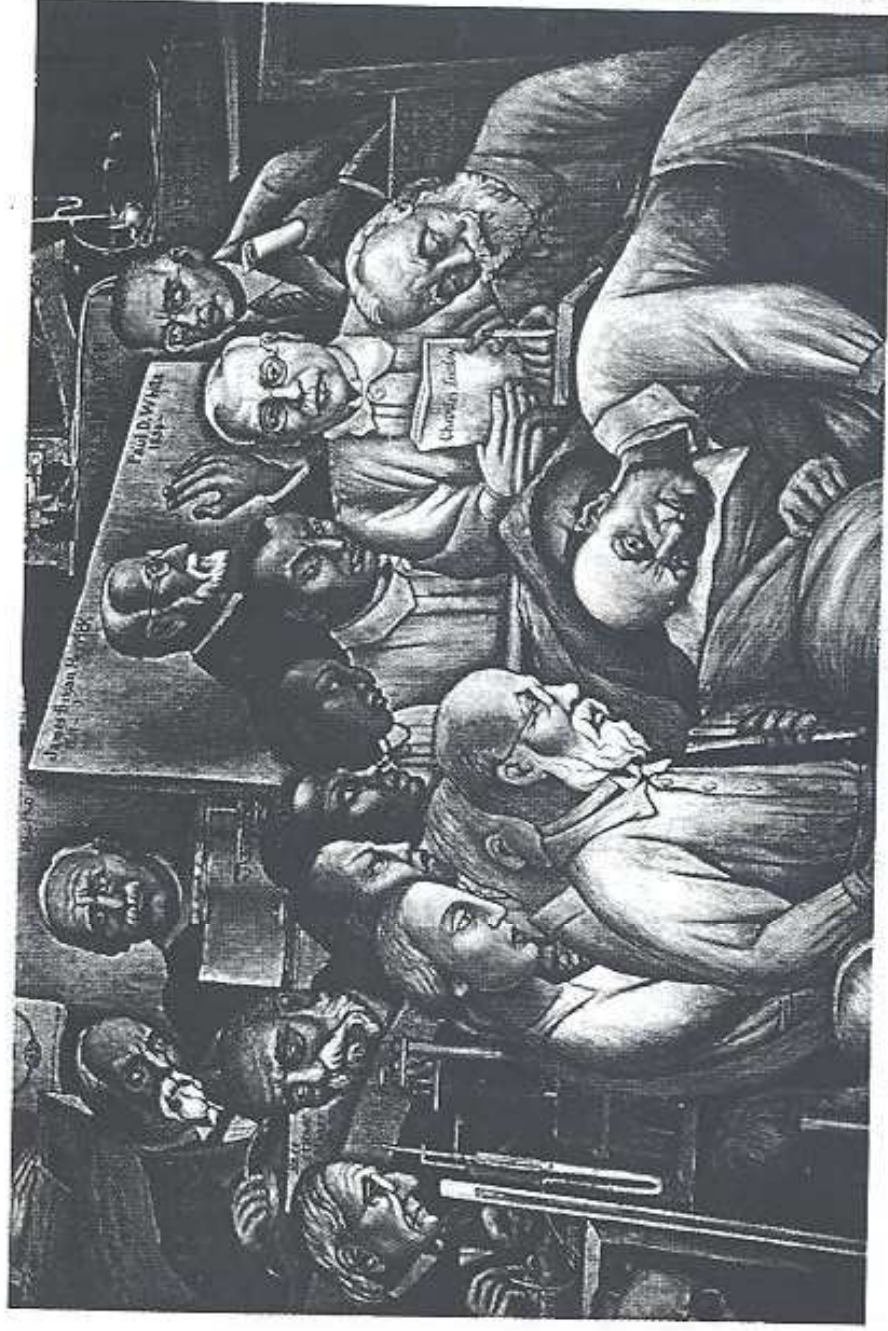


Diez problemas relevantes de salud pública en México

Juan Ramón de la Fuente
Jaime Sepúlveda Amor
(compiladores)



BIBLIOTECA DE LA SALUD

SERIE FORMACIÓN E INFORMACIÓN

DIEZ PROBLEMAS RELEVANTES DE SALUD PÚBLICA EN MÉXICO

JUAN RAMÓN DE LA FUENTE
JAIME SEPÚLVEDA AMOR
(compiladores)

Diez problemas relevantes de salud pública en México



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ACADEMIA MEXICANA DE CIENCIAS
FONDO DE CULTURA ECONÓMICA

MÉXICO

Primera edición, 1999

La presente obra es resultado de los trabajos iniciados en el *Encuentro de Investigadores de los Institutos Nacionales de Salud: Diez Problemas Relevantes de Salud Pública*, realizado del 14 al 16 de febrero de 1996 en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Pública y la Secretaría de Salud. La revisión técnica estuvo a cargo de los doctores Sergio López Moreno, del INSP, y Lucy Macías Arvizu, del FCE

D.R. ©, 1999, FONDO DE CULTURA ECONÓMICA
Carretera Picacho-Ajusco 227, 14200 México, D.F.

ISBN 968-16-6114-1

Impreso en México

PRESENTACIÓN

EL MUNDO CONTEMPORÁNEO asiste a una vertiginosa transformación. Durante la segunda mitad del siglo XX hemos sido testigos de la globalización de la economía y el comercio, del realineamiento de las fuerzas económicas y políticas mundiales, del deterioro acelerado del medio ambiente, y de un extraordinario crecimiento de la ciencia y la tecnología. Esta situación ha generado la convicción, entre los seres humanos, de que los problemas de cada grupo social en realidad son incumbencia de todos, al mismo tiempo que se fortalece la creencia de que la ciencia es capaz de proporcionar a los miembros de la sociedad una mejor calidad de vida.

No obstante, a pesar de que el progreso material de la sociedad es innegable, las condiciones de vida de grandes grupos poblacionales no han mejorado ostensiblemente en los últimos veinte años, e incluso, en algunos casos, se han registrado retrocesos. De acuerdo con algunos grupos de expertos, por ejemplo, mientras que una quinta parte de la población goza de una esperanza de vida cercana a los 80 años, más de un tercio de la población mundial sufre todavía el agobio que provocan las enfermedades prevenibles y la muerte prematura. Estas diferencias pueden encontrarse también en el interior de los distintos países. Así, entre los estadounidenses de raza blanca, las probabilidades de morir entre los 15 y los 60 años son del 18%, mientras que entre los de raza negra esta probabilidad se eleva al 30%. Esta desigualdad es quizás más notable en los países latinoamericanos, probablemente a causa de que entre los principales problemas de salud de la región destacan todavía las enfermedades prevenibles por vacunación, las parasitosis, la desnutrición, las complicaciones del embarazo y el parto, la carencia vitamínica y los accidentes. Todos ellos determinan altas tasas de mortalidad infantil y materna, y el desarrollo de incapacidades que, en ocasiones, persisten durante toda la vida.

La disparidad en el desarrollo económico ha provocado que la mejoría efectiva de las condiciones de salud en los países más pobres sea enormemente difícil. En estas naciones, grandes grupos poblacionales no tienen todavía acceso a condiciones seguras de vida. Además, la severa crisis económica iniciada en los años ochenta provocó que los programas de acceso a los servicios básicos entre la población general sufrieran

graves limitaciones. Así, la dotación de agua potable y drenaje, la prestación de atención médica y el desarrollo de la seguridad social se vieron gravemente afectados, provocando el estancamiento de los indicadores de salud.

Muchas de las acciones que se requieren para romper esta situación se ubican en el terreno del desarrollo social y el abatimiento de la pobreza. Sin embargo, también es indudable que el uso adecuado y oportuno de los productos científicos pueden contribuir de manera eficaz al control de un numeroso grupo de problemas sanitarios. De esta manera, se han propuesto dos grandes estrategias para hacer frente al enorme desafío que representan la compleja problemática de salud y la escasez de recursos. La primera consiste en hacer uso más adecuado de los instrumentos disponibles, hasta ahora aplicados de manera ineficiente y a veces a un costo elevado. La segunda propone la creación de instrumentos apropiados para cada país, impulsando la investigación científica local y su aplicación tecnológica.

Con respecto de la primera estrategia, aunque es indudable que la salud de los mexicanos ha mejorado considerablemente en los últimos años—por ejemplo, la esperanza de vida al nacimiento ya rebasa los 72 años, y la mortalidad infantil ha disminuido a la mitad en los últimos 25 años—los retos a los que se enfrenta la medicina mexicana son formidables, tanto por los cambios experimentados en el perfil epidemiológico y demográfico de la población como por las condiciones de organización y estructura del propio sistema, que ya no era capaz de satisfacer con calidad y eficiencia sus crecientes demandas. Las acciones más importantes que el gobierno de la República ha realizado para dar solución a los problemas de organización y estructura del sistema de salud se han encaminado, en primer término, a dotar de servicios regulares de salud a los casi 10 millones de personas que aún no los tenían en 1994. En sus primeros años de actividad, el programa ha logrado extender los servicios de salud a más de mil municipios pobres en México, con lo cual los avances de la tecnología médica se han puesto al alcance de más de seis millones de mexicanos residentes en esas regiones.

Las dificultades que enfrentaba el sistema en materia de calidad insuficiente, duplicaciones, centralismo y cobertura limitada constituyeron la razón por la que se decidió emprender una profunda reforma al sistema de salud. Con ella no sólo se ha buscado resolver en el corto plazo los problemas señalados, sino sentar las bases de una reorganización que permita, a largo plazo, hacer el uso óptimo de la infraestructura disponible, uniformar los programas en marcha, introducir incentivos a los prestadores de los servicios y ejercer, con la mayor eficiencia posible, el gasto federal en esta materia. Para fortalecer la calidad de los servicios

se han diseñado programas de mejoramiento de la gestión administrativa en los estados y ayuntamientos.

La descentralización de los servicios de salud para la población abierta constituye la posibilidad de conformar sistemas estatales capaces de responder, con mayor agilidad y eficiencia, a las necesidades de salud propias de cada región. Con este proceso se podrán distribuir más racionalmente los recursos financieros, al considerar indicadores de mortalidad, marginación y gasto per cápita.

Finalmente, el diseño de los programas específicos se ha realizado siguiendo criterios que fortalecen un modelo de asistencia que destaca lo preventivo sobre lo curativo, y que considera las diferentes etapas por las que atraviesa el ser humano: en salud infantil resaltan los programas contra las enfermedades prevenibles por vacunación, las diarreas y las infecciones respiratorias agudas; en salud reproductiva sobresalen los de cuidado del embarazo, parto y puerperio, los de planificación familiar, la detección y control oportuno del cáncer en la mujer, y la prevención y control de las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo la infección por el VIH; entre los programas dirigidos a la población adulta y anciana resaltan los de prevención y control de la tuberculosis, diabetes *mellitus* e hipertensión arterial. Las acciones dirigidas a toda la población incluyen la salud mental, la salud bucodental, la prevención de accidentes y adicciones, y la salud ambiental. Cuando la naturaleza del programa lo amerita, éste posee características regionales, como sucede en los casos del dengue, paludismo, oncocercosis, brucelosis, cisticercosis, lepra, rabia y cólera.

La segunda estrategia —impulsar el desarrollo de la ciencia y su aplicación tecnológica— es también una tarea muy compleja, a causa de las debilidades históricas de nuestros países en esta materia, y del enorme costo de la investigación científica. Los diagnósticos sobre la estructura de la investigación en salud en los países en desarrollo arrojan, en efecto, un panorama poco alentador: para los años setenta, mientras que los países latinoamericanos tenían, en conjunto, alrededor de 5 mil investigadores activos, los Estados Unidos de América contaban con aproximadamente medio millón.¹ Esta relación, que apenas ha variado en los últimos veinte años, indica muy rápidamente la desproporción que existe en los recursos que cada país puede asignar a la investigación científica y a la formación de personal capacitado para hacerla.

Otros problemas se suman a la escasez de recursos económicos y humanos. Los esfuerzos por desarrollar una ciencia propia; por ejemplo, se

¹ Witker, J., *Universidad y dependencia científica y tecnológica en América Latina*, Universidad Nacional Autónoma de México, 1979, pp. 23 y s.

han enfrentado a la creencia de que las naciones en desarrollo somos demasiado pobres para llevar a cabo investigación avanzada a gran escala. Estos análisis superficiales olvidan que el capital se genera únicamente a partir de incrementos de la productividad, lo que actualmente es imposible sin el desarrollo tecnológico del sistema productivo. A su vez, este desarrollo puede generarse únicamente a partir de la aplicación de los productos de la investigación científica, por lo que negarse al desarrollo científico equivale a postergar indefinidamente la dependencia cultural y económica que tanto daño nos causó en el pasado. Una opción técnicamente factible y socialmente aceptable, en cambio, sería aplicar eficientemente lo que ya se sabe, pero sin que por ello se abandone la producción de conocimiento nuevo de alta calidad. Esta estrategia, sin embargo, implica que, en no pocas ocasiones, los investigadores de los países pobres deban laborar bajo circunstancias poco favorables, multiplicando con trabajo e imaginación los limitados recursos con los que cuentan.

No obstante, es innegable que la estructura de la ciencia en los países en desarrollo adolece de graves deficiencias: nuestros investigadores publican excesivamente poco y, por lo general, en revistas de escasa difusión, por lo que el impacto de su trabajo se diluye en un enorme volumen de publicaciones escasamente leídas.^{2,3} Además, los limitados talentos disponibles, formados con grandes esfuerzos en las universidades locales, con frecuencia emigran a otros países en busca de mejores opciones económicas o de escenarios más propicios para su desarrollo profesional. La dificultad para revertir esta tendencia se ha incrementado con la profundización de la crisis económica mundial, que ha colocado a la investigación científica en los países pobres en una situación extremadamente difícil. El impulso de la ciencia en los países en desarrollo, por esos motivos, es una tarea compleja, aunque impostergradable.

El desarrollo científico propio tiene también otras funciones. Entre las más importantes destaca la creación de una *cultura científica nacional*. La generación de esta cultura hace que los miembros de la sociedad no sólo disfruten de los productos generados directamente por la ciencia, sino que adopten una actitud positiva hacia su desarrollo y se conviertan en vigilantes informados y responsables de su aplicación. Además, cuando una sociedad se prepara para participar activamente en la creación de una ciencia propia, de naturaleza universal pero al mismo tiempo ade-

² Fuenzalida, E., *Investigación científica y estratificación internacional*, Andrés Bello, Santiago de Chile, 1979.

³ De la Fuente, J. R., y H. Aréchiga, *La investigación científica en México*, Siglo XXI Editores, México, 1989.

cuada a su realidad nacional, necesariamente se dispone a renovar sus hábitos y sus creencias, abriendo horizontes para cambios culturales de mayor magnitud. Esto fortalece la conciencia regional sobre los problemas vinculados a los recursos naturales propios, su explotación, su conservación, su incidencia sobre el desarrollo humano y sus relaciones con la identidad nacional.

El Sistema Nacional de Salud está consciente de que no solamente es un sistema prestador de servicios. Sabe que la enseñanza y la investigación son aspectos fundamentales para su renovación y para la introducción de procesos innovadores en su quehacer, por lo que los concibe como elementos insustituibles para garantizar la calidad de los servicios, el impacto de los programas y el desarrollo integral de los miembros de la sociedad. Por esta razón, las instituciones de salud han fortalecido sus vínculos con las de educación superior e investigación científica, y contribuyen activamente a la formación de recursos humanos del más alto nivel, considerando —justamente— que el elemento humano no sólo es el eje de las reformas propuestas, sino el activo más valioso del propio sistema.

El Programa de Reforma del Sector Salud reconoce puntualmente los cambios epidemiológicos, demográficos, económicos y políticos que ha experimentado nuestra población y sus instituciones. La evaluación de la naturaleza, magnitud y tendencia de estos cambios, así como el desarrollo de instrumentos útiles para disminuir su impacto en la salud de la población, es responsabilidad de los investigadores mexicanos, apoyados por las instituciones públicas.

Los documentos presentados en este libro son algunos de los productos de la aplicación de esta estrategia. Se basan en el trabajo realizado por más de una centena de investigadores nacionales sobre diez de los problemas más relevantes de salud pública en México. Todos ellos miembros destacados de la comunidad científica mexicana, quienes trabajan convencidos de que es posible generar conocimiento original y de calidad sobre nuestros problemas sanitarios más importantes.

