

Concentraciones sanguíneas de zinc en embarazadas con partos prematuros

Rafael J. Manotas C.¹, Ma. Beatriz Mesa M.², Nohely Muñoz F.³, Olga L. Molina M.⁴, Ma. Ximena Guevara R.⁵, Abel Díaz C.⁵, Fanny Cuesta⁵, Betsy Gutiérrez S.⁵, Blanca C. Montoya B.⁵

Resumen: con el objetivo de evaluar la relación entre el comportamiento del zinc durante el embarazo y algunas variables estudiadas en embarazadas que tuvieron partos prematuros, se hizo un estudio de corte trasversal en 60 gestantes cuyos hijos nacieron entre las semanas 27 y 36, en la ciudad de Medellín, Colombia. La concentración media del metal y su error estándar fueron $7,33 \pm 0,23$ mg/L; no se observó una correlación entre los valores encontrados y la edad gestacional. Las gestantes sanas tuvieron una concentración media de zinc de $7,20 \pm 0,25$ mg/L, la cual fue significativamente menor que la de quienes tuvieron niños con crecimiento restringido, $p = 0,03$, pero similar a la de las que sufrieron hipertensión inducida, embarazos múltiples, fetos malformados o recibieron esteroides para la maduración pulmonar fetal. El percentil 75 de la curva de valores del zinc se estableció en 8,6 mg/L, y quienes se ubicaron por encima del mismo tuvieron un número significativamente mayor de fetos de sexo femenino, $p = 0,011$, y una tendencia no significativa a tener más fetos con restricción del crecimiento, $p = 0,07$. Las ubicadas por debajo del percentil 25, o sea de 6,2 mg/L, mostraron también tendencias no significativas a un número mayor de embarazos gemelares, $p = 0,05$ y de fetos malformados, $p = 0,08$. Los hallazgos de la muestra estudiada sugieren que puede existir asociación entre las concentraciones de zinc y efectos fetales importantes que se deben verificar en estudios posteriores que incluyan poblaciones mayores. Es llamativa la relación entre un zinc materno alto y el sexo femenino del feto, la cual podría estar indicando el efecto de factores hormonales específicos.

Palabras claves: zinc, embarazo, parto prematuro.

Manotas CRJ, Mesa MMB, Muñoz FN, Molina MOL, Guevara RMX, Díaz C A, Cuesta F, Gutiérrez SB, Montoya BBC. Concentraciones sanguíneas de zinc en embarazadas con partos prematuros. *Medicina & Laboratorio* 2006; 12: 77-84.

Módulo 20 (Temas libres), número 7. Editora Médica Colombiana S.A., 2006®.

Durante la década de los ochenta del siglo XX se llevaron a cabo varias investigaciones relacionadas con las repercusiones del zinc sobre el embarazo [1, 2]. Algunas mostraron que las concentraciones plasmáticas del metal aumentaban a lo largo de la gestación; otras, que descendían progresivamente a partir de la semana sexta y, algunas más, que dichas concentraciones no variaban [1, 3-5]. Los estudios encontraron, además, que en animales de experimentación como ratas y monos Rhesus que sufrían privación experimental de zinc, y en gestantes humanas que padecían acrodermatitis enteropática, se presentaba en los neonatos una proporción significativamente mayor de malformaciones, restricción del crecimiento intrauterino y enfermedad de membranas hialinas [6, 7]. Algunos autores informaron que en las madres que sufrían hipertensión in-

¹ Pediatra neonatólogo. Profesor Titular VI. Centro de Investigaciones Médicas. 2 Médica pediatra. Exresidentes. Departamento de Pediatría y Puericultura. 3 Ingeniero industrial. Estadístico. Profesor Titular VI. Centro de Investigaciones Médicas. 4 Ingeniera química. Profesora titular. Departamento de Farmacología y Toxicología. 5 Bacterióloga. Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

ducida por el embarazo se encontraban cifras altas de zinc en el plasma mientras que otros relataban concentraciones bajas [2, 3, 8, 9]. Un estudio reciente que utilizó la absorción atómica para medir las concentraciones del metal en la sangre materna, comunicó que ellas no variaban en forma significativa a lo largo de los tres trimestres del embarazo [10].

Investigaciones sobre el tema efectuadas en los últimos años muestran resultados similares a los relatados en los años ochenta, lo que no ha permitido resolver las dudas acerca del papel del microelemento sobre la prevalencia de partos prematuros, de malformaciones fetales, de peso bajo fetal y de otras situaciones importantes del embarazo [11-15].

