sana
MT:	Metalotioneína.
Multigrávida:	Embarazo 2 o más.
N	número total de átomos que pueden absorber a la frecuencia ν
N° DE RAC/ SEM:	Cantidad de porciones en una semana (expresada en números)
OMS:	Organización mundial de la salud.
PESO PREGEST:	peso antes del embarazo
PPM:	Partes por millón en un litro de sustancia.
RDA:	Ingestas recomendadas <i>(Recommended Dietary Allowances)</i> <i>Food and Nutrition Board Academia Americana de Medicina.</i>
SIS	Seguro integral de salud
SODI:	Cu/Zn su peróxido dismutasa:
ST:	Sangre total.
T°	Transmitancia
Ug/g:	microgramos por gramo de meconio
UgDL:	microgramos por decilitro de sangre total
UNICEF:	United Nations International Children's Emergency Fund (Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia).
ν	cantidad de luz absorbida
λ	longitud de onda

INDICE

ABREVIATURAS.....	i
INDICE.....	ii

CAPÍTULO I GENERALIDADES

1.1 Planteamiento Del Problema.....	01
1.2 Formulación Del Problema.....	04
1.3 Objetivos.....	04
1.3.1. Objetivo General.	04
1.3.2. Objetivos Específicos:.....	04
1.4. Justificación De La Investigación.....	05
1.4.1. Conocimiento.....	05
1.4.2. Prioridad.....	05
1.4.3. Aplicabilidad.	05
1.5. Hipótesis.....	05

CAPITULO II MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes.....	06
2.1.1 Visión histórica.....	06
2.1.2 Antecedentes internacionales.....	07
2.1.3 Antecedentes nacionales.....	12
2.1.4 Antecedentes locales.....	12
2.1.5 Estado de la Cuestión.....	12
2.2 Bases Teóricas.....	13
2.2.1 Conceptos Generales de Nutrición Pediátrica Y Requerimientos Nutricional.....	13
1) Factores ambientales.....	13
2) El agente.....	14
3) El huésped.....	14
2.2.1.1 El Equilibrio Nutricional.....	15
2.2.1.2 Requerimientos Nutricionales.....	17
2.2.2. Aportes nutricionales en la mujer embarazada.....	17
2.2.2.1 Ganancia de Peso Prenatal y Retención de Peso Postparto...	19

2.2.2.2 Coste Calórico del Embarazo.....	19
2.2.2.2.1 Proteínas.....	21
2.2.2.2.2 Grasas.....	21
2.2.2.2.3 Hidratos de Carbono.....	22
2.2.2.2.4 Vitaminas.....	23
2.2.2.2.5 Minerales: Necesidades Durante La Gestación.....	25
2.2.3 El Cobre En La Nutrición Humana.....	26
2.2.3.1 Bases Bioquímicas De La Esencialidad (Requerimientos).....	27
2.2.3.2 Regulación Molecular, Celular y Corporal de la Homeostasis del Cobre.....	34
2.2.3.2.1 Homeostasis Celular y Molecular del Cobre.....	34
2.2.3.2.2 Homeostasis Corporal del Cobre.....	35
2.2.3.3 Efectos Bioquímicos Funcionales del Déficit de Cobre (Indicadores).....	38
2.2.3.4 Efectos Bioquímicos Funcionales del Exceso de Cobre (Indicadores).....	40
2.2.3.5 Déficit de Cobre de Causas Nutricionales y Genéticas.....	41
2.2.3.6 Exceso de Cobre de Causas Nutricionales y Genéticas.....	43
2.2.4 El Zinc en la Nutrición Humana.....	44
2.2.4.1 Bases Bioquímicas de la Esencialidad (Requerimientos).....	45
2.2.4.2 Regulación Celular y Corporal de la Homeostasis de Zinc.....	48
2.2.4.3 Funciones Dependientes de la Nutrición de Zinc.....	50
2.2.2.4 Efectos Bioquímicos Funcionales del Déficit de Zinc (Indicadores).....	52
2.2.2.5 Efectos Bioquímicos Funcionales del Exceso de Zinc (Indicadores).....	53
2.2.2.6 Déficit de Zinc de Causas Nutricionales y Genética.....	53
2.2.2.7 Exceso de Zinc de Causas Nutricionales y Genéticas.....	54
2.2.5 Enzimas.....	55
2.2.5.1 Localización y Distribución de las Enzimas.....	56
2.2.5.2 Nomenclatura y Clasificación de las Enzimas.....	56
2.2.5.2.1 Nivel Celular. Sistema Microsomal.....	57
2.2.5.2.2 A Nivel del Organismo.....	58
2.2.5.3 Cofactores.....	59
2.2.5.3.1 Cofactores Metálicos.....	60
2.2.5.3.2 Ejemplo de Cofactores Metálicos.....	61

A. Zinc.....	61
B. Cobre.....	62
2.2.6 Espectroscopia de Absorción Atómica.....	64
2.2.6.1 Absorción de Energía Radiante por los Átomos.....	64
2.2.6.2 Equipo.....	66
2.2.6.2.1 Fuente de Radiación.....	67
2.2.6.2.2 Atomizador.....	68
2.2.6.2.3 Monocromador.....	69
2.2.6.2.4 Detectores.....	69
2.2.6.2.5 Rendijas y Lentes.....	69
2.2.6.2.6 Modulación.....	70
2.2.6.3 Aplicaciones Analíticas.....	70
2.2.6.3.1 Análisis Cualitativo.....	70
2.2.6.3.2 Análisis Cuantitativo.....	71
Curvas de Calibrado.....	71
Interferencias.....	72
2.2.6.3.3 Análisis Típicos.....	73
Muestras Sólidas.....	73
Líquidos.....	73
Muestras Gaseosas.....	73
2.2.6.3.4 Límites de Sensibilidad.....	73
2.2.7 Fundamento Uso Meconio.....	74
2.2.8 Fundamento Uso de Sangre Total.....	74
2.2.9 Definición Variables.....	76

CAPITULO III MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Materiales.....	79
3.1.1 Muestra biológica.....	79
3.1.2 Materiales de Laboratorio.....	79
3.1.3 Reactivos.....	80
3.1.4. Equipos e Instrumentos.....	80
3.1.5. Materiales de recolección de datos.....	80
3.1.6. Materiales de Escritorio.....	81
3.1.7. Software para el Trabajo.....	81

3.1.8. Otros.....	81
3. 2 Diseño Metodológico.....	82
3.2.1 Ubicación y Tiempo.....	82
3.2.2 Tipo de estudio.....	82
3.3.- Universo, población y muestra	83
3.3.1.- Universo:.....	83
3.3.2.-Población:.....	83
3.3.3.-Muestra:.....	83
3.3.4.- Tamaño muestra.-.....	83
3.3.5.- Tipo de muestreo:.....	84
3.3.6.- Criterios de selección.....	84
3.3.6.1.- Criterios de selección de las madres puérperas.....	84
3.3.6.1.1.- Criterios de inclusión.....	84
3.3.6.1.2.- Criterios de exclusión.....	84
3.3.6.2.- Criterios de selección de los recién nacidos.....	84
3.3.6.2.1.- Criterios de inclusión.....	84
3.3.6.2.2.- Criterios de exclusión.....	84
3.4.- Identificación y operacionalización de variables.....	85
3.4.1 Variables Implicadas.....	85
3.4.2 Variables no Implicadas.....	89
3.5 Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Datos.....	96
3.5.1. Técnicas para la Recolección de Datos	96
3.5.2. Instrumentos para la Recolección de Datos	96
3.6. Técnicas de Análisis de Datos.....	96
3.7. Procedimiento.....	96
3.7.1 Proceso de recolección de muestras	97
3.7.2 Procesamiento de las muestras calcinadas	97
3.7.2.1 Procedimiento para el meconio.....	97
3.7.2.2. Procedimientos para muestras de suero	98
3.7.2.3. Elaboración de la Curva Patrón para zinc y cobre.....	98
3.7.2.4. Procesamiento de datos.....	98
3.7.3. Consideraciones éticas.....	98

CAPITULO IV ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1 Características Socio Demograficas:.....	99
--	----

4.2. Frecuencias Encontradas en la Concentracion de Cobre y de Zinc:.....	104
4.3. Frecuencias Encontradas Factores Nutricionales.....	106
4.4. Evaluacion de los Factores Nutricionales:.....	109
4.5. Determinacion de Cobre y Zinc en Sangre Materna y Meconio de los Neonatos:.....	118
CONCLUSIONES.....	122
SUGERENCIAS.....	125
Bibliografía.....	126

ANEXOS

ANEXO 01: Ficha consentimiento informado.....	138
ANEXO 02: Encuesta nutricional en embarazo.....	140
ANEXO 03: Validaciones.....	141
ANEXO 04: Relación madres de percepción de salud y nutrición.....	145
ANEXO 05: Datos clínico epidemiológicos.....	146
ANEXO 06: Modelo carnet control materno.....	147
ANEXO 07: Datos socio demográficos.....	149
ANEXO 08: Datos para evaluar buen estado nutricional materno.....	150
ANEXO 09: Grafica IMC vs semanas de gestación.....	151
ANEXO 10: Datos recién nacidos	152
ANEXO 11: Grafica IPN vs semanas de gestación.....	153
ANEXO 12: OMS & FAO artículo porciones.....	154
ANEXO 13: Cuadro cálculo de micronutrientes en la dieta.....	155
ANEXO 14: Cuadro micronutrientes por semana y suplementación.....	156
ANEXO 15: Composición tipos de suplementos.....	157
ANEXO 16: Resultado procesamientos muestras de sangre.....	158
ANEXO 17: Resultado procesamientos muestras de meconio.....	159
ANEXO 18: Curva patrón zinc.....	160
ANEXO 19: Curva patrón cobre.....	161
ANEXO 20: Autorización comité de ética hospital regional cusco.....	162
ANEXO 21: Propuesta Proyecto Implementación.....	163
ANEXO 22: Certificación.....	166
ANEXO 23: Anexo Fotográfico.....	167

FIGURAS

Figura.2.1 Equilibrio nutricional y factores que influyen en el mismo.....	15
Figura 2.2 Componentes y distribución del gasto energético.	16
Figura 2.3 Metabolismo de cobre en células intestinales expuestas a bajas y altas concentraciones.	34
Figura 2.4 Modelo del metabolismo de cobre en la célula hepática.	35
Figura 2.5 Metabolismo corporal de cobre.	37
Figura 2.6 Transportadores de Zinc Familia ZnT y DMT1.	49
Figura 2.7 Absorción de radiación por los átomos.	65
Figura 2.8 Esquema del equipo utilizado en espectroscopia de absorción atómica.	67
Figura 2.9 Línea de absorción del zinc (2131 A) utilizando una lámpara de hidrogeno.	67
Figura 2.10 Emisión producida por metales a sus frecuencias de absorción.	70
Figura 2.11 Curva de calibrado de la concentración de cobre.....	72
Figura 3.1 Formula	83
Figura 3.1 Flujograma de trabajo de campo y de laboratorio para la cuantificación del cobre y del zinc.	97

TABLAS

Tabla 2.1 Recomendaciones de ingesta de energía y proteínas para la población infantojuvenil.	17
Tabla 2.2 Ganancia de peso recomendada durante la gestación	19
Tabla 2.3 Recomendaciones dietéticas para mujeres embarazadas.	20
Tabla 2.4 Requerimiento de vitaminas para el embarazo	23
Tabla 2.5 Requerimiento mineral durante el embarazo	25
Tabla 2.6. Función de cuproenzimas con actividad óxido-reductasa en humanos	27
Tabla 2.7. Función de cuproenzimas y cuproproteínas en humanos	28
Tabla 2.8. Función de proteínas que unen cobre en humanos	29
Tabla 2.9. Factores de transcripción dependientes de cobre	31
Tabla 2.10. Función de enzimas y proteínas de cinc en humanos	47
Tabla 2.11 Clasificación de enzimas	56
Tabla 2.12 Localización intracelular de las principales enzimas y rutas metabólicas	57

Tabla 2.13 Enzimas que contienen iones metálicos o los necesitan como cofactores.	59
Tabla 2.14 Coenzimas de reacciones de transferencia de grupos	63
Tabla 2.15 Datos de absorción obtenidos con soluciones estándar	71
Tabla 2.16 Límites de sensibilidad [con llama de óxido nitroso-acetileno	75
Tabla 3.1 Operacionalización de variables	93
Tabla I: Distribución De La Población En Estudio Según Estado Civil - Hospital Regional Cusco Año 2013 - 2014	100
Tabla II: Distribución De La Población En Estudio Según Procedencia - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	101
Tabla III: Distribución De La Población En Estudio Según Grado De Instrucción - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	102
Tabla IV: Distribución De La Población En Estudio Según Grupo Etario - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	103
Tabla V: Distribución De La Población En Estudio Según Frecuencia De Concentración Encontrada De Cobre En Sangre Y Meconio - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	104
TABLA VI: Distribución De La Población En Estudio Según Frecuencia De Concentración Encontrada De Zinc En Sangre Y Meconio - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	105
Tabla VII: Determinación De La Frecuencia De Consumo De Zinc Y Cobre Proveniente De La Dieta Semanal De Madres Sanas Y Madres Con Complicaciones Menores - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	106
Tabla VIII: Determinación De La Frecuencia De Madres Sanas Y Madres Con Complicaciones Menores Que Consumieron Suplementos - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	107
Tabla IX: Determinación Del Imc Al Final Del Embarazo De Madres Sanas Y Madres Con Complicaciones Menores - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	107
Tabla X: Determinación Del Índice Ponderado Neonatal (Ipn) Para Los Recien Nacidos - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	108
Tabla XI: Sulfato Ferroso Mas Acido Fólico Versus Concentración De Cobre En Sangre De Madres Sanas - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	109
Tabla XII: Multivitamínicos Mas Minerales Versus Concentración De Cobre En Sangre De Madres Sanas - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	109

Tabla XIII: Sulfato Ferroso Mas Acido Folico Versus Concentracion De Zinc En Sangre De Madres Sanas - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	110
Tabla XIV: Multivitaminicos Mas Minerales Versus Concentracion De Zinc En Sangre De Madres Sanas - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	111
Tabla XV: Sulfato Ferroso Mas Acido Folico Versus Concentracion De Cobre En Sangre De Madres Con Complicaciones Menores - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	112
Tabla XVI: Multivitaminicos Mas Minerales Versus Concentracion De Cobre En Sangre De Madres Con Complicaciones Menores - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	112
Tabla XVII: Sulfato Ferroso Mas Acido Folico Versus Concentracion De Zinc En Sangre De Madres Con Complicaciones Menores - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	113
TABLA XVIII: Multivitaminicos Mas Minerales Versus Concentración De Zinc En Sangre De Madres Con Complicaciones Menores - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	114
TABLA XIX: IMC Versus Concentración de Cobre en Sangre de Madres con Complicaciones Menores - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	115
TABLA XX: IPN Versus Concentración Cobre Y Zinc En Meconio De Neonatos De Madres Sanas - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	
TABLA XXI: IPN Versus Concentración Cobre Y Zinc En Meconio De Neonatos De Madres Con Complicaciones Menores - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	117
TABLA XXII: Concentración De Cobre En Sangre De Madres - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	118
TABLA XXIII: Concentración De Cobre En Meconio De Neonatos - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	119
TABLA XXIV: Concentración De Zinc En Sangre De Madres - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	120
TABLA XXV: Concentración De Zinc En Meconio De Neonatos - Hospital Regional Cusco Año 2013 – 2014	120

CAPÍTULO I

GENERALIDADES

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El estado nutricional es el balance entre lo consumido y lo requerido por el cuerpo, y está determinado por la calidad y cantidad de nutrientes y por su completa utilización en el organismo. Por lo tanto, si bien están vinculados, alimentación y nutrición no son un mismo proceso. La alimentación es la ingesta de alimento para proveerse de energía y elementos para su desarrollo (crecimiento o reparación corporal). En cambio, la nutrición es el conjunto de fenómenos involuntarios que suceden tras la ingestión de los alimentos, es decir, la digestión, la absorción (paso a la sangre de los nutrientes desde el tubo digestivo), y su asimilación en las células del organismo; Los problemas en la alimentación y nutrición son diversos. El hambre y miseria generalizada; la malnutrición “estado patológico debido a la deficiencia, el exceso o la mala asimilación de los alimentos”; la desnutrición como el “estado patológico resultante de una dieta deficiente en uno o varios nutrientes esenciales o de una mala asimilación de los alimentos”. (1)

El infobarometro de la primera infancia (documento de investigación sobre la desnutrición infantil crónica) donde niños(as) 0-5 años afectados; de un universo de 52 mil 545 el representa 23.2 % de desnutrición crónica en el Perú de los cuales el 35.4 % de la desnutrición crónica se presenta en el Cusco. (2)

En el Perú, hubo una lenta reducción de la prevalencia de la desnutrición infantil crónica hasta 1995, para dar pasó a un estancamiento por más de diez años, y finalmente, presentar una disminución más pronunciada en el periodo 2007-2011. En efecto en este último periodo se ha observado un descenso en 7,4 puntos porcentuales: ha pasado de 22,6 a 15,2 por ciento (3).

Es decir, por cada cien niñas y niños, siete de ellos dejaron la condición de desnutrición. A pesar del descenso, habría 449,663 niños con desnutrición crónica, si se considera que, a 2010, el Instituto Nacional de Estadística e Informática - INEI

proyectaba que habría 2'958.307 niños menores de cinco años. Por lo tanto, a pesar de los últimos progresos, la desnutrición infantil crónica continúa siendo un problema nacional. (4)

La desnutrición infantil crónica se debe al déficit calórico proteico, pero existen otras patologías en las que hay déficit de otro tipo de nutrientes. El déficit en la dieta de micronutrientes (hierro, vitamina a, vitamina b, zinc, cobre, selenio, manganeso, cromo, molibdeno y yodo) constituye una forma "escondida" de desnutrición y representa un grave problema para la salud pública. (5)

Los oligoelementos nutricionales incluyen zinc, cobre, selenio, manganeso, cromo, molibdeno y yodo. Seis de ellos han sido involucrados en deficiencias nutricionales. La falta de depósitos al nacer, la variabilidad de la ingesta y el crecimiento postnatal muy rápido ponen a los pretérminos en una situación de mayor riesgo de deficiencia. (6,7)

El zinc tiene relación inversa con el cobre en el cuerpo, esto significa que cuando el zinc va para abajo, el cobre va para arriba y viceversa. El sistema inmune depende del zinc en casi cada aspecto, ya que este lo refuerza y hace que las heridas se curen más rápidamente. Es integral para el crecimiento y al mantenimiento de los tejidos del cuerpo, desempeña un papel principal en el desarrollo de fetos y el crecimiento de niños. (8)

La deficiencia de Zn tiene efecto en el metabolismo de ácidos nucleicos, influenciando así el metabolismo de aminoácidos y proteínas; Clínicamente se puede observar que el déficit de este elemento traza produce alteraciones derivadas de la síntesis proteica como alteraciones del crecimiento, inmunidad celular, fertilidad, crecimiento del pelo, cicatrización de heridas, y niveles plasmáticos de proteínas. Por tanto podría tener consecuencias adversas severas sobre el crecimiento de los niños, lesiones cutáneas y retardo en la cicatrización de heridas, así como de alteraciones de la función inmunitaria, sobre todo en algunos países en vías de desarrollo. (9) (10).

En animales de experimentación y en humanos con acrodermatitis se ha observado que esta deficiencia es teratógena, estas observaciones sugieren que la deficiencia de zinc afecta la expresión génica. Por ello, se incluyó a la deficiencia de Zn como problema de importancia a nivel de Salud Pública y al Zn entre los micronutrientes cuyo estudio debe ser considerado de interés prioritario. (11)

El cobre (Cu) participa como cofactor enzimático o como componente alostérico de varias enzimas, citocromo oxidasa, superoxidismutasa, dopamina beta hidroxilasa, monoanimo oxidasa y lisil oxidasa. Otros roles en los que se involucra al Cu y de los

que se conoce poco son: la angiogénesis, función del sistema inmune y mielinización, funciones éstas bien importantes en las etapas de crecimiento. El Cu, además, actúa como pro-oxidante de manera similar al hierro ya que la forma Cu^{+2} actúa sobre los radicales superóxidos y cataliza la formación del radical hidroxilo a través de la reacción de Fenton (12).

Durante el último trimestre del embarazo se deposita cerca del 80% de los micronutrientes como calcio, fósforo, zinc, cobre y magnesio a las reservas que tiene un recién nacido a término. Zinc; las necesidades del recién nacidos pre termino (RNPT) de zinc son mayores que las del niño a término, entre otras por, inmadurez del aparato gastrointestinal, menor depósito de zinc en el hígado y disminución de su biodisponibilidad por otros constituyentes de las fórmulas para prematuros. (13)

Anualmente ingresan de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCINs) del Hospital Regional del Cusco un gran número de recién nacidos que han padecido morbilidades de variada severidad, muchas de ellas de origen multifactorial, durante el período perinatal y neonatal. Esta población constituye un grupo de riesgo biológico y ambiental que requiere vigilancia programada , pues presenta una mayor prevalencia de problemas de salud; retrasos en el crecimiento y el neurodesarrollo, enfermedad motora de origen cerebral, déficits neurosensoriales, infecciones respiratorias agudas bajas, entre otros.

Donde una excelente alternativa en caso de no contar con nutrición enteral, es la nutrición parenteral, al cual se pretende complementarla con oligoelementos de suma importancia para el soporte nutricional pediátrico pero en la actualidad no existen tablas estandarizadas sobre los niveles de oligoelementos; principalmente zinc y cobre en la población de neonatos nacidos en la ciudad del Cusco lo cual resulta una limitante cuando se desea implementar terapia nutricional en este grupo de pacientes.(14)

Surge un inconveniente cuando se quiere incorporar oligoelementos a la formulación nutricional; no existe valores referenciales de oligoelementos principalmente zinc y cobre en el Hospital Regional del Cusco y los factores asociados a los niveles de los mismos no han sido ampliamente evaluados hechos que motivan la realización del presente trabajo de investigación. También en el campo farmacéutico nos permitirá elaborar un plan de nutrición clínica para el área de pediatría que permita resolver problemas de deficiencia de estos oligoelementos principalmente en pacientes que se encuentran en estado crítico.

1.2 . FORMULACION DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son los factores nutricionales asociados a los niveles de zinc y el cobre en madres sanas y madres con complicaciones menores y sus recién nacidos del Hospital Regional del Cusco periodo 2013?

1.3 OBJETIVOS:

1.3.1. OBJETIVO GENERAL.

- Determinar los factores nutricionales asociados a los niveles de zinc y el cobre en madres sanas y madres con complicaciones menores y sus respectivos recién nacidos atendidos en el HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO 2013.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Identificar las características clínico epidemiológicas y sociodemográficas de las madres y sus recién nacidos atendidos en el Hospital Regional Del Cusco durante los meses diciembre 2013 y abril 2014.
2. Determinar el consumo semanal de cobre y zinc de madres sanas y de madres con complicaciones menores.
3. Determinar el consumo de sulfato ferroso y suplemento nutricionales de madres sanas y de madres con complicaciones menores.
4. Determinar el índice masa corporal de madres sanas y de madres con complicaciones menores.
5. Determinar el índice ponderado neonatal de los neonatos de madres sanas y madres con complicaciones menores.
6. Evaluar los factores nutricionales de madres sanas y madres con complicaciones menores que influyen en los niveles de zinc y cobre del recién nacido.
7. Evaluar estado nutricional de los recién nacidos de madres sanas y de madres con complicaciones menores.
8. Determinar los niveles de cobre en madres sanas y madres con complicaciones menores y sus respectivos recién nacidos.
9. Determinar los niveles de zinc en madres sanas y madres con complicaciones menores y sus respectivos recién nacidos.
10. Comparar los niveles de zinc y el cobre en madres sanas y madres con complicaciones menores y sus respectivos recién nacidos.
11. Proponer un proyecto de implementación del área de nutrición parenteral para área de pediatría C del Hospital Regional del Cusco.

1.4. JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION.

1.4.1. CONOCIMIENTO.- No se cuenta con valores referenciales de zinc y cobre, esenciales en la nutrición humana son de gran interés en la investigación dentro del campo de las Ciencias Médicas y Nutricionales; la preñez y el período neonatal son unos de los más críticos, en donde se puede afectar seriamente el crecimiento y desarrollo prenatal en nuestro medio. Por tanto se inicia la investigación de los valores referenciales de zinc y cobre en nuestra Región del Cusco en un grupo de mujeres embarazadas sanas y madres que tuvieron complicaciones menores. Los factores nutricionales que influyen en los niveles de zinc y cobre no han sido ampliamente estudiados en nuestra región.

1.4.2. PRIORIDAD.- La carencia de micronutrientes como desnutrición es un problema muy álgido en el Perú y otros países subdesarrollados. No existen estudios similares en nuestro medio que permitan conocer las deficiencias de zinc y cobre para poder realizar un plan de nutrición clínica para los recién nacidos en nuestra región. Sí se presentaran concentraciones anormales de Cu y Zn; sería necesario que a través de la determinación de ellos, en las matrices biológicas: sangre y meconio como parámetro predictivo el peso y la talla del recién nacido, siendo a nivel clínico un indicador de salud perinatal.

1.4.3. APLICABILIDAD.- Los resultados obtenidos del presente estudio permitirán implementar un protocolo de nutrición clínica para recién nacidos que sufren de deficiencias de micronutrientes zinc y cobre a ser aplicada en el área de farmacia hospitalaria pediátrica del Hospital Regional del Cusco; puesto que este hospital, establecimiento de salud pública con mejor atención de mujeres embarazadas y partos y viene a ser un hospital nivel 3 y el hospital referencial de la ciudad del Cusco. Además se podría considerar como una alternativa de diagnóstico temprano con el fin de evitar y mejorar alguna alteración.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1 ANTECEDENTES

2.1.1 VISION HISTORICA

El cobre es esencial para la vida de plantas y animales. Diversos estudios realizados en animales y humanos han mostrado que el cobre está involucrado en la función de numerosas enzimas. La potencial esencialidad de este elemento fue reconocida tan sólo en 1928. La anemia se corrigió cuando se agregaron cenizas de origen animal o vegetal que contenían cobre, a la dieta. (80) Es el tercer elemento de transición más abundante en el organismo humano siendo aislado como constituyente del mismo en el año 1965. El uso medicinal del Cu se remonta a la época de Hipócrates, año 400 antes de Cristo. En este sentido, es sobradamente conocido que el crecimiento bacteriano es inhibido en superficies de Cu, por ello, ha sido una práctica habitual en los hospitales la instalación en las puertas de perillas y paneles a los que empujar, con aleación de Cu, como medida de prevención en la transmisión de enfermedades infecciosas. (81)

En la actualidad entre los aceptados generalmente como elementos traza esenciales tenemos el cinc (Zn), el cobre (Cu) y el hierro (Fe) y en los últimos años se ha producido una verdadera explosión sobre el conocimiento básico de sus funciones y sus alteraciones en animales y en humanos. (82)

Estudios realizados en los años 60 del siglo pasado en niños desnutridos del Perú y en los años 70 en Chile, demostraron la existencia de anemia refractaria a la terapia con hierro, neutropenia y anomalías en la médula ósea, que se recuperaba después de una suplementación con cobre.(80) El cobre es necesario para el desarrollo y el mantenimiento de la integridad cardiovascular y ósea, la estructura y función del sistema nervioso central, el desarrollo y la función del cerebro, la función eritropoyética, el crecimiento corporal, los mecanismos de defensa del huésped, la maduración de las células sanguíneas blancas y rojas, el transporte del hierro, el metabolismo del colesterol y de la glucosa, la contractilidad miocárdica. (83)

Aunque la importancia del zinc para el crecimiento de las ratas fue señalada desde 1934, la primera relación con un síndrome de deficiencia en el hombre se hace a principios de la década de 1960, en recién nacidos de Irán y Egipto (84).El cinc está íntimamente relacionado con los procesos fundamentales del crecimiento y

diferenciación celular. Debido a su participación en estos procesos, el organismo en crecimiento es especialmente vulnerable a los efectos adversos determinados por su ingreso inadecuado. De una manera similar, las células con una alta tasa de recambio metabólico, especialmente las de los sistemas inmune y gastrointestinal, son muy vulnerables a la carencia de cinc (85). Además, el Zn participa en los mecanismos de defensa corporales y tiene marcados efectos sobre la función inmune y la de los neutrófilos (86).

2.1.2 ANTECEDENTES INTERNACIONALES.-

- **Dr. Krause H. S, Dr. Rivas B. A, Dr. Olavarría U F, Perdiguero N. G, Leal A. N; Chile; “Concentración de cobre en el suero de recién nacidos”. Revista Chilena de Pediatría, 1982 Marzo y Julio. Vol. 54 N° 2; Instituto de Pediatría, Fac. Medicina, Universidad Austral de Chile. Bioquímica, Fac. Ciencias Agrarias, Universidad Austral de Chile. Matrona, Hospital Base de Valdivia. Enfermería, Hospital Base de Valdivia.**

Objetivos: Determinar cobre sérico en recién nacidos y sus respectivas madres. **Método:** Se determinaron valores de cobre sérico en 99 recién nacidos y sus respectivas madres. **Resultados:** Analizados los resultados según edad gestacional, los recién nacidos de 38 o más semanas, presentaron cupremias de 53.7 ± 5.8 Mg/dl. ($X \pm D.S.$); los de 34 a 37 semanas, 41.7 ± 4.1 /ug/dl. Y los de 27 a 33 semanas, 33.8 ± 1.7 /ug/dl. El valor obtenido en los RNT difiere significativamente ($p < 0.01$) del obtenido en los prematuros. **Conclusión:** Hubo correlación directa ($r=0.707$) entre la cupremia y la edad gestacional de los recién nacidos, influyendo además la talla y el peso. No se presentaron diferencias significativas en las cupremias según sexo ni tampoco entre recién nacidos de diferentes pesos para una misma edad gestacional. Tampoco existió correlación entre las cupremias maternas y del recién nacido. Los RN pre Terminado tendrían niveles de cobre sérico más bajos y estarían expuestos a presentar hipocupremias en su desarrollo.

- **Dirtí ES, Puig L, Rodríguez M, Golding I, fernandez R, Itriago A, Ranaudo A, Carrion N. Venezuela; “Zinc y cobre en embarazadas venezolanas y sus recién nacidos”.1992. Vol. 5; Anales Venezolanos de Nutrición.**

Objetivos: Determinar zinc y cobre en plasma y los parámetros maternos y del neonato. **Método:** En 91 gestantes de un Hospital de Caracas y sus recién

nacidos en el momento del parto se les tomó sangre venosa y del cordón umbilical respectivamente. El zinc (Zn) y cobre (Cu) en plasma se obtuvo por espectrofotometría de absorción atómica y los parámetros maternos y del neonato se correlacionaron. **Resultados:** El Zn materno fue: parto. 93,12 ug/dL \pm 22,41 ug/dL y puerperio: 93,24 ug/dL \pm 16,13 ug/dL. Cu materno parto: 304,59 ug/dL \pm 66,25 ug/dL y puerperio: 290,06 ug/dL \pm 47,16 (ug/dL. Zn en cordón 131,07 ug/dL \pm 8,00 ug/dL y el puerperio fue más bajo: Cu en el puerperio 82,88 ug/dL \pm 22,20 Ug/dL y en el puerperio aumentó a 108,27 ug/dL. Dieciséis RN presentaron Cu bajo (<70 ug/dL). **Conclusión:** La correlación fue negativa entre Zn materno y semanas de gestación (primer cuartil) y entre concentración de Cu (primer cuartil) en sangre del cordón, peso y talla de los neonatos.

- **J. González de Dios, M. Moya Benavente, E. Cortés Castell, España; “Cuantificación de la excreción fecal de elementos traza en recién nacidos como expresión de la secreción intestinal fetal”, REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA. 1996. VOL. 45 Nº 3.**

Objetivos: Conocer la concentración de los elementos traza en materiales biológicos (suero, meconio y heces) de recién nacidos (RN) pre término y término durante distintos días del período neonatal. **Métodos.** Determinación de las concentraciones de Al, Ca, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb y Zn en heces y suero de 12 recién nacidos pre término y 38 a término, mediante espectroscopía de emisión con plasma de argón inducido (ICP). Las muestras de heces se recogieron en el 1º (meconio), 10º y 20º días de vida, y el suero durante la visita a los 10 días de vida. **Resultados:** En suero, los RN término presentaron mayor valor ($p < 0,05$) de los elementos traza potencialmente tóxicos (Al y Pb) que los RN pre término. En meconio, los RN pre término presentaron mayor excreción de Cu ($p < 0,001$) y Fe ($p < 0,01$) que los término. En las heces del 10º y 20º días los RN término presentaron mayor excreción de Fe ($p < 0,05$) que los pre término. La excreción fecal de todos los oligoelementos aumentó durante los días de estudio, a excepción del Mn que disminuyó. **Conclusión:** El contenido mineral del meconio y heces en el recién nacido ha sido descrito infrecuentemente, siendo el ICP un método de cuantificación de elementos traza en estas muestras biológicas durante el período neonatal.

- **Pathak P, Kapil U, Kapoor SK, Saxena R, Kumar A, Gupta N, Dwivedi SN, Singh R, Singh P; India; "El predominio de deficiencias múltiples del micronutrientes en medio de mujeres encintas en un área rural de Haryana"; India; 2001. Department of Human Nutrition, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi 110-029, India.**

Objetivo: Se realizó el presente estudio para evaluar la prevalencia de múltiples deficiencias de micronutrientes entre mujeres embarazadas en una zona rural. **Método:** Un estudio transversal basado en la comunidad se llevó a cabo en seis aldeas de la zona rural del distrito de Faridabad en el estado de Haryana, India en noviembre de 2000 y octubre de 2001. Embarazadas de 18 años o más, con la duración del embarazo de más de 28 semanas se inscribieron. Se recogieron datos sobre la situación socioeconómica y otros parámetros demográficos. Los niveles séricos de zinc, cobre y magnesio se estimaron mediante la utilización de la espectrofotometría de absorción atómica (AAS) **resultados:** Cerca de 73.5, 2.7, 43.6, 73.4 y 6.4 por ciento de mujeres embarazadas eran deficientes en zinc, cobre, magnesio, hierro y yodo, respectivamente. La prevalencia más alta concurrente de dos, tres, cuatro y cinco deficiencia de micronutrientes era de zinc y hierro (54,9%); zinc, magnesio y hierro (25,6%); zinc, magnesio, hierro y ácido fólico (9,3%) y zinc, de magnesio, hierro, ácido fólico y yodo (0,8%), respectivamente. Datos sobre la ingesta dietética reveló una ingesta inadecuada de nutrientes. Más de 19% de las mujeres embarazadas consume menos del 50% de las calorías recomendadas. El análisis de regresión logística univariado y multivariado reveló que la baja ingesta de nutrientes, baja frecuencia de consumo de grupos de alimentos ricos en micronutrientes y el aumento de los ciclos reproductivos con intervalos entre cortos fueron factores importantes que conducen a la carencia de micronutrientes. **Conclusión:** Se observó una alta prevalencia de deficiencia de micronutrientes entre las mujeres embarazadas de la zona, posiblemente debido a la escasa ingesta de alimentos y la baja frecuencia de consumo de grupos de alimentos ricos en micronutrientes. La prevalencia concurrente de dos, tres, cuatro y cinco deficiencias de micronutrientes eran comunes.

- **Díaz-Gómez NM, Doménech E, F Barroso, Castells S, Cortabarría C, Jiménez A; España; "El efecto de la suplementación con zinc sobre el crecimiento lineal, la composición corporal y los factores de crecimiento en recién nacidos prematuros"; De mayo de 2003. 111 (5 Pt 1):1002-9. Fuente: Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España.**

Objetivos: evaluar el efecto de la suplementación con zinc sobre el crecimiento lineal, la composición corporal y los factores de crecimiento en los bebés prematuros. **Método:** Treinta y seis recién nacidos prematuros (edad gestacional: 32,0 + / - 2,1 semanas, peso al nacer: 1704 + / - 364 g) participaron en un estudio longitudinal doble ciego, ensayo clínico aleatorizado. Ellos fueron asignados aleatoriamente con un grupo de fórmula estándar suplementada con zinc (contenido final 10 mg / L) y una pequeña cantidad de cobre (0,6 mg / L), o para el grupo alimentado con placebo con la misma fórmula sin suplementación (contenido final de zinc: 5 mg / L y cobre: 0,4 mg / L). **Resultados:** El grupo S tenía significativamente más altos niveles de zinc en el suero y los eritrocitos y menores niveles séricos de cobre con respecto al grupo placebo. Se encontró que el grupo S tuvo un mayor crecimiento lineal (línea de base a partir de los 3 meses de edad. **Conclusión:** Los suplementos de zinc tienen un efecto positivo sobre el crecimiento lineal en los niños prematuros.

- **Raimundo E. Cordero M., Ramón BI, Chacón R, Hevia P; Venezuela; “Zinc y cobre plasmático. su relación con el estado nutricional en niños menores de siete años”; Revista de la Facultad de Medicina, 2010. Volumen 33 - Número 1, 2010 (22-28).-**

Objetivos: determinar zinc y cobre plasmático en niños y relacionar con el estado nutricional. **Método:** 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 zinc 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. **Resultados:** Los niveles promedios de zinc 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 zinc y cobre respectivamente, los más afectados fueron los niños de cuatro años de edad en el caso del zinc. Se observó asociación significativa del zinc plasmático con los indicadores peso para la edad y peso para la talla. **Conclusión:** Estudio ha demostrado que el zinc y el cobre están asociados con el crecimiento y desarrollo; 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.

- **Lagos s. R, Ossa g. X, Bustos m. L, bioestadísticos, Orellana C. J; Chile; “índices antropométricos para la evaluación de la embarazada y el recién nacido: cálculo mediante tablas bidimensionales”; 2011. Maternidad del hospital regional de temuco. Capacitación investigación y gestión para la salud basada en evidencia (ciges), facultad de medicina, universidad de la frontera. Departamento de salud pública, facultad de medicina, universidad de la frontera, temuco, chile; rev chil obstet ginecol 2011; 76(1): 26 – 31.**

Objetivos: Construir tablas bidimensionales que en la clínica práctica faciliten la obtención de estos índices. **Método:** Los índices antropométricos que relacionan el peso y la talla, fueron calculados mediante sus fórmulas respectivas: peso dividido por talla al cuadrado o al cubo según se trate de índice de masa corporal o índice ponderal neonatal. Para la categorización posterior del estado nutricional tanto materno como neonatal, los índices obtenidos han de ser valorados con gráficas en función de la edad gestacional. Recomendamos para ello los estándares de referencia nacional. **Resultados:** Se conformaron dos tablas bidimensionales para el cálculo de índices, las cuales fueron acotadas de acuerdo a valores antropométricos promedios de nuestra población. **Conclusión:** Estas tablas facilitarán al clínico la obtención de índices antropométricos y el diagnóstico de la condición nutricional de la embarazada y recién nacido.

2.1.3 ANTECEDENTES NACIONALES

Se revisó herramientas electrónicas: www.sciencedirect.com y www.scopus.com

No se han encontrado trabajos similares.

2.1.4 ANTECEDENTES LOCALES

Se revisó herramientas electrónicas: www.sciencedirect.com y www.scopus.com

Se indago sobre trabajos similares en las bibliotecas especializada de las carreras profesionales de medicina humana, enfermería, biología y química de la universidad nacional san Antonio Abad del Cusco.

Se indago sobre trabajos similares en la biblioteca de la carrera profesional de obstetricia de la universidad Andina del Cusco.

No se han encontrado trabajos similares.

2.1.5 ESTADO DE LA CUESTION.

Haciendo revisión sistemática de los ensayos aleatorios de suplementos durante el embarazo y para evaluar el papel del zinc y cobre y otros micronutrientes en relación con el embarazo, el parto y el nacimiento, así como a la salud y bienestar de la madre y el niño; desde un estudio transversal que se llevó a cabo en seis aldeas de la zona rural del distrito de Faridabad en el estado de Haryana, India en noviembre de 2000 y octubre de 2001. Obtuvo que el 73.5% y 2.7% de las mujeres embarazadas deficientes en zinc, cobre respectivamente y datos sobre la ingesta dietética reveló una ingesta inadecuada de nutrientes donde más de 19% de mujeres embarazadas consumían menos del 50% de las calorías recomendadas. Demostrando la alta prevalencia de deficiencia de micronutrientes en mujeres embarazadas de la zona, posiblemente debido a la escasa ingesta de alimentos y la baja frecuencia de consumo de grupos de alimentos ricos en micronutrientes. (87); Y otra publicación donde indican lo plausible del efecto de la suplementación con zinc podría variar los diferentes grupos de población en función de su estado nutricional, con un efecto probable que sea más evidente en las mujeres del mundo en desarrollo. (88). En la actualidad, el UNICEF ya está promoviendo el uso prenatal de suplementos con micronutrientes múltiples, incluyendo zinc, a todas las mujeres embarazadas en los países en desarrollo (89). Sin embargo no existen reportes locales de la determinación de niveles normales y factores nutricionales asociados a sus deficiencias de la que sólo se sabe por aproximación de estudios hechos en el exterior de dichos valores, por lo que es muy importante profundizar sobre dicho tema. Y el cual es posible determinar dichos valores referenciales.

2.2 BASES TEORICO CIENTIFICAS.

2.2.1 CONCEPTOS GENERALES DE NUTRICIÓN PEDIÁTRICA Y REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES.

La nutrición está integrada por un complejo sistema en el que interaccionan el *ambiente* (que influye en la selección de alimentos, frecuencia de consumo, tipo de gastronomía, tamaño de las raciones, horarios, etc.), el *agente* (agua, energía y nutrientes) y el *huésped* (es decir, el niño con sus características fisiológicas). Si en el adulto la nutrición tiene por objeto el mantenimiento de las funciones vitales y la producción de energía en su sentido más amplio, en el niño adquiere una dimensión mayor, al ser el factor determinante del crecimiento e influir de forma importante en el desarrollo (maduración funcional). (15)

Cualquier análisis o intervención nutricional debe tener en cuenta todos los factores que influyen en la nutrición. Por ello es importante repasar someramente cómo se encuentran en la actualidad, y cuáles han sido los cambios más recientes que explican que, en dos o tres décadas los pediatras hayamos pasado de preocuparnos especialmente del tratamiento y prevención de la malnutrición y las enfermedades carenciales a que el sobrepeso y la obesidad se hayan convertido en el problema nutricional más prevalente. (20)

- 1) **Factores ambientales.** Los factores ambientales están influidos por la oferta de alimentos y su publicidad, los hábitos familiares, escolares y sociales, la cultura gastronómica, los estilos de vida, la economía y, actualmente en menor proporción, por la religión o el clima. (15)

Desde la revolución industrial la producción de alimentos dejó de ser un factor limitante en la alimentación de la humanidad, pero los últimos años los cambios sucedidos con la globalización de la industria y el mercado agroalimentarios han sido espectaculares. (16)

En la actualidad la oferta de alimentos es ilimitada, sin temporalidad, de cualquier procedencia geográfica y apoyada en una importante propaganda que incita a su consumo, especialmente en la población infantil, más vulnerable a la presión del *marketing*. Junto a ello los cambios en la estructura familiar, la incorporación de la mujer al mercado laboral y la urbanización de la sociedad propician el consumo de alimentos modificados (congelados, liofilizados, cocinados o precocinados, suplementados o con eliminación de algún componente, etc.). (17)

La globalización actual también afecta a los estilos de vida en los que predomina el sedentario, favorecido por la mecanización del trabajo, la facilidad del transporte, la dificultad de los juegos al aire libre y el ocio sedentario ligado a la televisión y a las nuevas tecnologías de la información. La actividad física, tanto espontánea como programada, ha disminuido hasta límites mínimos en la mayoría de los niños. (20)

- 2) **El agente.** El agente de la nutrición son los nutrientes contenidos en los alimentos. Hace ya décadas que se precisaron las recomendaciones en macro y micronutrientes, siendo la experiencia de la nutrición parenteral la que determinó finalmente el número, las interrelaciones y las necesidades de cada uno de ellos. Sin embargo, en los últimos años se han descubierto componentes de los alimentos que, independientemente de su valor nutricional, intervienen en la mejoría de las funciones fisiológicas o previenen enfermedades. (15) Los polifenoles del vino tinto fueron los primeros identificados, y a partir de ellos se han ido incorporando una larga lista: licopeno (contenido en el tomate y frutos rojos), isoflavonas y fitoesteroles (soja), compuestos organofosforados (ajo, cebolla), β -glucanos (avena), índoles, isocianatos (coles, brócoli), carotenoides (zanahoria), ácidos grasos gamma-3 (pescados) etc. Muchos de estos nuevos nutrientes se han identificado en la leche de mujer, siendo los prebióticos y los probióticos los más conocidos por los pediatras. (19)

En la actualidad la preocupación de la población en los países industrializados ha ido cambiando de la búsqueda de alimentos suficientes y seguros a la de alimentos saludables y, más recientemente, de los funcionales. Estos últimos se definen como alimentos naturales o modificados que contienen ingredientes alimenticios que, con independencia de su valor nutricional, aportan efectos beneficiosos en las funciones fisiológicas (entre las que se encuentran el crecimiento y desarrollo), o para la prevención de enfermedades.(17) Un aspecto importante es que se consuman dentro de la dieta habitual (no en forma farmacológica). Hacer la compra de alimentos en la actualidad supone tener un bagaje desconocimientos que el pediatra debe conocer para orientar a las familias y a los propios niños, cada vez más autosuficientes en sus elecciones alimentarias.(16)

- 3) **El huésped.** Los pediatras conocemos suficientemente las características del crecimiento y desarrollo del niño, factores condicionantes de sus peculiares necesidades alimenticias, por lo que no abundaremos en ellas. Simplemente señalar que, en la importante preocupación por la alimentación del niño en la

sociedad actual, son muchos los profesionales implicados, pero debería ser el pediatra la persona clave en el diseño de estrategias que favorezcan esta nutrición óptima, cosa que no sucede en la actualidad. (15)

2.2.1.1 EL EQUILIBRIO NUTRICIONAL

Aunque básicamente se define el equilibrio nutricional como un balance entre la ingesta y el gasto, la nutrición es un proceso mucho más complejo en el que, además, influyen elementos que modifican ambos componentes, como la genética, y otros factores aún no suficientemente aclarados (Fig. 2.1). De otra forma no se entendería la dificultad que presentan la mayoría de las personas obesas en mantener un peso adecuado, a pesar de múltiples intentos. Es verdad que los cambios producidos en los últimos años en el estilo de vida (con disminución de la actividad física e incremento de las actividades de ocio sedentario) y en los hábitos dietéticos (abandono de la dieta mediterránea, globalización del mercado de alimentos con oferta casi ilimitada de los mismos, permisividad para comer y beber a cualquier hora, incremento del tamaño de las raciones, etc.) justifican la rápidamente creciente epidemia del sobrepeso y la obesidad. Sin embargo, también es cierto que las estrategias desarrolladas para combatirla no parecen haber tenido el éxito esperado. Todos los hechos apuntan hacia la importancia de la prevención en la infancia, puesto que en el momento actual se conocen aspectos importantes de la fisiopatología del tejido adiposo que pueden explicar estas dificultades. (19)

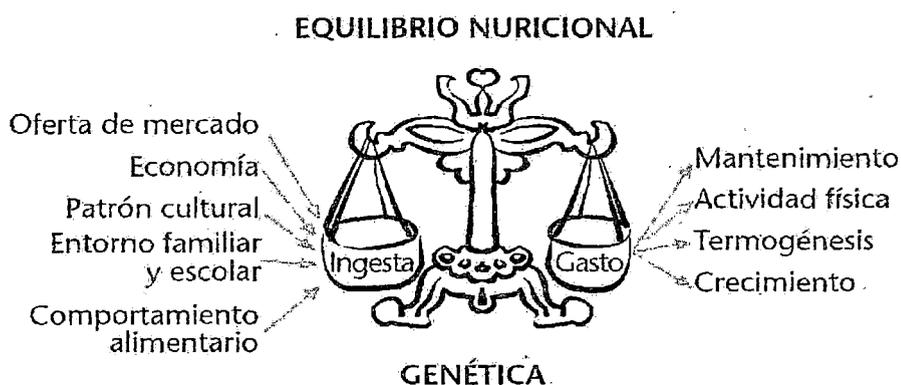


Fig.2.1 Equilibrio nutricional y factores que influyen en el mismo. Fuente (30)

Ante un desequilibrio nutricional el organismo reacciona inicialmente con un proceso adaptativo, que debe ser reconocido en orden a establecer un diagnóstico precoz, tanto de la *sub* como de la *sobre nutrición*. Así, la primera manifestación de un defecto

de energía son los cambios funcionales que limitan el gasto energético (bradicardia, hipotermia, disminución de la actividad física) y, posteriormente el consumo de la masa grasa. Por el contrario, un excesivo aporte energético se compensa inicialmente con adaptaciones metabólicas y solamente el mantenimiento en el tiempo, la cronicidad del desequilibrio, provocará aumento de la masa grasa y finalmente incremento del peso corporal. De idéntica forma existe una adaptación en los desequilibrios de los micronutrientes, con una tendencia al ahorro (disminución de la eliminación y de las reservas) en las subnutrición, o a las pérdidas (aumento de la excreción renal, por ejemplo, y cambios en la composición corporal) en la sobre nutrición, antes de evidenciar patología. (20)

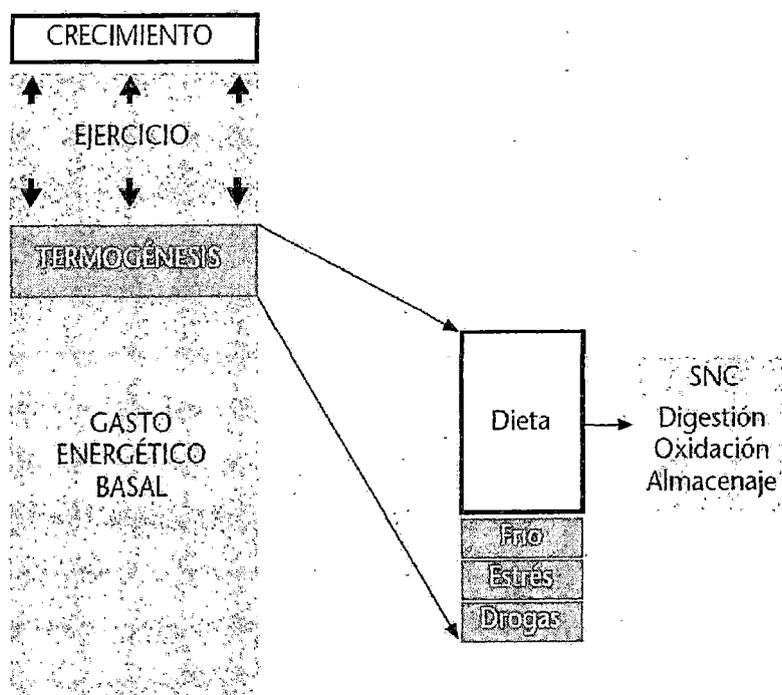


Figura 2.2 Componentes y distribución del gasto energético. Fuente (30)

La otra parte de la balanza es el gasto que el organismo realiza de esa energía y nutrientes, y que es distinta en función de la edad, sexo, ritmo de crecimiento, composición corporal, actividad física, estado de salud o enfermedad y otros factores no bien determinados. Concretándonos al gasto energético podemos establecer los distintos componentes tal como se representa en la figura 2.2. (15)

2.2.1.2 REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

En 1975 la OMS define las **necesidades mínimas** como la cantidad de energía y nutrientes necesarias para mantener un estado de salud óptima. Obviamente esta definición era sumamente imprecisa, por lo que diez años más tarde la misma Organización aconseja utilizar el término requerimiento nutricional, definiéndola como la cantidad de energía/nutrientes necesarios para mantener no solo la salud, sino también el crecimiento y un grado apropiado de actividad física. A los estudios epidemiológicos, en los que se basaban habitualmente estas recomendaciones, se suman otros con base científica (experimentación animal y humana, método factorial, balances nutricionales, datos procedentes de la clínica.

