

RESUMEN SINÓPTICO DE LOS OLIGOELEMENTOS ESENCIALES EN HUMANOS LEGISLACIÓN Y RECOMENDACIONES DIETÉTICAS

SINOPTIC SUMMARY OF THE ESSENTIAL OLIGOELEMENTS IN HUMAN BEINGS RECOMMENDED DIETARY AND LEGISLATION

Elizalde Pérez de Ciriza, I. *, Zubia Ortiz de Guineá, A.R. *, Arribas Rioja, M.M. *, San Martín Bacaicoa, Josefina **.

* Médico Escuela Profesional de Hidrología Médica e Hidroterapia. UCM

** Catedrática de Hidrología Médica. UCM.

RESUMEN

Hemos revisado la presencia en la naturaleza de los elementos traza esenciales para el ser humano, haciendo referencia al aporte diario recomendado, a sus principales funciones bioquímicas, a la patología que determina su exceso o su déficit y la regulación legal en que se encuentran.

Palabras clave: *Oligoelementos, funciones, legislación.*

RESUMÉ

Nous avons revu la présence dans la nature des oligoéléments trace essentiels pour l'homme. En faisant référence aux apports recommandés (RDA, recommandes dietary allowances), leurs principales fonctions biochimiques, les désordres qui déterminent le déficit et l'apport massif, et aussi, la réglementation légale.

Mots clef: *Oligoéléments, fonctions, législation.*

SUMMARY

We have reviewed the trace elements present in nature and which are essential to human beings. Said revision has been made with reference to the advised daily feeding, (Recommended dietary allowances RDA) their main biochemical functions, the pathology caused by excess and deficit and the present legal regulations applying to them.

Key Words: *Oligoelements, functions, legislation.*

I. INTRODUCCIÓN

Los oligoelementos esenciales son de importancia vital en la nutrición y en las funciones biológicas del ser humano, actuando como inhibidores o activadores de las mismas. Es fundamental un equilibrio en el aporte diario para evitar patologías derivadas del exceso o deficiencia de estos metales.

Los déficit⁽¹⁾ se deben principalmente a ingestiones inadecuadas o a la existencia de una serie de toxas que determinan alteraciones biológicas a pesar de un aporte suficiente. Un ejemplo claro lo constituyen situaciones tales como:

- Trastornos por malabsorción de metal en pacientes con procesos de diarreas crónicas o sometidos a ablaciones quirúrgicas del intestino delgado.
- Existencia de desequilibrios metabólicos: la hipercalcemia determina una disminución de la absorción de zinc.
- Formación de complejos metálicos difíciles de absorber: fitatos-cinc.
- Aumento de pérdidas por orina, jugo pancreático o secreciones endocrinas.

La toxicidad⁽²⁾ depende de factores relacionados con:

- La formulación química del elemento
- La cantidad de micronutrientes ingerida
- La vía de entrada
- Los ligandos biológicos unidos al metal
- La distribución de los elementos en los distintos tejidos.
- Las concentraciones alcanzadas
- La velocidad de secreción.

A continuación, mediante el empleo de cuadros, se resumen las necesidades, funciones bioquímicas, déficit y toxicidad de los elementos nutritivos esenciales en el ser humano.

En referencia al arsénico⁽³⁾ se conoce que es esencial para algunas especies animales y podría ser necesario para el hombre pero no hay suficientes estudios que lo acrediten.

Cuadro A- 1 Oligoelementos esenciales en el hombre.

