

Importancia de los oligoelementos en el recién nacido de muy bajo peso

I. VILLA ELÍZAGA y F. ANTILLÓN KLUSSMANN

RESUMEN: En los últimos años los médicos han puesto mayor atención al estudio de los elementos traza, fundamentalmente en la importancia que tienen en diferentes patológicas médicas y quirúrgicas. De capital importancia son los recién nacidos de muy bajo peso; no sólo por sus bajas reservas de oligoelementos cuando se les compara con los recién nacidos a término sino por su probable metabolismo inmaduro en lo que respecta a los elementos traza. Estos niños generalmente requieren alimentación parenteral total hasta que se les puede introducir la alimentación enteral. En este capítulo intentamos definir el conocimiento actual del metabolismo de los elementos traza en el feto, y neonato, así como los requerimientos durante la nutrición parenteral y la alimentación enteral durante las primeras semanas de los citados oligoelementos. PALABRAS CLAVE: ELEMENTO TRAZA. NEONATO DE MUY BAJO PESO AL NACER. METABOLISMO. NUTRICIÓN.

VALUE OF TRACE ELEMENTS IN VERY LOW BIRTH WEIGHT NEWBORNS (SUMMARY): In recent years the physicians study have focused increasing attention on the study of trace elements basically in the nutritional management of medical and surgical conditions. Of particular concern is the very low birth weight infant, who in addition to reduced body metal stores when compared to that of the full term infant - will probably have impaired metal metabolism. These infants often require total parenteral nutrition until enteral feeding can be established. In this chapter we intend to describe the current knowledge of trace metal metabolism in the fetus and neonate, as well as the requirements during parenteral nutrition, and enteral feeding. KEY WORDS: TRACE ELEMENT. VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANT. METABOLISM. NUTRITION.

La alimentación del recién nacido de muy bajo peso (RNMBP) (< 1.000 gr.) es siempre un reto que tiene planteada la neonatología. El acúmulo de nuevos conocimientos fisiopatológicos, acompañado del incremento de los medios técnicos para tratar los diversos procesos neonatales ha dado como resultado un mejor índice en la supervivencia de RNMBP.

El tratamiento nutricional adecuado del RNMBP durante el período neonatal es crucial para un desarrollo y crecimiento óptimos. A causa de su capacidad para «crecer con rapidez» pero con sus reservas limitadas, los RNMBP están en peligro de presentar deficiencias nutricionales (1) y deficiencias sintomáticas de algunos elementos traza, siendo los mejor conocidos

en la actualidad aquellos que se refieren al zinc (2) y cobre (3).

Estamos viviendo un momento de gran interés en neonatología. Nos referimos acerca de ello en este capítulo: Importancia de los oligoelementos en la nutrición del recién nacido de muy bajo peso.

El 4 % del cuerpo humano engloba a tres grupos de minerales esenciales repartidos de acuerdo con su mayor o menor presencia porcentual y así los clasificamos en:

1. *Cinco macrominerales* cuya presencia en el organismo es de un 0,05 %.
2. *Nueve elementos traza*: que se detectan únicamente en pequeñas cantidades, generalmente expresadas en microgramos. Son éstos el hierro, zinc, cobre, manganeso, selenio, molibdeno, cromo, yodo y cobalto (4) (tabla I).
3. *Once elementos ultratraza* cuya presencia es del orden de los nanogramos por gramo de peso.

El aspecto más importante de los elementos traza, a los que está dedicado este trabajo, es su «esencialidad». Un elemento puede considerarse ESENCIAL cuando se ajusta a los siguientes criterios.

1. Debe de estar presente en los tejidos de diferentes animales y en el hombre en concentraciones comparables.
2. Su déficit debe producir similares anomalías funcionales o estructurales sin tener en cuenta la especie.
3. Su presencia en cantidad fisiológica corrige o previene las anomalías inducidas por su déficit.
4. Las alteraciones funcionales o estructurales deben de poseer una base bioquímica «específica» que puede prevenirse o corregirse con la suplementación también «específica», una vez que se tiene la sospecha clínica o un diagnóstico cierto.

