



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y  
Toxicología  
Chile

Cediel G., Gustavo; Olivares G., Manuel; Araya Q., Magdalena; Letelier C., María Angélica; López de  
Romaña F., Daniel; Pizarro A., Fernando

EFFECTO DE LA INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA SOBRE EL ESTADO NUTRICIONAL DE HIERRO,  
COBRE Y ZINC EN ADULTOS

Revista Chilena de Nutrición, vol. 36, núm. 1, marzo, 2009, pp. 8-14

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología  
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46911435001>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### EFFECTO DE LA INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA SOBRE EL ESTADO NUTRICIONAL DE HIERRO, COBRE Y ZINC EN ADULTOS

### EFFECT OF SUBCLINIC INFLAMMATION ON IRON, COPPER AND ZINC NUTRITION STATUS IN ADULTS

Gustavo Cediel G., Manuel Olivares G., Magdalena Araya Q.,  
María Angélica Letelier C., Daniel López de Romaña F., Fernando Pizarro A.

Laboratorio de Micronutrientes, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos,  
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

#### ABSTRACT

*Chile is undergoing an epidemiological transition, where micronutrient deficiencies coexist with chronic diseases. The aim of this study was to determine the effect of mild infections on the prevalence of iron, copper and zinc deficiencies in apparently healthy adults. A venous blood sample was obtained from 377 apparently healthy adults, 20-55 years of age, from the south area of Peñalolén (Santiago, Chile), to measure white blood cell count, MCV and hemoglobin, free erythrocyte protoporphyrin, serum ferritin, serum copper and zinc, transaminases, and C reactive protein concentrations. The prevalence of anemia was 3.9% in women and 0.6% in men. All cases of anemia were due to iron deficiency and 20% of women presented depleted iron stores. Furthermore, 8.6 % of men and 5.9 % of women had low serum copper levels and 25.1% of women and 24.7 % of men had low serum zinc concentrations. The presence of a subclinical inflammation neither modified the prevalence of anemia or the status of iron, zinc and copper in this population.*

**Key words:** Iron, copper, zinc, Inflammation, anemia.

Este trabajo fue recibido el 24 de Octubre de 2008 y aceptado para ser publicado el 26 de Enero de 2009.

#### INTRODUCCIÓN

Chile se encuentra en la etapa de transición epidemiológica, en la que coexisten deficiencias de micronutrientes con enfermedades crónicas no transmisibles. La mayoría de los estudios sobre el estado nutricional de hierro en el país se han realizado en mujeres embarazadas (1, 2). Aún faltan estudios en el grupo de hombres en edades medias (3), y poco se ha publicado sobre el estado nutritivo de cobre y zinc en adultos.

El hierro, el cobre y el zinc son minerales esenciales para la vida (4, 5). Se conoce que la deficiencia de hierro es la principal carencia nutricional en el mundo (6) y se estima un déficit de zinc en igual proporción a pesar de la dificultad en la definición de un biomarcador apropiado (4). El déficit de cobre se encuentra en grupos específicos, tales como niños con desnutrición o

individuos con enfermedades con que impliquen trastornos de la absorción (7). Un hecho común entre los tres micronutrientes es el bajo aporte en la dieta del metal en forma biodisponible.

El déficit de micronutrientes en los países en vía de desarrollo convive con estados de inflamación/infección, los cuales alteran y dificultan la medición de la prevalencia del déficit (8). El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de los procesos inflamatorios subclínicos sobre el estado nutricional de hierro, cobre y zinc en una población de adultos aparentemente sanos.

#### SUJETOS Y MÉTODOS

En un sector de la comuna de Peñalolén de Santiago se publicó una invitación a todos los adultos entre 20 y 55 años para realizarse exámenes de laboratorio para

caracterizar su estado de salud. Del listado de inscripción se seleccionaron 377 sujetos (203 mujeres y 174 hombres) aparentemente sanos.

