

**REVISION DE LOS CONOCIMIENTOS ACTUALES
ACERCA DE LA EVALUACION DEL ESTADO NUTRICIONAL
DE LOS ELEMENTOS MINERALES**

II. ELEMENTOS TRAZA¹

María Luz Pita Martín de Portela²

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCION

Bajo el nombre de oligoelementos, elementos traza, elementos menores, microelementos, micronutrientes o elementos raros, se agrupan aquellos elementos minerales que se encuentran en los sistemas biológicos en cantidades tan pequeñas que a veces sólo son revelables y cuantificables mediante procedimientos de sensibilidad adecuada.

En la actualidad hay 14 de estos elementos que se consideran esenciales y de los cuales la OMS recomienda intensificar la investigación con el objeto de establecer el estado nutricional.

En esta revisión nos ocuparemos de los siguientes: hierro, cobre, zinc, cromo y selenio, por ser aquéllos en los que se ha enfocado la mayor atención en los últimos años.

Manuscrito modificado recibido: 20-1-82.

- 1 El Resumen de este artículo puede consultarse en la página 429.
- 2 Departamento de Bromatología y Nutrición Experimental, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 2o. piso, 1113 Buenos Aires, Argentina.

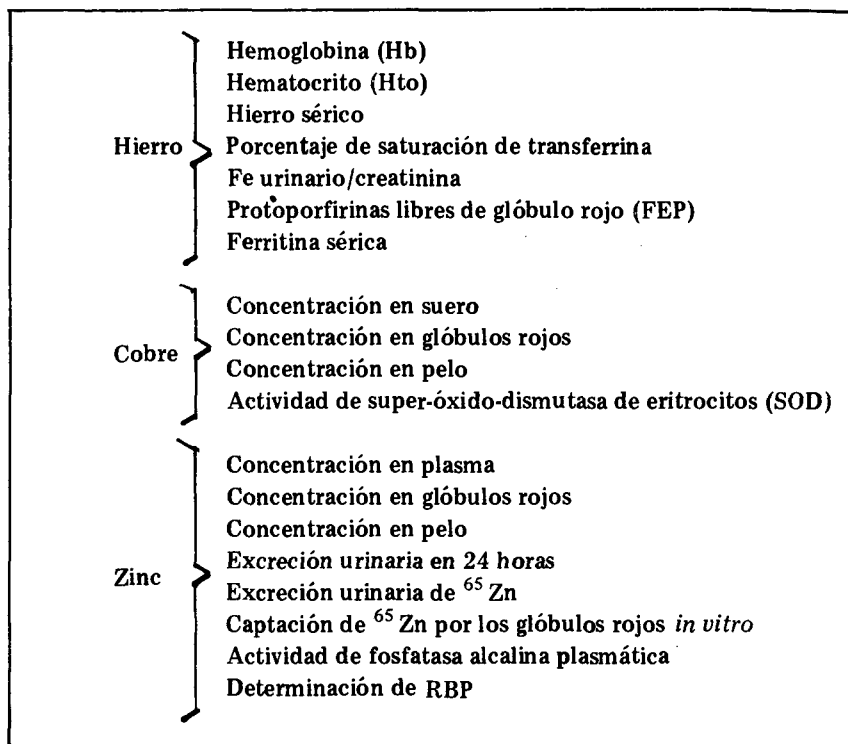


FIGURA 1

Evaluación del estado nutricional con respecto a hierro, cobre y zinc.

Hierro (Figura 1)

La deficiencia nutricional de hierro es una de las más comunes, tanto en los países desarrollados como en aquéllos en vías de desarrollo, siendo los grupos más vulnerables los niños y las mujeres embarazadas. Los métodos clásicos de detección de déficit de hierro han sido el hematocrito (Hto) y la determinación de hemoglobina (Hb), procedimientos que sólo permiten evidenciar las deficiencias severas, ya que el cuadro hemático se mantiene normal hasta que los depósitos se agotan.

Los niveles de hierro sérico y el porcentaje de saturación de transferrina por sí solos tampoco son buenos indicadores, ya que dan valores con un amplio rango de variabilidad que no siempre pueden ser adecuadamente interpretados (1, 2).