Dado que en la actualidad persiste el interrogante acerca de la relación entre las concentraciones bajas o altas de zinc y la aparición de algunas condiciones específicas en la madre y en el feto, decidimos estudiar el comportamiento del metal en un grupo de embarazadas que tuvieran partos prematuros y buscar una asociación entre las concentraciones del zinc en la sangre total y algunas situaciones propias de la gestante y del feto, como la hipertensión inducida, la restricción del crecimiento intrauterino, las malformaciones fetales, el sexo de éstos, el uso de esteroides para la maduración pulmonar fetal, la gemelación y la presencia de la enfermedad de membranas hialinas. Se pretende, entonces, hacer un aporte al conocimiento sobre el tema, en un medio en el cual este aspecto de la investigación no ha despertado mucho interés ni se han hecho publicaciones al respecto.

Metodología

El estudio se diseñó con un carácter exploratorio para el medio y por tanto se escogió una muestra por conveniencia compuesta por 60 madres que llegaron a tener un parto prematuro en los hospitales General de Medellín y San Vicente de Paúl de la ciudad de Medellín, Colombia. Se consideraron para el análisis aquellos embarazos cuyas edades de terminación se ubicaran entre las semanas 27 y 36, ambas incluidas.

Previo consentimiento escrito se le extrajeron a cada participante 3 ml de sangre de una vena periférica del antebrazo y se vertieron en un tubo de vidrio heparinizado, libre de zinc. La cantidad de éste contenida en las dos gotas de heparina empleadas como anticoagulante, se consideró despreciable para la medición.

Las muestras se procesaron en el laboratorio de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia con la siguiente técnica: se disolvió 1 ml de sangre en 9 ml de ácido tricloroacético al 25%; se dejaron reposar durante 10 minutos al cabo de los cuales se centrifugaron por cinco minutos. Luego se leyó el sobrenadante en un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin-Elmer modelo 2380, con una llama oxidante de aire-acetileno y una lámpara de cátodo hueco específica para zinc, en una longitud de onda de 213,9 nm. Según la técnica empleada, se consideraron normales las concentraciones en sangre total entre 4 y 12 mg/L [16].

Las variables que se estudiaron fueron: las concentraciones de zinc en sangre total en las gestantes sanas, en las que recibieron esteroides para la maduración pulmonar fetal, en las que sufrieron de hipertensión inducida y en las que tuvieron niños malformados, embarazos gemelares y prematuros con restricción del crecimiento o con enfermedad de membranas hialinas. Se buscó una tendencia de las concentraciones de zinc en las distintas edades gestacionales estudiadas y se comparó estadísticamente la concentración media del oligoelemento de las embarazadas sanas con la de los otros grupos.

Se buscó, además, una asociación entre las concentraciones de zinc ubicadas por encima del percentil 75 y por debajo del percentil 25 de la curva del grupo estudiado, con situaciones específicas como: la hipertensión inducida por el embarazo, la restricción del crecimiento intrauterino, las malformaciones fetales, la enfermedad de membranas hialinas del prematuro, el sexo fetal, la gemelación y la recepción de esteroides para la maduración pulmonar.

Los datos personales de las participantes se anotaron en un formulario diseñado para el efecto desde el cual se trasladaron a las bases de datos Epiinfo 6.04a y Excel para Windows 95. Los análisis estadísticos se efectuaron con los programas Epiinfo 6.04a y Statistica 5.0. Para comparar las concentraciones de zinc se utilizó el análisis de varianzas; las asociaciones se analizaron mediante las pruebas de Yates corregida y la exacta de Fisher de dos colas; la dependencia entre las concentraciones de zinc y la edad gestacional se analizó mediante regresión lineal simple. Se trabajó con un nivel de confiabilidad del 95% ($p < 0,05$).

Resultados

Se estudió una muestra de 60 embarazadas cuyas edades gestacionales se ubicaron entre las semanas 27 y 36. La edad media del grupo y el error estándar (EE) fueron $25,8 \pm 0,83$ años. La cifra media de zinc del grupo fue $7,32 \text{ mg/L} \pm 3,92$, con rangos de 3,92 y 13,7 mg/L. El valor del percentil 75 se fijó en 8,6 mg/L y el del percentil 25 en 6,2 mg/L.

