

## LACTANCIA: SITUACIÓN DE RIESGO PARA LA INSTAURACIÓN DE UN DÉFICIT DE ZINC EN EL NEONATO. A PROPÓSITO DE UN CASO

*Dra. Elisa Herrero Huerta. Sección de Elementos Traza. Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

*Dra. María José Ariza Astolfi. Sección de Elementos Traza. Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

**Palabras clave:** Acrodermatitis, zinc sérico, lactancia, hipocinquemia infantil

### EXPOSICIÓN DEL CASO

Niña de 4 meses, que ingresó en el Hospital Infantil de la Paz tras problemas dermatológicos, con un diagnóstico inicial de impétigo, tratado con oxacilina 50 mg/Kg/día durante 7 días, sin mejoría. Procedente de un embarazo gemelar, prematura de 31 semanas con un peso al nacer de 1500 gramos. Presentaba distress respiratorio y hemangioma glabelar. La alimentación era exclusivamente lactancia materna. Se le suministraron suplementos de hierro. Se observaron lesiones cutáneas en cara y cuello de 2 semanas de evolución, tratadas con crema de mupirocina y cloxacilina. Se produjo extensión de las lesiones a pesar del tratamiento. Sufría diarrea y pérdida de peso. Ingresó en pediatría y se le realizó una interconsulta a dermatología con el siguiente diagnóstico: Lesiones eczematoideas, placas escamosas con costra y úlceras, predominando en la zona periorificial oral, genital y extremidades. Dermatitis carencial.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante el cuadro clínico descrito habría que valorar:

- Acrodermatitis enteropática (AE).
  - Aminoacidemias u otras metabolopatías.
  - Déficit adquirido de zinc (Zn).
-

Se efectuaron las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica: Hemograma y Bioquímica general con resultados dentro del rango de referencia.
- Estudio inmunológico: IgA < 5,84 mg/dL y determinación de Zn sérico: 13 µg/dL (V.R. 56-110 µg/dL).
- Biopsia: normal.

Ante los resultados de una concentración sérica de Zn disminuida se sospecha que ésta podría ser debida a un aporte disminuido de Zn en la leche materna y/o a inmadurez de la absorción intestinal por prematuridad en la paciente.

Ante la sospecha clínica en la lactante de una hipocinquemia se deberían realizar una serie de pruebas analíticas para confirmar este posible diagnóstico. La primera prueba a realizar sería determinar la fosfatasa alcalina (FA) en suero. A continuación, se deberían determinar los niveles de Zn sérico en la lactante y en la madre. También, si es posible, sería adecuado obtener los valores de Zn en la leche materna. Por último realizar el estudio genético secuenciando los genes SCL39A4 (implicado en la acrodermatitis hereditaria) y SCL30A2 (implicado en la deficiencia lactogénica de Zn precoz) en búsqueda de mutaciones.

En el caso de no disponer de ninguna prueba en el laboratorio a realizar ante un cuadro clínico de dermatitis periorificial, se podría utilizar como herramienta diagnóstica la respuesta clínica a la administración de Zn oral durante cinco días.

