

Artículo de revisión

Micronutrientes en México. Estado actual. Parte 1: hierro y zinc

Dr. Jaime Ramírez Mayans,* Dra. Ana Carolina Ortiz López,* LN. Margarita García Campos,* Dr. Roberto Cervantes Bustamante,* Dr. Norberto Mata Rivera,* Dra. Flora Zárate Mondragón,* Dr. Thomas Mason Cordero*

Introducción

Los micronutrientes son un grupo de minerales y vitaminas que se encuentran en cantidades mínimas en la dieta¹⁰. Los macronutrientes (proteínas, lípidos e hidratos de carbono) son componentes de la estructura de los tejidos del cuerpo humano que actúan como fuentes de energía. Los micronutrientes no sirven como depósitos de energía ni contribuyen a la estructura corporal, ya que actúan en el metabolismo celular y en las funciones corporales para la protección del organismo contra el daño producido por los mecanismos de oxidación¹⁶. Su función esencial es asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo, primordialmente a nivel cerebral y en el desarrollo de las funciones cognitivas en el niño^{2,4}.

A excepción del yodo, que es un elemento constitutivo importante de las hormonas tiroideas, los micronutrientes actúan como componentes de las metaloenzimas y otras proteínas (por ejemplo hemoglobina) o como cofactores de enzimas². Compuestos tan diferentes como los ácidos nucleicos, las porfirinas, la tiroxina, la insulina y la vitamina B12 necesitan micronutrientes para mantener su integridad estructural o para ejercer su función en forma óptima, finalmente se sabe que las vitaminas y los elementos traza forman parte de los micronutrientes.

Concepto

Los elementos "traza" son minerales de la dieta que constituyen menos del 0.01% del peso corporal total^{2,6,9,10}. Su importancia radica en que actúan como coenzimas, como componentes integrales en muchos sistemas enzimáticos o

en ambas formas. En humanos la deficiencia de elementos "traza" causa un gran deterioro de la salud, especialmente en lo que concierne al crecimiento y desarrollo. Los efectos de la deficiencia de elementos "traza" son más graves en los períodos de crecimiento rápido por lo que son de especial interés en un Sistema Nacional de Salud y para el pediatra.

Los elementos "traza" de mayor trascendencia son: hierro (Fe), zinc (Zn), cobre (Cu), flúor (F), yodo (I), selenio (Se), manganeso (Mn) y cromo (Cr)^{2,3,10,15,16,25}.

Hierro

Es el elemento "traza" más estudiado, ya que es un componente esencial del grupo hem contenido en diversas proteínas necesarias para el metabolismo oxidativo, además de ser el componente de varias enzimas y cofactor para algunas otras¹¹.

Se encuentra en su forma funcional o hem y en su forma de depósito como ferritina y hemosiderina. El hem se encuentra en la hemoglobina, indispensable para el transporte de oxígeno a los tejidos y en la mioglobina para el uso de oxígeno durante la contracción muscular^{6,10,16}.

La cantidad de hierro almacenado al nacimiento es directamente proporcional al peso al nacer; en un recién nacido normal se estima que es de 75 mg/kg^{12,19}. Su almacenamiento ocurre durante el tercer trimestre del embarazo razón por la cual los niños prematuros y los recién nacidos con bajo peso tienen mayor riesgo de desarrollar una deficiencia de hierro, frecuentemente entre los dos y tres meses de edad, cuando sus limitadas reservas se agotan. En los niños a término y con adecuado peso al nacer, las reservas son suficientes para cubrir sus requerimientos durante los primeros seis meses de vida^{3,15,21}. Los requerimientos normales de hierro dependen de la edad y el estado fisiológico de la persona (Cuadro 1).