La regresión simple efectuada para buscar una dependencia entre la edad gestacional y las concentraciones del zinc no mostró asociación estadística: $p = 0,48$. La concentración media de quienes gestaron fetos varones fue $6,85 \pm 0,27 \text{ mg/L}$ y la de quienes tuvieron fetos femeninos, $7,80 \pm 0,37 \text{ mg/L}$; esta diferencia fue significativa, $p = 0,041$.

La comparación entre la concentración media de zinc de las madres sanas y la de quienes presentaron las variables estudiadas se muestra en la **tabla 1**. Las madres que recibieron esteroides se compararon con las que no los recibieron. La tabla permite observar que las madres de los niños que padecieron la restricción del crecimiento intrauterino mostraron cifras significativamente más altas de zinc que las de aquellas que gestaron niños de peso adecuado para la edad, $p = 0,03$. No se presentaron diferencias significativas entre las embarazadas sanas y quienes tuvieron las otras variables en estudio. Las madres de los niños que sufrieron la enfermedad de membranas hialinas tuvieron una concentración media de zinc y un error estándar de $7,69 \pm 0,36$, mientras que las de los sanos la tuvieron de $6,99 \pm 0,30 \text{ mg/L}$. No hubo diferencia significativa entre estas dos cifras, $p = 0,13$.

Al buscar una asociación entre el hecho de tener cifras de zinc por encima del percentil 75, o sea mayores de 8,6 mg/L, y las variables estudiadas, se encontró que sólo la hubo con el sexo fetal, en el sentido de encontrarse un número significativamente mayor de hembras en dicho grupo ($p = 0,03$). Véase la **tabla 2**.

Tabla 1. Comparación entre las concentraciones de zinc en las madres sanas y en las que presentaron las variables en estudio.

| Variable | Casos | Media y EE (mg/L) | Valor de p |
|-----------------------------|-------|-------------------|------------|
| Sanas | 47 | $7,2 \pm 0,25$ | |
| Hipertensión inducida | 14 | $7,7 \pm 0,57$ | 0,37 |
| Restricción del crecimiento | 5 | $8,9 \pm 0,53$ | 0,03 |
| Gmelación | 10 | $7,7 \pm 0,34$ | 0,38 |
| Malformaciones congénitas | 5 | $6,0 \pm 1,55$ | 0,15 |
| Uso de esteroides | 37 | $7,4 \pm 0,24$ | 0,62 |

Tabla 2. Asociación entre los valores de zinc ubicados por encima del percentil 75 y las variables estudiadas.

| Variable | Casos | OR IC 95%* | Valor de p |
|---------------------------|-------|--------------------|------------|
| Feto de sexo femenino | 34 | 6,69 (1,43-35,5) | 0,011 |
| Hipertensión inducida | 14 | 1,52 (0,31-7,0) | 0,71 |
| Retardo del crecimiento | 5 | 6,27 (0,71-63,9) | 0,07 |
| Malformaciones congénitas | 5 | 0,85 (0,0-9,6) | 1,00 |
| Uso de esteroides | 37 | 0,58 (0,15-2,25) | 0,56 |
| Gemelación | 23 | 0,82 (0,15-4,0) | 1,00 |
| Membranas hialinas | 32 | 2,31 (0,58-9,6) | 0,29 |

* Razón de disparidad e intervalos de confianza del 95%

La relación entre las variables estudiadas y las concentraciones maternas bajas de zinc, o sea las menores de 6,2 mg/L, se presenta en la **tabla 3**. En ella se nota una tendencia, no significativa, a presentarse más casos de gemelación y de malformaciones fetales entre las madres cuyas concentraciones de zinc estaban por debajo del percentil 25 de la curva del grupo.

Discusión

Los resultados del análisis sugieren que no existen cambios importantes en las concentraciones sanguíneas de zinc en las muestras tomadas en diferentes momentos de la gestación. La comparación de las cifras medias para cada semana en particular, no mostró diferencias significativas en el periodo analizado. Estos hallazgos están en desacuerdo con lo que informan algunos investigadores en el sentido de que dichas concentraciones suben a lo largo de la gestación [3, 4, 17, 18], pero confirman lo expresado en otros trabajos al respecto, en los cuales se informan valores constantes, especialmente el de Huang y colaboradores [10], quienes emplearon la espectrometría por absorción atómica, un método más sensible que los utilizados en los años ochenta.