Elemento	Necesidades (RDAs)	Funciones bioquímicas	Déficit	Toxicidad
Hierro (Fe)	10-20 mg/día Gestación: 30 mg/día Lactancia: 15-20 mg/día	Transporte de oxígeno constituyente de la hemoglobina y la mioglobina	- Anemia, aumento de la vulnerabilidad a infecciones. - Aumneo de prematuridad y malformaciones fetales - Disminución de las necesidades calóricas - Reducción de la resistencia al efecto físico y mental - Modificación en la alimentación: consumo de proteínas, lípidos y azúcares refinados.	- siderosis - hemocromatosis - cirrosis hepática.
Cinc (Zn)	15-20 mtg/día Gestación: 15 mg/día Lactancia: 16-19 mg/día	Síntesis y degradación e proteínas y ácidos nucleicos. - Metabolismo del alcohol - constituyente de la insulina	- Trastornos en el crecimiento, reproducción y la inmunidad celular. - hipogonadismo/hipospermia. - trastornos conductuales. - Acrodermatitis /dermatitis enterohéptica. - Alopecias. - Ceguera nocturna. - Riesgo de aborto, malformaciones congénitas, hipogeusia o ageusia. Yodo (I)	- Ingestión > 2grs./día: - Irritación gastrointestinal - Vómitos - Fiebre - Hipocupremia - Anemia, microcitosis, neutropenia. - Trastornos inmunológicos - Letargia. - Inhalación de vapor o polvo: - Fiebre - Disnea - Fibrosis pulmonar.
Yodo (I)	110-150 mcgr/día Gestación: 175mcg/día Lactancia: 200mcg/día	- Biosíntesis de hormonas tiroideas	-Bocio endémico - cretinismo endémico	- Tirotoxicosis (Job-Basedow)
Selenio (Se)	55-70 mcg/día Gestación: 65 mcg/día Lactancia: 75 mcg/día	-Antioxidante (glutation-peroxidasa. - Síntesis de prostaciclina. - Funciones relacionadas con la vitamina E.	- Enf. De Keshan.* - Cardiopatías - Miopatías periféricas - Enf. De Kashin-Beck* - Distrofias de músculos esquelético/fragilidad de piel y anejos.	-Ingestión de agua con más de 1 mg/día: - Pérdida de cabello - Alteraciones ungueales, gastrointestinales y del ritmo cardíaco - Depresión, sabor metálico, sudación, urticaria y dermatitis. - Inhalación: - Edema pulmonar.

Cobre (Cu)	1-5 mg/día	metabolismo del hierro (ceruloplasmina) - Síntesis de hemoglobina - Metabolismo del tejido conectivo - desarrollo óseo - Integridad del sistema nervioso central.	- Anemia microcítica hipocrómica. - Neutropenia y leucopenia. - Desmineralización ósea. - Trastornos tróficos. - Cambios degenerativos en la aorta. - Enf. De Menkes*.	- Anemia hemocítica. - Alteraciones gastrointestinales. - Enf. de Wilson*. - Hipertonia muscular - Fotofobia - Edemas periféricos - Marasmo.
Vanadio (V)	1-2 mg/día	- Acción hipoglucemiante - Inhibe síntesis de colesterol - Activa ácidos grasos polinsaturados - Regula bomba Na-Ca - Regula actividad muscular, renal y cerebral.	poco probable en humanos	- Vanadismo: intoxicación crónica por inhalación. Neumonía, conjuntivitis y anemia.
Manganeso (Mn)	2-5 mg/día	Fosforilación oxidativa:	- Trastornos hemorrágicos. - Enf. Articular de Mélémi*. - Dermatitis.	Inhalación de vapor o polvo: - Síndrome tipo encefalitis. - Síndrome parkinsoniano. - Psicosis - Neumoconiosis - Astenia, anorexia, apatía. - Cefaleas - Impotencia - Parálisis agitada - Inflamación de vías aéreas superiores.
Fluor (F)	1,5 – 4 mg/día	consistencia ósea y dental	- Caries, pérdida dental - Alteración estructura ósea(?)	Si ingestión crónica >20 mg/día: - Fluorosis - Calcificación de ligamentos y tendones. - Si ingestión aguda: - Alteraciones gastrointestinales - Hipocalcemia - Tetania.
Cromo (Cr)	50-200 mcg/día	- Metabolismo de la glucosa. - Reacciones mediadas por insulina	- intolerancia a la glucosa. - resistencia a la insulina - Alteración del perfil lipídico. - Neuropatía central o periférica.	- Exposición laboral al polvo: - Insuficiencia renal - Cáncer broncopulmonar - Dermatitis
Molibdeno (Mo)	75-250 mcg/día	- Metabolismo de la xantina-oxidasa y de flavoproteínas	- Cáncer de esófago? - Intolerancia a los aminoácidos - Irritabilidad - Coma - Aumento de la excreción urinaria de xantinas y sulfitos.	- Ingestión de 10-15 mg/día: hiperuricemia? - Cuadro similar a la gota