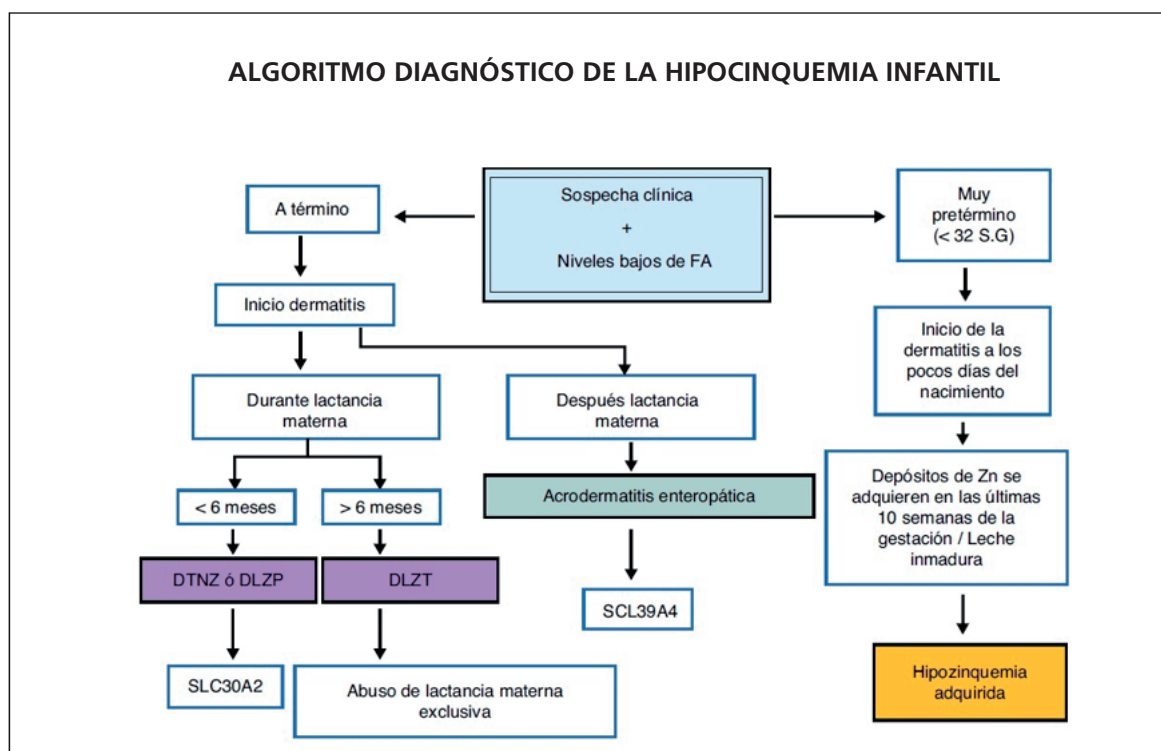
El diagnóstico diferencial en la hipocinquemia en la edad pediátrica se establece con aquellas entidades dermatológicas que presentan similitudes en la naturaleza de las lesiones y/o localización de las mismas, como serían afecciones eritematodescamativas como la dermatitis seborreica y la psoriasis, procesos infecciosos como la candidiasis mucocutánea y procesos neoplásicos como la histiocitosis de células de Langerhans (Figura 1). Por último habría que destacar otros déficits nutricionales y alteraciones del metabolismo que producen una clínica de AE like, como son la deficiencia de biotina, el kwashiorkor, la deficiencia de ácidos grasos esenciales y las acidurias orgánicas, en las cuales también puede existir una hipocinquemia, pero sin embargo las lesiones cutáneas no mejoran con la suplementación oral de Zn.

No olvidar realizar la determinación de Zn en pacientes prematuros alimentados con leche materna con clínica sugestiva de AE-Like.

## GENERALIDADES DEL Zn

El Zn está ampliamente distribuido por todo el organismo y, después del hierro (Fe), es el más importante de los elementos traza. Un adulto contiene entre 2 y 3 gramos de Zn, la mayor parte del cual se concentra en el músculo, hueso, hígado, páncreas y riñones. También contienen cantidades discretas de Zn algunas partes del ojo, próstata, piel y las uñas.

El Zn es un catión intracelular presente en al menos 200 enzimas que lo necesitan para su correcto funcionamiento. En el citosol, el Zn se encuentra unido a las metaloproteínas siendo mínima la fracción que se encuentra en estado iónico.



**Figura 1:** Algoritmo diagnóstico de la hipocinquemia infantil. DLZP: deficiencia lactogénica de Zn precoz; DLZT: deficiencia lactogénica de Zn tardía; DTNZ: deficiencia transitoria neonatal de Zn; FA: fosfatasa alcalina; S.G.: semanas de gestación.

