

Factores condicionantes de hipocupremia en lactantes marásmicos*

Drs. Mauro Fisberg,^{1,2} Carlos Castillo Durán,² Juan Ignacio Egaña² y Ricardo Uauy.²

ABSTRACT

We studied plasma copper content in 68 marasmic infants in a nutritional recovery center upon admission. We found 25% infants hypocupremic (Cu < 90 µg/dl). Ceruloplasmin was a sensitive indicator of low copper levels with a correlation coefficient of 0.9. A significant influence of early weaning on low copper levels was found. The group breast fed for more than 1 month presented a mean ± S.D. Cu 121 ± 41 µg/dl. Those without breast feeding 97 ± 33 µg/dl (p = 0.05). Another factor conditioning low copper was previous hospitalization for acute diarrhea and dehydration. Infants with an antecedent of hospitalization presented mean Cu of 85 ± 41 µg/41 dl and those without it 119 ± µg/dl (p < 0.005). Low birth weight is also associated with hypocupremia.

El marasmo es el tipo de desnutrición más frecuente en niños chilenos, provocado por un déficit global de alimentos. Los signos de esta deficiencia se acompañan en algunas ocasiones de alteraciones clínicas y bioquímicas propias de carencias específicas de minerales y vitaminas.¹ Algunas de estas carencias se hacen más notorias durante el período de recuperación nutricional, debido a los mayores requerimientos impuestos por ésta.^{2,3} El cobre es uno de los elementos traza reconocidos como esenciales para la nutrición humana.⁴ Las manifestaciones más frecuentes del déficit de Cu son: anemia hipocroma tipo ferropriva resistente al tratamiento con hierro, neutropenia, leucopenia, alteraciones óseas semejantes al raquitismo o fracturas patológicas.⁵

En los últimos años hemos detectado algunos casos de hipocupremia en niños sometidos a los programas de recuperación nutricional en nuestro centro.⁶ El objetivo de esta investigación fue el estudiar la presencia de signos de déficit de Cu en

niños desnutridos al ingreso al centro de recuperación nutricional.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 68 lactantes desnutridos marásmicos que ingresaron en forma consecutiva al Centro de Recuperación Nutricional del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile, entre los meses de junio de 1980 a enero de 1981. Presentaban como requisito previo al ingreso una relación peso para edad inferior a dos desviaciones standard en relación a las tablas de referencia de la OMS 1979.⁷ Evidenciaban una relación peso para la talla entre 75 y 95% de la mediana de dichas tablas. Todos tenían desnutrición de tipo primaria. El 50% de los lactantes fueron referidos directamente por los policlínicos periféricos del Area Sur Oriente de Santiago y los restantes por el Hospital Sótero del Río. Estos últimos habían estado internados por un período promedio de 42 días por patologías agudas. Al ingreso al centro, se tomaron muestras de sangre evitando contaminación, para determinación de cobre plasmático, hemograma, proteinemia y en los primeros 27 niños se midió ceruloplasmina.

El grupo en estudio estaba formado por 39 hombres y 29 mujeres, con edad promedio de 9

¹Becado Universidad de las Naciones Unidas. Programa del Hambre en el Mundo.

²Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

Centro de Investigación Clínica.

*Financiado parcialmente por la Corporación de la Nutrición Infantil CONIN y la Universidad de las Naciones Unidas, Programa del Hambre en el Mundo.

meses y rango entre 2 y 22 meses. Los niños fueron medidos, pesados y se tomaron medidas de pliegues cutáneos para determinar su estado nutricional. Sus características están resumidas en la tabla 1.

Tabla 1

Características del grupo al ingreso al Centro de Recuperación Nutricional

N (masculino/femenino)	68	(39/29)
Edad (meses)	9	2-22*
Peso nacimiento (g)	2694	± 700**
Peso/edad (% standard OMS)	65.9	± 6.5**
Peso/talla (% standard OMS)	87.7	± 6.5**
Lactancia natural (duración promedio en meses)	1.5	

* rango

** $\bar{x} \pm D.S.$

El peso de nacimiento ($X \pm DS$) fue de 2.694 ± 700 g; 34% de los lactantes tenían peso de nacimiento bajo 2.500 g y habían 4 casos sin datos disponibles. El promedio de lactancia materna fue de 1 1/2 mes y sólo el 50% de estos niños fue alimentado en forma natural.