Tabla 3. Asociación entre los valores de zinc ubicados por debajo del percentil 25 y las variables estudiadas.

| Variable | Casos | OR IC 95%* | Valor de p |
|---------------------------|-------|--------------------|------------|
| Feto de sexo femenino | 34 | 2,34 (0,54-8,42) | 0,36 |
| Hipertensión inducida | 14 | 1,38 (0,29-6,30) | 0,90 |
| Retardo del crecimiento | 5 | 0,0 (0,0-3,92) | 0,33 |
| Malformaciones congénitas | 5 | 5,75 (0,7-57,9) | 0,08 |
| Uso de esteroides | 37 | 0,52 (0,14-0,94) | 0,42 |
| Gemelación | 23 | 0,15 (0,01-1,27) | 0,05 |
| Membranas hialinas | 32 | 0,61 (0,16-2,32) | 0,60 |

* Razón de disparidad e intervalos de confianza del 95%

En nuestro estudio resultó muy evidente, la asociación entre las cifras maternas altas de zinc y el sexo femenino del feto, $p = 0,041$, así como entre esta variable y las cifras ubicadas por encima del percentil 75, $p = 0,011$, hecho para el cual no tenemos una explicación clara, aunque podría especularse sobre la posibilidad de la intervención de factores hormonales sistémicos o placentarios que intervengan de manera directa o indirecta en el metabolismo del zinc, ya que este elemento hace parte de una gran cantidad de enzimas que tienen que ver con el metabolismo general [2, 17, 19].

Algunos autores sostienen que las concentraciones maternas altas de zinc se asocian con la hipertensión inducida por el embarazo [2, 8, 20]; pero nuestro análisis no detectó esta relación

en las madres cuyas cifras del oligoelemento estuvieron por encima del percentil 75 de la curva del grupo total (OR 1,38 IC 95% 0,3-6,3), ni cuando se compararon las concentraciones medias de las enfermas con las de las sanas, $p = 0,37$.

Tampoco se pudo constatar la relación entre las cifras maternas bajas de zinc y la enfermedad de las membranas hialinas del prematuro. Llama la atención que en la literatura reciente, 1993-2004, no hayan aparecido estudios que confirmen o nieguen esa relación que fue informada en años anteriores [7, 9, 20, 21].

Al comparar las concentraciones medias de las madres de los niños sanos con las de los enfermos, se encontró que fueron similares, $p = 0,13$. El análisis de las concentraciones maternas promedio del zinc de las madres sanas contra las de quienes presentaron algunas situaciones específicas como el haber recibido esteroides o tener niños gemelos o malformados, tampoco mostró diferencias significativas. Varias investigaciones indican que la restricción del crecimiento fetal se asocia con concentraciones maternas de zinc disminuidas [8, 22-27], y que la suplementación de la dieta no mejora de manera significativa la situación fetal a menos que se haga desde etapas muy tempranas del embarazo [28]. De otro lado, se ha informado recientemente una relación elevada entre el zinc arterial y el venoso en la sangre del cordón de neonatos que presentan retardo del crecimiento [29], McMichael y colaboradores [30] y Hurley y colaboradores [31], sostienen que en los animales privados de zinc en forma experimental se observa una salida del oligoelemento desde los tejidos hacia la sangre, lo que incrementa las concentraciones en ésta. Nuestros hallazgos coinciden con este concepto, pues se pudo verificar que el metal fue significativamente más alto en las madres cuyos hijos padecieron el trastorno. No obstante, es preciso corroborar los resultados del presente estudio mediante una muestra ampliada y, más precisamente, mediante el uso de elementos trazas marcados con radioisótopos que permitan el rastreo del comportamiento del oligoelemento [32].

Es interesante que se detectó una tendencia, aunque no significativa, $p = 0,08$, a que más niños malformados quedaran en el grupo de las madres cuyas cifras de zinc estaban por debajo del percentil 25 de la curva del grupo. La asociación entre zinc disminuido y malformaciones fetales ha sido verificada recientemente tanto en humanos como en animales [11, 21, 26], aunque informes más antiguos anotaban que las embarazadas que padecían acrodermatitis enteropática, enfermedad caracterizada por un déficit importante de zinc, tenían hijos malformados con mayor frecuencia que las mujeres sanas [6, 8, 22-24]. Esta asociación se ha informado también en animales que se someten experimentalmente a dietas pobres en zinc [7, 9, 20]. En nuestro caso estas dos últimas situaciones no son aplicables, y sólo podría especularse, con base en los bajos estratos sociales a que pertenecían las pacientes estudiadas, que la existencia de factores de índole nutricional independientes de las diversas complicaciones propias de la gestación, explicarían las concentraciones bajas de zinc que presentaron algunas de las embarazadas del estudio.