La esencialidad del Zn para el crecimiento de *Aspergillus niger* fue documentada en 1869, para el crecimiento de las plantas en 1926 y en ratas en 1933. La primera evidencia inequívoca de deficiencia primaria de Zn en humanos fue descrita por Prasad y colaboradores en adolescentes egipcios. Coincidiendo con estos estudios Hasted y colaboradores en 1967, observaron alteraciones del crecimiento en jóvenes iraníes de distinto sexo. Ambos grupos de científicos, realizaron ensayos terapéuticos controlados, administrando Zn en las escuelas observando mejoría tanto en el crecimiento como en la maduración sexual, lo que evidenció la esencialidad del elemento. Desde entonces se comenzó a considerar que la deficiencia de Zn en humanos podía tener efectos significativamente adversos para la salud. En 1974, El National Research Council of the National Academy of Sciences (USA) declaró este elemento como esencial para los humanos y estableció su dosis diaria recomendada. La Organización Mundial de la salud (OMS) estima que cerca de 2 billones de personas en países en desarrollo pueden tener deficiencias micronutricionales. Se deben vigilar aquellos estados fisiológicos en los que exista una demanda anabólica elevada tal como la lactancia, el crecimiento, y el embarazo. Durante éste, el metabolismo del Zn puede verse

comprometido si, administrándose dosis farmacológicas de folatos y hierro, concurre algún tipo de patología.

La deficiencia de Zn no es un problema limitado a la desnutrición/malnutrición de los niños del tercer mundo, sino que también ha sido identificada en escuelas de los EEUU o Inglaterra. En España se han establecido las dosis de Zn en 15 mg/día en adultos y entre 3 y 10 mg/día en niños, aumentando los requerimientos en gestación y lactancia.

Entre las funciones más relevantes de Zn en el organismo se encuentran:

a. Catalíticas, estructurales y regulatorias en más de 300 metaloenzimas y a través de estas enzimas el Zn interviene en numerosos procesos celulares: síntesis de RNA y DNA, inmunidad celular, cicatrización de heridas, agudeza del gusto y el olfato, y función sexual. Actualmente se conocen más de 70 enzimas dependientes de Zn. Como ejemplos representativos se pueden citar a las carboxipeptidasas A (EC 3.4.17.1) y carboxipeptidasas B (EC 3.4.17.2), la fosfatasa alcalina (EC 3.1.3.1.), la DNA polimerasa di-da por DNA (EC 2.7.7.7), lactatodeshidrogenas (EC 1.1.1.27), alcoholdehidrogenasa (NADP) (EC 1.1.1.2).

b. Interviene en la regulación de los polirribosomas.

c. Actúa como estabilizador de membranas celulares.

d. Desempeña múltiples funciones iónicas.

f. Ejerce un papel esencial en la transcripción génica, los factores de transcripción poseen una estructura denominada "dedo de Zn". Desde 1985 se investiga intensamente sobre las proteínas transportadoras de DNA que se caracterizan por presentar zonas que unen Zn.

El Zn presenta una gran "reactividad química", de forma que se encuentra estrictamente controlado por proteínas y transportadores específicos que garantizan la compartimentación entre tejidos.

## **METABOLISMO del Zn**

La absorción y excreción del Zn están controladas por mecanismos homeostáticos no muy bien conocidos. Sin embargo, se sabe que cuando la ingesta de Zn es pequeña, la absorción intestinal aumenta notablemente mientras que se reducen las pérdidas de este elemento por la orina y el tracto intestinal.

Absorción: La absorción del Zn es similar a la del calcio y tiene lugar en el duodeno distal y yeyuno proximal, mediante dos mecanismos: un mecanismo saturable, mediado por transportadores, que funciona más eficientemente cuando las concentraciones de Zn en la luz intestinal son bajas, y un mecanismo de difusión pasiva que depende de las concentraciones del metal.

Transportadores de Zn: en el hombre, se conocen al menos 14 transportadores de Zn que regulan la entrada y salida de este elemento en las células, agrupados en dos familias: ZnT y Zip. Estas proteínas parecen tener funciones opuestas: los transportadores ZnT reducen el Zn intracelular favoreciendo su salida de la célula o almacenándolo en vesículas intracelulares, mientras que la proteína Zip aumenta las concentraciones intracelulares promoviendo la entrada del Zn extracelular o su liberación desde las vesículas almacén. Una vez en el interior de la célula, el Zn se une a las metaloproteínas y otras proteínas del citoplasma celular. Mediante movimientos transcelulares, las metaloproteínas transportan el Zn hasta el extremo basolateral de los enterocitos para su paso a la sangre. La absorción de Zn parece estar regulada por la síntesis de una proteína intestinal denominada metalotioneína (proteína de bajo peso molecular rica en cisteína) que tiene capacidad de ligar diferentes metales divalentes como el Zn, cobre (Cu) y cadmio (Cd). Esta proteína actúa como ligando que amortigua la absorción de Zn. La absorción digestiva del Zn también depende de varios factores, en particular de su concentración en la dieta y de sustancias que inhiban o favorezcan dicha absorción.