Entre los temas que el libro aborda se encuentran algunas de las llamadas enfermedades pretransicionales —como las que se originan por nutrición deficiente o inadecuada, la tuberculosis, la cirrosis hepática, la cisticercosis y el dengue. Otros problemas, que tienen su origen en los cambios experimentados por el país en materia de estructura demográfica —crecimiento poblacional rápido, sensible disminución de las tasas de fecundidad e incremento significativo del volumen relativo de ancianos—, y en los procesos de industrialización y urbanización —denominados genéricamente enfermedades postransicionales—, son de magnitud creciente. Entre ellos, en este texto, se abordan la diabetes *mellitus*

el carcinoma cérvico-uterino, la infección por VIH/SIDA, las adicciones y los problemas de salud derivados de la contaminación atmosférica. Cada capítulo inicia con una relación del avance científico en la materia, comentando después, ampliamente, los avances más recientes alcanzados por la investigación nacional e internacional, y finalizando con las perspectivas de la investigación a corto, mediano y largo plazo. La abundante bibliografía incorporada a los textos da cuenta del extraordinario valor que éstos pueden tener para los interesados en cada tema. La experiencia de los autores se expresa además en la manera clara y sencilla con la que se abordan aspectos que, generalmente, se encuentran fuera del alcance de los que no son especialistas. Por esta razón, esta obra seguramente será un valioso instrumento para el científico interesado en la investigación de los problemas que aborda el texto, sin que por ello deje de ser útil para los profesores y estudiantes de las distintas ciencias de la salud, tanto en el nivel profesional como en los de especialidad y maestría.

Al poner en las manos del lector este documento, los investigadores mexicanos contribuyen al desarrollo de la investigación científica, y al logro efectivo del derecho constitucional de protección a la salud que asiste a todos los mexicanos.

JUAN RAMÓN DE LA FUENTE

PRIMERA PARTE

Enfermedades pretransicionales

I. DEFICIENCIAS DE MICRONUTRIMENTOS

JUAN RIVERA DOMMARCO • HÉCTOR BOURGES RODRÍGUEZ
PEDRO ARROYO • ESTHER CASANUEVA
ADOLFO CHÁVEZ VILLASANA • ALI HALHALI
HOMERO MARTÍNEZ SALGADO • IRENE MAULÉN RADOVÁN
SALVADOR VILLALPANDO • HÉCTOR ÁVILA

ESTE CAPÍTULO ES PRODUCTO de las contribuciones y la discusión de los autores en la mesa de trabajo sobre Deficiencias de Micronutrientes del Encuentro de Investigadores de los Institutos Nacionales de Salud: Diez Problemas Relevantes de Salud Pública, celebrado en el Instituto Nacional de Salud Pública, del 14 al 16 de febrero de 1996.

En este trabajo se presenta información selecta acerca de los avances en la investigación de las deficiencias de micronutrientes, y se proponen algunas líneas de investigación consideradas prioritarias, dada la magnitud que tiene la deficiencia de los diversos micronutrientes, sus efectos en la salud y la capacidad e intereses de los distintos grupos que trabajan en el área de la nutrición humana en México. Por ser tan amplio el tema, la discusión se restringe a un grupo de micronutrientes y a algunos fenómenos y temas considerados relevantes por los autores.

Los estudios dietéticos y bioquímicos identifican dos deficiencias nutricionales de especial relevancia para la salud pública: la de hierro y la de vitamina A. Además, la información dietética proveniente de varias encuestas señala consumos inadecuados de vitamina C, y la información sobre la biodisponibilidad de nutrientes sugiere posibles deficiencias de cinc y calcio. Otras deficiencias que probablemente ocurren son las de riboflavina, vitamina B₆ y vitamina B₁₂. En algunas zonas del país la deficiencia de yodo continúa siendo un importante problema de salud pública (Rosado *et al.*, 1995a, 1995b; Rivera *et al.*, 1994).

Desde hace años se sabe que la desnutrición proteínico-energética interactúa con las infecciones en forma sinérgica, potenciando los efectos

negativos sobre el crecimiento y la salud que cada una de ellas ejerce por separado (Scrimshaw *et al.*, 1968). Hace poco se documentó la relación entre deficiencias de varios micronutrientes e infecciones (Glaziou y Mackerras, 1993; Sazawal *et al.*, 1995; Ruel *et al.*, 1997; Rosado *et al.*, 1997). Finalmente, se identificó el papel importante de algunos micronutrientes en el tratamiento de la diarrea persistente (Rosado *et al.*, 1997; Penny y Lanata, 1995; Salazar *et al.*, 1993; Álvarez *et al.*, 1995).

Existe prueba clara de la transición epidemiológica en México, caracterizada por el aumento de la mortalidad ocasionada por enfermedades crónicas, mientras que amplios grupos de la población más pobre del país aún padecen elevadas tasas de mortalidad por enfermedades infecciosas. La nutrición constituye un eje causal común en ambas vertientes de la mortalidad, tanto la que se debe a procesos infecciosos como la causada por enfermedades degenerativas. Una forma efectiva de prevenir las principales causas de muerte es identificar a los individuos, que por su estado de nutrición estén en riesgo de presentar enfermedad o muerte, con el propósito de aplicar medidas preventivas. En teoría es posible detectar a la población en riesgo, identificando en principio a individuos que no cubren las recomendaciones nutrimentales. Sin embargo, esto no es suficiente, pues dichos individuos no necesariamente tendrán problemas funcionales. El estudio de los efectos funcionales asociados con diferentes niveles de consumo continúa siendo un área de investigación importante.

Con base en las consideraciones anteriores, este capítulo presenta información sobre los siguientes micronutrientes: vitamina A, hierro, yodo, cinc y calcio. Además se destina una sección para discutir la interacción entre deficiencias de micronutrientes e infecciones; otra sobre el papel de micronutrientes en la terapia alimentaria de la diarrea, una más sobre el establecimiento de recomendaciones nutrimentales y el estudio de efectos funcionales, ilustrado para los casos de la vitamina C y el hierro durante la gestación.

Con el propósito de lograr claridad en la presentación, se aborda cada nutrimento por separado. Sin embargo, se reconoce que frecuentemente varias deficiencias confluyen en la población vulnerable, por lo que en las conclusiones se hacen algunas consideraciones sobre deficiencias múltiples.

DEFICIENCIA DE VITAMINA A

Desde el punto de vista de la salud, los compuestos más importantes englobados con el nombre de vitamina A son el retinol o vitamina A prefor-

mada, y los carotenos, considerados provitamina A, por su transformación metabólica en retinol (Blomhoff *et al.*, 1991).

El retinol y sus metabolitos participan en procesos como la visión, la diferenciación y el crecimiento celulares, la modulación de la respuesta inmune y el crecimiento físico (Sauberlich *et al.*, 1975). Su deficiencia se traduce en dos problemas importantes de salud pública: el primero está asociado con la visión y la xeroftalmia, y el segundo con una mayor mortalidad vinculada con infecciones agudas, especialmente en niños prematuros, lactantes y preescolares (ACC/SCN, 1987). Aunque la información acerca del papel protector de la vitamina A es muy amplia en la literatura, su eficacia sigue siendo materia de controversia. En estudios de suplementación con vitamina A se encontró disminución de la mortalidad infantil hasta en 30%, aun controlado por estado socioeconómico, estado nutricional y escolaridad de la madre, aunque en dos estudios no se encontraron efectos (Glasziou y Mackerras, 1993; Beaton *et al.*, 1993; Fawiz *et al.*, 1993). Se ha propuesto que tal disminución de la mortalidad tendría como mecanismo la reducción de la morbilidad causada por las infecciones agudas, prevalentes en comunidades pobres; sin embargo, esto no se ha probado. Algunos estudios en que se distribuyeron dosis farmacológicas de vitamina A y se evaluó el efecto sobre la morbilidad, informaron de la reducción de la prevalencia de infecciones agudas; pero en la mayor parte no se encontraron efectos (Abdeljaber *et al.*, 1991; Barreto *et al.*, 1994; Bhandari *et al.*, 1994; Ghana, 1993; Rahmathullah *et al.*, 1991; Stansfield *et al.*, 1993; Vijayaraghavan *et al.*, 1990). Aunque en dos de los estudios se observó mejoría en la gravedad de los episodios, medidas por el número de hospitalizaciones o consultas médicas (Bhandari *et al.*, 1994; Rahmathullah *et al.*, 1991), y en otro más se demostró protección contra la infección por sarampión (Ghana, 1993). La estrategia utilizada para la intervención influye en la efectividad de la protección mencionada. Así, cuando se administraron macrodosis de vitamina A a intervalos de seis meses, los resultados fueron poco consistentes. En cambio, se observó un mejor efecto protector cuando la suplementación se ofreció en dosis frecuentes o "enriqueciendo" la dieta.

Otro efecto atribuido fundamentalmente a los carotenos es su papel como antioxidante, lo cual tiene implicaciones sobre la morbilidad por enfermedades cardiovasculares y cáncer. Aunque los estudios *in vitro* ofrecen una base teórica razonable para esperar tales efectos (Sies y Stahl, 1995), la información epidemiológica de estudios de intervención ofrece resultados desalentadores, en lo que se refiere a las enfermedades cardiovasculares (Van Poppel y Goldbohm, 1995; Blot *et al.*, 1995; Albanes *et al.*, 1995; McLarty *et al.*, 1995; Blumberg, 1995).

La información disponible acerca del estado nutricional de vitamina A

en comunidades pobres en México se limita a los trabajos hechos por Chávez y Hernández (1970) en distintas poblaciones rurales y urbanas, buscando signos de xeroftalmia y midiendo el consumo dietético, el cual estaba significativamente por abajo de las recomendaciones. Los signos oculares variaron en frecuencia entre 2.5 y 6.6%; sorprendentemente, la prevalencia más alta se registró en la zona norte. En otro estudio en Hermosillo, hecho en 1993 por el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. (CIAD), se detectó alta prevalencia de deficiencia marginal de vitamina A (Mora, 1992). Chávez *et al.* (1989) encontraron en la zona de Solís consumo deficiente; sin embargo, en otro estudio de Martínez, Rosado y Allen (1994) en esa misma comunidad no se observaron concentraciones deficientes de retinol (variación 39-660 mg/dl). Villalpando (datos no publicados) encontró en Capulhuac, Estado de México que casi 25% de los escolares tenían citología conjuntival anormal, y 2% tenía concentraciones marginalmente anormales de retinol. Rivera y colaboradores (1995) estudiaron niños en zonas marginales de la Delegación Álvaro Obregón en el Distrito Federal, los cuales, a pesar de que tenían alta prevalencia de deficiencia de hierro, no presentaron concentraciones plasmáticas anormales de retinol. La Encuesta Urbana de Alimentación y Nutrición en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México (ENURBAL) encontró, en 1995, que el consumo de vitamina A en la Ciudad de México era al menos similar a la recomendación, aun en el estrato socioeconómico urbano marginal (Ávila *et al.*, 1995). Recientemente, Navarrete encontró en niños urbanos y rurales de Chiapas prevalencia de casi 25% de niños con concentración plasmática de retinol inferior a los 20 mg/dl. No se observó diferencia entre niños rurales y urbanos, a pesar de que los primeros tenían consumo dietario de vitamina A, casi la mitad que la de los segundos (242 vs. 570 µg ER por día) (Navarrete *et al.*, 1995).

Vacíos en el conocimiento

A continuación se presentan algunos vacíos en el conocimiento y propuestas de las áreas de interés potencial para la investigación en salud relacionada con la vitamina A. Para la claridad de la exposición, las áreas se dividen en aspectos básicos, clínicos y epidemiológicos.

Aspectos básicos

a) *Papel de la vitamina A en la modulación de la respuesta de interleucinas maternas sobre el crecimiento placentario y fetal durante el embarazo.*

La tolerancia inmunológica de la madre al embarazo depende, entre otros factores, de las señales generadas por las interleuquinas de los linfocitos maternos; su magnitud está definida por la distancia génica con los antígenos paternos y está intensamente modulada por las concentraciones y disponibilidad maternas de retinol. El tamaño placentario y el crecimiento del feto dependen en mucho del balance de esta respuesta.

b) Papel del retinol en la modulación de la respuesta linfocitaria de interleuquinas en los niños a los retos microbianos y sus efectos sobre el crecimiento corporal. La primera fase de la respuesta inmunológica a la infección, además de disparar el resto de la cascada en la fase aguda, produce efectos negativos sobre el balance nutricional del hospederio, como la fiebre, la anorexia y el estado catabólico que se prolonga más allá de la duración de la infección. La magnitud de tal respuesta parece estar modulada asimismo por el retinol, sin que se conozcan con claridad los mecanismos metabólicos a través de los cuales lo hace (Widerman, 1995).

c) Efectos de la vitamina A en la duplicación y maduración celular en general y especialmente de los epitelios. El efecto de la deficiencia de vitamina A en la maduración de los epitelios o su atrofia y queratinización es conocido desde hace mucho tiempo; sin embargo, se desconocen los mecanismos a través de los cuales ejerce tal efecto (Zile *et al.*, 1983).

Aspectos clínicos

a) Biodisponibilidad de carotenoides y su interacción con otros componentes de la dieta (lípidos, cinc, fibra) y sustancias oxidantes o quelantes (oxalatos y fitatos). Se sabe que los lípidos favorecen la absorción de carotenos y retinol, y que el cinc participa en el proceso de biosíntesis de la proteína transportadora de retinol; sin embargo, existe poca información sobre el efecto de la fibra, los oxalatos y los fitatos en la absorción de carotenos. Las familias de comunidades pobres consumen dietas con bajo contenido de lípidos y alto contenido de fibra, fitatos y oxalatos; el consumo de cinc es variable pero frecuentemente deficitario. Los resultados de estos estudios serán útiles para el diseño de programas tendientes a mejorar el estado de vitamina A entre la población marginada.

b) Efectos a largo plazo de las parasitosis, especialmente giardiasis y ascariasis, sobre el estado nutricional de vitamina A. Las comunidades pobres de México, además de tener una dieta con las características mencionadas en el párrafo anterior, tienen alta prevalencia de parasitosis. Se ha demostrado la interferencia de *Giardia lamblia* en la absorción de la vitamina A, pero no hay información disponible sobre los efectos a largo

plazo de tal parasitosis en el estado nutricional de vitamina A, o la efectividad de la desparasitación para mejorarla.

c) *Efecto protector potencial contra infecciones agudas y su letalidad en grupos de riesgo, como son los niños prematuros y los ancianos.* Los niños prematuros suelen tener deficiencia de vitamina A, por la transferencia limitada que reciben de la madre, y son especialmente susceptibles a infecciones adquiridas en el parto o durante su estancia hospitalaria, las cuales constituyen la primera causa de muerte. Por otra parte, los ancianos suelen tener consumos bajos de vitamina A, lo cual condiciona con frecuencia estados de deficiencia marginal de la vitamina.

Aspectos epidemiológicos

a) *Diagnóstico de la situación del estado nutricional de vitamina A entre las poblaciones con baja disponibilidad dietética.* Como se mencionó anteriormente, falta información actualizada sobre la deficiencia de vitamina A en México, en particular en el momento actual, en que no se ha distribuido sistemáticamente la megadosis de vitamina A como se venía haciendo en las semanas nacionales de salud.

b) *Estudio del costo-efectividad de las intervenciones con dosis farmacológicas semestrales de vitamina A sobre la morbilidad y la mortalidad.* El paquete de intervenciones de las semanas nacionales de salud incluye la administración de una dosis de vitamina A a los niños preescolares, lo cual representa una oportunidad amplia para medir la eficacia de tal medida, así como su relación con el costo que representa tal operación.

c) *Diseño de intervenciones autosostenibles para aumentar el consumo de vitamina A en poblaciones de riesgo.* Puesto que los programas de intervención tienen una vigencia poco predecible, la estrategia que parecería más sólida para disminuir la deficiencia de vitamina A en la población debería basarse en intervenciones autosostenibles. Tales intervenciones deberán aumentar el consumo de vitamina A, principalmente como caroteno, ya que resulta no sólo más económico, sino culturalmente más aceptable. La gran variedad de estilos de alimentación que existen en el país implica diseños regionalizados, una vez que la investigación clínica ofrezca información amplia sobre la biodisponibilidad alcanzable con distintas combinaciones de las sustancias facilitadoras de la absorción de carotenos.