En la absorción del hierro es importante destacar que se obtiene de las fórmulas lácteas en un 4%, de la leche de

* Departamento de Gastroenterología y Nutrición. INP

Correspondencia: Dr. Jaime Ramírez Mayans. Departamento de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel: 56 06 00 02 ext. 188 e-mail: jramay1@yahoo.com
Recibido: mayo, 2002. Aceptado: julio, 2002

Cuadro 1. Requerimientos de hierro según edad

<i>Edad</i>	<i>Recommended Dietary Allowances Food and Nutrition Board U.S.</i>	<i>Edad</i>	<i>Recomendación Instituto Nacional de la Nutrición (INNSZ) México</i>
0-1 años	6-10 mg	0-11 meses	10 mg
1-10 años	10 mg	1-3 años	15 mg
Adolescentes		4-6 años	10 mg
Femenino	15 mg	7-8 años	
Masculino	12 mg	Mujeres	15 mg
Adultos > 19 a		Hombres	10 mg
Femenino	10-15 mg	Adultos	
Masculino	10 mg	Mujeres	15 mg
Embarazo	30 mg	Hombres	10 mg
Mujeres lactantes	15 mg	Embarazo	30 mg
		Mujeres lactantes	15 mg

Fomon Samuel. Nutrición del lactante. Barcelona: Mosby, 1995:117-56.

vaca en 10% y de la leche materna en 50% lo que está en función a la biodisponibilidad del Fe^{10,11,13,17}. A partir de los cuatro a seis meses de vida se debe iniciar la ablactación para mantener los niveles de hierro en cantidades normales y cubrir los requerimientos. Las principales fuentes de hierro en la dieta son carnes rojas, vísceras, huevo, frijol, amaranto, tortilla, algunos vegetales como acelga, brócoli, espinaca, quelite, huauzontles y elote; algunas frutas deshidratadas (pasas, higo, durazno); alimentos fortificados como cereales, harina y fórmulas lácteas. Las pérdidas fisiológicas de hierro se deben principalmente a la renovación celular del epitelio intestinal y en las adolescentes por las pérdidas menstruales. Entre las pérdidas anormales se encuentra la alergia a la proteína de la leche de vaca, las gastroenteritis infecciosas y la parasitosis intestinal entre otras¹⁰. La evaluación del hierro se realiza por medición del hierro sérico, la capacidad de saturación del hierro y la saturación de transferrina²⁰. El valor normal de hemoglobina para niños se ve en el cuadro 2.

Existe anemia por deficiencia de hierro cuando el nivel de hemoglobina es menor de 11 g/dL con un valor de saturación de transferrina sérica de menos de 16%. Con base en estos índices se definen tres estados: 1° Sin deficiencia, en el cual las pruebas son normales; 2° el estado latente que se caracteriza por depósitos bajos pero con eritropoyesis normal; 3° estado en el que hay depósitos bajos y falla en la eritropoyesis manifestado por anemia hipocrómica, microcítica²⁰.

Efectos de la deficiencia de hierro. La mayoría de los estudios sugiere que un aporte insuficiente de hierro, suficientemente bajo como para producir anemia en la lactancia,

es causa de alteraciones en las pruebas mentales cognitivas y del desarrollo psicomotor¹². Otros estudios sugieren que la deficiencia de hierro afecta en forma adversa la función inmune y por tanto la resistencia celular a las infecciones. Los leucocitos con carencia de hierro realizan una fagocitosis parcial, ya que su efecto bactericida está disminuido y aunque la función de los linfocitos parece normal, la respuesta proliferativa a los mitógenos también está disminuida^{6,8,10}.

Cuadro 2. Valores normales de hemoglobina y volumen corpuscular medio (VCM) para lactantes y niños

<i>Edad (años)</i>	<i>Hemoglobina (g/dL) mediana</i>	<i>VCM (fl) mediana</i>
0.5-2	12.5	77
2-5	12.5	79
5-9	13.0	81
9-12	13.5	83
12-14		
Femenino	13.5	85
Masculino	14.0	84
14-15		
Femenino	14.0	87
Masculino	15.0	86

Fomon Samuel. Nutrición del lactante. Barcelona: Mosby, 1995:117-56.

La deficiencia de hierro es la carencia nutricional más común a nivel mundial²⁵. La figura 1 muestra dicha prevalencia en forma comparativa a nivel internacional. Como se ve, la prevalencia de anemia en los países desarrollados es del 22%; en los países en vías de desarrollo de 42% y en nuestro país se informa del 37.2%. Esto significa que México se encuentra en una etapa de transición y evolución hacia un país desarrollado.

