

Hospital Pediátrico Docente “Dr. Ángel Arturo Aballí”. La Habana

BENEFICIOS DE LA SUPLEMENTACION CON ZINC EN LA REHABILITACIÓN NUTRICIONAL DE LOS LACTANTES DESNUTRIDOS

Carlos Miguel Hernández Fernández,¹ Arnaldo Izquierdo Estévez.²

RESUMEN

Se examinaron los efectos de la suplementación con Zinc en la recuperación nutricional de lactantes desnutridos ingresados en el Servicio de Nutrición del Hospital Pediátrico Docente “Dr. Ángel Arturo Aballí” (La Habana, Cuba) en el año 2006 mediante un ensayo aleatorizado, controlado por placebo. Veintiocho lactantes con Peso para la Edad menor del percentil 3 de las Tablas cubanas para el Sexo y la Edad recibieron 2-3 mg de Zinc elemental.Kg⁻¹.día⁻¹. Otros 28 lactantes recibieron Lactosa como placebo en las mismas cantidades. El tiempo en igualar/superar el percentil 10 del Peso para la Edad fue menor entre los suplementados con Zinc. Asimismo, los eventos infecciosos asociados a un germen identificado, los días de tratamiento con antibióticos, los antibióticos empleados, y los traslados a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica fueron menores entre los niños tratados. La suplementación con Zinc acelera la recuperación nutricional, disminuye el número y la duración de los eventos infecciosos, el consumo de antibióticos, y el uso de la UTIP. *Hernández Fernández CM, Izquierdo Estévez A. Beneficios de la suplementación con zinc en la rehabilitación nutricional de los lactantes desnutridos. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2009;19(2):281-289. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Descriptor DeCS: ZINC / DEFICIENCIA DE ZINC / MALNUTRICIÓN / SUPLEMENTACIÓN CON ZINC / LACTANTE.

¹ Especialista de Primer Grado en Pediatría. Master en Nutrición en Salud Pública. Profesor Asistente de Pediatría.

² Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Master en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar de Pediatría.

Recibido: 1 de Julio del 2009. Aceptado: 9 de Septiembre del 2009.

Carlos Miguel Hernández Fernández. Calle4 #13 e/t 1era y Avenida del Este. Alcázar. La Habana. Ciudad Habana. Cuba.

INTRODUCCION

El Zinc fue reconocido como oligoelemento necesario para la nutrición humana a principios de la década de 1960, después de observar mejoría del crecimiento y desarrollo, y maduración sexual, de jóvenes iraníes y egipcios a los que se les suministró suplementos del mineral. La condición del Zinc como nutriente esencial había sido señalada previamente en estudios hechos con plantas en 1869, y animales en 1934, respectivamente.¹⁻⁴

El Zinc cumple funciones estructurales, catalíticas y reguladoras indispensables para muchos sistemas biológicos.⁴⁻⁶ El Zinc participa como elemento estructural de numerosas enzimas, y es un estabilizador de estructuras a nivel de los constituyentes subcelulares y sus membranas.⁶⁻⁷ Este mineral es parte fundamental de numerosas metaloenzimas, y también activador de muchas otras.⁷⁻⁸ Está demostrado el papel esencial del Zinc en la transcripción y traducción de los polinucleótidos, y por lo tanto, en el proceso de la expresión genética.^{3,5} Es, además, un estabilizador de las membranas biológicas, participa en la unión de las proteínas a tales estructuras, e impide la peroxidación lipídica de determinados tejidos mediante la inhibición de radicales libres.^{3,4,9}

Este oligoelemento adquiere especial connotación en niños con DEN Desnutrición Energético-Nutricional. Ya en 1965 se reportó que las concentraciones plasmáticas del mineral en los niños desnutridos eran la mitad de los correspondientes a los niños eutróficos.¹⁰ Si se tiene en cuenta la esencialidad del Zinc en el crecimiento y desarrollo tisulares, su papel en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, la replicación celular y el control del apetito, pudiera explicarse, entre otros hechos, este vínculo. De igual manera, estas funciones del Zinc justifican cómo la deficiencia del mineral

limita la velocidad de la ganancia de peso y/o altera la composición corporal de los niños que se recuperan de la desnutrición, lo que genera un incremento del tejido adiposo respecto al muscular.¹⁻²