DEFICIENCIA DE HIERRO

El hierro participa en diversas funciones metabólicas, incluyendo la síntesis de ácidos nucleicos (ARN y ADN), la regulación de la actividad enzi-

mática, el control de diversos caminos metabólicos, y algunos aspectos de la morfología celular (Kivivuori *et al.*, 1994).

La deficiencia de hierro durante la gestación, en el periodo neonatal y durante los primeros dos años de vida, es una de las que presentan mayor prevalencia en México (Loría *et al.*, 1979). En el origen de esta deficiencia participan factores como la dotación de hierro por la madre durante la gestación, la cual se modifica por la tasa de crecimiento intrauterino y la suficiencia de la unidad uteroplacentaria, por una parte, y por la tasa de crecimiento extrauterino, por la otra (Rondo *et al.*, 1995; Georgieff *et al.*, 1995; Kivivuori *et al.*, 1994). Si se elimina la influencia de estos dos factores, persiste la duda acerca del grado de influencia que la magnitud de las reservas de hierro de la madre tiene sobre la dotación de hierro del niño al nacer.

Existe una prueba proveniente de estudios experimentales y poblacionales que indica los efectos adversos de la deficiencia de hierro en la adquisición de las capacidades cognitivas durante la infancia, independientes de los efectos de la desnutrición proteico-calórica (Pollit, 1995). La confirmación de estos efectos y la definición de las etapas críticas del desarrollo, así como el beneficio potencial de la suplementación, constituyen importantes líneas de investigación (Sheard, 1994).

Otro problema de investigación —que no ha sido resuelto totalmente— es el papel de la alimentación exclusiva del seno, con la posibilidad de que se presente deficiencia de hierro en el lactante. Estudios recientes en macacos sugieren que el riesgo es mayor en el caso de la lactancia exclusiva (Kriete *et al.*, 1995). Hay datos recientes de seres humanos de que el grado de la deficiencia de hierro en lactantes alimentados del seno puede ser mayor alrededor de las ocho a 10 semanas de vida extrauterina, cuando la madre gestante ha sido anémica (Kavucku y Taneli, 1994). Por otra parte, aún es motivo de debate el papel de las fórmulas lácteas en el origen de la deficiencia de hierro del lactante (Wharton *et al.*, 1994).

Un área de investigación muy activa en la actualidad es el significado que tiene la deficiencia tisular de hierro (Cook *et al.*, 1994). Se sugiere que ésta tiene mayor importancia que la anemia misma, y se manifiesta por la asociación de la deficiencia con la disminución del desarrollo psicomotor y de la función cognoscitiva en niños pequeños y preescolares, por déficit de la capacidad para el trabajo en los adultos y por mayor frecuencia de prematuridad, de bajo peso al nacimiento y de mortalidad perinatal (Viteri, 1994).

Desde el punto de vista del diagnóstico, el principal avance ha sido el desarrollo de un indicador basado en la medición del receptor de transferrina, el cual, en combinación con la ferritina en el suero y la concentración de hemoglobina, ofrece una medida cuantitativa de la deficiencia

funcional (Wharton *et al.*, 1994). Será importante revalorar la magnitud y la trascendencia de la deficiencia en diferentes segmentos de la población mediante la aplicación de esta combinación de indicadores.

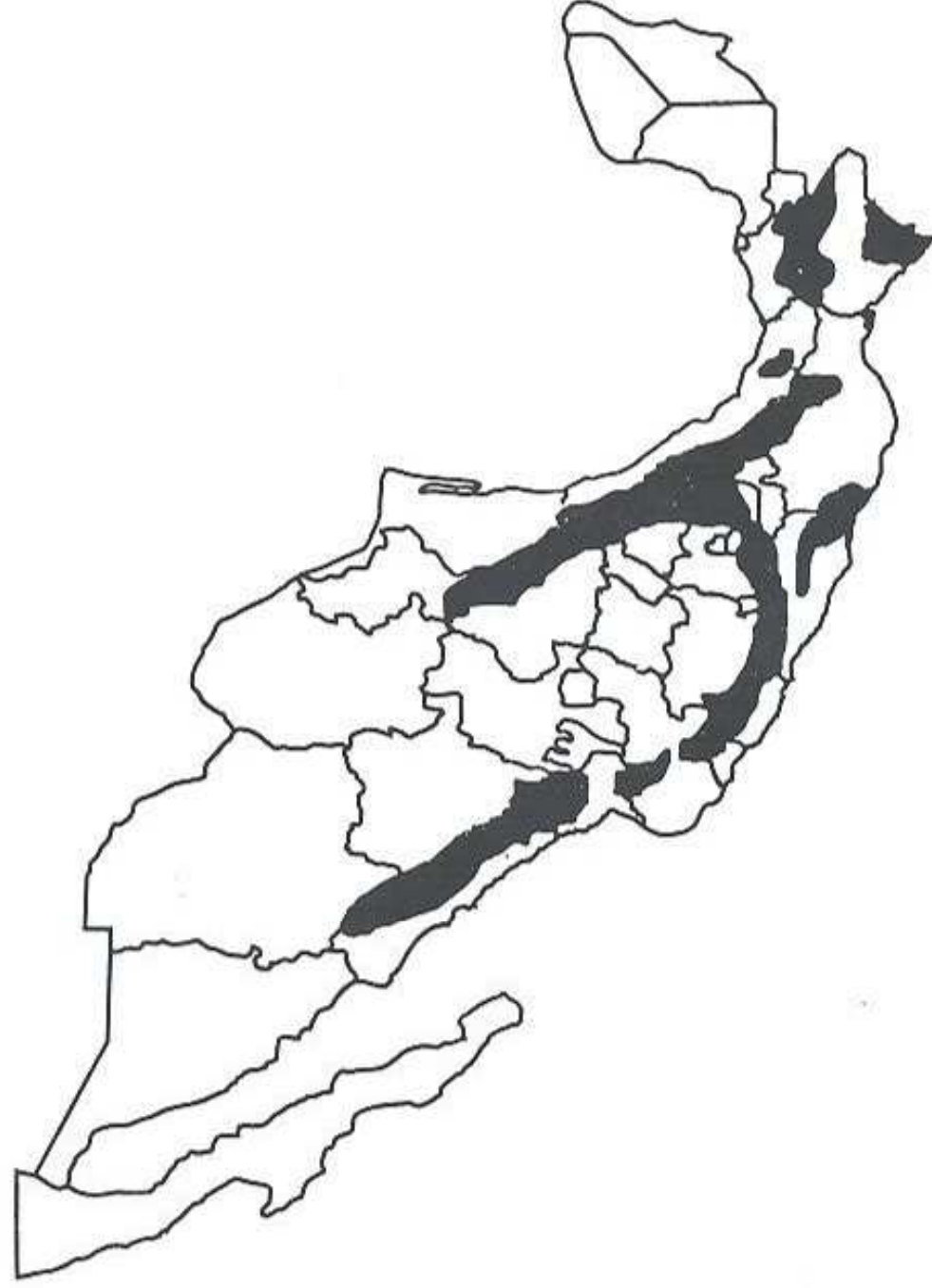
Desde el punto de vista aplicativo, el principal reto reside en el desarrollo y en la evaluación de métodos efectivos de suplementación con hierro a grandes sectores de la población (Wharton *et al.*, 1994; Bothwel, 1994). El principal obstáculo para la administración oral del hierro es la baja adhesión a esquemas de suplementación, entre otros problemas, por los efectos colaterales indeseables (Galloway y McGuire, 1994). Por otra parte, la "fortificación" de alimentos con hierro biodisponible tropieza con los riesgos asociados con las reservas elevadas de hierro: cáncer y enfermedad cardiovascular. La eficacia de la intervención parece ser mayor cuando se adicionan alimentos dirigidos a grupos de población expuestos a mayor riesgo de la deficiencia.

El hierro es el único nutrimento que, según las normas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Secretaría de Salud (SSA), debe administrarse rutinariamente a las mujeres gestantes como parte del control prenatal. Sin embargo, existe la prueba de que la suplementación con hierro durante el embarazo no forma parte de las rutinas de control prenatal en un elevado número de casos. Además, aun cuando se recomienda la administración del suplemento a las gestantes, el apego al tratamiento es muy bajo, en parte por los efectos colaterales que acarrear las formas de hierro administradas. En fechas recientes se ha propuesto que la suplementación semanal con hierro puede ser una intervención de bajo costo y alta adhesión y efectividad, tanto para el tratamiento de la deficiencia de hierro como para su prevención (Solomons, 1995). Es importante validar el esquema de suplementación semanal como medida terapéutica en mujeres gestantes, y como medida preventiva, en mujeres en edad fértil, antes de la gestación.

DEFICIENCIA DE YODO

Desde los años cuarenta, cuando se inició la recolección de información sistemática sobre la situación del bocio endémico en México, se observó una clara tendencia a la disminución de la gravedad del problema y de la extensión territorial que presenta.

En el mapa I.1 se muestran las regiones en las que se encontraban prevalencias elevadas de bocio durante dos periodos: alrededor de 1950, según datos del doctor Herbert Stacpool (1953), de la Dirección de Prevención del Bocio; y de 1970, según la información de los doctores Maisterrena, Tovar y Chávez del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ), que ampliaron los estudios con cuantificación de yodo en



MAPA 1.1. Zonas con deficiencia de yodo en México. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ).

orina y en el agua comunal (Maisterrena *et al.*, 1968, 1964). Las regiones señaladas en el mapa pueden considerarse, con alguna certeza, como las más pobres en yodo del país.

En los estudios del grupo de Maisterrena (1968, 1964) se identificaron tres áreas hiperendémicas, es decir, en las que nacían niños con las alteraciones neurológicas conocidas como cretinismo endémico (parálisis, sordomudez y retraso mental). Estas áreas eran: la sierra hidalguense y las huastecas (hidalguense, veracruzana y potosina), la región tarasca de Michoacán y la sierra Juárez de Oaxaca.

A causa de que durante los años sesenta y setenta fue muy notable la disminución en la severidad del bocio endémico, el INNSZ estableció un "observatorio epidemiológico" en la comunidad de Tepetlixpa, a fin de estudiar los cambios en la prevalencia y sus causas (Maisterrena *et al.*, 1969). Se observó un desplome lineal en la frecuencia de bocio en la comunidad en el periodo estudiado, que al proyectarse a futuro pronosticaba la desaparición del bocio antes de 1990. Lamentablemente no ocurrió, pues en 1989 se observó un importante repunte a niveles comparables a los de 10 años antes (SSA, 1994).

La causa de la disminución del bocio en Tepetlaxpa, y posiblemente en todas las demás áreas endémicas, fue el aumento en la ingestión de yodo por la población de las zonas carentes, que resultó del consumo de alimentos foráneos producidos en otros suelos y que contenían mucho más yodo que los alimentos locales. Entre estos alimentos se deben incluir, en forma destacada, el maíz de distribución gubernamental (Conasupo), los refrescos y la sal de mesa yodada.

El bajo contenido de yodo en el suelo de las zonas identificadas como endémicas seguramente continuó decreciendo con el tiempo, en virtud de que la deforestación y erosión favorecen la pérdida de yodo del suelo. Esto significa que el mapa I.1 debe seguir siendo la guía para cualquier programa de vigilancia epidemiológica.

Se han hecho estudios recientemente, entre ellos uno en 25 municipios del estado de Hidalgo en 1991 (Noguera, 1994), y una encuesta de áreas con deficiencia de yodo en 13 estados (SSA, 1994). El estudio de Hidalgo informa la presencia de bocio de 5.8% en 3006 escolares estudiados y concentraciones de yodo en orina menores a 50 $\mu\text{g/g}$ de creatinina en 32.8% de 1073 niños evaluados. El estudio de los 13 estados no consideró adecuadamente las áreas bociógenas, pues sólo 11 municipios de los 76 muestrados al azar pertenecían o estuvieron cerca de las áreas bociógenas conocidas. La prevalencia informada de bocio fue de 3%; sin embargo, la definición utilizada para bocio (grados 1-B a 3) es distinta a la empleada habitualmente, y a la recomendada por la OMS. Lamentablemente, no se expone justificación alguna sobre la clasificación peculiar que se utilizó. Al considerar los casos con grado 1-A (22%), el porcentaje de niños con bocio (grados 1-A a 3) aumenta a 25%, cifra alarmante que llevaría a conceptuar la deficiencia de yodo como un problema serio de salud pública. Existen razones sólidas para dudar de la confiabilidad de los datos. Por ejemplo, en Hidalgo, estado considerado como de los de mayor prevalencia de bocio, ésta fue muy inferior (casi de una cuarta parte) a las que se informaron para los 13 estados. Además, la prevalencia de bocio en los 13 estados es incongruente con los datos de yoduria, los cuales parecen razonables; así, por ejemplo, mientras en el estudio de Hidalgo casi una tercera parte de los niños tuvo concentraciones de yodo en orina menores a 50 $\mu\text{g/g}$ de creatinina, en el estudio de los 13 estados, menos del 2% de los casos tenían concentraciones en dicha categoría de valores.

A pesar de sus limitaciones, la encuesta en los 13 estados presenta resultados reveladores. Por ejemplo, ninguna área fuera de las conocidas (mapa I.1) presentó bocio o yoduria baja; siete municipios que estaban en áreas bociógenas conocidas continuaban con bocio, aunque en menor grado, y en cuatro áreas conocidas como bociógenas no hubo casos de

bocio. Aún existe bocio en algunas zonas, por ejemplo en la sierra de Si-naloa, en Tierra Caliente de Guerrero, en Ometepec (no obstante su ubicación en la costa), y en las sierras de Puebla, Veracruz y en la Huasteca. Cabe destacar, sin embargo, el descenso observado en algunas zonas. Por ejemplo, en Cherán, de la zona tarasca, donde había cretinismo en el pasado, actualmente sólo 13% de los niños tenían excreciones muy bajas de yodo en orina.

Además de las encuestas mencionadas, el grupo del INNSZ ha evaluado recientemente la situación en varias otras zonas. En la huasteca potosina, en la Sierra Gorda de Querétaro, en la selva de Chiapas y en la ca-ñada de Oaxaca solamente se observa bocio en comunidades muy aisladas. En las otras zonas hiperendémicas, además de la mencionada de Michoacán, se hicieron nuevos estudios a finales de los años ochenta y se encontró un problema importante, aunque más limitado que antes.

Dos estudios realizados en Hidalgo (López *et al.*, 1992; SSA, 1994) identifican un solo municipio que continúa siendo hiperendémico, dos que muestran excreciones de yodo en orina muy bajas y ocho más que tienen un nivel moderado de la deficiencia.

La misma impresión se obtiene al analizar los datos de la zona mixe de Oaxaca, donde cuatro municipios siguen con nivel severo y varios municipios vecinos tienen serios problemas de carencia (Kageyama y Maistrena, 1987). El análisis de los datos anteriores sugiere que en las zonas aisladas y con población dispersa, de economía autosuficiente, es decir que comen fundamentalmente lo que producen, el problema parece no haber cambiado en 30 años, mientras que las zonas integradas en su comercio han reducido considerablemente la magnitud de la deficiencia.

A pesar de que los datos disponibles sugieren que el problema de la deficiencia de yodo en México está bajo control, esto muy bien puede no ser la realidad. La deficiencia puede seguir siendo alta en la población rural dispersa sobre la que hay pocos datos, y la carencia moderada podría estar aumentando como resultado de la crisis que afecta a las zonas pobres, incluyendo las endémicas.

Necesidades de investigación

Aunque se puede afirmar que en los últimos 40 años el bocio ha disminuido en forma importante en México, también es claro que desde el punto de vista epidemiológico quedan por definir las zonas y la población afectada por la carencia. Esto se debe hacer buscando no sólo a la población con deficiencia severa sino también a quienes tienen deficiencia moderada. La definición de la magnitud de la carencia es importante,

porque hay varios estudios (Bautista *et al.*, 1982) que muestran que aun la deficiencia moderada de yodo causa retraso en el desarrollo intelectual. Además, los niños nacidos en estas zonas tienen altas concentraciones de tirotrófina en el cordón, lo que indica deficiencia tiroidea *in utero*. En consideración a los recursos y posibilidades de los grupos de investigación interesados, se recomienda hacer más hincapié en los aspectos epidemiológicos para responder a las siguientes preguntas: ¿cuál es la situación en México?; ¿qué regiones y subregiones tienen niveles importantes de carencia?; ¿qué efectos causa en los niños?; ¿cómo resolver la situación?; ¿se puede lograr la participación de la comunidad para la vigilancia y la atención de la carencia?