Distribución: El 95 % del Zn se encuentra en el compartimento celular. Cerca de un 60 % se encuentra en el sistema muscular y el 30 % en el sistema óseo. La cantidad de Zn que pasa a la sangre, su órgano distribuidor a los tejidos, depende no solo de sus concentraciones intracelulares sino también de la albúmina disponible. La albúmina (Alb) es la principal proteína transportadora del Zn, aunque también lo son en menor medida la transferrina y alfa 2-macroglobulina. Una parte importante del Zn de la sangre se localiza en los eritrocitos.

Eliminación: se excreta por las heces a través de las secreciones pancreáticas e intestinales y en menos de un 2 %, por la orina, viéndose aumentadas las pérdidas renales en pacientes con nefrosis, alcoholismo, cirrosis hepática y con estados de estrés metabólico.

## **PATOLOGÍA ASOCIADA A LA DEFICIENCIA DE Zn**

La manifestación clínica más importante es el retraso en el crecimiento. También se observa inmunidad celular deprimida, cicatrización tisular enlentecida, dermatitis y diferentes alteraciones neurofisiológicas. La sintomatología del déficit de Zn varía ampliamente con la edad del paciente y el tiempo que lleve instaurada la depleción del metal.

Además de las causas nutricionales, la deficiencia puede estar condicionada por la existencia de enfermedades hepáticas, alcoholismo crónico, síndrome de malabsorción, enfermedad renal crónica, y otras patologías crónicas. Es también una complicación frecuente en la nutrición parenteral prolongada. También aquellos procesos que cursan con intensa destrucción celular e incremento del catabolismo tales como cirugía, traumatismos, quemaduras, neoplasias, infecciones agudas y el infarto agudo de miocardio.

En lactantes, la deficiencia severa se observa en la AE. Es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva que cursa con retraso en el crecimiento, diarrea, lesiones

dérmicas excematoideas, gran susceptibilidad a las infecciones y depresión mental. Es la patología "patrón" del déficit de Zn. Moynahan y Barnes describen la supresión de todos los síntomas con la terapia oral de sales de Zn. En el caso que nos ocupa, los grupos de riesgo para la instauración de una deficiencia de Zn, serían aquellas situaciones que cursan con una demanda anabólica aumentada como son embarazo, lactancia y crecimiento. Entre los factores etiopatogénicos de la deficiencia de Zn, destacan los siguientes: contenido de Zn en la dieta, biodisponibilidad del elemento en la misma, capacidad homeostática del individuo para retener el metal. No obstante no se conoce la prevalencia, ni los factores que causan la deficiencia de Zn de una forma precisa.

## HIPOCINQUEMIA INFANTIL

La hipocinquemia infantil se clasifica en tres tipos:

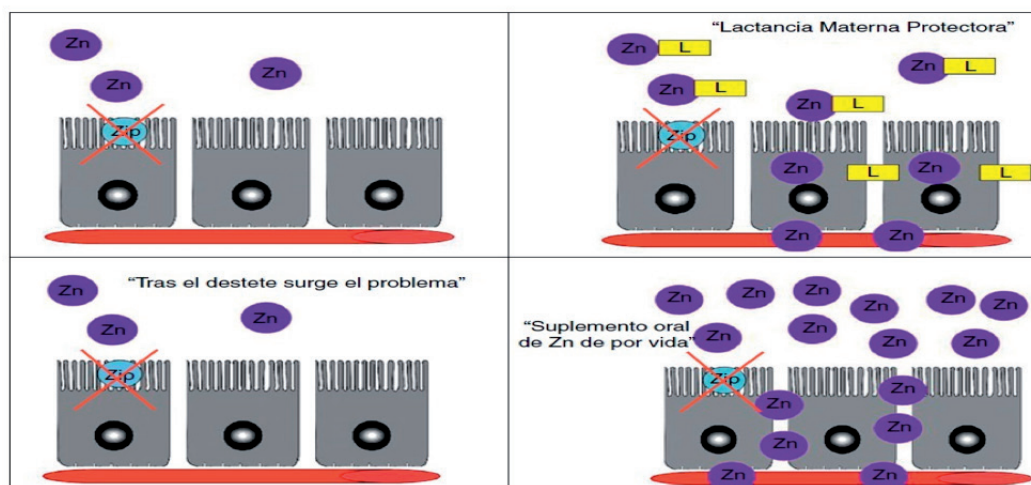
**a. Tipo I o acrodermatitis hereditaria:** Fue descrita en 1942 por Danbolt y Closs, pero hasta 30 años después Moynahan relacionó la dermatitis erosiva periorificial con un estado carente de Zn en la sangre debido a un defecto en la absorción intestinal de este oligoelemento. Esta alteración está ocasionada por mutación en el gen SLC39A4 (8q24.3) que codifica el transportador de Zn (Zip 4), que se expresa abundantemente en la superficie de los enterocitos del duodeno y del yeyuno proximal. Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. Durante la lactancia, debido a que la leche materna contiene una proteína ligando del Zn, se facilita el paso transcelular de este oligoelemento por los enterocitos hasta la sangre, supliéndose el déficit del transportador Zip 4 (Figura 2), apareciendo la clínica después del destete. Estos pacientes requieren suplementación oral de Zn de por vida. De esta forma se alcanzan elevados niveles de Zn en la luz intestinal, que permiten una absorción por vía paracelular y el paso al torrente sanguíneo debido al gradiente de concentración existente.

**b. Tipo II o deficiencia lactogénica de Zn:** Se distingue una forma precoz y otra tardía.

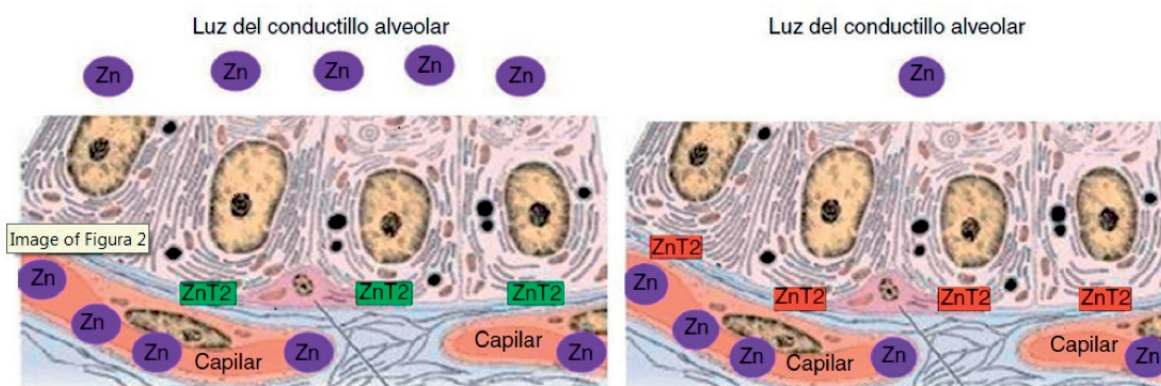
- La deficiencia lactogénica de Zn precoz (DLZP) está ocasionada por la hipofunción de la proteína ZnT-2, localizada en las células del epitelio cúbico simple de los acinos mamarios. Es de herencia autosómica dominante. Esta proteína es la encargada de la transferencia de Zn desde el plexo capilar que rodea los acinos mamarios hasta la luz de los conductillos, codificada a partir del gen SLC30A2 (1p35.3) (Figura 3). Por otro lado un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25 en las madres lactantes se correlaciona significativamente de forma negativa con bajos niveles de Zn en la leche. En la DLZP la clínica comienza durante la lactancia materna, requiriendo suplementación oral de Zn durante esta, solucionándose el problema con el destete y la introducción de la alimentación complementaria.
- La deficiencia lactogénica de Zn tardía (DLZT) se da cuando se retrasa la introducción de la alimentación complementaria (situaciones de pobreza extrema), prolon-

gando la lactancia materna de forma excesiva mas allá de los seis meses. A partir de los seis meses de vida los requerimientos de Zn son superiores a los que aporta la leche materna, de ahí que las lesiones aparezcan mas tarde.