TABLA 2.1 RECOMENDACIONES DE INGESTA DE ENERGÍA Y PROTEÍNAS PARA LA POBLACIÓN INFANTOJUVENIL

Categoría	Edad	Energía		Proteínas	
		kcal/día	kcal/kg/día	g/día	g/kg/día
Niños/Niñas	0-6 meses	650	108	14	2.3
	6 m-1 año	950	105	20	1.6

Fuente: *Academia Americana de Medicina. Food and Nutrition Board*, 2002.

Y especialmente evidencias aportadas por la nutrición parenteral), sobre los que no vamos a incidir. Ello permitió aproximarse cada vez más al cálculo real de dichas recomendaciones. La OMS toma como referencia las publicaciones del Comité de Nutrición de la Academia Americana de Medicina (*Food and Nutrition Board*) y son las que se siguen de forma habitual, especialmente desde que en 1989 publican, con el nombre de ingestas recomendadas (**RDA**). (18)

2.2.2 APORTES NUTRICIONALES EN LA MUJER EMBARAZADA

En muy pocas situaciones biológicas se podría afirmar que el aporte y el metabolismo de los componentes de los nutrientes tienen mayor importancia que en la alimentación de las madres durante el embarazo. El rápido crecimiento de los fetos, que llega a doblar su peso en tan solo seis semanas en el útero, depende del aporte de grandes cantidades de nutrientes por kilogramo de peso a través de la placenta. La capacidad para utilizar con eficacia los aportes recibidos y, sobretodo, para obviar las deficiencias que se pudieran producir, están muy limitadas en el feto debido a los escasos

depósitos endógenos de un número determinado de sustratos esenciales y, en muchos casos, también debido a la inmadurez de numerosas vías metabólicas.(21)

Evidencias que apoyan la influencia de la nutrición materna sobre la salud a largo plazo del feto; estudios a largo plazo realizados con gestantes que han recibido suplementos nutricionales han demostrado que la prolongación de los suplementos más allá del final de la primera gestación conduce en una segunda gestación a fetos que tienen con menos frecuencia bajo peso al nacimiento y son, por lo general, más grandes que si el suplemento se ha dejado de administrar al finalizar el primer embarazo. Los estudios realizados en mujeres que padecieron hambruna durante la Segunda Guerra Mundial comprobaron que, si la mujer había padecido subnutrición durante el periodo periconcepcional, se producía una mayor incidencia de defectos del tubo neural, incidencia de esquizofrenia, personalidad esquizoide y antisocial, etc. Los hijos de mujeres que experimentaron hambruna durante el primer trimestre de embarazo, tenían más posibilidades de ser obesos que aquellos procedentes de madres que habían padecido hambre en el tercer trimestre. (26)

Estudios epidemiológicos han podido vincular la influencia del aporte intraútero de nutrientes con la prevalencia de obesidad, desarrollo de diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria o hipercolesterolemia. Se ha podido constatar que el grado de mortalidad por enfermedad coronaria y otras enfermedades cardiovasculares en la edad adulta se correlacionaba positivamente con el peso al nacimiento y al año de vida. Estos hallazgos indican el potencial que puede tener la alimentación de la embarazada sobre la salud en la época adulta. (26)

Los requerimientos nutricionales del embarazo vienen determinados por las necesidades de incremento ponderal, tanto de la madre como del feto. De la ganancia ponderal que se produce durante un embarazo, aproximadamente el 40% corresponde al feto, placenta y líquido amniótico, mientras que el resto resulta de un incremento de los tejidos maternos, es decir, útero, glándulas mamarias, sangre, líquido intersticial y grasa corporal. La exposición a los nutrientes está influida por otros factores simultáneos que pueden afectar al curso de la gestación o a su resultado. Por ello, el estudio de la nutrición materna a menudo debe tener en consideración los efectos de los factores preexistentes y modificadores, tales como factores genéticos, paridad, tabaquismo, enfermedad, actividad, drogas, uso de medicamentos y las interacciones entre nutrientes. Las investigaciones más recientes demuestran que la interacción nutrición-gestación no es tan simple como se había pensado históricamente. No hay ningún indicador individual que informe acerca del efecto de la nutrición materna sobre

el resultado del embarazo, sino que hay múltiples efectos de distintos nutrientes y de otras exposiciones nutricionales. La nutrición de la madre durante la gestación no sólo es importante para poblaciones de países deprimidos con desnutrición y pobreza, lo es para todos y cada uno de los embarazos que acontecen en cualquier parte del mundo. (21,22)

2.2.2.1 GANANCIA DE PESO PRENATAL Y RETENCIÓN DE PESO POSTPARTO

En 1990, un grupo asesor científico reunido por *Institute of Medicine* de la *National Academy of Sciences* de EE.UU. publicó un informe sobre nutrición durante el embarazo. Por primera vez, las recomendaciones acerca de la ganancia de peso prenatal están basadas en el peso pregestacional y el resultado de recién nacidos con peso óptimo (3.500-4.500 g). (26)

Se recomienda en este informe que las mujeres con peso inferior a lo normal deberían alcanzar el peso superior del rango, y aquellas con sobrepeso, el peso inferior del rango. Una ganancia adecuada de peso prenatal se asocia con baja incidencia de neonatos de bajo peso, pequeños para la edad de gestación y prematuridad. (24)

Los pesos recomendados son superiores a los que se informaban en el pasado, como se muestra en la **tabla 2.2**.

TABLA 2.2 GANANCIA DE PESO RECOMENDADA DURANTE LA GESTACIÓN.		
Situación De Peso Antes Del Embarazo	Índice De Masa Corporal (Kg/M²)	Margen De Ganancia Ponderal Recomendado
Peso bajo	<19,8	12,7-18,2 kg
Peso normal	19,8-26,0	11,5-15,8 kg
Sobrepeso	> 26,0-29,0	6,8-15,8 kg
Obesidad	>29,0	Mínimo 6,5 kg
<i>Fuente : Institute of Medicine de la National Academy of Sciences de EE.UU 1990</i>		

2.2.2.2 COSTE CALÓRICO DEL EMBARAZO

Aspectos relacionados con el metabolismo también representan la otra parte más importante del coste energético. Las funciones responsables de este gasto energético serían el incremento del gasto cardíaco, del trabajo respiratorio, las demandas impuestas por el aumento de la masa celular en el útero, placenta, feto y mamas; igualmente la función renal está notablemente incrementada. (21)

TABLA 2.3 RECOMENDACIONES DIETÉTICAS (RECOMMENDED DIETARY ALLOWANCES) PARA MUJERES EMBARAZADAS.

Nutrientes (Unidades)	No Gestantes	Gestantes	Porcentaje De Incremento (%)
Proteínas (g)	44-45	60	20
Calcio (mg)	1.200*	1,200	50
Fósforo (mg)	800	1,200	50
Hierro (mg)	15	30	100
Magnesio (mg)	280	320	14
Yodo (Mg)	150	175	17
Zinc (mg)	12	15	25
Cobre(mg)	3	5	25
Selenio (pg)	55	65	18
Vitamina A (pg RE)	800	800	0
Vitamina D (pg)	10**	10	0
Vitamina E (mg y TE)	8	10	25
Vitamina K (pg)	55	55	0
Vitamina C (mg)	60	70	17
Tiamina (mg)	1.1	1/5	36
Riboflavina (mg)	1.3	1.6	23
Niacina (mg NE)	15	17	13
Folatos (Mg)	180	400	122
Vitamina B ₆ (mg)	1.6	2.2	38
Vitamina B12 (mg)	2.0	2.2	1.0

* Por encima de los 24 años de edad, las recomendaciones son de 800 mg (ausencia de crecimiento óseo). ** Por encima de 24 años, las recomendaciones son de 5 ug (no hay crecimiento óseo)

Fuentes: McGanity WJ, Dawson EB, Fogelman.

El consumo energético total de la gestación se divide, pues, en dos fracciones casi idénticas representadas por la acumulación de grasa y los cambios metabólicos. Sin embargo, la secuencia temporal con que predominan ambos procesos es distinta, ya que la síntesis de grasa domina el primer trimestre y el incremento de la actividad metabólica predomina en el segundo y tercer trimestres. (22)

Se recomiendan unos suplementos 150 kcal/día en el primer trimestre y de 350 kcal/día para el segundo y tercer trimestres. Las recomendaciones dietéticas

(*Recommended Dietary Allowances, RDA*) son de 300 kcal/día extra durante el segundo y tercer trimestre, pero no durante el primero, a no ser que la situación pregestacional haya sido de depleción. Como se demuestra en la **tabla 2.3**

Con estas recomendaciones una mujer gestante que esté situada entre el 90 y el 110% de su peso estándar debería incrementar unos 12 kg durante el embarazo, lo que supondría un ritmo de 400 g/semana durante el segundo y tercer trimestres.

Se debe incrementar el consumo de carbohidratos preferentemente durante el embarazo y la lactancia, porque el feto y las glándulas mamarias necesitan utilizar la glucosa. Si la mujer gestante es obesa, es decir, está situada por encima del 120% de su peso estándar debería incrementar unos 7 u 8 kg durante el embarazo, lo que supondría un ritmo de 300 g/semana.

Cuando el peso de la mujer gestante está por debajo del 90% de su peso estándar debería incrementar unos 14 ó 15 kg durante el embarazo, lo que supondría un ritmo de 500g/semana. (23,24)

2.2.2.2.1 PROTEÍNAS

Durante el transcurso del embarazo la madre sintetiza unos 950 g de proteínas para hacer frente al desarrollo del feto y la propia transformación de sus tejidos. El depósito proteico no se realiza de manera uniforme durante todo el embarazo. Se ha estimado que dividiendo el embarazo en cuatro periodos de diez semanas, la acreción proteica sería de 0,6, 1,8, 4,8 y 6,1 g/día respectivamente. Las recomendaciones a este respecto han sido muy variables. Algunos organismos han considerado las necesidades de suplementar de manera uniforme durante toda la gestación. Así, la FAO y la OMS indicaron en 1985 que deberían proporcionarse 6 g/día extras a la gestante durante todo el embarazo. Esta cantidad se expresó en forma de suplementos de proteína láctea o de huevo. (Tabla 2.3). (22, 23,24)

2.2.2.2.2 GRASAS

Aunque hay una tendencia demostrada en un grupo amplio de mujeres embarazadas a ingerir menor cantidad de grasas, no hay datos concluyentes a cerca de la salubridad de tal medida o de beneficios inmediatos para la gestante o el feto. Por otra parte, parece que las mujeres gestantes tienen elevados requerimientos de vitaminas liposolubles y de ácidos grasos poliinsaturados. Durante el embarazo, las concentraciones de lípidos plasmáticos y sus constituyentes, los ácidos grasos, se incrementan notablemente. Se han descrito incrementos de ácidos grasos esenciales

asociados a fosfolípidos durante el curso del embarazo de hasta el 40% y de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como el araquidónico y docosahexaenoico, del 23% y 52% respectivamente. Se ha propuesto que una suplementación de ácidos grasos de cadena larga puede ser beneficioso para el desarrollo fetal, dada la importancia de estos compuestos para el desarrollo del tejido neural y también porque pueden mejorar algunas condiciones obstétricas, especialmente la hipertensión inducida por el embarazo. Más aún, estudios realizados en la población de las islas Feroe, que consumen una dieta rica en pescado, sugieren que la ingesta de cantidades altas de ácidos grasos puede incrementar el promedio del peso al nacimiento de los recién nacidos al prolongar la gestación.

En los últimos años se ha aceptado que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCP) derivados de la dieta y depósitos grasos maternos ejercen un papel clave en el desarrollo y crecimiento del feto. Los ácidos docosahexaenoico (DHA) y araquidónico (AA) son los LCP predominantes en el organismo y sirven como componentes clave estructurales del cerebro. El DHA está presente en una concentración elevada en la retina. LCP, tales como AA, ácido linolénico y eicosapentanoico (EPA), sirven como precursores de una variedad de compuestos entre los que están las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. El estado de DHA y EPA de las mujeres durante el embarazo se ha asociado con una promoción adecuada del crecimiento fetal y desarrollo del cerebro neonatal y de la función visual. En la madre se asocian a un nivel más bajo de preeclampsia, disminución de la reactividad uterina y un retraso en el inicio de la dinámica del parto. (22, 23,24)

2.2.2.2.3 HIDRATOS DE CARBONO

La glucosa es la fuente más importante de energía para el feto, comprendiendo aproximadamente el 90% de ésta. Por lo tanto, el metabolismo de los hidratos de carbono en la madre durante la gestación es de una importancia enorme. Se sabe muy poco acerca de la influencia de los hábitos dietéticos, especialmente en la cantidad y composición de los azúcares y almidones durante el embarazo y su potencial implicación en el resultado de la gestación respecto a parámetros tales como macrosomía, hipoglucemia postnatal o tendencia a desarrollar una intolerancia a la glucosa en edades posteriores. (22)

2.2.2.2.4 VITAMINAS

TABLA 2.4 REQUERIMIENTO DE VITAMINAS PARA EL EMBARAZO			
VITAMINAS HIDROSOLUBLES			
VITAMINAS	REQUERIMIENTO	FUNCION	DEFICIENCIA
TIAMINA (VIT B1)	5 mg/día	<p>Coenzima necesaria para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • descarboxilación oxidativa de los ácidos cetónicos alfa y el piruvato. • La actividad de la transcetolasa del ciclo de la pentosa. 	Trastornos en el sistema nervioso y cardiovascular. Beri beri
FOLATO (VIT B9)	400 µg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Intervienen metabólicamente como coenzimas en el transporte de fragmentos de carbono; como en el metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos nucleicos; son esenciales para la síntesis de pirimidinas, purinas (ADN, ARN, aminoácidos y neurotransmisores). • Interviene en la modulación del metabolismo de la homocisteína. • Componente de enzimas necesarias para la maduración y formación de glóbulos rojos. 	Defectos del tubo neural se constituyen dentro de las primeras cuatro semanas de gestación
PIRIDOXIN A (VIT B6)	2,2 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Cofactor esencial de varias funciones del sistema nervioso central. • Síntesis de los neurotransmisores, la mielinización y la síntesis de los aminoácidos. 	La disminución del número de neuronas. Reducción del número de dendritas y densidad sináptica.
AC ASCORBI CO (VIT C)	70 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la actuación de las hidroxilasas responsables de la hidroxilación de la prolina y lisina para la formación y estabilización de la estructura en triple hélice del colágeno. • Las enzimas prolil y lisilhidroxilasas que catalizan estas reacciones requieren hierro en forma ferrosa, y el ácido ascórbico es el agente reductor más eficaz para mantener el hierro en estado ferroso. • También es muy importante para la captación del hierro circulante por parte de la ferritina y su 	Es rara

liberación subsiguiente al citosol.

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Vit A	800 pg/día	<ul style="list-style-type: none">• imprescindible para el crecimiento, diferenciación celular y el desarrollo normal del feto.	Ingesta excesiva malformaciones de las vías urinarias e incluso con defectos del cierre del tubo neural.
Vit D	10 µg/día	<ul style="list-style-type: none">• Absorción de calcio y fósforo• mineralización de los huesos• Mantener un equilibrio positivo de calcio y para permitir un adecuado depósito de calcio en el feto.	Ingesta excesiva de vitamina D puede causar hipercalcemia fetal que puede conducir a retraso en el crecimiento fetal; depósitos de calcio en el cerebro y otros órganos.
Vit E Tocoferol	10 mg	<ul style="list-style-type: none">• Antioxidantes en diversas reacciones	Retraso en el crecimiento intrauterino. Anemia hemolítica del recién nacido.
Vit K	65 mg/día.	<ul style="list-style-type: none">• Síntesis de protrombina	Deficiencia de vitamina K suele estar acompañada típicamente a la malabsorción de lípidos. Coagulación retardada.

Fuente: Food and Nutrition Board, National Research Council: Recommended Dietary Allowances. Washington, D.C. National Academy Press. 1989. p.284.

2.2.2.6 MINERALES: NECESIDADES DURANTE LA GESTACIÓN

TABLA 2.5 REQUERIMIENTO MINERAL DURANTE EL EMBARAZO			
MINERAL	REQUERIMIENTO	FUNCIÓN	DEFICIENCIA
Calcio	1.200 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la coagulación de la sangre. • Activación de varias enzimas. • Transmisión de impulsos nerviosos. • Contracción muscular. • Capacidad de adhesión de unas células con otras. • Mantenimiento y funcionamiento de las membranas celulares. • Constituyente de huesos y dientes. 	Osteoporosis Alteraciones del sistema nervioso
Fosforo	1.200 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Enlaces de alta energía • Parte de numerosas coenzimas y de la forma activa de algunas vitaminas hidrosolubles y de los ácidos nucleicos • Interviene en la formación de las membranas celulares y en la síntesis proteica. 	Fragilidad ósea Susceptibilidad a infecciones
Zinc	15 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Forma parte de varias metaloenzimas • Participa en la modulación del sistema inmune • Interviene en el metabolismo de hidratos de carbono, aminoácidos y lípidos. • Promueve la reproducción celular y la reparación de tejidos 	Retraso del crecimiento, anemia, trastornos en la conducta, susceptibilidad a infecciones,
Hierro	30 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la respiración celular. • Forma parte de la hemoglobina, mioglobina, citocromos y de varias enzimas 	Anemia Prematurez
Cobre	1,5-3 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la síntesis de hemoglobina y en la absorción del hierro. • Forma parte de la hemoglobina, mioglobina, citocromos y de varias enzimas 	Ingesta excesiva necrosis hepática,
Cromo	50-200 µg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la activación de la insulina 	Hiperglicemia Disminución de peso Neuropatía periférica

Selenio	65 µg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo prostético de enzimas que participan en el sistema de defensa contra la oxidación • Interviene en el metabolismo de las hormonas Tiroideas. 	Cardiomiopatía Dolor muscular Macrocitosis
Yodo	175 µg/día	<ul style="list-style-type: none"> • Precursor de las hormonas tiroideas (triyodotironina y tiroxina) 	Bocio Cretinismo Retraso en el crecimiento fetal intra y extra uterino
Fuente: Food and Nutrition Board, National Research Council: Recommended Dietary Allowances. Washington, D.C. National Academy Press. 1989. p.284.			

2.2.3 EL COBRE EN LA NUTRICIÓN HUMANA

El cobre se encuentra distribuido en las carnes, moluscos, legumbres y cocoa. El cobre se deposita principalmente en hígado, cerebro y en menor cantidad en corazón, bazo, riñón y hueso. El estado nutritivo de cobre se mide en plasma. Sin embargo, la ceruloplasmina puede estar disminuida en otras circunstancias como desnutrición calórica proteica y síndrome nefrótico. Las infecciones, inflamaciones, leucemia, enfermedad de Hodgkin, los anticonceptivos aumentan los niveles plasmáticos de cobre a niveles de 300 µg/dl. (Valores normales 118 µg/dl). En el organismo se distribuye ampliamente; el 90% del cobre plasmático se encuentra como ceruloplasmina (la ceruloplasmina es una ferro oxidasa), el hierro liberado por los eritrocitos es captado por los macrófagos, luego liberado para unirse a la transferrina, y distribuirlo a los diferentes tejidos. (10,28)

La mayoría de los síntomas clínicos de la deficiencia de este elemento están asociados con los cambios en las actividades de estas cuproenzimas se manifiesta principalmente por la disminución de ceruloplasmina sérica y lisil oxidasa; también se han descrito alteraciones en el metabolismo de las catecolaminas asociado a un déficit de la enzima dopamina beta hidroxilasa, (29).

La ceruloplasmina oxida las formas ferrosas y facilita el transporte de hierro desde los depósitos a la transferrina; en consecuencia, la deficiencia de cobre lleva a una deficiencia de hierro, donde en la sangre se transporta como ceruloplasmina y una pequeña cantidad unido a albúmina. (30)

Por otra parte, la relación Zn/Cu ha sido referida de utilidad para establecer desequilibrios nutricionales. El déficit de cobre determina además alteraciones en el metabolismo del colágeno, elastina e induce leucopenias. (31).

2.2.3.1 BASES BIOQUÍMICAS DE LA ESENCIALIDAD (REQUERIMIENTOS)

El cobre es esencial para la vida de plantas y animales. Diversos estudios realizados en animales y humanos han mostrado que el cobre está involucrado en la función de numerosas enzimas.

La potencial esencialidad de este elemento fue reconocida tan sólo en 1928, cuando se demostró que este metal era esencial para la eritropoyesis en ratas alimentadas exclusivamente con una dieta basada en leche.

La anemia se corrigió cuando se agregaron cenizas de origen animal o vegetal que contenían cobre, a la dieta. Hallazgos similares en humanos establecieron las bases para la esencialidad del metal. Estudios realizados en los años 60 del siglo pasado en niños desnutridos del Perú y en los años 70 en Chile, demostraron la existencia de anemia refractaria a la terapia con hierro, neutropenia y anormalidades en la médula ósea, que se recuperaba después de una suplementación con cobre.

Los estudios de las bases bioquímicas de la esencialidad del cobre han mostrado que un importante número de proteínas muestra una actividad óxido-reductasa que depende de la presencia de cobre. **Tabla 2.6.**

Citocromo C Oxidasa	Transporte de electrones
Superóxidodismutasa	Dismutación superóxido
Tirosinasa	Síntesis de melanina
Lisil Oxidasa	Entrecruzamiento colágeno y elastina
Amino Oxidasa	Desaminación de aminas primarias
Dopamina-P-Monooxigenasa	Dopamina → noradrenalina
Fenilalanina Hidroxilasa	Fenilalanina → tirosina
α-Amidación	α - amidación de neuropéptidos
<i>Fuente: Manuel Olivares Grohnert, Carlos Castillo Durán, Miguel Arredondo Olguín, Ricardo Uauy, Dagach-Imbarac; cobre y zinc en nutrición humana; tomo I; 2004; pag.978.</i>	

El papel del cobre en estas enzimas deriva de su capacidad para actuar como un intermediario en la transferencia de electrones. El cobre es un cofactor esencial para la actividad catalítica de la lisil oxidasa, tirosinasa, Cu/Zn su peróxido dismutasa (SODI), citocromo c oxidasa (COX) y ceruloplasmina (Cp) **Tabla 2.6 y 2.8.**

TABLA 2.7. FUNCIÓN DE CUPROENZIMAS Y CUPROPROTEÍNAS EN HUMANOS	
ENZIMAS	FUNCIONES
Fenilalanina Hidroxilasa	Fenilalanina tirosina
A-Amidación	a-amidación de neuropéptidos
Glicoproteína De Matriz De Cartilago	Función normal actualmente desconocida.
Superóxidodismutasa(Cu, Zn-Sod)	Dismutación del anión superóxido.
Citocromo Oxidasa (CCO)	Oxidación del citocromo C. transporte de electrones en la cadena mitocondrial y producción de energía.
Tirosinasa	Síntesis de melanina.
Dopamina-B-Hidroxilasa	Conversión de dopamina en noradrenalina.
Lisiloxidasa (LO)	Entrecruzamiento colágeno y elastina; formación de tejido conectivo, incluido hueso, vasos sanguíneos, vasos, piel, pulmones y dientes.
Ceruloplasmina (Cp) Ferro oxidasa I	Transporte de cobre. Metabolismo del he. Oxidación de aminos biogénicas. Acción anti-inflamatoria y depuradora <k radicales libres
Uricasa (Uratooxidasa)	Oxidación del ácido úrico.
Aminooxidadas (AO) (Cuproproteínas)	Desaminación de aminos primarias; inactivación de aminos fisiológicamente activas como histidina. tiramina y poliaminas.
Monoaminooxidasa (MAO)	Inactivación de catecolaminas, serotonina. tiramina y dopamina
Diaminooxidasa.	Inactivación de la histamina y diversas poliaminas que participan en la proliferación celular
Monooxigenasaanudante De Peptidilglicina Alfa	Participa en la síntesis de péptidos bioactivos.
Factores V Y VIII	Coagulación de la sangre
Angiogenina	Formación de vasos sanguíneos.
Hefaestina	Absorción de hierro a nivel intestinal.
Glicoproteína De La Matriz del Cartilago (GMC)	Función desconocida.

Proteína Pnónica	Función normal actualmente desconocida.
Proteína Precursora Del P-Amiloide	Función desconocida en la actualidad
Fuente: (48, 49, 50, 51,52).	

En su conjunto estos estudios realizados en humanos han establecido que el cobre es requerido para el crecimiento, los mecanismos de defensa, mineralización ósea, maduración de glóbulos rojos y blancos, transporte de hierro, metabolismo del colesterol, contractilidad del miocardio, metabolismo de la glucosa y desarrollo cerebral.

Organismos tan diversos como levaduras y mamíferos comparten los mecanismos necesarios en la regulación del metabolismo de cobre, evitando el exceso y déficit dentro de un rango bastante amplio de ingesta. Esto asegura, así, una correcta función de las enzimas y proteínas que unen cobre. Estudios bioquímicos y moleculares han revelado información de los componentes que participan en la homeostasis celular de cobre iónico, contribuyendo, así, a una mejor comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en esta regulación. Los requerimientos de cobre en la actividad enzimática, tanto como co-factor como componente alostérico de algunas cuproenzimas, indican que este metal es importante para la función y estructura catalítica de las cuproenzimas y en la regulación de la expresión génica de genes blancos.

COX es un complejo proteico de la membrana interna de la mitocondria que cataliza la reducción del oxígeno molecular a agua, utilizando la energía libre de esta reacción para generar un gradiente de protones de transmembrana durante la respiración. La Cp es una multicobre oxidasa que contiene más del 90-95% del cobre presente en el plasma de las especies vertebradas. La estructura cristalina de la Cp muestra la existencia de seis átomos de cobre unidos con alta afinidad a la Cp. La SODI, se localiza en el citoplasma y cataliza la dismutación de los aniones superóxidos. (33, 35, 38,40)

PAPEL FISIOLÓGICO	PROTEÍNAS QUE UNEN COBRE
Eliminador de radicales libres	Superóxido dismutasa Metalotioneína Ceruloplasmina

Transporte de metales	Metalotioneína Ceruloplasmina Transcupreína Albúmina Glicoproteína de matriz de cartílago
Actividad ferroxidasa	Ceruloplasmina Ferroxidasa II
Síntesis de adenosina/homocisteína	S-adenosilhomocisteína
Coagulación sanguínea	Factores de coagulación V y VIII
<i>Fuente: Manuel Olivares Grohnert Carlos Castillo Durán, Miguel Arredondo Olguín, Ricardo Uauy, Dagach-Imbarac; cobre y zinc en nutrición humana; tomo I; 2004; pag.979.</i>	

La importancia de la relación entre cobre y las características catalíticas de las enzimas redox se ejemplifica en los estudios de la esclerosis amiloide lateral familiar (EALF), donde un 20-25% de los casos presenta mutaciones genéticas en la SOD1. Esto ha generado un alto interés en su estudio y en el papel del cobre en su actividad. El pensamiento inicial fue que la muerte neuronal se asociaba con una disminución en la dismutación de radicales libres por las enzimas anormales. Experimentos posteriores en levaduras que expresaban una mutante nula de SOD1 y en ratones transgénicos sugirieron que el efecto tóxico de la mutación en SOD1 en humanos que presentan la EALF se relaciona con un defecto en otra función de la enzima y no con una baja actividad de la SOD1. Se descubrió que la SOD1 cataliza la oxidación de sustratos a peróxido de hidrógeno. Lo que sirvió para orientar los experimentos posteriores, en los que, usando la formación y detección de aductos de hidroxilos por resonancia electrón paramagnética como un índice de la actividad peroxidásica de SOD1, se encontró que la formación de aductos fue mayor en los genes mutantes de SOD1 de los pacientes de EALF expresados en levaduras. Si se eliminaba el cobre, ya fuera de la enzima normal o de la mutante, se suprimía la peroxidación, actividad que se recuperó gradualmente al aumentar el Cu^{+2} .

La adición de agentes quelantes del cobre aumenta levemente la actividad peroxidativa de la enzima normal, mientras que disminuye marcadamente la actividad en las mutantes. En este experimento, no se pudo discriminar si el quelante remueve el cobre desde el sitio activo de la enzima mutante o si ella se une al cobre, inhibiendo la reacción. Para clarificar el significado de este hallazgo en la prevención de la

apoptosis neuronal típica de la EALF, se evaluó el efecto de la transfección de genes normales y mutantes de SOD I sobre la viabilidad en líneas celulares de sustancia nigra sensibles a temperatura. Se encontró que los quelantes de cobre aumentaron significativamente la viabilidad de las células neuronales transfectadas con la SODI mutante de un 30 a un 70%; sin embargo, no se modificó la actividad en las células normales. Estos estudios sugirieron finalmente que el cobre es fundamental para la actividad SOD I y que su alteración en la función se relaciona directamente con las manifestaciones en la EALF.

El papel del cobre en la función de las proteínas que unen cobre ha sido demostrado para Ace1, Mac1 y Amt1, las cuales son un conjunto de proteínas que actúan a nivel fisiológico, como componentes genéticos que responden a los cambios de metal (Tabla 2.9).

TABLA 2.9. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN DEPENDIENTES DE COBRE		
Factores de transcripción	Genes blancos	Función
Mac 1*	MT	Almacenaje celular y tampón
	CTT1	Catalasa citosólica
	FRE1	Reductasa Cu/Fe de la membrana
Amt1*	MTI.II α y II β	Almacenaje celular y tampón
	SOD1	Dismutación de superóxido
Ace1*	MT	Almacenaje celular y tampón
	SOD1	Dismutación de superóxido
Cup9	?	Distribución Cu celular
* Cobre como factor alostérico de factores de transcripción. El Cu es requerido en forma absoluta para unirse al DNA.		
Fuente: Manuel Olivares Grohnert Carlos Castillo Durán, Miguel Arredondo Olguín, Ricardo Uauy, Dagach-Imbarac; cobre y zinc en nutrición humana; tomo I; 2004; pag.980.		

En otros casos, el cobre actuaría como un componente alostérico de las enzimas, probablemente confiriendo a la proteína una estructura apropiada para su actividad catalítica. Así, por ejemplo, se sabe que el cobre unido a la proteína es requerido para la actividad de la cobre amino oxidasas tanto en levaduras como en mamíferos. Estas enzimas catalizan la oxidación de aminas primarias biogénicas a su correspondiente aldehído amonio y peróxido de hidrógeno, y son representativas de una nueva clase de enzimas redox en los organismos eucarióticos que contienen un cofactor topa-kinona unido al péptido. Estudios *in vitro* de la histamina oxidasa indican que el

precursor inactivo Cu/topa-kinona puede ser activado por incubación con iones cúpricos. Así, la enzima reconstituida contiene el cofactor topa-kinona. (36, 38, 40,43)

Estos hallazgos corroboran que un aspecto importante de la biogénesis de estas enzimas es un mecanismo autocatalítico, que involucra cobre unido a la proteína, y que éste es necesario para una amino oxidasa funcional. Se comprobó, además, que existe una transferencia intramolecular de electrones entre el sitio activo-Cu y la topakinona.

El cobre es un componente esencial en la expresión génica. Claramente, en los organismos eucarióticos, los metales representan una clase importante de molécula efectora, la cual regula la expresión génica, ya sea por activación o por represión de la transcripción génica. Los estudios de la transcripción regulada por el cobre en levaduras han proporcionado los principales avances en la identificación de los componentes y los mecanismos de acción de los factores transcripcionales que responden al cobre.

Estos factores de transcripción actúan como sensores de los niveles intracelulares de cobre, o muestran un papel regulador en estos procesos. El mecanismo de regulación transcripcional de Ace1 y Amt1 involucra la unión inducida por cobre del factor a una secuencia de activación específica río arriba en el 5' del promotor de la metalotioneína (MT). El aumento específico de la actividad de unión a DNA de Ace1 se realiza a través de la formación cooperativa de un núcleo Cu (I)-cisteiniltiol, el cual provee la energía libre de activación para la estructura terciaria. Cup9 es otra proteína reguladora identificada en levaduras. Esta proteína puede actuar como un factor transcripcional que regula la expresión de los genes involucrados en la distribución intracelular de cobre. (37, 40,41)

Los elementos que responden a metal [*metal responsive* elemento (MRE)] han sido encontrados en todos los promotores de MT, y están compuestos por una serie de 13 a 15 pb (pares de bases) de repeticiones imperfectas. Sin embargo, se han encontrado interesantes diferencias entre los promotores de MT en levaduras y mamíferos; Los MRE en las MT de mamíferos no muestran una semejanza a los sitios de unión para Ace1 y Amt1; A diferencia de la MT de mamíferos, los genes de MT en levaduras son activados transcripcionalmente por cobre; Algunos promotores de MT de origen mamífero, incluyendo MTI de ratón y MTII de humano, contienen otros elementos reguladores intercalados con MRE (SP1, AP2, AABS). (32, 33,36)

Estas diferencias sugieren que el mecanismo regulador de la transcripción dependiente de Cu en las MT de las especies mamíferas involucra un set diferente de proteínas que se unen a DNA. Probablemente, se requiere una interacción proteína-proteína entre ellas, para formar un complejo traduccional funcional y así regular la expresión de los genes de MT y los otros genes blancos. Una importante característica de los factores dependientes de cobre (Ace1, Amt1 y Mac1) es su asociación a la expresión de otros genes relacionados con procesos fisiológicos.

Así, se ha demostrado que el promotor de la SOD1 contiene un sitio único de unión para Ace I y que este funciona *in vivo* corregulando la transcripción de SOD1 y MT en respuesta a cobre. Además, se encontró que Mac I regula la transcripción de dos genes blancos, FRE1 (codifica una proteína de la membrana plasmática asociada a la reducción de Cu^{+2} y Fe^{+3}), y CTRL.

También se demostró que los fenotipos mutantes de MacI en levaduras pueden ser recuperados por la adición de cobre. Estos resultados, en su conjunto, indican que la ausencia de cobre en levaduras produce efectos dramáticos en algunos procesos celulares, tales como proliferación, crecimiento y actividad metabólica.

Algunos de estos efectos se relacionan con disfunciones de factores de transcripción dependientes de cobre, sugiriendo, por tanto, que el cobre tiene un papel principal en la fisiología de las células eucarióticas.

El promotor de MT en ratas ha sido el más estudiado de los sistemas transcripcionales regulados por metal, y se ha visto que existen factores nucleares que se unen a la secuencia regulada por metal en el gen de la MT.

Un factor de transcripción con un dedo de Zn, MTF1, el cual se une a MRE, fue clonado en ratón, y se postuló que su actividad es controlada por un inhibidor sensible al metal. Interesantemente, en ensayos con transfecciones transientes de construcciones heterólogas de CAT, mostraron que los promotores de MT2A, MT IX y MT IH humanos pueden responder a metales, incluyendo zinc y cobre. Evidentemente, se requieren más estudios sobre los mecanismos de transcripción regulada por cobre en mamíferos, especialmente a nivel celular y molecular, conectando los factores de transcripción dependientes de cobre y los diferentes procesos fisiológicos celulares.

Los requerimientos de cobre han sido establecidos mediante estudios controlados, en los cuales los sujetos han sido sometidos a ingestas bajas de cobre (estudios de depleción) y pruebas de repleción, evaluándose su efecto sobre el estado nutricional de este mineral esencial. (32, 36, 37,40)

2.2.3.2 REGULACIÓN MOLECULAR, CELULAR Y CORPORAL DE LA HOMEOSTASIS DEL COBRE

2.2.3.2.1 HOMEOSTASIS CELULAR Y MOLECULAR DE COBRE

El enterocito es la principal barrera de entrada para el hierro; sin embargo, también existe regulación en la entrada de cobre, a pesar de que la célula hepática es el centro regulador de su metabolismo. En la célula intestinal, el cobre es captado por el transportador DMT1 (50-55%) y el transportador hCTR1. En la membrana apical existen oxido-reductasas que reducen el Cu^{+2} a Cu^{+1} , y en estas condiciones el cobre es captado por los transportadores. Una vez en el citoplasma, el cobre es quelado por las metalotioneínas y, de esta forma, es transportado a las distintas chaperonas de cobre en la célula.

Las células intestinales (Caco-2) crecidas en condiciones de deficiencia de cobre captan mayor cantidad de cobre que las células crecidas en altas concentraciones del metal [Figura 2.3].

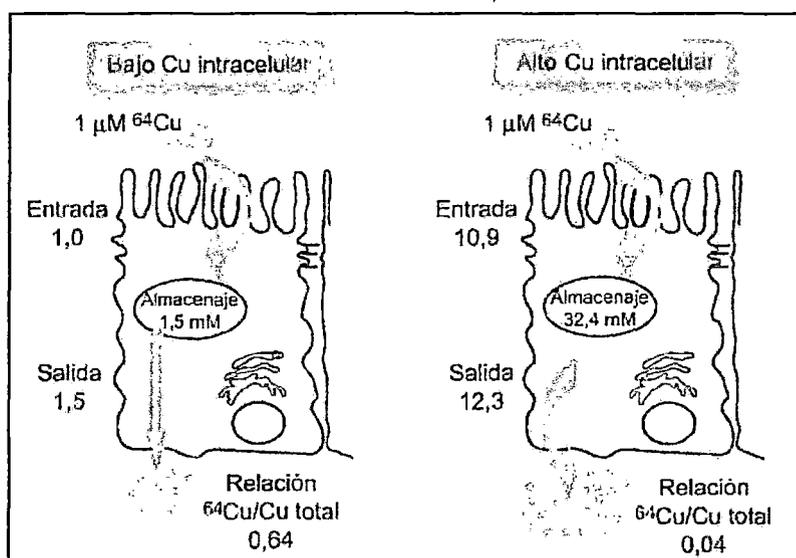


Figura 2.3 Metabolismo de cobre en células intestinales expuestas a bajas y altas concentraciones.

Fuente (62)

Así, bajo condiciones de deficiencia, la principal función de la célula es captar el metal y entregarlo por la membrana baso-lateral hacia la circulación, para ser utilizado por los distintos órganos. En cambio, cuando el contenido de cobre interno es alto, la célula capta una menor concentración del metal, sin embargo, la cantidad neta de entrega al baso lateral es mayor en estas células debido al aporte propio de cobre de

esta célula. El cobre plasmático (unido a histidina o albúmina) entra a la célula a través de los transportadores Ctr1 o DMT1. Una vez en el citosol, y dependiendo de las necesidades de la célula, el cobre puede ser "almacenado" en la metalotioneína o ser distribuido por las distintas chaperonas (HAH1, Ccs, Cox 17) hacia los distintos organelos o enzimas para su utilización.

Es así como puede ser entregado al TGN (the Trans-golgi network), a la mitocondria o a la enzima Cu/Zn SOD. La ATPasa de Wilson se localiza en la membrana del aparato de Golgi y así permite la entrada del metal a esta red y a través de ella será enviado a los lisosomas para su posterior liberación al plasma o eliminación por los canaliculos biliares.

La Figura 2.4 muestra la interacción entre algunos de los elementos involucrados en el metabolismo del cobre en una célula hepática.

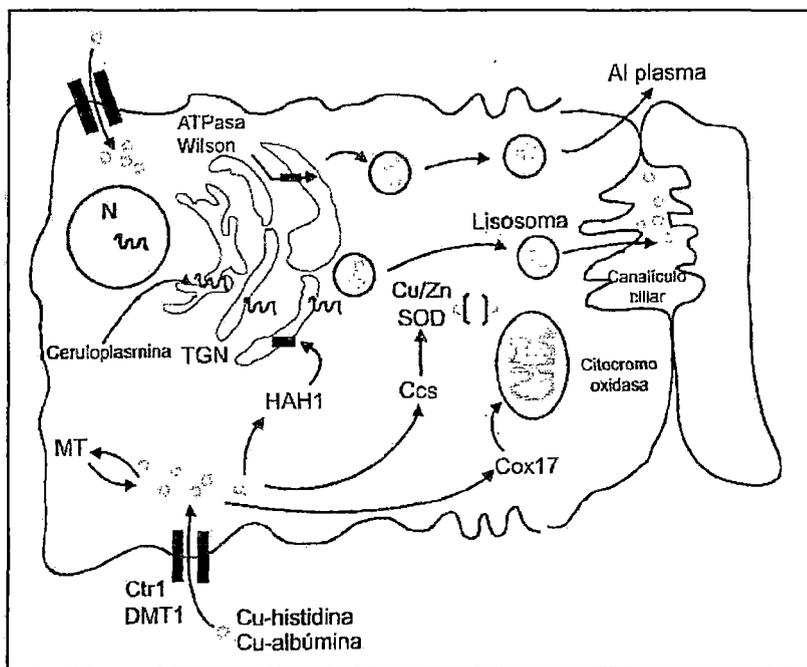


Figura 2.4 Modelo del metabolismo de cobre en la célula hepática. Fuente (62)

2.2.3.2.2 HOMEOSTASIS CORPORAL DEL COBRE

El contenido de cobre de un adulto de 70 kg es de alrededor de 110 mg, de los cuales 10 mg corresponden al hígado, 8,8 mg al cerebro, 6 mg a la sangre, 3 mg al riñón, 46 mg al esqueleto (incluida la médula ósea) y 26 mg al músculo esquelético.^{35, 36}

La homeostasis de cobre se alcanza mediante modificaciones en la absorción y la excreción biliar de cobre [Figura 2.5]. La homeostasis de cobre es un fenómeno altamente regulado, que depende de la cantidad de cobre presente en el lumen intestinal, la proporción de inhibidores y facilitadores de la absorción y del estado nutricional de cobre. La absorción de cobre ocurre en el duodeno y yeyuno. Una pequeña fracción es absorbida en el estómago.

La fracción aparente de cobre absorbido varía entre un 15 y un 80% (más frecuentemente entre 40 y 60%). La forma química en la que el cobre se encuentra en el lumen intestinal afecta marcadamente su absorción. A medida que la solubilidad es mayor, la absorción es más eficiente. El pH gástrico tiene un papel importante, al facilitar la solubilidad del cobre y al modular la interacción con ligandos y otros componentes del bolo dietético.

Los factores que reducen la absorción de cobre reducen la solubilidad intraluminal de este mineral, y/o compiten con el transporte de cobre a través de la mucosa. Favorecen la absorción de cobre la proteína animal, la leche humana y la histidina. Por el contrario, tienen una acción inhibitoria la leche de vaca. Fitatos (demostrado en animales), fructosa, ácido ascórbico (demostrado en animales), Zn, Fe, Ni y Mo. (36, 38,40)

La absorción de cobre es influenciada por su ingesta. A ingestas bajas, la absorción ocurre probablemente por un transporte activo saturable, mientras que a ingestas altas juega un papel importante la difusión pasiva.

Los estudios con isótopos estables sugieren que la regulación de la absorción es el principal mecanismo de control cuando la ingesta de cobre es baja. En esta situación la fracción absorbida aumenta notablemente, y las pérdidas endógenas se reducen.

Por el contrario, cuando la ingesta es elevada, la reducción de la fracción absorbida no previene totalmente la absorción de un exceso de cobre, siendo este exceso entonces eliminado, aumentando las pérdidas endógenas. La absorción de cobre se adapta más rápido a una ingesta baja que ante una ingesta elevada de este mineral.

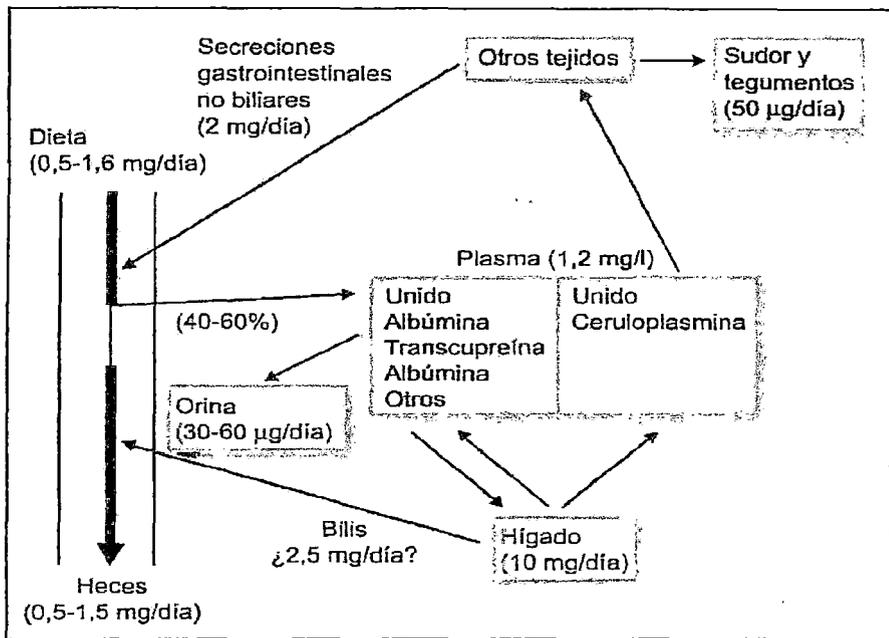


Figura 2.5 Metabolismo corporal de cobre. Fuente: adaptado de Linder y Hazegh-Azam. Am J ClinNutri 1996; 63: 7975-8115

Una vez absorbido el cobre, es transportado desde la mucosa intestinal a la sangre portal unido principalmente a la albúmina, y en menor proporción unido a transcupreína, aminoácidos (histidina, treonina, cisteína) o péptidos que contienen estos aminoácidos.

El hígado juega un papel central en la excreción de cobre y el control del metabolismo de este mineral. El tejido hepático remueve el cobre desde la circulación, atrapándolo en proteínas quelantes de este mineral, las cuales lo transfieren a cuproenzimas y a la ceruloplasmina.

El cobre es devuelto a la circulación extrahepática unido principalmente a la ceruloplasmina. Una proporción del mismo es almacenada en el hígado unido a la metalotioneína, superóxidodismutasa y otras proteínas ligantes, mientras que el exceso es excretado hacia la bilis.

La eliminación del cobre ocurre principalmente por el tracto gastrointestinal, ya sea por la excreción biliar o como cobre no absorbido. Las pérdidas por el sudor, menstruación u orina son mínimas. Una proporción importante del cobre ingerido no es absorbida, a lo que se suma el cobre excretado por el tracto biliar, la saliva, otras secreciones gastrointestinales y descamación de enterocitos. Sólo un 10-15% del cobre eliminado

por la vía biliar es reabsorbido. Sin embargo, el cobre presente en otras secreciones gastrointestinales probablemente está disponible para su reabsorción.

La secreción endógena biliar de cobre aumenta cuando la ingesta de cobre es excesiva, y ésta disminuye en la deficiencia de cobre o cuando la ingesta se ve reducida.

En la sangre el cobre se distribuye principalmente entre los eritrocitos y el plasma. Alrededor de un 60% del cobre eritrocitario se encuentra en la superóxidodismutasa, estando el 40% remanente unido laxamente a otras proteínas y aminoácidos. En el plasma, alrededor de un 90-95% del cobre se encuentra unido firmemente a la ceruloplasmina, y el 5-10% remanente se encuentra unido menos firmemente a la albúmina, transcupreína, y otros componentes de bajo peso molecular.(37,38,40)

2.2.3.3 EFECTOS BIOQUÍMICOS FUNCIONALES DEL DÉFICIT DE COBRE (INDICADORES)

La deficiencia de cobre ocurre en etapas de severidad creciente (deficiencias marginal, moderada y severa o clínica). Para la evaluación de la nutrición de cobre se pueden utilizar diversos indicadores:

Niveles de cobre en suero/plasma, eritrocitos, leucocitos.

Cuantificación de proteínas ligantes de cobre: ceruloplasmina (actividad, masa, proporción) en plasma o suero, metalotioneína en eritrocitos.

Actividad de enzimas cobre dependientes: Superóxidodismutasaeritrocitaria, citocromo c oxidasa, diamino oxidasa, peptidil glicina α -amidantemonooxigenasa plasmática (PAM).

➤ Alteraciones funcionales:

Manifestaciones clínicas: anemia, neutropenia, alteraciones óseas.

La medición de los niveles de cobre y ceruloplasmina en suero/plasma es ampliamente utilizada para evaluar la nutrición de cobre. Estos parámetros de laboratorio están disminuidos en la deficiencia de cobre (genética o adquirida) moderada a severa, siendo menos sensibles para la deficiencia marginal de este elemento, especialmente cuando ésta es de reciente data.

Los niveles de cobre y ceruloplasmina experimentan cambios relacionados con la edad y el sexo. Durante los 6 primeros meses de vida sus concentraciones son bajas,

alcanzando los valores del adulto a los 4-6 meses de edad. En los niños con bajo peso de nacimiento estos niveles suben más lentamente.

Por otra parte, es bien sabido que las mujeres adultas presentan valores más elevados que los hombres. Durante el embarazo hay un aumento progresivo de las concentraciones séricas/ plasmáticas de cobre y ceruloplasmina.

Existen otras condiciones que modifican estos parámetros de laboratorio.

La concentración de cobre tiene una variación diurna, siendo ligeramente más alta por la mañana que en otros momentos del día. Se encuentra un aumento de las concentraciones de cobre y ceruloplasmina en los procesos inflamatorios o infecciosos, neoplasias y terapia con anticonvulsivantes o estrógenos. El efecto mediado por los estrógenos puede explicar en parte el aumento durante el embarazo.