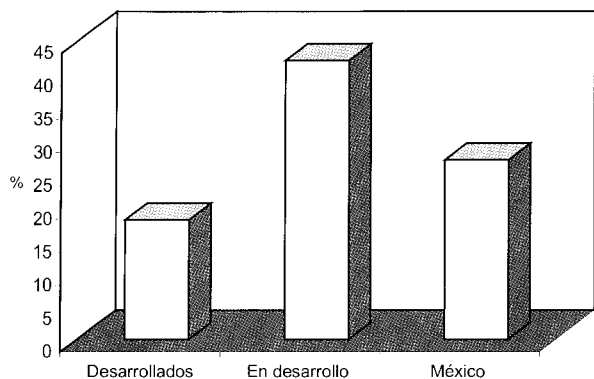


Figura 1. Prevalencia de anemia en el contexto internacional. ACC/SCN 2000 Fourth Report on the World Nutrition Situation.

Sin embargo, la Encuesta Nacional de Nutrición 1999⁸, señala que en México más del 85% de los niños menores de 11 años presenta algún grado de deficiencia de hierro. En la figura 2, se observa que la prevalencia global de anemia por deficiencia de hierro fue de 27% y la más alta prevalencia es en menores de cuatro años: hasta un 61% corresponde a la suma de niños de seis a 23 meses (figura 3). Esta deficiencia disminuye progresivamente con la edad hasta la cifra más baja en el grupo de nueve a diez años de edad. La prevalencia de deficiencia grave de hierro fue mayor en niños del área rural que en los del área urbana; más notable en los primeros cuatro años de vida (figura 4). Hay que señalar que la dieta en las áreas rurales es poco variada, deficiente en productos de origen animal y rica en leguminosas y cereales como arroz y maíz que contienen ácido fítico, el cual antagoniza y disminuye la absorción del hierro. La presencia del ácido fítico en la tortilla, alimento de consumo popu-

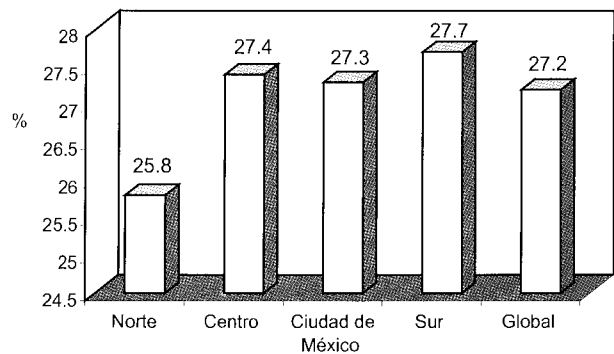


Figura 2. Prevalencia de anemia en niños menores de cinco años por región. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. SS. INEGI. INSP.

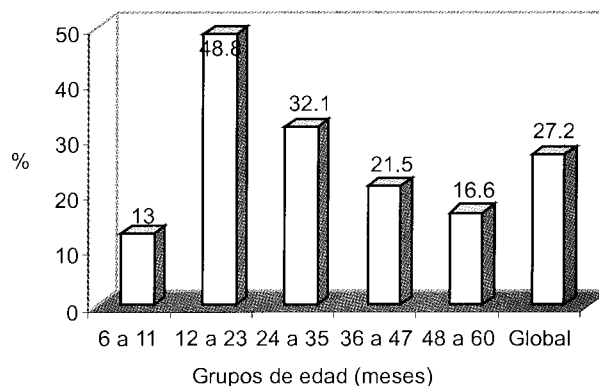


Figura 3. Prevalencia de anemia en niños menores de cinco años por grupos de edad. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. SS. INEGI. INSP.