**c. Tipo III o hipocinquemia adquirida:** Se puede deber a multitud de causas, como las descritas en neonatos alimentados con nutrición parenteral total no enriquecida en Zn. También sucede en recién nacidos "muy pretérminos" cuya edad gestacional (eg) es inferior a 32 semanas, y especialmente en los "pretérminos extremos" nacidos antes de la semana 28 de la gestación, ya que los depósitos de Zn se adquieren en las últimas 10 semanas, haciendo también referencia a que estos lactantes pueden desarrollar hipocinquemia por ser alimentados por leche materna "inmadura" la cual, dado el nacimiento precoz contiene bajas concentraciones de Zn. En este caso la clínica comienza en los primeros días o semanas de vida. Otras causas de hipocinquemia adquirida serian aquellas que producen cuadros de malabsorción como fibrosis quística, síndrome nefrótico, etc.



**Figura 2:** Fisiopatología de la AE. Inicio de la clínica después del destete, ya que la leche materna suple la alteración del transportador Zip 4 debido a que contiene una proteína ligando (L) que se une al Zn, permitiendo la absorción.



**Figura 3:** Fisiopatología de la deficiencia lactogénica de Zn precoz. A pesar de que los niveles de Zn en sangre materna (plexo capilar) son normales, debido a la hipofunción del transportador ZnT-2 se transfiere a la luz de los conductillos una mínima cantidad de Zn.

**Clínica:** Los tres tipos de hipocinquemia presentan una clínica similar. Clásicamente se ha descrito la triada clínica de dermatitis periorficial y acral, alopecia y diarrea. La alopecia y diarrea aparecen únicamente cuando la enfermedad está muy avanzada, completándose la triada solamente en el 20 % de los casos. Se ha propuesto la apoptosis como la base patológica de los cambios cutáneos de la hipocinquemia. La apoptosis de los queratinocitos es muy elevada si existen niveles de Zn en sangre muy bajos. Sin embargo, si la concentración de Zn es ligeramente baja el número de queratinocitos en apoptosis será reducido, dependiendo de la actividad apoptótica las lesiones serán erosivas o psoriasiformes. A veces estas formas son infra diagnosticadas erróneamente como psoriasis. Además los pacientes pueden presentar alopecia difusa, alteraciones ungueales, lesiones en la cavidad oral y oftálmicas y si se retrasa mucho el diagnóstico pueden aparecer alteraciones de la inmunidad, retraso en la cicatrización de heridas, hipogonadismo, anemia, diarrea, irritabilidad, alteraciones cognitivas y retraso de crecimiento, contribuyendo a un aumento de morbi-mortalidad.

## **EL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE Zn**

El diagnóstico de la deficiencia marginal de Zn es complejo al no existir un biomarcador específico. Se han identificado unos 32 biomarcadores potenciales para valorar el estatus de Zn. Entre todos ellos, el Zn sérico o plasmático es el espécimen más utilizado aunque no siempre sea un reflejo real del estado nutricional. Es la muestra de obtención más fácil y asequible. Puesto que la sangre está en contacto permanente con los tejidos, podríamos asumir que el Zn circulante refleja los depósitos tisulares. De hecho en los sujetos sanos sometidos a dieta deficiente, se observa un descenso de los niveles plasmáticos del mismo. Sin embargo existen factores que disminuyen el valor clínico de este parámetro, como es la concentración de Alb por constituir el transportador plasmático mayoritario del Zn. Hay que tener en cuenta que es sensible a fenómenos de redistribución característicos de todas aquellas situaciones asociadas a reacciones de fase aguda (estrés, infecciones y procesos inflamatorios). El valor informativo de esta magnitud, aumenta cuando esta determinación se hace de forma seriada. Parece ser que la concentración de Zn plasmático no se altera mientras que la homeostasis pueda restablecerse. Cuando el descenso en el aporte dietético sobrepasa la capacidad homeostática entonces se transfiere Zn de un pequeño pool, localizado entre hueso-hígado-plasma, que funciona rápidamente.