No tenemos referencias de la literatura médica sobre la tendencia muy marcada a tener embarazos múltiples que se observó en las madres cuyas cifras de zinc estaban por debajo del percentil 25, $p = 0,05$. Este hecho, y la posible relación con las malformaciones, pueden servir para plantear nuevas investigaciones que aclaren, entre otras cosas, si los embarazos gemelares obligan a la madre a establecer cambios metabólicos con los oligoelementos que expliquen la disminución del zinc en su sangre y que repercutan en el estado final del feto.

Summary: to evaluate the correlation between zinc behavior during pregnancy and several variables in premature child birth, we did a cross-sectional study with 60 women who had a premature

delivery between the weeks 27 to 36, in Medellín, Colombia. The mean concentration of zinc and the standard error were $7,33 \pm 0,23$ mg/L; we did not observe a correlation between the maternal zinc concentrations and gestational age. Healthy women had a mean zinc concentration of $7,20 \pm 0,25$ mg/L, which was significantly lower than that found in pregnant women who had babies with low-birth-weight for gestational age ($p = 0,03$), but similar to that observed in women who suffer of either induced hypertension, multiple pregnancy, malformed fetus, or received steroids to stimulate the fetal lung maturation. The 75 percentile of zinc values was established in 8,6 mg/L; who were above this value had a significantly higher number of female fetus ($p = 0,011$) and a not significant trend to restricted intrauterine growth ($p = 0,07$). Those who were below the 25 percentile, 6,2 mg/L, showed a not significant trend to twin pregnancy ($p = 0,05$) and fetus with malformations ($p = 0,08$). These findings suggest that may exist an association between the zinc concentrations and some important effects in the fetus which needs to be confirmed with studies including higher number of pregnant women. We like to highlight the association between the elevated zinc concentrations in pregnant women and the female sex in fetus, which may indicate the effect of specific hormonal factors.

Keywords: zinc, pregnancy, premature delivery.

Manotas CRJ, Mesa MMB, Muñoz FN, Molina MOL, Guevara RMX, Díaz C A, Cuesta F, Gutiérrez SB, Montoya BBC. Seric concentrations of zinc in pregnant with premature delivery. *Medicina & Laboratorio* 2006; 11: 77-84.

Módulo 20 (Temas libres), número 7. Editora Médica Colombiana S.A., 2006®.

Bibliografía

1. Hurley LS. Trace elements in prenatal and neonatal development: zinc and manganese. In: Trace elements in nutrition of children. Chandra RK. (Ed). Nestlé Nutrition Workshop Series. New York: Vevey-Raven Press; 1985: 121-35.
2. Cherry FF, Bennett EA, Bazzano GS, Johnson LK, Fosmire GJ, Batson HK. Plasma zinc in hypertension/toxemia and other reproductive variables in adolescent pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2367-2375.
3. Hambidge KM. Clinical deficiencies: when to suspect there is a problem. In: Trace elements in nutrition of children. Chandra RK. (Ed). Nestlé Nutrition Workshop Series. New York: Vevey-Raven Press; 1985: 1-15.
4. Hambidge KM, Krebs NF, Jacobs MA, Favier A, Guyette L, Ikle DN. Zinc nutritional status during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 429-442.
5. Antilla P, Salmela S, Lehto J, Simell O. Serum zinc, copper and selenium concentrations in healthy mothers during pregnancy, puerperium and lactation: a longitudinal study. In: Vitamins and minerals in pregnancy and lactation. Berger H. (Ed). Nestlé Nutrition Workshop Series. New York: Vevey-Raven Press; 1988: 265-72.
6. Barnes PM, Moynahan EJ. Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: multiple dietary intolerance treated with synthetic diet. *Proc R Soc Med* 1973; 66: 327-329.
7. Golub MS, Gershwin ME, Hurley LS, Saito WY, Hendrickx AG. Studies of marginal zinc deprivation in rhesus monkeys. IV. Growth of infants in the first year. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1192-1202.
8. Adeniyi FA. The implications of hypozincemia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 579-582.
9. Golub MS, Gershwin ME, Hurley LS, Baly DL, Hendrickx AG. Studies of marginal zinc deprivation in rhesus monkeys. I. Influence on pregnant dams. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 265-280.
10. Huang HM, Leung PL, Sun DZ, Zhu MG. Hair and serum calcium, iron, copper, and zinc levels during normal pregnancy at three trimesters. *Biol Trace Elem Res* 1999; 69: 111-120.
11. Seshadri S. Prevalence of micronutrient deficiency particularly of iron, zinc and folic acid in pregnant women in South East Asia. *Br J Nutr* 2001; 85 Suppl 2: S87-92.
12. de Jong N, Romano AB, Gibson RS. Zinc and iron status during pregnancy of Filipino women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11: 186-193.
13. Osendarp SJ, West CE, Black RE. The need for maternal zinc supplementation in developing countries: an unresolved issue. *J Nutr* 2003; 133: 817S-827S.
14. Srivastava S, Mehrotra PK, Srivastava SP, Siddiqui MK. Some essential elements in maternal and cord blood in relation to birth weight and gestational age of the baby. *Biol Trace Elem Res* 2002; 86: 97-105.
15. Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Leon Z. Maternal zinc supplementation does not affect size at birth or pregnancy duration in Peru. *J Nutr* 1999; 129: 1563-1568.