La presencia de factores de la dieta que afectan la absorción de hierro hace que la medida de la ingesta no se correlacione necesariamente con una correcta utilización; ajeno a un gran número de componentes habituales de la dieta que la disminuyen (fitatos, fosfatos, oxalatos, etc.) (3), existen casos especiales en los que, por ejemplo, coexisten ingestas elevadas de hierro con anemia ferropénica debido a la distorsión de la relación $Ca/Fe/P$ en la dieta (4).

Debido a las dificultades que implica medir la ingestión y absorción de hierro se trató de buscar otra relación que permitiera estimar su déficit de una manera fácil y rápida. El análisis del hierro urinario en 24 hr mostró una buena correlación con la ingesta, hallazgo que ha llevado a proponerlo para evaluar el estado nutricional de poblaciones. La recolección de orina de 24 hr, sin embargo, es poco adecuada para estudios en el terreno (5).

Por todo ello, es evidente la necesidad de contar con métodos que detecten las deficiencias marginales, es decir, el estado de los depósitos, antes de que los valores hematológicos sean afectados, y establecer rangos de normalidad que aseguren la correcta interpretación de los resultados.

Históricamente, el primer método utilizado para determinar el estado de los depósitos consistió en realizar flebotomías semanales y establecer la velocidad de utilización del hierro de los depósitos (6). Debido a la falta de practicidad que ello implica, se ha tratado de idear otros métodos tales como determinación de ferritina, purino nucleosido fosforilasa, citocromo-oxidasa, porfirinas, protoporfirinas, etc. De todos ellos, la determinación de ferritina en suero y la de protoporfirinas en glóbulos rojos (FEP) son las más prácticas y en las que se están utilizando con mayor éxito (7-10).

En el caso particular de niños desnutridos, sin embargo, puede encontrarse baja concentración de Hb con suficiente Fe de depósito, y antes de comenzar el tratamiento de recuperación nutricional, tanto la determinación de FEP como la de ferritina son indicadores confiables del estado de los depósitos. No obstante, durante la recuperación (como consecuencia de la elevada velocidad de crecimiento), ambos indicadores pueden arrojar datos discordantes; en este período la ferritina sérica es el indicador más sensible y confiable del estado de los depósitos y, por consiguiente, el más adecuado para seguimiento nutricional con respecto al hierro (9).

Cobre (Figura 1)

Ajeno a considerar las patologías en las que el metabolismo

del cobre está alterado (por ejemplo, enfermedad de Wilson y síndrome de Menke), se ha asumido habitualmente que una dieta adecuada en calorías aporta cantidades adecuadas de cobre, por lo que su deficiencia se ha relacionado casi exclusivamente a la desnutrición calórico-proteínica.

Para la evaluación del estado nutricional con respecto a este micronutriente, lo más aconsejable hasta hace muy poco había sido el método de balance. A pesar de ello, la disparidad de los resultados obtenidos con otros indicadores por diferentes investigadores, señala la necesidad de estudios más profundos así como la estandarización, tanto en la recolección de las muestras como en los procedimientos analíticos utilizados. Así, se han propuesto los niveles de cobre en suero, pelo o glóbulos rojos, pero no se han podido establecer conclusiones claras en cuanto a su valor diagnóstico como indicadores nutricionales.

Alrededor del 94% del cobre circulante está unido a la ceruloplasmina por lo que los niveles plasmáticos de cobre están influidos por los niveles de ceruloplasmina. Según algunos autores (11), la fracción no-ceruloplasmina tendría más valor como indicador nutricional y existen técnicas para determinarlo (12).

En consecuencia, las concentraciones medias de cobre en suero varían ampliamente según los diferentes investigadores. En general, son mayores en las mujeres que en los hombres y están aumentados en las mujeres que toman anticonceptivos orales y en el embarazo, aumento que está relacionado con los niveles de estrógenos circulantes. Las concentraciones menores de 70 $\mu\text{g}/100$ ml se consideran como indicadores de deficiencia. No obstante, la concentración en el suero no es función directa del estado nutricional, siendo más bien representativa de las proporciones relativas de cobre y zinc en la dieta (13).