TABLA I. RESUMEN DEL CONTENIDO CORPORAL Y LA FUNCION «BIOQUIMICA» DE LOS ELEMENTOS TRAZA CONOCIDOS HOY COMO ESENCIALES

Elemento	Cantidad aproximada en un hombre adulto	Funciones
Hierro	4 - 5 g.	— Transporte y almacenamiento de oxígeno, citocromos, fosforilación oxidativa.
Cobre	80 - 120 mg.	— Oxidasas, fosforilación oxidativa, antioxidante, metabolismo de ácidos grasos, síntesis de tejidos conectivos.
Zinc	1 - 2 g.	— Catalítico, función estructural y reguladora en muchas enzimas, expresión de genes.
Manganeso	12 - 20 mg.	— Antioxidante, síntesis esteroides, glicosilación, metabolismo de carbohidratos.
Cromo	< 6 mg.	— Optimiza la tolerancia a la glucosa.
Selenio	14 mg.	— Antioxidante, oxidasas microsomales de función mixta, integridad del esperma.
Molibdeno	< 10 mg.	— Metabolismo de purinas y azufres.
Yodo	10 - 20 mg.	— Hormonas tiroideas.

METABOLISMO Y DEFICIENCIA DE LOS ELEMENTOS TRAZA EN EL FETO

COBRE

Durante el embarazo, las concentraciones séricas aumentan de dos a tres veces en comparación con lo observado en mujeres no embarazadas (5). Apparently el cobre atraviesa pasivamente la placenta (6). El feto acumula 80-90 µg. de cobre al día entre la 28 y la 36 semanas de gestación (7). Este rápido incremento ocurre en su mayoría durante las últimas 4 a 6 semanas de gestación. Al final del embarazo el feto ha almacenado 20 µg. de cobre, la mitad del cual se deposita en el hígado (6).

La deficiencia del cobre durante el período prenatal tiene efectos teratogénicos en ratones, ovejas y posiblemente en humanos. La mayoría de las malformaciones afectan al sistema esquelético, cardiovascular, respiratorio y sistema nervioso central (8). Nosotros hemos encontrado una correlación entre la concentración de cobre en líquido amniótico y relación de cociente lecitina-esfingomielina en humanos (26, 27).

En el niño, el *síndrome de Menkes* es un desorden del metabolismo del cobre asociado al cromosoma X. Se caracteriza por pelo ralo, pobremente pigmentado y rizado. Los afectados con esta enfermedad también tienen un crecimiento escaso por alteración del esquelato y tejido conectivo, degeneración progresiva del sistema nervioso central y anomalías cardiovasculares. Prematuridad, hipotermia, ictericia son problemas neonatales comunes (6, 9, 10, 11).

No se conoce el mecanismo exacto de este proceso, no obstante una regulación alterada de una proteína que se une específicamente al cobre, o la presencia de una anomalía en el mecanismo de transporte a nivel celular se han sugerido (6). Aún no se conoce un tratamiento efectivo (6, 12).

Se explica que el cobre pueda afectar tantos sistemas debido a que un gran número de enzimas o «cuproenzimas» dependen del citado elemento. Como ejemplo citaremos a las más significativas: superóxido dismutasa (antioxidante), dopamina B hidroxilada (síntesis de adrenalina y noradrenalina), tirosinasa (síntesis de melanina), lisil-oxidasa (síntesis de elastina y colágeno), ceruloplasmina (formación de hemoglobina) (4). Otros procesos también se asocian a la deficiencia de cobre, pero la «alteración funcional» precisa aún se desconoce. Entre otros procesos podemos mencionar a la hipercolesterolemia, mielinización anormal (4).