16. Sunshine I. Methodology for analytical toxicology. CRC Press. Cleveland. 1975. p385.
17. Breskin MW, Worthington-Roberts BS, Knopp RH, Brown Z, Plovie B, Mottet NK, et al. First trimester serum zinc concentrations in human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 943-953.
18. Krebs NF, Hambidge KM, Jacobs MA, Rasbach JO. The effects of a dietary zinc supplement during lactation on longitudinal changes in maternal zinc status and milk zinc concentrations. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 560-570.
19. Nishiyama S, Kiwaki K, Miyazaki Y, Hasuda T. Zinc and IGF-I concentrations in pregnant women with anemia before and after supplementation with iron and/or zinc. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 261-267.
20. Golub MS, Gershwin ME, Hurley LS, Baly DL, Hendrickx AG. Studies of marginal zinc deprivation in rhesus monkeys: II. Pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 879-887.
21. Vojnik C, Hurley LS. Abnormal prenatal lung development resulting from maternal zinc deficiency in rats. *J Nutr* 1977; 107: 862-872.
22. Cavdar AO, Bahceci M, Akar N, Erten J, Bahceci G, Babacan E, et al. Zinc status in pregnancy and the occurrence of anencephaly in Turkey. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1988; 2: 9-14.
23. Ghosh A, Fong LY, Wan CW, Liang ST, Woo JS, Wong V. Zinc deficiency is not a cause for abortion, congenital abnormality and small-for-gestational age infant in Chinese women. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 886-891.
24. Buamah PK, Russell M, Bates G, Ward AM, Skillen AW. Maternal zinc status: a determination of central nervous system malformation. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 788-790.
25. Roungsipragarn R, Borirug S, Herabutya Y. Plasma zinc level and intrauterine growth retardation: a study in pregnant women in Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 178-181.
26. Christian P. Micronutrients and reproductive health issues: an international perspective. *J Nutr* 2003; 133: 1969S-1973S.
27. Soltan MH, Jenkins DM. Maternal and fetal plasma zinc concentration and fetal abnormality. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 56-58.
28. Castillo-Duran C, Weisstaub G. Zinc supplementation and growth of the fetus and low birth weight infant. *J Nutr* 2003; 133: 1494S-1497S.
29. Osada H, Watanabe Y, Nishimura Y, Yukawa M, Seki K, Sekiya S. Profile of trace element concentrations in the feto-placental unit in relation to fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 931-937.
30. McMichael AJ, Dreosti IE, Gibson GT, Hartshorne JM, Buckley RA, Colley DP. A prospective study of serial maternal serum zinc levels and pregnancy outcome. *Early Hum Dev* 1982; 7: 59-69.
31. Hurley LS, Gordon P, Keen CL, Merkhofer L. Circadian variation in rat plasma zinc and rapid effect of dietary zinc deficiency. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982; 170: 48-52.
32. O'Brien KO. Regulation of mineral metabolism from fetus to infant: metabolic studies. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 88-91.



TEMPLO DE PHILAE, EGIPTO SEPTIEMBRE DE 2005
Carlos Alberto Lozano M. Laboratorio Clínico Hematológico.