Por otra parte, el hecho de que el Zinc sea cofactor de numerosas enzimas, entre ellas, las que participan en la transcripción genética y la síntesis del ARN; que sea considerado un factor mitógeno; y que contribuya a la estabilización de las membranas, pone de manifiesto su efecto regulador sobre el sistema inmune, a la vez que evidencia que su deficiencia condiciona atrofia tímica y otras alteraciones características de la inmunidad celular del niño desnutrido.¹⁰⁻¹² Además, la carencia de Zinc afecta estructural y funcionalmente las hormonas tiroideas, en particular la timulina, lo que trae como consecuencia alteraciones en la diferenciación de los timocitos en linfocitos "T" activos, la reducción de la producción de interleuquinas IL-2, y por consiguiente, de γ -interferón.^{3,11-12} Estas alteraciones de los mecanismos de defensa inmunitarios, con la consiguiente reducción de la resistencia a las infecciones, pueden explicar la existencia de un sinergismo entre la desnutrición y la infección.¹³

Luego, expuesto el marco teórico conocido, y teniendo en cuenta que las secuelas de la DEN pueden ser evitadas si la recuperación nutricional ocurre en el menor tiempo posible, se condujo este trabajo para evaluar los efectos de la suplementación con Zinc en la rehabilitación inmunonutricional del lactante desnutrido.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prospectivo, analítico, para evaluar los efectos de la suplementación con Zinc en la recuperación inmunonutricional de los lactantes desnutridos tratados en el Servicio de Nutrición del Hospital Pediátrico Docente

“Dr. Ángel Arturo Aballí” (La Habana, CUBA) entre Enero – Diciembre del 2006. Mediante técnicas de muestreo aleatorio simple, se seleccionaron de entre la población hospitalaria 56 niños menores de 1 año de edad, de uno u otro sexo, cuyo Peso para la Edad en el momento del ingreso fuera menor del percentil 3 de las Tablas Cubanas de Peso para el sexo y la Edad.¹⁴ La Talla y el Peso se registraron al ingreso del lactante en la institución, según las prescripciones del Programa Biológico Internacional.¹⁵ Los 56 lactantes seleccionados se distribuyeron equitativamente en 2 grupos de idéntico tamaño. El Grupo A (Tratamiento) fue suplementado con Zinc elemental a dosis diaria de 2-3 miligramos por Kilogramo de peso corporal. El mineral se administró diariamente, de una sola vez, en horas de la mañana, en forma de papelillos de Sulfato de zinc disuelto en agua hervida. El Grupo B (Control) recibió Lactosa como placebo, con las mismas características organolépticas, igual cantidad y frecuencia que el suplemento de Sulfato de zinc. A los pacientes que participaron en este estudio se les prescribió, además, 120 Kilocorías por cada Kilogramo de peso esperado para la Edad. La energía alimentaria se distribuyó de la manera siguiente: Carbohidratos: 55.0%; Grasas: 35.0%; y Proteínas: 10.0%; respectivamente. La cuantía de los ingresos dietéticos diarios se estimó mediante una encuesta individual de registro de alimentos.¹⁶ Además, los niños fueron suplementados diariamente también con vitaminas: D: 800 UI; A: 5,000 UI; C: 100 miligramos; y Acido fólico: 5 miligramos. El cumplimiento de la suplementación vitamina-mineral se estimó de los registros clínicos del lactante.

Los lactantes fueron evaluados semanalmente hasta alcanzar un Peso para la Edad y el Sexo igual o mayor al percentil 10 de la Tabla cubana correspondiente.

Alcanzado este valor, se consideró el niño recuperado nutricionalmente, y se decidió el egreso hospitalario. El tiempo requerido para la recuperación nutricional se estimó de la diferencia entre el momento del egreso y el del inicio del tratamiento. Como quiera que el tratamiento se inició en el momento del ingreso hospitalario, el tiempo de recuperación nutricional coincidió con la estadía hospitalaria.

Durante el seguimiento evolutivo del lactante se registraron los siguientes incidentes: número de eventos infecciosos, días de tratamiento con antibióticos, número de antibióticos empleados, y número de traslados a la UTIP Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Estos indicadores clínicos se utilizaron como variables-de-respuesta para la comparación entre-grupos del estado inmunológico y la recuperación inmunológica. El evento infeccioso se definió como el cuadro clínico asociado/derivado de la infección por un germen.