Al contrario, los corticosteroides y ACTH reducen los niveles de cobre. Las concentraciones de cobre y ceruloplasmina se encuentran disminuidas en otras patologías tales como la enfermedad de Wilson y el síndrome nefrótico. (32, 33, 35, 37,38)

Estudios más recientes han demostrado que en la deficiencia de cobre se encuentra más disminuida la actividad enzimática de la ceruloplasmina que su concentración, por lo que la determinación de la proporción actividad enzimática: concentración podría ser un mejor indicador de deficiencia de cobre, con la ventaja adicional de que esta proporción no es afectada por factores tales como hormonas o género.

La medición del cobre en pelo ha probado no ser muy útil, ya que la concentración de cobre se encuentra sólo disminuida en una deficiencia prolongada y puede modificarse por la contaminación externa con cobre. (37)

La Cu/Zn superóxidodismutasa es una enzima que se encuentra en el citosol de muchas células, incluyendo los eritrocitos. En la deficiencia de cobre se encuentra una reducción de la actividad de esta enzima, la cual es proporcional a la magnitud de la deficiencia. Este indicador sería útil para detectar una deficiencia marginal a moderada de cobre.

La actividad de esta enzima no varía con la edad, género o terapia hormonal. Sin embargo, un aumento de la actividad se puede encontrar en condiciones en que existe estrés oxidativo, así como en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

La actividad de citocromo c oxidasa de leucocitos y plaquetas se encuentra reducida en la deficiencia de cobre. Esta reducción de la actividad precede a la disminución de la actividad de SODI, siendo un indicador sensible de deficiencia marginal de cobre. Este indicador no presenta variaciones relacionadas con el sexo o terapia hormonal. Las mujeres jóvenes tienen valores más bajos que las mayores. La enzima es muy lábil, lo que dificulta su empleo en estudios de campo.

La actividad de la diamino oxidasa plasmática se encuentra reducida en la deficiencia marginal de cobre. Las mujeres tienen valores más altos que los hombres. Aumenta en embarazo, cáncer, fibrosis quística, isquemia intestinal, daño renal. Está disminuida en la enfermedad de Crohn y enfermedad celiaca.

La cuantificación de la actividad de la PAM en la sangre se encuentra en estudio experimental. Las evidencias sugieren que sería sensible a la deficiencia marginal de cobre. (32, 33,37)

La principal dificultad para la utilización de la actividad de cuproenzimas en la evaluación de la nutrición de cobre es la importante variabilidad ínter individuos que éstas presentan, así como la falta de estandarización que lleva a que cada laboratorio debe definir sus propios valores normales.

Las alteraciones funcionales relacionadas a la deficiencia de cobre no son utilizadas en la detección de individuos deficientes, debido a su importante inespecificidad. Entre las alteraciones susceptibles de evaluar se encuentran la disminución de la tolerancia a la glucosa, anormalidades del ritmo cardíaco, respuesta hipertensiva en la prueba del dinamómetro de mano, alteración de los patrones de sueño, disminución de capacidad fagocítica de los neutrófilos y reducción de la inmunidad celular.

Las alteraciones clínicas asociadas al déficit de cobre también son inespecíficas y sólo aparecen en la deficiencia severa de este metal, por lo que no son de utilidad para la detección precoz de esta deficiencia ni para estudios poblacionales. (32, 33, 38,40)

2.2.3.4 EFECTOS BIOQUÍMICOS FUNCIONALES DEL EXCESO DE COBRE (INDICADORES)

Los indicadores de laboratorio utilizados para evaluar la deficiencia de cobre normalmente no son de utilidad para detectar un exceso de cobre. En intoxicaciones agudas de cobre es posible encontrar un aumento de la cupremia. Por otra parte, una cupremia y ceruloplasmina por debajo de lo normal también se aprecian en la enfermedad de Wilson.

En la actualidad, no existen métodos que permitan detectar tempranamente una sobrecarga de cobre. La medición del contenido de cobre hepático es un indicador sensible y específico de sobrecarga precoz de cobre, pero, por requerir una biopsia, esta metodología no es posible efectuarla, a menos que los sujetos presenten una fuerte sospecha de una sobrecarga de cobre, lo que ocurre cuando la sobrecarga es importante, existiendo muchas veces ya un daño hepático.

En un intento por detectar precozmente sobrecarga de cobre se han utilizado sin éxito la determinación de la concentración de metalotioneínaeritrocitaria, la excreción urinaria de cobre, la excreción urinaria de cobre después de administrar un quelante de este metal y la medición (teórica o experimental) de la fracción de cobre no unida a ceruloplasmina. En la enfermedad de Wilson o cirrosis infantil asociada a cobre existe un aumento de la excreción urinaria de cobre con o sin la administración de un quelante, así como del cobre no ceruloplasmínico. (32, 33, 34,40)

2.2.3.5 DÉFICIT DE COBRE DE CAUSAS NUTRICIONALES Y GENÉTICAS

La deficiencia adquirida de cobre es el principal problema de salud relacionado con este mineral. Ocurre principalmente en lactantes, aunque también ha sido descrita en otras edades, incluso en el adulto, y es la consecuencia de depósitos de cobre disminuidos al nacer, consumo de dietas con bajo contenido de cobre y/o baja biodisponibilidad, aumento de las necesidades (crecimiento, embarazo) y aumento de las pérdidas.

La deficiencia de cobre es más frecuente en lactantes pretérmino, especialmente en los de bajo peso de nacimiento, debido a sus reducidos depósitos de cobre al nacer por el menor tamaño relativo del hígado y a sus elevados requerimientos por su mayor velocidad de crecimiento.

Los lactantes alimentados con leche de vaca están más predispuestos a desarrollar una deficiencia de cobre, debido al bajo contenido y pobre absorción del cobre de esta leche. Por el contrario, la leche humana tiene un mayor contenido de cobre y una mejor absorción, probablemente debido a su menor contenido de caseína o por otros factores presentes en la leche materna.

En los países en desarrollo, en los que la alimentación infantil está a menudo basada en leche de vaca enriquecida con una alta concentración de hidratos de carbono refinados, la deficiencia de cobre sería más prevalente, dado que la fructosa y otros azúcares refinados disminuyen la absorción de cobre.

La deficiencia de cobre se ha descrito en sujetos con síndromes de malabsorción como la enfermedad celíaca, *sprue* tropical y no tropical, fibrosis quística o intestino corto. Un aumento de las pérdidas gastrointestinales también puede causar un déficit de cobre; por ello, esta condición debe ser investigada en sujetos con diarrea recurrente o prolongada, pérdidas biliares anormales, resecciones intestinales extensas o pérdidas de contenido intestinal por fístulas intestinales.

Dosis altas de zinc disminuyen la absorción de cobre y predisponen a una deficiencia de este mineral. Este fenómeno ha sido utilizado como una estrategia terapéutica en la enfermedad de Wilson, en la que con dosis altas de zinc (40-50 mg/día) se ha demostrado una reducción de la absorción de cobre. Deficiencia de cobre se ha documentado también en sujetos tratados con penicilamina u otros agentes quelantes de cationes. (32, 33, 35,36)

Se han comunicado casos de deficiencia de cobre en sujetos con nutrición parenteral sin una adecuada provisión de cobre.

La causa más frecuente de deficiencia de cobre es un aporte insuficiente de cobre durante la recuperación nutricional de niños desnutridos. Estos niños presentan varios de los factores más frecuentemente asociados a una deficiencia de cobre, tales como: bajo peso en nacimiento, corta lactancia materna, dieta basada en leche de vaca e hidratos de carbono refinados, aumento de las pérdidas de nutrientes debido a diarreas a repetición. Durante la recuperación nutricional estos niños crecen de 5 a 10 veces el crecimiento habitual a la edad y, por tanto, tienen enormemente aumentadas las necesidades de cobre impuestas por el crecimiento.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la deficiencia de cobre son anemia, neutropenia y alteraciones óseas. La trombocitopenia es un hallazgo menos frecuente. La anemia es de tipo normocítico o macrocítico, normo o hipocroma, que se acompaña de un recuento de reticulocitos disminuido e hipoferremia. En una pequeña proporción de los casos la anemia es microcítica. En la médula ósea se aprecian cambios megaloblásticos, vacuolización de los precursores mieloides y eritroides, detención de la maduración de los precursores mieloides y presencia de sideroblastos anillados.

Las alteraciones óseas pueden semejar a las observadas en el escorbuto e incluyen osteoporosis, fracturas de huesos largos y costillas, separación de las epífisis, deflecamiento y deformación en copa de las metáfisis con formación de espolones y neoformación ósea subperióstica.

Manifestaciones menos frecuentes son la hipopigmentación del pelo, hipotonía, alteración del crecimiento, aumento de la incidencia de infecciones, alteraciones de la capacidad fagocítica de los neutrófilos y de la inmunidad celular. Anormalidades menos frecuentes y no totalmente comprobadas serían la alteración de la tolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, alteraciones del ritmo cardíaco y aumento de la respuesta hipertensiva en la prueba del dinamómetro de mano. Por otra parte, algunos estudios han encontrado una asociación entre niveles de cobre disminuidos y riesgo cardiovascular aumentado. (33, 32, 35,36)

2.2.3.6 EXCESO DE COBRE DE CAUSAS NUTRICIONALES Y GENÉTICAS

La sobrecarga de cobre puede ser consecuencia de un defecto genético autosómico recesivo del metabolismo del cobre (enfermedad de Wilson) o de origen ambiental.

En la enfermedad de Wilson, principal causa de sobrecarga de cobre, existe una ausencia o una disfunción de la ATPasa tipo P denominada ATP7B, que determina una incapacidad del hígado para exportar el cobre a la circulación y para excretarlo por la vía biliar.

Su incidencia es de 1:30.000 nacimientos, con una frecuencia de portadores de 1 entre 90. Esta patología, que excepcionalmente aparece antes de los 5 años de edad, presenta una gran diversidad de manifestaciones clínicas, así como diferencias en la severidad de la sintomatología, que son explicables por la heterogeneidad de la alteración genética localizada en el cromosoma 13.

Las manifestaciones clínicas dependen del depósito de cobre en órganos específicos, principalmente en el hígado, cerebro y córnea (anillo de Kayser-Fleischer). Las más frecuentes formas de presentación de la enfermedad son la de una enfermedad hepática crónica (inflamación, fibrosis, cirrosis) y/o alteraciones neurológicas (síntomas extrapiramidales) o psiquiátricas, frecuentemente asociadas a una disfunción renal. En algunas series publicadas son frecuentes también manifestaciones oftalmológicas, hematológicas y esqueléticas.

A pesar de las elevadas concentraciones de cobre hepático, evidenciable en la biopsia, los niveles de cobre y ceruloplasmina sanguíneos están por debajo de lo normal, mientras que la excreción urinaria de cobre está aumentada. El diagnóstico se establece, independientemente de si el sujeto es asintomático o no, mediante los exámenes de laboratorio antes mencionados y el hallazgo de un exceso de cobre en una biopsia hepática. (32, 36,40)

La restricción de la ingesta de cobre tiene poco impacto en el curso de la enfermedad, de modo que la estrategia terapéutica se dirige a disminuir la absorción de cobre, utilizando dosis farmacológicas de zinc y/o aumentar la excreción urinaria de cobre administrando agentes quelantes como la penicilamina o el DMPS. (37)

La toxicidad crónica de origen ambiental es aún más infrecuente. Esta suele ocurrir en conglomerados en áreas geográficas muy específicas. En la India casos de cirrosis infantil (cirrosis infantil de la India) se han asociado a una ingesta excesiva de cobre derivada del consumo de leche almacenada y/o calentada en recipientes de bronce o cobre. El consumo diario de cobre estimado en estos sujetos es de 930 ± 36 pg/kg. En el Tirolo se describieron casos de cirrosis infantil antes de 1974. En dicho lugar existía la costumbre de preparar los alimentos en utensilios de cobre.

En ambas regiones, el reemplazo de los recipientes o utensilios de cobre ha producido una reducción o eliminación de los casos de cirrosis. Casos esporádicos de cirrosis infantil en otras áreas del mundo se han atribuido al consumo de agua con un alto contenido de cobre. Si bien una ingesta crónica excesiva de cobre puede producir una cirrosis, el hecho de que algunos de los casos hayan ocurrido en matrimonios consanguíneos, que sean más frecuentes en el sexo masculino y que algunos pacientes no hayan recibido altas concentraciones de cobre en la dieta (incluyendo el agua) sugieren un posible origen genético en algunos de estos casos. Esta anomalía genética determinaría un aumento de la susceptibilidad a la toxicidad a ingestas de cobre normales o ligeramente elevadas.

La ingestión de cantidades altas de cobre en forma crónica es capaz de producir un daño hepático. Existe un caso anecdótico, en el que, después de que un individuo adulto se autoadministró diariamente 30 mg de cobre por 30 meses y luego duplicó esta dosis durante 1 año, tuvo que recibir un trasplante hepático como tratamiento de la severa cirrosis hepática que desarrolló. (32,36,37,40)

2.2.4 EL ZINC EN LA NUTRICIÓN HUMANA

Elemento ampliamente distribuido en los alimentos y en el cuerpo humano. El zinc se distribuye en el organismo en todos los tejidos blandos, leucocitos, hueso, y dientes; en estos sitios el zinc está firmemente ligado a proteínas y durante estados de deficiencia la concentración no cambia a excepto a nivel de plasma, leche materna e hígado. (46)

El zinc (Zn) tiene un papel muy activo en el sitio catalítico de un número importante de sistemas enzimáticos. Forma parte de alrededor de 120 enzimas (anhidrasa carbónica,

carboxipeptidasa, fosfatasa alcalina, ligasa. Oxidoreductasas, transferasas, liasas, hidrolasas e isomerasas). Además de su rol como ion catalítico, el Zn también se destaca por ser un ion estructural que participa en algunas membranas biológicas o en los ácidos nucleicos (46).

El Zinc es un constituyente de la DNA polimerasa, transcriptasa reversa, RNA polimerasa, tRNAsintetasa y del factor de elongación de cadenas proteicas; Puede formar enlaces cruzados como en las bases de los llamados "dedos de zinc", que caracterizan a algunas proteínas de transcripción (47).

En niños los requerimientos son de 100 ug/kg/día. Estos requerimientos aumentan en prematuros a 300-500 ug/kg/día, debido a que en el último mes de gestación se produce el traspaso de zinc de la madre al niño. (46)

En pacientes que reciben alimentación parenteral (sin diarrea) los requerimientos aumentan a 2.5 mg/d. Las recomendaciones de zinc en el adulto son de 15 mg/día, considerando que se absorbe aproximadamente un 7% (1 mg/día), lo que corresponde a los requerimientos. (29)

2.2.4.1 BASES BIOQUÍMICAS DE LA ESENCIALIDAD (REQUERIMIENTOS)

El zinc forma parte de una gran cantidad de enzimas y de otros metabolitos, distribuidos en todos los órganos, fluidos y secreciones del cuerpo humano. La mayor proporción del Zn corporal está contenida en el músculo esquelético (50-60%), siendo apreciable también su contenido en el hueso (25-30%), que puede llegar a un 40% en el recién nacido de término). Sin embargo, hay otros órganos con concentraciones de Zn semejantes a los órganos mencionados (hígado, riñón, con 50- 60 µg Zn/g).

Los requerimientos de Zn propuestos hasta ahora han tenido la dificultad de no disponer aún de un marcador de deficiencia que sea sensible y específico. Esto determina que exista cierta variabilidad en las sugerencias de requerimientos y recomendaciones dadas por diversos organismos internacionales. Un comité de expertos convocado por la OMS (1996) propuso que las recomendaciones debían basarse en los requerimientos metabólicos de cada edad, a lo que se agrega un factor dado por la interferencia de los fitatos en su absorción. (33, 34,41).

Estas recomendaciones (límites inferiores de consumo de Zn) se ajustaban para dietas con baja biodisponibilidad de Zn (contenido de fitatos > 15 mg/día), mediana biodisponibilidad (10-15 mg de fitatos/día) y alta biodisponibilidad (< 15 mg de fitatos diarios). Es así como para las recomendaciones mínimas de consumo de Zn

propuestas para dietas infantiles con baja biodisponibilidad son 7,9 mg/día para 1-3 años, 9,2 mg/día para edades entre 3 y 6 años y de 10,7 mg/día para 6-10 años de edad. (41)

La prevalencia real de la deficiencia de zinc no se conoce con exactitud, ya que, a diferencia de lo que ocurre para el hierro, no se cuenta con indicadores de laboratorio de alta sensibilidad y fiabilidad. Esto ha dificultado en cierta medida la estimación de la real magnitud y trascendencia del problema nutricional de zinc. Recientemente, un grupo de expertos convocados por UNICEF en Brisbane Australia, concluyó que la deficiencia de zinc es un problema prevalente en los países en desarrollo y que en magnitud sería semejante a la deficiencia de hierro.

Estudios llevados a cabo en Chile en distintos grupos como preescolares, escolares con retraso de talla, embarazadas adolescentes y adultos, han mostrado de forma consistente que el consumo de zinc por la dieta se encuentra entre el 50 y el 75% de las ingestas recomendadas.

En un estudio representativo de la población de Santiago, un 80% de los hombres y un 71,2% de las mujeres adultas tenían una ingesta de zinc por debajo del promedio del requerimiento estimado. Observaciones en estudios de suplementación con zinc llevados a cabo en Chile han permitido identificar la presencia de deficiencia de zinc en estos grupos. La esencialidad del zinc está dada por roles insustituibles relacionados principalmente con sistemas enzimáticos (**tabla 2.10**); de los procesos de división y multiplicación celular y con los sistemas metabólico-hormonales de regulación. Además, está ampliamente demostrado que la deficiencia nutricional de Zn puede llevar a signos clínicos de enfermedad, los cuales mejoran con la normalización de la nutrición de zinc.

Las principales causas de las carencias de zinc son: depósitos reducidos al nacer (prematuridad, bajo peso de nacimiento), aportes inadecuados (deficiencia y/o baja disponibilidad de estos micro minerales de la dieta), aumento de los requerimientos (crecimiento, embarazo) y pérdidas aumentadas. Las modificaciones y/o diversificaciones de la dieta, la fortificación de alimentos y la suplementación son las principales estrategias utilizadas para prevenir las deficiencias de micronutrientes. (32, 33, 34,36).

TABLA 2.10. FUNCIÓN DE ENZIMAS Y PROTEÍNAS DE CINCO EN HUMANOS	
ENZIMAS	FUNCIÓN
Retinol deshidrogenada	Ciclo visual.
Anhidrasa carbónica	Regulación del equilibrio ácido-base.
Carboxipeptidasas A y B	Hidrólisis de los restos C-terminales de aminoácidos.
Fosfatasa alcalinas	Hidrólisis de ésteres mono fosfóricos a pH entre 8 y 10.7.
Aminopeptidasas (Leucinaminopeptidasa)	Hidrólisis de los 1-péptidos disociando un resto terminal con un grupo amino libre
ADN-polimerasas y ARN-polimerasas	Síntesis de polinucleótidos
Transcriptasa inversa	Importante en la acción de los virus.
Lactato deshidrogenasa	Transformación del ácido láctico en pirúvico
Superóxidodismutasa	Depuradora de radicales libres
Fructosa-1,6-bisfosfatasa	Metabolismo de la glucosa.
Enzima convertidora de la angiotensina	Regulación de la presión arterial
Colagenasas 1,2 y 3	Ruptura del colágeno y destrucción de diversas moléculas bioactivas.
A-aminolevulinatodehidratasa	Síntesis del grupo hemo
Gliceraldehido-3-P deshidrogenasa	Glicólisis
Fosforilasanucleósido	Metabolismo de las purinas
Deshidrogenasa mélica	Ciclo de Krebs
Deshidrogenasa glutámica	Desaminación oxidativa del glutamato
Metaloproteinasas de la matriz (MMPs)	aminopeptidasas que intervienen en múltiples procesos fisiológicos y patológicos.
Leucotrieno A ₄ hidrolasa	Enzima clave en la transformación del ácido araquidónico en los leucotrienos biológicamente activos.
<i>Fuente: (48, 49, 50, 51,52).</i>	

2.2.4.2 REGULACIÓN CELULAR Y CORPORAL DE LA HOMEOSTASIS DE ZINC

El zinc es un ión de alta carga, hidrofílico y que no puede atravesar membranas biológicas por difusión pasiva, por lo que existen mecanismos especializados para su captación, transporte intracelular y liberación. La mayoría del zinc es absorbido por el intestino delgado por un proceso transcelular, teniendo el yeyuno la mayor velocidad de transporte. La absorción parece ser un proceso activo saturable que requiere ATP, existiendo un aumento de la velocidad de transporte en la depleción de zinc. Un transporte no saturable probablemente de tipo paracelular puede ocurrir a ingestas elevadas de zinc. Desde el intestino es transferido vía portal unido mayoritariamente a la albúmina (70%) y a la $\alpha 2$ -macroglobulina (20-40%). Existen otras proteínas que son capaces de ligar zinc, como la transferrina y una glicoproteína rica en histidina. El lumen intestinal es el principal sitio al cual se excreta el zinc a través de las secreciones pancreática, intestinal y biliar.

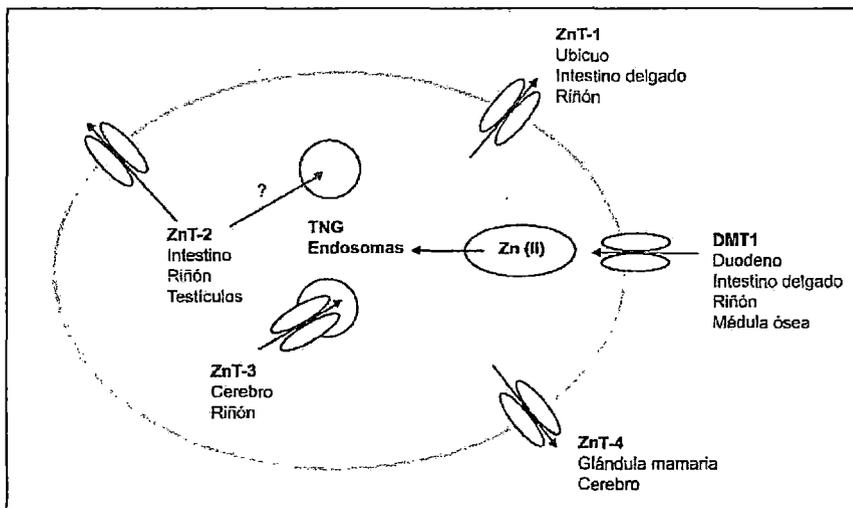


Figura 2.6 Transportadores de Zinc Familia ZnT y DMT1. Fuente (62)

La absorción de Zn de la dieta depende del estado nutricional del individuo, composición de la dieta en cuanto a inhibidores y favorecedores e integridad del intestino. Algunos componentes de la dieta como fitatos y fibra forman compuestos de baja solubilidad con Zn, reduciendo la proporción de Zn que puede ser captada por el enterocito. Otros ligandos, como histidina, metionina y cisteína, favorecen la captación de Zn.

La acumulación de Zn en la célula es la suma del proceso de influjo y eflujo vía proteínas transportadoras, tales como los transportadores ZnT1, ZIP, DMT1, y de proteínas de almacenamiento, principalmente la metalotioneína (MT). La identificación

de transportadores de Zn localizados en las membranas es relativamente reciente. Los transportadores de Zn difieren en: especificidad tisular, localización en la célula, movimiento hacia dentro o hacia fuera, expresión regulada o constitutiva, sensibilidad al Zn.

El transportador ZnT-1 se localiza en la membrana plasmática y participa como un exportador de Zn en virtualmente todos los órganos. Sin embargo, se ha propuesto, además, para Znt-1, un papel en la adquisición de Zn a nivel intestinal. ZnT-2 parece estar asociado a la captación de Zn al nivel de las vesículas intracelulares o con la exportación celular de Zn en muchos órganos. ZnT-3 está asociado a la captación intravesicular en neuronas y testículo. ZnT-4 probablemente está localizado en la membrana plasmática de glándulas mamarias y cerebro (papel exportador) (**Figura 2.6**). (32, 33, 34,36)

ZnT-6 transporta Zn desde el citoplasma al sistema de Golgi. El transportador DMT1 tiene mayor afinidad para Zn^{+2} que para Fe^{+2} .

Otro componente importante en el movimiento de Zn es la familia de los transportadores ZIP, los cuales tienen un papel en el influjo de Zn. Se han identificado 12 genes que codifican proteínas del tipo ZIP, de las cuales se sospecha que varios corresponden a transportadores. Tres son los genes, *hZIP1*, *HZIP2* y *hZIP3*, que se sospecha que codifican para transportadores de iones de metales en humanos. Hasta el momento se les ha encontrado en librerías de cDNA de próstata y útero. Esto no descarta que eventualmente pudieran ser encontrados en el enterocito. Estos transportadores localizados en las membranas celulares fueron identificados por su analogía estructural con la familia ZRT de levaduras y de los transportadores IRT en.

Los transportadores de la familia ZIP (*ZTR1*, *IRT1 likeprotein*), aunque inicialmente se les determinó como transportadores de Fe, transportan hacia la célula Mn^{+2} , Cd^{+2} y otros cationes divalentes, lo que para el Zn complementa las funciones de eflujo de la familia ZnT. En levaduras se ha visto recientemente que el transportador Fet4 es un mecanismo adicional de captación de Zn. Curiosamente, este transportador es también responsable de la captación de Fe y Cu. El papel de la metalotioneína, una proteína ligante intracelular, en la regulación de la absorción de Zn, particularmente en conjunción con los transportadores de Zn, está poco claro. Esta proteína es inducible por Zn, y otros metales, como Cu y Cd, a través de un mecanismo específico de regulación transcripcional. Esta proteína actúa controlando el nivel de Zn^{+2} libre intracelular.

Las metalotioneínas (MT) son proteínas de bajo peso molecular, ricas en cisternas (30% de la proteína), y que se encuentran en un amplio grupo de organismos que incluye bacterias, levaduras, plantas y animales. Estas proteínas son el más abundante grupo de proteínas intracelulares que unen Zn en las células de eucariotas. Entre el 5 y el 10% del Zn en el hepatocito se encuentra unido a MT. Un papel fisiológico crítico se ha sugerido para las MT, con el objeto de controlar la disponibilidad para las proteínas que requieren Zn para su actividad. (32, 33, 34,36)

2.2.4.3 FUNCIONES DEPENDIENTES DE LA NUTRICIÓN DE ZINC

Las funciones que están claramente asociadas a deficiencia de zinc son: el crecimiento, la inmunidad y la cicatrización. A ello se puede agregar las evidencias iniciales para su participación en algunos aspectos del desarrollo psicomotor, en la regulación de la composición corporal y del apetito. (32)

Son varios los pasos del crecimiento y multiplicación celular en que está involucrado el zinc. Es indispensable en sistemas enzimáticos que participan en la división celular y multiplicación celular (p. ej. deoxitimidínkinasa, ribonucleótidoreductasa y adenosíntetrafosfato adenosina sintasa). Pero el paso limitante que puede explicar el compromiso de crecimiento corporal parece estar en la regulación hormonal de la división celular. Participa aquí en la actividad de hormona de crecimiento, IGF-1, así como de prolactina. Aunque forma parte de la estructura de la insulina, no hay evidencias claras que muestren una alteración de esta hormona ante una deficiencia nutricional de zinc. Además, tiene un papel importante en la regulación de las señales de membrana celular post receptor. (46)

Las alteraciones de inmunidad también están asociadas al proceso activo de división y multiplicación celular requerido para la defensa del huésped ante un agente microbiológico externo. Pero también tiene que ver con la autoprotección de las células inmunitarias de la producción de radicales libres (p. ej., superóxidodismutasa), necesarios para su capacidad bactericida. La deficiencia de zinc contribuye a la apoptosis de precursores y células B inmaduras en médula ósea y de precursoras de linfocitos T en el timo.

Hay algunos estudios de la última década analizando el efecto de la suplementación con zinc sobre el desarrollo psicomotor, en grupos de niños en riesgo de deficiencia de zinc. Un análisis reciente de los 7 trabajos sobre el tema al año 2003 mostraba que los 3 estudios que evaluaron actividad demostraban un efecto favorable de la suplementación con Zn; de los 5 estudios en niños pequeños que analizaban

desarrollo motor, 2 encontraron un efecto y 3 ningún efecto; de los 3 estudios en escolares, 2 encontraron un efecto favorable de la suplementación sobre capacidad de razonamiento. Estos hallazgos evidencian la necesidad de estudios más controlados en niños con deficiencia real de zinc.

En la mayoría de las especies animales estudiadas, la deficiencia de zinc se acompaña de una disminución en el consumo de alimentos. En seres humanos también hay estudios, aunque más parciales, en el mismo sentido. Hay evidencias experimentales para varios sitios en esta relación tanto a nivel central como periférico. A nivel central, el zinc tiene participación en la liberación de neurotransmisores en los núcleos para-ventriculares del hipotálamo, entre ellos, el neuropéptido Y, la galanina, β -endorfinas, necesarios para la activación de receptores de señales de apetito. También participan otros neuropéptidos tales como la hormona liberadora de corticotropina, y la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH). (32, 33, 36)

Hay algunas evidencias iniciales que demuestran que la deficiencia nutricional de zinc favorece modificaciones en la composición corporal, con un mayor depósito de tejido adiposo en vez de masa magra. Con el uso de técnicas como DEXA, impedancia bioeléctrica y de análisis de dilución de deuterio se están pudiendo estudiar mejor los cambios en el contenido de agua corporal total y masa grasa. Sin embargo, un estudio reciente español, efectuado en lactantes nacidos pretérmino (desde las 36 semanas de edad corregida hasta los 6 meses de edad) demostró un efecto de la suplementación con zinc (10 mg/día vs. 5 mg/día) sobre el agua corporal total, evaluada mediante impedancia bioeléctrica.

Finalmente, el estudio concluido recientemente por nuestro equipo demostró que la suplementación oral con zinc durante 1 año en lactantes de 18 meses eutróficos y de estratos socioeconómicos bajos tuvo un efecto significativo en composición corporal (evaluado por mejorías en el % de agua corporal total por encima de lo propio de estas edades), en aquellos lactantes que al ingreso tenían concentraciones de zinc plasmático $< 80 \mu\text{g/dl}$ o concentraciones en pelo $< 80 \mu\text{g/g}$, es decir, en aquellos con evidencias de un estado nutricional de Zn deficiente. (33, 34, 36).

2.2.2.4 EFECTOS BIOQUÍMICOS FUNCIONALES DEL DÉFICIT DE ZINC (INDICADORES)

La valoración del estado de zinc en el hombre ha resultado complicada, por la carencia de marcadores bioquímicos que permitan una rápida y sensible medición del estado y las reservas corporales de zinc. El desarrollo de la espectrofotometría de absorción

atómica (EAA), especialmente aquella que cuenta con horno de grafito, ha permitido cuantificar zinc tanto a nivel plasmático como en otros fluidos y tejidos corporales (tales como leucocitos, eritrocitos, saliva, pelo, uñas).(36,37)

Normalmente, el zinc plasmático se mantiene entre 11 y 17,6 $\mu\text{mol/L}$ (0,72-1,15 $\mu\text{g/ml}$), existiendo pequeñas diferencias entre hombre y mujer. Sin embargo, la determinación de la concentración de zinc plasmático es un indicador insuficiente del estado de zinc, puesto que éste solamente se ve alterado cuando los depósitos de zinc se encuentran considerablemente disminuidos. Analizando diversos estudios se ha concluido que 12,3 $\mu\text{mol/L}$ (80 $\mu\text{g/dl}$) es el punto de corte más adecuado para sospechar deficiencia de zinc. Sin embargo, las deficiencias marginales de zinc frecuentemente presentan concentraciones plasmáticas normales de zinc, por lo que la prueba clínica de suplementación y mejoría en algún parámetro clínico (crecimiento, infecciones) es la que hace el diagnóstico final. (32,33)

El zinc presenta altas concentraciones en el pelo, por lo que se ha probado repetidamente como indicador de deficiencia de zinc. Se han sugerido, para sospechar dicha deficiencia, concentraciones por debajo de 1,23-1,53 $\mu\text{mol/g}$, pero resulta poco sensible nuevamente en deficiencias marginales. Las variaciones en las concentraciones séricas de fosfatasas alcalinas, en la membrana del glóbulo rojo, en leucocitos tienen también dificultades de sensibilidad-especificidad o en la factibilidad en condiciones clínicas.

Otro método alternativo de valoración del estado de zinc a nivel experimental ha sido el uso de los resultados funcionales, como, por ejemplo, inducción de metalotioneínas y angiotensina. La síntesis de MT dependiente de Zn refleja de un modo directo la ingesta de zinc. La MT eritrocitaria también se ve alterada frente a deficiencia de cierta intensidad o exceso del metal. La determinación conjunta del zinc plasmático y de la MT permite diferenciar entre el tamaño de la reserva de zinc y su redistribución en el organismo. (33,34)

2.2.2.5 EFECTOS BIOQUÍMICOS FUNCIONALES DEL EXCESO DE ZINC (INDICADORES)

El zinc es uno de los oligoelementos menos tóxicos. Los suplementos de zinc en grandes cantidades (p. ej., de 70 a 100 veces las cantidades recomendadas) pueden causar diarrea, cólicos abdominales y vómito que se presentan en el lapso de 3 a 10 horas después del consumo del suplemento, y los síntomas disminuyen en un corto periodo de tiempo, después de la interrupción de su consumo.

Por lo general, los efectos tóxicos del zinc sólo se presentan a partir de la ingesta prolongada de dosis superiores a los 150 mg. Estos efectos incluyen anemia sideroblástica causada por deficiencia de cobre, bajos niveles de colesterol HDL (cuando el suplemento es mayor a 300 mg/día), disminución en la actividad ferroxidasa sérica de la ceruloplasmina y depresión del sistema inmunológico (disminución de la estimulación de la fitohemaglutinina sobre los linfocitos). Dado que la cantidad de zinc necesaria para producir una intoxicación aguda es de 2 g por cada kg de peso y dicha cantidad, por lo general, produce el vómito, la intoxicación aguda rara vez se presenta. El consumo de otros minerales como el cobre, el calcio y el hierro, así como los alimentos muy ricos en fibras, limitan la absorción del zinc. (33,34)

2.2.2.6 DÉFICIT DE ZINC DE CAUSAS NUTRICIONALES Y GENÉTICAS

La deficiencia de zinc de origen nutricional se observa en comunidades o personas que ingieren poca cantidad de proteínas de origen animal (carnes de vacuno, ave, pescados, mariscos). A ello se suma la disminución de la biodisponibilidad del zinc en dietas con un alto contenido de fitatos, componente de diversos productos vegetales (especialmente, leguminosas y vegetales de hoja).

Al igual que con otros nutrientes, las necesidades de zinc también están asociadas a los aportes de energía. Las dietas occidentales habituales tienen una relación Zn/energía en torno a 2 mg Zn/MJ. Las dietas deficientes en zinc están en torno a 0,7-1 mg Zn/MJ. Aparte del bajo aporte de zinc y alto de fitatos entonces, una ingesta elevada de energía puede aumentar el riesgo de deficiencia de zinc. Los efectos clínicos observados son: un compromiso tanto del crecimiento en estatura como del peso corporal (en las deficiencias más severas) y sólo del crecimiento en estatura en las deficiencias menos severas.

Un metaanálisis de los estudios de suplementación con zinc y su efecto sobre el crecimiento que mostraba un impacto significativo de la misma, lo que era más evidente aún si se analizaban solamente aquellos estudios con niños con retraso de talla < -2 desviaciones estándares para la edad. También hay evidencias parciales de que la deficiencia nutricional de zinc durante el embarazo puede aumentar el riesgo de prematurez y de bajo peso de nacimiento. (32,33)

Hay claras evidencias de que la deficiencia nutricional de zinc favorece la adquisición de infecciones, especialmente digestivas, respiratorias y dérmicas. En el caso de las diarreas, puede aumentar tanto la frecuencia como la duración de las mismas, pero además con las pérdidas aumentadas intestinales de Zn se contribuye a aumentar la

intensidad de la deficiencia de zinc. En países subdesarrollados con alto riesgo de deficiencia severa de zinc, ésta está asociada a mayor riesgo de mortalidad, debido a infecciones digestivas y respiratorias. (43)

Hay dos enfermedades con base genética relacionada con la deficiencia de zinc. La primera es la acrodermatitis enteropática, enfermedad en que está alterada la absorción y el metabolismo de zinc. Sus manifestaciones son: alteraciones dérmicas, especialmente periorificiales (boca y ano), cuadros diarreicos a repetición y alteraciones inmunitarias. En la medida que mujeres con esta enfermedad han sobrevivido hasta la edad adulta, se ha observado que tienen un riesgo aumentado de procrear hijos con malformaciones congénitas.

La segunda condición asociada a deficiencia de zinc es la alteración que tienen algunas madres para concentrar el zinc en la leche materna, con lo cual sus hijos alimentados al pecho en forma exclusiva presentan signos de deficiencia nutricional de zinc.

Las personas que se adscriben a dietas ovo-lacto vegetarianas son un grupo de riesgo de deficiencia de zinc. El zinc en estas dietas proviene principalmente de los cereales (26%), leguminosas, nueces y otras semillas (26%), leche y huevos (18%). Estas dietas tienen un alto contenido de fitatos, alterando además su absorción intestinal. Los niños con estos tipos de alimentación están en especial riesgo de deficiencias marginales de zinc. (32, 33,34)

2.2.2.7 EXCESO DE ZINC DE CAUSAS NUTRICIONALES Y GENÉTICAS

Dada la distribución del zinc en alimentos y en otros productos potencialmente tóxicos, es poco frecuente el exceso de zinc. Se han comunicado casos aislados de ingestiones excesivas de zinc con signos clínicos digestivos (vómitos, diarrea).

Algunos estudios recientes de suplementación con zinc han mostrado que su aporte por encima de algunos órdenes de magnitud de las recomendaciones puede llevar a interferencia en la absorción de otros minerales, principalmente cobre y hierro. De hecho, el límite superior del rango aceptable de ingesta de zinc ha sido definido por su capacidad de inducir elevación de la enzima superoxidodismutasa y baja en los niveles de cobre. Esto ha sido documentado en pacientes con enfermedad de Wilson que reciben altas dosis de Zn (> 40 mg/día). (35)

El exceso de zinc corporal puede no estar asociado a exceso de consumo dietético. Hay varios estudios que sugieren que un aporte aumentado de zinc medicamentoso

puede favorecer el control de enfermedades como el resfriado común, por un efecto antiviral directo; sin embargo, un meta análisis reciente concluía que no hay evidencias suficientes que avalen dicho efecto.

Se ha encontrado una acumulación excesiva de zinc a nivel hepático en algunas formas de colestasia progresiva severa, sugiriendo la participación de este exceso en la evolución de la enfermedad, unido a la acumulación esperable de cobre.

Un estudio reciente efectuado en adultos ha mostrado que una hiperzincemia acentuada (77-200 $\mu\text{mol/L}$), asociada a una hipercalprotectinemia, parece ser una nueva alteración genético-metabólica, que se traduce en infecciones recurrentes, hépatoesplenomegalia, anemia y evidencia de inflamación sistémica. También está descrita la hiperzincemia familiar sin asociación a alteraciones clínicas. (32, 33,35)

2.2.5 ENZIMAS

Las enzimas son moléculas producidas por las células de los organismos vivos con la función específica de catalizar reacciones químicas, las que sin ellas, ocurrirían muy lentamente; Las enzimas son proteínas especializadas en la catálisis de las reacciones biológicas. Se encuentran entre las más notables de las biomoléculas conocidas debido a su extraordinaria especificidad y a su poder catalítico, que es mucho mayor que la de los catalizadores hechos por el hombre.

Un catalizador interviene en una reacción para que esto ocurra más rápidamente y una vez que la reacción se ha completado, queda tal como estaba al principio. La alta velocidad requerida en las reacciones bioquímicas en el interior de las células se alcanza por catalizadores, que podemos calificar como catalizadores biológicos y que reciban el nombre de enzimas. (52)

2.2.5.1 LOCALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LAS ENZIMAS

Las enzimas dentro de un organismo se encuentran distribuidas en los diferentes órganos y tejidos donde realizan su función específica. Dentro de una célula, algunas enzimas se encuentran compartimentalizadas y ordenadas; ejemplo: en las células hepáticas, las enzimas de la glicólisis están localizadas en el citoplasma, en tanto que las enzimas del ciclo de Krebs en las mitocondrias.

Dentro de la mitocondria, las enzimas del ciclo del ácido cítrico se encuentran dispuestas en forma secuencial, lo cual da al proceso ergopoyético de la célula la máxima eficacia. (52)

2.2.5.2 NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN DE LAS ENZIMAS

Como se ilustra en la siguiente tabla:

TABLA 2.11 CLASIFICACIÓN DE ENZIMAS	
Enzimas	Acción
1. Óxido - reductasas (reacciones de óxido - reducción)	Actúan sobre
	1.1 CH - OH
	1.2 C = O
	1.3 C = CH -
	1.4 CH - NH ₂
	1.5 CH - NH -
	1.6 NADH; NADPH
2. Transferasas (Transferencia de grupos funcionales)	Grupos
	2.1 De un átomo de C
	2.2 Aldehídicos o cetónicos
	2.3 Acilos
	2.4 Glucósido
	2.7 Fosfatos
	2.8 Que contienen azufre
3 Hidrolasas (Reacciones de Hidrólisis)	3.1 Ésteres
	3.2 Enlaces glicosídicos
	3.3 Enlaces peptídicos
	3.4 Otros enlaces C - N
	3.5 Anhídridos de ácido
4 Liasas (Adición a los dobles enlaces)	4.1 C = C
	4.2 C = O
	4.3 C = N -
5 Isomerasas (Reacciones de isomerización)	5.1 Racemasas
6 Ligasas (Formación de enlaces con escisión del ATP)	6.1 C - O
	6.2 C - S
	6.3 C - N
	6.4 C - C
<i>Extraído de Albert L. Lehninger, Bioquímica (pág. 286)</i>	

Su número de clasificación es EC 2.7.3.2, en donde EC significa, abreviadamente, Comisión de Enzimas; la primera cifra (2) representa el nombre de la clase (Transferasas), la segunda cifra (7) representa a la subclase (fosfotransferasas), la tercera cifra (3) la subclase (fosfotransferasas con un grupo nitrógeno como aceptor) y la cuarta cifra (2) designa a la creatin – quinasa.

2.2.5.2.1 NIVEL CELULAR. SISTEMA MICROSOMAL

La localización de una enzima particular en un tejido o célula es el fundamento de una rama de la histoquímica denominada histoenzimología. La distribución de las enzimas en los organelos subcelulares se estudia fraccionando en ultracentrífuga homogeneizados de células. En células eucarióticas las enzimas se distribuyen en la membrana celular, mitocondrias (matriz y espacios intermembranas) lisosomas, vacuolas, retículo endoplásmico, etc. Como se muestra en la siguiente tabla.

TABLA 2.12 LOCALIZACIÓN INTRACELULAR DE LAS PRINCIPALES ENZIMAS Y RUTAS METABÓLICAS	
Citoplasma	Glucólisis: ruta de las hexosa monofostato; glucogénesis y glucogenólisis; síntesis de ácidos grasos; catabolismo de purinas y pirimidinas; peptidasas; aminotransferasas; aminoacilsintetasas
Mitocondria	Ciclo de los ácidos tricarboxílicos; oxidación de ácidos grasos; oxidación de aminoácidos; alargamiento de ácidos grasos; síntesis de la urea; transporte electrónico y fosforilación oxidativa acoplada.
Lisosomas	Lisozima; fosfalíasa acida; hidrolasas, incluyendo proteasas, nucleasas, glucosidasas, arilsulfatasas, lipasas, fosfolipasas y fosfatasas.
Retículo endoplasmático (microsomas)	NADH y NADPH citocromo c reductasas; oxidasas de función mixta relacionadas con el citocromo b, y el citocromo P450; glucosa 6-fosfatasa; nucleósídidifosfatasa; esterasa, P-glucuronidasa, y glucuroniltransferasa; rutas de síntesis de proteínas; síntesis de fosfoglicéridos y triacilgliceroles, síntesis y reducción de esteroides
Golgi	Galactosil y glucosiltransferasa; condroitinasulfotransferasa; 5-nucleotidasa; NADH-citocromo c reductasa, glucosa 6-fosfatasa
Peroxisomas	Urato oxidasa; D-aminoácido oxidasa; α -hidroxiácido oxidasa; catalasa; oxidación de ácidos grasos de cadena larga
Núcleo	Rutas de biosíntesis de DNA y RNA
<i>Fuente: Albert L. Lehninger, Bioquímica (pág. 189)</i>	

En la membrana celular se encuentran enzimas que participan en el transporte de metabolitos y las que regulan la acción de hormonas o neurotransmisores sobre los receptores membranales. En tanto que muchas enzimas se encuentran solubles en el citoplasma, otras se encuentran fijadas ordenadamente en alguna membrana particular y funcionan en forma secuencial, como es el caso de las enzimas oxidativas de la mitocondria. Generalmente las vías anabólicas y catabólicas se localizan en organelos diferentes a fin de maximizar la economía celular. (33,52)

2.2.5.2.2 A NIVEL DE ORGANISMO

La localización y distribución de enzimas que funcionan específicamente en determinados órganos es el fundamento de la enzimología clínica. Dos subclases de aminotransferasas se localizan en órganos distintos; la aspartatoaminotransferas (antes transaminasa glutámico oxalacética, TGO) se localiza principalmente en miocardio y la alaninaaminotransferasa (antes transaminasa glutámico pirúvica, TGP) se localiza en hígado. La creatina fosfocinasa se localiza en músculo estriado (esquelético y miocardio). La deshidrogenasa láctica posee varias isoenzimas, algunas de ellas específicas de determinado órgano; la LDH-1 (H4) se localiza en miocardio y la LDH-5 (M4) se localiza en hígado y músculo esquelético; otra variante isoenzimática la LDH-X se localiza en testículo. La amilasa y lipasa pancreáticas ayudan al diagnóstico de pancreatitis aguda cuando se elevan en suero. Las fosfatasa, con su localización particular, la fosfatasa ácida en próstata y la fosfatasa alcalina en hígado y hueso, determinan la presencia de carcinoma prostático y óseo respectivamente, cuando se elevan en suero. (52)

2.2.5.3 COFACTORES

La actividad de algunas enzimas depende solamente de su estructura como proteínas, mientras que otras necesitan, además uno o más componentes no proteicos, llamados cofactores. El cofactor puede ser un ión metálico, o bien una molécula orgánica llamada coenzima; algunas enzimas necesitan de ambos.

Los cofactores son generalmente estables frente al calor, mientras que muchas proteínas enzimáticas pierden la actividad por calefacción. El complejo enzima – cofactor catalíticamente activo recibe el nombre de holoenzima. Cuando se separa el cofactor, la proteína restante, que por sí misma es inactiva catalíticamente, se designa con el nombre de apoenzima. En la siguiente tabla se presentan enzimas que contienen iones metálicos o los necesitan como cofactores. (32, 33,52)

TABLA 2.13 ENZIMAS QUE CONTIENEN IONES METÁLICOS O LOS NECESITAN COMO COFACTORES.

Zn^{2+}	Alcohol – deshidrogenasa Anhidrasa – carbonica Carboxipeptidasa
Mg^{2+}	Fosfohidrolasa Fosfotransferasa
Mn^{2+}	Arginasa Fosfotransferasas
Fe^{2+} o Fe^{3+}	Citocromos Peroxidasa Catalasa Ferreodoxina
Cu^{2+} (Cu^+)	Tirosinasa Citocromo – oxidasa
K^+	Piruvato – quinasa (también necesita Mg^{2+})
Na^+	ATPasa de la membrana plasmática (necesita también K^+ y Mg^{2+})
<i>Fuente: (53)</i>	

2.2.5.3.1 COFACTORES METÁLICOS

En tales enzimas el ión metálico puede actuar como:

- Centro catalítico primario.
- Como grupo puente para reunir el sustrato y la enzima, formando un complejo de coordinación.
- Como agente estabilizante de la conformación de la proteína enzimática en su forma catalíticamente activa.

Las enzimas que precisan de iones metálicos se llaman a veces metaloenzimas; en algunos de ellos, el componente metálico, por sí solo, ya posee una actividad catalítica primaria, muy incrementada a su vez por la proteína enzimática; por ejemplo, la catalasa, es una enzima ferroporfirínica que cataliza la descomposición muy rápida del peróxido de hidrógeno, en agua y oxígeno; las simples sales de hierro también catalizan esta reacción, pero a velocidad mucho menor. (33,52)

Los cofactores minerales pueden ser vistos como un subgrupo especial de los biominerales. Más que contribuir a la masa esquelética y a la homeostasis de fluidos,

sin embargo, los cofactores minerales son más sutiles y están dedicados específicamente a enzimas. Para encontrar una razón para la existencia de los cofactores minerales, debe considerarse que para cumplir con sus obligaciones funcionales una enzima se enfrenta a muchos retos. La superficie de la proteína puede ser fácilmente modificada químicamente por interacción con sustratos y que la enzima puede perder fácilmente su forma biológica por desnaturalización.

Los electrones y grupos que son transferidos hacia y desde los sustratos tienen el potencial de modificar permanentemente la enzima. Esto sucede con frecuencia y en lugar de ser reparadas las enzimas viejas son substituidas. Los cofactores minerales entran en la labor diaria de hacer que una enzima soporte el ambiente difícil en que existe. También se ha demostrado que son ligadores efectivos de sustrato y que interactúan con oxidantes y reductores sin dificultad.

Algunos metales traza como cinc pueden aceptar pares de electrones en la formación de unión covalente que polariza y facilita la ruptura de uniones químicas en el sustrato. Otros metales como cobre y hierro pueden aceptar electrones del sustrato y pasarlos al oxígeno.

La catálisis y la estabilidad estructural son las 2 funciones primarias de los metales en las enzimas. Muchos factores orgánicos sirven como agentes de captura de electrones y de transferencias de grupo, lo que sugiere que las metaloenzimas pueden respaldar enzimas con cofactores orgánicos; sin embargo, esta visión es sobre simplificada ya que hay muchas reacciones catalizadas por enzimas en donde solamente un metal podrá cumplir con el papel, como en las metaloenzimas que catalizan la destrucción de radicales de oxígeno.

Nos referimos a los metales esenciales en un nivel similar que las vitaminas, que son requeridas en cantidades muy pequeñas para mantener el statu quo en un sistema y, como las vitaminas, están disponibles solamente a través de la dieta. Por lo tanto, podemos concluir que los minerales esenciales y las vitaminas tienen un punto común en las enzimas, a las cuales, literalmente, les permiten funcionar. (32,33, 52,53)

2.2.5.3.2 EJEMPLO DE COFACTORES METÁLICOS

A. ZINC

El cinc es tal vez el más ubicuo y versátil de todos los cofactores metálicos. Más de 300 enzimas tienen un cofactor de cinc. Las proteínas ligadas a cinc que se enganchan al DNA, las llamadas proteínas dedo de cinc, atestiguan la versatilidad del

cinc en los sistemas biológicos. Aproximadamente el 3 % del genoma en los mamíferos codifica para proteínas dedo de cinc.