Es muy importante que la próxima encuesta que se haga incluya a la población dispersa y a las comunidades muy pequeñas, pues por su reducido comercio, la posibilidad de consumir alimentos ricos en yodo restringe.

Además, se recomienda realizar estudios en las siguientes áreas:

1. Cuantificación del contenido de yodo en alimentos mexicanos. El contenido de yodo varía entre las distintas especies, pero más entre los originarios de las distintas ecologías. Los productos marinos son muy ricos en yodo, y los de las montañas lluviosas son muy pobres.
2. Desarrollo y evaluación de métodos sencillos y prácticos para determinar la deficiencia de yodo, por ejemplo, la utilización de tirotrófina en sangre periférica o en sangre del cordón. En México se han tenido experiencias que deben evaluarse. ¿Se pueden hacer "pozas" de orina por escuela, por clases, por edades, para ahorrar dinero en los estudios?
3. Estudio de las consecuencias de la deficiencia de yodo en el desarrollo mental, el comportamiento y el desarrollo sensorial.
4. El efecto de la administración de yodo en diferentes formas; por ejemplo, ¿se pueden usar dulces yodados con la misma eficiencia que el lipiodol oral?

DEFICIENCIA DE CINCO

La deficiencia franca de cinc en el ser humano produce retraso en el crecimiento, depresión de la función inmune, anorexia, alteración de la función reproductiva, anomalías esqueléticas, diarrea, alopecia, dermatitis y defectos en la cicatrización (Mills, 1989).

Esta amplia gama de manifestaciones se debe a que el cinc cumple funciones estructurales y reguladoras necesarias para un gran número de sistemas biológicos. Así, tiene un papel importante en el crecimiento y el desarrollo, en la integridad de células y epitelios y en varias funcio-

nes metabólicas, incluyendo la síntesis de proteínas y el metabolismo de ácidos nucleicos. El cinc es componente catalítico de más de 200 enzimas y elemento estructural de numerosos compuestos, abarcando las proteínas. Más aún, el cinc participa en ciertas funciones inmunológicas, neurológicas, endocrinas y secretoras.

El cinc forma parte de varias enzimas que catalizan la formación de ésteres de fosfatos de nucleótidos. El metal es idóneo para actuar sobre el metabolismo de los ácidos nucleicos, ya que no ejerce efecto rédox directo alguno, lo que evita la generación de radicales libres u oxígeno reactivo que pudieran dañar al ADN. De ahí el reconocimiento reciente de su efecto protector potencial contra enfermedades degenerativas. La acción del cinc con proteínas nucleares, que se unen para establecer secuencias de genes específicos y regular así la transcripción, sugiere un nuevo y amplio espectro de efectos biológicos de este nutrimento (Mills, 1989; Cousins y Hempe, 1990). El estudio de las funciones bioquímicas del cinc continúa siendo una veta inagotable de investigación.

El carácter del cinc como nutrimento indispensable fue descubierto originalmente en las plantas en 1869, en animales en 1934, y en el ser humano, a principios de los años sesenta, cuando se observó severo retardo en el crecimiento y el desarrollo sexual en jóvenes iraníes y egipcios, que consumían dietas basadas en alimentos vegetales quelantes de cinc, y que mejoraba al administrar suplementos de cinc (Prasad *et al.*, 1963). Las deficiencias graves son raras, mientras que la deficiencia marginal es frecuente en niños, adolescentes, embarazadas y ancianos, así como en las situaciones de estrés.

Los métodos disponibles en la actualidad para valorar los niveles de cinc son poco confiables. Por ejemplo, la concentración plasmática de cinc, un índice habitualmente utilizado, refleja en forma deficiente su contenido corporal, ya que representa menos del 0.1% de éste, y está sujeto a fluctuaciones causadas por variaciones circadianas, ingestión de alimentos o ayuno, estrés, ejercicio, enfermedades, estados anabólicos o catabólicos y durante la gestación. El contenido de cinc en el cabello, otro indicador utilizado en el pasado, experimenta un aumento paradójico en estados de privación severa de cinc; esto ocurre posiblemente por la reducción del crecimiento del cabello en estados de deficiencia grave de cinc, lo que aumenta la concentración relativa de este nutrimento, el cual permanece secuestrado en el cabello sin la posibilidad de retornar al metabolismo sistémico. Ningún ensayo es suficientemente sensible para detectar el espectro completo de los niveles del cinc desde la deficiencia, pasando por estados adecuados, a los excesivos y a los tóxicos. Una línea importante de investigación es la elaboración de ensayos para evaluar el estado de cinc en las poblaciones. Las concentraciones de metalotioneína en el

suero o en los eritrocitos, así como las concentraciones de cinc en leucocitos, eritrocitos o en neutrófilos parecen ser indicadores promisorios aunque poco prácticos para aplicarlos en la salud pública.

EFFECTOS FUNCIONALES DE LA DEFICIENCIA

Crecimiento posnatal

Los efectos de la deficiencia de cinc en el crecimiento fueron descritos por primera vez en ratas (Stirn *et al.*; 1935), además existen suficientes pruebas de que también causa retardo del crecimiento en otras especies animales. De los seres humanos se ha informado la deficiencia de cinc asociada con retardo del crecimiento de hombres adultos con hipogonadismo (Prasad *et al.*, 1963) y en niños (Hambidge, 1972; Xue Cun, 1985; Smith y Gibson, 1987). Además, la suplementación con cinc en niños con esta deficiencia produjo una mejoría en el crecimiento de infantes y preescolares (Xue Cun *et al.*, 1985; Walravens y Hambidge, 1976; Walravens *et al.*, 1992; Rivera *et al.*, 1998; Dirren *et al.*, 1994) y escolares (Gibson *et al.*, 1989) y niños recuperándose de desnutrición severa (Golden y Golden, 1981; Simmer *et al.*, 1988). Aunque existen informes de estudios que no encontraron efectos en el crecimiento (Rosado *et al.*, 1997; Bates *et al.*, 1993), un reciente metaanálisis (Brown, 1995) de estudios sobre los efectos de la suplementación de cinc en niños con datos de deficiencia documentó efectos significativos en el crecimiento, los cuales fueron mayores en las poblaciones con mayor deficiencia en el crecimiento y cuando los suplementos se administraban durante los primeros dos años de vida, edad en la que ocurre el mayor retardo en el crecimiento. Los efectos de la suplementación de cinc en niños con datos de deficiencia marginal podrían explicarse por el aumento del apetito y, en consecuencia, de la ingestión de alimentos, disminución de enfermedades, especialmente diarrea, o aumento de la eficiencia en la utilización de energía. Existen datos que sustentan las tres hipótesis (Sazawal *et al.*, 1995; Ruel *et al.*, 1997; Rosado *et al.*, 1997; O'Dell y Reeves, 1989; Wallwork, 1981; Krebs, 1984). Una línea de investigación importante es el estudio de los mecanismos que explican el efecto de la suplementación con cinc en el crecimiento.

Morbilidad

Varios estudios recientes en niños menores de cinco años, con datos que sugieren deficiencia marginal de cinc, han documentado disminución de

la incidencia de diarrea, asociada con la suplementación con cinc (Sazawal *et al.*, 1995; Ruel *et al.*, 1997; Rosado *et al.*, 1997). Queda pendiente, como línea de investigación, establecer los mecanismos mediante los cuales la deficiencia marginal de cinc aumenta la incidencia de diarrea. Entre los posibles mecanismos está un posible efecto de la deficiencia sobre la integridad de la mucosa intestinal o disminución de la respuesta inmunológica.

Crecimiento prenatal y prematurez

Existen pruebas de los efectos positivos de la suplementación con cinc durante el embarazo. Se ha encontrado asociación entre concentraciones bajas de cinc en el suero y bajo peso al nacer (Neggers *et al.*, 1990). Además, está probado que la baja ingestión de cinc durante el embarazo aumenta el riesgo de bajo peso al nacer y de prematurez, especialmente la causada por ruptura prematura de las membranas (Scholl *et al.*, 1993). Algunos estudios experimentales han mostrado que la suplementación con cinc reduce la prematurez y el retardo en el crecimiento intrauterino, y aumenta la talla y el peso al nacimiento (Cherry *et al.*, 1993; Simmer *et al.*, 1991; Goldenberg *et al.*, 1995). En uno de los estudios (Goldenberg *et al.*, 1995) se registró el efecto de más de 120 g de peso al nacimiento.

Efectos de la morbilidad en el estado nutricional del cinc

Varias enfermedades, particularmente la diarrea, tienen efectos adversos en el estado del cinc. Por ejemplo, se han documentado importantes pérdidas de cinc durante la enfermedad diarreica (Ruz y Solomons, 1987). Una destacada línea de trabajo es la creación de esquemas de manejo alimentario durante la enfermedad y la convalecencia, y la elaboración de productos que aseguren el restablecimiento del adecuado estado de cinc después de la enfermedad.

Magnitud y distribución de la deficiencia

El estado de cinc entre la población mexicana es incierto, por lo que se requieren estudios cuyo propósito sea documentar la magnitud y distribución de la deficiencia. Sin embargo, algunas investigaciones sugieren deficiencia marginal en amplios grupos de la población (Rosado *et al.*, 1995a). En estudios dietéticos en los que se utilizaron enfoques probabi-

lísticos para el cálculo de riesgo de ingestión inadecuada de nutrimentos, se encontró que 25% de los niños de comunidades rurales de la región central de México tuvo ingestión de cinc probablemente inadecuada (Murphy *et al.*, 1992). Varios estudios han demostrado reducción muy significativa en la absorción y el balance del cinc en individuos que consumen dietas altas en fibra, ácido fólico y calcio, como las que habitualmente existen en el área rural mexicana (Solomons *et al.*, 1979; Rosado *et al.*, 1992). Finalmente, el hallazgo de que la suplementación con cinc en niños del medio rural mexicano produjo reducciones en la incidencia de diarrea (Rosado *et al.*, 1997) sugiere beneficios posibles si se mejora la ingestión de cinc.

Biodisponibilidad

La baja biodisponibilidad del cinc en dietas consumidas frecuentemente en el medio rural del país lleva a concluir que, en el diseño de intervenciones dietéticas o de alimentos fortificados para mejorar el estado del cinc, deben incluirse estudios de biodisponibilidad de este nutrimento.

Desarrollo y pruebas de intervenciones

Desde el punto de vista de la salud pública, la línea más relevante de investigación en el área de sistemas de salud es la creación de pruebas de tecnología y de intervenciones efectivas, destinadas a mejorar el crecimiento y desarrollo de los niños a través del mejoramiento de su estado de cinc. Esta línea constituye un reto que requiere el concurso de diversas disciplinas e instituciones.

CALCIO

El calcio participa en la mineralización del hueso y en funciones vitales, como la transmisión nerviosa, la contracción muscular, la coagulación sanguínea, las secreciones hormonales y digestivas, y la diferenciación, la unión y la proliferación celulares.

Desde la vida intrauterina hasta la vida adulta, el organismo acumula de 800 a 1 200 gramos de calcio, particularmente durante las etapas de crecimiento rápido, como la vida fetal, los primeros años de vida y la pubertad (Peek *et al.*, 1988).

Efecto del calcio en la salud

Durante los últimos años, en varios estudios llevados a cabo en distintos países se ha informado de una asociación entre la insuficiente ingestión de calcio o de vitamina D y varios problemas de salud pública, como cáncer del colon y de la glándula mamaria, hipertensión y osteoporosis (Gambert *et al.*, 1995; Anónimo, 1991, 1995).

En México existen varios grupos de investigadores interesados en el estudio de los problemas de salud pública que podrían asociarse con insuficiente aportación de calcio o de vitamina D. Entre los hallazgos más relevantes, cabe señalar los siguientes:

- a) Frenk y otros (comunicación personal) han documentado que el aumento de la incidencia de raquitismo carencial durante los últimos años está relacionado con el tipo de vida y la contaminación que prevalecen en la Ciudad de México.
- b) Individuos alimentados con dieta tipo rural presentan un balance negativo de calcio (Rosado *et al.*, 1992).
- c) Resultados preliminares de un estudio, conducido por De Santiago (comunicación personal) en mujeres lactantes del medio rural, revelan balance negativo de calcio.

Preeclampsia y calcio

La preeclampsia, enfermedad caracterizada por hipertensión y proteinuria, es una complicación grave del embarazo y representa un riesgo de salud pública tanto para la madre como para el producto. En México, la preeclampsia afecta al 7.4% de las embarazadas que acuden a hospitales del Distrito Federal y hasta al 10.5% de las embarazadas que acuden a hospitales de alto riesgo (INPer, 1990).

La etiología de la preeclampsia seguramente es multifactorial. Se han descrito factores hormonales, inmunológicos, familiares y nutricionales (Repke, 1991). Asimismo, se ha propuesto al insuficiente aporte de calcio como uno de los factores nutricionales que participan en la aparición de la preeclampsia (Rivlin *et al.*, 1991; Hamet, 1995). En apoyo de esta propuesta se ha observado lo siguiente (Hamet, 1995; Repke, 1991; Belizan *et al.*, 1991):

1. La incidencia de la hipertensión es inversamente proporcional a la ingestión de calcio, tanto en la experimentación en animales como en seres humanos.
2. La suplementación con calcio reduce la presión arterial, particularmente en la experimentación animal; en seres humanos los resultados son contradictorios.

3. La incidencia de eclampsia, forma convulsiva de la preeclampsia, presenta una relación inversa con la ingestión de calcio en diversas poblaciones.

4. La suplementación con calcio a mujeres embarazadas da lugar a la disminución de: *a)* la presión diastólica; *b)* la respuesta vascular a la angiotensina II; *c)* la incidencia de partos pretérmino y de recién nacidos con bajo peso al nacer; y *d)* la incidencia de las enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo, incluyendo la preeclampsia, particularmente en las embarazadas que tenían menor excreción urinaria de calcio al inicio del estudio.

Lo anterior sugiere que el aporte insuficiente de calcio es uno de los factores involucrados en la presentación de la preeclampsia y la hipocalciuria observadas en esta enfermedad. Los resultados obtenidos en un estudio reciente (Halhali *et al.*, 1995) confirman alteraciones del metabolismo del calcio durante la preeclampsia, como hipocalciuria en 76% de las mujeres preeclápticas estudiadas, y demuestran que la hipocalciuria observada en las mujeres preeclápticas no necesariamente es resultado de una aportación insuficiente de calcio, proteína o energía, sino que se asocia con la menor concentración de la 1,25-dihidroxitivitamina D, hormona que favorece la absorción intestinal de calcio.

Necesidades de investigación

La corrección de la deficiencia de calcio en mujeres embarazadas mexicanas, particularmente en las primigestas, población que tiene mayor riesgo de padecer preeclampsia, se traduciría en varios beneficios: *a)* reducción de la incidencia de las enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo; *b)* adecuada mineralización del esqueleto fetal sin perjudicar el esqueleto materno, particularmente en las embarazadas adolescentes; *c)* reducción de los partos pretérmino y sus consiguientes beneficios: menor riesgo de hipocalcemia o raquitismo neonatal; y *d)* posible reducción en la concentración de plomo en la sangre de los recién nacidos.

El balance negativo de calcio observado en sujetos y mujeres lactantes alimentados con dieta rural destaca la importancia de estudiar la biodisponibilidad de este nutrimento en dietas con alto contenido de fibra y ácido fólico.

La osteoporosis es una enfermedad que, tanto en México como en otros países, representa un problema de salud pública. Por lo anterior sería importante establecer programas de prevención, así como llevar a cabo estudios sobre su fisiopatología.

A causa de la diversidad y la complejidad de las acciones del calcio en el organismo, es de suma importancia establecer las recomendaciones de calcio durante las diferentes etapas de la vida, tomando en cuenta su biodisponibilidad.

Relación entre micronutrientos e infecciones

La relación sinérgica y bidireccional entre la desnutrición y la infección se conoce desde hace varios años (Scrimshaw *et al.*, 1959; Pelletier *et al.*, 1993). Originalmente, esta relación se describió para el caso de la desnutrición calórico proteica (Scrimshaw, 1970; Chen y Scrimshaw, 1983), pero más recientemente ha despertado interés la relación entre micronutrientos e infecciones (Allen, 1993).