MANGANESO

En ratas recién nacidas producto de madres deficientes en manganeso se pudo demostrar dos defectos intrauterinos del desarrollo esquelético: cortedad de los huesos largos y cráneos deformes (8), siendo además atáxicos (13). Si bien este elemento se cree está incorporado a sólo ciertas metaloenzimas, activa una gran variedad de otras enzimas incluyendo hidroxilasas, quinasas, descarboxilasas, etc.

Dos de las metaloenzimas manganeso dependientes más conocidas en el hombre son la piruvato descarboxilasa y la superóxido dismutasa mitocondrial. Es difícil de establecer que sea tan esencial el papel del manganeso ya que en seres humanos sólo se ha descrito un caso de deficiencia de manganeso. Más aún, investigaciones en modelos manganeso deficientes indican que el magnesio sustituye al manganeso en muchas de sus funciones (4).

ZINC

El zinc está presente en más de 70 metaloenzimas, incluyendo polimerasas del ADN y ARN, y la quinasa de timidina (6). Todas estas enzimas son importantes en el crecimiento y la división celular. Por lo tanto podemos concluir que el zinc es de

una importancia extrema para el desarrollo y crecimiento fetal.

Un aumento de la retención materna de zinc durante el tercer trimestre del embarazo (comparado con mujeres no embarazadas) sugiere la importancia del zinc para el bienestar del feto humano (14). El mecanismo de transferencia placentario se desconoce, aunque se cree que es por difusión pasiva (5).

La acumulación de zinc fetal en humanos (7) es de 30 μg . al día entre la 28 y 36 semana de gestación. El feto a término contiene 60 μg . de zinc. Una cuarta parte de esta cantidad se deposita en el hígado, un tercio en el hueso y la mayoría del zinc restante en los glóbulos rojos (6).

El papel exacto del zinc en el metabolismo fetal no se conoce, no obstante, en estudios animales, las deficiencias de zinc maternas causan retraso intrauterino del crecimiento y malformaciones congénitas (6, 28, 29, 32).

Los fetos de ratas zinc deficientes tienen pulmones más pequeños con un contenido menor de lecitina, fosfatidiletanolamina, y ADN, y un menor cociente lecitina/esfingomielina (15). No obstante esta última alteración en la relación en el pulmón de la rata, no se puede concluir que la deficiencia de zinc sea un factor contribuyente importante en la incidencia de membrana hialina o en la alta mortalidad de los prematuros, secundaria a problemas pulmonares.

En investigaciones en seres humanos, existe incidencia mayor de anomalías congénitas en los niños nacidos de madres deficientes en zinc. Estas mujeres tienen más riesgo de un parto ineficiente con atonía uterina y sangrado. Los recién nacidos son generalmente más pequeños (16, 30, 31). En tres estudios se ha demostrado una incidencia mayor de anomalías congénitas del SNC en niños concebidos y nacidos en regiones con niveles ambien-

tales bajos en zinc (5). Finalmente existe evidencia de estudios efectuados en animales que la deficiencia de zinc en la gestación causa inmunodeficiencia en la descendencia (6). No insistimos en los otros oligoelementos ya que existe por el momento poca información acerca de su metabolismo en el feto.

EFFECTOS DE LAS DEFICIENCIAS DE ELEMENTOS TRAZA EN EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO NEONATALES

Muchas de las anomalías descritas con anterioridad pueden también ser observadas en el período neonatal. Con respecto a la deficiencia de cobre por aporte insuficiente se han descrito signos óseos radiológicos de escorbuto (17). Se ha encontrado anemia hipocrómica, y neutropenia (5). En ratones, la deficiencia de cobre provoca una disminución en la producción de células productoras de anticuerpos, lo que podría explicar la neutropenia observada en niños cobre deficientes (6).

Poco se conoce acerca del metabolismo del manganeso durante el período neonatal, y hasta hoy no ha habido informes acerca de síntomas atribuidos a su deficiencia durante este período. La deficiencia de manganeso podría predisponer a los recién nacidos en terapia con oxígeno a daño tisular debido a altas concentraciones del mismo. Se puede afirmar que el manganeso es importante en la detoxificación, ya que la manganeso-superóxido dismutasa es inducida en respuesta a la exposición al oxígeno.