La concentración de cobre en cabello se correlaciona con el estado nutricional previo, pero también es función de la edad y sexo; por este motivo, para interpretar adecuadamente los resultados hay que tener en cuenta esas variaciones y establecer la curva de valores normales para cada sexo. Estudios recientes efectuados en animales indican que la concentración en pelo se correlaciona con la concentración en hígado, lo cual confirmaría su valor como un indicador adecuado del estado nutricional (14).

Según Hambidge (15), la concentración de cobre en pelo está sometida a un elevado grado de contaminación ambiental, lo que para el humano le restaría valor diagnóstico.

La excreción urinaria de cobre es menor de 30 $\mu\text{g}/\text{día}$ y

parece ser independiente de la ingesta.

Según recientes estudios, la determinación de superóxido-dimutasa (SOD) de los glóbulos rojos parece ser el indicador de elección (16, 17).

Otras enzimas promisorias como indicadores nutricionales de Cu son la aminooxidasa y la leucocito citocromo-C-oxidasa (18).

Zinc (Figura 1)

Hasta una fecha relativamente reciente no se creía probable la existencia de problemas de deficiencia de zinc en el humano; sin embargo, las observaciones realizadas en el transcurso de los últimos 10 años en algunos países, hicieron que la especie humana fuese incluida entre las afectadas (19).

Este síndrome, que es frecuente en Irán y Egipto, se caracteriza por presentar en los varones manifestaciones de enanismo con hipogonadismo y disminución del contenido de zinc en plasma, glóbulos rojos y pelo.

Como consecuencia de estos estudios, numerosos grupos de investigadores han utilizado como indicadores nutricionales las concentraciones de zinc en plasma o pelo (20).

En sus estudios con pelo, Klevay ha demostrado que existen diferencias significativas según la edad: disminuye durante la primera década y aumenta en la segunda (21), incrementando la concentración con el aumento de la distancia al cuero cabelludo y con los tratamientos de belleza y shampoos. Si se estandariza el método, este índice puede reflejar el estado de los depósitos o sea la ingesta previa, y no da una idea del estado nutricional verdadero.

Los valores de zinc en plasma son ligeramente mayores en los hombres que en las mujeres, y en los individuos sanos oscilan entre 75 y 120 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Existen influencias fisiológicas y patológicas capaces de alterarlos, por lo que este dato por sí solo no brinda información acerca del verdadero estado nutricional.

La concentración en glóbulos rojos es 10 veces mayor que en plasma y correlaciona satisfactoriamente con el estado nutricional, pero el método es fatigoso. Los procedimientos analíticos recientes (no destructivos) tales como fluorescencia de rayos X o bien el de activación neutrónica, son promisorios en este campo, ya que a la alta sensibilidad, se une la fácil preparación de la muestra.

La excreción urinaria en 24 hr tampoco constituye un índice apropiado. Este varía en algunas condiciones patológicas y en

función de la masa muscular; puede estar aumentada y ser la causa de estados de deficiencia, coexistiendo con valores bajos en el suero y, por ello, no siempre es función de la ingesta.

En los estudios metabólicos realizados en Egipto utilizando ^{65}Zn , Prasad (22) encontró en enanos deficientes en Zn, que el reciclaje estaba aumentado y el tamaño del pool disminuido, existiendo un descenso de la excreción de ^{65}Zn en orina y heces. Estos estudios sirvieron de base para que se propusiera recientemente un modelo de dos compartimientos, el cual aporta información y permite el cálculo del contenido de Zn total corporal o de depósitos, así como de la pérdida diaria endógena. Luego de administrar $5 \mu\text{Ci } ^{65}\text{Zn}$ se mide la actividad específica en orina y en el cuerpo a intervalos de uno a dos meses, durante 7 meses. Aunque el método es demasiado largo para la rutina clínica, es una técnica de considerable importancia para poder comparar la validez de otros métodos (23).

A consecuencia de los estudios realizados *in vitro* ha surgido como método promisorio la medición de la captación de ^{65}Zn por los glóbulos rojos. Este índice se presenta aumentado en los casos de deficiencia de Zn (24), y parece ser el más ventajoso.

La actividad de ciertas metaloenzimas que contienen Zn pueden ser utilizadas para evaluar el estado nutricional, fosfatasa alcalina (sus niveles no disminuyen hasta después de 11 semanas de depleción); anhidrasa carbónica (cuya actividad se correlaciona con las concentraciones de zinc en glóbulos rojos); y RNA-asa (cuya actividad aumenta en la deficiencia de zinc), pese a no ser una metaloenzima de Zn.