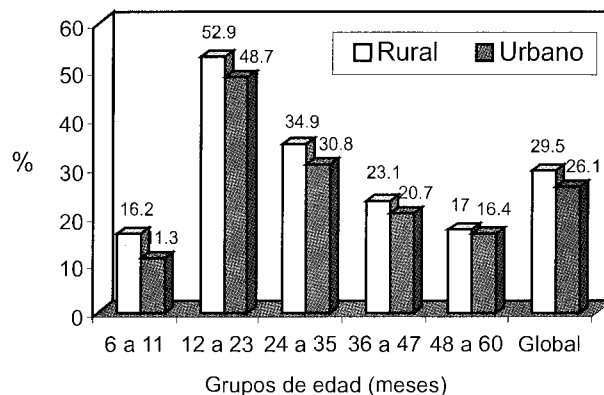


Figura 4. Prevalencia de anemia en niños menores de cinco años por grupos de edad y según el medio. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. SS. INEGI. INSP.

lar y tradicional en nuestro país, nos obliga a reflexionar acerca del papel de dicho alimento.

La prevalencia de anemia fue menor en la región norte del país, mientras que la más alta ocurrió en la región sur que se considera económicamente desfavorecida (figura 5), lo que pudiera condicionar una dieta deficiente; además, debido a la mayor frecuencia de parasitosis intestinales por hematófagos como uncinarias. La explicación probable es que en la Ciudad de México y en la región norte la población urbana es mayor y podría estar causando un sesgo en la captación de la información. Otra explicación probable es que el mayor ingreso per cápita significa un mejor poder adquisitivo que podría permitir una dieta más completa.

Conclusiones

La deficiencia de hierro en la población pediátrica es muy alta. Los menores de cuatro años son los que sufren la deficiencia de hierro en mayor proporción (61.8%). Las probables explicaciones de la deficiencia de hierro en niños son:

A. La alta frecuencia de anemia en mujeres embarazadas y los lactantes con depósitos deficientes de hierro ocasionan que los recién nacidos tengan un menor depósito de hierro.

B. La leche humana tiene cantidades insuficientes de hierro para satisfacer los requerimientos de los lactantes a partir del tercero y cuarto mes de vida.

C. La ablactación tardía.

D. La dieta deficiente en alimentos ricos en hierro biodisponible.

E. El consumo de alimentos que contienen elementos que interfieren con la absorción de hierro, como el ácido fítico.

F. La mayor frecuencia de parasitosis intestinal.

G. La alta frecuencia de gastroenteritis infecciosas: cinco episodios por año en menores de cinco años de edad.

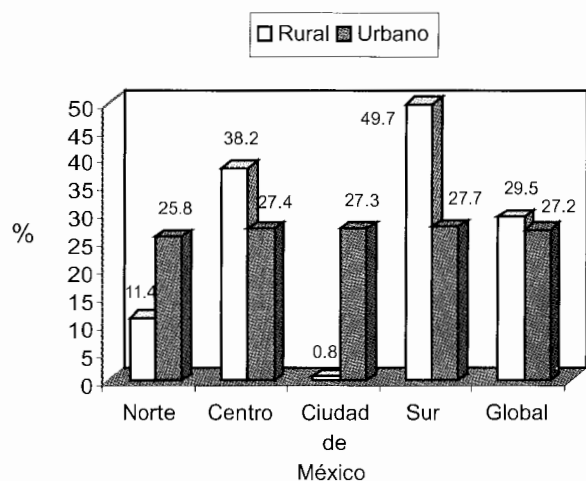


Figura 5. Prevalencia de anemia en niños menores de cinco años por región y según el medio. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. SS. INEGI. INSP.

La deficiencia de hierro en nuestro país, continúa siendo un serio problema de salud no resuelto, a pesar de las medidas implementadas para contrarrestarla como la fortificación de fórmulas lácteas, cereales y otros alimentos con este mineral. No obstante, estas medidas han sido insuficientes debido a que nuestra población tiene poco acceso a dichos alimentos. Esto hace necesario:

1° Realizar programas de suplemento de hierro en mujeres embarazadas y durante la lactancia así como en grupos de riesgo (menores de dos años, desnutridos); se deben establecer como una práctica obligada (Norma Oficial Mexicana). También deben incluirse las adolescentes a partir del inicio de la menstruación.

2° Orientar a la población en aspectos alimentarios para promover el consumo de alimentos ricos en hierro.

3° Promover patrones de ablactación oportunos; introducir alimentos diferentes a la leche cuando sea oportuno.

4° Agregar hierro a los alimentos de consumo habitual como harinas (tortilla, pan) y a los productos lácteos.