Después de un ayuno nocturno, se les extrajo una muestra de sangre de la vena cubital y se midió hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM) y recuento de leucocitos usando un contador de células electrónico (CELL-DYN 1700, ABBOTT Diagnostics, Abbott Park, IL), las concentraciones de hierro, cobre y zinc séricos por espectrofotometría de absorción atómica (Model SIMAA 6100, The Perkin-Elmer Corporation, Norwalk, CT, USA), la protoporfirina libre eritrocitaria como zinc protoporfirina (Zn-PP) (ZPHematofluorometer Model 206D, AVIV Biomedical Inc., Lakewood, NJ), las concentraciones de ferritina sérica (FS) por ELISA (6), las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) por turbidimetría (Turbox. Orion diagnostica. Espoo. Finlandia) y los niveles de transaminasas glutámico-oxaloacética (GOT), glutámico-pirúvica (GPT) y gama glutamil transferasa (GGT) mediante cinética enzimática (Química Clínica Aplicada S.A., Amposta, España).

Previo a asistir a la toma de muestra los sujetos firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de Estudios en Humanos del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile (INTA).

Como indicador de inflamación subclínica se utilizó la PCR, en base a los resultados de este parámetro, se formaron tres grupos: Grupo 1 niveles normales (PCR <10 mg/L), Grupo 2 (PCR entre 10 y 19 mg/L), y el Grupo 3 (PCR  $\geq$  20 mg/L).

Anemia se definió como una Hb por debajo del punto de corte de referencia (Hb <12 g/dL en mujeres y <13 g/dL en hombres) (6); la anemia por deficiencia de hierro, como una Hb por debajo del punto de corte de referencia más dos de los indicadores de laboratorio de estado nutricional de hierro alterados (VCM <80 fL y/o Zn-PP >70  $\mu$ g/dL GR y/o FS <12  $\mu$ g/L (9)). La eritropoyesis deficiente en hierro sin anemia como: Hb normal y dos de los otros indicadores alterados. La depleción de los depósitos de hierro como FS por debajo del punto de corte de referencia (FS < 12  $\mu$ g/dL) (6). Niveles deficientes de Cu como valores séricos <80  $\mu$ g/dl en mujeres y <70  $\mu$ g/dl en hombres (10); y niveles deficientes en zinc como valores séricos <70  $\mu$ g/dl en mujeres y < 74  $\mu$ g/dl en hombres (11).

Para el análisis de la información se utilizó el programa Statistica 4.5 para Windows (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Como indicadores estadísticos, se utilizó la prueba T de Student para establecer diferencias entre dos grupos y análisis de varianza (ANOVA) con post hoc test de Sheffé para establecer las diferencias entre varios

grupos; y la prueba de Chi<sup>2</sup> para evaluar la diferencia entre las proporciones. Se utilizó la prueba r de Pearson para establecer correlaciones. Las variables ferritina sérica y transaminasas fueron normalizadas mediante la transformación a su logaritmo natural debido a que presentaron una distribución asimétrica (12).

## RESULTADOS

El estado de inflamación/infección de los voluntarios medido por PCR mostró diferencias significativas por sexo. El 33,5% de las mujeres y 53,4% de los hombres tuvieron PCR normales (Grupo 1), el 51,2% de las mujeres y 36,2% de los hombres tuvieron concentraciones entre 10 y 19 mg/L (Grupo 2) y el 15,3% de las mujeres y 10,3% de los hombres presentaron inflamación (Grupo 3) ( $p < 0.001$ ).

Al aplicar test de ANOVA (tablas 1 y 2), se encontró que no hubo diferencias significativas en el VCM, Hb, Zn-PP, GOT y niveles séricos de Fe y Zn entre los tres grupos. Por el contrario, en ambos sexos se observaron diferencias significativas en el recuento de leucocitos, FS y niveles séricos de Cu ( $p < 0,05$ ). Según test pos hoc de Sheffé las diferencias se encontraban entre el Grupo 1 y/o 2 con el Grupo 3 ( $p < 0,05$ ).

Considerando los resultados, se comparó la prevalencia de anemia y el déficit de minerales entre la muestra total y la muestra menos los sujetos que presentaban PCR  $\geq 20$  mg/L (Grupo 3). Con dicho criterio 49 sujetos de la muestra fueron excluidos, 31 mujeres y 18 hombres. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos total y total menos los con inflamación (Chi<sup>2</sup>, N.S.), indicando que la inflamación subclínica medida como por PCR  $\geq 20$  mg/L no alteró la prevalencia de anemia o el déficit de Fe, Cu y Zn tanto en mujeres como en hombre (figuras 1 y 2). Todos los casos de anemia se relacionaron con déficit de hierro.