La síntesis hepática de la proteína transportadora de retinol (RBP) es dependiente del aporte de zinc por lo que puede ser uno de los índices adecuados que amerita estudios más a fondo (18).

Cromo (Figura 2)

Recientemente, la esencialidad del cromo ha sido un hecho aceptado después de demostrarse que éste actúa como cofactor en la reacción entre la insulina y un receptor específico de la membrana (25, 26).

En los Estados Unidos la deficiencia marginal de cromo es común, y se le relaciona con el alto consumo de alimentos y azúcar refinados (27).

Una de las consecuencias de esta deficiencia marginal es la

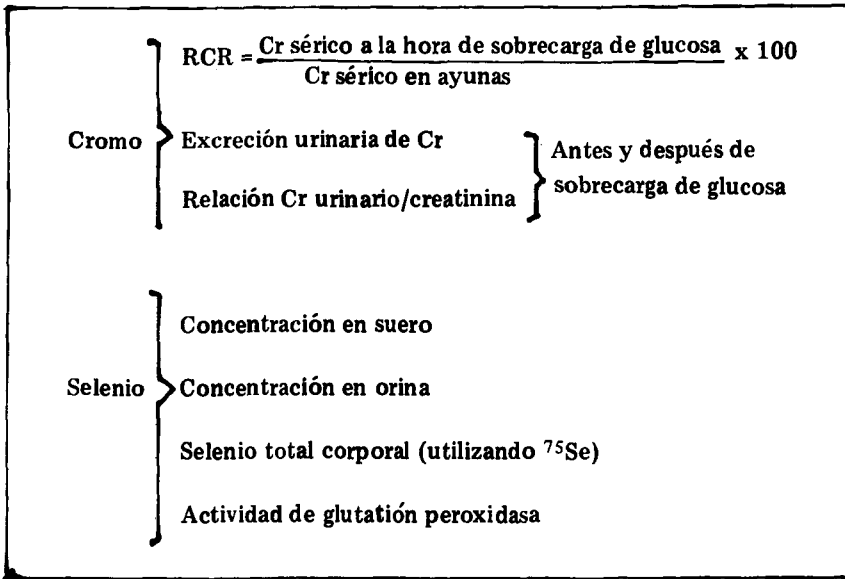


FIGURA 2

Evaluación del estado nutricional con respecto a cromo y selenio

prevalencia de pruebas de tolerancia a la glucosa anormal. Las mujeres son más vulnerables que los hombres debido a que el embarazo contribuye a la depleción del cromo.

La principal dificultad para el desarrollo de estudios referentes a la acción del cromo, consiste en su baja concentración en el suero (1-2 ng/ml) y la falta de métodos analíticos de sensibilidad adecuada. Se determina actualmente mediante un método radioquímico de activación neutrónica, el que constituye el único que arroja resultados confiables.

El aumento que se observa en los niveles plasmáticos de cromo, luego de la administración de glucosa, depende de la existencia de un pool adecuado de cromo. En respuesta a una sobrecarga de glucosa, los niveles de cromo sérico descienden en los individuos deficientes, siendo la base del índice de respuesta relativa del cromo (RCR). Este índice es de mayor valor diagnóstico que la determinación de cromo sérico, y se calcula como la relación:

$$RCR = \frac{(\text{Cr}) \text{ en suero a la hora de la sobrecarga de glucosa}}{(\text{Cr}) \text{ en ayunas}} \times 100$$

Los valores normales deben ser mayores de 100%, y un valor bajo indica un estado nutricional subóptimo (28).

La excreción urinaria normal diaria oscila entre 5.0 y 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ (29). La excreción urinaria y la relación Cr/Cre aumentados en respuesta a una sobrecarga de glucosa pueden ser índices adecuados para evaluar el estado nutricional (30).

Selenio (Figura 2)

Este es un elemento mineral esencial al que recientemente se le está prestando atención en su relación con la nutrición humana.

Los habitantes de ciertas regiones de Nueva Zelandia tienen una ingesta diaria de selenio por debajo de la cifra recomendada de 60 $\mu\text{g}/\text{día}$. Por dicho motivo ha sido en esta población donde se está trabajando con miras a establecer los indicadores nutricionales más adecuados.