Como cofactor, el cinc puede realizar funciones tanto estructurales como catalíticas. En la anhidrasa carbónica, por ejemplo, el cinc entra en una unión coordinada con el sustrato CO_2 ; en la carboxipeptidasa el cinc toma parte activa en la ruptura de la unión péptido; las enzimas multisubunidad como aspartato-transcarbamilasa utilizan cinc para coordinar las posiciones de las subunidades catalítica y reguladora, un papel estructural; la Cu_2Zn_2 -superóxido-dismutasa requiere cinc para posicionar el átomo de cobre en el canal accesado por el sustrato HO_2^- , otro papel estructural; en las proteínas dedo de cinc, Zn^{2+} contribuye a la estabilidad de la estructura de rizo que contacta los surcos mayor y menor del DNA. Estos ejemplos ilustran por qué el cinc es un importante acompañante para enzimas y proteínas.

El cinc es considerado un metal suave porque se comporta como un catión divalente sin preferencia geométrica especial. Es tal vez esta suavidad lo que permite al cinc adaptarse a tantos ambientes enzimáticos diferentes. El cinc existe en un estado de valencia Zn^{2+} , y por tanto no tiene propiedades redox. El ión Zn^{2+} está configurado como un $3d^{10}$, lo que denota un orbital $3d$ lleno. Por esta razón, los complejos de cinc carecen de color y el cinc en sí se comporta principalmente como un catión.

Zn^{2+} es un buen aceptor de electrones (ácido de Lewis) y puede entrar en un arreglo de unión coordinado que polariza grupos a los cuales se une. Esta propiedad permite al cinc incrementar la susceptibilidad de una unión química a ataque; por ejemplo, Zn^{2+} polariza al agua, lo que hace que el agua se comporte más como un ión hidróxido y sea más efectiva para atacar el CO_2 para formar HCO_3^- en la reacción catalizada por anhidrasa carbónica. Otro ejemplo es el uso de cinc para polarizar la unión éster o amida, promoviendo así el ataque nucleofílico de agua a la unión, como en las reacciones catalizadas por carboxipeptidasa y aminopeptidasa. (32, 33, 52,53)

B. COBRE

El cobre, como el hierro, es un metal redox. Como el hierro, el cobre existe en estados de valencia múltiples; Cu^+ y Cu^{2+} (cuproso y cúprico) son los más comunes. Las enzimas con cobre, aunque no tan numerosas como las enzimas con cinc, cumplen importantes funciones biológicas, principalmente dentro del citosol. Muchas caen en la categoría de Oxidoreductasas, o más específicamente "oxidadasas", lo que significa que catalizan reacciones en las cuales los electrones del sustrato son transferidos al O_2 .

Las enzimas con cobre pueden ser simples o complejas, dependiendo del número de átomos Cu en la enzima.

Las enzimas simples generalmente contienen un Cu por subunidad. Las enzimas más complejas incluyen las oxidasas multicobre, que pueden tener tan pocos como 4 (ejemplo, laccasa) o tantos como 8 átomos de cobre por enzima (ejemplo, dopamina-β-monooxigenasa). El cobre en estas enzimas existe en 3 diferentes ambientes químicos conocidos como sitios cobre tipo 1, tipos 2 y tipo 3.

La ceruloplasmina, por ejemplo, contiene 6-7 átomos de cobre en 3 sitios distintos. El sitio cobre tipo 1 da un color azul a la ceruloplasmina y otras proteínas azules con cobre. Los sitios de unión con cobre en una oxidasa multicobre forman una triada consistente de un cobre tipo 2 y dos cobres tipo 3, arreglados en un triángulo isósceles. El oxígeno se une a estos dos cobres tipo 3 en la base del triángulo. Ejemplos de enzimas con cobre incluyen citocromo c-oxidasa, lisil-oxidasa y ascorbato-oxidasa.

Debido a su tendencia para aceptar electrones, el cobre es un poderoso oxidante en los sistemas biológicos. Los sitios cobre en la ceruloplasmina tienen la capacidad de oxidar Fe^{2+} a Fe^{3+} , lo que prepara los iones férricos para unirse a la transferrina y entregar hierro a órganos y tejidos. Esta reacción liga al hierro con el metabolismo del cobre y podría explicar cómo la ausencia de cobre en la dieta impide el transporte de hierro y causa anemia en los humanos.

En la siguiente **tabla 2.14** se reúnen las principales coenzimas conocidos y los tipos de reacciones enzimáticas en las que participan.

TABLA 2.14 COENZIMAS DE REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE GRUPOS	
Coenzima	reacciones enzimáticas
COBRE	
Citocromo c oxidasa	Transporte de electrones
Superóxidodismutasa	Dismutación superóxido
Tirosinasa	Síntesis de melanina
Lisil oxidasa	Entrecruzamiento colágeno y elastina
Dopamina-p-monooxigenasa	Dopamina → noradrenalina
ZINC	
Anhidrasa carbónica	Regulación del equilibrio ácido-base.

Carboxipeptidasas A y B	Hidrólisis de los restos C-terminales de aminoácidos.
Fosfatasas alcalinas	Hidrólisis de ésteres mono fosfóricos a pH entre 8 y 10.7
Transcriptasa inversa	Importante en la acción de los virus.
Lactato deshidrogenasa	Transformación del ácido láctico en pirúvico
Superóxidodismutasa	Depuradora de radicales libres
Fuente: Albert L. Lehninger, Bioquímica (pág. 186)	

Raramente el cobre está destinado a desempeñar solamente un papel estructural, y muchas enzimas que poseen cobre como cofactor utilizan el metal en el sitio activo. Estudios han ligado iones de cobre con la formación de arterias o angiogénesis. Uno de los descubrimientos más emocionantes, aún por ser comprendido del todo, es que privar a un animal (humanos incluidos) de cobre retrasa o aún inhibe el crecimiento de tumores cancerosos. Desde una perspectiva nutricional, esto podría significar que el cobre es esencial para el desarrollo del sistema microvascular. (32, 33, 52,53)

Cada uno de las coenzimas catalogadas contiene, como parte de su estructura, una molécula de algunas de las vitaminas; estas son sustancias orgánicas que, en cantidades mínimas (trazas), son vitales para la función de todas las células y deben figurarse en la dieta de algunas especies. Las coenzimas actúan, por lo general, como transportadores intermediarios de grupos funcionales, de átomos específicos o de electrones, los cuales son transferidos en la reacción enzimática global. Cuando la coenzima se haya unido íntimamente a la molécula del enzima recibe, normalmente, el nombre de grupo prostético; por ejemplo, el grupo biocitina de la acetil- CoA – carboxilasa, que se halla incorporado covalentemente en la cadena polipeptídica. Sin embargo, en algunos la coenzima está unida débilmente y actúa esencialmente, como uno de los sustratos específicos de aquel enzima. (32,52)

2.2.6 ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA

La espectroscopia de absorción atómica constituye un método para el análisis elemental de soluciones y es de gran utilidad en la determinación de trazas de metales en líquidos. Con esta técnica se obtiene el contenido total de metal en la muestra, independientemente del estado molecular en que se encuentre. Así, por ejemplo, se puede determinar el contenido en sodio de una disolución acuosa sin que, en la mayoría de los casos, influya su forma molecular.

El método es tan sensible que permite detectar elementos distintos a concentraciones tan bajas como 1 ppm. El creciente desarrollo de esta técnica es debido a su elevada sensibilidad y a la facilidad relativa con que se obtienen los resultados. Una de las ventajas más importantes, es el poder realizar determinaciones aun en presencia de otros muchos elementos. Al no existir interferencias no es necesario separar el elemento problema de los demás elementos presentes en la muestra, con lo que se gana mucho tiempo y se eliminan numerosas fuentes de error. (54)

2.2.6.1 ABSORCIÓN DE ENERGÍA RADIANTE POR LOS ÁTOMOS

La espectroscopia de absorción atómica estudia la absorción de energía radiante por átomos. En el proceso de absorción, un átomo pasa de un estado a otro de mayor energía (fig. 2.7). A diferencia de las moléculas, los átomos no vibran ni poseen energía de rotación. Por consiguiente, la excitación electrónica de los átomos no implica energía vibratoria o rotatoria y, en consecuencia, los espectros de absorción atómica constan de unas pocas líneas de absorción muy estrechas.

La frecuencia de las líneas de absorción se obtiene de la ecuación $E = h\nu$, siendo E la energía de excitación del átomo, que es igual a $E_2 - E_1$ (E_1 es la energía del átomo en el nivel energético inferior y E_2 su energía en el superior) ν es la frecuencia. En definitiva, la energía E de la ecuación 2.1 es la diferencia de energía entre el estado final y el inicial.

Supongamos que los estados de energía de un átomo son $E_0, E_1, E_2, E_3, E_4, \dots$ siendo E_0 la del estado fundamental y $E_1, E_2, E_3, E_4, \dots$ las energías de los estados excitados. Si la absorción corresponde a una transición entre el estado fundamental y cualquiera de los estados excitados, la frecuencia vendrá dada por $E_1 - E_0 = h\nu_1$; $E_2 - E_0 = h\nu_2$, o bien $E_3 - E_0 = h\nu_3$. Si la transición tuviera lugar entre dos estados excitados, ν vendría dada por $E_2 - E_1 = h\nu_4$, $E_3 - E_1 = h\nu_5$, y así sucesivamente. (54,57)

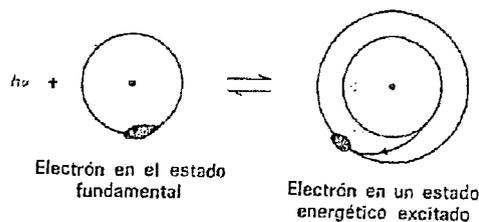


Figura 2.7 Absorción de radiación por los átomos. Fuente (57)

En condiciones normales, la casi totalidad de los átomos se encuentran en el estado de más baja energía, es decir, en el fundamental. Todos los demás estados de

energía son estados excitados. Así, por ejemplo, si se calienta vapor de zinc hasta 3.000 °K sólo existe en el primer nivel excitado un átomo por cada 10^{10} átomos en el estado fundamental. Los átomos de zinc necesitan una considerable energía de excitación. Los átomos de sodio se excitan más fácilmente que la mayoría de los átomos de otros elementos pero, aun así, a 3.000 °K sólo existe un átomo de sodio excitado por cada mil en el estado fundamental.

A temperatura ambiente, la relación del número de átomos excitados a los no excitados, se reduce considerablemente. Así pues, en una distribución normal de población atómica, existen muy pocos átomos en los estados E_1, E_2, E_3, \dots . Puesto que la cantidad total de radiación absorbida depende, entre otras cosas, del número de átomos en condiciones de absorber, resulta que la cantidad de radiación que corresponde a las transiciones ν_4, ν_5, \dots , es muy pequeña, ya que son muy pocos los átomos que se encuentran en los estados energéticos E_1, E_2, E_3, \dots , y por esta razón no es de utilidad analítica.

De todo lo anterior se infiere que las transiciones electrónicas de interés analítico son las realizadas por los átomos que se encuentran en el estado fundamental. Esto restringe considerablemente el número de líneas de absorción "del espectro atómico que pueden utilizarse. Con frecuencia en la región ultravioleta sólo se dispone de tres o cuatro líneas para cada elemento.(54,57)

La cantidad total de luz absorbida por los átomos viene dada por la expresión:

$$\text{Cantidad total de luz absorbida a: } \nu = \frac{\pi e^2}{mc} N F$$

Donde e^2 es la carga del electrón, m la masa electrónica, c la velocidad de la luz, N el número total de átomos que pueden absorber a la frecuencia ν y f la fuerza del oscilador o capacidad de cada átomo para absorber a frecuencia ν .

Teniendo en cuenta que π , e^2 , m y c son constantes, la ecuación 7.1 puede ponerse en la forma:

$$\text{Cantidad total de radiación absorbida} = \text{constante} \times N \times f$$

En la expresión anterior conviene destacar dos aspectos interesantes. Primero, no existe ningún término relacionado con la longitud de onda (o frecuencia) de absorción sino, simplemente, la indicación de la longitud de onda actual de absorción. En segundo lugar, no se manifiesta de forma explícita influencia alguna de la temperatura. En principio, pues, la absorción atómica es independiente de la longitud

de onda y de la temperatura de los átomos. Estos dos aspectos hacen de la absorción atómica un método superior a otras técnicas basadas en espectros atómicos, tales como la espectroscopia de emisión y la fotometría de llama.(54,55)

2.2.6.2 EQUIPO

En la figura 2.8 se muestra el esquema de un equipo para espectroscopia de absorción atómica. El fundamento es similar al de otros métodos espectroscópicos de absorción. La luz, que procede de una fuente adecuada, alcanza el detector después de atravesar la muestra; la cantidad de luz absorbida se obtiene midiendo la intensidad de la radiación antes y después de atravesar la muestra.(54,55)

Los componentes del equipo son los siguientes:

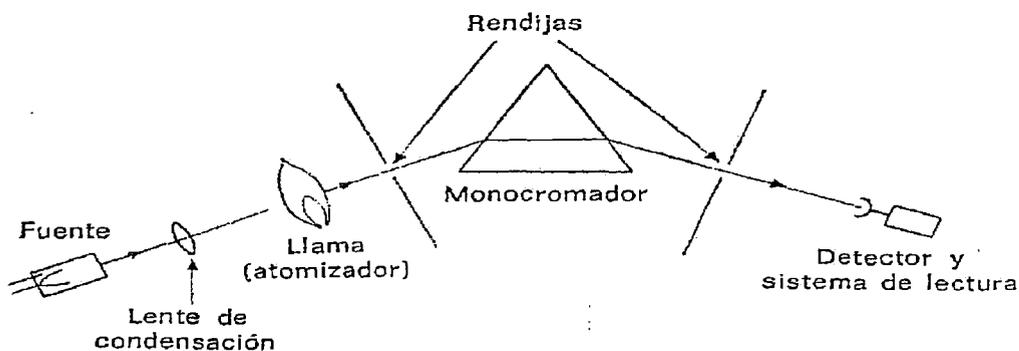


Figura 2.8 Esquema del equipo utilizado en espectroscopia de absorción atómica. Fuente (54)

2.2.6.2.1 FUENTE DE RADIACIÓN

Anteriormente se indicó que las líneas de absorción son muy estrechas (de unos 0,02 Å). Si se utilizara una fuente continua de radiación, tal como una lámpara de hidrógeno, estas líneas serían difícilmente detectables. En la figura 2.9 se muestra la línea de absorción de los átomos de zinc, utilizando, como fuente de radiación, una lámpara de hidrógeno. La anchura de la línea de absorción del zinc (2139 Å) se ha exagerado con fines ilustrativos. En la misma figura se pone de manifiesto que la escala de longitudes de onda de la lámpara de hidrógeno es de 500 Å. Si la anchura de la banda de absorción fuera de 0,02 Å, su anchura en la escala sería.

Es decir, una línea tan estrecha sólo sería detectable en condiciones de resolución muy elevada.

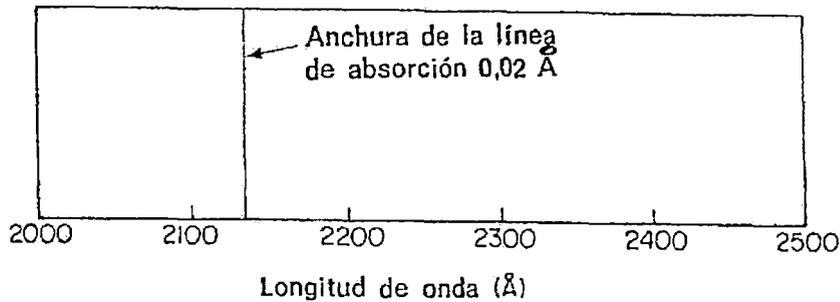


Figura 2.9 línea de absorción del zinc (2131 Å) utilizando una lámpara de hidrogeno. Fuente (54)

$$0,02 \times \frac{1}{500} \quad \text{o bien} \quad \frac{1}{25.000} \quad \text{de la longitud de la escala.}$$

Utilizando rendijas y un buen Monocromador, la amplitud de la banda que incide sobre el detector puede reducirse hasta unos 2 Å, aproximadamente. Si se absorbe una banda de 0,02 Å, la señal se reduciría en un 1 %; es decir, con la absorción completa de la radiación por parte de todos los átomos, la señal cambiaría, solamente, un 1 %, con lo que el método analítico sería muy poco sensible.

El problema de tener que trabajar con líneas tan estrechas se ha resuelto utilizando un *cátodo hueco* como fuente de radiación. Entre ánodo y cátodo se establece una diferencia de potencial suficiente; los átomos de gas de llenado (argón o helio) se ionizan en el ánodo y son atraídos por el cátodo. Los iones más rápidos chocan contra la superficie catódica arrancando átomos, que están excitados y emiten el espectro característico del metal utilizado como cátodo. Los cátodos huecos emiten espectros con líneas tan estrechas que pueden ser absorbidas completamente por las líneas de absorción de los átomos. De esta forma se puede detectar y medir fácilmente la absorción atómica. Cada cátodo hueco emite el espectro del metal catódico. Así, por ejemplo, cátodos de cobre emiten el espectro del cobre, cátodos de zinc emiten el espectro del zinc, etc. Por esta razón, debe utilizarse un cátodo diferente para cada elemento. En la práctica, esto es un inconveniente que, sin embargo, está compensado por la ventaja que supone el poder operar con unas líneas espectrales tan estrechas. El espectro emitido consta de todas las líneas de emisión del metal, incluyendo muchas líneas que no son de absorción, lo que, en general, no interfiere con el método analítico. (54, 56)

2.2.6.2.2 ATOMIZADOR

Para conseguir que los átomos absorban radiación es necesario reducir la muestra al estado atómico. La forma más sencilla de atomizar es utilizando una llama. Los quemadores usuales para producir la llama son, básicamente, los mismos que se utilizan en fotometría de llama.

Para introducir una muestra en la llama ha de encontrarse en estado líquido. En consecuencia, el elemento problema estará en forma iónica o en un compuesto orgánico. El quemador fracciona la muestra líquida en pequeñas gotas que se introducen en la base de la llama. Las gotas se evaporan (o arden) y el elemento a determinar queda en el residuo. Este residuo es descompuesto por la llama y el elemento reducido al estado atómico. Esta atomización no es muy eficaz, pero las llamas son de fácil manejo y los resultados obtenidos son satisfactorios en la mayoría de los casos.(54)

2.2.6.2.3 MONOCROMADOR

Los monocromadores de uso más frecuente en espectroscopia de absorción atómica son los prismas y las rendijas. El Monocromador es necesario para separar las líneas de absorción de las demás líneas espectrales emitidas por el cátodo hueco. Para gran parte de los elementos, no es necesario un elevado poder de dispersión, pero para ciertos metales de transición el espectro de emisión del cátodo hueco es tan complicado que es fundamental una elevada dispersión. Los aparatos de espectroscopia de absorción-atómica de aplicación más general utilizan monocromadores de elevada dispersión.(54)

2.2.6.2.4 DETECTORES

En espectroscopia ultravioleta los detectores más frecuentes son las películas y los fotomultiplicadores. En espectroscopia de absorción atómica la película no es aconsejable. La señal de la fuente es intensa y después de la absorción es ligeramente menos intensa. La película no es adecuada para comparar la intensidad de líneas fuertes, ya que éstas aparecen como líneas oscuras y una comparación de la intensidad de líneas oscuras es difícil y conduce a resultados poco seguros y precisos.

Por esta razón, en espectroscopia de absorción atómica se utilizan, casi exclusivamente, los fotomultiplicadores. Su función como detectores es satisfactoria,

se mantienen estables y permiten comparar líneas intensas. Su construcción se describió anteriormente.(54)

2.2.6.2.5 RENDIJAS Y LENTES

Las lentes se utilizan para condensar la radiación en diferentes partes del sistema óptico. La luz debe condensarse para evitar la pérdida de gran parte de la señal, consecuencia de que los rayos no sean paralelos. Las lentes de cuarzo dan resultados muy satisfactorios. También se utilizan espejos cóncavos, que reflejan la luz en sus caras absorbiendo poca radiación. En estos sistemas ópticos la radiación procedente de la primera lente se enfoca hacia la rendija de entrada, cuyo objeto es evitar que entre radiación extraña con el rayo luminoso. La luz atraviesa la rendija de entrada y llega al Monocromador donde se dispersa y se orienta hacia la rendija de salida. Esta rendija deja pasar la línea de absorción deseada y bloquea las demás líneas del espectro. Este sistema de rendijas y Monocromador permite seleccionar la longitud de onda de la radiación que llega al atomizador.(54)

2.2.6.2.6 MODULACIÓN

Cuando se colocan en la llama, muchos metales emiten intensamente a la misma frecuencia a la que absorben. La señal de emisión puede causar serios errores al medir la absorción verdadera. Cuando se utiliza un atomizador de llama, la emisión del metal tiene lugar, precisamente, a la misma longitud de onda que la de absorción del metal, ya que se produce la misma transición electrónica. Además, puesto que se trata de medir el grado de absorción ($I_0 - I_1$), la interferencia provocada por la emisión de la llama puede resultar un error directo. En consecuencia, si no se hace la corrección adecuada, la señal medida por el detector será $I_0 - (I_1 - E)$, siendo E la intensidad de emisión.

El error puede ser eliminado *modulando* el sistema. La modulación puede conseguirse utilizando una fuente de señal intermitente, tal como una corriente alterna (ac) o una corriente interrumpida (cc). El detector se ajusta a la frecuencia de la fuente de radiación intermitente y, por tanto, no registra la señal no intermitente de la llama. El resultado es que, al no registrarse la señal de emisión de la llama, se elimina la correspondiente fuente de error. La modulación no es muy costosa y para muchos metales es totalmente necesaria si se quieren obtener resultados reproducibles. (54,55)

Esta situación se pone de manifiesto en la **figura 2.10**.

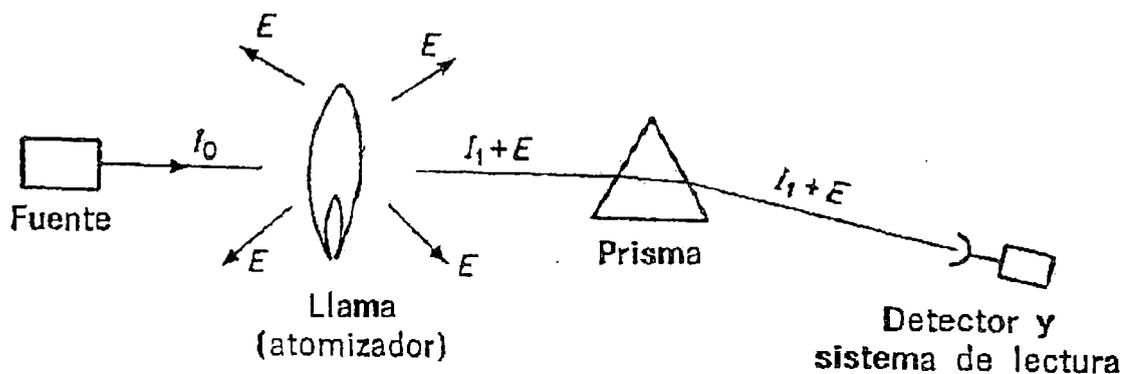


Figura 2.10 Emisión producida por metales a sus frecuencias de absorción. Fuente (54)

2.2.6.3 APLICACIONES ANALÍTICAS

2.2.6.3.1 ANÁLISIS CUALITATIVO

Como ya se ha indicado, la fuente de radiación en espectroscopia de absorción atómica es un cátodo hueco, siendo necesario, además, uno distinto para cada elemento. Únicamente se puede investigar el elemento que forma el cátodo hueco y, por ello, el análisis cualitativo es muy laborioso, siendo necesario determinar los elementos de uno en uno; de esta forma, se justifica la poca aplicación de esta técnica con fines cualitativos. (54,55)

2.2.6.3.2 ANÁLISIS CUANTITATIVO

El análisis cuantitativo consiste en la determinación de la cantidad de radiación absorbida por la muestra. Con esta medida y utilizando la ecuación 7.1 se puede calcular N , es decir, el número de átomos que absorben radiación. Sin embargo, no es posible, en general, calcular directamente la concentración del elemento en la muestra, a partir del número de átomos que absorben, porque no se conoce la eficacia del atomizador para producir átomos de una muestra determinada. En la práctica, las determinaciones cuantitativas requieren, ordinariamente, la construcción de curvas de calibrado. (54,55)

CURVAS DE CALIBRADO

Las curvas de calibrado se preparan a partir de soluciones de concentración conocida del elemento problema. Por ejemplo, si se quiere construir una curva de calibrado para el análisis de cobre en el rango 2-20 ppm. Se preparan varias soluciones de cobre cuya concentración varíe regularmente en dicho intervalo. Estas muestras se atomizan y se mide su absorción; En la tabla 2.15 se muestran los resultados de una de estas

series de medidas. A partir de estos datos se construye la curva de calibrado de la figura 2.11.

TABLA 2.15 DATOS DE ABSORCIÓN OBTENIDOS CON SOLUCIONES ESTÁNDAR	
Concentración de la solución(ppm) estándar de cobre	Absorbancia $A=\log(I_0/I)$
2	0,13
4	0,25
6	0,53
8	0,48
10	0,60
12	0,70
14	0,79
16	0,87
18	0,94
20	1,0

Fuente: MORITA, M., FUWA K.: Anal. Chem., 57, n. 8, 1709-1713, (1985). (pág. 186)

Conviene destacar que la relación entre la absorbancia y la concentración es lineal en el rango de 2,0 - 10 ppm, pero a concentraciones más elevadas dicha relación es curvilínea. No obstante, la pendiente de la curva varía lo suficiente como para distinguir dos soluciones de concentraciones tan próximas como 18 y 20 ppm.

La curva de calibrado tiene dos límites, el superior, que se alcanza cuando al aumentar la concentración de cobre no se produce variación sensible en la absorbancia, y el inferior, que está condicionado a la sensibilidad del sistema de detección para el elemento que se analiza. Estos límites varían de un elemento a otro.

Cuando se lleva a cabo el análisis cuantitativo, la muestra se atomiza y se mide la absorbancia en las mismas condiciones que se siguieron para la curva de calibrado. Con las medidas de absorbancia realizadas con la muestra, y utilizando la curva de calibrado, se determina la concentración de cobre. Por ejemplo, supongamos que la absorbancia obtenida con la muestra fue 0,60. Utilizando la curva de calibrado de la fig. 2.11 se deduce que la concentración de cobre en la solución era de 8,5 ppm.
(55,58)

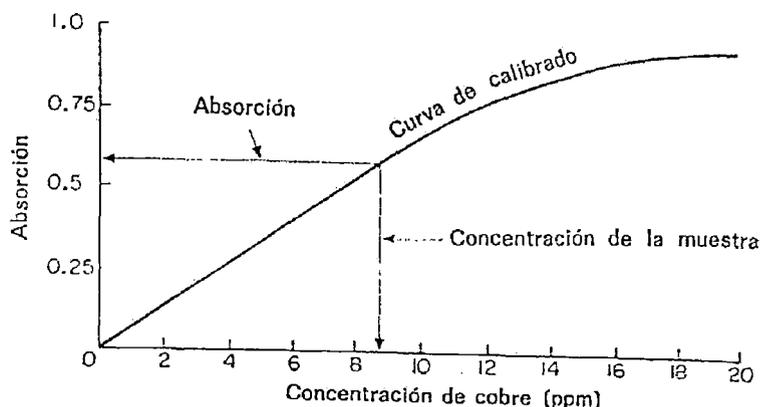


Figura 2.11 Curva de calibrado de la concentración de cobre. Fuente (54)

INTERFERENCIAS

La más importante de las interferencias es la *interferencia química*, que es consecuencia de los aniones que acompañan a los iones metálicos en la muestra. Estos aniones afectan a la estabilidad de los compuestos metálicos formados durante la atomización, y, por tanto, modifican la eficacia del atomizador para producir átomos metálicos.

Así, por ejemplo, cuando se atomiza una solución de cloruro cálcico se producen átomos metálicos con mayor facilidad que a partir de una solución de fosfato cálcico, debido a la mayor dificultad que ofrece la escisión de la molécula de fosfato cálcico. Dos soluciones con la misma concentración de calcio absorberán, pues, cantidades diferentes de radiación según el anión presente. Por ello, para eliminar esta interferencia, se deben preparar curvas de calibrado a partir de soluciones que contengan el mismo anión que las muestras que se analizan.

Otra fuente de interferencias es el *disolvente*. En general, para una misma concentración, las soluciones acuosas dan absorbancias menores que los disolventes orgánicos. La razón es que el metal se atomiza con más dificultad en la solución acuosa. (54,55)

2.2.6.3.3. ANÁLISIS TÍPICOS

MUESTRAS SÓLIDAS: En general, las muestras sólidas deben disolverse antes de proceder a su análisis. De esta forma se han analizado aleaciones metálicas, tierras,

tejidos animales, fertilizantes, gangas minerales, polímeros, cementos y cenizas óseas.

LÍQUIDOS: Los líquidos suelen analizarse directamente. Como ejemplos más frecuentes de análisis de muestras líquidas pueden citarse los de sangre, orina, soluciones electrolíticas, derivados del petróleo, vinos y aguas contaminadas. La curva de calibrado se prepara siempre con una solución que contenga el mismo soluto que la muestra.

MUESTRAS GASEOSAS: En este caso, los componentes metálicos deben ser extraídos de la muestra gaseosa por absorción, o bien, disueltos. El absorbente o la solución pueden, entonces, ser analizados. Se han realizado análisis de metales en el aire utilizando un disolvente adecuado. (54)

2.2.6.3.4. LÍMITES DE SENSIBILIDAD

En la tabla 2.16 se indican los elementos que pueden ser determinados por absorción atómica, así como el límite inferior de concentración que se ha podido detectar experimentalmente. Estas sensibilidades, que han sido obtenidas por diferentes investigadores, pueden variar con el equipo y las condiciones experimentales.

En general, el análisis cuantitativo es posible con muestras que contengan entre cinco y diez veces la cantidad que se indica como nivel de sensibilidad. Así, por ejemplo, el nivel de sensibilidad indicado para el cobre es 0,1 ppm.; pues bien, los análisis realizados con muestras de cobre demuestran que los resultados pueden considerarse seguros cuando la concentración de cobre es mayor que 1 ppm, pero los resultados son imprecisos concentraciones comprendidas entre 0,1 y 1,0 ppm.

En resumen, la absorción atómica constituye un método de análisis para la mayor parte de los elementos del sistema periódico. En general, el método no indica la forma molecular del elemento. Es una técnica analítica muy sensible, con pocas interferencias y su precisión es superior a la de otros métodos analíticos utilizados en determinaciones similares. (54)

2.2.7 FUNDAMENTO USO DE MECONIO.

En el meconio se han determinado proteínas, lípidos y otros compuestos (102,103), pero son escasos los estudios respecto al análisis de su contenido mineral (104).

En dicho trabajo se analiza el contenido de elementos traza en meconio de 23 RN pretérmino (29 ± 3 sem) y 27 RN a término ($39,5 \pm 1$ sem), encontrando que estos últimos excretan mayor cantidad de Zn, Cu, Mn, pero no de Fe y Cr. (105).

En el estudio demostró mayor excreción de Fe y Cu en el meconio de RN a término, si bien nuestra población de prematuros presenta, comparativamente, mayor edad gestacional ($34,6 \pm 1,3$ sem) que el trabajo previamente reseñado. En las heces del 10º y 20º días sólo persiste una mayor excreción de Fe en las heces de los RN a término. (90)

2.2.8 FUNDAMENTO USO DE SANGRE TOTAL.

Los elementos traza han sido ampliamente estudiados en el período neonatal desde distintos puntos de vista: en el RN pretérmino (106,107) y en el RN a término(108); en madres gestantes(109); en el binomio madre-hijo(110,111), incluyendo determinadas peculiaridades: madres fumadoras(112), relación con el parto pretérmino y rotura prematura de membranas(113), en el líquido amniótico(114); en el tipo de lactancia: materna(115) o fórmula adaptada(116). La mayoría de los estudios cuantifican los oligoelementos en sangre. (90)

Elemento	λ	Sensibilidad (ppm)	Elemento	λ	Sensibilidad (ppm)
Al	3092	1,0	Mo	3133	0,1
Sb	2176	0,1	Nd	4634	10,0
As	1937	2,0	Ni	2320	0,1
Ba	5535	0,2	Nb	3349	20,0
Be	2349	0,1	Pd	2476	0,5
Bi	2231	0,1	Pt	2659	1,0
B	2497	250,	K	7665	0,01
Ca	4427	0,05	Pr	4951	10,0
Cs	8521	0,1	Re	3460	15,0
Cr	3579	0,1	Rh	3435	0,1
Co	2407	0,1	Rb	7800	0,1
Cu	3247	0,1	Ru	3499	0,8
Dy	4212	1,0	Sm	4297	10,0
Er	4008	1,0	Se	3912	1,0

Eu	4594	2,0	Se	1961	1,0
Gd	3684	20,0	Si	2516	0,8
Ga	2874	1,0	Ag	3281	0,01
Ge	2652	2,0	Na	5890	0,01
Au	2428	1,0	Sr	4607	0,1
Hf	3072	10,0	Ta	4714	10,0
Ho	4104	2,0	Te	2143	0,5
In	3040	0,1	Th	3776	0,4
Fe	2483	0,1	Sn	2354	0,5
La	3928	75	Ti	3643	1,0
Pb	2170	0,01	W	4009	1,0
Li	6707	0,03	U	3515	100,
Mg	2852	0,001	V	3184	1,0
Mn	2795	0,05	Y	3988	2,0
Hg	2537	1,0	Zn	2139	0,01

Fuente: James W. Robinson, principios de análisis instrumental, 1980, 1ª edición. (pág. 186).59

2.2.9 DEFINICION DE CONCEPTOS.

Embarazo y/o mujer gestante: Período de gestación del ciclo evolutivo humano.

Período Prenatal: Que se produce antes de nacimiento.

Período Postnatal: Se considera a partir de los 28 días de edad hasta el Primer año cumplido.

Período Perinatal: De las 28 semanas de lo gestación a las 4 semanas después del nacimiento.

Período Neonatal: Los primeros 28 días después del nacimiento.

Recién nacido: Los primeros 28 días después del nacimiento, que puede ser precoz los primeros 7 días y tardío del octavo a los 28 días.

Crecimiento: Conjunto de cambios continuos que llevan a un ser viviente desde el comienzo de su existencia hasta la madurez.

Desarrollo: Es lo diferenciación y especialización sucesiva de órganos y sistemas. Se refiere al desarrollo de habilidades y destrezas psicomotoras, relaciones afectivas y socialización del niño.

Matriz: Conjunto de los distintos componentes que constituyen una muestra analítica. La matriz incluye, además del analito, todos los demás componentes de la muestra.

Lactada: Que recibe una toma con leche materna.

Antropometría: Ciencia que estudia la medición del tamaño, peso y proporciones del cuerpo humano a diferentes edades.

Peso: Es la medida más tradicional para diagnosticar el estado nutricional. Tiene un significado metabólico, ya que determina la tasa metabólica basal, al representar la cuantía de la masa celular. Es la acción de la gravedad sobre la masa corporal.

Talla: Altura de una persona desde los pies a la cabeza.

Circunferencia Cefálica: Es el perímetro de la cabeza.

Edad gestacional: Edad del lactante al nacer, que se establece por la duración del embarazo (el número de semanas desde la última menstruación); también puede determinarse por una evaluación clínica.

Cinc: Metal de símbolo Zn. Es uno de los elementos de transición del sistema periódico; su número atómico es 30; su peso atómico es 65,38; su punto de fusión: 419,57 °C con valencia +2 (Zn^{+2})

Cobre: Metal de símbolo Cu. Es uno de los elementos de transición de la tabla periódica; su número atómico es 29. Su punto de fusión: 1083°C, mientras que su punto de ebullición es de unos 2567°C y tiene una densidad de 8,9 g/cm³. Su masa atómica es 63,546 con valencia +1 y +2. En los líquidos biológicos se encuentran fundamentalmente con valencia +2 (Cu^{+2})

Hierro: De símbolo Fe (del latín ferrum, hierro), es un elemento metálico, magnético, maleable y de color blanco plateado. Tiene un número atómico 26 y es uno de los elementos de transición del sistema periódico. Tiene un punto de fusión de unos 1535°C, un punto de ebullición de 2750°C y una densidad relativa de 7,86. Su masa atómica es 55,847 puede actuar con valencia +2 y +3. La primera (Fe^{+2}) es la forma más frecuente en los tejidos y en los líquidos biológicos.

Chaperonas: Las proteínas chaperonas son un conjunto de proteínas presentes en todas las células, cuya función es la de ayudar al plegamiento de otras proteínas

recién formadas en la síntesis de proteínas; que se limitan únicamente a unirse a la superficie hidrofóbica de las proteínas desdobladas o parcialmente plegadas, para evitar de esta manera el plegamiento aberrante; sino además de conferirles estabilidad para evitar su agregación con otras proteínas y retenerlas en el retículo endoplásmico para darles tiempo para plegarse y adquirir su conformación funcional correcta; estas chaperonas no forman parte de la estructura primaria de la proteína funcional, sino que sólo se unen a ella para ayudar en su plegamiento, ensamblaje y transporte celular a otra parte de la célula donde la proteína realiza su función.³

ATPasa de Wilson: Es un polipéptido beta, 1465 aminoácido (157.334 Da), ATPasa transportadora de cobre (Cu^{++}), ubicado en distintos compartimentos subcelulares, predominantemente la red Trans-Golgi, aunque también puede ser encontrado en la mitocondria; en respuesta a elevados niveles de Cu^{++} , se expresa además en la membrana plasmática.

Ceruloplasmina: Es una enzima de tipo ferroxidasa, su función es transportar cobre en la sangre, una cuproproteína con actividad enzimática sintetizada en el hígado participa en el metabolismo del hierro, es de color azul; contiene 6 átomos de cobre en su estructura; la ceruloplasmina transporta más del 95% del cobre en nuestro plasma; muestra una actividad oxidasa dependiente de cobre, la cual es asociada con la posible oxidación de Fe^{+2} (ferroso) a Fe^{+3} (férrico), por lo que ayuda a su transporte en el plasma estando asociada a la transferrina, la cual solo puede llevar el hierro en su estado férrico, el peso molecular de la ceruloplasmina humana estimado en 132 kda y un contenido de carbohidratos de entre 7-8%.⁴

Metalotioneinas: Constituyen una familia de proteínas ricas en cisteína, de bajo peso molecular (entre 6000 y 7000 Da), se encuentran en el aparato de Golgi de las células; tiene la capacidad de unirse a metales pesados tanto fisiológicos (zinc, cobre, selenio) como xenobióticos (como cadmio, mercurio, plata y arsénico), a través de los grupos tiol (-SH) de sus residuos de cisteína; es la homeostasis de metales fisiológicamente importantes (Cu, Zn) participan en el ingreso, transporte, y regulación de zinc en sistemas biológicos, detoxificación de metales tanto esenciales como no esenciales, y defensa antioxidante; existe cuatro isoformas principales expresadas en el cuerpo humano; se sintetizan, principalmente en el hígado y los riñones. Su síntesis depende de la disponibilidad de oligoelementos; como zinc, cobre y selenio, y los aminoácidos histidina y cisteína.

Cincemia: Concentración sérica o plasmático de cinc.

Cupremia: Concentración sérica o plasmático de cobre.

Sideremia o ferrernia: Concentración sérica o plasmático de hierro.

Absorbancia: Cantidad de luz absorbida por la muestra, mayor será la absorbancia del cuerpo

Absorción atómica: Técnica para cuantificación de elementos químicos de interés para la investigación científica presentes en soluciones acuosas, la técnica requiere que la muestra se calcine.

Prematuro: Parto ocurrido antes de 37 semanas de gestación, en oposición a la mayoría de los embarazos que duran más de 37 semanas.

Postparto: Después del ejercicio del parto.

Tubo neural: El tubo neural es una estructura presente en el embrión, del que se origina el sistema nervioso central.

Fibra: Definida como la parte de las plantas comestibles que resiste la digestión y absorción en el intestino delgado humano.

Meconio: Primer excremento de los recién nacidos, de color verdoso y consistencia viscosa y compuesta de moco, bilis y restos de la capa superficial de la piel.

Sangre Total: Sangre no modificada sin ningún anticoagulante u otra sustancia de conservación.

Elementos Biogenesicos: Los elementos biogénicos también son conocidos como bioelementos, y a su vez forman las biomoléculas que son las que forman a los seres vivos; éstas pueden conformarse de un mismo elemento repetido, en combinaciones y algunas, como las proteínas llegan a constituirse de miles de átomos de elementos diferentes.

T De Student: En probabilidad y estadística, la distribución t es una distribución de probabilidad que surge del problema de estimar la media de una población normalmente distribuida cuando el tamaño de la muestra es pequeño.

Intervalo De Confianza: En estadística, se llama a un par o varios pares de números entre los cuales se estima que estará cierto valor desconocido con una determinada probabilidad de acierto.

Coefficiente De Correlación De Pearson: En estadística, el coeficiente de correlación de Pearson es una medida de la relación lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas. A diferencia de la covarianza, la correlación de Pearson es independiente de la escala de medida de las variables; de manera menos formal, podemos definir el coeficiente de correlación de Pearson como un índice que puede utilizarse para medir el grado de relación de dos variables siempre y cuando ambas sean cuantitativas.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3. 1 MATERIALES

3.1.1 MUESTRA BIOLÓGICA

Muestras de sangre de madres con buen estado de salud antes del parto.

- Muestras de sangre de madres que tuvieron complicaciones menores en su último trimestre de embarazo.
- Muestras de meconio de los recién nacidos tomadas después del nacimiento, durante las primeras 24 horas de vida.

3.1.2 MATERIALES DE LABORATORIO:

- Tubos de ensayo de 10 ml(pírex)
- Vasos de precipitados de 25, 50 y 200 ml (pírex)
- Embudos (pírex)
- Fiolas de 250 mL (pírex)
- Baguetas (pírex)
- Buretas de 100 mL (pírex)
- Crisoles de porcelana
- Gradillas para tubos de ensayo
- Soportes universales
- Pinzas para tubos de ensayo
- Cucharillas de metal
- Frascos goteros
- Gomas de succión
- Embudos de vidrio
- Pliegos de papel filtro

3.1.3 REACTIVOS.

Nombre	Fórmula	Marca	Pureza
Cinc metálico	Zn metal	Merck	99.9%
Nitrato de cobre	Cu (NO ₃) ₂ 3H ₂ O	Merck	99.5%
Ácido clorhídrico	HCl	Merck	37% (m/m)
Ácido nítrico	HNO ₃	Merck	65% (m/m)
Peróxido de hidrógeno	H ₂ O ₂	Merck	30%

SOLUCIONES PATRÓN:

- Solución patrón de 1000 mg/L de cobre: Se preparó disolviendo 3,7832 g de nitrato de cobre trihidratado al 99,5 % de pureza, en 5 mL de (1+1) ácido nítrico HNO₃ 65% (m/m) para análisis, luego se le adicionó 10 mL de HNO₃ y se aforó a un litro con agua desionizada (dilución a 1 litro con 1% v/v HNO₃).
- Solución patrón de 500 mg/L de cinc: Se preparó mediante la disolución de 0,500 g de cinc metálico, con 99.9 % de pureza, en 5 mL de (1+1) ácido clorhídrico HCl 37% (m/m) para análisis. Luego se adicionó 10 mL de HCl y se aforó a un litro con agua desionizada (dilución a 1 litro con 1 % v/v de HCl). Las soluciones de trabajo fueron preparadas a partir de esta solución patrón, por dilución apropiada con agua desionizada.

3.1.4. EQUIPOS E INSTRUMENTOS.

- Balanza analítica Sartorius 2000, ± 0.001 gr.
- Espectrofotómetro de absorción atómica.
- Campana de extracción ESCO Laboratory Isocide, EFD-4B3 Serial 2011-55679.
- Desecadora
- Congeladora

3.1.5. MATERIALES DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

- Cuaderno de apuntes
- Lapiceros
- Etiquetas
- Plumones de tinta indeleble.
- Papel bond de colores

- Fichas diseñadas para la recolección de datos de madres
- Fichas diseñadas para la recolección de datos de neonatos
- Fichas de encuesta para evaluar factores que influyen en niveles de zinc y cobre

3.1.6. MATERIALES DE ESCRITORIO

- Computadora
- Bibliografía especializada
- Fotocopias
- Papel bond A4
- Impresora

3.1.7. SOFTWARE PARA EL TRABAJO

- Microsoft office 2010
- SPSS versión 22 en español
- STATGRAPHICS centurión

3.1.8. OTROS

- Tubos estériles (Vacutainer) para toma de muestras de sangre.
- Vasos para muestras de meconio.
- Agujas desechables calibre N° 22 para Tubos estériles (Vacutainer).
- Camisa para sistema vacutainer
- Algodón.
- Ligador.
- Barbijo.
- Guantes estériles.
- Frascos alcohol líquido y gel.
- Guardapolvos de laboratorio.
- Baja lenguas.
- Cinta métrica.

3. 2 DISEÑO METODOLÓGICO

3.2.1 UBICACIÓN Y TIEMPO

A. UBICACIÓN

El presente trabajo de investigación se realizó en el departamento de Gineco-Obstetricia y el departamento de pediatría (neonatología) en el Hospital Regional del Cusco. El procesamiento de muestras se realizó en el Departamento de Química Analítica de la Universidad San Antonio Abad del Cusco.

B. TIEMPO

El estudio se realizó en un periodo de tres meses del año 2014, específicamente desde el mes de enero hasta el mes de marzo.

3.2.2 TIPO DE ESTUDIO

Es un trabajo de tipo descriptivo, analítico, correlacional, prospectivo con un diseño transversal correlacional causal:(58)

- Descriptivo porque no se manipulan las variables.
- Analítico porque comparamos a las madres con complicaciones menores en referencia a las madres sanas y sus neonatos
- Correlacional por qué el propósito es medir el grado de relación que existe entre los factores nutricionales y los niveles de zinc y cobre, además de relacionarlo con los grupos de madres sanas y madres con complicaciones.
- Prospectivo por que la recolección de datos se realiza luego de planificar el estudio.
- Corte transversal correlacional causal porque se mide la relación entre las variables en un tiempo determinado.

3.3.- UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA

3.3.1.- UNIVERSO:

El universo está compuesto por todas las madres y sus recién nacidos atendidos en el Hospital Regional del Cusco, siendo madres que cumplan o no con los criterios de inclusión y exclusión, en promedio el número de partos es de 20.8 por mil habitantes al año.

3.3.2.- POBLACIÓN:

La población está compuesta por madres en buenas condiciones de salud y madres con complicaciones menores y sus recién nacidos, comprendidos entre los meses de diciembre 2013 y abril 2014.

3.3.3.- MUESTRA:

La muestra está compuesta por madres en buenas condiciones de salud y madres con complicaciones menores y los recién nacidos de las madres seleccionadas que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

3.3.4.- TAMAÑO MUESTRA:

Para calcular el tamaño de la muestra se utiliza la siguiente fórmula estadística de comparación de muestras.

$$n = \frac{\left[Z_{1-\frac{\alpha}{2}} * \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} * \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

α	Error tipo 1 (5 %)
$1 - \frac{\alpha}{2}$	Nivel de confianza a dos colas
$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$	Valor tipificado
β	Error tipo 2 (20%)
$1 - \beta$	Poder estadístico
$Z_{1-\beta}$	Valor tipificado
P_1	Casos (80 %)
P_2	Controles (20 %)
n	Tamaño de muestra

- Madres en buenas condiciones de salud: 27.
- Madres con complicaciones menores durante el parto: 27
- Recién nacidos de las madres seleccionadas.: 54

3.3.5.- TIPO DE MUESTREO:

Muestreo no probabilístico por criterio.

3.3.6.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.3.6.1.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS MADRES PUERPERAS.

3.3.6.1.1.- CRITERIOS DE INCLUSION.

- Madres con edades comprendidas entre los 18 y 36 años, por ser la edad ideal para la concepción según la OMS.
- Madres que tengan sus controles completos durante su gestación.
- Madres con edad gestacional entre 37 y 41 semanas de gestación.

3.3.6.1.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Sujetos que no firmaron el consentimiento informado madres menores de edad y mayores de 36 años.
- Madres con edad gestacional menor a 37 semanas.
- Madres que por sus complicaciones ingresen a UCI.
- Madres con una de las siguientes complicaciones anemia, cesárea, eclampsia

3.3.6.2.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS RECIEN NACIDOS.

3.3.6.2.1.- CRITERIOS DE INCLUSION.

- Niños y niñas recién nacidos de madres que firmaron el consentimiento.
- Recién nacidos con edad gestacional de 37 a 41 semanas
- Niñas y niños nacidos vivos sanos

3.3.6.2.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Niños y niñas recién nacidos de madres que no firmaron el consentimiento
- Recién nacidos con edad gestacional menor a 36 semanas
- Recién nacidos que ingresan a UCIN

3.4.- IDENTIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES:

3.4.1 VARIABLES IMPLICADAS

A. NIVELES DE ZINC

SUB VARIABLES

1. NIVELES DE ZINC EN SANGRE TOTAL MATERNA

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de Zinc en ug/dl de sangre total materna. (59)

NATURALEZA: Cuantitativa

FORMA DE MEDIR: Indirecta

ESCALA: Razón

PROCEDIMIENTO: Se toman muestras alrededor de 10 ml de sangre de madres puérperas para luego proceder a su desecación, ceniza, dilución y medición con el espectrofotómetro.

INSTRUMENTO: Espectrofotómetro de absorción atómica

EXPRESION FINAL: ug/dl de zinc

2. NIVELES DE ZINC EN MECONIO DE SU NEONATO

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de Zinc en ug/g de meconio del neonato. (59)

NATURALEZA: Cuantitativa

FORMA DE MEDIR: Indirecta

ESCALA: Razón

PROCEDIMIENTO: Se toma alrededor de 1 gramo de meconio del neonato para luego proceder a su desecación, ceniza, dilución y medición con el espectrofotómetro.

INSTRUMENTO: Espectrofotómetro de absorción atómica

EXPRESION FINAL: ug/g de zinc

B. NIVELES DE COBRE

SUB VARIABLES

1. NIVELES DE COBRE EN SANGRE TOTAL MATERNA

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de Cobre en ug/dl de sangre total materna. (59)

NATURALEZA: Cuantitativa

FORMA DE MEDIR: Indirecta

ESCALA: Razón

PROCEDIMIENTO: Se toman muestras alrededor de 10 ml de sangre de madres puérperas para luego proceder a su desecación, ceniza, dilución y medición con el espectrofotómetro.