Con respecto al selenio algunos investigadores han sugerido que un aumento en la hemólisis en prematuros podría ser debida a una deficiencia de selenio (6). En el neonato, la deficiencia de zinc se asocia con un crecimiento pobre, causado por una disminución en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos.

NUTRICIÓN EN LOS RNMBP

La adecuada alimentación de estos niños está planteando serios problemas a los neonatólogos, ya que depende en gran parte de la correcta nutrición el que tengan un crecimiento y desarrollo óptimo. Por ejemplo, la proporción del aumento de peso es mayor en el feto de 26 a 36 semanas de gestación que en cualquier otro momento de la vida humana. Este hecho reside tanto en una adecuada división celular (hiperplasia) como en un aumento del tamaño de las células (hipertrofia).

Es posible que en algunos órganos (especialmente en el SNC) existan «períodos críticos» en la división celular, que precisen un cuidadoso estudio para una correcta administración de nutrientes.

El crecimiento de un lactante pretérmino «fuera de útero» es semejante al de un feto de la misma edad gestacional «in utero». A este principio le denominaremos «crecimiento apropiado». En primer lugar deberemos decir que es difícil que se cumpla en la clínica diaria y en segundo término hasta se podría discutir si este axioma es siempre deseable.

ALIMENTACIÓN

Todos los autores están de acuerdo en la necesidad de administración de elementos traza en aquellos niños de muy bajo peso al nacer que precisen alimentación parenteral total en sus primeros días, o incluso en recién nacidos de peso adecuado, pero que han necesitado de alguna intervención quirúrgica, fundamentalmente digestiva, y que precisan igualmente de alimentación parenteral.

Una primera dificultad que encontramos es conocer las necesidades de oligoelementos que precisan estos niños. El Departamento de Alimentos y Nutrición de la Sociedad Médica Americana (AMA) en 1979 publicó la dosis diaria sugerida de

elementos traza para uso en la alimentación parenteral total (Tabla 2) (19).

TABLA II. REQUERIMIENTOS DE ELEMENTOS TRAZA DIARIOS EN LA ALIMENTACIÓN PARENTERAL TOTAL

Elemento	µg/Kg/día
Cromo (Cr)	0,14-0,20
Cobre (Cu)	20
Manganeso (Mn)	2-10
Zinc (Zn)	
recién nacido a término	100
recién nacido menor de	3 Kg.: 300

En el estudio efectuado por Zlotkin en 1983 encontró que los recién nacidos pretérminos con alimentación parenteral total requirieron tres veces más zinc y cuatro veces más cobre para alcanzar las tasas de acumulación intrauterina fisiológica por lo que aconsejó la siguiente pauta en estos neonatos (6).

Zinc(Zn) 438 µg/Kg/día
Cobre (Cu) 63 µg/Kg/día

Estos valores son mayores que los sugeridos por la AMA. Es aconsejable, hasta no tener más información acerca de los elementos traza, monitorizarlos cuidadosamente. El cobre y el manganeso se excretan por la vía biliar (10). Por lo tanto, es esencial el evitar la posible excesiva retención de estos elementos en pacientes con obstrucción biliar o colestasis. El zinc es relativamente poco tóxico, y puede ser usado con más liberalidad, aunque siempre debe de estudiarse la concentración de éste en el plasma, o en los eritrocitos.

Otros elementos traza y ultra traza como el selenio, vanadio, molibdeno, níquel, sílice, estaño y arsénico aún no se conoce su requerimiento y se precisan más estudios (20, 21, 22).

TABLA III. CONTENIDO EN OLIGOELEMENTOS DE VARIOS PREPARADOS COMERCIALES

Solución	Zn	Cu	Cr	Mn (µg/L)
Aminoácidos:				
*Aminosin 5 %	75	8	0,8	—
7 %	120-140	—	—	—
10 %	30-60	—	—	—
Dextrosa 50 %	30	—	—	—
10 %	—	0,6	—	—
Cloruro de				
Sodio 0,9 %	20-42	—	—	—
Lípidos:				
*Intralipid 10 %	33-46	20-28	0,9	—

(Modificado de los datos publicados en 1979 por la AMA) (19).