La concentración de selenio en suero correlaciona bien con la ingesta. Los estudios realizados hasta el presente en adultos, utilizando un método fluorométrico, dan un valor promedio de 1.49 μg por gramo de peso seco, lo que equivale a 0.118 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Existen variaciones geográficas aun dentro de una misma región que dependen del contenido del Se del suelo (31). La concentración es dependiente de la edad, y la cifra es menor en los niños que en los adultos de las mismas áreas: 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en aquéllos comprendidos entre un mes y un año de edad, y 0.097 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en los de 5 a 15 años (32).

La concentración de selenio en orina es un reflejo del estado de los depósitos más que de la ingesta actual.

Se puede estudiar el estado de los depósitos administrando ^{75}Se -selenito y mediante la aplicación de las fórmulas:

a)

$$\frac{\text{Selenio total corporal}}{^{75}\text{Selenio total corporal}} = \frac{\text{Selenio urinario}}{^{75}\text{Selenio urinario}}$$

b)

$$\frac{\text{Selenio total corporal}}{^{75}\text{Selenio total corporal}} = \frac{(\text{Se}) \text{ en plasma}}{(^{75}\text{Se}) \text{ en plasma}}$$

se puede calcular el selenio corporal total (33).

Un método específico y de fácil aplicación en los estudios de

campo consiste en determinar en suero la actividad de la glutatión-peroxidasa, enzima selenio-dependiente que contiene cuatro átomos de selenio por molécula, y cuya actividad es una función logarítmica del contenido de Se de la dieta (34).

Cabe señalar, sin embargo, que el riesgo biológico que implica el uso de este isótopo del Se, no justifica su empleo como diagnóstico nutricional en humanos.

BIBLIOGRAFIA

1. Portela, M. L. P. M. de. Importancia de los micronutrientes en el desarrollo de anemias nutricionales. *Cuadernos de Pediatría Abbott* No. 57, 1977.
2. Portela, M. L. P. M. de. Desnutrición y anemia: un complejo de interrelaciones. *Buenos Aires, Argentina, 45o. Triduo Científico Anual de la APA*, octubre de 1980.
3. Van Campen D. Regulation of iron absorption. *Fed. Proc.*, **33**: 100-105, 1974.
4. Hagshenas M., M. Mahlauji, J. C. Reinhold & N. Mohammadi. Iron-deficiency anemia in an Iranian population associated with high intakes of iron. *Am. J. Clin. Nutr.*, **25**: 1143-1146, 1972.
5. Portela, M. L. P. M. de, N. H. Slobodianik, C. Matewecki & O. Saraceno. Estudio comparativo de diversos índices para la detección de la deficiencia nutricional de hierro. *Medicina (Buenos Aires)*, **38**: 821, 1978.
6. Olsson, K. S. Iron stores in normal men and male blood donors. *Acta Med. Scand.*, **192**: 401-407, 1972.
7. Fortur, R. L., W. P. McGrath & L.T. Stanley. Enzyme-labeled immunosorbent assay for serum ferritin: method evaluation and comparison with two radio assays. *Clin. Chem.*, **25**: 1466-1469, 1979.
8. Greger, J. L., M. M. Higgins, R. P. Abernathy, A. Kirney, M. B. De Corso & P. B. Baliger. Nutritional status of adolescent girls in regard to zinc, copper and iron. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 269-275, 1978.
9. Morasso, M. del C. **Comportamiento Hematológico en Niños Desnutridos y Anémicos. Efectos de la Velocidad de Crecimiento.** Tesis. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina, 1981.
10. Closa, S. J., S. Zeni, M. L. Portela, M. E. Río & J. C. Sanahuja. Usefulness of free erythrocyte protoporphyrin (FEP) as index of iron nutritional status of populations. Presentado en: **XII International Congress of Nutrition, San Diego, California, August 16-21, 1981.**