Se presentaron diferencias por sexo en el estado nutricional de hierro (Chi<sup>2</sup>  $p < 0,05$ ) no así en el caso del cobre y el zinc séricos. La proteína C reactiva se correlacionó con ferritina sérica ( $r = 0,28$  para hombres y  $r = 0,24$  para mujeres;  $p < 0.01$ ); con cobre sérico ( $r = 0,40$  para hombres y  $r = 0,23$  para mujeres;  $p < 0.01$ ); y con recuento de leucocitos solo en mujeres ( $r = 0,40$ ;  $p < 0.01$ ).

## DISCUSIÓN

El hierro, el cobre y zinc son minerales esenciales para la vida (4). Como metales de transición comparten la característica de dar y recibir electrones muy fácilmente. Aunque se requieren en cantidades mínimas, participan en procesos biológicos indispensables para el buen funcionamiento del organismo (3, 13-17).

Entre los factores que confunden la evaluación del

estatus de micronutrientes están los procesos infecciosos/inflamatorios (4, 18). En estados de infección/inflamación severas o leves se describe una alteración en el metabolismo de los minerales como mecanismo de respuesta de fase aguda (19, 20). En el hierro se evidencia un aumento de la ferritina sérica y una disminución del mineral a nivel plasmático (21), el cobre sérico se ve aumentado junto con la ceruloplasmina y

el zinc plasmático disminuye por una redistribución del mineral del plasma hacia los tejidos (4).

En este estudio se encontró que solo en sujetos con PCR  $\geq 20$  aparecen las diferencias descritas por la literatura para ferritina y cobre sérico. Sin embargo, este efecto no alteró la prevalencia de anemia o el déficit de hierro, cobre o zinc. Cabe señalar que los cambios detectados en los parámetros de laboratorio no fueron de gran

**TABLA 1**

**Parámetros hematológicos por grupos de inflamación en mujeres.**

| Grupos                           | VCM<br>fL    | Hb<br>g/L    | Leucocitos<br>109/L | PLE<br>ug/dL GR | FS<br>ug/L*      | GOT<br>UI*       | GPT<br>UI   | Fe<br>ug/dL  | Cu<br>ug/dL  | Zn<br>ug/dL |
|----------------------------------|--------------|--------------|---------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| 1) n=68                          | 89,3 $\pm$ 4 | 138 $\pm$ 10 | 8,3 $\pm$ 1,9       | 61 $\pm$ 26     | 18,5 (4-33)      | 36,8 (24,6-48,9) | 35 $\pm$ 15 | 149 $\pm$ 44 | 99 $\pm$ 18  | 76 $\pm$ 15 |
| 2) n=104                         | 87,7 $\pm$ 6 | 136 $\pm$ 12 | 8,4 $\pm$ 2,1       | 65 $\pm$ 37     | 21,9 (4-40)      | 39,4 (24,6-54,1) | 41 $\pm$ 17 | 154 $\pm$ 50 | 106 $\pm$ 23 | 78 $\pm$ 14 |
| 3) n=31                          | 88,5 $\pm$ 6 | 139 $\pm$ 10 | 10,3 $\pm$ 2,6      | 61 $\pm$ 16     | 28,4 (10-46)     | 40,6 (22,4-58,9) | 45 $\pm$ 21 | 155 $\pm$ 56 | 120 $\pm$ 30 | 75 $\pm$ 12 |
| Total n=203                      | 88 $\pm$ 6   | 137 $\pm$ 11 | 8,7 $\pm$ 2,2       | 63 $\pm$ 31     | 21,5 (4-39)      | 38,7 (24,1-53,2) | 40 $\pm$ 17 | 153 $\pm$ 49 | 106 $\pm$ 23 | 77 $\pm$ 14 |
| ANOVA, F                         | NS           | NS           | 11,3                | NS              | 5,05             | NS               | 4,40        | NS           | 8,94         | NS          |
| p                                | NS           | NS           | 0,001               | NS              | 0,006            | NS               | 0,02        | NS           | 0,001        | NS          |
|                                  |              |              |                     |                 |                  |                  |             |              | 1 vs 3       |             |
|                                  |              |              |                     |                 |                  |                  |             |              | p=0.001      |             |
| Post hoc                         |              |              | 1 vs 3 y            |                 | 1 vs 3 p=0,008 y |                  | 1 vs 3      |              | 2 vs 3       |             |
| Sheffé                           |              |              | 2 vs 3 p=0,001      |                 | 2 vs 3 p=0,04)   |                  | p=0,02      |              | p=0.02       |             |
| * Promedio Geométrico rango 1 DE |              |              |                     |                 |                  |                  |             |              |              |             |