Los mecanismos mediante los cuales las infecciones llevan a deficiencias nutricionales comprenden uno o más de los siguientes: aumento en los requerimientos metabólicos (Powanda, 1977), mala absorción (Molla *et al.*, 1982), excreción aumentada de uno o más nutrientes (Dossetor y Whittle, 1975; Rahaman y Wahed, 1983), anorexia (Martorell *et al.*, 1980), y cambios en las prácticas de alimentación que conducen a la reducción en la ingestión (Bentley *et al.*, 1991). Por otro lado, los mecanismos por los cuales las deficiencias nutricionales condicionan mayor susceptibilidad de padecer infecciones se explican porque varios micronutrientos cumplen con funciones estructurales y catalíticas para gran número de sistemas biológicos, incluyendo la síntesis de proteínas y el metabolismo de ácidos nucleicos, por lo que son importantes en la integridad de células y epitelios, y en funciones inmunológicas.

A continuación se revisan en forma breve las interacciones entre deficiencias de micronutrientos e infecciones.

Hierro

Muchos microorganismos requieren este nutriente para sobrevivir. Entre ellos se incluyen diversas bacterias causantes de infecciones respiratorias bajas (*Mycobacterium tuberculosis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*) y de cuadros diarréicos (*Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Yersinia pestis*, *Yersinia septica*, *Salmonella* spp., *Vibrio cholerae*), así como otros microorganismos (*Plasmodium* spp., *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*). Cuando una bacteria invade al organismo humano, desencadena una serie de fenómenos destinados a facilitar la adquisición de hierro a partir de los tejidos del huésped, por ejemplo, la des-

trucción de células (eritrocitos) o tejidos (hígado) (Barclay, 1985). Así se sintetizan diversos factores de virulencia, como enzimas hidrolíticas y antígenos de superficie, que aumentan la patogenicidad del microorganismo. A su vez, el hospedero desencadena mecanismos de defensa para evitar que el hierro sea accesible a los microorganismos (Kochan, 1976). Asimismo se ha descrito que ante una infección disminuye la absorción intestinal del hierro, parte del hierro circulante es secuestrado por la transferrina, y se incrementan los depósitos de este mineral en el hígado, mediante la saturación de la ferritina (Barclay, 1985).

La dinámica de la respuesta metabólica del hierro durante la infección dificulta la interpretación de los indicadores de reserva, tales como ferritina y transferrina, ya que la concentración plasmática de estas proteínas también se ve afectada en estados de desnutrición, y varía en respuesta a la infección.

De igual manera, la compleja serie de interacciones descrita plantea diversos retos para el diseño y la interpretación de estudios de investigación, tanto básica como clínica, y epidemiológica. En la literatura existen estudios que muestran mayor susceptibilidad a la infección en individuos con reservas bajas de hierro (Basta *et al.*, 1979; Murray *et al.*, 1978), a la par que otros indican mayor riesgo de infección al tratar a los pacientes con hierro (Barry y Reeve, 1976). Algunos autores señalan que este riesgo es mayor al utilizar hierro parenteral (*ibidem*; Oppenheimer *et al.*, 1986) que cuando se recurre a hierro administrado por vía oral (Salmi *et al.*, 1963). Si bien este hallazgo no es consistente (James y Combes, 1960), las diferencias en la respuesta a la intervención podrían explicarse por diversos factores potencialmente confusores.

No existe prueba alguna en la literatura sobre cambios en la respuesta inmunológica como resultado de la intervención preventiva o curativa con hierro en presencia de otras deficiencias nutrimentales.

Cinc

El cinc participa en la división celular y en la síntesis de proteínas, lo que favorece, entre otras cosas, la cicatrización de heridas y mantiene la integridad de la piel y las mucosas (Golden y Golden, 1992). Diversos estudios han documentado también el papel del cinc dentro de la regulación del gusto, por lo que podría tener intervención directa en el apetito y sobre el estado nutricional del hospedero (Golden y Golden, 1981; Krebs *et al.*, 1984).

Ante una infección sistémica, usualmente acompañada de fiebre, se desencadena una serie de respuestas metabólicas en el hospedero, inclu-

yendo la mayor síntesis de glucocorticoides y de interleuquinas (IL-1), lo que también se acompaña del aumento en el secuestro de cinc por los tejidos, con la consecuente disminución del cinc circulante (Coto *et al.*, 1992; Cunane, 1988). En otras infecciones, como la diarrea aguda, también disminuyen los niveles circulantes de cinc, tanto por la limitación en la ingestión como por el aumento en la excreción fecal del mineral, asimismo por la limitación en su absorción secundaria al daño de la mucosa intestinal causado por la infección (Golden y Golden, 1981; Roy *et al.*, 1992).

Aunque hay estudios clínicos que señalan la conveniencia de proporcionar suplementos de cinc a niños que padecen diarrea aguda (Sazawal *et al.*, 1995), y algunos estudios epidemiológicos han documentado una disminución en la morbilidad causada por enfermedades infecciosas agudas en niños tratados con este mineral (Ruel *et al.*, 1997; Rosado *et al.*, 1997), aún se está muy lejos de contar con datos sólidos que puedan apoyar o desalentar una recomendación de salud pública y considerar la suplementación rutinaria con cinc como una intervención que pudiera incidir sobre la disminución de la morbilidad infantil (Penny y Lanata, 1995). Las investigaciones futuras deben estudiar la eficacia clínica del cinc durante la infección, abordando preguntas tales como el tiempo óptimo de inicio de la terapia suplementaria, su posible papel protector en casos de diarrea de diferente etiología, la duración óptima del tratamiento y la interacción de la suplementación con la dieta. Además, deben conducirse estudios de efectividad en campo para distintos grupos potenciales de beneficiarios de la suplementación, que evalúen la conveniencia de incorporarla como una medida de salud pública aplicable en los programas nacionales de control de enfermedades diarreicas o bien enfocar la intervención a niños en riesgo (con desnutrición, con diarrea persistente, o con limitación del crecimiento linear) (Penny y Lanata, 1995).

Vitamina A

Aunque los mecanismos específicos que explican la participación de la vitamina A en los procesos de inmunidad no han sido dilucidados con claridad, hay muchas pruebas de la intervención de esta vitamina en procesos de resistencia a la infección. A través de su papel en el crecimiento y diferenciación celular, la vitamina A favorece y mantiene la integridad de la piel y las mucosas, lo que en el caso de los aparatos respiratorio, gastrointestinal, genitourinario y oftálmico tiene gran importancia para evitar la invasión por gérmenes patógenos y la proliferación de infecciones (West *et al.*, 1989). La vitamina A también es un impor-

tante cofactor enzimático en los procesos de síntesis de proteínas y, por este mecanismo, favorece la cicatrización de las heridas. De igual forma, la vitamina A contribuye en el crecimiento y desarrollo del tejido linfoide y en el mantenimiento de la inmunidad humoral y celular, participando también en procesos inmunológicos inespecíficos, como la fagocitosis (West *et al.*, 1989).

En presencia de infecciones sistémicas o locales, la vitamina A circula disminuye en forma proporcional a la severidad de la infección. Esta disminución del retinol circulante obedece a varios mecanismos, incluyendo el incremento en la utilización de la vitamina por los tejidos, el aumento en su excreción fecal y problemas asociados con su movilización a partir de los depósitos hepáticos. Otro factor importante para explicar la disminución en la concentración plasmática de la vitamina, particularmente en el caso de infecciones gastrointestinales, es la mala absorción intestinal, ocasionada por sobrecrecimiento bacteriano, alteraciones osmóticas secundarias a mala absorción de azúcares intraluminales y daño estructural de la mucosa intestinal (Taufield *et al.*, 1987; West *et al.*, 1989). En el caso de procesos infecciosos crónicos existe un agotamiento real de las reservas hepáticas de vitamina A.

Desde hace más de una década se ha acumulado amplia evidencia epidemiológica que asocia la deficiencia de vitamina A con mayor mortalidad en la infancia (Beaton *et al.*, 1993). Sin embargo, a la fecha aún no se cuenta con estudios que diluciden claramente los mecanismos biológicos que explican este efecto. Tampoco existen estudios que hayan considerado la deficiencia de vitamina A ante otras deficiencias.

Consideraciones generales

Se requieren más estudios sobre cambios del metabolismo de los diversos micronutrientes en presencia de una infección, así como sobre la interacción entre diversos nutrientes, partiendo del hecho de que las deficiencias mencionadas rara vez existen en forma aislada. La situación más frecuente, a pesar de ser la menos descrita, es la coexistencia de deficiencias múltiples —de diversa intensidad— en un mismo individuo, por lo que es importante no sólo estudiar la interacción entre la deficiencia de micronutrientes aislados e infecciones, sino también la interacción entre deficiencias múltiples y diversas infecciones, y sus efectos metabólicos y funcionales.

MICRONUTRIMENTOS DURANTE LA ENFERMEDAD

DIARREICA INFANTIL

La enfermedad diarreica es un importante factor de morbilidad y mortalidad en los países en desarrollo, en donde causa cerca de cinco millones de muertes anuales en los menores de cinco años de edad (Kumate e Isibasi, 1986; Snyder y Merson, 1982). La principal causa de muerte en los procesos agudos es la deshidratación.

En México los niños sufren en promedio entre tres y cinco episodios diarreicos al año (Kumate e Isibasi, 1986), lo que determina consecuencias graves a causa de que: 1) se reduce la ingestión, 2) existe reducción en la absorción, y 3) aumenta el catabolismo y las pérdidas netas de nutrientes, ocasionando agotamiento de las reservas corporales (Brown y MacLean, 1984). Se ha estimado que probablemente 25% de la diferencia que resulta entre el crecimiento de los niños de los países en desarrollo y de los Estados Unidos se debe a las alteraciones nutricias por las diarreas (Black *et al.*, 1984).

En la actualidad se ha puesto en duda la utilidad del ayuno durante la diarrea, ya que se ha demostrado el papel importante de la nutrición adecuada para la recuperación del enterocito, así como de las secreciones intestinales (NRC, 1985; Hirschhorn, 1980). Por lo anterior, la terapia dietética durante la enfermedad diarreica ha sido objeto de múltiples investigaciones, y se ha incluido en los programas nacionales de control de este padecimiento en diversas regiones del mundo. Los puntos clave para lograr un buen tratamiento son: primero, garantizar la hidratación adecuada y segundo, restablecer el estado nutricional durante la convalecencia (WHO, 1980; Martorell, 1975; Mata, 1978). Otro punto deseable es utilizar alimentos de producción local, culturalmente aceptados, con alta densidad calórica y baja antigenicidad y costo.

Se ha demostrado claramente la conveniencia de continuar alimentando a los niños durante la diarrea aguda (Molla *et al.*, 1982; Chung y Viscova, 1948; Parker *et al.*, 1982; Ulshen, 1988), ya que las fallas terapéuticas y la duración de la diarrea son similares en pacientes con restricciones dietéticas y en los que reciben alimentación completa. Se ha informado sobre menor duración de la enfermedad y menor tasa de pérdida fecal en niños con diarrea aguda alimentados con fórmula de soya, comparados con niños que recibieron solamente suero de hidratación oral (Santosham *et al.*, 1985). También hay certeza sobre la ausencia de beneficios de la dilución de fórmulas en el gasto fecal, duración de la diarrea, ganancia de peso, retención de nitrógeno y mediciones antropométricas (Brown *et al.*, 1988). Inclusive está probado que ciertos alimentos usuales disponibles en hogares pobres rindieron buenos resultados al utilizar-

se durante la diarrea aguda (Brown *et al.*, 1982; Gastañaduy *et al.*, 1983; Alarcón *et al.*, 1991).

La leche es uno de los alimentos más importantes para los niños. La alimentación con leche durante la enfermedad diarreica ha sido frecuentemente debatida en la bibliografía pediátrica. Un reciente metaanálisis (Brown *et al.*, 1994) sobre el uso de leche en la alimentación de niños con diarrea muestra que los que presentan o no deshidratación leve, es decir, la gran mayoría de los pacientes, pueden ser tratados tan segura y eficazmente con alimentos que contienen leche, como con fórmulas no lácteas, y que el número de fallas terapéuticas entre los pacientes alimentados con leche o con fórmulas no lácteas es similar. Además, los estudios que comparan alimentación con leche diluida y alimentación con leche sin diluir muestran diferencias sin trascendencia clínica, en términos de tasa de gasto fecal y duración de la enfermedad diarreica; en tanto que la ganancia de peso es superior en los pacientes alimentados con leche sin diluir. En ese mismo metaanálisis los autores sugieren que en pacientes con desnutrición severa, con diarrea persistente, o en aquellos pocos niños en quienes la diarrea empeora con el uso de leche, se deberán reducir las cantidades de ésta.

El interés por el estudio de la terapia alimentaria durante la diarrea ha llevado al estudio del papel de varios micronutrientes durante la diarrea. Se ha propuesto que varias deficiencias de micronutrientes son responsables de la falta de regeneración de las vellosidades de la mucosa intestinal (Sullivan *et al.*, 1992; Lunn *et al.*, 1991; Brown *et al.*, 1963); así mismo, se ha planteado que dichas deficiencias son factores de riesgo en la duración prolongada de los episodios agudos, en la desnutrición y en trastornos de la inmunidad celular durante la diarrea. En pacientes con deficiencia de cinc se ha encontrado elevada frecuencia de diarrea y trastornos de la inmunidad celular (Baqui *et al.*, 1993a, 1993b; Black *et al.*, 1989; Sazawal *et al.*, 1991). Los mismos hallazgos se han documentado experimentalmente en animales y son revertidos con la suplementación de ese elemento. Sazawal y otros (1995), en un ensayo doble ciego en la India, evaluaron el efecto de la suplementación con cinc en 937 niños con diarrea aguda entre seis y 35 meses de edad. En el grupo que recibió 20 mg de cinc elemental se observó 23% de reducción en el riesgo de diarrea persistente y, cuando la suplementación se administró en los tres primeros días del episodio, se redujo 39% el riesgo de tener un episodio con duración superior a siete días. Adicionalmente, observaron disminución de la gravedad del proceso utilizando como indicador el número de evacuaciones líquidas por día.

La mayor parte del ácido fólico se absorbe en las porciones proximales del intestino delgado, por lo que las enfermedades infecciosas intestina-

les agudas y persistentes pueden afectar la absorción de este nutrimento, lo que a su vez reduce su disponibilidad como cofactor en la restauración de la mucosa intestinal dañada. Por otra parte, la deficiencia de folatos impide la regeneración del epitelio intestinal e incluso induce lesiones en pacientes con *sprue tropical* (Corcino *et al.*, 1975) y en alcohólicos (Hermos *et al.*, 1972). El tratamiento con ácido fólico en alcohólicos revirtió las anomalías histológicas de la mucosa al término del tratamiento dietético que incluyó suplementación con ácido fólico; los autores concluyen que la deficiencia de folatos fue la causa de las lesiones del epitelio y de las vellosidades intestinales.

Varios estudios han sugerido que las infecciones, incluyendo las gastrointestinales, provocan deficiencia de vitamina A. Se ha documentado deficiencia de retinol plasmático por trastornos de la absorción, alteración del transporte y movilización hepática, incremento de los requerimientos e incremento en las pérdidas urinarias durante la infección.

En Perú, Salazar Lindo y otros (1993), en un estudio de 72 niños con enfermedad diarreica aguda, en comparación con 65 niños de un grupo testigo, demostraron concentraciones de retinol plasmático significativamente menores en los pacientes con diarrea, y concluyeron, después de controlar por variables confusoras, que la diferencia se debió a la existencia de la diarrea en ese grupo de niños. En Perú, también Álvarez y otros (1995) estudiaron a 44 niños hospitalizados por enfermedad diarreica, y encontraron excreción urinaria de retinol significativamente superior, en comparación con el grupo testigo, particularmente en pacientes con infección por rotavirus y fiebre. Adicionalmente, los autores demuestran una correlación inversa entre el retinol plasmático y la duración de la enfermedad antes de su llegada al hospital, por lo cual coligen que la pérdida urinaria de retinol contribuye a la deficiencia de esta vitamina.