INSTRUMENTO: Espectrofotómetro de absorción atómica

EXPRESION FINAL: ug/dl de cobre

2. NIVELES DE COBRE EN MECONIO DE SU NEONATO

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de Cobre en ug/g de meconio del neonato.
(59)

NATURALEZA: Cuantitativa

FORMA DE MEDIR: Indirecta

ESCALA: Razón

PROCEDIMIENTO: Se toma alrededor de 1 gramo de meconio del neonato para luego proceder a su desecación, ceniza, dilución y medición con el espectrofotómetro.

INSTRUMENTO: Espectrofotómetro de absorción atómica

EXPRESION FINAL: ug/g de cobre

C. FACTORES NUTRICIONALES RELACIONADOS A LOS NIVELES DE ZINC Y COBRE:

DEFINICION CONCEPTUAL: Elementos que pueden condicionar la buena o mala nutrición de la persona, volviéndose los causantes de la evolución o transformación de la dieta.

SUB VARIABLES

1. CONSUMO SEMANAL DE ALIMENTOS RICOS EN ZINC Y COBRE

DEFINICION CONCEPTUAL: Número de veces que se repite el proceso periódico de ingesta semanal de alimentos que proporcionan al organismo de Cu y Zn necesarios para reparar sus pérdidas y asegurar su existencia adecuada en el organismo. (59)

NATURALEZA: Cuantitativa

FORMA DE MEDIR: Indirecta

ESCALA: Ordinal

PROCEDIMIENTO: Se procedió a la entrevista con la madre y llenado de la encuesta, especificando en promedio cuantas porciones a la semana consumió de cada alimento, finalmente se calculó el contenido de zinc y cobre por porción de alimento por semana.

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL:

Deficiente: Valores que no alcanza el nivel considerado adecuado.

Adecuado: Valores que se acomodan o son apropiados para proporcionar al organismo un próximo de 21 – 35 mg/semana de cobre y 105 mg/semana de zinc.

Exceso: Valores que sobrepasan el nivel considerado adecuado.

2. SUPLEMENTACIÓN DE LA DIETA

DEFINICION CONCEPTUAL: Está definido como el consumo vía oral de diferentes sustancias, complejos que contienen un "ingrediente alimenticio" destinado a complementar la alimentación.

NATURALEZA: Cualitativa

FORMA DE MEDIR: Directa

ESCALA: Nominal

PROCEDIMIENTO: Se procede a la entrevista con la madre y llenado de la encuesta

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL: Si / No

3. TIPO DE SUPLEMENTACION:

DEFINICION CONCEPTUAL: Está definido como el tipo exacto de suplemento o componente específico de una comida o de la dieta alimenticia.

NATURALEZA: Cualitativa

FORMA DE MEDIR: Directa

ESCALA: Ordinal

PROCEDIMIENTO: Se procede a la entrevista con la madre y llenado de la encuesta

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL:

- a. **HIERRO + ÁCIDO FÓLICO:** Mezcla que contiene vitamina B9 y sulfato ferroso que se suministra a quien, por una alimentación deficiente u otra razón, sufre la falta de ellas.
- b. **MULTIVITAMÍNICOS + MINERALES:** Mezcla que contiene vitaminas y minerales que se suministra a quien, por una alimentación deficiente u otra razón, sufre la falta de ellas. (ver Anexo 15)

4. ÍNDICE DE MASA CORPORAL MATERNA (IMC)

DEFINICION CONCEPTUAL: Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo ideada por el estadístico belga Adolphe Quetelet, por lo que también se conoce como índice de Quetelet

NATURALEZA: Cualitativa

FORMA DE MEDIR: Indirecta

ESCALA: Ordinal

PROCEDIMIENTO: Se procede a la entrevista con la madre y llenado de la encuesta, teniendo en cuenta el peso de la madre, la altura de la misma y la edad gestacional de su bebe, finalmente se utilizan estos parámetros y se calcula de IMC materno.

Peso Corporal: Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona

Altura de la Madre: Medición de la estatura o longitud del cuerpo de la madre desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza.

Edad gestacional: Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional.

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL:

Enflaquecida: IMC debajo de los parámetros aceptados (ver Anexo 09)

Normal: IMC dentro de los parámetros aceptados (ver Anexo 09)

Obesa: IMC por encima de los parámetros aceptados (ver Anexo 09)

5. ÍNDICE PONDERADO NEONATAL (IPN)

DEFINICION CONCEPTUAL: Constituye una forma de cuantificar el grado de malnutrición (obesidad o desnutrición) del neonato y se representa por la siguiente fórmula: $\text{Peso al nacer en gramos} \times 100 / (\text{talla en cm})^3$

NATURALEZA: Cualitativa

FORMA DE MEDIR: Indirecta

ESCALA: Ordinal

PROCEDIMIENTO: Se procede a la entrevista con la madre y llenado de la encuesta, teniendo en cuenta el peso del neonato, la altura del mismo y la edad gestacional, finalmente se utilizan estos parámetros y se calcula el IPN del neonato.

Peso Corporal: Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona

Altura del neonato: Medición de la estatura o longitud del cuerpo del neonato desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza.

Edad gestacional: Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional.

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL:

Enflaquecido: IPN debajo de los parámetros aceptados (ver Anexo 11)

Normal: IPN entre los parámetros aceptados (ver Anexo 11)

Obeso: IPN por encima de los parámetros aceptados (ver Anexo11)

3.4.2 VARIABLES NO IMPLICADAS

A. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICAS DE LA MADRE

DEFINICION CONCEPTUAL: Todos aquellos aspectos o variables que configuran el estado de salud de la madre basados en la integración e interpretación de los síntomas y otros datos aportados por la anamnesis durante la entrevista clínica con el paciente, los signos de la exploración física y la ayuda de exploraciones complementarias de laboratorio y de pruebas de imagen de ser necesarias. (60)

SUB VARIABLES

1. TIPO DE EMBARAZO

DEFINICION CONCEPTUAL: En la gestación o proceso de crecimiento y desarrollo de un nuevo ser vivo se de embarazo múltiple cuando existe más de un embrión en el vientre materno (60)

NATURALEZA: Cualitativa

FORMA DE MEDIR: Directa

ESCALA: Ordinal

PROCEDIMIENTO: Se procede a la entrevista con la madre y llenado de la encuesta

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL:

Único: Cuando existe un solo embrión en el vientre materno.

Gemelar: Cuando existe dos embriones en el vientre materno.

Triple o más: Cuando existe más de dos embriones en el vientre materno.

2. PARIDAD

DEFINICION CONCEPTUAL: Se conoce como el número de hijos nacidos vivos. (60)

NATURALEZA: Cualitativa

FORMA DE MEDIR: Directa

ESCALA: Ordinal

PROCEDIMIENTO: Se procede a la entrevista con la madre y llenado de la encuesta

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL: 0 / 1 / +de 1

3. SEMANAS DE GESTACIÓN

DEFINICION CONCEPTUAL: Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. (59)

NATURALEZA: Cuantitativa

FORMA DE MEDIR: Directa

ESCALA: Razón

PROCEDIMIENTO: Se procede a la entrevista con la madre y llenado de la encuesta

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL: Semanas

B. FACTORES SOCIO DEMOGRÁFICOS:

DEFINICION CONCEPTUAL: Los indicadores socio demográficos son el reflejo de las características demográficas de una población. (59)

SUB VARIABLES

1. GRADO DE INSTRUCCIÓN

DEFINICION CONCEPTUAL: Cada una de las etapas que forman la educación de un individuo tomando como base un promedio de edad determinada. El cual al finalizar se le otorga un certificado de acreditación del nivel en cuestión. (59)

NATURALEZA: Cualitativa

FORMA DE MEDIR: Directa

ESCALA: Ordinal

PROCEDIMIENTO: Se procede a la entrevista con la madre y llenado de la encuesta

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL:

Sin estudios: Persona analfabeta o que no asistió a ningún centro educativo.

Primario: Persona que culmino o dejo a medias el nivel de educación primario.

Secundario: Persona que culmino o dejo a medias el nivel de educación secundario.

Superior: Persona que culmino o dejo a medias el nivel de educación técnica o universitaria.

2. EDAD

DEFINICION CONCEPTUAL: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta su presente. (60)

NATURALEZA: Cualitativa

FORMA DE MEDIR: Directa

ESCALA: Razón

PROCEDIMIENTO: Se procede a la revisión de su historia clínica, y cartilla de evolución.

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL: Años

3. PROCEDENCIA

DEFINICION CONCEPTUAL: Del latín procedens, procedencia es el origen de algo o el principio de donde nace o deriva o vive.

NATURALEZA: Cualitativa

FORMA DE MEDIR: Directa

ESCALA: Nominal

PROCEDIMIENTO: Se procede a la revisión de su historia clínica, y cartilla de evolución.

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL: Distrito

C. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICAS DEL RECIÉN NACIDO

DEFINICION CONCEPTUAL: Todos aquellos aspectos o variables que configuran el estado de salud del neonato basándose en la integración e interpretación de los síntomas, los signos de la exploración física y la ayuda de exploraciones complementarias de laboratorio y de pruebas de imagen de ser necesarias. (60)

SUB VARIABLES

1. SEXO

DEFINICION CONCEPTUAL: Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas. (60)

NATURALEZA: Cualitativa

FORMA DE MEDIR: Directa

ESCALA: Ordinal

PROCEDIMIENTO: Se procede a la entrevista con la madre y llenado de la encuesta

INSTRUMENTO: Ficha de encuesta

EXPRESION FINAL: masculino / femenino

TABLA 3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLES	SUB VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURALEZA	FORMA DE MEDIR	ESCALA	PROGEDIMIENTO DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO	EXPRESION FINAL
IMPLICADAS								
Niveles de Zn	Niveles de zinc en sangre total materna	Cantidad de Zinc en ug/dl de sangre total materna.	Cuantitativa	Indirecta	Razón	Se tomaron muestras alrededor de 10 ml de sangre de madres que dieron a luz para luego proceder a su desecación, ceniza, dilución, lectura con el espectrofotómetro y calculo final	Espectrofotómetro de absorción atómica	ug/dl de zinc en sangre
	Niveles de zinc en meconio de su neonato	Cantidad de Zinc en ug/g de meconio del neonato	Cuantitativa	Indirecta	Razón	Se tomó alrededor de 1 gramo de meconio del neonato para luego proceder a su desecación, ceniza, dilución, lectura con el espectrofotómetro y calculo final	Espectrofotómetro de absorción atómica	ug/g de zinc en meconio
Niveles de Cu	Niveles de cobre en sangre total materna	Cantidad de Cobre en ug/dl de sangre total materna.	Cuantitativa	Indirecta	Razón	Se tomaron muestras alrededor de 10 ml de sangre de madres que dieron a luz para luego proceder a su desecación, ceniza, dilución, lectura con el espectrofotómetro y calculo final	Espectrofotómetro de absorción atómica	ug/dl de cobre en sangre
	Niveles de cobre en meconio de su neonato	Cantidad de Cobre en ug/g de meconio del neonato	Cuantitativa	Indirecta	Razón	Se tomó alrededor de 1 gramo de meconio del neonato para luego proceder a su desecación, ceniza, dilución lectura con el espectrofotómetro y calculo final	Espectrofotómetro de absorción atómica	ug/g de cobre en meconio

Factores nutricionales relacionados a la presencia de Zn y Cu	Consumo semanal de alimentos ricos en zinc y cobre	Número de veces que se repite el proceso periódico de ingesta semanal de alimentos que proporcionan al organismo de Cu y Zn necesarios para reparar sus pérdidas y asegurar su existencia adecuada en el organismo.	Cuantitativo	Indirecta	Nominal	Se procedió a la entrevista con la madre y llenado de la encuesta, especificando en promedio cuantas porciones a la semana consumió de cada alimento, finalmente se calculó el contenido de zinc y cobre por porción de alimento por semana.	Ficha encuesta de	Deficiente / Adecuado / Exceso
	Suplementación de la dieta	Está definido como el consumo vía oral de diferentes sustancias, complejos que contienen un "ingrediente alimenticio" destinado a complementar la alimentación.	Cualitativa	Directa	Nominal		Ficha encuesta de	Si / No
	Tipo de suplementación	Está definido como el tipo exacto de suplemento o componente específico de una comida o de la dieta alimenticia.	Cualitativa	Directa	Nominal		Ficha encuesta de	Hierro más Ácido fólico / Multivitamínico más minerales
	Índice de Masa Corporal materna	Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo ideada por el estadístico belga Adolphe Quetelet, por lo que también se conoce como Índice de Quetelet	Cuantitativo	Indirecta	Ordinal		Ficha encuesta de	Enflaquecida Normal Obesa
	Índice Ponderado Neonatal	Constituye una forma de cuantificar el grado de malnutrición (obesidad o desnutrición) del neonato y se representa por la siguiente fórmula: $\text{Peso al nacer en gramos} \times 100 / (\text{talla en cm})^3$	Cuantitativo	Indirecta	Ordinal		Ficha encuesta de	Enflaquecido Normal Obeso
NO IMPLICADAS								
Características clínico epidemiológicas de la madre	Tipo de embarazo	En la gestación o proceso de crecimiento y desarrollo de un nuevo ser vivo se de embarazo múltiple cuando existe más de un embrión en el vientre materno	Cualitativa	Directa	Ordinal	Se realizó la entrevista a la madre y revisión de historia clínica	Ficha encuesta de	Único /Gemelar /Triple o mas
	Paridad	Se conoce como el número de hijos nacidos vivos	Cualitativa	Directa	Ordinal		Ficha encuesta de	1° / 2° / 3° a mas

	Semanas de gestación	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio	Cualitativa	Directa	Razón		Ficha encuesta de	Semanas de gestación
Factores Socio Demográficos	Procedencia	Del latín procedens, procedencia es el origen de algo o el principio de donde nace o deriva o vive	Cualitativa	Directa	Nominal	Se realizó la entrevista a la madre y revisión de historia clínica	Ficha encuesta de	Distrito
	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta su presente	Cualitativa	Directa	Razón		Ficha encuesta de	Años
	Grado de instrucción	Cada una de las etapas que forman la educación de un individuo tomando como base un promedio de edad determinada. El cual al finalizar se le otorga un certificado de acreditación del nivel en cuestión	Cualitativa	Directa	Nominal		Ficha encuesta de	Sin estudios / Primarios / Secundarios / Superior
Características clínicas del recién nacido	Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas	Cualitativa	Directa	Nominal	Se realizó la entrevista a la madre y revisión de historia clínica	Ficha encuesta de	Masculino / Femenino

Fuente: Elaboración propia

3.5. TECNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

3.5.1. TECNICAS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

- Encuestas y entrevistas para obtener datos clínico epidemiológico, sociodemográficos, y recopilar los datos necesarios para satisfacer a nuestros objetivos, como son: índice de masa corporal, índice ponderado neonatal, consumo de suplementos y consumo semanal de alimentos ricos en cobre y zinc.
- Observación laboratorial, para la obtención de las lecturas de niveles de cobre y de zinc de la sangre de madres sanas, madres con complicaciones menores y del meconio de sus respectivos neonatos.

3.5.2. INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

- Fichas, encuestas y bases de datos para la presentación de los resultados obtenidos de madres sanas, madres con que tuvieron complicaciones menores y sus respectivos neonatos. (Anexo 1)
- Espectrofotómetro de absorción atómica, para analizar y medir los niveles de cobre y de zinc de madres sanas, madres que tuvieron con complicaciones menores y sus respectivos neonatos.

3.6. TECNICAS DE ANALISIS DE DATOS

Los datos obtenidos de los niveles de cobre y zinc procesados mediante el paquete estadístico SPSS. 22 (Statistical Package for Social Science), teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

- Nivel de confianza del 95 %, alfa 0.05.
- Para verificar la normalidad de los datos, se empleó el test de Shapiro Wills.
- Para los test de significancia se empleó la prueba t de Student.
- Para el test de correlación se empleó el test de correlación de Pearson.

3.7.- PROCEDIMIENTO

PROCEDIMIENTO DE LA DETERMINACIÓN DEL COBRE Y ZINC

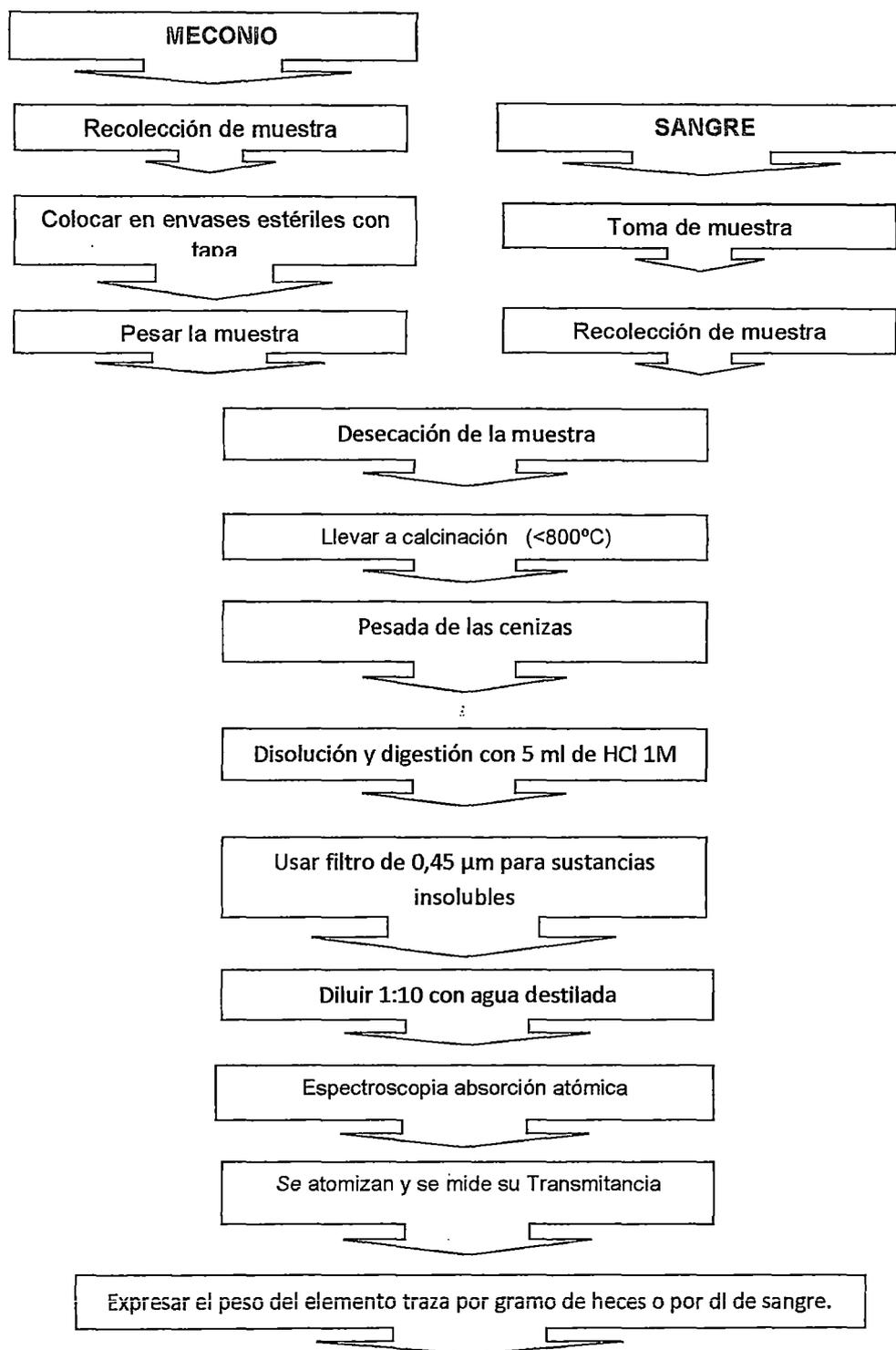


Figura 3.1 flujograma de trabajo de campo y de laboratorio para la cuantificación del cobre y del zinc. Fuente: elaboración propia.

3.7.1. PROCESO DE RECOLECCIÓN DE MUESTRAS:

- Se realizó una entrevista personalizada a todas las madres del servicio de maternidad del Hospital Regional Cusco, informando la finalidad del estudio.
- Se realizó el llenado de la encuesta validada (ver Anexo 02 y 03).
- Se realizó la recolección de la sangre de la madre sana y con complicaciones menores antes del parto.
- Se realizó la recolección del meconio del neonato en frascos estériles herméticamente cerrados para su transporte al laboratorio.
- Todo recojo de muestra fue previa autorización firmada del consentimiento documentado por parte de la madre.
- Las muestras de meconio y suero se guardaran en todo momento en congelador (alrededor de -20°C) hasta su determinación analítica.

3.7.2. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS CALCINADAS.

En general, las muestras se desecaron y calcinaron hasta el punto de ceniza, se digesto, disolvió y se procedió a la lectura con el espectrofotómetro.

3.7.2.1. PROCEDIMIENTO PARA EL MECONIO.

Según el método propuesto por González de Dios J, Moya Benavente M, Cortés Castell E. (90)

- Para la técnica iniciamos la recolección de muestras de meconio, una de las principales consiste en coger el meconio que según experiencia antes del tercer día de nacido.
- La preparación de las muestras se efectuó mediante calcinación de un peso de muestra conocido a 800°C .
- Las cenizas se digestarón con 10 ml de HCl 1M.
- Filtrado para eliminar los restos insolubles con filtro de $0,45\ \mu\text{m}$.
- Se diluyeron en proporción de 1 a 9 con agua destilada, y en algunos casos se concentró la muestra en proporción de 1 a 5.
- Se midió su absorción en el espectrofotómetro.

3.7.2.2. PROCEDIMIENTOS PARA MUESTRAS DE SANGRE.

Según el método propuesto por González de Dios J, Moya Benavente M, Cortés Castell E. (90)

- Se tomó la muestra de sangre en vacutainers no heparinizados, en un volumen de 10 ml aproximadamente.
- Se midió el volumen real de sangre y se realizó el resto del proceso de la misma forma que en el caso del meconio.

3.7.2.3. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE ZINC Y COBRE.

- Se prepararon varias soluciones de cobre y zinc cuya concentración varíe regularmente en intervalos.
- Se requirió construir una curva de calibrado para el análisis de cobre en el rango 2-20 ppm. (ver anexo 19)
- Se requirió construir una curva de calibrado para el análisis de zinc en el rango 2-20 ppm. (ver anexo 18)
- Estas muestras se atomizan y se mide su absorción.

3.7.3. CONSIDERACIONES ETICAS

- Se elaboraron los documentos pertinentes y se llevaron a cabo los trámites necesarios para la aprobación de la ejecución del proyecto por el Comité de Ética del Hospital Regional Cusco.
- Se resaltó, antes de cualquier intervención aplicativa del proyecto, explicando de manera clara y sencilla a las madres, los por que y los como de cada paso a seguir, pidiendo su consentimiento de manera escrita y firmada a través de un documento de elaboración propia (Anexo 01) para poder aplicar lo expuesto en el estudio.
- Todo acto aplicativo de este estudio está destinado a la investigación concretamente, por lo cual se protege en todo momento la confidencialidad y privacidad tanto de los datos de estudio así como de las identidades de las personas partícipes del estudio.

CAPITULO IV

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS:

TABLA I: DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO SEGÚN ESTADO CIVIL - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 - 2014

GRUPO	ESTADO CIVIL	Nº	%
MADRES SANAS	CASADA	5	18.5
	CONVIVIENTE	13	48.1
	SOLTERA	9	33.3
	TOTAL	27	100.0
MADRES CON COMPLICACIONES MENORES	CASADA	4	14.8
	CONVIVIENTE	14	51.9
	SOLTERA	9	33.3
	TOTAL	27	100.0

FUENTE: *Elaboración propia*

INTERPRETACIÓN Y DISCUSIÓN:

En la tabla I se observa el estado civil de las madres sanas y madres con complicaciones menores. Las madres en estado de convivencia para ambos grupos representan el porcentaje más elevado (48.3 % y 51.9 % respectivamente), seguido de madres solteras (34.5 % y 33.3 % respectivamente), y finalmente madres casadas (17.2 % y 14.8 % respectivamente), todas las madres cuentan con el SIS, y asistieron a sus controles durante su embarazo, no se observa que su estado civil modifique su estado de salud como madre sana o madre con complicación menor.

**TABLA II: DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO SEGÚN PROCEDENCIA
- HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014**

CONDICION	DISTRITO	N°	%
MADRES SANAS	AREQUIPA	1	3.7
	CALCA	1	3.7
	CUSCO	9	33.3
	LUCRE	1	3.7
	PARURO	1	3.7
	PAUCARTAMBO	1	3.7
	RONDOCAN	1	3.7
	SANJERONIMO	2	7.4
	SAN SEBASTIAN	7	25.9
	WANCHAQ	3	11.1
	Total	27	100.0
MADRES CON COMPLICACIONES MENORES	ANDAHUAYLILLAS	2	7.4
	ANTA	1	3.7
	CONVENCION	1	3.7
	CUSCO	9	33.3
	ECHARATE	1	3.7
	LIVITACA	1	3.7
	PARURO	1	3.7
	SSA	1	3.7
	SANJERONIMO	3	11.1
	SAN SEBASTIAN	3	11.1
	SANTIAGO	1	3.7
	WANCHAQ	2	7.4
	YANACONA	1	3.7
	Total	27	100,0

FUENTE: Elaboración propia

INTERPRETACIÓN Y DISCUSIÓN:

En la tabla II se observa la procedencia de las madres sanas y madres con complicaciones menores. Las madres provenientes de la ciudad del Cusco son un porcentaje mayor (77.70 % y 66.60 % respectivamente), en comparación de las madres de las afueras (22.20 % y 33.30 % respectivamente), la cercanía a la ciudad indica la proximidad a los centros de salud y mejor atención recibida; el cuadro presenta que no hay una diferencia elevada entre madres sanas y madres con complicaciones menores según el lugar en donde radican.

TABLA III: DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO SEGÚN GRADO DE INSTRUCCIÓN - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	INSTRUCCIÓN	Nº	%
MADRES SANAS	SIN ESTUDIOS	1	3.7
	PRIMARIA	4	14.8
	SECUNDARIA	13	48.1
	SUPERIOR	9	33.3
	TOTAL	27	100.0
MADRES CON COMPLICACIONES MENORES	PRIMARIA	2	7.4
	SECUNDARIA	15	55.6
	SUPERIOR	10	37.0
	TOTAL	27	100.0

FUENTE: Elaboración propia

INTERPRETACIÓN Y DISCUSIÓN:

En la tabla III se observa el grado de instrucción de las madres sanas y madres con complicaciones menores. Las madres que cuentan con estudios de nivel secundario predominan en ambos grupos (48.1 % y 55.6 % respectivamente), seguido del nivel superior (33.3 % y 37 % respectivamente), se ve madres sanas con niveles de primaria (14.8 %) y sin estudios (3.7 %), los resultados muestran que el nivel de estudios no es determinante para el estado de salud de las madres, es decir no importando la formación o el nivel de estudio alcanzado las madres pueden presentar o no complicaciones menores.

TABLA IV: DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO SEGÚN GRUPO ETARIO - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	Grupo Etario	%	
		Nº	
MADRES SANAS	18 a 23 años	13	48.1
	24 a 30 años	5	18.5
	31 a 36 años	9	33.3
	Total	27	100,0
MADRES CON COMPLICACIONES MENORES	18 a 23 años	11	40.7
	24 a 30 años	13	48.1
	31 a 36 años	3	11.1
	Total	27	100.0

FUENTE: Elaboración propia

INTERPRETACIÓN Y DISCUSIÓN:

En la tabla IV se observa los grupos etarios madres sanas y madres con complicaciones menores. Las madres que tienen una edad comprendida entre 18 a 23 años son más frecuentes en el grupo de madres sin complicaciones (48.1 %) en comparación en el grupo de madres con complicaciones menores que predominan las edades de 24 a 30 años (48.1 %). La edad comprendida como adecuada para concebir con el menor riesgo posible es dentro de los 18 a 36 años, como señala la FAO (70), de ahí que tomamos grupos de madres comprendidas entre esos rangos de edad, el cuadro no presenta resultados que indiquen alguna diferencia a tomar en cuenta entre madres sanas y madres con complicaciones menores.

4.2. FRECUENCIAS ENCONTRADAS EN LA CONCENTRACION DE COBRE Y DE ZINC:

TABLA V: DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO SEGÚN FRECUENCIA DE CONCENTRACIÓN ENCONTRADA DE COBRE EN SANGRE Y MECONIO - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

CONDICION	CONCENTRACION	SANGRE		MECONIO	
		Nº	%	Nº	%
MADRES SANAS	DEFICIENTE	20	75,9	17	58,6
	NORMAL	5	17,2	9	31,0
	ELEVADO	2	6,9	3	10,3
	TOTAL	27	100,0	29	100,0
MADRES CON COMPLICACIONES MENORES	DEFICIENTE	22	81,5	16	59,3
	NORMAL	4	14,8	7	25,9
	ELEVADO	1	3,7	4	14,8
	TOTAL	27	100,0	27	100,0

FUENTE: Elaboración propia

INTERPRETACION:

En la presente tabla se observa la frecuencia de concentración de cobre de las madres, encontrando un mayor porcentaje en estado deficiente (75.9 % y 81.5 % respectivamente), y neonatos deficientes de este micronutriente (58.6 % y 59.3 % en neonatos respectivamente).

DISCUSION:

Nuestros resultados presentan a la mayoría de nuestras madres como deficientes y causa de ello es que un gran porcentaje de sus neonatos se presentan como deficientes, nos sugiere entonces que existe un problema en la absorción del cobre a nivel intestinal o que este micronutriente se excreta de manera muy acelerada o que el paso de la madre al neonato es mayor, son varias las posibilidades, según Dini E. (128), los valores considerados como normales para las madres, de cobre es 234.3 ± 39.1 ug / dl de sangre y el contenido de cobre en el meconio de los neonatos según González de Dios (90), es de 36.4 ± 21.2 ug /g.

TABLA VI: DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO SEGÚN FRECUENCIA DE CONCENTRACIÓN ENCONTRADA DE ZINC EN SANGRE Y MECONIO - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	CONCENTRACION	SANGRE		MECONIO	
		Nº	%	Nº	%
MADRES SANAS	DEFICIENTE	27	100	0	0
	NORMAL	0	0	27	93,1
	ELEVADO	0	100.0	2	6,9
	TOTAL	27	100,0	29	100,0
MADRES CON COMPLICACIONES MENORES	DEFICIENTE	27	100	0	0
	NORMAL	0	0	26	96,3
	ELEVADO	0	0	1	3,7
	TOTAL	27	100,0	27	100,0

FUENTE: Elaboración propia

INTERPRETACION:

En la tabla VI se observa la concentración de zinc en madres y de sus neonatos relacionada con los grupos de madres sanas y con complicaciones menores. Para ambos grupos se observa un porcentaje total de madres con deficit de zinc en sangre y neonatos con niveles normales de este micronutriente (93.1 % y 96.3 % respectivamente).

DISCUSIÓN:

Nuestros resultados muestran valores elevados en nuestras madres de zinc en comparación de los resultados encontrados por Caroli S.(40), lo cual nos indica que puede deberse a la mala excreción o absorción, la existencia de algún interferente en el equilibrio de zinc en las madres, por otro lado se aprecia en los neonatos de ambos grupos un nivel adecuado en de este micronutriente, así exista una cantidad baja de zinc en las madres, se transporta lo necesario a los neonatos en las últimas semanas de gestación, como refiere L Rosado (117).

4.3. FRECUENCIAS ENCONTRADAS FACTORES NUTRICIONALES

TABLA VII: DETERMINACION DE LA FRECUENCIA DE CONSUMO DE ZINC Y COBRE PROVENIENTE DE LA DIETA SEMANAL DE MADRES SANAS Y MADRES CON COMPLICACIONES MENORES - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	CONSUMO	COBRE 35 mg / semana		ZINC 105 mg / semana	
		N°	%	N°	%
MADRES SANAS	ELEVADO	25	93.10	23	82.76
	NORMAL	2	6.90	0	0
	DEFICIENTE	0	0	4	17.24
	TOTAL	27	100.0	27	100.0
MADRES CON COMPLICACIONES MENORES	ELEVADO	22	81.48	22	81.48
	NORMAL	5	18.52	0	0
	DEFICIENTE	0	0	5	18.52
	TOTAL	27	100.0	27	100.0

FUENTE: Elaboración propia

INTERPRETACIÓN:

En la tabla VII se observa el consumo de cobre y zinc durante su último trimestre de gestación de las madres sanas y madres con complicaciones menores. Para ambos grupos se observa una frecuencia de consumo elevado de cobre (93.1 % y 81.48 % respectivamente), y el zinc (82.76 % y 81.48 % respectivamente), lo que representa una dieta rica en estos micronutrientes en la dieta regular de las madres de ambos grupos.

DISCUSIÓN:

El consumo recomendado de cobre es alrededor de 35 mg/semana y el consumo de zinc es de 105 mg/semana, como señala la FAO (70), por lo cual la evaluación de este parámetro es necesaria ver si afecta directamente a los niveles de zinc y de cobre de las madres y de sus neonatos, Por tanto es importante enfatizar que el transporte de elementos traza esenciales de la madre al feto varía durante todo el embarazo, habiendo una fuerte transferencia de cinc y cobre a nivel placentario en el tercer

trimestre; esto podría explicarse debido a que el organismo compensa este déficit, tal vez hace uso de las reservas en sus depósitos originales y los traspasa al feto, y/o puede haber un adecuado nivel de proteínas transportadoras a nivel placentario que favorecería el paso de estos nutrientes desde la circulación materna al cordón umbilical, lo que coincide con el estudio de Perveen S.(131).

TABLA VIII: DETERMINACION DE LA FRECUENCIA DE MADRES SANAS Y MADRES CON COMPLICACIONES MENORES QUE CONSUMIERON SUPLEMENTOS - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

CONDICIÓN	SUPLEMENTOS			
	SULFATO FERROSO Y ACIDO FOLICO		MULTIVITAMINICOS Y MINERALES	
	(%)	N°	(%)	N°
Madres Sanas	75.87	21	34.48	10
Madres con Complicaciones Menores	85.19	23	25.93	7

FUENTE: Elaboración propia

INTERPRETACION:

En la tabla VIII se observa el consumo de suplementos de madres sanas y madres con complicaciones menores, de un total de 29 madres sanas y 27 madres con complicaciones menores se encontró, 21 madres sanas (75.87 %) y 23 madres con complicaciones menores (85.19 %) que consumieron sulfato ferroso más ácido fólico; 10 madres sanas (34.48 %) y 7 madres con complicaciones menores (25.93 %) que consumieron multivitamínicos más minerales, 3 madres sanas (10.34 %) y 3 madres con complicaciones menores (11.11 %) que consumieron ambos suplementos.

DISCUSIÓN:

Es necesario el conocer si este consumo de suplementos afecta o no los niveles de cobre y de zinc en las madres y por consiguiente a los neonatos. Según Rosado J (117). el consumo de hierro acompañado de zinc interfiere con el ingreso a nivel intestinal de zinc y causando desequilibrio con el cobre. La inhibición de la absorción de cobre por el zinc y hierro se debe a que ambos minerales compiten por el mismo mecanismo de transporte, o por la inducción de la metalotioneína en las células del

intestino; esta proteína tiene una mayor afinidad por el cobre que por el zinc, por lo que el cobre queda retenido en los enterocitos y su absorción se ve reducida, como refieren Rosado J, Olivares R. y Brewer GJ (117, 80, 118).

TABLA IX: DETERMINACION DEL IMC AL FINAL DEL EMBARAZO DE MADRES SANAS Y MADRES CON COMPLICACIONES MENORES - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

CONDICION	IMC	FINAL DEL EMBARAZO	
		Nº	%
MADRES SANAS	BAJO	1	3,4
	NORMAL	9	31,0
	SOBREPESO	17	65,5
	TOTAL	27	100,0
MADRES CON COMPLICACIONES MENORES	BAJO	1	3,7
	NORMAL	10	37,0
	SOBREPESO	16	59,3
	TOTAL	27	100,0

FUENTE: Elaboración propia

INTERPRETACION:

En la tabla IX se observa el IMC al final del periodo de gestación de las madres sanas y madres con complicaciones menores; para ambos grupos se observa un porcentaje de madres en un estado de sobrepeso (65.5 % y 59.3 % respectivamente), seguido de las madres en estado normal (31 % y 37 % respectivamente) y un solo caso de bajo peso para ambos grupos (3.4 % y 3.7 % respectivamente).

DISCUSIÓN:

Se toma su valor como un factor a tener en cuenta y saber si el IMC materno es un parámetro a tomar en cuenta para ver alguna variación en los niveles de zinc y de cobre en las madres; Específicamente en el embarazo, la obesidad se asocia a diferentes morbilidades materno-perinatales, incluyendo malformaciones congénitas, aborto recurrente, etc, como refiere Mujica Mf (119). Es así que Atalah E. (65) cita que existe una relación entre la obesidad y las variaciones en los niveles de zinc y cobre, condicionado a la presencia de otras patologías como son la diabetes para el

caso de zinc, como cita Mujica M (119) o hipertensión arterial y enfermedad coronaria en el caso del cobre según la investigación de Ruano G (120).

TABLA X: DETERMINACION DEL ÍNDICE PONDERADO NEONATAL (IPN) PARA LOS RECIEN NACIDOS - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

CONDICION	*IPN	Nº	%
NEONATOS DE MADRES SANAS	ENFLAQUECIDO	3	13,8
	EUTROFICO	22	75,9
	OBESO	2	10,3
	TOTAL	27	100,0
NEONATOS DE MADRES CON COMPLICACIONES MENORES	ENFLAQUECIDO	5	18,5
	EUTROFICO	21	77,8
	OBESO	1	3,7
	TOTAL	27	100,0
FUENTE: Elaboración propia			
<i>*IPN: relación existente entre el peso, talla y semanas gestacionales hasta el momento del parto.</i>			

INTERPRETACION:

En la tabla X se observa el IPN de los neonatos de las madres sanas y madres con complicaciones menores. Para ambos grupos se observa un porcentaje de neonatos en un estado eutrófico (75.9 % y 77.8 % respectivamente), seguido de los neonatos enflaquecidos (13.8 % y 18.5 % respectivamente) y neonatos obesos (10.3 % y 3.7 % respectivamente).

DISCUSIÓN:

Los resultados presentan un gran número de neonatos eutróficos; es necesario conocer por tal razón si los niveles de zinc y de cobre de los recién nacidos se ven afectados, o si este índice nos muestra alguna variación de los niveles de zinc y de cobre, asociados al bajo peso al nacer con riesgo de mortalidad en recién nacidos, como refiere Milad A, Bathaglia F, Juez G (66, 67, 68).

4.4. EVALUACION DE LOS FACTORES NUTRICIONALES:

MADRES SANAS

TABLA XI: SULFATO FERROSO MAS ACIDO FOLICO VERSUS CONCENTRACION DE COBRE EN SANGRE DE MADRES SANAS - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	CONSUMIO	Nº	%	VALORES
MADRES SANAS	NO	6	22.22	136,55 +/- 67,3947
	SI	21	77.78	61,1033 +/- 28,1724
Prueba t para comparar medias			Valor P = 0,0149593	
FUENTE: Elaboración propia				

INTERPRETACIÓN:

Se rechaza la hipótesis nula, con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que existe significancia ($P = 0,0149593 < 0.05$), se encontró diferencia significativa entre el consumo de sulfato ferroso y los niveles de cobre en sangre de madres sanas. Se encontró un promedio de valores de casi el doble de concentración de cobre en madres que no consumieron este suplemento (136.55 ug / dl) en comparación a las madres que si lo consumieron (61.1033 ug / dl).

DISCUSIÓN:

En nuestros resultados la suplementación de hierro disminuye los niveles de cobre en la sangre materna, lo cual también afecta directa o indirectamente en los niveles de cobre de los neonatos. La ingestión elevada de hierro puede interferir con la absorción de cobre, como lo señalan tanto Rosado JI y Haschke F (117, 122),

TABLA XII: MULTIVITAMINICOS MAS MINERALES VERSUS CONCENTRACION DE COBRE EN SANGRE DE MADRES SANAS - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	CONSUMIO	Nº	%	VALORES
MADRES SANAS	NO	17	62.96	73,9782 +/- 33,9025
	SI	10	37.04	84,484 +/- 55,1713
Prueba t para comparar medias			Valor P = 0,710327	
FUENTE: Elaboración propia				

INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia ($P = 0,710327 > 0.05$), no se encontró diferencia significativa, pero se ve que los niveles de cobre son más altos en las madres que consumieron estos multivitamínicos.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados presentan la posibilidad de que los multivitamínicos comerciales no ayudan a mejorar el equilibrio de los niveles de cobre en las madres que los consumieron; El leve aumento se debe a la regulación de la absorción, cuando la ingesta de cobre es baja ocurre un transporte activo saturable. Hernández AG (33)

TABLA XIII: SULFATO FERROSO MAS ACIDO FOLICO VERSUS CONCENTRACION DE ZINC EN SANGRE DE MADRES SANAS - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	CONSUMIO	Nº	%	VALORES
MADRES SANAS	NO	4	14.81	248,012 +/- 67,2449
	SI	23	85.19	257,838 +/- 23,787
Prueba t para comparar medias			Valor P = 0,701895	
FUENTE: Elaboración propia				

INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia ($P = 0,701895 > 0.05$), no se encontró diferencia significativa, pero se resalta un valor más elevado (257.838 ug / dl) y estable (+/- 23.787 ug / dl) en madres que consumieron este suplemento en comparación a las madres que no lo hicieron.

DISCUSIÓN

Las investigaciones de Shaw J, Higashi A y Swanson C (123, 124, 125), mencionan que la concentración de Zn disminuye a lo largo de la gestación, y este nivel al final del embarazo es menor que lo encontrado en mujeres no embarazadas, pero también mencionan que si la relación entre el zinc y el de hierro 1:3, 1:5 puede inhibir la absorción, además dependiendo de qué tan bajo este el cobre en el organismo

humano el zinc siempre estará elevado según lo mencionado por Olivares M y Rosado J (80, 117), los valores obtenidos en nuestro estudio son un ejemplo de esta relación, confirmando la existencia de un desequilibrio entre el hierro, cobre y el zinc en nuestras madres.

TABLA XIV: MULTIVITAMINICOS MAS MINERALES VERSUS CONCENTRACION DE ZINC EN SANGRE DE MADRES SANAS - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	CONSUMIO	Nº	%	VALORES
MADRES SANAS	NO	20	74.07	246,988 +/- 28,2591
	SI	7	25.93	270,387 +/- 36,7977
Prueba t para comparar medias			Valor P = 0,284844	
<i>FUENTE: Elaboración propia</i>				

INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia ($P = 0,284844 > 0.05$), no se encontró diferencia significativa, pero se resalta un incremento de los niveles de zinc (270.387 ug / dl) en madres que consumieron este suplemento en comparación de las madres que no lo hicieron (246.988 ug / dl).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados presentan que los multivitamínicos más minerales influyen de alguna manera también en elevar los niveles de zinc en madres, recordando que los multivitamínicos comerciales en su composición tienen zinc y tienen hierro más ácido fólico como se muestra en el Anexo 15, explicaría por qué se elevan los niveles de zinc algo más en comparación de las madres que no consumieron el suplemento.

MADRES CON COMPLICACIONES MENORES

TABLA XV: SULFATO FERROSO MAS ACIDO FOLICO VERSUS CONCENTRACION DE COBRE EN SANGRE DE MADRES CON COMPLICACIONES MENORES - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	CONSUMIO	Nº	%	VALORES
MADRES COMPLICACIONES MENORES	NO	4	14.81	204,843 +/- 60,2467
	SI	23	85.19	42,8252 +/- 18,5477
Prueba t para comparar medias			Valor P = 2,08553 (10^{-7})	
FUENTE: Elaboración propia				

INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia ($P = 2,08553 (10^{-7}) < 0.05$), se encontró diferencia significativa entre el consumo de sulfato ferroso y los niveles de cobre en sangre de madres sanas. Se encontró un promedio de valores de casi el cinco veces la concentración de cobre en madres que no consumieron este suplemento (204.843 ug / dl) en comparación a las madres que si lo consumieron (42.8252 ug / dl).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran lo mismo que en el caso de las madres sanas, la única diferencia es la proporción, la variación de niveles es mucho mayor y se debe al estado patológico en el que se encontraban las madres repitiendo lo ya mencionado en discusiones anteriores según Olivares M y Rosado J (80, 117),

TABLA XVI: MULTIVITAMINICOS MAS MINERALES VERSUS CONCENTRACION DE COBRE EN SANGRE DE MADRES CON COMPLICACIONES MENORES - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	CONSUMIO	Nº	%	VALORES
MADRES COMPLICACIONES MENORES	NO	20	74.07	72,091 +/- 35,7308
	SI	7	25.93	51,79 +/- 55,1511
Prueba t para comparar medias			Valor P = 0,530562	
FUENTE: Elaboración propia				

INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia ($P = 0,530562 > 0.05$), no se encontró diferencia significativa, pero se ve que los niveles de cobre son más bajos en las madres que consumieron estos multivitamínicos más minerales, con un rango muy variable de concentración, en comparación de las madres que no consumieron este suplemento.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados para madres con complicaciones menores presentan un nivel más bajo de cobre en madres que consumieron este suplemento en comparación de las madres que no lo hicieron, a diferencia de las madres sanas este grupo paso por un estado patológico leve, lo cual afecto sus niveles de cobre, según Rosado J (117), cuando existe un nivel de cobre elevado el organismo se encarga de la eliminación del excedente, y si a eso le añadimos, hierro más ácido fólico y zinc presentes en los multivitamínicos, es posible explicar la relación inversa en comparación a las madres sanas, ya que se favoreció no solo excreción, sino que también la no adecuada absorción, confirmando los mencionado por Hernández AG , Olivares M ,Rosado JI (33, 80, 117).

TABLA XVII: SULFATO FERROSO MAS ACIDO FOLICO VERSUS CONCENTRACION DE ZINC EN SANGRE DE MADRES CON COMPLICACIONES MENORES - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	CONSUMIO	N°	%	VALORES
MADRES COMPLICACIONES MENORES	NO	6	22.22	203,798 +/- 12,0854
	SI	21	77.78	251,871 +/- 33,4479
Prueba t para comparar medias			Valor P = 0,0233029	
FUENTE: Elaboración propia				

INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que existe significancia ($P = 0, 0,0233029 < 0.05$), se encontró diferencia significativa entre el grupo de madres que no consumió hierro más ácido fólico con un nivel de zinc más bajo (alrededor de 50 ug / dl por debajo).

DISCUSIÓN

Los resultados en este caso se ven referidos al mismo caso anterior de las madres sanas que consume el suplemento, se estimula el incremento de los niveles de zinc, por el constante bajo nivel sérico por la presencia del hierro a nivel intestinal y el desequilibrio presente con el cobre, Hernández AG , Olivares M ,Rosado JI (33, 80, 117).

TABLA XVIII: MULTIVITAMINICOS MAS MINERALES VERSUS CONCENTRACION DE ZINC EN SANGRE DE MADRES CON COMPLICACIONES MENORES - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

GRUPO	CONSUMIO	Nº	%	VALORES
MADRES COMPLICACIONES MENORES	NO	20	74.07	231,623 +/- 31,2622
	SI	7	25.93	282,253 +/- 77,0097
Prueba t para comparar medias			Valor P = 0,117449	
FUENTE: <i>Elaboración propia</i>				

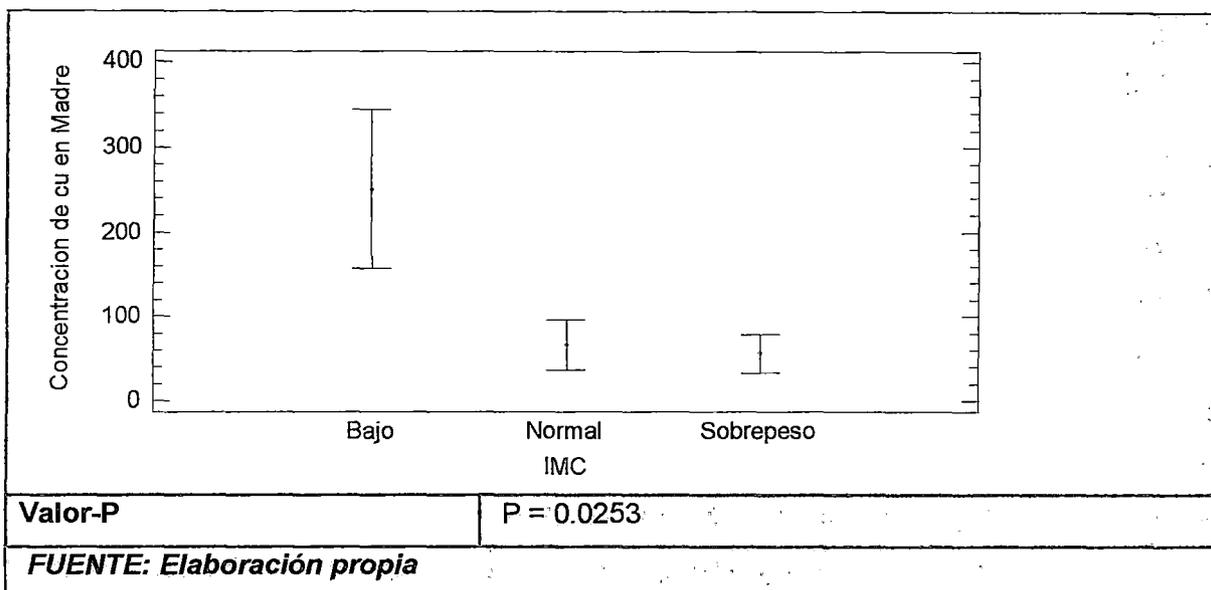
INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia ($P = 0,117449 > 0.05$), no se encontró diferencia significativa, pero se ve un incremento en la concentración de zinc de madres complicadas que consumieron el suplemento (282.253 ug / dl), en comparación a las madres que no lo consumieron (231.623 ug / dl).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados presentan que los multivitamínicos más minerales influyen levemente a elevar los niveles de zinc en madres, considerando que los multivitamínicos comerciales en su composición tienen zinc y el hierro más ácido fólico mantiene los niveles bajos, explica por qué se elevan los niveles de zinc algo más en comparación de las madres que no consumieron el suplemento.