* Productos comerciales.

En los Estados Unidos se utilizan diversas soluciones para añadir a los líquidos de la alimentación parenteral, quizás una de las más empleadas sea la Multitrace TPN (Total Parenteral Nutrition) Pediatric que satisface las recomendaciones de la AMA, cuyo contenido es el siguiente:

Cada ml. contiene:

Cloruro de zinc	2,08 mg.
Cloruro de cobre	0,27 mg.
Cloruro de manganeso	0,09 mg.
Cloruro de cromo	5,12 µg.
Agua para inyección	q.s.

Equivalente a:

Zn	1 mg.
Cu	0,1 mg.
Mn	25,0 µg.
Cr	1,0 mcg.

Nosotros empleamos el preparado español *Psimmer* a razón de 2 cc/Kg/día y cuya fórmula es la siguiente:

Por cada mililitro contiene:

Zinc	10,00 µg.
Manganeso	10,00 µg.
Cobre	5,5 µg.
Flúor	0,75 µg.
Cromo	0,05 µg.
Cobre	5,5 µg.
Yodo	12,5 µg.

En la alimentación parenteral de apoyo lo ideal, a nuestro juicio, sería la administración de las soluciones parenterales con la adición de los elementos traza que hemos indicado y como iniciación a la alimentación por conducto digestivo, sea cual fuere la vía (intragástrica, transpilórica) un preparado como la leche de madre biológica; y si la leche humana no fuera posible por déficit de obtención y elaboración: leches especiales.

Al administrar cualquier preparado nutritivo por vía oral debemos de tener presente el principio de viabilidad: «proporción de un nutriente en un alimento el cual es absorbido y utilizado» (25).

Prácticamente podemos indicar que la cantidad de cada oligoelemento del alimento oral en esta fase de apoyo, podrá ser igual a la que recomendaremos en el tercer punto: administración digestiva exclusivamente. Sin entrar en detalles técnicos (momento de comienzo, vía, etc.) que sale fuera de nuestro propósito, intentaremos puntualizar qué elementos traza son recomendables, así como su cuantificación a la luz de los estudios actuales, para terminar con una lista de los preparados comerciales «especiales» con la especificación de oligoelementos según los datos proporcionados por los propios laboratorios.

Prácticamente todos los autores están de acuerdo en que el mejor preparado para los RNMBP es el recomendado en la segunda fase: leche de madre biológica + nutrientes. Cuando esto no sea posible se deberá administrar un preparado «especial» que suministre al niño la cantidad más parecida de elementos traza a la que es recomendada en la actualidad.

Algunos autores han indicado que las fórmulas especiales para estos niños deberían contener semejante cantidad de elementos traza que la leche humana.

Teniendo en cuenta que la leche materna contiene:

Metal	N	Conten. µg/l.	Referencia
Cromo	255	0,30	Casey y Hembidge 1984
Cobre	200	250	Londerdal 1981
Manganeso	450	6	Vuori, 1979
Selenio	80	16	Smith, 1982
Zinc	49	3.700	Villa Elízaga y col., 1982

La ESPGAN en 1987 recomendó que las fórmulas para usar en RNMBP deben de contener las siguientes concentraciones de elementos traza (20).

Cu	90-120 µg/100 Kcal.
Zn	0,55 mg/100 Kcal.
Mn	2,1 µg/100 Kcal.
I	10-30 µg/100 Kcal.
Se	?
Mo	?
Cr	?

La Asociación Americana de Pediatría (AAP) en 1985 aconsejó las siguientes cantidades de oligoelementos para la alimentación oral (22).

Cu	90 µg/100 Kcal.
I	5 µg/100 Kcal.
Mn	5 µg/100 Kcal.
Zn	0,5 mg/100 Kcal.
Mo	?
Co	?
Se	?
Cr	?