**TABLA 2**

**Parámetros hematológicos por grupos de inflamación en hombres.**

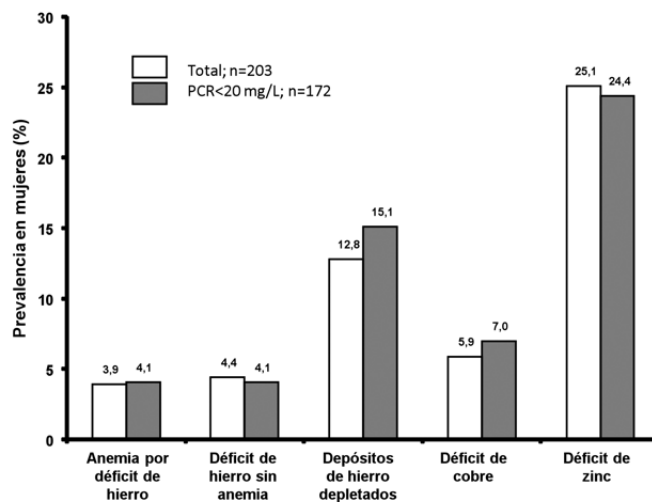
| Grupos                                 | VCM<br>fL    | Hb<br>g/L      | Leucocitos<br>109/L | Zpp<br>ug/dL GR | FS<br>ug/L*  | GOT<br>UI*       | GPT<br>UI   | Fe<br>ug/dL  | Cu<br>ug/dL  | Zn<br>ug/dL |
|--|--------------|----------------|---------------------|-----------------|--------------|------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| 1) n= 93                               | 89,7 $\pm$ 3 | 156 $\pm$ 13,8 | 8,9 $\pm$ 2,1       | 46 $\pm$ 11     | 51,5 (30-73) | 43,9 (26,6-61,3) | 45 $\pm$ 24 | 171 $\pm$ 45 | 84 $\pm$ 13  | 81 $\pm$ 15 |
| 2) n= 63                               | 89,9 $\pm$ 5 | 157 $\pm$ 13,6 | 8,7 $\pm$ 1,9       | 50 $\pm$ 12     | 54,3 (34-75) | 42,5 (18,5-66,5) | 43 $\pm$ 27 | 169 $\pm$ 48 | 89 $\pm$ 15  | 81 $\pm$ 15 |
| 3) n= 18                               | 90,5 $\pm$ 4 | 155 $\pm$ 13,9 | 16,0 $\pm$ 2,8      | 50 $\pm$ 13     | 72,9 (48-98) | 45,5 (12,2-78,9) | 61 $\pm$ 39 | 177 $\pm$ 42 | 102 $\pm$ 19 | 78 $\pm$ 14 |
| total n= 174                           | 91 $\pm$ 4   | 156 $\pm$ 13,7 | 9,5 $\pm$ 1,1       | 49 $\pm$ 11     | 54,4 (32-77) | 43,6 (21,7-61,4) | 46 $\pm$ 27 | 171 $\pm$ 46 | 88 $\pm$ 15  | 81 $\pm$ 14 |
| ANOVA, F                               | NS           | NS             | 5,11                | NS              | 3,52         | NS               | 3,2         | NS           | 12           | NS          |
| p                                      | NS           | NS             | 0,007               | NS              | 0,04         | NS               | 0,05        | NS           | 0,001        | NS          |
|  |              |                |                     |                 |              |                  |             |              | 1 vs 3       |             |
|  |              |                |                     |                 |              |                  |             |              | p=0.001      |             |
| Post hoc                               |              |                | 1 vs 3 y            |                 | 1 vs 3       |                  | 1 y 2 vs 3  |              | 2 vs 3       |             |
| Sheffé                                 |              |                | 2 vs 3 p=0.02       |                 | p=0,04       |                  | p=0,05      |              | p=0.006      |             |
| * Promedio Geométrico rango $\pm 1$ DE |              |                |                     |                 |              |                  |             |              |              |             |