TABLA XIX: IMC VERSUS CONCENTRACION COBRE EN SANGRE DE MADRES CON COMPLICACIONES MENORES - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014



INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación según la prueba de Anova se concluye que existe significancia ($P = 0,0253 < 0.05$), se encontró diferencia significativa, se ve una predominancia de madres con niveles bajos de cobre en madres con IMC alto y normal, los índices de concentración más alta de cobre están relacionados con los IMC más bajos en este grupo de madres.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados confirman lo encontrado por Jorge L. Rosado (80) que indica que el cobre por debajo de lo normal está ligado a un nivel de colesterol elevado, además que también indica que los niveles de cobre bajos existe una relación con una respuesta inmune deficiente, es decir que las madres que salen de un estado de enfermedad, IMC elevado, presentan niveles de cobre bajos. Esta relación no se observó en las madres sanas, ni para el zinc en ninguno de los dos grupos, posiblemente a causa del ya existente desequilibrio entre el cobre y el zinc, solo es notorio en madres con complicaciones menores.

NEONATOS

TABLA XX: IPN VERSUS CONCENTRACION COBRE Y ZINC EN MECONIO DE NEONATOS DE MADRES SANAS - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

		Concentración de Cobre	Concentración de Zinc	IPN
Concentración de Cobre	Correlación	-	58.89 %	-38.74 %
	Tamaño de Muestra	-	27	27
	Valor-P	-	0.0012	0.0459
Concentración de Zinc	Correlación	58.89 %	-	-25.30 %
	Tamaño de Muestra	27	-	27
	Valor-P	0.0012	-	0.2029
IPN	Correlación	-38.74 %	-25.30 %	-
	Tamaño de Muestra	27	27	-
	Valor-P	0.0459	0.2029	-

FUENTE: Elaboración propia

INTERPRETACION

La tabla presenta las correlaciones existentes entre las concentraciones de cobre, zinc y el IPN, de los neonatos de madres sanas, con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia para la relación de concentración de zinc con el IPN ($P = 0.2029 > 0.05$), pero si se encontró significancia entre la concentración de cobre con el IPN ($P = 0.0459 < 0.05$) y la relación de zinc con el cobre en los neonatos ($P = 0.0012 < 0.05$), además se encontró que las concentraciones de cobre y de zinc son inversamente proporcionales al IPN (38.74 % y 25.30 % respectivamente) y la relación existente entre el cobre y el zinc encontrado es de tipo directa (58.89 %).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que si el cobre sube el zinc también lo hará, esto es debido a que ambos micronutrientes juegan un papel importante en el crecimiento y nutrición infantil, debido a su intervención en la replicación celular y desarrollo de la respuesta inmunitaria, Milner JA. (82), además que si el IPN baja o sube en demasía, el nivel de cobre se verá afectado de manera inversa, esto se debe a la demanda de estos micronutrientes, Milner JA. (82) y la regulación metabólica entre los mismos, Turnlund J (30).

TABLA XXI: IPN VERSUS CONCENTRACION COBRE Y ZINC EN MECONIO DE NEONATOS DE MADRES CON COMPLICACIONES MENORES - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

		Concentración de Cobre	Concentración de Zinc	IPN
Concentración de Cobre	Correlación	-	42.06 %	-7.94 %
	Tamaño de Muestra	-	27	27
	Valor-P	-	0.0289	0.6939
Concentración de Zinc	Correlación	42.06 %	-	-4.40 %
	Tamaño de Muestra	27	-	27
	Valor-P	0.0289	-	0.8276
IPN	Correlación	-7.94 %	-4.40 %	-
	Tamaño de Muestra	27	27	-
	Valor-P	0.6939	0.8276	-

FUENTE: Elaboración propia

INTERPRETACION

La tabla presenta las correlaciones existentes entre las concentraciones de cobre, zinc y el IPN, de los neonatos de madres complicaciones menores, con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia para la relación de concentración de zinc con el IPN ($P = 0.8276 > 0.05$), y cobre con el IPN ($P = 0.6939 > 0.05$), y existe significancia en la relación de zinc con el cobre en los neonatos ($P = 0.0289 < 0.05$), además se encontró que las concentraciones de cobre y de zinc son inversamente proporcionales al IPN (7.94 % y 4.40 % respectivamente) y la relación existente entre el cobre y el zinc encontrado es de tipo directa (42.06 %).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que si el cobre sube el zinc también lo hará, esto es debido a que ambos micronutrientes juegan un papel importante en el crecimiento y nutrición infantil, debido a su intervención en la replicación celular y desarrollo de la respuesta inmunitaria, Milner JA (82), considerando que las madres resultaron con niveles bajos de cobre y sus neonatos nacieron con poca reserva hepática, debido al limitado paso a través del cordón umbilical de la madre durante el último trimestre de embarazo; La disminución de la transferencia placentaria de elementos traza esenciales, Zn, Cu y Fe séricos, podría ser uno de los múltiples factores etiológicos del bajo peso al nacer de los recién nacidos, similar a Srivastaba S. (132) Resalta que la relación es mínima entre el IPN con el cobre y el zinc.

4.5. DETERMINACION DE COBRE Y ZINC EN SANGRE MATERNA Y MECONIO DE LOS NEONATOS:

TABLA XXII: CONCENTRACIÓN DE COBRE EN SANGRE DE MADRES - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

CONDICION DE LA MADRE	VALORES NORMALES COBRE	VALORES REFERENCIALES DE COBRE
Madre Sana	77,8693 +/- 27,2964	[50,5728; 105,166]
Madre con complicación menor	66,8278 +/- 28,4223	[38,4055; 95,2501]
Prueba t para comparar medias	Valor P = 0,56714	
<i>FUENTE: Elaboración propia</i>		

INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia ($P = 0,56714 > 0.05$), se acepta la hipótesis nula no se encontró diferencia significativa, pero se ve una diferencia leve entre los grupos madres.

DISCUSIÓN

En nuestra investigación se puede diferenciar que las madres sanas presentan un nivel de cobre algo más alto en comparación al segundo grupo, sin embargo nuestros resultados aunque se aproximan, se hallaron por debajo de los valores encontrados en otras regiones límites reportados por otras literaturas Caroli S, Dini E, Pathak P (40, 128, 87). Los resultados muestran que posiblemente existe un problema de mala absorción de cobre a nivel intestinal por el consumo de fitatos, como menciona Olivares M (80), o consumo elevado de zinc y hierro, por lo que el cobre queda retenido en los enterocitos y su absorción se ve reducida, según Hernández AG , Olivares M ,Rosado J (33, 80, 117).

TABLA XXIII: CONCENTRACIÓN DE COBRE EN MECONIO DE NEONATOS - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

CONDICION DE LA MADRE	VALORES NORMALES COBRE	VALORES REFERENCIALES DE COBRE
Madre Sana	22,8837 +/- 9,40957	[13,4741; 32,2933]
Madre con complicación menor	23,3626 +/- 9,89455	[13,468; 33,2571]
Prueba t para comparar medias	Valor P = 0,942805	
<i>FUENTE: Elaboración propia</i>		

INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia ($P = 0,942805 > 0.05$), no se encontró diferencia significativa entre los grupos de neonatos de madres sanas y neonatos de madres con complicaciones menores.

DISCUSIÓN:

Nuestros resultados de cobre en neonatos de madres sanas y neonatos de madres complicadas, se aproximan a los valores encontrados en otras regiones, Zarzosa E (127), ambas concentraciones se midieron en meconio de los recién nacidos a término, en los neonatos del presente estudio se encontró un buen almacenamiento de cobre durante la gestación, inherentemente a la condición de salud y los niveles de cobre que presentaron las madres. Los resultados indican un buen transporte de cobre de la madre al neonato, Milner JA. (82), y una buena acumulación de este micronutriente por parte de los neonatos de ambos grupos.

TABLA XXIV: CONCENTRACIÓN DE ZINC EN SANGRE DE MADRES - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

CONDICION DE LA MADRE	VALORES NORMALES ZINC	VALORES REFERENCIALES DE ZINC
Madre Sana	255,654 +/- 21,3306	[234,324; 276,985]
Madre con complicación menor	244,749 +/- 28,9938	[215,755; 273,743]
Prueba t para comparar medias		Valor P = 0,536168
<i>FUENTE: Elaboración propia</i>		

INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia ($P = 0,536168 > 0.05$), se acepta la hipótesis nula, no se encontró diferencia significativa, pero se ve una diferencia leve entre los grupos madres.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados presentan niveles bajos de zinc en la sangre de las madres de ambos grupos en comparación de lo encontrado en otras regiones según las investigaciones de Caroli S, Dini E, Pathak P (40, 128, 87) , en nuestro estudio, puede deberse a la ingesta elevada de hierro, bajo nivel de cobre, el consumo excesivo de fitatos, citando las causas mas probables según Olivares M y Rosado J (80, 117).

TABLA XXV: CONCENTRACIÓN DE ZINC EN MECONIO DE NEONATOS - HOSPITAL REGIONAL CUSCO AÑO 2013 – 2014

CONDICION DE LA MADRE	VALORES NORMALES ZINC	VALORES REFERENCIALES DE ZINC
Madre Sana	68,1141 +/- 38,1059	[30,0082; 106,22]
Madre con complicación	64,5044 +/- 23,0032	[41,5012; 87,5077]
Prueba t para comparar medias		Valor P = 0,868257
<i>FUENTE: Elaboración propia</i>		

INTERPRETACION

Con un 95% de confianza de correlación de Pearson se concluye que no existe significancia ($P = 0,868257 > 0.05$), no se encontró diferencia significativa, pero se ve una diferencia leve entre los grupos de neonatos de madres sanas y neonatos de madres con complicaciones menores.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados se asemejan al promedio encontrado por Zarzosa E, Pathak P (127, 87), ligeramente por encima de los valores, Turnlund J y Milner JA. (30, 82), mencionan que el estado patológico de las madres interfiere en las reservas hepáticas de la madre, siendo un estado patológico leve no se observó una disminución en el transporte de zinc a los neonatos,

CONCLUSIONES

1. El principal factor que afecta a los niveles de zinc y de cobre es el consumo de suplementos de sulfato ferroso más ácido fólico en ambos grupos de madres y sus neonatos, el índice de masa corporal interfiere en los niveles de cobre solo de madres con complicaciones menores.
2. Se identificó las características sociodemográficas de las madres sanas y madres con complicaciones menores, existe 48.3 % de madres sanas y 51.9 % de madres con complicaciones menores en estado de convivencia, alrededor del 77.70 % de las madres sanas y 66.60 % de las madres con complicaciones menores son madres provenientes de la ciudad del cusco, se halló un 48.1 % de madres sanas y 55.6 % de madres con complicaciones menores con estudios secundarios, del estudio 66.6 % de las madres sanas y 88.8 % de las madres con complicaciones menores con edades entre los 18 y 30 años; para los recién nacidos se encontró una predominancia de recién nacidos eutróficos sanos (75.9 % y 77.8 % respectivamente). De todas las madres que fueron atendidas en el Hospital Regional del Cusco durante los meses diciembre 2013 y abril 2014, no se encontró una relación relevante entre las características clínicas epidemiológicas y sociodemográficas para determinar el estado de salud o los niveles de zinc o cobre.
3. Se calculó el consumo semanal de cobre, se halló que un 93.1 % de madres sanas y un 82.76 % de madres complicadas consumieron en promedio por encima de lo recomendado; y se calculó el consumo semanal de zinc, se encontró un 81.48 % de madres sanas y 82.76 % de madres complicadas consumieron una elevada cantidad de este micronutriente.
4. Se determinó que un 75.87% de madres sanas consumió sulfato ferroso más ácido fólico y un 85.19% de madres complicadas consumió sulfato ferroso más ácido fólico; el consumo de multivitamínicos y minerales fue de un 34.48% en madres sanas y 25.93% de madres con complicaciones menores.
5. Se calculó el IMC de las madres sanas y madres con complicaciones menores y se halló la predominancia de sobrepeso en madres sanas (65.5%), y en madres con complicaciones menores (59.3%).
6. Se calculó el IPN de los neonatos de madres sanas y de madres con complicaciones menores. Para ambos grupos se observó un porcentaje de neonatos en un estado eutrófico (75.9 % y 77.8 % respectivamente), seguido de los neonatos enflaquecidos (13.8 % y 18.5 % respectivamente) y neonatos obesos (10.3 % y 3.7 % respectivamente).

7. Se evaluó los factores nutricionales de madres sanas y madres con complicaciones menores que influyen en los niveles de zinc y cobre del recién nacido.
- La suplementación con sulfato ferroso más ácido fólico afectó negativamente a los niveles de cobre de ambos grupos de madres, se encontró niveles de cobre en las madres sanas y madres con complicaciones menores que no consumieron este suplemento de 136,55 +/- 67,3947 y 204,843 +/- 60,2467 ug / dl de sangre respectivamente, en comparación de las madres de ambos grupos que si consumieron este suplemento con valores de 61,1033 +/- 28,1724 y 42,8252 +/- 18,5477 ug / dl de sangre respectivamente; por otro lado los niveles de zinc presentaron una variación favorable no significativa a este suplemento, las madres sanas que no consumieron en comparación a las madres que si consumieron presentaron valores de 248,012 +/- 67,2449 y 257,838 +/- 23,787 ug / dl de sangre respectivamente, y los niveles de zinc en las madres complicadas que no consumieron y las que si consumieron con valores de 203,798 +/- 12,0854 y 251,871 +/- 33,4479 ug / dl de sangre respectivamente.
 - La suplementación con multivitamínicos más minerales para el cobre presento un aumento relativo de los niveles en sangre materna (84,484 +/- 55,1713 ug / dl de sangre y 51,79 +/- 55,1511 ug / dl de sangre respectivamente) y en el caso del zinc también en ambos grupos se detectó un incremento también relativo (270,387 +/- 36,7977 ug / dl de sangre y 282,253 +/- 77,0097 ug / dl de sangre respectivamente), concluimos que los multivitamínicos ayudan a equilibrar levemente los niveles de cobre y elevan levemente los niveles de zinc.
 - El IMC materno solo ve afectado el nivel de cobre en presencia de un estado patológico reciente o pasado durante la gestación, es así que las madres sanas no presentaron variación significativa, por otro lado las madres con complicaciones menores si presentaron esta variación significativa (valorP= 0.0253<0.05). no se vio ninguna relación directa con el zinc en este caso.
8. Se evaluó el estado nutricional de los recién nacidos de madres sanas y de madres con complicaciones menores. Se halló que el IPN guarda una relación inversamente proporcional a los niveles de cobre y de zinc de los neonatos, existiendo una significancia con el cobre del neonato de madres sanas y una buena correlación entre el nivel de cobre y de zinc (38.74 % y 25.30 % respectivamente) para los neonatos de madres sanas.

9. Se determinó los niveles de cobre en madres sanas, el promedio es de 77,8693 +/- 27,2964 ug/dl de cobre en sangre y de sus neonatos es de 22,8837 +/- 9,40957 ug/g de cobre en meconio, en madres con complicaciones menores el promedio fue de 66,8278 +/- 28,4223 ug/dl de cobre en sangre y de sus neonatos es 23,3626 +/- 9,89455 ug/g de cobre en meconio.
10. Se determinó que los niveles de zinc en madres sanas, en promedio es de 255,654 +/- 21,3306 ug/dl de zinc en sangre y de sus neonatos es de 68,1141 +/- 38,1059 ug/g de zinc en meconio, para las madres con complicaciones menores el promedio es de 244,749 +/- 28,9938 ug/dl de zinc en sangre y de sus neonatos 64,5044 +/- 23,0032 ug/g de zinc en meconio.
11. Se comparó los niveles de zinc y el cobre en madres sanas y madres con complicaciones menores y sus respectivos recién nacidos, se concluyó que las complicaciones menores de salud que se tomó en cuenta, no representaron estadísticamente una variación significativa, pero se resalta que el nivel de cobre en madres sanas es más elevado en comparación a el de las madres con complicaciones menores; en los neonatos de madres con complicaciones menores se halló en comparación a los neonatos de las madres sanas una baja relación en las concentraciones de cobre y de zinc.
12. Se elaboró un proyecto de implementación del área de preparación y formulación nutricional para el área de pediatría C del Hospital Regional del Cusco. (ver el anexo 21).

SUGERENCIAS

- Al ministerio de salud:
 - Sugerimos el consumo balanceado de zinc, cobre y de hierro en multivitamínicos con minerales completos para evitar el desbalance encontrado en el presente estudio.
 - Mejorar el área de consejería nutricional a las madres gestantes, concientizando las consecuencias de una dieta desbalanceada.
 - Mejorar el sistema de control de anemia y mejor divulgación de las consecuencias del consumo inadecuado de sulfato ferroso más ácido fólico.
 - Tomar como referencia el presente estudio para la implementación del área de nutrición clínica, para la eficiente formulación y preparación de terapias nutricionales debidamente suplementadas con vitaminas y elementos biogénicos.
- A los docentes de la carrera profesional de farmacia y bioquímica:
 - Incentivar el estudio de los problemas de salud que pueden generar la nutrición deficiente.
 - Incentivar el desarrollo de campañas de proyección social, para ayudar en la concientización de las consecuencias del consumo inadecuado de suplementos nutricionales (sulfato ferroso, vitaminas y minerales).
 - Buscar desde los primeros semestres de estudio soluciones a los problemas de salud pública como la malnutrición en madres gestantes y sus consecuencias en la población infantil.
- A los profesionales de salud y estudiantes de la carrera de ciencias de la salud:

Continuar con nuestra investigación teniendo en cuenta:

 - Complicaciones mayores de salud de la madre
 - Realizar más pruebas de evaluación nutricional
 - Comparar los niveles de estos micronutrientes con el hierro.
 - Evaluar si los niveles de proteínas tienen relevancia.
 - Faltan otros micronutrientes de importancia clínica para los neonatos.

Es fundamental Completar el estudio para la correcta evaluación nutricional de madres gestantes, neonatos, y para la prevención de malnutrición, desnutrición y evitar los problemas de salud que conllevan la deficiencia.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- León A, Martínez R, Espíndola E, Schejtman A. León A, Martínez R, Espíndola E, Schejtman A. Seguridad alimentaria y nutricional – conceptos básicos. Objetivos de Desarrollo del Milenio una mirada desde América Latina. CEPAL. Instituto de Nutrición para Centroamérica y Panamá [Internet]. 2010. [Citado 2012 Nov 20]. Disponible en: <http://bvssan.incap.int/local/SAN%20local/casos%20de%20%C3%A9xito/SAN%20y%20Participaci%C3%B3n%20Juvenil%20Local%20-%20Paisnal%20ELS.pdf>.
- 2.- Infobarómetro de la Primera Infancia más confiable de la web sobre desnutrición infantil. Desnutricionenperu.com [Internet]. Enero 2012 [citado 2012 Nov 20]. Disponible en: <http://especial.rpp.com.pe/desnutricionenperu/cusco.html>
- 3.- UNICEF.com [Internet]. Perú: infobarometro; c2012. Desnutricion en Perú Informe Anual 2010. [Citado 2012 Agosto 20]. Disponible en: [http://www.unicef.org/lac/UNICEF_Annual_Report_2010_SP_061711\(1\).pdf](http://www.unicef.org/lac/UNICEF_Annual_Report_2010_SP_061711(1).pdf)
- 4.- INEI Patrón de Crecimiento Infantil NCHS. Inversión en la Infancia como factor clave para la erradicación de la pobreza lineamientos para una Plataforma de Acción por la Primera Infancia en el Perú. Documento de trabajo, diciembre de 2010. Perú: INEI. Boletín INEI N° 015-31 enero 2012. Sección III. 1.
- 5.- Martínez R, Fernández A. Boletín de la Infancia y la Adolescencia sobre el Avance en los Objetivos de Desarrollo del Milenio. 2 ed. Panamá: Desnutrición infantil crónica en América Latina y el Caribe. Desafíos. Abril 2006.
- 6.- Atkinson SA, Whelan D, White RK et al: Abnormal zinc content in human milk. Am J Dis Child 1989; 43: 608-611.
- 7.- Friel JK, Gibson RS, Kawash G et al: Dietary zinc intake and growth during infancy. PediatrGastroenterolNutr 1985; 4: 746-751. Rev5.
- 8.- Greatplainslaboratory.com [Internet]. Nueva York: Ludwick, Sweeney y Strauss. c2005. Análisis de zinc y cobre. [Citado 2012 Nov 21]. Disponible en: http://www.greatplainslaboratory.com/home/span/copper_zinc_profile.asp.
- 9.- Greatplainslaboratory.com [Internet]. Washington, DC: The National Academies Press; 2002. Chromium, copper, iodine, iron, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. [Citado 2012 Nov 21]. Disponible en: http://www.greatplainslaboratory.com/home/span/copper_zinc_profile.asp.

- 10.- Feliu MS, Vidueiros SM, Pineiro A, Lopez C, Slobodianik NH. Proteína C reactiva, cobre y zinc séricos en un grupo de pacientes pediátricos críticos. *Acta BioquimClinLatinoam* 2006; 40 (2): 229-32.
- 11.- Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Brit J Nutr* 2008; 99(3): 14–23.
- 12.- Feliu MN, Pineiro A, Lopez C, Slobodianik NH. Valores de referencia de cobre, zinc y selenio en niños. *ActaBioquimClinLatinoam* 2005; 39 (4): 459-62.
- 13.- Jackson AA, Robinson SM. Dietary guidelines for pregnancy: a review of current evidence. *Public Health Nutr* 2001; 4: 625-30.)
- 14.- Dra. Elizabeth Vilca Ballón, 2012 entrevista de experto.
- 15.- Franch A, Martínez MJ. Nutrición, crecimiento y desarrollo. *Nutrición clínica. Bases y fundamentos*. En: Miján A, editor. Madrid: Doyma 2000; p. 231-48.
- 16.- Aranceta J. Restauración colectiva en población infantil escolar y universitaria. *Nutrición Comunitaria*. En: Aranceta J, editor, 2ª ed. Barcelona: Masson; 2001. p. 117-30.
- 17- Ballabriga A, Carrascosa A. *Nutrición en la infancia y adolescencia*. (3ª ed). Madrid: Ergon; 2006.
- 18- Food and Nutrition Board, National Research Council: *Recommended Dietary Allowances. Applications in Dietary Assessment*. Washington, D.C. 2002 National Academy Press. 1989. p.284.
- 19- Gil A. *Tratado de Nutrición*. Madrid: Acción Médica; 2005.
- 20- Ministerio de Sanidad y Consumo. *Estrategia Naos: Nutrición, actividad física y prevención de la obesidad*. Madrid: Panamericana; 2006.
- 21- Hamaoui E, Hamaoui M. Nutritional assessment and support during pregnancy. *GastroenterolClinNorth Am* 2003; 32: 59-121.
- 22- Tojo R. *Tratado de Nutrición Pediátrica*. Barcelona: Doyma; 2001. Koletzko B, Aggett PJ, Bindels JG, et al. Growth, development and differentiation: a functional food science approach. *Br J Nutr* 1998; 80 (Supl 1): S5-45.
- 23- *Recommended Dietary Allowances*, 10ª ed. Washington DC: National Academy Press; 1989.

- 24- Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 2ª Edición. Madrid: Ergon; 2001.
- 25- An Nestlé A. Vitamina y minerales en el embarazo y lactancia. España: Ergon; 1995. Volumen I, 53: 45-94.
- 26- Jackson AA, Robinson SM. Dietary guidelines for pregnancy: a review of current evidence. *Public Health Nutr* 2001; 4: 625-30.
- 27- Bueno M, Sarria A, Perez JM. Nutrición en pediatría, 3ª edición. 2010; 83-107; 109-118.
- 28- Mahan LK, Escott SS. Nutrición y Dietoterapia de Krause. 9ª ed. México: McGraw Hill; 1998.
- 29- Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes. Applications in Dietary Assessment. National Academy Press Ed. Washington DC 2002.
- 30- Turnlund J, Keyes W, Peiffer G, Scott K. Copper absorption, excretion, and retention by young men consuming low dietary copper determined using stable isotope ^{65}Cu . *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1219-25.
- 31- Groff JL, Gropper SS. Advanced nutrition and human metabolism. 3ª ed. Belmont CA: Wadsworth/Thomson Learning; 2000.
- 32- Mejía Or, Ruiz M, Clavijo D, et al. *Universitas Medica*. Vol 47-1, Pág 55 Disponible En: <http://universitaamedica.javieriana.edu.co/2006.htm>
- 33- Hernández AG, Sánchez de Medina Contreras F. Tratado de nutrición Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición; tomo I. 2004. p982
- 34- Díaz-Gómez NM, Domenech E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C, Jiménez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics* 2003; 111: 1002-9.
- 35- Institute of Medicine (IOM), Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press. Washington, DC, 2002.

- 36- Lonnerdal B, Uauy R (eds.). Genetic and Environmental Determinants of Copper Metabolism. Supplement to the American Journal of Clinical Nutrition, 1998; Volumen 67, número5.
- 37- Peña MO, Lee J, Thiele DJ. A Delicate Balance: Homeostatic Control of Copper Uptake and Distribution. J of Nutr 1999; 129: 1251-60.
- 38- Ralph A, McArdle H. Copper Metabolism and Requirements in the Pregnant Mother, Her Fetus, and Children. International Copper Association, Ltd. New York, NY, 2001.
- 39- Rivera JA, Hotz C, González-Cossio T, Neufeld L, García-Guerra A. The effect of micronutrient deficiencies on child growth: a review of results from community-based supplementation trials. J Nutr 2003; 133 (1 Suppl 2):4010S-20S.
- 40- Uauy R, Olivares M, et al. Copper Nutrition in Humans: Essentiality and Toxicity. Supplement to the American Journal of Clinical Nutrition, 1996; Volumen 63, número5.
- 41- WHO/FAO/IAEA. Trace Elements in Human Nutrition and Health. World Health Organization. Geneva, 1996.
- 42- Turski, M.L., Thiele, D.J. 2009. New roles for copper metabolism in cell proliferation, signaling, and disease. J. Biol. Chem. 284:717-721.
- 43- Vonk, W.I.M., Wijmenga, C., van de Sluis, B. 2008. Relevance of animal models for understanding mammalian copper homeostasis. Am. J. Clin Nutr. 88:S840-S845.
- 44- Kim, B.E., Nevitt, T., Thiele, D.J. 2008. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. Nat. Chem. Biol. 4:176-185.
- 45- Parisi, A., Vallee, B.L. 1969. Zinc metalloenzymes: characteristics and significance in biology and Medicine. Am. J. Clin. Nutr. 22:1222-1239.
- 46- Aggett PJ, Gomerford JG. Zinc and human health. Nutr Rev 1995; 53 (Suppl 1): 16-22.
- 47- Trumbo P, Yates A, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron,
- 48- Fanjul-Fernandez, M., Folgueras, A.R., Cabrera, S., Lopez-Otin, C. 2010. Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models. Biochim. Biophys. Acta 1803:3-19.

- 49- Vallee E, B.L.Zinc: biochemistry, physiology, toxicology and clinical pathology. Biofactors 1, 31-36;1988.
- 50- Haeggstrom, J.Z., Wetterholm, A., Shapiro, R., et al. 1990. Leukotriene A4 hydrolase: a zinc metalloenzyme. Biochem.Biophys. Res. Commun. 172:965-970.
- 51- McCall, K.A., Huang. C., Fierke, C.A. 2000.Function and mechanism of zinc metalloenzymes. J. Nutr. 130: S1437-S1446.
- 52-Albert L. Lehninger,bioquímica, 2º edición,1999.
- 53- Nutricionpersonalizada.wordpress.com[Internet].mexico: investigación en Nutriología y ciencias de los alimentos;c2006-2011[Citado 2012 Nov 20].disponible en:http://nutricionpersonalizada.wordpress.com/2010/04/20/cofactores_enzimaticos_in_organicos/
- 54- James W. Robinson, principios de análisis instrumental, 1980,1º edición.
- 55- VINDEL A. Quimica Industrial. 3ra ed. Washington: InLSymp; 1985. 37,177-182p.
- 56- BUCCHI R. Chem. Cement. 7ºed. Paris: InLSymp; 1980. n.1, 3-44p.
- 57- VEHIRO T, MORITA M, FUWA K. Anal. Chem. Vol 8. Washington: InLSymp; 1985. 1709-1713p.
- 58- Mgt.magaly Villena Tejada, Métodos de Investigación Científica y Tecnológica
- 59- Epidemiológico OPS/OMS [Internet]. Glosario de términos. Boletín Vol. 21. N° 3. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/sha/glossary.htm>.
- 60- definicionabc.com [Internet]. España: Sociedad y Cultura; c2007-2014. [Citado 2013 Octubre 20]. Disponible en: <http://www.definicionabc.com>
- 61- Universidad Metropolitana, Escuela de Ciencias de la Salud, Departamento de Enfermería, Manual de Estudiantes. [Internet]. Chile: Programa Sub-Graduado de Enfermería; c2007-2014. [Citado 2013 Octubre 26]. Disponible en: http://www.suagm.edu/umet/biblioteca/reserva_Profesores/maritza_acevedo_nurs_104_105/Manual_del_estudiante_de_enfermeria.pdf
- 62- Olivares Grohnert M, Castillo Durán C, Arredondo Olguín M, Uauy R, Imbarac D. Cobre y zinc en nutrición humana; tomo I; 2004.

- 64.- Tabla de Composición de Alimentos de Centroamérica./INCAP/Menchú, MT(ed); Méndez, H. (ed). Guatemala: INCAP/OPS, 2007.2ª. Edición. Viii -128 pp. I.S.B.N. 2007.
- 65.- Atalah E, Castillo C, Castro R. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. Rev Med Chile 1997;125:1429-36.
- 66.- Milad A, Novoa J, Fabres J, Samamé M, Aspillaga C. Recomendación sobre curvas de crecimiento intrauterino Rev Chil Pediatr 2010;81:264-74.
- 67.- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967;71:159-63.
- 68.- Juez G, Lucero E, Ventura-Jucá P, Tapia JL, González H, Winter A. Crecimiento intrauterino en recién nacidos chilenos de la clase media. Rev Chil Pediatr 1989;60:198-202.
- 69.-M.L. Calvo Ruata, C. Velázquez Belsué 1, M.T. Llorente Ballesteros, S. Izquierdo Álvarez; Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comité Científico Comisión de Elementos Traza; Servicio de Bioquímica Clínica del H.U. Miguel Servet-Zaragoza.
- 70.- WHO/FAO/IAEA: Trace elements in human nutrition and health. Genova.WHO.996:123:143.
- 71.-Salas-Salvadó J, Bonada A, Trallero R, Engràcia Saló M (Eds). Nutrición y dietética clínica.
- 72.-Masson SA. Barcelona. 2000. *Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.*
- 73.- National Research Council: Recommended Dietary Allowances. 10th Ed. Washington DC. National Academy Press. 1989.
- 74.- Brown KH, Peersoin JM, Allen LH. Effect of zinc supplementation on children's growth: a met analysis of intervention trials. Bibl Nutr Dieta 1988;54:76.
- 75.- Tabla de Composición de Alimentos de Centroamérica./INCAP/Menchú, MT (ed); Méndez, H. (ed). Guatemala: INCAP/OPS, 2007.2ª. Edición.viii -128 pp.I.S.B.N. 99922-880-2-7. Responsables de la producción de esta edición:Revisión y actualización técnica,Licda. María Teresa Menchú,Lic. Humberto Méndez, INCAP,Coordinación de la edición y publicación Licda. Norma Alfaro, INCAP Segunda Edición 2012.

- 76.- Salador Zubirán. Proteína vitaminas y minerales para la población Mexicana. Tablas de composición de alimentos mexicanos ingestión diaria recomendada (IDR). México D: INCMNSZ (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición); 2000.
- 77.- Cordano A. Clinical manifestations of copper deficiency in infants and children. Am J Clin Nutr 1996;101:210-16 (S).
- 78.- Castillo Duran C, Perales C, Hertrampf E y col: effect of zinc supplementation on development and growth of chilean infants. J Pediatr 2001;138:229,
- 79.- Rovirosa A Zinc como limitante del crecimiento. Comparación de alimentos utilizados en la dieta argentina. Comunicación personal, informe preliminar beca de investigación. Fundación Mosoteguy año 2000.
- 80.- Olivares M, Castillo C, Arredondo M, Uauy R. Dagach-Imbarack. Cobre y zinc en nutrición humana. España: Olivares;2001. 978p.
81. - Twomey PJ, Viljoen A, House IM, Reynolds TM, Wierzbicki AS. Relationship between serum copper, ceruloplasmin, and nonceruloplasmin-bound copper in routine clinical practice. Clin Chem. 2005; 51: 1558-9.
82. - Milner JA. 1990. Trace minerals in the nutrition of children. J Pediatr 117: S145-155)
83. - Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. Am J Clin Nutr 1996; 63: 797S-811S.
84. - Halsted, J.A., H.A. Ronaghy, P. Abadi, et al. Zinc deficiency in man. The Shiraz experiment. Am J. Med 53:277-284, 1972.
85. - Hambidge K, Krebs N, Walravens P. 1985. Growth velocity of young children receiving a dietary zinc supplement. Nutr Res.5: (suppl 1) 5: 306-316
86. - Aggett P. 1985. Physiology and metabolism of essential trace elements: An outline. Clin Endocrinol Metabol 14: 513-543.
- 87.- Pathak P, Kapil U, Kapoor SK, Saxena R, Kumar A, Gupta N, Dwivedi SN, Singh R, Singh P; India; El predominio de deficiencias múltiples del micronutrientes en medio de mujeres encintas en un área rural de Haryana"; India; 2001. Department of Human Nutrition, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi 110-029, India.

88.- Universidad Metropolitana, Escuela de Ciencias de la Salud, Departamento de Enfermería, Manual de Estudiantes. [Internet]. Chile: Programa Sub-Graduado de Enfermería; c2007-2014. [Citado 2013 Octubre 26]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rsap/v6n2/v6n2a02.pdf>

89.- [Nutricionpersonalizada.wordpress.com](http://nutricionpersonalizada.wordpress.com)[Internet].mexico: investigación en Nutriología y ciencias de los alimentos;c2006-2011[Citado 2012 Nov 20].disponible en:http://nutricionpersonalizada.wordpress.com/2010/04/20/cofactores_enzimaticos_in_organicos/

90.- González de Dios J, Moya Benavente M, Cortés Castell E. Cuantificación de la excreción fecal de elementos traza en recién nacidos como expresión de la secreción intestinal fetal. Disponible en <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/45-3-12.pdf>

91.- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs for low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985; 75: 976-986

92.- Atkinson SA. Special nutritional needs of infants for prevention and recovery from brochopulmonary dysplasia . *J Nutr* 2001; 131: 942S-6S

93.- Vohr BR, Wright LL, Dusick AD, et al: Neurodevelopmental and functional outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants in the NICHD Neonatal Network 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105: 1216-1226

94.- Atkinson SA, Whelan D, White RK et al: Abnormal zinc content in human milk. *Am J Dis Child* 1989; 43: 608-611

95.- Friel JK, Gibson RS, Kawash G et al: Dietary zinc intake and growth during infancy. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 746-751

96.- Cousins RJ. Zinc. En: Filer LJ, Ziegler EE (Eds.): *Present Knowledge in Nutrition*, 7* ed. Washington, DC: International Life Science Institute- Nutrition Foundation. 1999,pp.293-3Q6.

97.- Klug A, Schwabe JWR. Zinc fingers. *FASEB J* 1995;9:597-604.

98.- Huse M, Eck MJ, Harrison SC: A Zn²⁺ ion links the cytoplasmic tail of CD4 and the N-terminal region of Lck. *J Bio Chem* 1998;273:18729-33.

99.- Harris ED. Copper. Erc O'Dell BL, Sunde RA (eds.). *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements*. New York: Marcel Dekker, 1997; 231-73.

- 100.- Da Silva FJ, Williams RJ. Copper: Extracytoplasmic oxidases and matrix formation. En: Da Silva FJ, Williams RJ (eds.): The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life. Oxford: Clarendon Press, 1991;388-99.
- 101.- Harris ZL, Gitlin JD. Genetic and molecular basis for copper toxicity. *Am J Clin Nutr*1996;63:836S-41S.
- 102.- Buchanan DJ, Rapoport S. Chemical comparison of normal meconium and meconium from a patient with meconium ileus. *Pediatrics*1952;9:304-310.
- 103.- Terasaka D, Clark DA, Singh BN y cols. Free fatty acids of human meconium. *Biol Neonate* 1986;50:16-20.
- 104.- Kopito L, Shwachman H. Mineral composition of meconium. *J Lab Clin Med* 1966;68:313-314.
- 105.- Friel JK, Matthew JD, Andrews WL, Skinner CT. Trace elements in meconium from preterm and full-term infants. *Biol Neonate* 1989;55:214-217.
- 106.- Shaw JC. Trace metal requirements of preterm infants. *Acta Ped Scand* 1982;296(Suppl):93-100.
- 107.- Power HJ. Micronutrient deficiencies in the preterm neonate. *Proc Nutr Soc* 1993;52:285-291.
- 108.- Moro R, Gialanella G, Zhang YX, Perrone L, Di Toro R. Trace elements in full-term neonate hair. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1992;6:27-31.
- 109.- Bougle D, Foucault P, Voirin J y cols. Taux du molybdene, du selenium et du cuivre plasmatique a l'accouchement. *Arch Fr Pediatr* 1989;46:95-98.
- 110.- Takacs S, Tatar A, Barkai L. Trace elements in the human blood, cerebrospinal an amniotic fluid. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1992;193:329-341.
- 111.- Schramel P, Lill G, Hasse S, Klose BJ. Mineral -and trace element concentrations in human breast milk, placenta, maternal blood, and the blood of the newborn. *Biol Trace Elem Rres* 1988;16:67-75.
- 112.- Kuhnert BR, Kuhnert PM, Debanne S, Williams TG. The relationship between cadmiun, zinc, and birth weight in pregnant women who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1245-1251.

113.- Kiilholma P, Gronroos M, Erkkola R, Pakarinen P, Nanto V. The role of calcium, copper, iron and zinc in preterm delivery and premature rupture of fetal membranes. *Gynecol Obstet Invest* 1984;17:194-201.

114.- Stoll C, Dott B, Maier EA, Leroy MJ. Oligo-elements du liquide amniotique des foetus normaux, hypotrophes et trisomiques 21. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1990;85:45-48.

115.- Parr RM, DeMaeyer EM, Iyengar VG y cols. Minor and trace elements in human milk from Guatemala, Hungary, Nigeria, Philippines, Sweden and Zaire. Results from a WHO/IAEA joint project. *Biol Trace Elem Res* 1991;29:51-75.

116.- Lonnerdal B. Trace element absorption in infants as a foundation to setting upper limits for trace elements in infant formulas. *J Nutr* 1989;119:1839-1844.

117.- Rosado JI, Nutricion Y Fisiologia Basica.Tomo I. Mexico 2005; Capitulo 20. Pag.267-279.
<http://www.uaq.mx/fcn/posgrados/dcb/mv-dcb/3.%20personal%20academico/8.%20nucleo%20academico/nucleo%20academico%20obasico/3.%20nut%20fisiol/j%20rosado/capitulos%20de%20libro/2005/2%20cobre.pdf>
<http://www.uaq.mx/fcn/posgrados/dcb/mv-dcb/3.%20personal%20academico/8.%20nucleo%20academico/nucleo%20academico%20obasico/3.%20nut%20fisiol/j%20rosado/capitulos%20de%20libro/2005/1%20zinc.pdf>

118.- Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983;99:314-9.

119.- Mujica Mf, Borja A, Pizarro F, Oliveres M. Prevalencia De Deficiencia Y Consumo De Zinc Hierro Y Cobre En Mujeres Chilenas En Edad Fertil.Vol 64 N°1, 2014.Disponible en: <http://www.alanrevista.org/ediciones/2014/1/?!art2>

120.- Ruano G, Silvestre V, Aguirregoycoa E, Creado L, et al. Nutricion, Síndrome Metabólico Y Obesidad Morbida. 2011 Vol 26 N° 4, pag 759-764.Disponible En: http://www.scielo.isciii.es/pdf/nh/uv26/14_original_09.pdf

121.- Ins.Protocolo De Vigilancia Salud Publica. Bajo Peso Al Nacer A Terminio. Colombia Version 01, Junio 2014, pag 1-32

122.- Haschke F, Ziegler EE, Edwards BB, Foman SJ. Effect of iron fortification of infant formula on trace mineral absorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:768-73.

123.- Shaw J. Trace elements in the foetus and young infant Zinc. *Am J Dis Child* 1979; 133 (part2):1260-68.

- 124.- Higashi A, Tajiri A, Matsukura M, Mateudal. A prospective survey of serial maternal serum zinc levels and pregnancy outcome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988;7:430-33.
- 125.- Swanson C, King J. Zinc and pregnancy outcome. Am J Dis Child 1987:763-71.
- 126.- Cortabarría C. suplementos de zinc y factores de crecimiento en lactantes de bajo peso al nacimiento. tesis doctoral. España disponible en: <ftp://tesis.bbt.ull.es/ccpyts/cp347.pdf>
- 127.- Zarzosa E, Ruiz O, Alvarado-Ortiz C. Papel fisiológico de diversos metales en la anemia de origen nutricional. Art3_Vol5_N2. disponible en: http://www.medicina.usmp.edu.pe/horizonte/2005_II/Art3_Vol5_N2.pdf
- 128.- Dini E, Siciliano L, Puig M, et al. Zinc Y Cobre En Embarazadas Venezolanas Y Sus Recién Nacidos. Venezuela Nutrición, 1992;5:37-42.
- [Http://www.researchgate.net/profile/Alberto_Fernandez12/publication/236007300_Zinc_Y_Cobre_En_Embarazadas_Venezolanas_Y_Sus_Recin_Nacidos/links/00b7d5159b257cf205000000.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Alberto_Fernandez12/publication/236007300_Zinc_Y_Cobre_En_Embarazadas_Venezolanas_Y_Sus_Recin_Nacidos/links/00b7d5159b257cf205000000.pdf)
- 129.- August D, Janghorbani M, Young VR. Determination of zinc and copper absorption at three dietary Zn-Cu ratios by using stable isotopic methods in young adult and elderly subjects. Am J Clin Nutr 1989;50:1457-63.
- 130.- Deeming S, Weber Ch. Am J Clin Nutr 1978; 31: 1175-1180.
- 131.- Perveen S, Altaf W, Vohra N, Bautista M, Harper R, Wapnir R. Early Hum Develop 2002; 69 (Iss 1-2): 15-23.
- 132.- Srivastava S, Mehrotra P, Srivastava SP, Siddiqui M. Biol Trace Elem Res 2002; 86(2); 97- 105.

ANEXOS

Anexo 01 :

FICHA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL REGIONAL CUSCO	SERVICIO DE PEDIATRIA:
FECHA DIA: MES: AÑO:	

Yo _____ mayor de edad, identificado con DNI. N° _____ Y Madre del recién nacido _____ identificado con DNI.

N° _____ autorizo a la Dr(a). _____ con especialidad en _____ y Bach. _____ para la realización de la toma de muestra de sangre en mi persona, y de sangre y meconio en mi niño según corresponda al cronograma de actividades teniendo en cuenta que he sido informado claramente sobre los riesgos que se pueden presentar, siendo estos:

- Molestias leves en la zona de toma de muestra y complicaciones.
- Hematomas superficiales.

Comprendo y acepto que durante el procedimiento pueden aparecer circunstancias imprevisibles o inesperadas, que puedan requerir una extensión del procedimiento original o la realización de otro procedimiento no mencionado arriba para el bienestar y seguridad mía y de mi hijo(a).

Al firmar este documento reconozco que he sido informado y explicado de manera plena y completa de todos los procedimientos a realizarse y que comprendo perfectamente su relevancia e importancia. Se me han dado amplias oportunidades de formular preguntas y que todas las preguntas que he formulado han sido respondidas o explicadas en forma satisfactoria.

Acepto que la medicina no es una ciencia exacta y que no se me han garantizado los resultados que se esperan de los procedimientos diagnósticos, en el sentido de que la práctica de los procedimientos que compromete una actividad de medio, pero no de resultados.

Comprendiendo estas limitaciones, doy mi consentimiento para la realización del procedimiento y firmo a continuación:

FIRMA DE LA MADRE: _____

NOMBRE DE LA MADRE: _____

DNI _____

FIRMA DEL MÉDICO: _____

NOMBRE DEL PROFESIONAL: _____

DNI: _____

FIRMA DEL BACH: _____

NOMBRE DEL BACH: _____

DNI: _____

FIRMA DEL: _____

NOMBRE DEL: _____

DNI: _____

Nº DEL REGISTRO:

EL PACIENTE NO PUEDE FIRMAR POR:

Anexo 03 : VALIDACIONES

El presente documento, tiene por objeto recoger informaciones útiles de personas especializadas acerca de la validez de constructo, confiabilidad y aplicabilidad del instrumento de investigación sometida a su juicio. Está integrado por 10 preguntas y cada una acompañada por una escala de medición que significa lo siguiente:

5: Representa el mayor valor de la escala y debe ser asignado cuando se aprecia que el ítem es absuelto por el trabajo de investigación de una manera totalmente suficiente.

4: Representa la estimación de que el trabajo de investigación absuelve en gran medida la interrogante planteada.

3: Significa la absolución del ítem en términos intermedios.

2: Representa una absolución escasa de la interrogante.

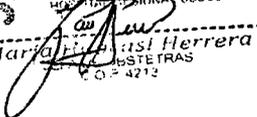
1: Representa una ausencia de elementos que absuelven la interrogante planteada.

Marque con un círculo en la escala que figura a la derecha de cada ítem, según la opinión que le merezca el instrumento de investigación.

Fuente: delphy

HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN

PREGUNTAS	ESCALA DE VALORACIÓN
1. ¿Considera usted que los ítems del instrumento miden lo que se pretende medir?	1 2 3 <u>4</u> 5
2. ¿Considera usted que la cantidad de ítems registrados en esta versión son suficientes para tener una comprensión de la materia de estudio?	1 2 3 <u>4</u> 5
3. ¿Considera usted que los ítems contenidos en este instrumento, son una muestra representativa del universo materia del estudio?	1 2 3 <u>4</u> 5
4. ¿Considera usted que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendríamos también datos similares?	1 2 3 <u>4</u> 5
5. ¿Considera usted que los conceptos utilizados en este instrumento, son todos y cada uno de ellos, propios de las variables del estudio?	1 2 3 <u>4</u> 5
6. ¿Considera usted que todos y cada uno de los ítems contenidos en este instrumento tienen los mismos objetivos?	1 2 3 <u>4</u> 5
7. ¿Considera usted que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro, sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?	1 2 3 <u>4</u> 5
8. ¿Considera usted que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?	1 2 3 <u>4</u> 5
9. ¿Estima usted que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetos materia de estudio?	1 2 3 <u>4</u> 5
10. ¿qué aspectos habría que modificar, que aspectos tendrían que incrementarse o que aspectos habría que suprimirse?	

GOBIERNO REGIONAL CUSCO
 DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD CUSCO
 HIGIENE Y PROMOCIÓN CUSCO

 Mariela Anis Herrera
 PSICÓLOGA
 C.O.P. 4212

HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN

PREGUNTAS	ESCALA DE VALORACIÓN
1. ¿Considera usted que los ítems del instrumento miden lo que se pretende medir?	1 2 3 4 5
2. ¿Considera usted que la cantidad de ítems registrados en esta versión son suficientes para tener una comprensión de la materia de estudio?	1 2 3 4 5
3. ¿Considera usted que los ítems contenidos en este instrumento, son una muestra representativa del universo materia del estudio?	1 2 3 4 5
4. ¿Considera usted que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendríamos también datos similares?	1 2 3 4 5
5. ¿Considera usted que los conceptos utilizados en este instrumento, son todos y cada uno de ellos, propios de las variables del estudio?	1 2 3 4 5
6. ¿Considera usted que todos y cada uno de los ítems contenidos en este instrumento tienen los mismos objetivos?	1 2 3 4 5
7. ¿Considera usted que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro, sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?	1 2 3 4 5
8. ¿Considera usted que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?	1 2 3 4 5
9. ¿Estima usted que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetos materia de estudio?	1 2 3 4 5
10. ¿qué aspectos habría que modificar, que aspectos tendrían que incrementarse o que aspectos habría que suprimirse?	

GOBIERNO REGIONAL DEL CUSCO
 DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD
 HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO
 MEDICINA GENERAL PEDIATRÍA
 C.I.P. 20558
[Firma]

HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN

PREGUNTAS	ESCALA DE VALORACIÓN
1. ¿Considera usted que los ítems del instrumento miden lo que se pretende medir?	1 2 3 (4) 5
2. ¿Considera usted que la cantidad de ítems registrados en esta versión son suficientes para tener una comprensión de la materia de estudio?	1 2 3 4 (5)
3. ¿Considera usted que los ítems contenidos en este instrumento, son una muestra representativa del universo materia del estudio?	1 2 3 4 (5)
4. ¿Considera usted que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendríamos también datos similares?	1 2 3 (4) 5
5. ¿Considera usted que los conceptos utilizados en este instrumento, son todos y cada uno de ellos, propios de las variables del estudio?	1 2 3 (4) 5
6. ¿Considera usted que todos y cada uno de los ítems contenidos en este instrumento tienen los mismos objetivos?	1 2 3 4 (5)
7. ¿Considera usted que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro, sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?	1 2 3 4 (5)
8. ¿Considera usted que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?	1 2 3 (4) 5
9. ¿Estima usted que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetos materia de estudio?	1 2 3 4 (5)
10. ¿qué aspectos habría que modificar, que aspectos tendrían que incrementarse o que aspectos habría que suprimirse?	
<p><i>En adelante, debe cambiarse un ítem educacional.</i></p>	


HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO

Doris Valdez Gamarra
 C.N.P. 2489
 JEFE DEL SERVICIO DE
 NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN

PREGUNTAS	ESCALA DE VALORACIÓN
1. ¿Considera usted que los ítems del instrumento miden lo que se pretende medir?	1 2 3 (4) 5
2. ¿Considera usted que la cantidad de ítems registrados en esta versión son suficientes para tener una comprensión de la materia de estudio?	1 2 3 (4) 5
3. ¿Considera usted que los Items contenidos en este instrumento, son una muestra representativa del universo materia del estudio?	1 2 3 (4) 5
4. ¿Considera usted que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendríamos también datos similares?	1 2 3 (4) 5
5. ¿Considera usted que los conceptos utilizados en este instrumento, son todos y cada uno de ellos, propios de las variables del estudio?	1 2 3 (4) 5
6. ¿Considera usted que todos y cada uno de los ítems contenidos en este instrumento tienen los mismos objetivos?	1 2 3 (4) 5
7. ¿Considera usted que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro, sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?	1 2 3 4 (5)
8. ¿Considera usted que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?	1 2 3 (4) 5
9. ¿Estima usted que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetos materia de estudio?	1 2 3 (4) 5
10. ¿qué aspectos habría que modificar, que aspectos tendrían que incrementarse o que aspectos habría que suprimirse?	