11. Steve Hsieh H. & E. Frieden. Evidence for ceruloplasmin as a copper transport protein. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **67**: 1326-1331, 1975.
12. Frommer, D. J. Direct measurement of serum non-ceruloplasmin copper in liver disease. *Clin. Chim. Acta*, **68**: 303-307, 1976.
13. Klevey, L. M. Hair as a biopsy material. II. Assessment of copper nutriture. *Am. J. Clin. Nutr.*, **23**: 284-289, 1970.
14. Jacob, R. A. , L. M. Klevay & G. M. Logan. Hair as a biopsy material. V: Hair metal as an index of hepatic metal in rats: copper and zinc. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 477-480, 1978.
15. Hambidge K. M. Increase in hair copper concentration with increasing distance from the scalp. *Am. J. Clin. Nutr.*, **26**: 1212-1216, 1973.
16. Paynter, D. I., R. J. Moir & E. J. Underwood. Changes in activity of the Cu-Zn superoxide dismutase enzyme in tissues of the rat with changes in dietary copper. *J. Nutr.*, **109**: 1570-1576, 1979.
17. Andrewartha K. A. & I. W. Caple. Effects of changes in nutritional copper on erythrocyte superoxide dismutase activity in sheep. *Res. Vet. Sci.*, **28**: 101-104, 1980.
18. Solomons, N. W. On the assessment of zinc and copper nutriture in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **32**: 856-871, 1979.
19. Sandstead, H. H., A. S. Prasad, A. R. Schulert, Z. Farid, A. Miale, S. Bassily & W. J. Darby. Human zinc deficiency, endocrine manifestations and response to treatment. *Am. J. Clin. Nutr.*, **20**: 422-442, 1967.
20. McKenzie J. Content of zinc in serum, urine, hair and toenails of New Zealand adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, **32**: 570, 1979.
21. Klevay, L. M. Hair as a biopsy material. I. Assessment of zinc nutriture. *Am. J. Clin. Nutr.*, **23**: 284, 1970.
22. Oberleas, D. & A. S. Prasad. Growth as affected by zinc and protein nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, **22**: 1304-1314, 1969.
23. Kennedy, A. C., R. G. Bessent, P. Davis & P. M. G. Reynolds. The estimation of whole-body zinc and Zn turnover in rheumatoid and osteoarthritis using ⁶⁵Zn tracer. *Brit. J. Nutr.*, **40**: 115-125, 1978.
24. Chesters, J. K. & M. Will. The assessment of zinc status of an animal from the uptake of ⁶⁵Zn by the cells of whole blood in vitro. *Brit. J. Nutr.*, **38**: 297, 1978.
25. Mertz, W. Biological role of chromium. *Fed. Proc.*, **26**: 186, 1967.
26. Mertz, W. Effects and metabolism of glucose tolerance factor. *Nutr. Revs.*, **33**: 129-135, 1975.
27. Masironi, R., W. Wolf & W. Mertz. Chromium in refined and unrefined sugars; possible nutritional implications in the etiology of cardiovascular diseases. *Bull. WHO*, **49**: 322, 1973.
28. Liu, V. J. K. & S. Morris. Relative chromium response as an indicator

- of chromium status. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 972-976, 1978.
29. Mitman, F. W., W. R. Wolf, J. L. Kelsay & E. S. Prather. Urinary chromium levels of nine young women eating freely chosen diets. *J. Nutr.*, **105**: 64-68, 1975.
 30. Gurson, C. T. & G. Saner. The effect of glucose loading on urinary excretion of chromium in normal adults, in individuals from diabetic families and in diabetics. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 1158-1161, 1978.
 31. Mc. Donnell, K. P., W. L. Broghamer, A. J. B. Cotcky & O. J. Hurt. Selenium levels in human blood and tissues in health and in disease. *J. Nutr.*, **105**: 1026-1031, 1975.
 32. Mc. Kenzie, R. L., H. M. Rea, C. D. Thompson & M. F. Robinson. Selenium concentration and glutathione peroxidase activity in blood of New Zealand infants and children. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 1413-1418, 1978.
 33. Stewart, D. H., N. M. Griffiths, C. D. Thompson & M. E. Robinson. Quantitative selenium metabolism in normal New Zealand women. *Brit. J. Nutr.*, **40**: 45-54, 1978.
 34. Reddy, K. & Al. L. Tappel. Effects of dietary selenium and autooxidized lipids on the glutathione peroxidase system of gastrointestinal tract and other tissues in the rat. *J. Nutr.*, **104**: 1069-1078, 1974.