magnitud, posiblemente debido a que la mayoría de los procesos inflamatorios de esta población eran muy leves

(22), de modo que era esperable que no hubiera cambios en las prevalencia de la deficiencia de los micronutrientes

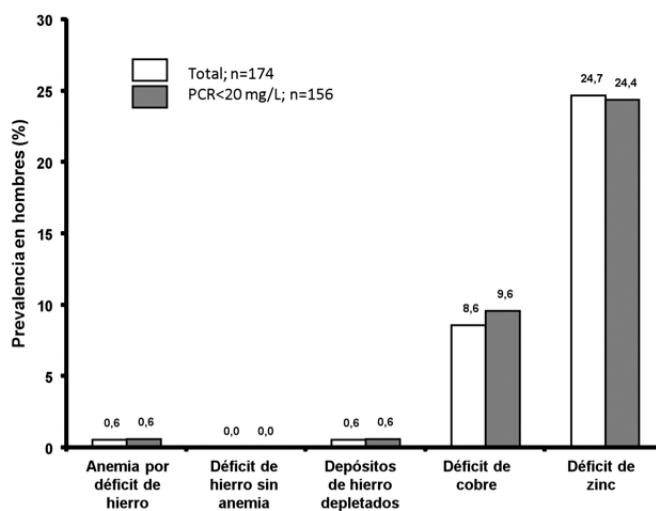
**FIGURA 1**

**Prevalencia de deficiencia de hierro, cobre y zinc en mujeres diferenciados por grupo total y grupo sin inflamación.**



**FIGURA 2**

**Prevalencia de deficiencia de hierro, cobre y zinc en hombres diferenciados por grupo total y grupo sin inflamación.**



al excluir estos sujetos. Por otra parte el grupo excluido (grupo 3) era pequeño y por lo tanto, podría no tener el poder suficiente como para afectar la prevalencia de deficiencia de micronutrientes.

Cabe señalar que la duración de la elevación de la PCR es de más corta duración que la de los cambios inducidos por la inflamación/infección en algunos parámetros del estatus de estos microminerales (18), por lo que en los sujetos no excluidos pudieran existir modificaciones de estos indicadores de laboratorio a consecuencias de una infección previa, pese a tener una PCR normal. Estudios realizados por nosotros demuestran que las alteraciones de la ferritina pueden persistir por alrededor de 3 semanas después de una infección leve (21).

Un punto que une las manifestaciones de déficit de estos tres minerales, es su relación con la anemia, aunque se sabe que el déficit de hierro es el mayor contribuidor (50-80%) seguido de la inflamación en poblaciones vulnerables, existe evidencia de la participación del déficit del cobre y/o zinc en menor medida. La anemia por déficit de cobre, se debe a un defecto en la movilización del hierro almacenado, resultado de una reducida actividad de la ceruloplasmina (14). Esta enzima a través de su acción ferroxidasa, es fundamental para la transformación de  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$  hecho necesario para su unión a la transferrina, proteína transportadora de este mineral. La relación del déficit de zinc con la anemia es controvertida (7).

En Chile, durante las últimas décadas se han incorporado alimentos ricos en grasas saturadas, hidratos de carbono y sodio, entre otros nutrientes. Sin embargo, el consumo de pan se ha mantenido estable en 300 g/día. Por ley la harina de trigo está fortificada con hierro (30 mg de Fe como sulfato ferroso/Kg) y vitaminas del complejo B (23). Esta intervención ha contribuido fuertemente a la disminución de anemia por deficiencia de hierro en escolares y mujeres post menopáusicas (24).