[Handwritten Signature]
 MEDICINA
 MEDICINA
 MEDICINA

C. 06/08/2013.

Anexo 04 : REGISTRO DE MADRES

CUADRO: RELACION DE MADRES Y SU PERCEPCION NUTRICIONAL Y DE SALUD					
Nº REGISTRO	NOMBRES	AP PATERNO	AP MATERNO	PERCEPCION NUTRICION	PERCEPCION DE SALUD
1	EULOGIA	QUISPE	QUISPE	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
2	ROXANA	CONCHA	CALLAPINTA	POCO EQUILIBRADA	BUENA
3	YANET	HUAMAN	MEZA	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
4	VANESA	CUEVA	ALA	POCO EQUILIBRADA	MALA
5	MARGOT	CHAMBI	PUMA	BASTANTE EQUILIBRADA	MALA
6	LUZ GARDENIA	SORIA	TORRES	BASTANTE EQUILIBRADA	MALA
7	YANET	CHIPANA	TINCO	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
8	YASMIN	CARDENAS	QUISPE	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
9	NOEMI	VALENCIA	AQUINO	POCO EQUILIBRADA	BUENA
10	EVA LUZ	HUILLCA	CUSI	POCO EQUILIBRADA	MUY MALA
11	RUSELY	CCORALLA	CHECCA	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
12	ELIZABETH	ARCE	COLQUE	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
13	NORKA	QUISPE	QUISPE	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
14	EVA	CUSIRIMAY	MAMANI	MUY DESEQUILIBRADA	REGULAR
15	LJISA	CCASANI	SANI	POCO EQUILIBRADA	BUENA
16	YOSI	PAYE	PAUCAR	POCO EQUILIBRADA	BUENA
17	VILMA	CRUZ	GONZALO	POCO EQUILIBRADA	BUENA
18	MARGOT	HAMANCAY	HUAMAN	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
19	SINDIA	ESPINOSA	SAPA	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
20	CHARO ELISA	COLLADO	MONTALVO	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
21	BANESAA	BARRA	CHACHAINA	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
22	YUDI	QUISPE	PPATI	POCO EQUILIBRADA	BUENA
23	MIRIAN	GUTIERREZ	QUISPE	POCO EQUILIBRADA	BUENA
24	RUTH AMPARO	CARDENAS	CORNEJO	POCO EQUILIBRADA	BUENA
25	KATHERIN	AMUDIO	HUARCAYA	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
26	NORMA	QUISPE	CHECLA	BASTANTE EQUILIBRADA	REGULAR
27	PILAR	GOMEZ	HUAMAN	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
28	NEFTALY ROXANA	YUCRA	APAZA	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
29	VANESA	PUMALLOCLE	PURE	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
30	YOVANA	FLORES	CUTIPA	BASTANTE EQUILIBRADA	REGULAR
31	YASMINA	CABRERA	MAMANI	EQUILIBRADA	MALA
32	ANALI	FLORES	QUISPE	POCO EQUILIBRADA	BUENA
33	BRIGIDA	BAEZ	CHARALLA	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
34	NELLY	SUÑA	CHOCTAYOC	MUY DESEQUILIBRADA	MALA
35	BEATRIZ	INCA	ARAMBURU	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
36	RUTH MERY	QUINONES	QUISPE	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
37	YAHAIRA	FERNANDEZ	CORDOVA	EQUILIBRADA	BUENA
38	KATHERINE	ILLA	TICONA	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
39	ELVA	CHIPANA	MONJE	EQUILIBRADA	REGULAR
40	YOLANDA	SURCO	PINCHI	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
41	MARLENI	TAPARA	HUAMAN	POCO EQUILIBRADA	BUENA
42	YONI	PINEDA	HUALIPA	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
43	DELLA	ARTEAGA	HUMPIRE	BASTANTE EQUILIBRADA	REGULAR
44	CLARA INES	CONDORI	TTITO	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
45	YAJAIRA	PEREDES	AYSA	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
46	TANIA	HUAMAN	AYQUIPA	POCO EQUILIBRADA	BUENA
47	REBECA	HANCCO	HANCCO	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
48	MARIA	GONZALES	LLANOS	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
49	SONIA	MENDOZA	HUAMAN	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
50	MARGOT	NINA	VILLA	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
51	LIUDUZCA	OVALLE	VARGAS	BASTANTE EQUILIBRADA	BUENA
52	MARCUSA	SENCIA	TORRES	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
53	MARIA FLORA	PEREZ	MAENI	POCO EQUILIBRADA	REGULAR
54	PILAR	TORRES	FUENTES	POCO EQUILIBRADA	REGULAR

FUENTE: Elaboración Propia

Anexo 05 : DATOS CLINICO EPIDEMIOLOGICOS CONFIRMADOS

CUADRO 02: DATOS MEDICO OBSTETRICOS CONFIRMADOS										
DATOS MEDICO - OBSTETRICOS						HABITO NOSIVO			PROBLEMA SALUD	
Nº registro	Paridad	Abortos	HTO(%)	HGB (GR/DL)	Sem gest	TABACO	ALCOHOL	DROGA	COMPLICACIÓN	ESTADO DE SALUD
1	3	1	14	39.2	40	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
2	2	0	13	37.7	40	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
3	2	0	13.8	39.1	38	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
4	1	0	13.3	38.8	38	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
5	3	0	12.1	38	39	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	9º mes ITU	C.MENOR
6	1	0	13.1	37.8	41	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
7	3	0	13.3	39.3	42	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
8	1	0	12.1	38.2	38	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	7º mes ITU	C.MENOR
9	1	0	12.2	37.8	37	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
10	3	0	12.1	37.2	41	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
11	2	0	12.9	38.8	40	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
12	2	0	13.3	38.2	39	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
13	1	0	13	38.1	40	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
14	2	0	13	37.8	39	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
15	1	0	14.4	42.2	38	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
16	1	0	13.3	39.2	37	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
17	3	0	13.1	38.3	40	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
18	1	1	14.5	42.3	38	NO CONSUME	OCACIONALMENTE	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
19	1	0	12.2	35.7	40	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU gastritis	C.MENOR
20	3	0	12.4	36	40	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
21	1	0	13.5	38.6	37	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
22	1	0	14.3	40.9	38	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
23	1	0	13.1	38.1	40	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
24	2	0	12.8	37.5	39	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
25	1	0	13.2	37.4	40	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
26	1	0	13.4	39.2	41	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
27	1	0	14.4	41.7	39	NO CONSUME	OCACIONALMENTE	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
28	1	0	13.7	39.2	40	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
29	1	0	11.7	37.6	40	NO CONSUME	OCACIONALMENTE	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
30	1	0	13.8	38.7	41	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
31	1	0	13.6	39	39	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
32	2	0	13.6	37	37	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
33	3	1	12.1	35.9	38	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
34	2	0	14.2	41.3	40	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	7º mes ITU	C.MENOR
35	3	0	13.2	40	40	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
36	2	0	12.4	37.1	38	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	Miomas	C.MENOR
37	1	0	12.5	37.5	38	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	7º mes ITU	C.MENOR
38	1	0	14.8	43.4	39	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
39	3	1	14	39.6	38	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
40	1	0	13.4	38.8	38	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	7º mes ITU	C.MENOR
41	1	0	13.1	38	41	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU calculo biliar	C.MENOR
42	3	0	13.7	40.5	39	CONSUMIA	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
43	3	0	13.9	39.2	39	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
44	1	0	12.1	37.2	41	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	7º mes ITU	C.MENOR
45	1	0	14.9	42.7	41	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
46	1	0	13.1	36.7	38	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	candidiasis vaginal 7º mes	C.MENOR
47	1	0	14	40.7	41	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
48	3	0	12.9	37.9	37	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	gastritis 7º mes ITU	C.MENOR
49	2	0	14.5	42.3	42	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
50	3	1	13.5	40.1	38	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
51	2	0	14.4	41.2	38	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
52	3	0	13.2	37.8	40	NO CONSUME	CONSUMIA	NO CONSUME	NINGUNA	SANA
53	1	0	13.7	39.4	38	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	8º mes ITU	C.MENOR
54	1	0	13.3	39.8	37	NO CONSUME	NO CONSUME	NO CONSUME	gastritis 8º mes ITU	C.MENOR

NOTA: todas las madres tuvieron proximidad de embarazo mayor a un año, datos de problemas de salud se obtuvieron de las historias clínicas médicas del hospital regional del cusco.
Fuente: Elaboración Propia



PERU

Ministerio de Salud

N° HC

5 4 4 - A

= significa ALERTA

= requiere seguimiento continuo

Apellidos y Nombres: Huamán Masca Isabel Verónica

Establecimiento: Piacha La Rinesivela

Establ. Origen: No Aplica Referencia

DNI:(L.E) N° 42872425

Código Afiliación SIS: 110-2-4287243J

Dirección: Urb Piacha San Martín N-01

Ocupación: Lavandería

Edad: 27 < 15 > 35

Localidad: _____ Cod. Sector: _____

Estudios: Analfabeta Primaria Secundaria Superior Superior No Univ. Años aprobados _____

Departamento: Cusco Provincia: Cusco

Estado Civil: Casada Conviviente Soltera Otro Padre RN: Roque Castilla Lopez

Teléfono: 973134014 Correo electrónico: _____

Antecedentes Obstétricos

Gestas: <u>01</u>	Abortos: <u>00</u>	Vaginales: <u>01</u>	Nacidos Vivos: <u>02</u>	Viven: <u>01</u>
0 ó + 3: <input type="checkbox"/>				
< 2500 g.: <input type="checkbox"/>				
Múltiple: <input type="checkbox"/>				
< 37 sem.: <input type="checkbox"/>				
Partos: <u>01</u>		Cesáreas: <u>00</u>	Nacidos muertos: <u>00</u>	Muerto - 1ra. Semana: <u>00</u>
RN de mayor peso: <u>2500</u> g				
Después - 1ra. Semana: _____				

Gestación Anterior

Fecha 19/01/2005 Interagénico Per. Si No Adecuado

Terminación
 Parto Vaginal:
 Cesárea:
 Aborto:
 Ectópico:
 Aborto molar:
 No Aplica:

Si fue aborto:
 Tipo de Aborto
 Incompleto:
 Completo:
 Frustrado/Retenido:
 Séptico:
 No Aplica:

Lactancia Materna
 no hubo:
 < 6 meses:
 6 meses o más:
 No aplica:
 Lugar del parto: EESS Domic.

Captada: Si No Referida x Ag Comunt: Si No

Antecedentes Familiares

Ninguno
 Alergias
 Enf. Hipertens Emb.
 Epilepsia
 Diabetes
 Enferm. Congénitas
 Emb. Múltiple
 Malaria
 Hipertensión Arterial
 Hipotiroidismo
 Neoplasia
 TBC Pulmonar
 Otros: _____

Antecedentes Personales

Ninguno
 Aborto habitual/recurrente
 Alcoholismo
 Alergia a medicamentos
 Violencia
 Asma Bronquial
 Cardiopatía
 Cirugía Pélv.-uterina
 Diabetes
 Eclampsia
 Enferm. Congénitas
 Enferm. Infecciosas
 Epilepsia
 Hemorra. Postparto
 Hipertensión Arterial
 Coca
 Infertilidad
 Neoplasias
 Otros: _____

Vac. Previas

Otras Drogas
 Parto Prolong.
 Preeclampsia
 Prematuridad
 Reten. placenta
 Tabaco
 TBC pulmonar
 Transorn. mentales
 VIH/SIDA
 Rubéola: Si No
 Hepatitis B: Si No
 Papioma Virus: Si No

Peso y Talla

Peso Habitual: 60 Kg.
 Talla: 143 cm.

Antitetánica

N° Dosis Previa 1ra. 5 Dosis Sin dosis No Aplica
 2da. _____ mes de gestación

Tipo de Sangre

Grupo: A B AB O
 Rh: Rh (+) Rh (-) Sen Desc. Rh (-) No Sen Rf (-) Sen

Fuma

N° Cigarras/día: 00
 Drogas: Si No

Fecha última Menstruación

FUM: 21/03/12 Duda: Si No
 EG. (Ecografía) 0R Sem. 35-2 Fecha: 11/7/12
25/8/13
 Fecha Probable de Parto: 05/03/13

Hospitalización

Hospitalización: Si No
 Fecha: 1/1
 Diagnóstico: _____
 CIE 10: _____

Emergencia

Fecha: 1/1
 Diagnóstico: _____
 CIE 10: _____

Psicoprofilaxis

Nro.

Violencia / género

Ficha Tamizaje Si No
 Violencia Si No
 Fecha: 10/07/12

Exámenes de Laboratorio

Hemoglobina 1: <u>16.3</u>	Hg(%)	No se hizo <input type="checkbox"/>	Fecha: <u>11/7/12</u>	Western Blot/Ifi: <input type="checkbox"/>	Negativo	Positivo	No se hizo <input type="checkbox"/>	No Aplica <input type="checkbox"/>	Fecha: _____
Hemoglobina 2: _____		<input type="checkbox"/>	_____	THLV1: <input type="checkbox"/>					_____
Hemogl.al Alta: _____		<input type="checkbox"/>	_____	TORCH: <input type="checkbox"/>					_____
Glicemia 1: <input checked="" type="checkbox"/>	Normal	Anormal <input type="checkbox"/>	No se hizo <input type="checkbox"/>	Gota Gruesa: <input type="checkbox"/>					_____
Glicemia 2: <input type="checkbox"/>			No Aplica <input type="checkbox"/>	Fluorec. Malaria: <input type="checkbox"/>					_____
Tolerancia Glucosa: <input type="checkbox"/>			_____	Ex.comp. Orina: <input checked="" type="checkbox"/>					<u>11/7/12</u>
VDRL/RPR 1: <input checked="" type="checkbox"/>	No reactivo	Reactivo <input type="checkbox"/>	No se hizo <input type="checkbox"/>	Bacteriuria: <input type="checkbox"/>					_____
VDRL/RPR 2: <input checked="" type="checkbox"/>			No Aplica <input type="checkbox"/>	Nitritos: <input type="checkbox"/>					_____
TPHA/VDRL (RPR reactivo): <input type="checkbox"/>			_____	Urocultivo: <input type="checkbox"/>					_____
Prueba Rápida 1: <input type="checkbox"/>			_____	BK en Espuito: <input type="checkbox"/>					_____
Prueba Rápida 2: <input type="checkbox"/>			_____	Listeria: <input type="checkbox"/>					_____
ELISA 1: <input checked="" type="checkbox"/>			_____	PAP: <input type="checkbox"/>	Normal	Anormal <input type="checkbox"/>	No se hizo <input type="checkbox"/>	No Aplica <input type="checkbox"/>	_____
ELISA 2: <input type="checkbox"/>			_____	Colposcopia: <input type="checkbox"/>					_____

Examen Físico

Clinico: Sin Examen Normal Patológico
 Mamas: Sin Examen Normal Patológico
 Cuello: Sin Examen Normal Patológico
 Uterino: Sin Examen Normal Patológico
 Pelvis: Sin Examen Normal Patológico
 Odont.: Sin Examen Normal Patológico

Fuente: Hospital Regional Cusco

Anexo 07 : DATOS SOCIO DEMOGRAFICOS

CUADRO 10: DATOS SOCIO DEMOGRAFICOS					
N° REGISTRO	ESTADO CIVIL	PROCEDENCIA	OCUPACION	EDAD	INSTRUCCION
1	CONVIVIENTE	CUSCO	AMA DE CASA	33	sin estudios
2	CASADA	PARURO	AMA DE CASA	26	primaria
3	CONVIVIENTE	CUSCO	AMA DE CASA	21	secundaria
4	CONVIVIENTE	CUSCO	AMA DE CASA	21	superior
5	CASADA	ANTA	AMA DE CASA	36	superior
6	SOLTERA	CUSCO	AMA DE CASA	18	secundaria
7	SOLTERA	ANDAHUAYLILLAS	AMA DE CASA	24	primaria
8	CONVIVIENTE	SAN SEBASTIAN	AMA DE CASA	18	secundaria
9	CONVIVIENTE	CUSCO	AMA DE CASA	21	superior
10	CONVIVIENTE	ANDAHUAYLILLAS	COMERCIANTE	27	secundaria
11	CONVIVIENTE	SAN SEBASTIAN	AMA DE CASA	35	superior
12	CONVIVIENTE	LIVITACA	AMA DE CASA	22	secundaria
13	SOLTERA	SAN JERONIMO	AMA DE CASA	26	secundaria
14	CONVIVIENTE	WANCHAQ	AMA DE CASA	29	secundaria
15	CONVIVIENTE	SAN SEBASTIAN	AMA DE CASA	35	secundaria
16	SOLTERA	SAN SEBASTIAN	ESTUDIANTE	22	superior
17	CONVIVIENTE	PAUCARTAMBO	INDEPENDIENTE	31	secundaria
18	SOLTERA	SAN SEBASTIAN	AMA DE CASA	23	secundaria
19	CONVIVIENTE	PARURO	AMA DE CASA	18	secundaria
20	CONVIVIENTE	LA CONVENCION	AMA DE CASA	29	secundaria
21	SOLTERA	WANCHAQ	AMA DE CASA	30	superior
22	SOLTERA	CALCA	AMA DE CASA	19	secundaria
23	SOLTERA	SAN JERONIMO	AMA DE CASA	22	superior
24	SOLTERA	CUSCO	AMA DE CASA	30	superior
25	SOLTERA	SAN SEBASTIAN	AMA DE CASA	18	secundaria
26	CASADA	CUSCO	INDEPENDIENTE	30	superior
27	CONVIVIENTE	WANCHAQ	AMA DE CASA	23	superior
28	SOLTERA	SAN SEBASTIAN	ESTUDIANTE	24	superior
29	CONVIVIENTE	WANCHAQ	AMA DE CASA	18	secundaria
30	CONVIVIENTE	SANTIAGO	AMA DE CASA	22	secundaria
31	CONVIVIENTE	CUSCO	AMA DE CASA	19	secundaria
32	CONVIVIENTE	CUSCO	AMA DE CASA	22	secundaria
33	CONVIVIENTE	SAN SEBASTIAN	AMA DE CASA	30	secundaria
34	CONVIVIENTE	SAN JERONIMO	AMA DE CASA	33	primaria
35	CONVIVIENTE	CUSCO	AMA DE CASA	31	primaria
36	CASADA	YANAHOCA	AMA DE CASA	24	secundaria
37	SOLTERA	WANCHAQ	AMA DE CASA	31	superior
38	CASADA	AREQUIPA	INDEPENDIENTE	18	secundaria
39	CONVIVIENTE	CUSCO	AMA DE CASA	18	secundaria
40	SOLTERA	SAN SALVADOR	ESTUDIANTE	18	secundaria
41	CASADA	SAN JERONIMO	AMA DE CASA	26	superior
42	CASADA	CUSCO	INDEPENDIENTE	35	secundaria
43	CONVIVIENTE	RONDOCAN	INDEPENDIENTE	35	primaria
44	SOLTERA	CUSCO	AMA DE CASA	18	secundaria
45	SOLTERA	CUSCO	INDEPENDIENTE	26	superior
46	CONVIVIENTE	CUSCO	INDEPENDIENTE	28	superior
47	CONVIVIENTE	SAN SEBASTIAN	AMA DE CASA	19	superior
48	SOLTERA	CUSCO	AMA DE CASA	30	secundaria
49	SOLTERA	CUSCO	INDEPENDIENTE	30	secundaria
50	CASADA	SAN JERONIMO	AMA DE CASA	31	secundaria
51	CONVIVIENTE	SAN SEBASTIAN	AMA DE CASA	25	superior
52	CASADA	LUCRE	AMA DE CASA	34	primaria
53	SOLTERA	ECHARATE	ESTUDIANTE	19	superior
54	CONVIVIENTE	CUSCO	AMA DE CASA	19	superior

Fuente: Elaboración Propia

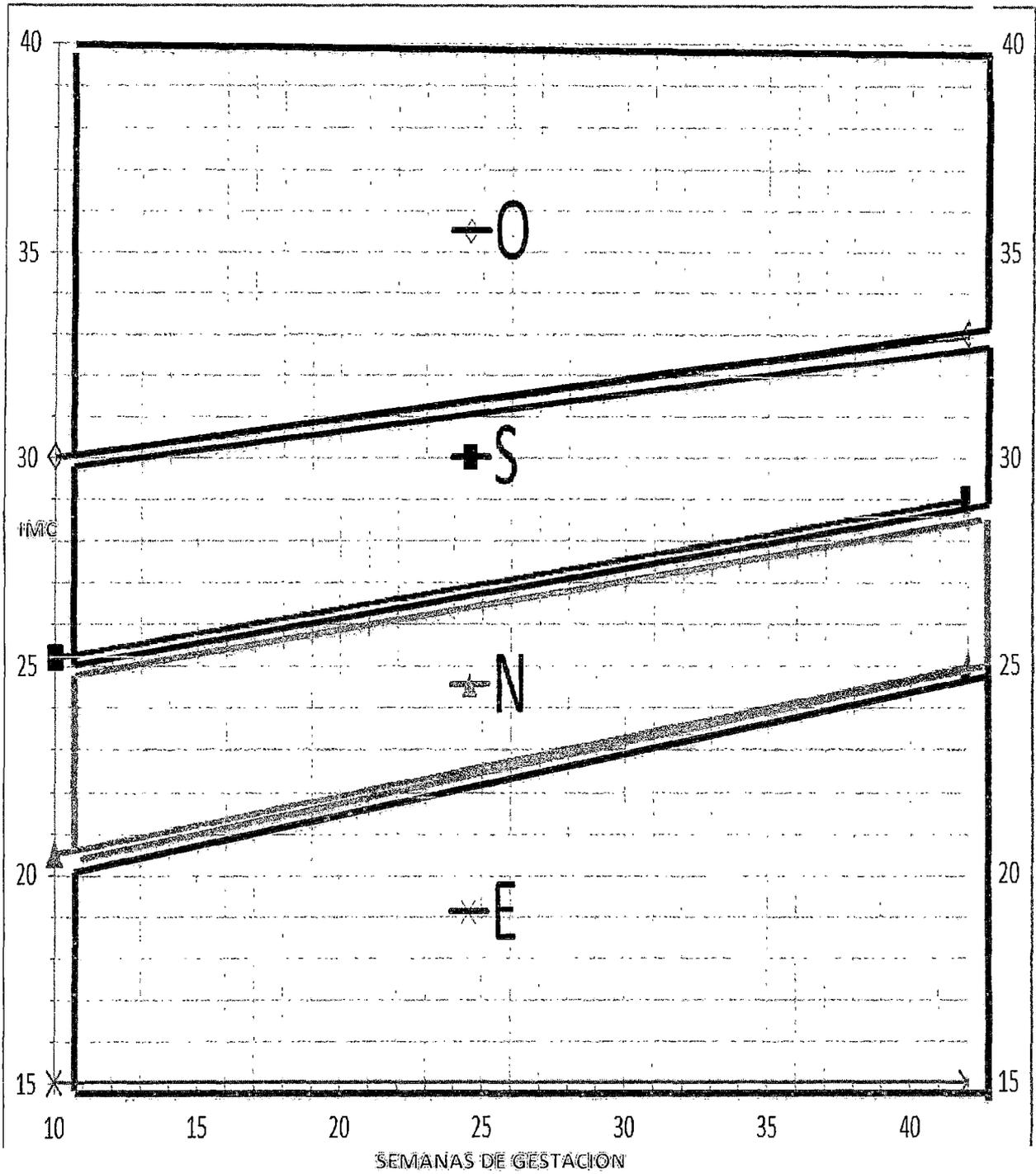
Anexo 08 : DATOS PARA EVALUAR EL BUEN ESTADO NUTRICIONAL MATERNO

CUADRO 15: DATOS PARA EVALUAR EL BUEN ESTADO NUTRICIONAL MATERNO

Registro	Altura	Sem gest	Peso pre gest	Peso post gest	DATOS GENERALES				ACTIVIDAD			
					Ganancia de peso	Imc inicial	Calificación	Imc final	Calificación	Dormida	Sentada	Mov.
1	1.45	40	56	63	7	26.63	SOBREPESO	29.96	SOBREPESO	10	4	10
2	1.4	40	60	75	15	30.61	SOBREPESO	38.27	SOBREPESO	9	4	11
3	1.52	38	70	79	9	30.30	SOBREPESO	34.19	SOBREPESO	15	3	4
4	1.57	38	63	76	13	25.56	SOBREPESO	30.83	SOBREPESO	8	12	2
5	1.49	39	53	66	13	23.87	NORMAL	29.73	SOBREPESO	11	2	11
6	1.57	41	47	56	9	19.07	NORMAL	22.72	BAJO	9	6	9
7	1.53	42	68	75	7	29.05	SOBREPESO	32.04	SOBREPESO	13	1	10
8	1.52	38	45	54	9	19.48	NORMAL	23.37	BAJO	20	3	1
9	1.59	37	52	70	18	20.57	NORMAL	27.69	NORMAL	17	3	4
10	1.5	41	62	69	7	27.56	SOBREPESO	30.67	SOBREPESO	8	5	11
11	1.48	40	51	60	9	23.28	NORMAL	27.39	NORMAL	10	8	6
12	1.5	39	57	66	9	25.33	SOBREPESO	29.33	SOBREPESO	12	4	8
13	1.4	40	56	63	7	28.57	SOBREPESO	32.14	SOBREPESO	7	1	16
14	1.53	39	60	80	20	25.63	SOBREPESO	34.17	SOBREPESO	9	2	13
15	1.52	38	64	77	13	27.70	SOBREPESO	33.33	SOBREPESO	9	3	10
16	1.49	37	56	65	9	25.22	SOBREPESO	29.28	SOBREPESO	15	3	6
17	1.52	40	63	72	9	27.27	SOBREPESO	31.16	SOBREPESO	15	5	4
18	1.52	38	63	78	15	27.27	SOBREPESO	33.76	SOBREPESO	12	7	5
19	1.45	40	45	60	15	21.40	NORMAL	28.54	NORMAL	14	8	2
20	1.55	40	60	75	15	24.97	NORMAL	31.22	SOBREPESO	20	3	1
21	1.6	37	50	64	14	19.53	NORMAL	25.00	NORMAL	10	4	10
22	1.6	38	68	72	4	26.56	SOBREPESO	28.13	NORMAL	10	2	12
23	1.53	40	60	74	14	25.63	SOBREPESO	31.61	SOBREPESO	12	10	2
24	1.56	39	64	80	16	26.30	SOBREPESO	32.87	SOBREPESO	15	6	3
25	1.5	40	46	60	14	20.44	NORMAL	26.67	NORMAL	19	3	2
26	1.52	41	60	69	9	25.97	NORMAL	29.86	SOBREPESO	12	3	9
27	1.54	39	65	78	13	27.41	SOBREPESO	32.89	SOBREPESO	19	3	2
28	1.56	40	60	72	12	24.65	NORMAL	29.59	SOBREPESO	10	10	4
29	1.55	40	66	87	21	27.47	SOBREPESO	36.21	SOBREPESO	10	6	8
30	1.44	41	50	71	21	24.11	NORMAL	34.24	SOBREPESO	9	1	14
31	1.5	39	49	59	10	21.78	NORMAL	26.22	NORMAL	12	2	10
32	1.48	37	49	59	10	22.37	NORMAL	26.94	NORMAL	10	11	3
33	1.41	38	78	84	6	39.23	SOBREPESO	42.25	SOBREPESO	8	15	1
34	1.6	40	54	64	10	21.09	NORMAL	25.00	NORMAL	8	3	13
35	1.53	40	65	73	8	27.77	SOBREPESO	31.18	SOBREPESO	10	12	2
36	1.5	38	62	70	8	27.56	SOBREPESO	31.11	SOBREPESO	9	11	4
37	1.56	38	56	75	19	23.01	NORMAL	30.82	SOBREPESO	10	3	11
38	1.42	39	46	54	8	22.81	NORMAL	26.78	NORMAL	10	3	11
39	1.52	38	53	62	9	22.94	NORMAL	26.84	NORMAL	11	2	11
40	1.51	38	56	74	18	24.56	NORMAL	32.45	SOBREPESO	20	2	2
41	1.64	41	64	79	15	23.80	NORMAL	29.37	NORMAL	10	12	2
42	1.53	39	62	75	13	26.49	SOBREPESO	32.04	SOBREPESO	8	12	4
43	1.45	39	58	69	11	27.59	SOBREPESO	32.82	SOBREPESO	9	3	12
44	1.5	41	56	64	8	24.89	NORMAL	28.44	NORMAL	7	16	1
45	1.64	41	66	74	8	24.54	NORMAL	27.51	NORMAL	7	11	6
46	1.53	38	58	70	12	24.78	NORMAL	29.90	SOBREPESO	9	10	15
47	1.58	41	65	73	8	26.04	SOBREPESO	29.24	NORMAL	8	2	14
48	1.5	37	53	61	8	23.56	NORMAL	27.11	NORMAL	8	10	6
49	1.5	42	53	68	15	23.56	NORMAL	30.22	SOBREPESO	8	14	2
50	1.54	38	66	84	18	27.83	SOBREPESO	35.42	SOBREPESO	8	6	8
51	1.52	38	52	61	9	22.51	NORMAL	26.40	NORMAL	9	13	2
52	1.45	40	50	65	15	23.78	NORMAL	30.92	SOBREPESO	7	3	14
53	1.5	38	48	57	9	21.33	NORMAL	25.33	NORMAL	12	9	3
54	1.56	37	57.5	72	14.5	23.63	NORMAL	29.59	SOBREPESO	7	12	5

Fuente: Elaboración Propia

Anexo 09 : GRAFICA DE IMC VS SEMANAS DE GESTACION



Fuente: Atalah E, Castillo C, Castro R. Propuesta para evaluación nutricional en embarazadas.(65)

Anexo 10 : DATOS RECIEN NACIDO

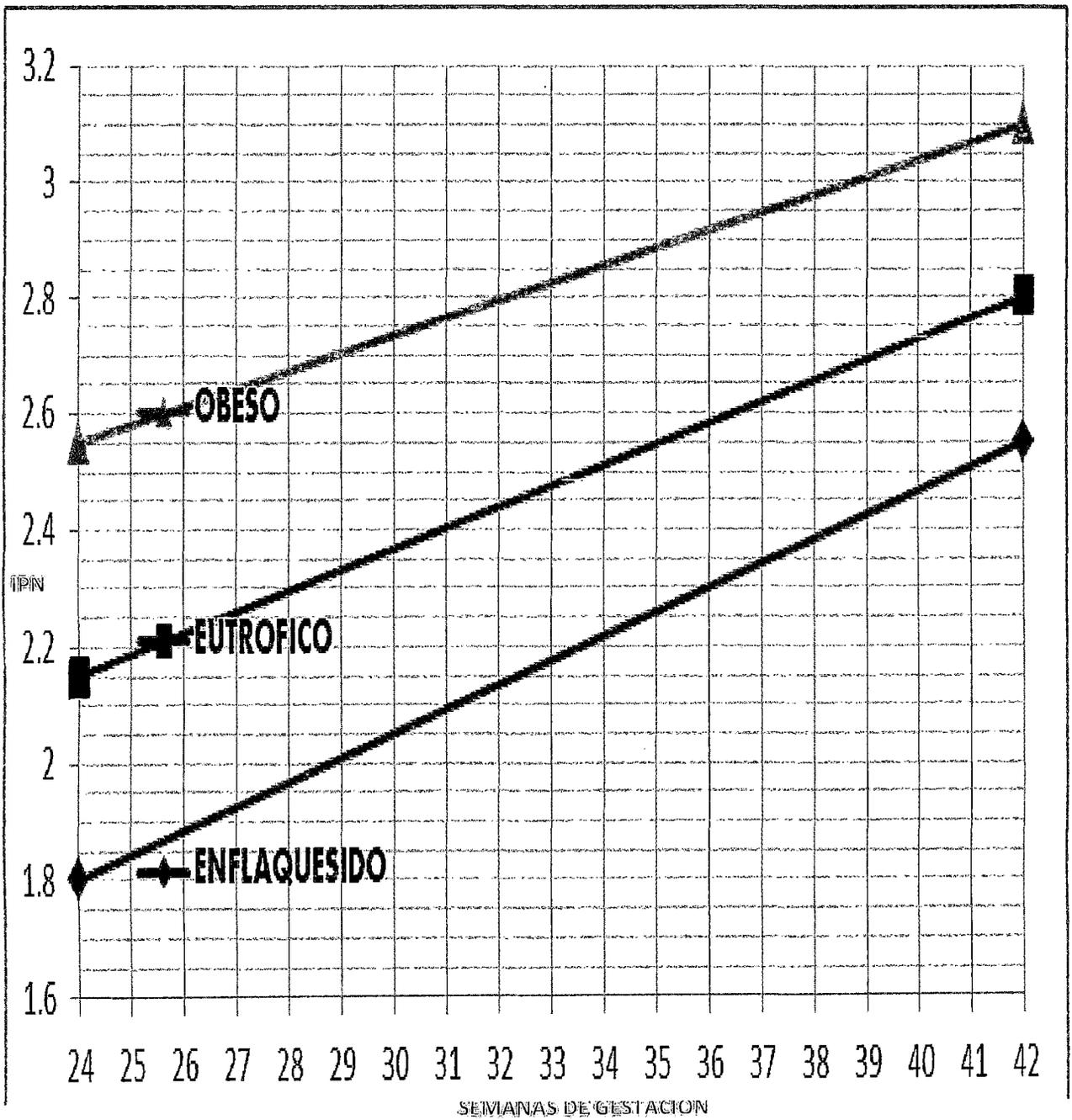
CUADRO 18: DATOS RECIEN NACIDO

Nº registro	SEXO	Altura(cm)	Peso(g)	Per. Cefálico(cm)	Edad gest (sem)	LUBCHENCO	IPN	CALIFICACION
1	M	50	3200	35	40	Apropiado	2.56	EUTROFICO
2	M	50	3400	34.5	40	Apropiado	2.72	EUTROFICO
3	F	50	3300	36	38	Apropiado	2.64	EUTROFICO
4	M	49.5	3620	35.5	38	Grande	2.98	OBESO
5	M	47	2640	33	39	Apropiado	2.54	EUTROFICO
6	M	52	3810	35	41	Apropiado	2.71	EUTROFICO
7	M	49	3200	35	42	Apropiado	2.72	EUTROFICO
8	F	50	3200	35	38	Apropiado	2.56	EUTROFICO
9	M	50	3200	35	37	Apropiado	2.56	EUTROFICO
10	F	50.5	3810	36	41	Apropiado	2.96	EUTROFICO
11	M	52	3520	36	40	Apropiado	2.50	EUTROFICO
12	M	51	3000	34	39	Apropiado	2.26	ENFLAQUESIDO
13	M	50.5	3260	34.5	40	Apropiado	2.53	EUTROFICO
14	M	51	3770	36	39	Grande	2.84	EUTROFICO
15	F	50	3300	36	38	Apropiado	2.64	EUTROFICO
16	F	48	2980	36	37	Apropiado	2.69	EUTROFICO
17	M	50	3300	35	40	Apropiado	2.64	EUTROFICO
18	M	48.5	3490	36.5	38	Apropiado	3.06	OBESO
19	F	51.5	3900	36.5	40	Grande	2.86	EUTROFICO
20	F	50.5	3320	33	40	Apropiado	2.58	EUTROFICO
21	M	50	3200	35.2	37	Apropiado	2.56	EUTROFICO
22	F	51	3300	35.5	38	Apropiado	2.49	EUTROFICO
23	M	51	3200	35	40	Apropiado	2.41	ENFLAQUESIDO
24	F	50	3100	35	39	Apropiado	2.48	EUTROFICO
25	M	50	2820	32	40	Apropiado	2.26	ENFLAQUESIDO
26	F	49.5	3290	35	41	Apropiado	2.71	EUTROFICO
27	F	49.5	3010	33	39	Apropiado	2.48	EUTROFICO
28	M	50	3460	35	40	Apropiado	2.77	EUTROFICO
29	F	53.5	3650	33.4	40	Apropiado	2.38	ENFLAQUESIDO
30	M	52.5	3970	36	41	Grande	2.74	EUTROFICO
31	M	50	3350	33	39	Apropiado	2.68	EUTROFICO
32	F	48	3020	34	37	Apropiado	2.73	EUTROFICO
33	M	50	3480	33	38	Apropiado	2.78	EUTROFICO
34	M	52.2	3380	36.5	40	Apropiado	2.38	ENFLAQUESIDO
35	F	49.3	3340	33.8	40	Apropiado	2.79	ENFLAQUESIDO
36	F	49	3450	35	38	Apropiado	2.93	OBESO
37	M	51	3510	34	38	Apropiado	2.65	EUTROFICO
38	F	46.5	2740	32.5	39	Apropiado	2.73	EUTROFICO
39	M	50.5	3100	34	38	Apropiado	2.41	EUTROFICO
40	F	48.5	3250	35	38	Apropiado	2.85	EUTROFICO
41	M	51.5	3630	34.5	41	Apropiado	2.66	EUTROFICO
42	F	49.5	3000	33	39	Apropiado	2.47	EUTROFICO
43	F	45.5	2880	33.5	39	Apropiado	3.06	OBESO
44	M	50	3000	34.5	41	Apropiado	2.40	ENFLAQUESIDO
45	F	48.5	2890	32.5	41	Bajo	2.53	EUTROFICO
46	M	50	3440	34	38	Apropiado	2.75	EUTROFICO
47	M	50.5	3080	34.5	41	Apropiado	2.39	ENFLAQUESIDO
48	M	48	3050	35	37	Apropiado	2.76	EUTROFICO
49	M	51.5	3520	35	42	Apropiado	2.58	ENFLAQUESIDO
50	M	49	3320	34.5	38	Apropiado	2.82	EUTROFICO
51	M	49.5	3130	30	38	Apropiado	2.58	EUTROFICO
52	F	50	3250	34.5	40	Apropiado	2.60	EUTROFICO
53	M	47	2450	31.5	38	Apropiado	2.36	EUTROFICO
54	F	49.5	3300	35	37	Apropiado	2.72	EUTROFICO

NOTA: SE TOMA COMO PARAMETRO DE REFERENCIA EL INDICE NEONATAL PONDERAL Y CURVA ADAPTADA DE LUBCHENCO Y BETTAGLIA

FUENTE: Elaboración propia

Anexo 11 : GRAFICA DE IPN VS SEMANAS DE GESTACION



Fuente: Milad A, Novoa J, Fabres J, Samamé M, Aspillaga C. Recomendación sobre curvas de crecimiento intrauterino. (66,67,68)

Anexo 12 : OMS FAO ARTICULO PORCIONES

CUADRO REFERENCIAL			
CONSUMO SEMANAL DE MICRONUTRIENTES			
ALIMENTOS	RACION (g)	Cu mg/g -- mg/mL	Zn mg/g -- mg/mL
PLATANO	160	0.00078	0.0015
MANZANA	200	0.00027	0.0004
NARANJA	225	0.00045	0.0007
UVA	160	0.00127	0.0007
PAPAYA	200	0.00016	0.0007
PALTA	200	0.0019	0.0064
HUEVO	50	0.0004	0.004
LECHE	200	0.0004	0.004
MANTEQUILLA	15	0	0.0009
QUESO	60	0.0002	0.035
YOGURT	125	0.00013	0.0059
PASAS	30	0.00127	0.0022
MANI	30	0.006	0.0327
POROTO	30	0.0014	0.0367
AVENA	100	0.00626	0.0397
PAN TRIGO	40	0.0029	0.0218
CERDO	100	0.0048	0.0226
RES	100	0.00095	0.0475
CORDERO	100	0.00119	0.0446
POLLO	100	0.00492	0.014
HIGADO RES	50	0.00496	0.0398
HIGADO POLLO	150	0.157	0.0523
CAMARON	50	0.0025	0.007
CHOROS	150	0.008	0.012
TRUCHA	150	0.0008	0.0021
JUREL	150	0.0017	0.0066
PEJERREY	120	0.0003	0
ESPINACA	200	0.0013	0.0053
ALBERJITA	95	0.00176	0.0124
HABAS	95	0.00069	0.0058
REPOLLO	25	0.0007	0.0018
ZANAHORIA	70	0.00045	0.0024
PAPA	170	0.008	0.0032
ZAPALLO	100	0.00102	0.0032
QUINUA	125	0.037	0.048
FREJOL	70	0.0022	0.0367
TARWI	95	0.006	0.008
LENTEJA	70	0.0021	0.0361
TRIGO	250	0.02	0.0105
MAIZ	50	0.0086	0.0045
ARROZ	125	0.002	0.011
CHOCOLATE TASA	20	0.036	0.0682
CHOCOLATE BARRA	30	0.008	0.0201
TOMATE	90	0.0017	0.0015
BROCOLI	80	0.0008	0.003
COLIFLOR	80	0.00042	0.0028
CEBOLLA	100	0.00039	0.0019
LECHUGA	20	0.002	0.0017

FUENTE: (69,70,71,72,73,74,75)

Anexo 13 CUADRO USADO PARA EL CÁLCULO DE MICRONUTRIENTES EN LA DIETA

CUADRO : USADO PARA EL CÁLCULO DE MICRONUTRIENTES EN LA DIETA								
ALIMENTOS	mínima cantidad mg de micronutriente por ración			factor de multiplicación		N° Registro		
	RACION (g)	Cu mg/g – mg/mL	Zn mg/g – mg/mL	Cobro	Zinc	N° ración	Cu/sem	Zn/sem
PLATANO	160	0.00078	0.0015	0.1248	0.224		0	0
MANZANA	200	0.00027	0.0004	0.054	0.08		0	0
NARANJA	225	0.00045	0.0007	0.10125	0.1575		0	0
UVA	160	0.00127	0.0007	0.2032	0.112		0	0
PAPAYA	200	0.00016	0.0007	0.032	0.14		0	0
PALTA	200	0.0019	0.0064	0.38	1.28		0	0
	0	0	0	0	0		0	0
HUEVO	50	0.0004	0.004	0.02	0.2		0	0
LECHE	200	0.0004	0.004	0.08	0.8		0	0
MANTEQUILLA	15	0	0.0009	0	0.0135		0	0
QUESO	60	0.0002	0.035	0.012	2.1		0	0
YOGURT	125	0.00013	0.0059	0.01625	0.7375		0	0
	0	0	0	0	0		0	0
PASAS	30	0.00127	0.0022	0.0381	0.066		0	0
MANI	30	0.006	0.0327	0.18	0.981		0	0
POROTO	30	0.0014	0.0367	0.042	1.101		0	0
AVENA	100	0.00626	0.0397	0.626	3.97		0	0
PAN TRIGO	40	0.0029	0.0218	0.116	0.872		0	0
	0	0	0	0	0		0	0
CERDO	100	0.0048	0.0226	0.48	2.26		0	0
RES	100	0.00095	0.0475	0.095	4.75		0	0
CORDERO	100	0.00119	0.0446	0.119	4.46		0	0
POLLO	100	0.00492	0.014	0.492	1.4		0	0
HIGADO RES	50	0.00496	0.0398	0.248	1.99		0	0
HIGADO POLLO	150	0.157	0.0523	23.55	7.845		0	0
	0	0	0	0	0		0	0
CAMARON	50	0.0025	0.007	0.125	0.35		0	0
CHOROS	150	0.008	0.012	1.2	1.8		0	0
TRUCHA	150	0.0008	0.0021	0.12	0.315		0	0
JUREL	150	0.0017	0.0066	0.255	0.99		0	0
PEJERREY	120	0.0003	0	0.036	0		0	0
	0	0	0	0	0		0	0
ESPINACA	200	0.0013	0.0053	0.26	1.06		0	0
ALBERJITA	95	0.00176	0.0124	0.1672	1.178		0	0
HABAS	95	0.00069	0.0058	0.06555	0.551		0	0
REPOLLO	25	0.0007	0.0018	0.0175	0.045		0	0
ZANAHORIA	70	0.00045	0.0024	0.0315	0.168		0	0
PAPA	170	0.008	0.0032	1.36	0.544		0	0
ZAPALLO	100	0.00102	0.0032	0.102	0.32		0	0
	0	0	0	0	0		0	0
QUINUA	125	0.037	0.048	4.625	6		0	0
FREJOL	70	0.0022	0.0367	0.154	2.569		0	0
TARWI	95	0.006	0.008	0.57	0.76		0	0
LENTEJA	70	0.0021	0.0361	0.147	2.527		0	0
TRIGO	250	0.02	0.0105	5	2.625		0	0
MAIZ	50	0.0086	0.0045	0.43	0.225		0	0
ARROZ	125	0.002	0.011	0.25	1.375		0	0
	0	0	0	0	0		0	0
CHOCOLATE TASA	20	0.036	0.0682	0.72	1.364		0	0
CHOCOLATE BARRA	30	0.008	0.0201	0.24	0.603		0	0
	0	0	0	0	0		0	0
TOMATE	90	0.0017	0.0016	0.153	0.135		0	0
BROCOLI	80	0.0008	0.003	0.064	0.24		0	0
COLIFLOR	80	0.00042	0.0028	0.0336	0.224		0	0
CEBOLLA	100	0.00039	0.0019	0.039	0.19		0	0
LECHUGA	20	0.002	0.0017	0.04	0.034		0	0

fuerite: elaboración propia

Anexo 14 : CUADRO CONSUMO SEMANAL Y SUPLEMENTACION

CUADRO 22: CUADRO MICRONUTRIENTE Y SUPLEMENTACION

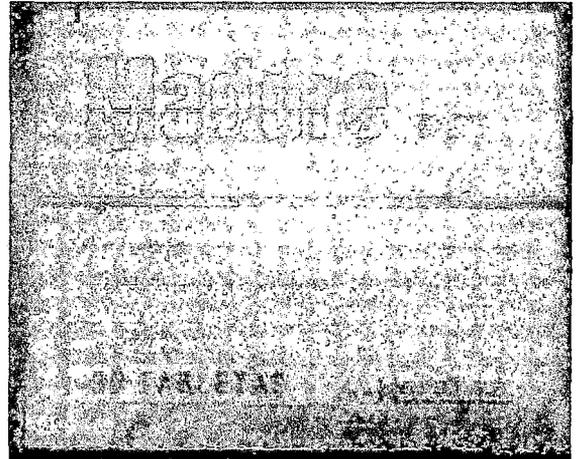
N° REGISTRO	CONSUMO MICRONUTRIENTE		SUPLEMENTACION	
	CU(mg)/SEM	ZN(mg)/SEM	SULFATO FERROSO	VITAMINAS/MINERALES
1	66.22	140.71	CONSUMIO	NO CONSUMIO
2	52.87	141.10	CONSUMIO	NO CONSUMIO
3	59.02	131.97	CONSUMIO	NO CONSUMIO
4	52.51	96.24	CONSUMIO	CONSUMIO
5	61.10	126.64	CONSUMIO	CONSUMIO
6	62.54	129.11	CONSUMIO	NO CONSUMIO
7	119.81	167.57	CONSUMIO	NO CONSUMIO
8	62.58	128.77	NO CONSUMIO	NO CONSUMIO
9	42.94	130.00	CONSUMIO	NO CONSUMIO
10	33.75	99.28	CONSUMIO	NO CONSUMIO
11	95.78	161.10	CONSUMIO	CONSUMIO
12	43.83	102.21	CONSUMIO	NO CONSUMIO
13	38.04	100.44	NO CONSUMIO	NO CONSUMIO
14	37.17	107.13	CONSUMIO	NO CONSUMIO
15	58.31	123.51	CONSUMIO	CONSUMIO
16	91.41	148.40	CONSUMIO	NO CONSUMIO
17	236.74	201.68	NO CONSUMIO	NO CONSUMIO
18	93.60	183.78	CONSUMIO	CONSUMIO
19	112.96	153.85	CONSUMIO	NO CONSUMIO
20	117.39	155.23	CONSUMIO	CONSUMIO
21	142.92	221.05	CONSUMIO	CONSUMIO
22	57.77	100.75	CONSUMIO	NO CONSUMIO
23	51.75	85.50	CONSUMIO	NO CONSUMIO
24	123.60	139.58	CONSUMIO	NO CONSUMIO
25	92.83	168.89	CONSUMIO	CONSUMIO
26	28.09	100.49	CONSUMIO	CONSUMIO
27	60.62	116.62	CONSUMIO	NO CONSUMIO
28	48.40	131.20	CONSUMIO	NO CONSUMIO
29	60.49	116.52	CONSUMIO	CONSUMIO
30	27.05	113.54	CONSUMIO	NO CONSUMIO
31	43.21	111.00	CONSUMIO	NO CONSUMIO
32	33.37	108.84	NO CONSUMIO	NO CONSUMIO
33	70.29	197.28	CONSUMIO	NO CONSUMIO
34	55.81	121.38	NO CONSUMIO	NO CONSUMIO
35	40.79	117.21	NO CONSUMIO	CONSUMIO
36	79.80	139.56	CONSUMIO	NO CONSUMIO
37	29.16	83.63	CONSUMIO	CONSUMIO
38	44.47	120.27	CONSUMIO	NO CONSUMIO
39	36.74	82.68	NO CONSUMIO	NO CONSUMIO
40	44.16	127.95	CONSUMIO	NO CONSUMIO
41	72.85	119.95	CONSUMIO	NO CONSUMIO
42	30.64	90.69	NO CONSUMIO	CONSUMIO
43	52.82	142.01	CONSUMIO	NO CONSUMIO
44	73.25	116.66	CONSUMIO	NO CONSUMIO
45	87.87	139.17	CONSUMIO	CONSUMIO
46	71.73	165.10	CONSUMIO	CONSUMIO
47	95.44	171.20	NO CONSUMIO	NO CONSUMIO
48	66.08	123.39	CONSUMIO	NO CONSUMIO
49	29.48	109.64	CONSUMIO	CONSUMIO
50	54.84	132.44	NO CONSUMIO	NO CONSUMIO
51	71.87	136.07	CONSUMIO	CONSUMIO
52	88.95	112.65	CONSUMIO	NO CONSUMIO
53	94.56	172.09	CONSUMIO	NO CONSUMIO
54	38.05	125.58	CONSUMIO	NO CONSUMIO

OMS Y FAO: recomiendan suplementar la dieta 21-35mg/semana de cobre y 105mg/semana de zinc. fuente: elaboración propia

Anexo 15 : COMPOSICIÓN TIPOS DE SUPLEMETOS

Cada tableta contiene:

Vitamina A	4000	UI
Vitamina D	400	UI
Vitamina E	11	mg
Vitamina C	100	mg
Ácido Fólico	800	mcg
Vitamina B1	1,5	mg
Vitamina B2	1,7	mg
Niacinamida	18	mg
Vitamina B6	2,6	mg
Vitamina B12	4	mcg
Calcio	200	mg
Hierro	60	mg
Zinc	25	mg
Diociltulfoaucmato Sódico	50	mg
Excipientes		cs



Marca de suplemento que madres refirieron haber consumido con más frecuencia en las encuestas.