Sin embargo, el problema de la adición de hierro a estos alimentos está en función a su biodisponibilidad, que hasta la fecha es insuficiente. Por eso habrá que buscar el tipo de hierro que se debe adicionar para incrementarla y por otro lado promover el consumo de alimentos ricos en hierro.

Zinc

El zinc (Zn) fue reconocido como elemento en el año de 1509 y como un nutrimento esencial en 1869. Sin embargo, fue hasta 1934 cuando Todd y cols. demostraron su importancia como un elemento "traza" en modelos animales. En 1941 Follin y cols. describieron la patología debida a la deficiencia severa de Zn. Prasad y cols. en 1951 sugieren que la deficiencia de Zn es causa de detención del crecimiento e hipogonadismo en niños egipcios e iraníes ^{1,18}.

El zinc es un componente esencial de gran número de enzimas necesarias para el metabolismo de las proteínas y en la síntesis de ácidos nucleicos, como la anhidrasa carbónica, la carboxipeptidasa, la fosfatasa alcalina, la ADNasa y la ARNasa polimerasa así como las relacionadas con las funciones protectoras contra radicales libres ¹⁶. Por lo tanto la deficiencia de este micronutrimento se limita principalmente al área del crecimiento aunque su deficiencia también compromete el estado inmunológico del niño. Recientemente se ha observado que el Zn puede incrementar el apetito de pacientes en casos de patologías catabólicas que cursan con anorexia ¹⁴.

En la leche materna el zinc, al igual que el hierro, tiene una alta biodisponibilidad, debido a que se encuentra estrechamente unido a la albúmina, contrariamente a lo que sucede con la leche de vaca en la cual se encuentra unido a la caseína ¹⁶. En la dieta, la biodisponibilidad del zinc está disminuida en vegetales y cereales por la presencia de ácido fítico, celulosas y otras fibras dietarias que inhiben su ab-

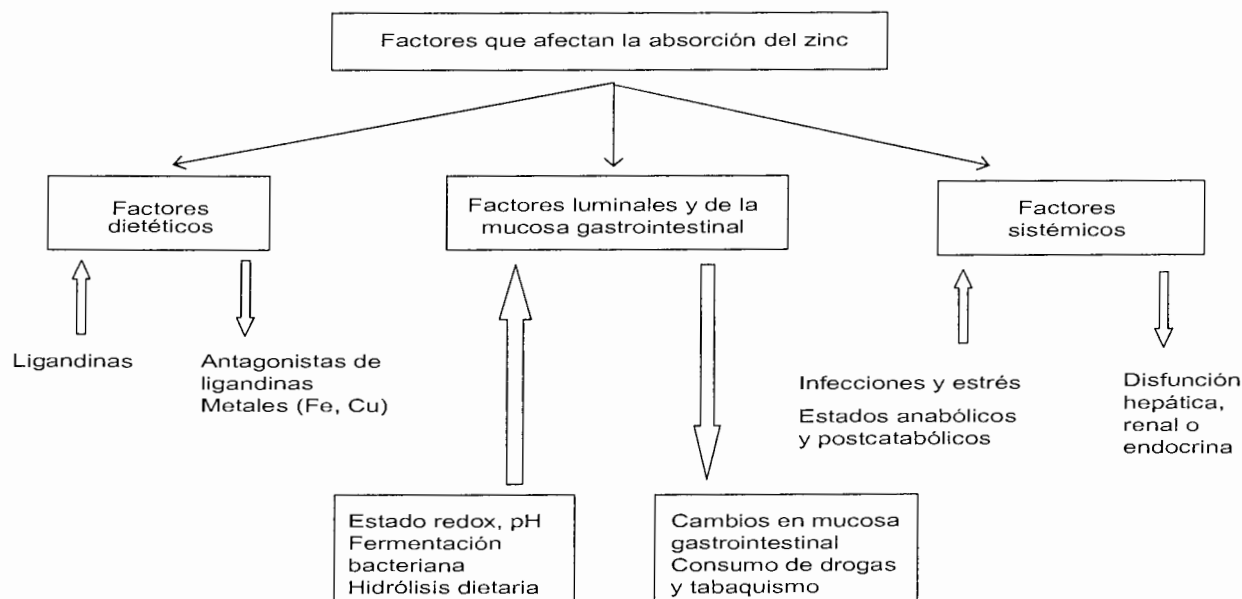


Figura 6. Factores que afectan la absorción del zinc. Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría.

sorción (figura 6). Un estudio en animales, mostró que los ratones alimentados con una dieta rica en caseína tuvieron una mejor utilización y aprovechamiento del Zn que los alimentados con proteína de soya ¹⁴.