Los datos demográficos, antropométricos y clínicos de los niños participantes en este estudio se almacenaron en un contenedor digital creado mediante el programa SPSS versión 10.0 (Statistica, Pensilvania, Estados Unidos). En el procesamiento estadístico previo al análisis de los resultados del ensayo clínico se aplicaron pruebas de comparación de medias y proporciones para asegurar que ambos grupos fueran iguales en la arrancada. Las variables cualitativas se distribuyeron mediante frecuencias. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media aritmética y la desviación estándar. El análisis de las variables cuantitativas entre los dos grupos se realizó por comparación de medias de dos poblaciones independientes con la “t” de Student. La prueba χ^2 de Pearson se aplicó para determinar la existencia de posibles asociaciones entre las variables cualitativas. Las diferencias se denotaron como

significativas si sobrepasaron el nivel especificado del 5%.¹⁷

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de la serie de estudio. El 60.7% de los niños fueron varones. Predominaron los menores de 3 meses. El antecedente de bajo peso al nacer estaba documentado en el 28.6% de los lactantes. Los grupos experimentales fueron homogéneos entre sí respecto de las características demográficas y clínicas evaluadas.

La Tabla 3 muestra el estado de las variables de respuesta del estudio a la conclusión del estudio. La suplementación con Zinc resultó en una reducción de 9.4 días de la estadía hospitalaria ($t = -2.3$; $p < 0.05$); de 0.9 del número de eventos infecciosos ($t = -3.0$; $p < 0.05$); de 7.5 días de infección ($t = -3.0$; $p < 0.05$); de 1.4 del número de antibióticos utilizados ($t = -3.5$; $p < 0.05$); y de 0.5 de los traslados a la UTIP ($t = -2.6$; $p < 0.05$); respectivamente.

DISCUSION

Este trabajo ha demostrado la

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la serie de estudio. Se muestran la frecuencia y [entre corchetes] el porcentaje de los niños incluidos en cada categoría respecto del tamaño del grupo experimental de pertenencia. En la columna "Todos" se muestran los porcentajes respecto del tamaño de la serie de estudio

Característica	Grupo A	Grupo B	Todos
	Tratamiento	Control	
Tamaño	28	28	56
Sexo [¶]			
• Masculino	18 [64.3]	16 [57.1]	34 [60.7]
Edad [¶]			
• Menor de 3 meses	17 [60.7]	13 [46.4]	30 [53.6]
• De 3 – 5 meses	5 [17.9]	5 [17.9]	10 [17.9]
• + 6 meses	6 [21.4]	10 [35.7]	16 [28.6]
Antecedente de bajo peso al nacer [§]	7 [25.0]	9 [32.1]	16 [28.6]

Diferencias entre subgrupos: [¶] $\chi^2 = 1.53$; [¶] $\chi^2 = 0.07$; [§] $\chi^2 = 0.09$.
Todas las diferencias: $p > 0.05$.

Tamaño de la serie: 56.

Fuente: Registros del estudio.

La Tabla 2 muestra los ingresos dietéticos, nitrogenados y de Zinc registrados a la conclusión del estudio. El cumplimiento de la prescripción vitamínica-mineral fue mayor del 95.0%. Los grupos experimentales difirieron entre sí solo respecto de los ingresos promedios de Zinc total o elemental, como era de esperar.

efectividad de la suplementación con Zinc para la recuperación nutricional del lactante desnutrido. La estadía hospitalaria, como indicador de recuperación nutricional, fue significativamente menor para los suplementados, y se acortó en 10 días respecto de los no suplementados. Este comportamiento diferencial se puede trazar hasta la participación del Zinc como

elemento estabilizador de las estructuras y membranas moleculares, y con ello, la prevención de la peroxidación lipídica; la influencia de este mineral en la división celular, el crecimiento y desarrollo; y la integridad y funcionamiento del epitelio intestinal, que garantiza la digestión y absorción de los nutrientes necesarios para la recuperación nutricional.^{3-5,7-8,18-21}

estudios conducidos en Cuba han devuelto resultados contradictorios. Bencomo y cols. no pudieron demostrar un efecto directo de la suplementación con Zinc sobre la recuperación nutricional.²⁷ Sin embargo, Grandío y cols., al igual que lo anotado en el presente trabajo, sí encontraron que la administración de Zinc resultó en un incremento de las variables antropométricas

Tabla 2. Estado de los ingresos dietéticos, nitrogenados, y de Zinc a la conclusión del estudio.