En el denominado "síndrome de desnutrición y diarrea persistente" (SDDP), el daño a la mucosa intestinal se mantiene por periodos prolongados, y el proceso de reparación por proliferación y regeneración celular se encuentra alterado desde las criptas hacia las vellosidades (Sullivan y March, 1992). Un estudio en Gambia (Sullivan *et al.*, 1992) mostró que la rehabilitación nutricia por cuatro semanas de niños con SDDP restituyó el volumen de las células de las criptas intestinales, así como algunas de las alteraciones de absorción y permeabilidad intestinal, aunque los autores concluyen que la total recuperación estructural y de permeabilidad puede requerir tiempos más prolongados, así como el restablecimiento de micronutrientes específicos como el cinc y la vitamina A. La relevancia de la integridad intestinal se muestra claramente en un estudio (Lunn *et al.*, 1991) que indica la relación inversa entre las

alteraciones de la absorción e integridad intestinal y el crecimiento infantil.

En México, el personal de salud y las madres tradicionalmente dan a los niños alimentos como pollo, zanahoria, arroz y frijoles (Martínez y Saucedo, 1991). La combinación de estos ingredientes culturalmente aceptados, y en cantidades equilibradas y apropiadas, con adición de aceite vegetal para proporcionar una elevada densidad calórica, constituye una dieta de bajo costo, ampliamente disponible y bien tolerada para usarse en forma de alimentación continua durante la diarrea de niños destetados.

Un estudio hospitalario en México (Maulen Radovan *et al.*, 1994) mostró que una dieta mixta en forma de papilla basada en arroz, pollo, zanahoria, frijol y aceite vegetal reduce la duración de la enfermedad y el número de fallas terapéuticas, en comparación con la fórmula sin lactosa, basada en proteína aislada de soya. Los niños tuvieron excelente ingestión de nutrimentos y energía en ambos grupos (Gore *et al.*, 1992; MacLean *et al.*, 1978; Brown, 1991).

Con base en los resultados del estudio hospitalario (Maulen Radován *et al.*, 1994) se destaca la importancia de realizar estudios entre la comunidad sobre las prácticas de alimentación del niño durante la diarrea, y estudios clínicos y epidemiológicos que lleven a recomendaciones específicas sobre terapias alimentarias durante la diarrea que aporten los nutrimentos necesarios durante la enfermedad y el periodo de convalecencia para restituir el déficit impuesto por la enfermedad y lograr crecimiento compensatorio y una adecuada nutrición. Asimismo, deben realizarse estudios que permitan emitir sugerencias sobre la duración óptima de la terapia alimentaria durante y después de la diarrea. Las recomendaciones deben ser culturalmente aceptadas y de bajo costo, y deben considerar las limitaciones de tiempo de las madres, con el propósito de aumentar la probabilidad de que la población las adopte. Estas sugerencias deben ser probadas en estudios de eficacia en salud pública para su posible integración al programa de control de enfermedades diarreicas.

RECOMENDACIONES NUTRIMENTALES

Las recomendaciones para varios nutrimentos, sobre todo los que no son energéticos, han sido establecidas a partir de estudios en adultos varones, por lo que se requiere revisar las recomendaciones nutrimentales y los puntos de corte establecidos a fin de contar con patrones de referencia adecuados que al menos cubran tres requisitos:

- a) Estar basados en pruebas funcionales sobre las que, de ser posible, se conozcan los mecanismos de acción.
- b) Ser específicos para cada grupo de edad y estado fisiológico.
- c) Ser establecidos a partir de un concepto fisiológico de normalidad.

La prueba funcional seleccionada dependerá del nutrimento de que se trate. A continuación se ejemplificará la aplicación de los conceptos antes vertidos en el establecimiento de recomendaciones y puntos de corte para evaluar el estado de nutrición de la vitamina C y el hierro durante la gestación.

VITAMINA C

Hasta el momento no se conocen con precisión los requerimientos de la vitamina C durante la gestación (NRC, 1989). La recomendación actual (Levine *et al.*, 1995) está basada en la cantidad de ácido ascórbico que debe consumir un varón adulto para reemplazar las pérdidas obligatorias del nutrimento. Al igual que para la mayoría de los nutrimentos, la recomendación para la mujer gestante se deriva de una extrapolación de la sugerida para el adulto varón (NAS, 1990), por lo que no es necesariamente la apropiada.

Para establecer una recomendación adecuada para la vitamina C, primero hay que identificar las funciones metabólicas particularmente relevantes para la mujer embarazada en las que participe la vitamina C. Una de estas funciones es la hidroxilación de la prolina, ya que esta reacción es fundamental para la síntesis de colágena y ésta es la principal constituyente de las membranas corioamnióticas. Cuando no se dispone de suficiente cantidad o calidad de colágena, las membranas amnióticas tienen menor flexibilidad. Las membranas rígidas son menos resistentes a la infección o a la presión mecánica, por lo que se pueden romper antes de que se inicie el trabajo de parto. De esta manera es posible utilizar la ruptura prematura de membranas corioamnióticas (RPM) como una prueba funcional para evaluar el estado de nutrición de la vitamina C en la mujer gestante. Cabe mencionar que la RPM es la principal causa de prematuridad y que ésta, a su vez, es la responsable de la mayoría de las muertes neonatales.

En estudios realizados en el Instituto Nacional de Perinatología sobre RPM se han obtenido los siguientes resultados:

- a) En cultivo de tejidos, la vitamina C estimula la síntesis de colágena a través de la hidroxilación de la prolina y la estimulación de la tropocolágena, es decir, la disponibilidad de vitamina C se asocia con la síntesis

de colágena tanto a nivel enzimático como molecular (Vadillo Ortega y Pfeffer, comunicación personal).

b) La vitamina C también favorece la degradación de la colágena, ya que su deficiencia estimula la síntesis de metaloproteasas en modelos *in vitro* (Vadillo *et al.*, 1995).

c) Existe una relación causal entre la baja concentración leucocitaria de vitamina C (indicador de reserva) y la RPM (Casanueva *et al.*, 1993).

d) Existe una relación sinérgica entre la infección, la baja reserva de ácido ascórbico y la incidencia de RPM (Casanueva *et al.*, 1991).

e) En una muestra estudiada en la Ciudad de México se observó variación estacional en la concentración leucocitaria de vitamina C como consecuencia de infecciones, especialmente las respiratorias (Tejero *et al.*, 1994).

f) Una vez resuelto el proceso infeccioso, la vitamina C tarda en recuperarse entre cuatro y seis semanas (Reyes, Luna y Casanueva, comunicación personal).

g) En las poblaciones estudiadas el consumo promedio es de 60 mg/día; sin embargo, a nivel de reserva es posible identificar individuos en riesgo (Casanueva *et al.*, 1993).

h) No ha sido posible documentar la relación que existe entre la concentración plasmática y leucocitaria de vitamina C y la ingestión dietética de la misma (Bejarano *et al.*, 1994).

Las siguientes son algunas de las futuras áreas de investigación para dilucidar las necesidades de vitamina C en la gestación y que darán lugar a ciertas recomendaciones:

a) Estudiar si las concentraciones leucocitarias de vitamina C por arriba de $15\mu\text{g}/10^8$ células (Tejero *et al.*, 1994) producen reducción de la incidencia de RPM.

b) Establecer si la dieta puede cubrir los requerimientos adicionales de vitamina C en la gestación o si se requiere suplementación.

c) Establecer si la adecuada reserva de vitamina C previene las infecciones en la gestación.

d) Investigar las posibles interacciones entre el estado de nutrición de la vitamina C y otros nutrimentos.

Hierro durante la gestación

No hay datos acerca de que ciertas concentraciones de hemoglobina (CDC, 1989) —que se utilizan como criterio para establecer o no la presencia de anemia— se asocian con un mal desempeño reproductivo.

Existen múltiples mecanismos de adaptación ante la deficiencia de hierro y es difícil identificar reacciones metabólicas que por su baja prioridad puedan ser sensibles a la disponibilidad del nutrimento. Una de las funciones en las que es posible explorar el impacto de la baja disponibilidad de hierro es la respuesta inmune, tanto la humoral como la celular.

La disponibilidad de hierro determina, junto con otros nutrimentos, la síntesis de ADN, la fagocitosis y la muerte intracelular en los leucocitos polimorfonucleares. A nivel humoral la deficiencia de hierro se ha asociado con disminución en la concentración de IgA e IgM en la mucosa intestinal, lo cual incrementa la susceptibilidad a padecer infecciones.

Un área relevante de investigación es establecer puntos de corte para evaluar el estado de nutrición de hierro, a partir de la evaluación de la respuesta inmune en mujeres embarazadas.

A la fecha existen pruebas que permiten afirmar que para la altura de la Ciudad de México, 140 g/l constituye un punto de corte adecuado para la concentración de hemoglobina de mujeres embarazadas, pues permite distinguir a las gestantes con respuesta fagocitaria mayor al 80%. Cabe mencionar que este punto de corte es similar al propuesto con base en criterios estadísticos (Peña *et al.*, 1994).

Una vez establecido el punto de corte adecuado para evaluar el estado de nutrición de hierro, el siguiente paso es identificar las estrategias necesarias para lograr que la mujer conserve sus concentraciones de hemoglobina por arriba del punto de corte durante la gestación.

CONCLUSIONES Y LÍNEAS PRIORITARIAS DE INVESTIGACIÓN

Por la carencia de estudios con representatividad nacional, no se conoce con precisión la magnitud y distribución de las deficiencias de micronutrientes. Sin embargo, algunos estudios comunitarios puntuales señalan que varias deficiencias constituyen problemas de salud pública. En una revisión exhaustiva de estos estudios se concluyó que existen claras deficiencias de hierro, vitamina A y yodo, y la información disponible sobre estudios dietéticos sugiere, además, deficiencias de cinc y de vitaminas C, E, B₆ y B₁₂, y posiblemente de vitamina B₁₂. La prevalencia de algunas deficiencias es sumamente elevada. Por ejemplo, las prevalencias informadas de anemia en niños y mujeres embarazadas alcanzan cifras de hasta 70% en algunos estudios comunitarios. La mayoría de la anemia es atribuible a deficiencia de hierro.

Aunque persisten deficiencias clínicas ostensibles de algunos micronutrientes, como el yodo, en pequeños grupos de población, en la mayoría de la población que tiene deficiencias de micronutrientes éstas son

en grado marginal. Las deficiencias marginales tienen importantes efectos negativos en la salud de la población y ameritan especial atención porque es difícil detectarlas.

Las deficiencias rara vez ocurren en forma aislada; generalmente se presentan deficiencias múltiples. Por ejemplo, en un estudio realizado en comunidades rurales del centro del país se encontró que 93% de preescolares presentaban alguna deficiencia de micronutrientes, y que 68% tenía dos o más deficiencias.

Varias de las deficiencias encontradas en México tienen importantes efectos adversos en la salud a lo largo del ciclo de vida, desde la gestación hasta la vejez, ya que comprometen: *a)* el crecimiento intrauterino y posnatal; *b)* el desarrollo cognoscitivo y psicomotor; *c)* la respuesta inmune y la integridad de las barreras primarias (piel y mucosas), lo que se traduce en una elevada morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas; *d)* la actividad física, lo cual afecta la capacidad de aprendizaje del niño y la productividad laboral en el adulto; y *e)* algunos resultados del embarazo como la ruptura prematura de membrana y la prematuridad. En síntesis, las principales deficiencias de micronutrientes encontradas en México tienen importantes efectos deletéreos en la salud y el desempeño físico e intelectual de la población. A continuación se esbozan brevemente algunos efectos adversos de varias deficiencias de micronutrientes sobre la salud: *a)* la deficiencia de folatos en el periodo periconcepcional se ha asociado con defectos en el cierre del tubo neural; *b)* la deficiencia de yodo durante el embarazo, aun en grado marginal, se acompaña de retardo en el desarrollo psicomotor de los neonatos; *c)* la deficiencia de hierro se asocia con retardo en el crecimiento intrauterino, con el consiguiente aumento de riesgos de la salud; en el niño se reduce la capacidad de aprendizaje, la actividad física y el juego y aumenta el riesgo de enfermedad, y en el adulto disminuye la capacidad de trabajo físico; *d)* la deficiencia de zinc tiene efectos en el crecimiento tanto prenatal como posnatal, y aumenta el riesgo de contraer enfermedades, principalmente las diarreicas; *e)* la deficiencia de vitamina A aumenta el riesgo de muerte de preescolares; *f)* se han asociado consumos bajos de vitamina C durante el embarazo con ruptura prematura de membranas, prematuridad e infecciones; *g)* la osteoporosis tiene, entre sus orígenes, consumo inadecuado de calcio en las primeras dos décadas de la vida; además, la baja ingestión de este nutriente se ha asociado con aumento en el riesgo de hipertensión, particularmente la asociada con el embarazo. Finalmente, no puede dejar de mencionarse el papel de algunos micronutrientes como antioxidantes, capaces de reducir el riesgo de enfermedades crónicas degenerativas.

Como resultado de la revisión de los avances en investigación sobre el tema, el grupo ha identificado grandes vacíos de conocimiento:

1) No se conoce con suficiente precisión la magnitud y distribución de las deficiencias de micronutrientes en México.

2) Para varios de los micronutrientes no se cuenta con indicadores y procedimientos diagnósticos confiables, los cuales son necesarios no solamente para establecer la magnitud y distribución de las deficiencias, sino como herramienta para el desarrollo de la investigación.

3) Con base en la posible magnitud y la relevancia de las deficiencias y de la capacidad de los grupos de investigadores que se dedican al estudio de este tema en México, se identifican los siguientes micronutrientes como los de mayor prioridad para su investigación: hierro, cinc, vitamina A, vitamina C, yodo, ácido fólico y calcio.

4) Por la íntima relación de las deficiencias mencionadas con los problemas relevantes de salud en México, se recomienda estudiar prioritariamente el efecto y la interacción de estas deficiencias sobre los siguientes problemas de salud: infección, defectos en la respuesta inmunológica, retardo en el crecimiento prenatal y posnatal, retardo en el desarrollo cognoscitivo y psicomotor y resultados del embarazo. Dado que las deficiencias frecuentemente interactúan y ocurren en forma simultánea, se recomienda que las investigaciones aborden preferentemente las deficiencias de varios micronutrientes en forma simultánea.

5) Para comprender a cabalidad la relación entre los micronutrientes y los problemas de salud señalados se requiere tanto de investigación básica como clínica, epidemiológica y de sistemas de salud. En investigación básica se identifica la necesidad de estudios para comprender las funciones bioquímicas y el papel metabólico de los micronutrientes en la salud y en la enfermedad. En el área clínica se requieren estudios para la validación de indicadores y pruebas diagnósticas y para el estudio de algunos efectos funcionales de las deficiencias. En el área epidemiológica son necesarios estudios para el desarrollo y la prueba de indicadores poblacionales, para la evaluación de efectos funcionales en poblaciones y para valorar la eficacia y la efectividad de opciones de intervención. Es importante subrayar que las investigaciones en este tema no sólo son necesarias para tener impacto en la salud pública, sino que también ofrecen a México la oportunidad de hacer contribuciones científicas que seguramente no harán los países tecnológicamente más desarrollados porque sus poblaciones no enfrentan estos problemas. Finalmente, se reconoce la importancia del diseño y de la prueba piloto de intervenciones específicas, así como de los avances tecnológicos necesarios para aminorar las deficiencias y sus efectos, y de la investigación evaluativa con el fin de apoyar la toma de decisiones en políticas y programas.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez, J. O., E. Salazar Lindo, J. Kohatsu, *et al.* (1995), "Urinary excretion of retinol in children with acute diarrhea", *Am. J. Clin. Nutr.*, 61:1273-1276.
- Abdeljaber, M. H., A. S. Monto, R. L. Tilden, A. Schork e I. Tarwotjo (1991), "The impact of vitamin A supplementation on morbidity: A randomized community intervention trial", *Am. J. Public. Health*, 81:1654-1656.
- Administrative Committee on Coordination (ACC)/Subcommittee on Nutrition (SCN) (1987), Second Report on the World Nutrition Situation, Ginebra, ONU, 29.
- Alarcón P., R. Montoya, F. Pérez, J. W. Dongo, J. M. Peerson y K. I. Brown (1991), "Clinical trial of home available mixed diets versus a lactose-free, soy-protein formula for the dietary management of acute childhood diarrhea", *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 12:224-232.
- Albanes, D., O. P. Heinonen, J. K. Huttunen, P. R. Taylor, J. Virtamo, B. K. Edwards *et al.* (1995), "Effects of alpha-tocopherol and b-carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Study", *Am. J. Clin. Nutr.*, supl. 62, 1427S-1430S.
- Allen, L. (1993), "The nutrition CRSP: What is marginal malnutrition, and does it affect human function?", *Nutrition Rev.*, 51:255-267.
- Anónimo (1995), "The evaluation of the scientific evidence for a relationship between calcium and hypertension", *J. Nutr.*, 125:311S-400S.
- Anónimo (1991), "An update on calcium: Applications for the '90s", *Am. J. Clin. Nutr.*, 54:177S-290S.
- Ávila, A., T. Shamah Levy y A. Chávez (1995), *Encuesta urbana de alimentación y nutrición en la zmcsm*, Instituto Nacional de la Nutrición.
- Baqui, A. H., R. B. Sack, R. E. Black *et al.* (1993a), "Cell-mediated immune deficiency and malnutrition are independent risk factors for persistent diarrhea in Bangladeshi children", *Am. J. Clin. Nutr.*, 58:543-548.
- , R. E. Black, R. B. Sack (1993b), "Malnutrition, cell-mediated immune deficiency and diarrhea: A community-based longitudinal study in rural Bangladeshi children", *Am. J. Epidemiol.*, 137:355-365.
- Barclay, R. (1985), "The role of iron in infection", *Med. Lab. Sci.*, 42:166-177.
- Barreto, M. L., L. M. P. Santos, A. M. O. Assis, M. P. N. Araujo, G. G. Farenzena, P. A. B. Santos y R. L. Fiaccone (1994), "Effect of vitamin A supplementation on diarrhea and acute lower-respiratory tract infections in young children in Brazil", *Lancet*, 344:228-231.
- Barry, D., y A. Reeve (1976), "Iron and neonatal infection: The Hawkes Bay experience", *NZ Med. J.*, 84:287.