La relación peso para edad presentó un promedio de $66 \pm 6\%$ y la relación peso para talla $88 \pm 6\%$, que sumados a las características de los pliegues dividieron el grupo en un 31% con desnutrición moderada (P/E entre 70-80% del standard OMS) y un 69% de desnutridos graves (P/E menor que 70% standard OMS). El cobre plasmático fue medido en muestras obtenidas con jeringas desechables, con agujas de acero, para evitar contaminación con microelementos. Las muestras fueron colocadas en tubos libres de contaminantes, el cobre fue medido en el plasma por la técnica de Fernández, usando un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin Elmer 303.⁸ La ceruloplasmina fue medida según la técnica de Scheinberg.⁹

RESULTADOS

Todos los lactantes presentaban valores de proteinemia normales, lo esperado en el marasmo. Los valores promedios de hemoglobina fueron de 10.7 ± 1.8 g/dl; 56% de los niños presentaban hemoglobina menor que 11 g/dl. El recuento de

neutrófilos fue normal en 94% de los casos; 4 niños presentaron neutropenia absoluta (menos que 1.500 neutrófilos por mm^3).

El cobre plasmático presentó un valor promedio de 114 ± 42 $\mu g/dl$ para todo el grupo, encontrándose 17 casos (25%) con hipocupremia, valor inferior a 90 $\mu g/dl$.

Siete niños presentaron deficiencia severa definida por valores de cobre bajo 60 $\mu g/dl$ (tabla 2). La ceruloplasmina promedio fue de 39 ± 3.5 mg/dl, encontrándose 3 niños con valores bajo 20 mg/dl, siendo normal para este método 20 a 40 mg/dl (tabla 3).

Tabla 2

Niveles de cobre plasmático en 68 niños al ingreso al Centro de Recuperación Nutricional

Nivel promedio	114 ± 42 $\mu g/dl$ *
N.º de niños con Cu < 90 $\mu g/dl$	17/68 (25%)
N.º de niños con Cu < 60 $\mu g/dl$	7/68 (10%)

* $\bar{x} \pm D.S.$

Tabla 3

Relaciones entre ceruloplasmina y cobre plasmático

	Ceruloplasmina (mg/dl)
promedio grupo total	39.0 ± 3.5*
promedio en niños con Cu < 90 $\mu g/dl$	13.8 ± 11.4*

Correlación entre ceruloplasmina y cobre plasmático

Grupo	n	r	p <
Cu > 90 $\mu g/dl$	58	0.3	0.05
Cu < 90 $\mu g/dl$	10	0.9	0.01

* $\bar{x} \pm D.S.$

El cobre utilizado en el metabolismo humano proviene de la ingesta alimentaria y de las reservas corporales acumuladas en el periodo prenatal. Estas se almacenan principalmente en el hígado, durante las últimas semanas de gestación. Tomando en cuenta estos factores, presentamos en la tabla 4 las relaciones entre edad gestacional, peso de nacimiento, lactancia materna y niveles de cobre en los niños desnutridos menores de 1 año. El valor promedio de cobre para el grupo con lac-

Tabla 4

Factores que afectan el cobre plasmático en desnutridos marásmicos

	n	Cu plasmático μg/dl	p
Lactancia > 1 mes	18	121 ± 41*	
Sin lactancia	24	97 ± 33	< .05
Peso nacimiento > 2.500 g	32	113 ± 43	
Peso nacimiento < 2.500 g	17	98 ± 38	< 0.1
Sin hospitalización	34	119 ± 35	
Con hospitalización por diarrea	28	85 ± 41	< .005

* $\bar{x} \pm D.S.$

tancia materna mayor que 1 mes fue de 121 ± 41 μg/dl y 97 ± 33 para el grupo sin lactancia, valor significativamente menor ($p < .05$ t Student). Los lactantes con peso de nacimiento mayor que 2.500 g presentaban valores más altos de cobre.

Los valores promedio de Cu plasmático para los niños sin hospitalización previa al ingreso fueron significativamente más altos que los que presentaron aquellos con hospitalización previa por diarrea aguda. El efecto de la hospitalización fue sospechado al estudiar separadamente los 17 niños hipocuprémicos, en los que verificamos que 12 de ellos (71%) habían sido referidos desde el hospital regional con antecedente de ingreso por diarrea aguda.

La edad promedio de ingreso para los hipocuprémicos era 5,4 meses, significativamente más baja que para los con Cu normal. Los primeros tuvieron un promedio de duración de la lactancia natural de 15 días, o sea, tres veces más bajo que el promedio de los niños sin hipocupremia.