La espectrometría de absorción atómica de llama (AAS) es la técnica más utilizada en el laboratorio clínico para la determinación de Zn sérico o plasmático. Cumple criterios de practicabilidad como son una determinación simple y rápida y criterios puramente analíticos, ya que presenta una elevada sensibilidad y especificidad analítica. La muestra, diluida, es aspirada y conducida a la llama mediante un nebulizador. En ésta, los átomos de Zn en su estado fundamental absorben la luz emitida por una lámpara de cátodo hueco (LCH)



del mismo metal. Valores de referencia en plasma son de 70-120  $\mu\text{g/dL}$ , ante una depleción moderada de Zn se encuentran valores comprendidos en el intervalo 40-60  $\mu\text{g/dL}$ , y en situaciones de depleción grave las concentraciones son  $< 20 \mu\text{g/dL}$ .

La excreción de Zn en orina de 24 horas no aporta ninguna información, excepto en aquellas situaciones en las que la fracción ultrafiltrable aumenta de forma significativa, como son estados que cursan con intensa destrucción celular, cuadros de intoxicación, o tras el tratamiento con compuestos quelantes. Los rangos de referencia de Zn en orina de 24 horas son de 0,15-1,00 mg/día.

Condiciones preanalíticas: La hemólisis debe evitarse porque los eritrocitos presentan un contenido de Zn 10 veces superior que el suero. Se aconseja una recogida de la muestra a primera hora de la mañana puesto que el Zn presenta ritmo circadiano.

Se pueden establecer índices funcionales del estado del Zn determinando metaloenzimas como la FA.

Actualmente, el mejor medio para valorar una carencia de Zn es la interpretación de las concentraciones plasmáticas en el contexto del estado metabólico del individuo y seguimiento de las respuesta clínicas y/o funcionales y bioquímicas a una suplementación de dicho elemento.

## **TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE Zn**

Fundamentalmente consiste en el aporte extra de Zn. En la AE la suplementación de Zn se hará de por vida, mientras que en la DLZP la suplementación de Zn se realizará durante la lactancia materna. En la hipocinquemia adquirida, la duración de la suplementación dependerá de la evolución de la causa subyacente. Los niveles plasmáticos de Zn se deben medir cada 3 a 6 meses y ajustar la dosis de Zn en consecuencia. En cuanto a los efectos secundarios suelen tener una incidencia baja, siendo sobre todo gastrointestinales.

Es importante conocer que el tratamiento prolongado sobre todo en la AE, disminuye la absorción intestinal de Cu, de manera que resulta aconsejable monitorizar periódicamente los niveles de Cu sérico mediante AAS.

## **RESOLUCIÓN DEL CASO**

Ante las pruebas realizadas en la paciente y los resultados obtenidos el diagnóstico fue de déficit sintomático de Zn en una niña prematura alimentada con lactancia materna exclusiva. Aludiendo a la clasificación de las hipocinquemias infantiles, conseguida por la Dra. Loba Navarro y colaboradores, se podía concluir que la deficiencia de Zn en la paciente (concentración de Zn sérica: 13  $\mu\text{g/dL}$ ; V.R. 56-110  $\mu\text{g/dL}$ ) se debía a una deficiencia lactogénica y a otros factores asociados como la prematuridad.

Se instauró administración de suplementos de Zn vía oral: 1 mL cada 8 horas de sulfato de Zn al 2 %. Se planteó la duda de si mantener o no la lactancia materna. Para tomar esta decisión se determinó el Zn en la leche materna y se obtuvo una concentración de Zn en leche de 5,55 µg/dL por debajo de los niveles considerados normales (controles sanos, V.R. 14- 440 µg/dL).

Se observó resolución de las lesiones cutáneas en 1 semana, pero se mantuvo el tratamiento 30 semanas. Se detectó una recuperación de los niveles de Zn sérico en siguientes determinaciones en el laboratorio ([Zn] sérico: 131 µg/dL). Se realizó estudio materno a posteriori y se detectó una concentración de Zn sérico de 70 µg/dL (V.R. 70-120 µg/dL).