Como podemos comprobar, es mucho lo que falta por conocer, no sólo sobre la cuantificación de oligoelementos en el RNMBP, sino lo que es más importante la trascendencia que tienen en el futuro de estos niños.

Alprem:

Cu	0,09 mg/100 Kcal.
I	5 µg/100 Kcal.
Mn	5,2 µg/100 Kcal.
Zn	0,75 mg/100 Kcal.

Edamater Pre-natur

Cu	0,92 mg/100 Kcal.
I	10,72 µg/100 Kcal.
Mn	5,18 µg/100 Kcal.
Se	10,17 µg/100 Kcal.
Zn	0,51 mg/100 Kcal.

Prenogamil

Cu	0,396 mg/100 Kcal.
I	4,60 µg/100 Kcal.
Mn	3,96 µg/100 Kcal.
Zn	0,39 µg/100 Kcal.

Nutricia

Cu	0,96 mg/100 Kcal.
I	7,72 µg/100 Kcal.
Mn	14,475 µg/100 Kcal.
Se	2,702 µg/100 Kcal.
Zn	0,799 mg/100 Kcal.

En estos momentos estamos diseñando un trabajo acerca de «oligoelementos en diferentes productos dietéticos para lactantes, en España», que esperamos pueda clarificar mejor estos problemas, para un mejor uso por el pediatra.

INTERACCIONES DE LOS ELEMENTOS TRAZA

La interacción más conocida es el antagonismo entre el zinc y el cobre. Se ha reportado que la ingesta excesiva de zinc induce la deficiencia del cobre (23). El hierro y el manganeso comparten el mismo mecanismo de transporte. El aumento de la ingesta de calcio, disminuye la absorción del zinc (24).

A medida que vayan saliendo a la luz más estudio se irán conociendo con mayor profundidad las interacciones entre los oligoelementos. No obstante lo poco que se conoce es preciso no olvidarlo para intentar mejorar la nutrición de los RNMBP.