Cuadro 3. Consecuencias patológicas de la deficiencia de zinc

Leve < 70 mcg/dL	Moderada < 50 mcg/dL	Severa < 30 mcg/dL
Disminución de la velocidad de crecimiento	Disminución de la velocidad de crecimiento	Detención del crecimiento
Anorexia	Piel áspera	Lesiones en la piel
	Retraso en maduración sexual	Diarrea
	Pica, disminución del sentido del gusto	Cambios de ánimo
	Hepatoesplenomegalia	Alopecia
		Fotofobia

La cantidad total de Zn almacenada en el cuerpo va de 1.4 a 2.4 g. El 99% de éste se halla a nivel intracelular y el 1% en el plasma. El 50 a 60% del intracelular se encuentra en los músculos, el 20 al 30% en los huesos, el 8% en piel y cabello y el 5% en el hígado. La excreción promedio de Zn es de 2.2 a 2.8 mg por día; de éstos, se encuentran alrededor de 2 a 3 mg, en heces; 0.5 g en orina; 1.15 mg por litro en sudor y en

caso de sudoración profusa aumenta hasta 4 mg por día en adultos. En el hombre por eyaculación se eliminan 0.5 mg ².

La deficiencia de zinc disminuye significativamente la actividad energética celular, lo cual es más notorio en las células de recambio rápido como el sistema inmune, las de la mucosa gastrointestinal y las de la piel. El cuadro 3 muestra los diferentes grados de deficiencia de zinc y sus consecuencias patológicas.

La deficiencia de Zn se puede explicar en base a : ¹⁸

1. Ingesta inadecuada: Consumo diario insuficiente, errores innatos del metabolismo, nutrición parenteral total.
2. Malabsorción: En infecciones, infestaciones intestinales o las dos, interferencia con drogas, acrodermatitis enteropática, cirugía gástrica, enfermedad inflamatoria del intestino, insuficiencia pancreática, enfermedad hepática o por obstrucción biliar.
3. Mayor utilización: En enfermedades neoplásicas, anemia en resolución, estados catabólicos.
4. Aumento en las pérdidas: Enteropatía perdedora de proteínas, insuficiencia renal, diálisis, dermatosis severas y procesos hemolíticos graves.

El suplemento del zinc acorta la duración de las enfermedades infecciosas y mejora la sobrevida de niños pequeños

para su edad gestacional; también acorta la duración de la diarrea persistente;^{3,5} mejora y tiene efecto benéfico en el desarrollo mental y motor de los niños sanos.⁴ Finalmente el Zn incrementa la respuesta inmune celular.⁷ Esto explica que su deficiencia cause eczema, diarrea, retardo del crecimiento y mayor susceptibilidad a infecciones.

Relación del zinc con enfermedades

Zinc y diarrea: En casos de diarrea el zinc mejora la inmunidad, aumentan el apetito y la ingesta dietaria diaria, lo que estimula la regeneración de la mucosa intestinal y su restauración funcional; reduce la secreción proveniente de la estimulación del sistema AMPc estimulando además la absorción de agua y electrolitos. También eleva el nivel de enzimas, como las diferentes disacaridasas del enterocito. En la deficiencia de zinc, la diarrea y la desnutrición entran en un círculo vicioso por los cambios funcionales y estructurales que ocurren en el intestino y que causan malabsorción de nutrimentos entre ellos el zinc, lo cual favorece una mayor desnutrición proteico energética.^{24,25}