La paciente permanece sintomática hasta la actualidad.

## A RECORDAR

- El laboratorio clínico desempeña un rol importante en el diagnóstico de la acrodermatitis enteropática (AE).
- Ante una sospecha de deficiencia de Zn en una lactante, hipocinquemia, habría que determinar la concentración de la fosfatasa alcalina sérica, para confirmar que ésta está disminuida.
- Se debe realizar la determinación de Zn sérica en pacientes prematuros alimentados con leche materna con clínica sugestiva de AE-Like.
- La leche humana es el primer y único alimento del neonato durante su desarrollo hay que asumir la gran importancia que tiene que esta constituya un aporte nutricional óptimo para su crecimiento, desarrollo y maduración.
- En el caso de no disponer de ninguna prueba en el laboratorio clínico a realizar ante un cuadro clínico de dermatitis perioficial, se podría utilizar como herramienta diagnóstica la respuesta clínica a la administración de Zn oral durante cinco días.
- La triada clínica de la hipocinquemia es dermatitis perioficial y acral, alopecia y diarrea.
- La duración del tratamiento con suplementos orales de Zn será de por vida en el caso de la AE.
- La naturaleza de las lesiones cutáneas (psoriasiformes o erosivas) vendrá determinada por la concentración de Zn sérica (baja o muy baja).

## BIBLIOGRAFÍA

**Shils, N.** Nutrición en la enfermedad y la salud. 2 volúmenes. Editor: Interamericana, 2002.

**Lova Navarro M, Vera Casaño A, Benito López C, Fernández Ballesteros MD, Godoy Díaz DJ, Crespo Erchiga A, et al.** Transient Neonatal Zinc Deficiency Due to a New Autosomal Dominant Mutation in Gene SLC30A2 ZnT-2. *Pediatric dermatology*. Vol 31. 2014.

**Black MM, Sazawal S, Black RE, Khosla S, Kumar J, Menon V.** Cognitive and Motor Development Among Small-for-Gestational-Age Infants: Impact of Zinc Supplementation, Birth Weight, and Caregiving Practices. *Pediatrics*. 2004; 113(5): 1297-305.

**Stevenz J, Lubitz L.** Symptomatic zinc deficiency in breast-fed term and premature infants. *J Paediatr Child Health*. 1998; 34(1): 97-100.

**Fischer Walke C, Black RE.** Zinc and the Risk for Infectious Disease. *Annu Rev Nutr*. 2004; 24:255-75.

**Hambidge M.** Human zinc deficiency. *J Nutr*. 2000; 130(5S Suppl):1344S-9S.

**Prasad, AS** Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(4):357-63.

**Lova Navarro M, et al.** Algoritmo diagnóstico de la hipocinquemia infantil. *Piel (Barc)*.2013. [HTTP://dx.doi.org/10.1016/J.piel.2013.03.023](http://dx.doi.org/10.1016/J.piel.2013.03.023)

**Izquierdo S, Soria M, Guerra M, Escanero JF.** Contribución actual de los elementos traza y minerales en medicina. Su papel clínico. Editor: Prensas de la Universidad de Zaragoza. 1ª edición, 2013.

---

## EDUCACIÓN CONTINUADA EN ELEMENTOS TRAZA

Aranzazu Anadón Ruiz, Pilar Bermejo Barrera, M<sup>a</sup> Luisa Calvo Ruata, José Ángel Cocho de Juan, Jesús Fernando Escanero Marcén, M<sup>a</sup> Dolores Fernández González, M<sup>a</sup> Jesús Gaspar Blázquez, Montserrat González Esteche, Joaquín González Revaldería, Elisa Herrero Huerta, Silvia Izquierdo Álvarez (*Coordinadora*), José Luis López Colón, M<sup>a</sup> Teresa Llorente Ballesteros (*Presidenta*), Irene Palazón Bru (*Residente*), Concepción Pintos Virgós, Eloisa Urrechaga Igartua.

## ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà

ISSN 1887-6463 – Febrero 2016 (recibido para publicación Septiembre 2015)