	Grupo A	Grupo B	Todos
	Tratamiento	Control	
Tamaño	28	28	56
Ingresos energéticos, Kcal.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	112.0 ± 23.0	107.0 ± 27.0	109.5 ± 24.4
Ingresos nitrogenados, g.Kg ⁻¹ .día ⁻¹	2.8 ± 8.7	2.7 ± 6.6	2.7 ± 7.1
Ingresos de Zinc, mg.día ⁻¹			
• Totales	8.7 ± 0.5	3.2 ± 0.3 ¶	5.9 ± 0.4
• Como Zinc elemental	6.7 ± 0.5	1.2 ± 0.3 ¶	3.9 ± 0.4

¶p < 0.05.

Tamaño de la serie: 56.

Fuente: Registros del estudio.

Similares resultados se han obtenidos después de suplementación con Zinc en niños afectados de diarreas, y en los que los autores han planteado iguales mecanismos para explicar el efecto beneficioso de este tipo de intervención nutricional.^{9,16,22-23} Shrimpton, en estudios realizados en Guatemala y Gambia, concluyó que, aunque la suplementación con Zinc no modificó la velocidad de crecimiento, los niños intervenidos mostraron aumento del peso corporal, y cambios favorables de otros indicadores de la composición corporal.²⁴⁻²⁵ Por su parte, Golden y Golden reportaron que la ingestión de Zinc durante la recuperación nutricional influyó favorablemente tanto en la aceleración del crecimiento, como en la acreción de nuevo tejido, sobre todo, masa celular activa.²⁶ Los

seleccionadas.²⁸

La desnutrición es la causa más común de inmunodeficiencia adquirida en el lactante siendo la inmunidad celular la que se afecta más. La inmunodeficiencia celular del lactante se asocia a una incidencia elevada de infecciones cuya gravedad puede ser variable, y muchas de ellas provocadas por gérmenes intrahospitalarios: la mejor demostración de la estrecha interrelación entre nutrición-inmunidad-infección.¹⁸ Las infecciones intercurrentes pueden afectar más el crecimiento y desarrollo del lactante que la no disponibilidad de alimentos *per se*.³¹ El presente estudio, al demostrar la disminución significativa del número de eventos infecciosos y los días de antibiototerapia en los lactantes suplementados con Zinc, se puede integrar

con el marco teórico precedente, así como con los trabajos realizados en otros hospitales pediátricos de La Habana por autores como Grandío y cols., quienes anotaron un menor número de infecciones intercurrentes en los niños a los que se le administró suplementos de Zinc.²⁸ La influencia del Zinc sobre la inmunidad celular del lactante podría ser el resultado de la acción del mineral sobre la masa y función del timo. Chevalier y cols. demostraron que los niños suplementados con este mineral lograron la recuperación de la masa tímica, y de las subpoblaciones linfocitarias tímicas, en menos tiempo que aquellos que no fueron suplementados.²⁹⁻³⁰

la UTIP. Luego, el aporte de Zinc en las dosis recomendadas en el estudio descrito en esta publicación pudiera constituirse en una herramienta intervencionista que traiga consigo ahorros importantes de recursos financieros, humanos y materiales en el entorno hospitalario.

CONCLUSIONES

La suplementación con Zinc puede acelerar la recuperación nutricional del lactante desnutrido, y por consiguiente, disminuir el número de eventos infecciosos y los días de tratamiento con antibióticos; y aminorar la gravedad del evento infeccioso, al reducir el

Tabla 3. Estado de las variables de respuesta del estudio a la conclusión de la suplementación con Zinc elemental. Los resultados se presentan como la media \pm desviación estándar.

Característica	Grupo A	Grupo B	Todos
	Tratamiento	Control	
Tamaño	28	28	56
Estadía hospitalaria, días	19.7 \pm 15.7	29.1 \pm 14.6 §	24.4 \pm 14.9
Número de eventos infecciosos	0.6 \pm 0.9	1.5 \pm 1.3 §	1.1 \pm 1.1
Días de infección	8.0 \pm 13.1	15.5 \pm 12.3 §	11.7 \pm 12.5
Número de antibióticos utilizados	0.8 \pm 1.3	2.2 \pm 1.7 §	1.5 \pm 1.4
Traslados a la UTIP	0.3 \pm 0.6	0.8 \pm 0.8 §	0.5 \pm 0.7

§ $p < 0.05$.

Tamaño de la serie: 56.

Fuente: Registros del estudio.