DISCUSION

A partir de los trabajos de Cordano, se ha destacado la existencia de manifestaciones clínicas secundarias al déficit nutricional de cobre en humanos.⁵ La carencia de Cu ha sido observada principalmente en lactantes desnutridos que se recuperan con alimentación basada exclusivamente en leche de vaca, por tiempo prolongado. Se ha explicado este fenómeno por los bajos aportes de cobre dados por la leche de vaca y los mayores requerimientos impuestos por la recuperación nutricional.^{2, 10, 11} En nuestro laboratorio comprobamos que las fórmulas lácteas usadas para recuperación nutricional contenían un promedio de

218 μg/dl de cobre, que se traduce en un aporte diario de aproximadamente 50 μg por kg de peso. Las recomendaciones dadas para el cobre son de 80 μg/kg/día.¹²

La neutropenia ha sido mencionada como el signo de déficit de Cu más precoz, constante y que representa mejor la respuesta al tratamiento.⁹ En nuestra muestra 4 niños presentaron neutropenia; sin embargo, apenas uno de ellos tenía hipocupremia asociada. Por el gran número de falsos positivos la neutropenia no sirve como método de "screening" de déficit de Cu. La anemia ferropriva resistente a la terapia con hierro, también descrita como manifestación de carencia de Cu, fue una alteración poco constante en nuestra casuística. De 38 lactantes con anemia al ingreso (Hb < 11 g/dl) solamente 7 eran ferroprivos según morfología e índices, y de éstos, 3 tenían hipocupremia. En otro trabajo de nuestro grupo con mayor número de pacientes hemos comprobado que la anemia por sí sola es un mal método de "screening" para la hipocupremia.¹⁴

La ceruloplasmina es un método bueno para detectar deficiencia de cobre, por acompañar la tendencia de la cupremia. En un estudio anterior comprobamos que existe una excelente correlación entre cobre y ceruloplasmina para valores bajos de cobre, pero no tan buena para valores normales.¹⁹ Por lo tanto, este es un buen examen para detectar déficit de cobre en clínica y en lugares donde no se disponga de la determinación de cobre en plasma.

Las cifras promedio de cobre obtenidas para nuestro grupo son normales; sin embargo, hemos encontrado una proporción importante de niños con hipocupremia al ingreso. Esta observación es semejante a lo reportado por Graham en Perú.⁴

Los 17 lactantes con hipocupremia ($\text{Cu} < 90 \mu\text{g/dl}$) presentaban como característica una edad al ingreso más baja que el promedio del grupo total, cinco y nueve meses, respectivamente. Esto podría hacer pensar que los niveles de cobre, normalmente, sean más bajos en los primeros meses de vida. Se sabe, sin embargo, que los recién nacidos presentan mayor cantidad de cobre por unidad de peso corporal y a los 2 meses de edad los valores de cobre son semejantes a los de los adultos.¹⁵

La duración de lactancia materna fue bastante más corta en los niños que presentaron hipocupremia y 65% de ellos no fueron amamantados. La leche materna es una buena fuente de cobre y presenta una absorción excelente. El niño amamantado tiene mejores reservas de cobre que los lactantes con alimentación artificial.¹⁶ Fue interesante comprobar que el promedio de cobre en el grupo menor de 1 año, que fue amamantado, fue significativamente mayor que el promedio para los niños sin lactancia. Esto sugiere que la alimentación natural ocasiona mejores reservas de cobre por un tiempo suficiente, hasta que se provea un buen aporte por otros alimentos. En los mayores de un año no hubo un efecto de la lactancia natural.

El peso de nacimiento también fue un factor importante en el análisis de los valores de cobre para los menores de 1 año. Los valores para los niños con peso de nacimiento superior a 2.500 g fueron mayores que los valores de los niños con peso menor que 2.500 g, aunque no hubo significancia estadística entre las diferencias. Esto es lo esperado, ya que el acumulo de cobre en el hígado fetal ocurre principalmente durante las últimas semanas de gestación.¹⁷ Lamentablemente no todos los niños que ingresan al Centro INTA tienen registro de edad gestacional, por lo cual, usamos el peso de nacimiento como índice aproximado de edad gestacional.

Varios autores han resaltado las relaciones entre hipocupremia, diarrea prolongada y síndrome de mala absorción.¹⁸ Los lactantes que ingresan a los centros de recuperación pueden ser referidos de los consultorios periféricos o directamente del hospital regional. Los niños provenientes del hospital, superada la fase aguda de la desnutrición, son enviados a nuestro centro cuando las infecciones o alteraciones de tránsito intestinal han cesado. No existía evidencia clínica de mala absorción o intolerancia secundaria a azúcares en

nuestros pacientes. Para evaluar el significado de un diagnóstico previo de diarrea en la etiopatogenia de hipocupremia, dividimos nuestro grupo según proveniencia. Comprobamos que los niños referidos de los consultorios presentaban un promedio de cobre muy superior a los niños que habían sido internados previamente en el hospital por cuadros de diarrea prolongada. Queda por definir la importancia de las pérdidas fecales de cobre en cuadros diarreicos agudos y el rol de la dieta usada en el hospital para rehabilitación de estos cuadros. Si la dieta hospitalaria es pobre en cobre, esto contribuirá aún más en determinar niveles plasmáticos bajos en los pacientes.