Zinc y síndrome de Down: Shaway y cols. concluyen que el deterioro en la inmunidad celular en niños con síndrome de Down se relaciona directamente con una baja significativa de los niveles séricos de Zn (hipozincemia); que la normalización de los niveles plasmáticos de zinc mediante un suplemento puede restaurar algunas funciones inmunes, así como la función tiroidea, acelerar el crecimiento y reducir la frecuencia de infecciones en niños con este padecimiento.²³

Zinc y diabetes mellitus: El Zn se adhiere a la molécula de insulina formando complejos que aumentan su periodo efectivo, así como el depósito y liberación en las células β del páncreas. Facilita la interacción de la insulina y las células blancas, incrementando la captación de azúcar por los tejidos.²³

Zn y acrodermatitis enteropática: En este desorden autosómico recesivo la deficiencia de Zn produce malabsorción intestinal con dermatitis, aplanamiento de las vellosidades intestinales y ulceraciones de la mucosa así como hipoplasia del sistema linforreticular. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por retardo en el crecimiento, alopecia, dermatitis, diarrea, disfunción inmunológica, alteraciones psicológicas e hipogonadismo. El tratamiento es mediante el suministro del zinc a dosis de 35-100 mg/día.¹⁰

La valoración bioquímica del zinc se realiza determinando los valores séricos. En promedio se conservan valores muy similares a los observados en adultos. Hay deficiencia cuando se encuentran por debajo de 65 mcg/dL. Las infecciones,

el estrés y la rápida tasa de crecimiento puede disminuir estos valores. Otro método consiste en medir la concentración del zinc en el cabello, aunque no es un método 100 % confiable; en efecto, hay estudios que muestran concentración normal de zinc aun en casos de intensa malnutrición, posiblemente debido a un crecimiento extremadamente lento del cabello que permite que el zinc se acumule en él.^{1,18,21,22}

Los datos de la Encuesta Nacional de Nutrición⁸ en México, indican que había deficiencia de zinc en el 33.9% de los menores de dos años y que disminuye progresivamente hasta alcanzar una meseta de 21.4 a 24.4% entre los cinco y 11 años de edad. (Figura 7). Desconocemos si en nuestro país se han hecho estudios del contenido de Zn en la tierra en diferentes regiones; pero como se ve la deficiencia de Zn corre paralela a la deficiencia del Fe sobre todo de acuerdo a la edad de la población y a la región sur del país (figura 8).

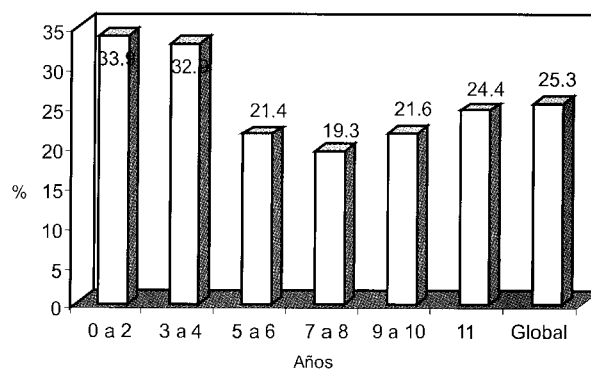


Figura 7. Prevalencia de deficiencia de zinc (concentración sérica < 65) por grupos de edad. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. SS. INEGI. INSP.

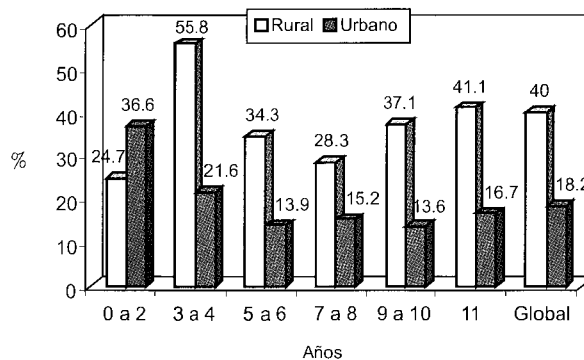


Figura 8. Prevalencia de deficiencia de zinc (concentración sérica < 65) por grupos de edad y según el medio. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. SS. INEGI. INSP.