En el presente estudio se incluyeron variables indicadoras de la gravedad del evento infeccioso presente en el lactante, como el número de antibióticos requeridos para erradicar los patógenos causantes de las infecciones localizadas y el número de traslados a la UTIP hospitalaria, en concordancia con trabajos previos.¹⁸ La suplementación con Zinc resultó en una menor necesidad del número de antibióticos empleados en el tratamiento de los eventos infecciosos, y la reducción de los traslados a

número de antibióticos utilizados y los ingresos en una UTIP. Todo lo anterior repercutió favorablemente en la estadía hospitalaria.

Limitaciones del estudio

En todo estudio de intervención, el tamaño muestral resulta el elemento crítico que define la validez de los resultados observados. En el presente trabajo, se crearon grupos comparativos de idéntico

tamaño, a fin de maximizar la potencia de los tests estadísticos aplicados para evaluar la naturaleza del efecto observado. Si bien el tamaño muestral hubiera aconsejado el empleo de técnicas no paramétricas de análisis inferencial, no es menos cierto que las diferencias entre-grupos observadas al final de la intervención fueron tan notables, que se juzgó que estas diferencias serían reconocidas por tests paramétricos tradicionales como el test “t” de Student. La asignación de los sujetos de la muestra a uno u otro grupo, y la aparición de diferencias entre-grupos antes de la intervención, podría convertirse en otro elemento crítico de la validez de las conclusiones de este estudio. Sin embargo, se pudo comprobar que los grupos conformados fueron homogéneos entre sí respecto de variables cruciales como la edad, el sexo y los antecedentes de bajo peso, todos ellos de gran importancia en el establecimiento y profundización de la desnutrición.⁸ Es por ello que se puede inferir que las diferencias observadas entre ambos grupo experimentales respecto de la recuperación nutricional se debieron a la intervención con Zinc.

SUMMARY

The effects of Zinc supplementation on nutritional recovery of malnourished breastfed children admitted to the Nutrition Service of Teaching Pediatric Hospital “Dr. Angel Arturo Aballi” (La Habana, CUBA) were assessed by means of a placebo-controlled, randomized clinical assay conducted in 2006. Twenty-eight breastfed children with Weight for Age lower than 3rd percentile of Cuban Tables for Sex and Age received 2-3 mg of elemental Zinc per Kg per day. Another 28 children received Lactose as placebo in the same amounts. Time reaching/surpassing 10th percentile of Weight for Age was lower among those supplemented with Zinc. Likewise, infectious events associated with an identified germ, days of treatment with antibiotics, antibiotics used, and remissions to the hospital PICU Pediatric Intensive Care Unit

were also lower among Zinc-treated breastfed children. Zinc supplementation speeds the nutritional recovery of malnourished breastfed children, reduces the number and duration of infectious events, and diminishes the consumption of antibiotics and the use of the PICU. Hernández Fernández CM, Izquierdo Estévez A. Benefits of Zinc supplementation for nutritional rehabilitation of malnourished breastfed children. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2009;19(2):281-289. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Zinc / Zinc deficiency / Malnutrition / Zinc supplementation / Breastfed child.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tortolero de Alesópulos M. Zinc y otros oligoelementos: un enfoque práctico. En: V Simposio de Nutrición: Venezuela entre el exceso y el déficit. Fundación Cavendes. Caracas: 1995. pp 165-73.
2. Hambidge KM. Trace element requirement in premature infants. En: Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy (Editor: Lebenthal E). Segunda edición. Raven Press. New York: 1989. pp 393-401.
3. Cousins RJ. Zinc. En: Conocimientos actuales sobre nutrición (Editores: Ziegler EE, Filer LJ). Séptima edición. OPS Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica número 565. Washington DC: 1997. pp 312-27.
4. Aranda Ramírez P, Llopis González J. Minerales. En: Nutrición y dietética: Aspectos sanitarios (Editores: Aranceta Bartrina J, Aranda Ramírez P, Barrionuevo Díaz MM, Botella Riera J, Cardona Ipera D, Carretero Baeza ML; et al.). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid: 1993. pp 177-240.
5. La carencia nutricional de cinc en los niños de países en desarrollo. Rev Panam Salud Pública 2005;17:279-80.