Al parecer los efectos positivos de la fortificación de la harina de trigo no excluyen al grupo de adultos entre 20 y 55 años. Este estudio muestra que existe una baja prevalencia de anemia en este grupo etario, resultados similares a los encontrados en la encuesta nacional del 2003 (25). El 3,9% de prevalencia de anemia en mujeres encontrada en nuestro estudio es comparable al 5.1% encontrado en la encuesta nacional, del cual un 4% correspondía a la región Metropolitana. Sin embargo, un 20% de las mujeres en nuestro estudio tenían un agotamiento de las reservas de hierro, pese a la fortificación de la harina de trigo. Es posible que esto se deba tanto a las pérdidas menstruales como a la multiparidad del grupo estudiado.

La baja deficiencia de cobre en esta población podría

estar subestimada, debido a la falta de un biomarcador específico para detectar el déficit leve. La medición de cobre sérico solo detecta déficit moderado o severo (7). Las diferencias por sexo están bien definidas en la literatura; el alto nivel de estrógenos en las mujeres estimula la síntesis de ceruloplasmina y aumenta los niveles plasmáticos de este mineral, actuando como factor protector (14).

El zinc es el mineral en el que se presentó la más alta prevalencia de deficiencia (figuras 1 y 2). El déficit de zinc usualmente está relacionado con el bajo consumo de alimentos ricos en este mineral (26, 27). Un estudio de consumo realizado a finales de los 90 en una muestra representativa de Gran Santiago, encontró que todos los grupos etarios presentaban ingestas de zinc por debajo del Requerimiento Promedio Estimado (26).

A la luz de los resultados, podemos decir, que los procesos inflamatorios leves, no modifican significativamente las cifras de prevalencia de deficiencia de estos microminerales en esta población. Si bien esta muestra no es representativa, las prevalencias concuerdan con la información nacional. Adicionalmente, nuestros resultados reiteran que la deficiencia de zinc constituye un problema relevante de salud pública. Se requiere con urgencia, plantear y aplicar la estrategia más apropiada para disminuir el déficit de zinc, utilizando la experiencia en fortificación de alimentos adquirida en el país. Simultáneamente es deseable implementar programas de educación alimentarios dirigidos al consumo de alimentos fuentes de este mineral.

## RESUMEN

Chile se encuentra en la etapa de transición epidemiológica, en la que coexisten las deficiencias de micronutrientes con las enfermedades crónicas no transmisibles. El objetivo de este estudio fue medir el efecto de infecciones leves sobre la prevalencia de la deficiencia de hierro, cobre y zinc en adultos. Participaron 377 adultos aparentemente sanos (20-55 años), provenientes del área sur de la comuna de Peñalolén de Santiago de Chile. Se midió hemoglobina, VCM, protoporfirina libre eritrocitaria, ferritina sérica, niveles séricos de cobre y zinc, transaminasas, recuento de leucocitos y proteína C reactiva. Como resultado se obtuvo que solo el 3.9% de las mujeres y el 0,6% de los hombres presentaron anemia, todos los casos por déficit de hierro y un 20% de las mujeres mostraron depleción de depósitos de este mineral. El 8,6% de los hombres y el 5.9% de las mujeres tuvieron bajos niveles de cobre y en ambos grupos se encontraron altos porcentajes de deficiencia de zinc (25.1% en mujeres y 24,7% en hombres). El estado de inflamación sub-clínica no alteró la prevalencia de

anemia o el estado nutricional de hierro, cobre y zinc en esta población.

Palabras clave: Inflamación sub clínica, anemia, hierro, cobre, zinc,

Dirigir la correspondencia a:

Profesor

Fernando Pizarro A.

INTA – Universidad de Chile

Teléfono: 978 1522

Fax: 9781522

Av. El Líbano 5524 - Macul

Santiago, Chile

E-mail: fpizarro@inta.cl

Agradecimientos: Financiado parcialmente con los proyectos Fondecyt 1061060, 1070595 y 1070655.