Conclusiones

La alta prevalencia de deficiencia de zinc se confirma por diferentes estudios realizados en el país. No deben escatimarse esfuerzos para evitarla oportunamente en niños y mujeres embarazadas, ya que afecta el crecimiento corporal, la capacidad de respuesta inmunológica y el desempeño reproductivo, entre otros.

La deficiencia de zinc presenta un patrón muy similar a la deficiencia de hierro, en su prevalencia y distribución por regiones, por lo que un suplemento oportuno podría ser similar a la propuesta para el hierro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agget PJ. Zinc. *Anales Nestlé* 1994;52:94-196
2. Alcock NW. Trace elements. In: Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC SC (eds), *Clinical Chemistry, Theory, Analysis, and Correlation* (3rd ed), Mosby Year Book, Inc, St. Louis, 1996;pp746-58.
3. Bye A, Goodfellow A, Atherton DJ. Transient Zinc deficiency in full-term, breast-fed infants of normal birth weight. *Pediatric Dermatol* 1985;(2):308-11
4. Castillo-Duran C, Perales C, Hertrampf E, Main V, Rivera F, Icaza G. Effect of Zinc supplementation and development and growth of Chilean infants. *J Pediatr* 2001;138(2):229-35.
5. Castillo-Duran C, Rodríguez A, Venegas G, Alvarez P, Icaza G. Zinc supplementation and growth of infants born small for gestational age. *J Pediatr* 1995;127:206-11.
6. Chakravanty I. Micronutrient malnutrition-present status and future remedies. *J Indian Med Assoc* 2000;98(9):539-42.
7. El-Rashidy, Bahbah F, El-Gengy, El-Shakankiry M. Antioxidants status in β -thalassemia major. *Sc J AZ Med Fac* 1998;19(2 Suppl):959-69.
8. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Tomo I. Niños menores de cinco años. Cuernavaca, Morelos. INSP, 2000.
9. Falchuk KH. Disturbances in trace elements. In: Fauci As, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Long a DL (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed, McGraw-Hill 1998;pp489-92.
10. Fomon S. *Nutrición del lactante*. Mosby, Barcelona 1995; pp117-56.
11. Griffin IJ. Iron and breastfeeding. *Pediatric Clin North America* 2001;48(2):41-13.
12. Halteman J. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001;107(6):22-6.
13. Iron fortification of infant formulas. American Academy of Pediatrics. Committee of Nutrition. *Pediatrics*. Jul. 1999;104:119-23.
14. Milne DB. Trace elements. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* (2nd ed), WB Saunders Co. 1998;pp1317-57.
15. *Pediatric Nutrition Handbook American Academy of Pediatrics* 4th Ed. 1998;pp233-61
16. Picciano MF. The evidence for breastfeeding. Nutrient composition of human milk. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(1):108-17.
17. Prasad AS. Clinical and biochemical spectrum of zinc deficiency in human subjects. In: AS Prasad (ed), *Clinical, Biochemical and Nutritional Aspects of Trace Elements*, New York, Alan R. Liss. 1982;pp3-62.
18. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961;31:532-46.
19. Rebozo Pérez J. Indicadores bioquímicos de la deficiencia de hierro. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1997;11(1):64-7.
20. Rosado JL, Bourges H, Saint-Marin B. Deficiencia de vitaminas y minerales en México. Una revisión crítica del estado de la información. I. Deficiencia de Minerales. *Salud Pública México* 1995;37:130-9.
21. Sazawal S, Blak R, Venugopal P, Dinghra P, Caulfield L, Dhingra U, Agati A. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001;108(6):1280-6
22. Shawky R, El-Shimmi S, Abdel A, Kashaab T, Mahmoud A. Cell-mediated immunity and zinc in children with Down's syndrome. *Ain Shams MJ* 1993;44(10):781-86.
23. Shklar G. Mechanisms of cancer inhibition by antioxidant nutrients. *Oral Oncol* 1998;34(1):24-9.
24. World Health Organization: *The World Health Report 1995: Bridging the gaps*. Geneva: WHO, 1995
25. Lease J. Availability to the chick of zinc. *J Nutr* 1976;93:523.
26. Food and Nutrition Board, National Research Council: *Recommended Dietary Allowances*. 10th ed. Washington National Academy Press.