- Basta, S., Soekriman, D. Karyadi y N. Scrimshaw (1979), "Iron deficiency anaemia and the productivity of adult males in Indonesia", *Am. J. Clin. Nutr.*, 32:916-925.
- Bates, C. J., P. H. Evans, M. Dardenne *et al.* (1993), "A trial of zinc supplementation in young rural Gambian children", *Br. J. Nutr.*, 69:243-255.
- Bautista, A. I., P. H. Barker, J. T. Dunn *et al.* (1982), "The effect of oral iodized oil on intelligence, thyroid status and somatic growth in school age children from an area of endemic goiter", *Am. J. Clin. Nutr.*, 35:127.
- Beaton, G. H., R. Martorell, K. J. Aronson, B. Edmonston, G. McCabe, A. C. Ross y B. Harvey (1993), "Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries", ACC/SCN State-of-the-Art Series, Nutrition Policy Discussion Paper 13, ONU, Ginebra.
- Bejarano, L., F. Pfeffer, E. Tejero, C. Meza y E. Casanueva (1994), "Concentraciones plasmáticas y leucocitarias de vitamina C en la gestación", *Perinatol. Reprod. Hum.*, 8:217-221.
- Belizan, J. M., J. Villar, L. González, L. Compodonico y E. Bergel (1991), "Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy", *N. Engl. J. Med.*, 325:1399-1405.
- Bentley, M., R. Stallings, M. Fukumoto y J. Elder (1991), "Maternal feeding behavior and child acceptance of food during diarrhea, convalescence, and health in the central Sierra of Peru", *Am. J. Public. Health.*, 81:43-47.
- Bhandari, N., M. K. Bhan y S. Sazawal (1994), "Impact of massive dose of vitamin A given to preschool children with acute diarrhea on subsequent respiratory and diarrheal morbidity", *Br. Med. J.*, 309:1404-1407.
- Black, R. E., C. F. Lanata, F. Lazo (1989), "Delayed cutaneous hypersensitivity: Epidemiologic factors affecting and usefulness predicting diarrheal incidence in young Peruvian children", *Pediatric Infect. Dis. J.*, 8:210-215.
- , K. H. Brown y S. Becker (1984), "Effects of diarrhea associated with specific enteropathogen on the growth of children in rural Bangladesh", *Pediatrics*, 73:799-805.
- Blomhoff, R., M. H. Green, J. B. Green, T. Berg y K. R. Norum (1991), "Vitamin A metabolism: New perspectives on absorption, transport, and storage", *Physiol. Rev.*, 1:951-990.
- Blot, W. J., J. Y. Li, P. R. Taylor, W. Guo, S. M. Dawsey y B. Li (1995), "The linxian trials: Mortality rates by vitamin-mineral intervention group", *Am. J. Clin. Nutr.*, supl. 62, 1424S-1426S.

- Blumberg, J. B. (1995), "Considerations of the scientific substantiation for antioxidant vitamins and b-carotene in disease prevention", *Am. J. Clin. Nutr.*, supl. 62, 1521S-1526S.
- Bothwel, Th. (1994), "The pros and cons of iron fortification", *S. Afr. Med. J.*, supl., pp. 24-26.
- Brown, H. O., M. L. Levine y M. Lipkin (1963), "Inhibition of intestinal cell renewal and migration induced by starvation", *Am. J. Physiol.*, 73:119-125.
- Brown, K. F., G. López de Romana, G. G. Graham, *et al.* (1982), "Experience with a mixture of wheat noodles and casein in the initial dietary therapy of infants and young children with protein calorie malnutrition or acute diarrhea", *Human Nutrition/Applied Nutrition*, 36A:354-366.
- Brown, K. H., J. M. Peerson y O. Fontaine (1994), "Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea. A meta-analysis of clinical trials", *Pediatrics*, 93:17-27.
- (1991), "Dietary management of acute childhood diarrhea: Optimal timing of feeding and appropriate use of milks and mixed diets", *J. Pediatr.*, 118:592-598.
- , A. S. Gastañaduy, J. M. Saavedra *et al.* (1988), "Effect of continued oral feeding on clinical and nutritional outcomes of acute diarrhea in children", *J. Pediatr.*, 112:191-200.
- , y W. C. Mac Lean Jr. (1984), "Nutritional management of acute diarrhea, and appraisal of the alternatives", *Pediatrics*, 73:119-125.
- Brown, K. (1995), "Zinc supplementation and children's growth: A meta-analysis of intervention trials", ponencia presentada en Experimental Biology, Atlanta, Georgia, del 9 al 13 de abril.
- Casanueva, E., E. Polo, E. Tejero y C. Meza (1993), "Premature rupture of amniotic membranes as functional assessment of vitamin C status during pregnancy", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 678:369-371.
- , L. Magaña, F. Pfeffer y A. Báez (1991), "Incidence of premature rupture of membranes in pregnant women with leukocyte levels of vitamin C", *Europ. J. Clin. Nutr.*, 45:401-405.
- Centers for Disease Control (CDC), USA (1989), "Criteria for anemia in children and childbearing-aged women", *MMWR*, 38:400-404.
- Chávez, A., A. Ávila, M. Muñoz de Chávez, S. Bermejo y J. A. Roldán (1996), *The Food and Nutrition Situation of Mexico*, Pax, México.
- , y M. Hernández (1970), "Algunos datos para la prevención de la hipovitaminosis A en México", *Bol. Of. Sanit. Panam.*, 69:21-29.
- Chávez, M. M., H. Martínez y A. Chávez (1989), "A simplified tool for assessing vitamin A deficiency risk at the community level", *Food Nutr. Bull.*, 11:37-40.

- Chen, L., y N. Scrimshaw (1983), *Diarrhea and Malnutrition. Interactions, Mechanisms and Interventions*, Plenum Press, Nueva York.
- Cherry, F., H. Sandstead y R. Wickremasinghe (1993), "Adolescent pregnancy. Weight and zinc supplementation effects", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 678:330-3.
- Chung, A. W., y B. Viscorova (1948), "The effect of oral feeding at different levels on the absorption of foodstuffs in infantile diarrhea", *J. Pediatrics*, 33:1-13.
- Cook, J. D., B. S. Skikne y R. D. Baynes (1994), "Iron deficiency: The global perspectives", *Adv. Exp. Med. Biol.*, 356:219-228.
- Corcino, J., G. Coll y F. A. Klipstein (1975), "Pteroylglutamic acid malabsorption in tropical sprue", *Blood*, 45:577-580.
- Coto, J., E. Hadden, M. Sauro, N. Zorn y J. Hadden (1992), "Interleukin 1 regulates secretion of zincthymulin by human thymic epithelial cells and its action on T lymphocyte proliferation and nuclear protein kinase C", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89:7752.
- Cousins, R. J., y J. M. Hempe (1990), "Zinc", en M. L. Brown (comp.), *Present Knowledge in Nutrition*, International Life Sciences Institute, Nutrition Foundation, pp. 251-260.
- Cunane, S. (1988), *Zinc: Clinical and Biochemical Significance*, CRC Press, Boca Raton, p. 93.
- Dirren, H., D. Barclay, J. G. Ramos, R. Lozano, M. M. Montalvo, N. Dávila y J. O. Mora (1994), "Zinc supplementation and child growth in Ecuador", en L. Allen, J. King y B. Lonnerdal (comps.), *Nutrient Regulation During Pregnancy, Lactation, and Infant Growth*, Plenum Press, Nueva York.
- Dossetor, J., y H. Whittle (1975), "Proteinlosing enteropathy and malabsorption in acute measles enteritis", *Br. Med. J.*, 2:592-593.
- Fawiz, W. W., T. C. Chalmers, M. G. Herrera y F. Mosteller (1993), "Vitamin A supplementation and child mortality: A meta-analysis", *JAMA*, 269:898-903.
- Food and Nutrition Board (FNB) (1989), *Recommended Dietary Allowances*, 10a. ed., National Research Council, Academic Press, Washington.
- Galloway, R., y J. McGuire (1994), "Determinants of compliance with iron supplementation: Supplies, side effects, or psychology?", *Soc. Sci. Med.*, 39:381-390.
- Gambert, S. R., B. M. Schultz y R. C. Hamdy (1995), "Osteoporosis: Clinical features, prevention, and treatment", *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 24:317-371.
- Gastañaduy, A. S., G. López de Romana, G. G. Graham *et al.* (1983), "Utilization of white potato in the dietary treatment of infants and young

children with protein-energy malnutrition and acute diarrhea", *Nutr. Rep. Int.*, 28:75-88.

Ghana, Vast Study Team (1993), "Vitamin A supplementation in northern Ghana: Effects on clinic attendances, hospital admissions, and child mortality", *Lancet*, 342:7-12.

Georgieff, M. K., M. M. Mills, K. Gordon y J. D. Wobken (1995), "Reduced neonatal liver iron concentrations after uteroplacental insufficiency", *J. Pediatr.*, 127:308-314.

Gibson, R. S., P. D. Smit, A. C. MacDonald, A. Goldman, B. A. Ryan y M. Berry (1989), "A growth-limiting, mild zinc-deficiency syndrome in some Southern Ontario boys with low height percentiles", *Am. J. Clin. Nutr.*, 49:1266-1273.

Glasziou, P. P., y D. E. M. Mackerras (1993), "Vitamin A supplementation in infectious diseases: A metaanalysis", *Br. Med. J.*, 306:366-370.

Golden, B., y M. Golden (1992), "Effect of zinc on lean tissue synthesis during recovery from malnutrition", *Eur. J. Clin. Nutr.*, 46:697-706.

Golden, M. H. N., y B. E. Golden (1981), "Effect of zinc supplementation on the dietary intake, rate of weight gain, and energy cost of tissue deposition in children recovering from severe malnutrition", *Am. J. Clin. Nutr.*, 34:900-908.

Goldenberg, R. L., T. Tamura, Y. Neggers, R. L. Copper, K. E. Johnston, M. B. DuBard y J. C. Hauth (1995), "The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome", *JAMA*, 274:463-468.

Gore, S. M., O. Fontaine y N. F. Pierce (1992), "Impact of rice based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhea: Meta-analysis of 13 clinical trial", *Br. Med. J.*, 304:287-291.

Halhali, A., H. Bourges, A. Carrillo y M. Garabedian (1995), "Lower circulating insulin-like growth factor and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in preeclampsia", *Rev. Invest. Clin.*, 47:259-266.

Hambidge, K. M., C. Hambidge, M. Jacobs y J. D. Baum (1972), "Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth and hypogeusia in children", *Pediatr. Res.*, 6:868-874.

Hamet, P. (1995), "The evolution of the scientific evidence for relationship between calcium and hypertension", *J. Nutr.*, 125:3115-4005.

Hermos, J. A., W. H. Adams, K. L. Yong, L. W. Sullivan y J. S. Trier (1972), "Mucosa of the small intestine in folate-deficient alcoholics", *Ann. Intern. Med.*, 76:957-965.

Hirschhorn, N. (1980), "The treatment of acute diarrhea in children: An historical perspective", *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:637-63.

Instituto Nacional de Perinatología (INPer) (1990), *Encuesta Nacional de Perinatología*, banco de datos, México.

James, J., y M. Combes (1960), "Iron deficiency in the premature infant", *Pediatrics*, 26:368-373.

- Kageyama, M. L. E., y A. J. Maisterrena (1987), "Prevalencia de bocio endémico: estudio en escolares de los albergues del Instituto Indigenista del área de influencia del Centro Coordinador de Ayutla-Mixe, Oax.", documento mimeografiado, México.
- Kavucku, S., y N. N. Taneli (1994), "Comparison of serum and breast milk ferritin with some hematological parameters in the perinatal period", *J. Ass. Physicians India*, 42:875-877.
- Kivivuori, S. M., A. M. Heikinheimo y M. A. Teppo Siimes (1994), "Early rise in serum concentrations of transferrin receptor induced by recombinant human erythropoietin in very-low-birth-weight infants", *Pediatr. Res.*, 36:85-89.
- Kochan, I. (1976), "Role of iron in the regulation of nutritional immunity", *Bio-Inorg. Chem.*, 11:1158-1161.
- Krebs, N. F., K. M. Hambidge y P. A. Walravens (1984), "Increased food intake on young children receiving a zinc supplement", *Am. J. Dis. Child.*, 138:270-273.
- Kriete, M. F., M. Champoux y S. J. Suomi (1995), "Development of iron deficiency anemia in infant rhesus macaques", *Lab. Anim. Sci.*, 45:15-21.
- Kumate, J., y A. Isibasi (1986), "Pediatric diarrheal a global perspective", *Ped. Infect. Dis.*, 5: 521.
- López, G. L., E. Tovar, T. González, L. Estrada, A. Chávez, A. M. Maisterrena (1992), "Bocio endémico en México; Hidalgo, situación actual", *Memorias de la XXXI Reunión Anual, Soc. Mex. Nut. Endocrinol.*, Acapulco, Guerrero.
- , E. B. Pérez, W. Tovar, L. Nieto, H. Meléndez, A. Chávez y A. J. Maisterrena (1990), "Endemic goiter in Mexico: The case of Tepetlipa. Present Situation", *International Satellite Meeting on Iodine and Goiter*, Atenas, Grecia.
- Levine, M., K. Dhariwal, R. Welch, Y. Wang y J. Park (1995), "Determination of optimal vitamin C requirements in humans", *Am. J. Clin. Nutr.*, supl. 62, 1347s-56s.
- Loría, A., L. Sánchez Meda, P. Arroyo, E. Cordourier, J. Piedras y E. Casanueva (1979), "Nutritional anemia. VIII. Hemoglobin and plasma iron in infants treated prenatally with iron", *Nutr. Rep. International*, 19:451-462.
- Lunn, P. G., C. A. Northrop Clewes y R. M. Downes (1991), "Intestinal permeability, mucosal injury, and growth faltering in Gambia infants", *Lancet*, 338:907-910.
- MacLean, W. C., G. L. Klein, G. López de Romana *et al.* (1978), "Protein quality of conventional and high protein rice and digestibility of glutinous and nonglutinous rice by preschool children", *J. Nutr.*, 108:1740-1747.