BIBLIOGRAFIA

1. ADAMKIN, D. H.: *Nutrición del lactante de peso excesivamente bajo al nacer*. Perin. Clin. N. Am., 198; 449-476.
2. AGGETT, P. J. y col.: *Symptomatic zinc deficiency in a breast fed preterm infant*. Arch. Dis. Child., 1980; 55: 547-550.
3. BLUMENTHAL, I.; LEALMAN, G. T. y FRANKLYN, P.: *Fracture of the femur, fish odour, and copper deficiency in a preterm infant*. Arch. Dis. Child., 1980; 55: 229-231.
4. AGGETT, P. J.: *Physiology and Metabolism of essential trace elements: An outline*. Clin. Endocr. Metab., 1985; 14: 513-543.
5. MORRIS, F. H.: *Trace elements*. Seminars in Perinatology, 1979; 3: 369-379.
6. PLEBAN, P. A.; NUMEROF, B. S.; WIRTH, F. H.: *Trace element metabolism in the fetus a neonate*. Clin. Endocr. Metab., 1985; 14: 545-565.
7. DAUNCEY, M. J.; SHAW, J.; URMAN, J.: *The absorption and retention of magnesium, zinc and copper by lowbirth weight infants fed pasteurized human breast milk*. Pediatric Research, 1977; 11: 1.033-1.039.
8. HURLEY, L. S.: *Teratogenic aspects of manganese, zinc, and copper nutrition*. Physiological Review, 1981; 61: 249-295.
9. MENKES, J. H. y col.: *A sex linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebellar degeneration*. Pediatrics, 1962; 29: 764-779.
10. DANKS, O. M. y col.: *Menkes Kinky - hair syndrome: an inherited defect in copper absorption a widespread effects*. Pediatrics, 1972; 50: 188-201.
11. DANKS, O. M. y col.: *Menkes Kinky - hair syndrome*. Lancet, 1972; 1: 1.100-1.103.
12. DANKS, O. M.: *Inborn errors of Trace Element Metabolism*. Clin. Endocr. Metab., 1985; 14: 591-615.
13. HURLEY, L. S.; EVERSON, G. J.; GEIGER, J. F.: *Manganese deficiency in rats: congenital nature of ataxia*. J. Nutr., 1958; 66: 309-320.
14. SANDSTEAD, H. H.: *Zinc nutrition in the United States*. Am. J. Clin. Nutr., 1973; 26: 1.251-1.260.
15. VOJNICK, C.; HURLEY, L. S.: *Abnormal lung development resulting from maternal zinc deficiency in rats*. J. Nutr., 1977; 107: 862-872.
16. JAMESON, S.: *Effects of zinc deficiency in human reproduction*. Acta Med. Scand., 1976; Supplement 593.
17. GRISCOM, N. T.; CRAIG, J.; NEUHAUSER, E. B. D.: *Systemic bone disease developing in premature infants*. Pediatrics, 1971; 48: 883-895.
18. FRIDOVICH, I.: *Superoxide radical: an endogenous toxicant*. Ann. Rev. Pharm. Tox., 1983; 43: 239-257.
19. SHILS, M. E. y col.: *Guidelines for Essential Trace Element Preparations for Parenteral Use* (AMA Dept. of Food and Nutrition: a statement by an expert panel). JAMA, 1979; 241: 2.051-2.054.
20. ESPGAN: *Nutrition and feeding of Preterm Infants*. Acta Paediatr. Scand., Supl. 307, 1987.
21. American Academy of Pediatrics: *Committee on Nutrition. Nutritional need of low birth -weight infants*. Pediatrics, 1977; 60: 519-530.
22. American Academy of Pediatrics: *Committee on Nutrition. Nutritional needs of low birth -weight infants*. Pediatrics, 1985; 75: 976-986.
23. MILLS, C. F.: *Interactions between elements in tissues: studies in animal models*. Federation Proceedings, 1981; 40: 2.138-2.143.
24. GIGSON, R. S.; ANDERSON, B. M.; SCYTHES, C. A.: *Regional differences in hair zinc concentrations: a possible effect of water hardness*. Am. J. Clin. Nutr., 1982; 37: 37-42.
25. O'DELL, B.: *Bioavailability of trace metals*. Nutrition Reviews, 1984; 43: 301-308.
26. VILLA ELIZAGA, I.: *Copper in amniotic fluid of the pregnant women and fetus lung maturity*. International Symposium on environmental aspects of trace elements. UNESCO. Paris. France, 1987.
27. VILLA ELIZAGA y col.: *Trace Elements and Fetal Pulmonary Maturity*. Abstracts of Scientific Presentations. XVIII International Congress of Pediatrics. Hawaii. USA, 1986.
28. VILLA ELIZAGA y col.: *Amniotic fluid zinc level as indicator of fetal growth*. Abstracts of Scientific Presentations. XVIII International Congress of Pediatrics. Hawaii. USA, 1986.
29. DURA, T.; DA CUNHA FERREIRA, R. M.; PUIG, M.; MONREAL, I.; VILLA ELIZAGA, I.: *Zinc concentration in amniotic fluid of zinc deficient rats and its relation to fetal weight*. Biology of the Neonate, 1985; 47: 230-234.
30. DURA, T.; DA CUNHA FERREIRA, R. M.; PUIG, M.; MONREAL, I.; VILLA ELIZAGA, I.: *Effect of zinc nutrition on parturition and post-partum in the rat*. Gynecological and obstetrical investigation, 1984; 18: 275-280.
31. DA CUNHA FERREIRA; VILLA ELIZAGA, I.: *Zinc, Pregnancy and Parturition*. Acta Ped. Scand. Suppl., 1985; 139: 150-157.
32. VILLA ELIZAGA, I.: *Trace Elements in Perinatology*. Abstracts of Scientific Presentation. XVIII International Congress of Pediatrics. Hawaii. USA, 1986.