SULFATO FERROSO 300 mg (EQUIVALENTE A 60 mg DE HIERRO ELEMENTAL)

Anexo 16 : RESULTADOS DEL PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA DE SANGRE

CUADRO 25: RESULTADOS DEL PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA DE SANGRE:

N°de Registro	VOLUMEN MUESTRA(dL)	TRANSMITANCIA Zn(%)	SANGRE				
			ppm Zn	CONCENTRACION Zn(ug/dL)	TRANSMITANCIA Cu(%)	ppm Cu	CONCENTRACION Cu(ug/dL)
1	0.085	71	1.3	382.35	97	0.6	35.29
2	0.095	86	0.64	168.42	99	0.2	10.53
3	0.1	75	1.13	282.50	97	0.6	150.00
4	0.095	86	0.64	168.42	99	0.2	52.63
5	0.1	88	0.55	137.50	99	0.2	50.00
6	0.095	85	0.68	178.95	98	0.4	21.05
7	0.101	88	0.55	136.14	99	0.2	49.50
8	0.08	86	0.64	200.00	96	0.8	250.00
9	0.085	80	0.91	267.65	98	0.4	23.53
10	0.106	85	0.68	160.38	99	0.2	47.17
11	0.09	79	0.96	266.67	95	1	277.78
12	0.095	86	0.64	168.42	99	0.2	52.63
13	0.09	84	0.72	200.00	96	0.8	222.22
14	0.095	87	0.59	155.26	99	0.2	10.53
15	0.09	83	0.78	216.67	99	0.2	55.56
16	0.08	84	0.72	225.00	99	0.2	62.50
17	0.11	76	1.09	247.73	96	0.8	181.82
18	0.1	77	1.04	260.00	97	0.6	30.00
19	0.11	88	0.55	125.00	96	0.8	36.36
20	0.11	78	1	227.27	96	0.8	181.82
21	0.101	74	1.18	292.08	98	0.4	99.01
22	0.095	80	0.91	239.47	97	0.6	31.58
23	0.098	81	0.86	219.39	98	0.4	20.41
24	0.1	77	1.04	260.00	94	1.2	60.00
25	0.103	74	1.18	286.41	98	0.4	97.09
26	0.105	72	1.26	300.00	86	2.95	56.19
27	0.098	71	1.3	331.63	82	3.85	78.57
28	0.086	80	0.91	264.53	97	0.6	13.95
29	0.097	73	1.22	314.43	78	4.75	97.94
30	0.098	72	1.26	321.43	75	5.5	112.24
31	0.1	70	1.34	335.00	72	6.25	125.00
32	0.08	87	0.59	184.38	70	6.8	170.00
33	0.095	82	0.82	215.79	96	0.8	16.84
34	0.08	86	0.64	200.00	69	7	175.00
35	0.103	73	1.22	296.12	75	5.5	106.80
36	0.085	85	0.68	200.00	97	0.6	14.12
37	0.077	72	1.26	409.09	96	0.8	20.78
38	0.085	80	0.91	267.65	96	0.8	18.82
39	0.081	85	0.68	209.88	70	6.8	167.90
40	0.102	70	1.34	328.43	98	0.4	7.84
41	0.102	75	1.13	276.96	91	1.85	36.27
42	0.09	72	1.26	350.00	96	0.8	17.78
43	0.102	75	1.13	276.96	91	1.85	36.27
44	0.102	75	1.13	276.96	90	2.5	49.02
45	0.085	77	1.04	305.88	96	0.8	18.82
46	0.09	77	1.04	288.89	96	0.8	17.78
47	0.079	85	0.68	215.19	70	6.8	172.15
48	0.103	70	1.34	325.24	97	0.6	11.65
49	0.07	81	0.86	307.14	97	0.6	17.14
50	0.08	86	0.64	200.00	69	7	175.00
51	0.096	79	0.95	247.40	98	0.4	8.33
52	0.1	77	1.04	260.00	94	1.2	24.00
53	0.08	83	0.78	243.75	98	0.4	10.00
54	0.081	80	0.91	280.86	96	0.8	19.75

FUENTE: Elaboración propia

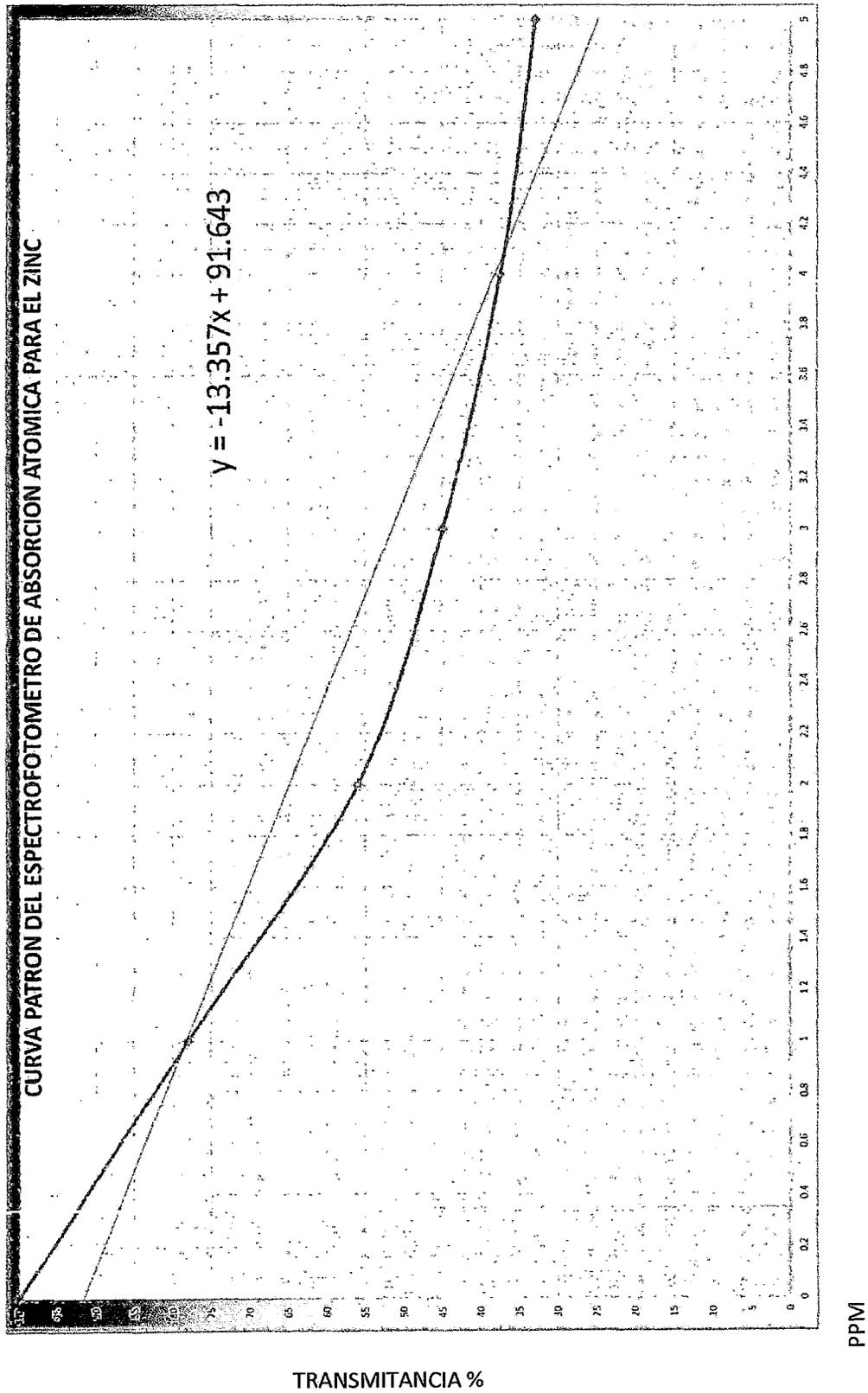
Anexo 17 : RESULTADO DEL PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA DE MECONIO

CUADRO 26: RESULTADO DEL PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA DE MECONIO

N°de Registro	PESO MUESTRA(g)	MECONIO					
		TRANSMITANCIA Zn(%)	ppm Zn	CONCENTRACION Zn(ug/g)	TRANSMITANCIA Cu(%)	ppm Cu	CONCENTRACION Cu(ug/g)
1	0.78	90	0.46	14.72	72	6.25	16.01
2	0.67	79	0.96	35.69	98	0.4	14.87
3	0.67	79	0.96	35.99	98	0.4	14.99
4	24.92	82	0.82	8.23	94	1.2	1.20
5	28.77	80	0.91	7.91	69	7.05	6.13
6	0.67	79	0.96	35.82	98	0.4	14.93
7	36.01	86	0.64	4.44	79	4.55	3.16
8	1.08	55	2.06	47.55	97	0.6	13.85
9	3.87	62	1.7	109.85	89	2.3	14.86
10	0.43	75	1.13	65.24	98	0.4	23.09
11	0.45	83	0.78	431.42	92	1.65	91.26
12	3.69	60	1.78	120.75	89	2.3	15.60
13	1.14	55	2.06	45.18	97	0.6	13.16
14	1.57	85	0.68	108.14	94	1.2	19.08
15	3.00	63	1.64	136.83	88	2.5	20.86
16	0.48	74	1.18	61.59	97	0.6	31.32
17	1.07	46	2.9	68.01	97	0.6	14.07
18	0.67	78	1	37.23	98	0.4	14.89
19	1.54	71	1.3	21.09	96	0.8	12.98
20	0.55	83	0.78	35.33	92	1.65	74.73
21	0.55	83	0.78	35.58	92	1.65	75.27
22	0.54	84	0.72	33.46	96	0.8	37.17
23	2.79	76	1.09	97.81	88	2.5	22.43
24	1.04	77	1.04	25.12	98	0.4	9.66
25	0.94	83	0.78	20.70	92	1.65	43.79
26	0.35	92	0.36	260.87	82	3.85	22.32
27	1.54	74	1.18	19.17	93	1.4	1.82
28	2.64	90	0.45	42.69	75	5.5	4.17
29	1.18	55	2.06	43.64	77	5	8.47
30	1.32	68	1.43	27.10	78	4.75	7.20
31	2.36	68	1.43	15.15	87	2.75	23.31
32	1.33	57	1.94	36.60	95	1	15.09
33	1.05	78	1.09	25.90	76	5.2	9.89
34	1.65	47	2.78	42.01	94	1.2	14.51
35	1.43	55	2.06	36.14	77	5	7.02
36	1.05	74	1.18	28.05	73	6	11.41
37	1.65	82	0.82	124.47	70	6.8	82.57
38	2.19	90	0.45	51.41	75	5.5	5.03
39	1.04	56	2	48.05	90	2.1	4.04
40	1.17	84	0.72	15.38	66	7.85	13.41
41	0.88	90	0.46	13.00	72	6.25	14.13
42	0.09	73	1.22	342.70	90	2.1	47.19
43	0.71	90	0.45	15.85	73	6	16.90
44	0.80	90	0.46	14.36	72	6.25	15.61
45	1.53	82	0.82	133.81	72	6.25	81.59
46	1.02	92	0.36	87.84	87	2.7	5.27
47	1.02	55	2.06	50.68	90	2.1	4.13
48	0.41	63	1.64	99.37	71	6.5	31.51
49	1.47	82	0.82	139.65	73	6	81.74
50	1.01	57	1.94	47.90	96	0.8	15.80
51	1.32	78	1	18.88	92	1.65	2.49
52	0.40	85	0.68	42.97	68	7.05	35.64
53	1.05	73	1.22	28.99	77	5	9.51
54	1.65	92	0.46	69.51	77	5	6.04

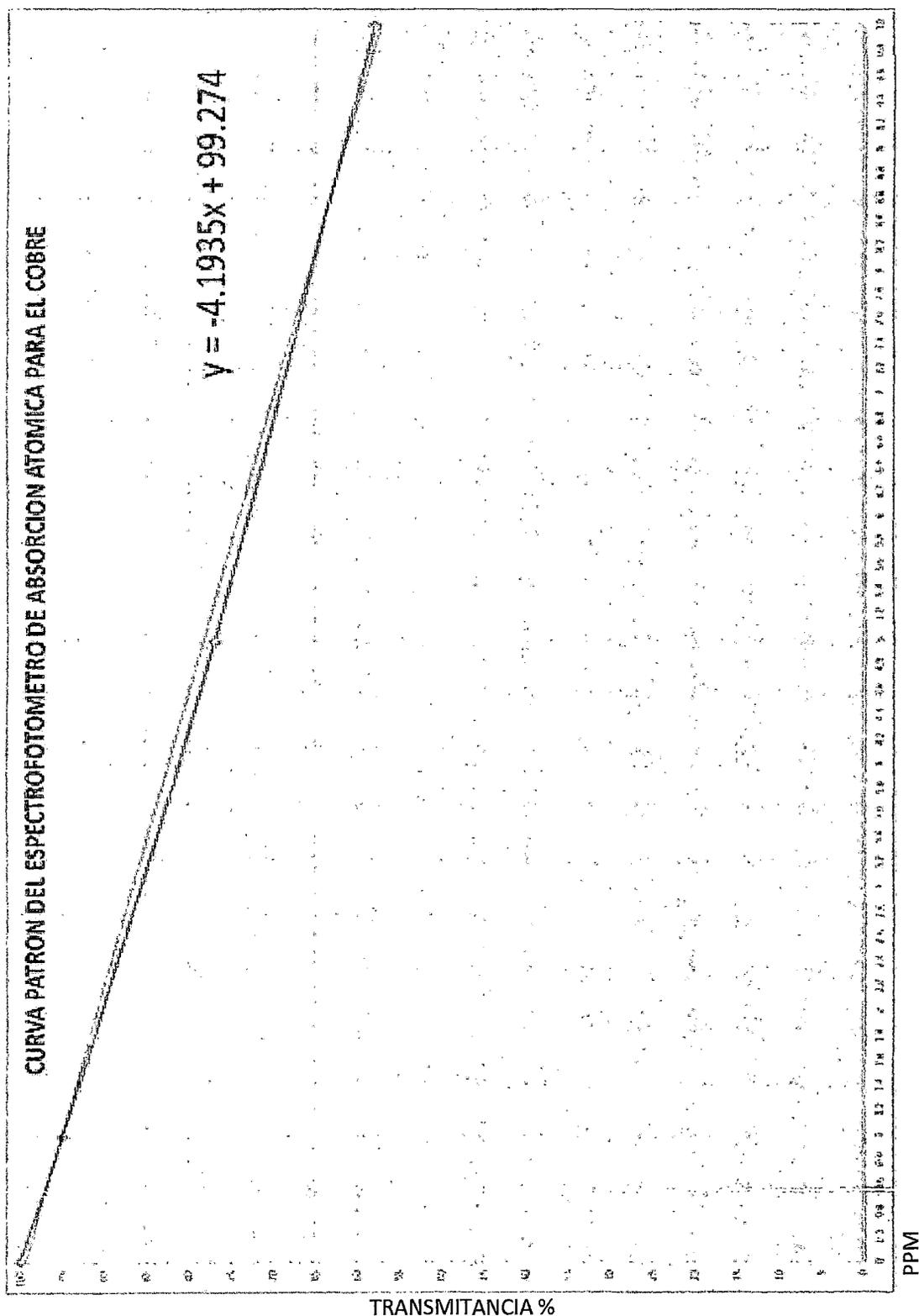
FUENTE: Elaboración propia

Anexo 18 : CURVA PATRON DE ZINC



Fuente: edición propia a partir de estándar de laboratorio de química analítica

Anexo 19 : CURVA PATRON DE COBRE



Fuente: edición propia a partir de estándar de laboratorio de química analítica

Anexo 20 : AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA HOSPITAL REGIONAL CUSCO



PERÚ Ministerio de Salud

HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO



HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO
Av. De la Cultura s/n Telf: 227661 – 231131
Emergencia Telf: 223691
CUSCO - PERU

"Año de la Inversión para el desarrollo rural y la seguridad alimentaria"
Cusco, 10 de diciembre de 2013.

MEMORANDO MULTIPLE Nº 805 2013-GRC/DRS/HRC-DE/UCDI.

DE : Director Ejecutivo del Hospital Regional de Cusco

A : Jefe del Departamento de Enfermería.
Jefa del servicio de medicina "A"
Jefe del Área de Investigación.

ASUNTO: Autorización para APLICACIÓN DE INSTRUMENTO DE INVESTIGACION.
REFER : Expediente Nº 7504

Previo un cordial saludo me dirijo a usted, en atención al documento de la referencia, que investigar en salud implica generar conocimiento y comprender mejor los problemas que preocupan al sector salud, es así que los Brs., de la Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad San Antonio Abad del Cusco efectuaran el trabajo de Investigación sobre **"FACTORES NUTRIONALES ASOCIADOS A LOS NIVELES DE ZINC Y COBRE EN MADRES Y SUS RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL REGIONAL DE CUSCO."**, y del contenido del expediente cuentan con la autorización del Comité de Ética, sin embargo **los investigadores deben firmar una carta de compromiso en la Unidad de Capacitación, a fin de entregar el estudio desarrollado más una copia validada por el Asesor del Instrumento de no cumplir con esta exigencia, se les advierte a los investigadores que dicho trabajo no tendrá validez** y son los siguientes:

Nº	NOMBRES Y APELLIDOS	SERVICIO	RECIBO
1	MIGUEL ALAN MESCCO HUAMAN	Farmacia,	106012321009207309/150
2	EDSON F. HUAYHUA VASQUEZ	Ginecología, Pediatría	

En este sentido, esta Dirección autoriza la aplicación del instrumento de investigación, en los diferentes servicios del Hospital, hasta la culminación del trabajo de investigación.
Atentamente.

Med. Luis A. Torres Chavez
DIRECTOR EJECUTIVO
DAMP 12345

V. B.

Abdo Sotillo Ayres Pallas
C.A.C. 12345
Jefe de Unidad de Capacitación y Asesoramiento

c.c Archivo.
c.c Interesada.
LATCH/SAP.

Anexo 21

PROYECTO DE IMPLEMENTACION DEL AREA DE NUTRICION PARENTERAL PARA EL SERVICIO DE PEDIATRIA C DEL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO.

FUNDAMENTO.-

La Implementación de un protocolo de nutrición parenteral es parte fundamental en la prestación de Servicios de salud de Urgencia del departamento de pediatría C del Hospital Regional del Cusco, pues brinda una respuesta inmediata en aspectos clínicos en caso de malnutrición y/o desnutrición. Además realiza análisis de determinación y control nutricional. Todos los recién nacidos están expuestos frente a una desnutrición, por ello debemos tomar medidas necesarias para evitar consecuencias fatales.

Actualmente el Hospital regional no cuenta con un área destinada para la preparación y formulación nutricional parenteral; las cuales se hacen a partir de formulaciones nutricionales ya formuladas para adultos la cual no es indicado para los recién nacidos que reciben nutrición parenteral.

Manifestaciones clínicas de la deficiencia de zinc en casos de alimentación parenteral prolongada se asocia con el severo compromiso de la *función inmunológica* también, anorexia, depresión, retardo en velocidad de crecimiento, disminución crecimiento de cabello, diarreas agudas, lesiones de la piel.

Manifestaciones clínicas de la deficiencia de cobre alimentación parenteral prolongada anemia hipocromica sin respuesta a terapia con hierro, leucopenia (alteración de la capacidad fagocitica de los neutrófilos), trombocitopenia, baja concentración de ceruloplasmina , hipotonía, sideroblastos anillados, vacuolas en células eritroides y mieloides, retardo en velocidad de crecimiento, hipopigmentación del cabello, predisposición a infecciones.

MISIÓN.- Área funcional dedicada a la evaluación y control de los regímenes dietéticos, como también la preparación y formulación nutricional parenteral.

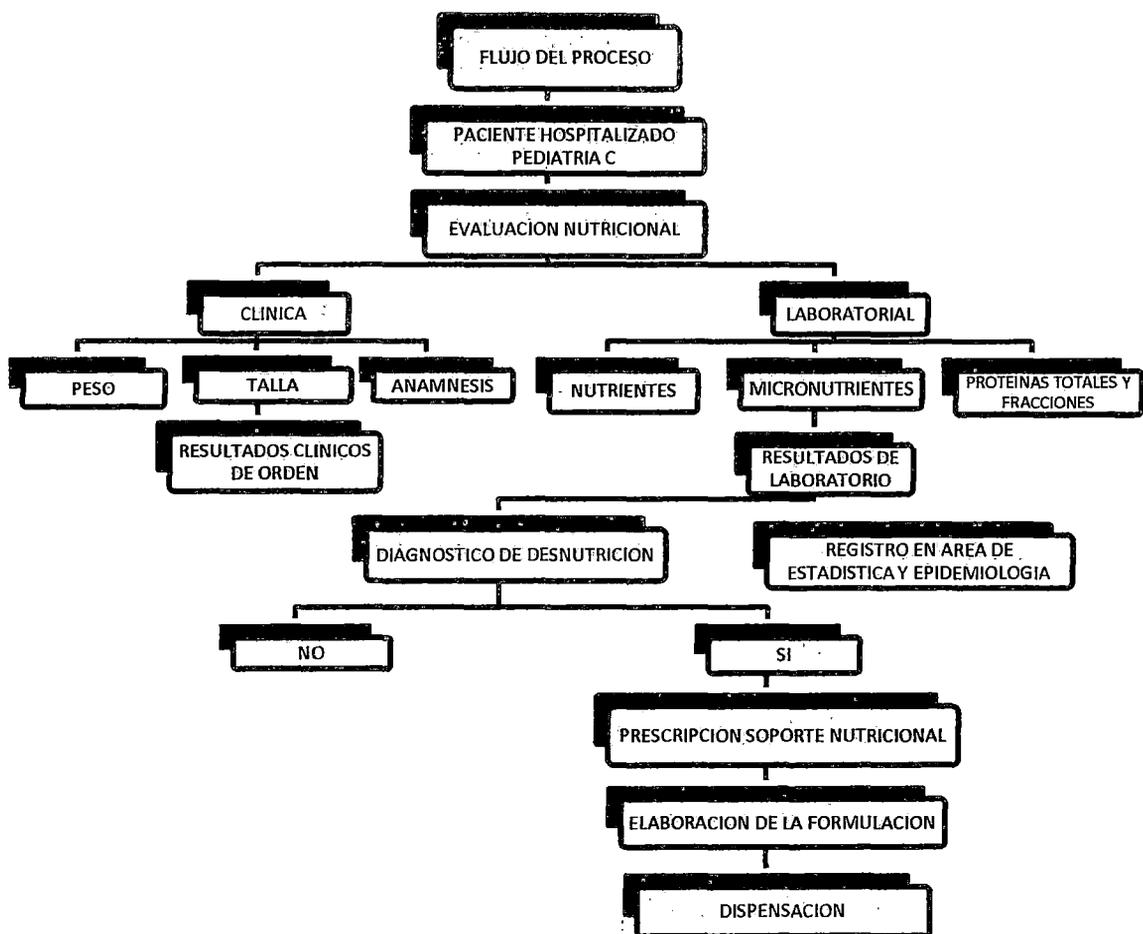
VISIÓN.- Con la pronta implementación del área nutrición parenteral destinada a la preparación y la formulación nutricional parenteral adecuada para cada paciente.

OBJETIVOS:

1. Brindar Información nutricional clínica y realizar análisis en caso de desnutrición y/o malnutrición requeridas por el departamento de pediatría C.
2. Cooperar y coordinar con los servicios de Pediatría del Hospital Regional del Cusco.
3. Evaluar e identificar deficiencias de nutrientes y micronutrientes de los recién nacidos paciente atendido en UCIN del Hospital Regional del Cusco.
4. Brindar apoyo y tratamiento nutricional directo en casos de desnutrición para los pacientes atendidos en UCIN del Hospital Regional del Cusco.
5. Recopilar información de los casos de desnutrición en pacientes atendidos en UCIN del Hospital Regional del Cusco y analizarla estadísticamente.

ACTIVIDADES DEL AREA DE NUTRICION PARENTERAL

1. Proporcionar información objetiva y actualizada en la brevedad posible sobre aspectos relacionados a deficiencias nutricionales, a los medico pediatras tratantes del área de UCIN del Hospital Regional del Cusco y sobre la conducta a seguir en caso de malnutrición y desnutrición en recién nacidos.
2. Contribuir al mejor manejo nutricional del paciente internado en UCIN del Hospital Regional del Cusco.
3. Médico pediatra tomara los criterios de diagnóstico (clínico, fisiológico, laboratoriales y de exclusión) que demuestren las deficiencias nutricionales.
4. Desarrollar la preparación de la formulación nutricional parenteral adecuada para el tratamiento nutricional clínico del paciente internado en UCIN del Hospital Regional del Cusco.
5. Crear registros de formulaciones específicas de deficiencias nutricionales, basados en la prevalencia de los diferentes tipos de deficiencias nutricionales e incentivar el desarrollo de la actividad científica de los investigadores; del mismo modo incentivar, la colaboración del sector salud del ámbito regional.



ESTRUCTURA ORGANICA Y FUNCIONES DEL PERSONAL:



ESTRUCTURA ORGANICA Y FUNCIONES		
UNIDAD ORGANICA	RECURSOS HUMANOS	FUCIONES:
JEFATURA:	MEDICO PEDIATRA	Coordinar control de calidad del servicio de nutricion parenteral
ASESORIA NUTRICIONAL:	NUTRICIONISTA	Evaluar y controlar los regimenes dieteticos, de la preparacion y formulacion nutricional parenteral.
DIAGNOSTICO:		
CLINICO:	MEDICO PEDIATRA	Diagnosticar la desnutricion desde criterios clinico, fisiologicos y de exclusion.
LABORATORIAL:	QUIMICO FARMACEUTICO	Diagnosticar las deficiencias nutricionales con analisis de laboratorio, entrega de resultados, interpretacion de resultados.
SOPORTE NUTRICIONAL:	QUIMICO FARMACEUTICO	Preparacion la formulacion nutricional parenteral, almacenamiento y correcta conservacion.
DISPENSACION:	ENFERMERA	Administracion endovenosa al paciente,
ESTADISTICA E EPIDEMIOLOGIA:	ENFERMERA E EPIDEMIOLOGO	Registro de ordenes y manejo y administracion.

INFRAESTRUCTURA y RECURSOS MATERIALES:

Para el proyecto de nutrición parenteral se necesita contar con locales adecuados y bien equipados, personales profesionales y técnico bien capacitado y el total respaldo de las autoridades nacionales.

AREA	RECURSOS MATERIALES	RECURSOS HUMANOS
LABORATORIO	<ul style="list-style-type: none"> • Campanas extractoras. • Espectrofotómetro de Absorción Atómica. • Espectrofotómetro UV visible y ultravioleta. • Baño María. • Balanza Analítica. • Pipetas automáticas. • Refrigeradora. • Estufa u horno. • Desecador. • Otros equipos comunes de laboratorio. 	QUIMICO FARMACEUTICO
ASESORIA NUTRICIONAL	<p>Oficinas para el personal.</p> <p>Centro informático: Computadoras, módems, programas ("software") especializados, la red informática del departamento de nutrición del Hospital Regional del Cusco.</p> <p>Área de Investigación, Información y Asesoramiento nutricional:</p>	NUTRICIONISTA O QUIMICO FARMACEUTICO
SOPORTE NUTRICIONAL	<p>AREA DE FORMULACION Y PREPARACION:</p> <p>Cambina de flujo laminar, visualizador de particulas, fregadero y dispositivo para labado de manos, jeringas y agujas</p> <p>AREA DE ALMACENAMIENTO:</p> <p>Frigorífico y congelador</p> <p>AREA DE DISPENSACION :</p> <p>Bolsa, frascos, equipo de esterilización</p>	<p>QUIMICO FARMACEUTICO</p> <p>ENFERMERA</p>
ESTADISTICA E EPIDEMIOLOGIA	Fichas de registro de pacientes atendidos	ENFERMERA

PRESUPUESTO

A. INSTALACIONES

- Cuarto de transferencia: 4m x 4m = 16m²
- Cuarto de almacenamiento: 4mx 4m = 16m²
- Cuarto de preparación: 4m x 4m = 16m²
- Cuarto de autoclave: 4mx 4m = 16m²

Área total: 64m² Costo estimado en prefabricado: **S/.90.000.000**

B. EQUIPO Y ELEMENTOS:

Rubros en que se gastara el dinero.	Cantidad	Valor
Estantería metálica	10	S/.3,000.00
Lámparas para estantería	15	S/.3,300.00
temporizadores	3	S/.10,000.00
TOTAL		S/.16,300

C. CRISTALERÍA

Rubros en que se gastara el dinero.	Cantidad	Valor
Probeta de 100ml.	6	S/.630,000.00
Probeta de 500ml.	3	S/.525,000.00
Probeta 1000ml.	2	S/.469,000.00
Frascos lavadores de 250ml.	10	S/.280,000.00
Pipetas graduadas 1ml.	6	S/.105,000.00
Pipetas graduadas 2ml.	6	S/.105,000.00
Pipetas graduadas 5ml.	6	S/.147,000.00
Pipetas graduadas 10ml.	6	S/.189,000.00
Vasos graduados 500ml.	6	S/.31,500.00
Vasos graduados 1000ml.	2	S/.210,000.00
Vasos graduados de 5000ml.	2	S/.490,000.00
Erlenmeyerde 1000ml.	3	S/.420,000.00
Erlenmeyerde 3000ml.	2	S/.630,000.00
Micropipota digital vol. 10-100ul.	1	S/.1,610,000.00
Micropipeta dig. Vol.100-1000ul	1	S/.1,610,000.00
Frascos de 7x 4cm. (inducción)	2,000	S/.1,400,000.00
Frascos 10x10cm. regeneración	3,000	S/.3,500,000.00
Cajas de petri (15 x 100mm)	80	S/.840,000.00
TOTAL		S/.13,191,500

D. INSTRUMENTAL

Rubros en que se gastara el dinero.	Cantidad	Valor
Manaos para bisturí	10	S/.60,000
Tijeras pequeñas	6	S/.900
Cuchillas para bisturí	10pq/100und	S/.270
Pinzas cortas	10	S/.600
Pinzas largas	10	S/.700
TOTAL		S/.62,470

E. EQUIPO DE ÓPTICA

Rubros en que se gastara el dinero.	Cantidad	Valor
Estereoscopio	3	S/.12,589,500
TOTAL		S/.12,589,500

F. GASTOS PERSONAL:

Cantidad	Cargo	Valor mes	Valor Año
1	Jefe de laboratorio	S/.2,600.00	S/.31,200.00
1	Investigador profesional (asesoría nutricional)	S/.2,300.00	S/.27,600.00
1	personal técnico farmacéutico	S/.800.00	S/.9,600.00
1	servicios generales	S/.750.00	S/.9,000.00
TOTAL		S/.6,450.00	S/.77,400.00

G. COSTO GLOBAL ESTIMADO:

Instalación del laboratorio	S/.90,000.00
Casa de malla tipo II	S/.12,500.00
Cuarto de dispensación	S/.12,500.00
Cuarto de preparación	S/.12,500.00
Cuarto de autoclave	S/.4,270.00
Cristalería	S/.13,191,500.00
Reactivos e insumos	S/.9,986.00
Instrumental	S/.12,250.00
Equipo de óptica	S/.3,597.00
Gastos de personal	S/.77,400.00
TOTAL	S./ 13,426,503.00

Anexo 22 : CERTIFICACION

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO

- **APARTADO POSTAL**
N° 921 - Cusco - Perú
- **FAX:** 238156 - 238173 - 222512
- **RECTORADO**
Calle Tigre N° 127
Teléfonos: 222271 - 224891 - 224181 - 254398
- **CIUDAD UNIVERSITARIA**
Av. De la Cultura N° 733 - Teléfonos: 228661 - 222512 - 232370 - 232375 - 232226
- **CENTRAL TELEFÓNICA:** 232398 - 252210
243835 - 243836 - 243837 - 243838
- **LOCAL CENTRAL**
Plaza de Armas s/n
Teléfonos: 227571 - 225721 - 224015
- **MUSEO INKA**
Cuesta del Almirante N° 103 - Teléfono: 237380
- **CENTRO AGRONÓMICO K'AYRA**
San Jerónimo s/n Cusco - Teléfonos: 277145 - 277246
- **COLEGIO "FORTUNATO L. HERRERA"**
Av. De la Cultura N° 721
"Estadio Universitario" - Teléfono: 227192

CERTIFICADO

Sr: ING. MARIO CUMPA CAYURI. Identificado con DNI N° 23840907, JEFE DEL AREA Y DOCENTE PRINCIPAL DE QUÍMICA ANALÍTICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO, con RUC N°10238409077

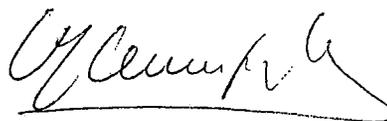
CERTIFICA:

Que, los bachilleres: Miguel Alan Mescco Huamán con DNI N° 42997649 Y Edson Frank Huayhua Vásquez, DNI N° 43229426 han realizado las pruebas de laboratorio; de determinación de cobre y zinc en muestras de sangre de madres y meconio de recién nacidos del Hospital Regional del Cusco; para el trabajo de investigación intitulado **"FACTORES NUTRICIONALES ASOCIADOS A LOS NIVELES DE ZINC Y COBRE EN MADRES SANAS Y MADRES CON COMPLICACIONES MENORES Y SUS RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO 2013 - 2014"**, para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico.

Los bachilleres han cumplido satisfactoriamente con los análisis de muestras biológicas y con la entrega de resultados en un periodo de cuatro meses, no habiéndose registrado problema alguno.

Se expide la presente certificado a solicitud de los interesados para los fines que estime por conveniente.

Cusco, 6 Julio del 2105.



MARIO CUMPA CAYURI
INGENIERO QUIMICO

Reg. del Colegio de Ingenieros N° 16188

Anexo 23 : ANEXO FOTOGRAFICO



Foto N° 1 y N°2: toma de encuesta realizada por el bachiller de farmacia y bioquímica



Foto N° 3: medida de circunferencia del brazo

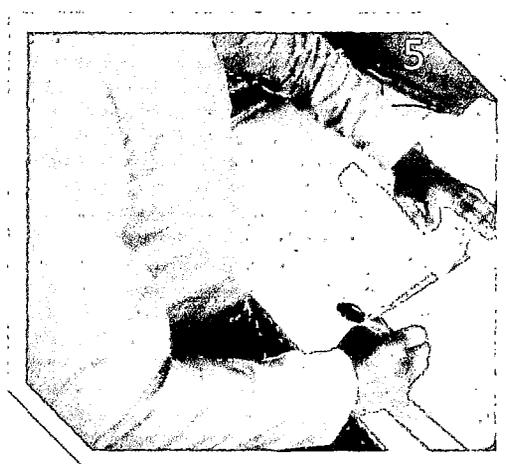


Foto N° 4 y N° 5: bachiller de farmacia comprobando la información de madre en la historia clínica.

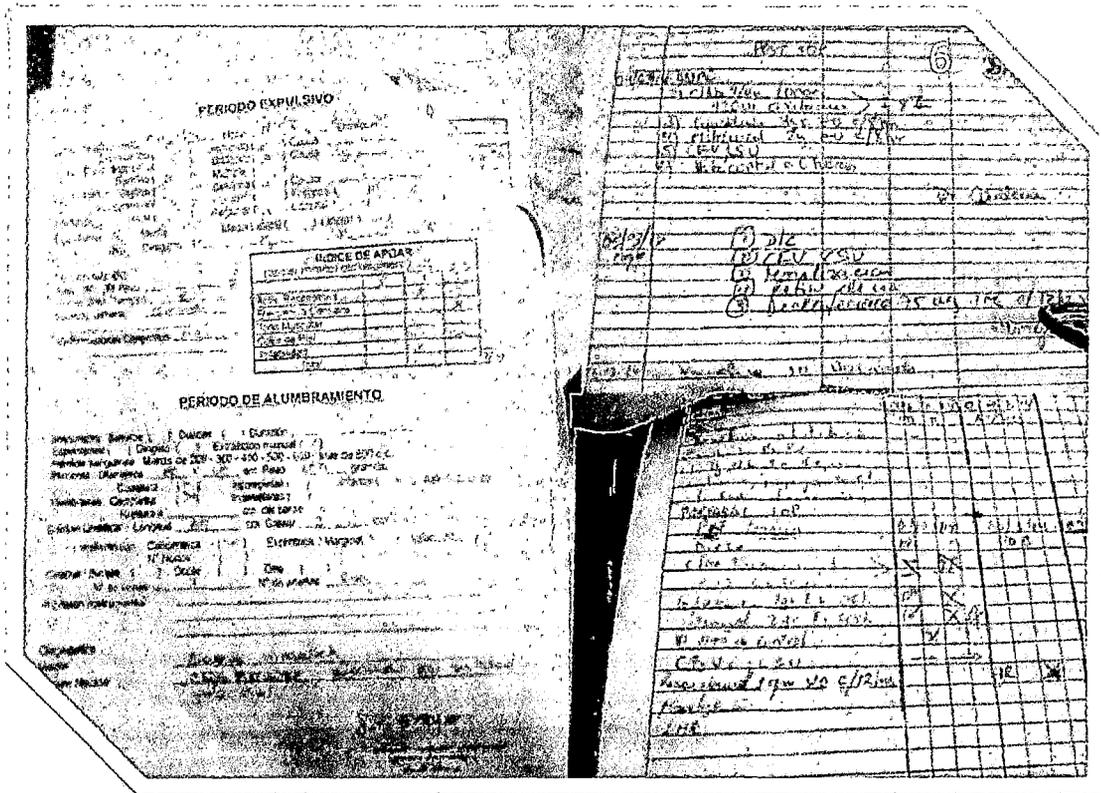


Foto N° 6: Vista de las historias clínicas revisadas.



Foto N° 7: bachilleres de farmacia y bioquímica que comprobaron la información de madre en la historia clínica



Foto N° 8: materiales usados para la toma de muestra de sangre.

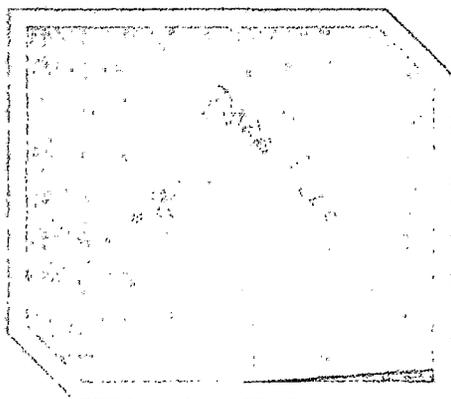


Foto N° 9: materiales usados para la toma de muestras de meconio.



Foto N° 10: madres participantes se les dio un blíster de complejo B como agradecimiento de colaboración al proyecto



Foto N° 11: toma de muestra de sangre



Foto N° 12: muestras de meconio colectadas en un día trabajo



Foto N° 13: Balanza analítica utilizada para el pesaje de muestras



Foto N° 14: pesaje de muestras de meconio



Foto N° 15: muestra de meconio colocada a un crisol posteriormente será desecada y calcinada hasta ceniza.



Foto N° 16: Laboratorio de química analítica de la universidad san Antonio Abad del Cusco a cargo del ingeniero químico Mario Cumpa.

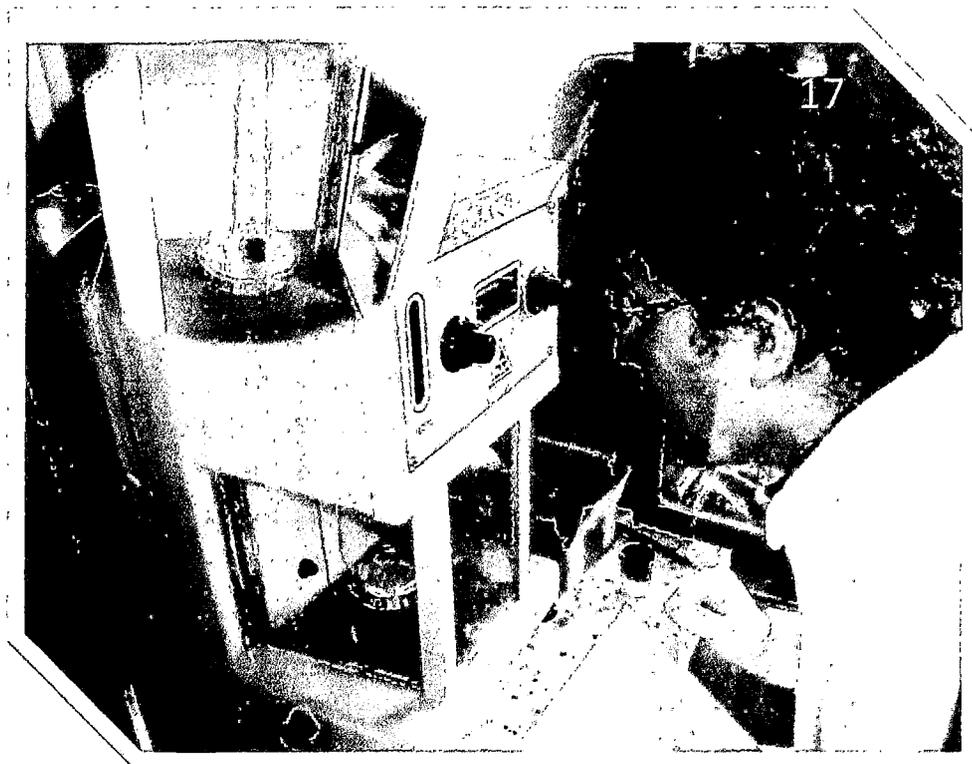


Foto N° 17: Pesado de cenizas.



Foto N° 18: Cenizas de las muestras con ácido clorhídrico 1:1



Foto N° 19: Bachiller de farmacia y bioquímica trasvasando y filtrando cenizas del proceso de digestión.

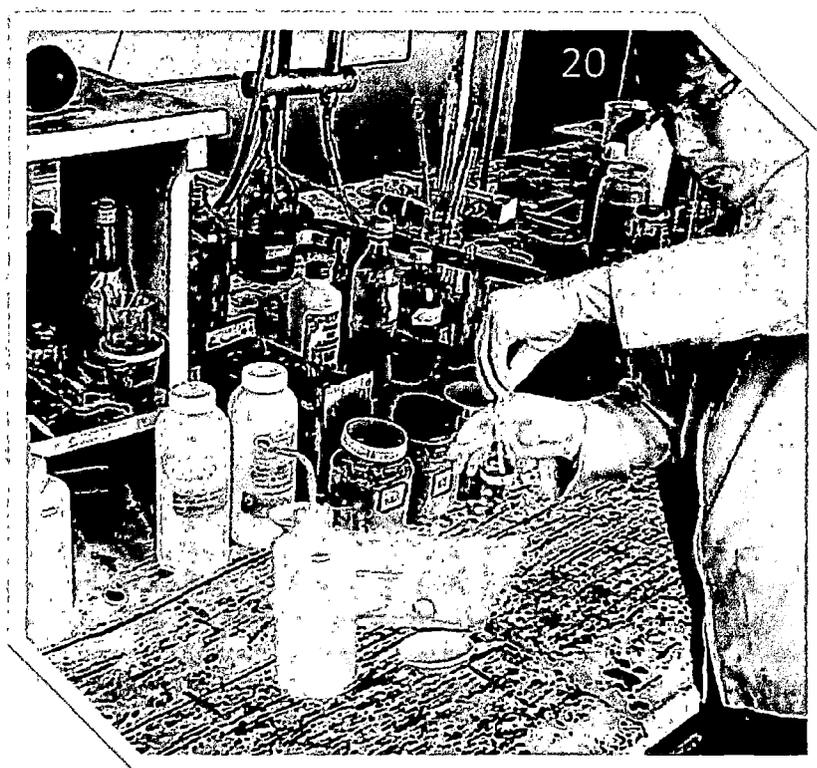


Foto N° 20: Proceso de disolución de la muestra de ceniza en fiola de 25 ml.

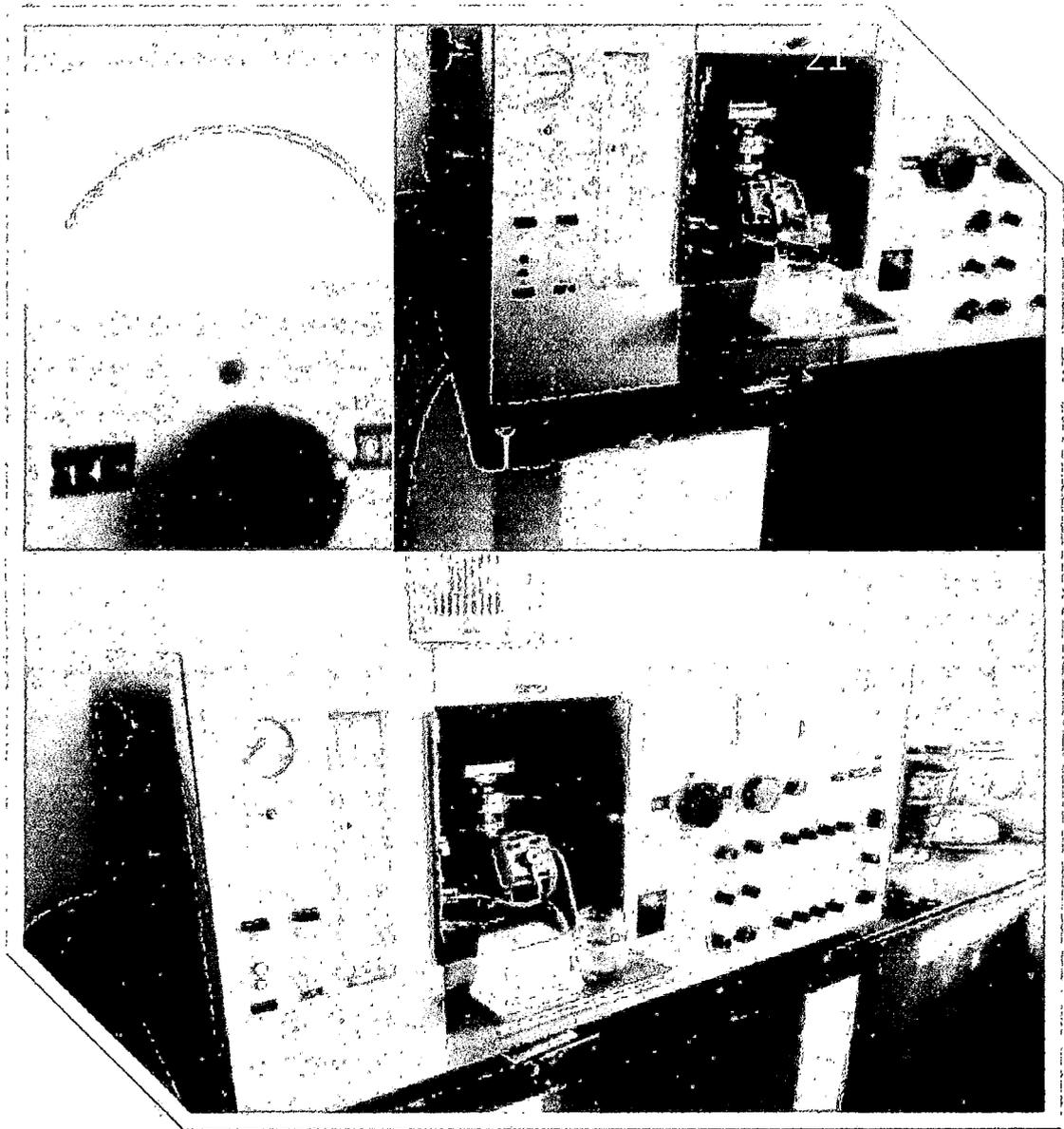


Foto N° 21: Izquierda Equipo de absorción atómica con un blanco (agua bidestilada). Derecha la aguja marcando cero a la transmitancia del blanco. Equipo de absorción atómica.

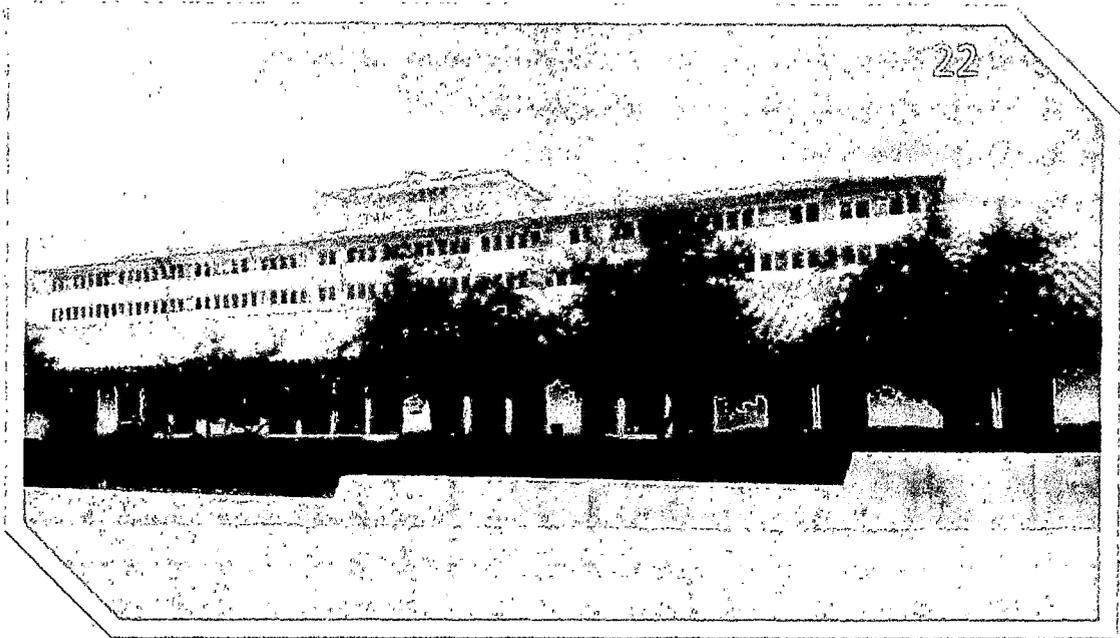


Foto N° 22: Hospital Regional del Cusco lugar donde se realizó el estudio



Foto N° 23: De izquierda a derecha se presentan los servicios en donde se realizó el trabajo, Servicio de Maternidad, Neonatología y Centro Obstétrico del Hospital Regional del Cusco



Foto N° 24: Jefa del servicio de Maternidad y Obstetricia María Huacasi Herrera.



Foto N° 25: Médico pediatra del servicio de neonatología Rene Elizabeth Vilca ballon (asesora de tesis).



Foto N° 26: Jefe del área de Pediatría-Neonatología Dr. Jorge Luis Galdos Tejada.