6. Moya M. Patología del metabolismo mineral. En: Tratado de Pediatría (Editor: Cruz Hernández M). ERGON. Madrid: 2001. pp 744.
7. Caballero B. Nutrición en situaciones especiales. En: Nutrición y alimentación del niño en los primeros años de vida (Editores: O'Donnell A, Bengoa JM, Torún B, Caballero B, Lara Pantín E, Peña M). OPS Organización Panamericana de la Salud. Washington DC: 1997. pp 227-308.
8. Amador García M, Hermelo Treche M. Alimentación y nutrición. En: Pediatría. Tomo 2 (Editores: Amador García M, Caneti Fernández S, Cobas Silva M, Hermelo Treche M, Jordán Rodríguez JA, Martínez González A; *et al.*). Editorial Pueblo y Educación. La Habana: 1996. pp 33-142.
9. Chew F. Importancia de los micronutrientes en diarreas persistentes. En: Manejo efectivo de diarreas agudas en niños y cólera. SSA. Ciudad México: 1993. pp 98-101.
10. Waterlow JC. Oligoelementos. En: Malnutrición proteico energética (Editor: Waterlow JC). OPS Organización Panamericana de la Salud. Publicación técnica número 555. Washington DC: 1996. pp 154-60.
11. El. Khouryry AE. Desarrollos recientes de la búsqueda de métodos para evaluar los niveles de zinc. Avances en Nutrición Dietética 1991; 3:33-5.
12. Cunningham-Rundles S. Zinc modulation of immune function: specificity and mechanisms of interaction [Editorial]. J Lab Clin Med 1996;128:9-11.
13. Scrimshaw NS. The new paradigm of public health nutrition. Am J Public Health 1995;85: 622-4.
14. Jordán Rodríguez JA. Desarrollo humano en Cuba. Editorial Científico Técnica. La Habana: 1979.
15. Weiner JS, Lourie JA. Human Biology. A guide to field method. International Biological Programme. Oxford Blackwell Scientific Publications. London: 1979.
16. Amador García M, Cobas Silva M, Hermelo Treche M. Evaluación del estado de nutrición. En: Pediatría. Tomo 2 (Editores: Amador García M, Caneti Fernández S, Cobas Silva M, Hermelo Treche M, Jordán Rodríguez JA, Martínez González A; *et al.*). Editorial Pueblo y Educación. La Habana: 1996. pp 85.
17. Martínez Canalejo H, Santana Porbén S. Manual de procedimientos bioestadísticos. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 1990.
18. Hernández Fernández CM., Izquierdo Estévez A. Función del Zinc en la recuperación inmunonutricional en lactantes malnutridos. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2000;14:65-70.
19. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice- validity of zinc preparations. Yakugaku Zasshi 2008; 128:333-9.
20. Ruz M. Zinc supplementation and growth. Curr Opin Nutr Metab Care 2006;9:757-62.
21. Hotz C. Dietary indicators for assessing the adequacy of population zinc intakes. Food Nutr Bull 2007;28(3 Suppl):S430-S453.
22. Bernaola G, Aparicio JL. La administración oral de zinc disminuye la duración de la diarrea aguda y de la diarrea persistente. Evid Pediatr 2008; 4:38.
23. Roy S, Tomkins A. Vínculo entre el zinc y diarrea. Diálogo sobre la diarrea 1995;50:7-8.
24. Shrimpton R. Zinc deficiency: Is it widespread but under-recognized? SCN News 1994;9:24-7.

25. Shrimpton R, Gross R, Darnton-Hill I, Young M. Zinc deficiency: What are the most appropriate interventions? *BMJ Br Med J* 2005;330(7487):347.
26. Golden MHN, Golden BE. 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* 1981;34:900-6.
27. Bencomo F, Hernández R, Santolla A, Puente S, Ruiz C. La recuperación nutricional con suplementación dietética de cinc: estudio selectivo en un grupo de niños pinareños. *Rev Cubana Pediatr* 1983;55:669-81.
28. Grandío Zequeira O, Alfonso Novo L, Amador García M, Sánchez Peralta L. Efecto de la suplementación con zinc en la recuperación nutricional. *Rev Cubana Pediatr* 1995;67:29-36.
29. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmont G. Effect of zinc supplementation on nutritional immune deficiency. *Nutr Res* 1996;16:369-79.
30. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmont G, Parent G. Study of thymus and thymocytes in Bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition. *Nut Immunol* 1994;3:27-39.
31. Schroeder DG, Brown KH. El estado nutricional como factor predictivo de la supervivencia infantil: síntesis de la asociación y cuantificación de su impacto nutricional. *Bol Of Sanit Panam* 1995;119:121-34.