### BIBLIOGRAFÍA

- Grebe B, Lira P, Legues ME, Muñoz B, Foradoni C. Estudio de las reservas de hierro en una población de adultos sanos en Chile. *Rev Med Chile*. 1984; 112: 884-892.
- Lira P, Foradori A, Grebe G, Vela P. Deficiencia de hierro y folato en mujeres embarazadas de término. *Rev Med Chile* 1984; 112: 127-131.
- Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Human Vitamin and Mineral Requirements Bangkok. Thailand. 2001.
- Hambidge M. Biomarkers of trace minerals intake and status. *J Nutr* 2003; 133: 948S-955S.
- Beard JL, Dawson H, Piñero DJ. Iron metabolism: a compressive review. *Nutr Rev* 1996; 54: 295-317.
- International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). Measurement of iron status, Washington DC. The Nutrition Foundation, 1985.
- Olivares M, Hertrampf E, Uauy R. Copper and Zinc interactions in anemia: a public health perspective. En: *Nutritional Anemia*. Kraemer K, Zimmermann MB., eds. Sight and Life Press, 2007: 99-109.
- Thurnham D, Northrop-Clewes. Infection and the etiology of anemia. En: *Nutritional Anemia*. Kraemer K, Zimmermann MB., eds. Sight and Life Press, 2007: 231-256.
- Gleason G, Scrimshaw N. An overview of the functional significance of iron deficiency. *Nutritional Anemia*. Kraemer K, Zimmermann MB., eds. Sight and Life Press, 2007: 45-57.
- Elin RJ. Reference intervals and laboratory values. En: *Cecil Textbook of Medicine*. 22th ed. Goldman L, Ansietto DA, eds. Philadelphia, PA, WB Saunders, 2004: 2496-2505.
- International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Hotz C, Brown KH, eds. *Food Nutr Bull* 2004; 25: S91-S204.
- Taucher E. Bioestadística, segunda edición, Editorial Universitaria. Santiago, Chile. 1997.
- Ramakrishnan U. Functional consequences of nutritional anemia during pregnancy and early childhood. En: Ramakrishnan U, ed. *Nutritional anemias*. CRC Press, Boca Raton, FL, USA 2001: 44-68.
- Ayala M, Pizarro F, Mendes M, Arredondo, M, Araya M. Copper and liver function indicators vary depending of the female hormonal cycle and serum hormonal binding globulin concentration in healthy women, *Biol Trace Elem Res* 2008; 121: 9-15.
- Moynahan EJ. Letter: Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc deficiency disorder. *Lancet* 1974; 2: 399-400.
- World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization (FAO), International Atomic Energy Association (IAEA). Trace elements in human health and nutrition. Geneva: World Health Organization, 1996.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes: applications in dietary assessment. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
- Lea GR. The anemia in chronic disease: *Semin Hematol*; 1983; 20: 61-80.
- Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-455
- Olivares M, Hertrampf E, Capurro MT, Wegner D. Prevalence of anemia in elderly subjects living at home: role of micronutrient deficiency and inflammation. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 834-839.
- Olivares M, Walter T, Llaguno S, Osorio M, Veloso L, Chadud P. Modificaciones del hemograma y de los parámetros de laboratorio indicadores del metabolismo de hierro en infecciones virales leves. *Sangre* 1993; 38: 211-216.
- Olivares M, Walter T, Osorio M, Chadud P, Schlesinger L. The anemia of a mild viral infection: the measles vaccine as a model. *Pediatrics* 1989; 84: 851-855.
- Peña G, Pizarro F, Hertrampf E. Aporte del hierro del pan a la dieta chilena. *Rev Med Chile* 1991; 119: 753-757.
- Olivares M, Pizarro F, Hertrampf E, Walter T, Arredondo M, Letelier A. Fortificación de Alimentos con hierro en Chile. *Rev Chil Nutr* 2000; 27: 340-344

25. Pontificia Universidad Católica, Ministerio de Salud. Primera Encuesta de Salud, Chile 2003. Ministerio de Salud, Santiago, 2004.
26. Olivares M, Pizarro F, de Pablo S, Araya M, Uauy R. Iron, zinc and copper contents in common Chilean foods and daily intakes in Santiago City, Chile. *Nutrition* 2004; 20: 205-212.
27. Pizarro F, Olivares M, Kain J. Hierro y zinc en la dieta de la población de Santiago. *Rev Chil Nutr* 2005;32: 19-2