- Maisterrena, A. J., E. Tovar y A. Chávez (1969), "Endemic goiter in Mexico and its changing pattern in a rural community", *PAHO Scientific Publ.*, 1903, pp. 397-416.
- , E. Tovar y A. Chávez (1968), "Daily iodine intake in a goiter endemic area", *J. Clin. Endocr.*, 28:1048.
- , E. Tovar y A. Chávez (1964), "Bocio endémico en México: influencia de factores nutricionales", *Gaceta Med. Mex.*, 94:1124.
- Martínez, H., J. L. Rosado y L. H. Allen (1994), "Panorama de las deficiencias de micronutrientes en una zona rural del Altiplano mexicano", V Congreso Nacional de Investigación en Salud Pública.
- , y G. Saucedo (1991), "Mothers' perceptions about childhood diarrhoea in rural Mexico", *J. Diarrhoeal Dis. Res.*, 9:235-243.
- Martorell, R., C. Yarbrough, S. Yarbrough y R. Klein (1980), "The impact of ordinary illnesses on the dietary intakes of malnourished children", *Am. J. Clin. Nutr.*, 33:345-350.
- , J. P. Habicht y C. Yarbrough (1975), "Acute morbidity and physical growth in rural Guatemalan children", *Am. J. Dis. Child.*, 129:1296-1301.
- Mata, L. J. (1978), *The Children of Santa Maria Cauque: A Prospective Field Study of Health and Growth*, MIT Press, Cambridge.
- Maulen Radován, I., K. Brown, B. M. Acosta y J. Fernández Varela (1994), "Comparison of a ricebased, mixed diet versus a lactose-free, soy-protein isolate formula for a young children with acute diarrhea", *J. Pediatr.*, 125:699-706.
- McLarty, J. W., D. B. Holiday, W. M. Girard, R. H. Yanagihara, T. D. Kummert y S. D. Greenberg (1995), "β-carotene, vitamin A, and lung cancer chemoprevention: Results of an intermediate endpoint study", *Am. J. Clin. Nutr.*, 62, supl.:1431S-1438S.
- Mills, C. (comp.) (1989), *Zinc in Human Biology*, International Life Sciences Institute, Human Nutrition Reviews, Springer-Verlag, Londres.
- Molla, A., A. M. Molla, A. Rahim et al. (1982), "Intake and absorption of nutrients in children with cholera and rotavirus infection during acute diarrhea and after recovery", *Nutr. Res.*, 2:133-142.
- Mora, J. O. (1992), "Situación actual de la deficiencia de la vitamina A en América Latina y el Caribe", *Arch. Latinoam. Nutr.*, 42:108S-116S.
- Murphy, S. P., G. H. Beaton y D. H. Calloway (1992), "Estimated mineral intakes of toddlers: Predicted prevalence of inadequacy in village populations in Egypt, Kenya, and Mexico", *Am. J. Clin. Nutr.*, 56:565-572.
- Murray, M., A. Murray, M. Murray y C. Murray (1978), "The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections", *Br. Med. J.*, 2:1113-1115.
- National Academy of Sciences, Institute of Medicine (1990), *Nutrition During Pregnancy*, National Academy Press, Washington.

- National Research Council (NRC) (1985), Subcommittee on Nutrition and Diarrheal Disease Control, Committee on International Nutrition Programs, *Management of Acute Diarrhea in Infants and Children*, National Academy Press, Washington.
- Navarrete, S., C. Ávila, S. Beltrán, M. Cashat, D. M. Hernández y J. L. Santos (1995), "Deficiencia de vitamina A: frecuencia y características clínicas en dos poblaciones del estado de Chiapas", *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, 52:280-286.
- Neggers, Y. H., G. R. Cutter y R. T. Acton (1990), "A possible association between maternal serum zinc concentration and birth weight", *Am. J. Clin. Nutr.*, 51:678-684.
- Noguera, A. (1994), "Eliminar la deficiencia de yodo: un reto de fin de siglo", *Bol. Of. Sanit. Panam.*, 117:483-495.
- O'Dell, B. L., y P. G. Reeves (1989), "Zinc status and food intake", en C. F. Mills (comp.), *Zinc in Human Biology*, Springer-Verlag, Londres.
- Oppenheimer, S., S. MacFarlane, J. Moody, O. Bunari y R. Hendricksen (1986), "Effect of iron prophylaxis on morbidity due to infectious disease: Report on clinical studies in Papua New Guinea", *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, 80:696-602.
- Parker, P., S. Stroop y H. Greene (1982), "A controlled comparison of continuous versus intermittent feeding in the treatment of infants with intestinal disease", *J. Pediatr.*, 99:360-364.
- Peña, R., E. Casanueva, R. Valdés Ramos, F. Guerra Infante, E. Gómez, V. Ortiz, H. Bourges y J. L. Arredondo García (1994), "Valor predictivo de la deficiencia de hierro sobre la fagocitosis de mujeres embarazadas", *Perinatol. Reprod. Hum.*, 8:29-32.
- Peck, W., B. L. Riggs, N. H. Bell *et al.* (1988), "Research directions in osteoporosis", *Am. J. Med.*, 84:275-282.
- Pelletier, D., E. Frongillo y J. P. Habicht (1993), "Epidemiologic evidence for a potentiating effect of malnutrition on child mortality", *Am. J. Public Health.*, 83:1130-1132.
- Penny, M., y C. Lanata (1995), "Zinc in the management of diarrhea in young children", *N. Engl. J. Med.*, 333:873-874.
- Pollit, E. (1995), "Functional significance of the covariance between protein energy malnutrition and iron deficiency anemia", *J. Nutr.*, supl. 8, 22725-22775.
- Powanda, M. (1977), "Changes in body balances in nitrogen and other key nutrients: Description and underlying mechanisms", *Am. J. Clin. Nutr.*, 30:1254-1268.
- Prasad, A. S., A. Miale, Z. Farid, H. H. Sandstead, A. R. Schultert y W. J. Darby (1963), "Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism, and anemia", *Arch. Int. Med.*, 111:407-428.

- Rahaman, M., y M. Wahed (1983), "Direct nutrient loss in diarrhea", en L. Chen y N. Scrimshaw (comps.), *Diarrhea and Malnutrition*, Plenum Press, Nueva York y Londres, pp. 157-162.
- Rahmathullah, L., B. A. Underwood, R. D. Thulasiraj y R. C. Milton (1991), "Diarrhea, respiratory infections and growth are not affected by a weekly lowdose vitamin A supplement a masked, controlled field trial in children in southern India", *Am. J. Clin. Nutr.*, 54:568-577.
- Repke, J. T. (1991), "Prevention of preeclampsia", *Clin. Perinatol.*, 18:779-791.
- Rivera, J., J. L. Rosado, M. Hernández, S. Parra, O. Herrera y G. Nava (1995), "Estudio de vitamina A en preescolares de la Delegación Álvaro Obregón", VI Congreso Nacional de Investigación en Salud Pública.
- , K. Long, T. González de Cossío, S. Parra, M. Rivera y J. L. Rosado (1994), *Nutrición y salud*, Cuadernos de Salud, 1a. ed., Secretaría de Salud.
- Rivera, J. A., M. T. Ruel, M. C. Santizo, B. Lonerdal y K. H. Brown (1998), "Zinc supplementation improves the growth of stunted rural Guatemalan infants", *J. Nutr.*, 128:556-562.
- Rivlin, R. S., R. P. Heaney, M. Lipkin y D.A. McCarron (1991), "An update on calcium: Applications for the 90s", *Am. J. Clin. Nutr.*, 54:1775-2905.
- Rondo, P. H., R. Abbott, L. C. Rodríguez y A. M. Tomkins (1995), "Vitamin A, folate and iron concentrations in cord and maternal blood of intrauterine growth retarded and appropriate birth weight babies", *Eur. J. Clin. Nutr.*, 49:391-399.
- Rosado, J. L., P. López, E. Muñoz, H. Martínez y L. H. Allen (1997), "Zinc supplementation reduces morbidity but neither zinc nor iron supplementation affect growth or body composition of stunted Mexican preschoolers", *Am. J. Clin. Nutr.*, 65:13-19.
- , P. López, M. Morales *et al.* (1992), "Bioavailability energy, nitrogen, fat, zinc, iron and calcium from rural and urban Mexican diet", *Br. J. Nutr.*, 68:45-58.
- Rosado, J., H. Bourges y B. Saint Martin (1995a), "Deficiencia de vitaminas y minerales en México. Una revisión crítica del estado de la información: I. Deficiencia de minerales", *Salud Pública de México*, 37:130-139.
- , H. Bourges y B. Saint Martin (1995b), "Deficiencia de vitaminas y minerales en México. Una revisión crítica del estado de la información: II. Deficiencia de vitaminas", *Salud Pública de México*, 37:452-461.
- Roy, S., R. Beherens, R. Haider *et al.* (1992), "Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladeshi children with acute

- diarrhoea and persistent diarrhoea syndrome", *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 15:289-296.
- Ruel, M. T., J. A. Rivera, M. C. Santizo, B. Lonnerdal y K. Brown (1997), "The impact of zinc supplementation on morbidity among young rural Guatemalan children", *Pediatrics*, 99:808-813.
- Ruz, M., y N. Solomons (1987), "Fecal zinc excretion during oral rehydration therapy for acute infectious diarrhea", *Fed. Proc.*, 46:784.
- Salazar Lindo, E., M. Salazar y J. O. Álvarez (1993), "Association of diarrhea and low serum retinol in Peruvian children", *Am. J. Clin. Nutr.*, 58:110-113.
- Salmi, T., P. Hanninen y T. Peltonen (1963), "Applicability of chelated iron in the care of prematures", *Acta Paediatr. Scand.*, 140, supl.:114-115.
- Santosham, M., S. Koster, R. Read *et al.* (1985), "Role of soybased lactose-free formula during treatment of acute diarrhea", *Pediatrics*, 76:292-298.
- Sauberlich, H. E., R. E. Hodges, D. L. Wallace, H. Koldre, J. E. Canham, J. Hood, N. Raica y L. K. Lowry (1975), "Vitamin A metabolism and requirements in humans, studied with the use of labelled retinol", *Vitamin hormones*, 33:251-275.
- Sazawal, S., R. Black, M. Bhan, N. Bhandari, A. Sinha y S. Jalla (1995), "Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India", *N. Engl. J. Med.*, 333:839-844.
- , M. K. Bhan, N. Bhandari *et al.* (1991), "Evidence for recent diarrhoeal morbidity as a risk factor for persistent diarrhoea: A case control study", *Int. J. Epidemiol.*, 20:540-545.
- Scholl, T. O., M. L. Hediger, J. I. Schall, R. L. Fischer y C. S. Khoo (1993), "Low zinc during pregnancy: Its association with preterm and very preterm delivery", *Am. J. Epidemiol.*, 137:1115-1124.
- Scrimshaw, N. (1970), "Synergism of malnutrition and infection. Evidence from field studies in Guatemala", *JAMA*, 212(1):685-692.
- , C. Taylor y J. Gordon (1959), "Interactions of nutrition and infection", *Am. J. Med. Sc.*, 237:367.
- Secretaría de Salud (SSA), Dirección General de Epidemiología (DGE) (1997), *Encuesta de áreas con deficiencias de yodo (ENDEYO)*, ed. mimeografiada.
- Sheard, N. F. (1994), "Iron deficiency and infant development", *Nutr. Rev.*, 52:137-140.
- Sies, H., y W. Stahl (1995), "Vitamin E and C, β -carotene, and other carotenoids as antioxidants", *Am. J. Clin. Nutr.*, supl. 62, 1315S-21S.
- Simmer, K., L. Lort, C. James y R. P. H. Thompson (1991), "A double-blind trial of zinc supplementation in pregnancy", *Europ. J. Clin. Nutr.*, 45:139-144.

- Simmer, K., S. Khanum, L. Carlsson y R. P. H. Thompson (1988), "Nutritional rehabilitation in Bangladesh. The importance of zinc", *Am. J. Clin. Nutr.*, 47:1036-1040.
- Smith, P. D., y R. S. Gibson (1987), "Food consumption patterns of Canadian preschool children in relation to zinc and growth status", *Am. J. Clin. Nutr.*, 45:609-616.
- Snyder, J. D., y M. H. Merson (1982), "The magnitude of the global problem of acute diarrheal disease: A review of active surveillance data", *Bull. Health Organ.*, 80:805-813.
- Solomons, N. (1995), "Weekly versus daily oral iron administration. Are we asking the right questions?", *Nut. Rev.*, 53:326-327.
- Solomons, N. W., R. A. Jacob, O. Pineda y F. Viteri (1979), "Studies of the bioavailability of zinc in man. Effects of Guatemalan rural diet and the iron-fortifying agent NaFe edta", *J. Nutr.*, 109:1519-1528.
- Stacpool, H. (1953), "Endemic goiter in México", *WHO Bull.*, 9:283.
- Stansfield, S. K., M. Pierre-Louis, G. Lerebours y A. Augustin (1993), "Vitamin A supplementation and increased prevalence of childhood diarrhoea and acute respiratory infections", *Lancet*, 342:578-582.
- Stirn, F. E., C. A. Elvehjem y E. B. Hart (1935), "The indispensability of zinc in the nutrition of the rat", *J. Biol. Chem.*, 109:347-359.
- Sullivan, P. B., y M. N. March (1992a), "Small intestinal mucosal histology in the syndrome of persistent diarrhoea and malnutrition: Review", *Acta Paediatr.*, supl. 81, 381:72-77.
- , P. G. Lunn, C. Northrop Clewes, P. T. Crowe, M. N. Marsh y G. Neale (1992b), "Persistent diarrhea and malnutrition. The impact of treatment on small bowel structure and permeability", *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 14:208-215.
- Taufield, P. A., K. L. Ales, L. M. Resnick et al. (1987), "Hypocalciuria in preeclampsia", *N. Engl. J. Med.*, 316:715-718.
- Tejero, E., E. Polo, F. Pfeffer, C. Meza y E. Casanueva (1994), "Leukocyte ascorbic acid during the pregnancy. Seasonal variation in a tropical country", *Nut. Res.*, 14:287-292.
- Ulshen, M. H. (1988), "Refeeding during recovery from acute diarrhea", *Journal of Pediatric*, 112:239.
- Vadillo Ortega, F., F. Pfeffer, M. L. Bermejo, A. Hernández, J. Beltrán, E. Tejero y E. Casanueva (1995), "Factores dietéticos y ruptura prematura de membranas. Efecto de la vitamina C en la degradación de la colágena en el corioamnios", *Gin. Obst. Mex.*, 63:158-162.
- Van Poppel, G., y R. A. Goldbohm (1995), "Epidemiologic evidence for beta-carotene and cancer prevention", *Am. J. Clin. Nutr.*, supl. 62, 1393S-1402S.
- Vijayaraghavan, K., G. Radhah, B. S. Prakasam, K. V. R. Sarma y V.

- Reddy (1990), "Effect of massive dose vitamin A on morbidity and mortality in Indian children", *Lancet*, 336:1342-1345.
- Viteri, F. (1994), "The consequences of iron deficiency and anemia in pregnancy", *Adv. Exp. Med. Biol.*, 352:127-139.
- Wallwork, J. C., G. J. Fosmire y H. H. Sanstead (1981), "Effect of zinc deficiency on appetite and plasma aminoacid concentrations in the rat", *Br. J. Nutr.*, 45:127-136.
- Walravens, P. A., A. Chakar, R. Mokni, J. Denise y D. Lemonnier (1992), "Zinc supplementation in breastfed infants", *Lancet*, 340:683-685.
- , y K. M. Hambidge (1976), "Growth of infants fed a zinc supplemented formula", *Am. J. Clin. Nutr.*, 29:1114-1121.
- West, K., G. Howard y A. Sommer (1989), "Vitamin A and infection: Public health implications", *Annu. Rev. Nutr.*, 9:63-86.
- Wharton, B. A., S. E. Balmer, H. M. Berger y P. H. Scott (1994), "Protein nutrition, faecal flora, and iron metabolism: The role of milk based formula", *Acta Paediatr.*, supl., 402:24-30.
- Widerman, U. (1995), *Vitamin A Deficiency and the Immune System*, tesis de doctorado, Universidad de Gotemburgo.
- World Health Organization (WHO) (1980), *A Manual for the Treatment of Acute Diarrhea*, WHO/CDD/SER, WHO, Ginebra.
- WHO/UNICEF/ICCIDD (1997), Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control through Salt Iodination, publicación WHO/NUT/94.6, Ginebra.
- Xue Cun, C., Y. Tai An, H. Jin Sheng, M. Qiu Yan, H. Zhi Min (1985), "Low levels of zinc in hair and blood, pica, anorexia, and poor growth in Chinese preschool children", *Am. J. Clin. Nutr.*, 42:694-700.
- Zile, M., E. C. Bunge y H. F. DeLuca (1983), "On the physiological basis of vitamin A stimulated growth", *J. Nutr.*, 109:1789-1796.