Podemos concluir de nuestros resultados que la hipocupremia es un hecho relativamente frecuente en lactantes marásmicos. Esta deficiencia está relacionada principalmente con la ausencia o corta duración de lactancia materna y con el antecedente de hospitalización previa por diarrea aguda. El bajo peso de nacimiento puede ser otro factor asociado. Dada la baja frecuencia de manifestaciones clínicas precozmente evidentes en los niños hipocuprémicos, se plantea la necesidad de medir los niveles de cobre o ceruloplasmina en lactantes desnutridos.

RESUMEN

Estudiamos la concentración de cobre plasmático en 68 lactantes marásmicos al ingreso a un centro de recuperación nutricional. Encontramos 25% de lactantes hipocuprémicos. La ceruloplasmina fue un indicador sensible de niveles bajos. Se encontró una influencia significativa del antecedente de duración de la lactancia materna corta en la disminución de los valores de cobre plasmático; $121 \pm 41 \mu\text{g/dl}$ para los lactantes con lactancia materna > 1 mes y 97 ± 33 para los sin lactancia. Otro factor condicionante de importancia para la aparición de hipocupremia fue la hospitalización previa por diarrea aguda. Los lactantes con este antecedente presentaron Cu promedio de $85 \pm 41 \mu\text{g/dl}$ y los sin hospitalización previa $119 \pm 35 \mu\text{g/dl}$ ($p < 0.005$). El bajo peso de nacimiento también aparece como factor condicionante para la hipocupremia.

AGRADECIMIENTOS

A Ruperto Bravo, Carmen Artaza y Genoveva Escobar por su colaboración técnica en la elaboración y ejecución de este trabajo.

REFERENCIAS

- ¹ *Maccioni A.* Tratamiento de la desnutrición. Rev. Chil. Ped. 45: 161, 1974.
- ² *Spady DN, Payne PR, Picou D, Waterlow JC.* Energy balance during recovery from malnutrition. Am. J. Clin. Nutr. 29: 1073, 1976.
- ³ *FAO/WHO.* Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO Ad Hoc Expert Committee: WHO Tech. Rep. Serv. 522. FAO Nutrition meetings Report Series 522. WHO. Geneva.
- ⁴ *Graham GG, Cordano A.* Copper depletion and deficiency in the malnourished infant. J Hopkins Med. J. 124: 139-150, 1969.
- ⁵ *Cordano A, Baerti JN, Graham GG.* Copper deficiency in infancy. Pediatrics 34: 324, 1964.
- ⁶ *Ríos E, Alvear J, y Llaguno S.* Deficiencias de cobre. Origen de anemia y neutropenia en humanos. Resúmenes XVIII Sociedad Latino Americana de Investigaciones Pediátricas, pág. 25. Gaurujá, Nov. 1980.
- ⁷ *World Health Organization.* Measurement of Nutritional Impact. WHO/FAO/79. Geneva, 1979.
- ⁸ *Fernández FJ, Kahn HL.* Clinical Methods for atomic absorption spectroscopy. Clin. Chem. Newsletter 3: 24, 1971.
- ⁹ *Scheinberg IH, Gitlin D.* Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). Science 116: 484, 1952.
- ¹⁰ *Pennington JT, Calloway DH.* Copper content of foods. J. Am. Diet. Assn. 63: 143, 1974.
- ¹¹ *Fisberg M, Castillo Durán C, Egaña JI, y Uauy R.* Nutrición de cobre en lactantes marásimicos. Rev. Chil. Nutr. 8: 9, 1980 (abst.).
- ¹² *National Research Council.* Recommended dietary allowances. NAS. 9th Ed-Washington, 1980.
- ¹³ *Cordano A, Placko RP, Graham GG.* Hypocupremia and neutropenia in copper deficiency. Blood 28: 280-283, 1966.
- ¹⁴ *Walter T, Castillo C, Schlesinger L, Arévalo M, Chadud P, Follert N, Fisberg M, y Egaña JI.* Incidencia del déficit de cobre durante la rehabilitación de lactantes marásimicos. Rev. Chil. Nutr. 8: 60, 1980. (abst.).
- ¹⁵ *Widdowson EM.* Chemical composition of newly born mammals. Nature (London) 166: 626-28, 1950.
- ¹⁶ *Veort E, Kuitunen P.* The concentrations of copper and zinc in human milk. Acta Ped. Scand. Vol. 68: 33, 1978.
- ¹⁷ *Shaw JCL.* Parenteral nutrition in the management of sick low birthweight infant. Ped. Clin. North Am. 20: 333, 1973.
- ¹⁸ *Cordano A, Graham GG.* Copper deficiency complicating severe chronic intestinal malabsorption. Pediatrics 38: 596, 1966.
- ¹⁹ *Castillo Durán C, Fisberg M, Egaña JI y Uauy R.* Efecto de la suplementación con cobre en la recuperación de desnutridos. Rev. Chil. Nutr. 8: 10, 1980 (abst.).