1. Enfermedad de Keshan ⁽²⁾:

Trastorno endémico de la provincia china de Keshan, afecta a niños y mujeres en edad fértil. Origina miocardiopatía y reducción del contenido sérico de selenio.

2. Enfermedad de Kashin-Beck ⁽³⁾:

Afectación osteoarticular con necrosis selectiva del cartílago de crecimiento, padecida por niños, preadolescentes y adolescentes.

3. Enfermedad de Menkes ⁽⁴⁾:

Disminución del cobre en suero, hígado y cerebro. Determina aneurismas disecantes de aorta, rotura cardíaca súbita, enfisema, osteoporosis, hipotermia y deterioro mental progresivo. Muerte en los primeros cinco años de vida.

4. Enfermedad del Wilson ⁽⁵⁾:

Trastorno autosómico recesivo que origina un defecto en el metabolismo del cobre por deficiencia en la síntesis hepática de ceruloplasmina, acumulándose en hígado, cerebro y otros órganos. El diagnóstico se debe sospechar ante cualquier paciente menor de cuarenta años con trastornos neurológicos, hepatitis crónica activa o cirrosis de etiología desconocida.

5. Enfermedad articular de Msélémi ⁽⁶⁾:

Característica de una región de África del Sur muy pobre en manganeso.

Manifestaciones: osteoartrosis, displasia epifisaria y una alteración de la mineralización ósea.

**III. OLIGOELEMENTOS ESENCIALES.
LEGISLACIÓN VIGENTE.**

Dado que el desequilibrio en el aporte diario de estas sustancias origina patología en humanos, se crea la necesidad de establecer una referencia legal de los mismos que determine unos niveles guía y unas concentraciones máximas admisibles.

La legislación española al igual que la comunitaria, hace referencia a estos elementos traza, dentro de la *Reglamentación Técnico-Sanitaria para el abastecimiento y control de la calidad de las aguas potables de consumo público*. (R.D.1138/1990 del 14 de septiembre; Directiva del Consejo 80/778/CEE del 15 julio)⁽⁸⁾. Así como en la *Reglamentación para la circulación y comercio de las aguas envasadas* (R.D. 1164/1991 del 22 de julio; Directiva Comunitaria 80/777/CE) de 15 de julio.⁽⁹⁾ (R.D. 781/1998 de 30 de abril, Directiva Comunitaria 96/70/CE de 28 de octubre).⁽¹⁰⁾

En ambos decretos estos oligoelementos son considerados como "*sustancias no deseables*" (hierro, manganeso, cobre, cinc, flúor) o como "*tóxicos*" (cromo, selenio y vanadio). No pronunciándose respecto al yodo y al molibdeno.

Cuadro B-1. Vigilancia de las aguas: caracteres relativos a sustancias no deseables.

Parámetros	Niveles guía*	Concentraciones máximas admisibles	Observaciones
Hierro	50mcg/L.	200 mcg/L.	
Manganeso	20 mcg/L.	50 mcg/L.	
Cobre	100 mcg/L. A la salida de las instalaciones de bombeo y/o preparación de sus dependencias. ⁽¹⁾ 3000 mcg/L. Tras doce horas de estancamiento en la canalización y en el punto de puesta a disposición del consumidor. ⁽²⁾ .		Por encima de 3000 mcg/L. Sabores, astringente, teñidos y corrosiones.
Cinc	100 mcg/L. ⁽¹⁾ . 5000 mcg/L. ⁽²⁾ .		Por encima de 5000 mcg/L. Sabores, astringentes, teñidos y corrosiones.
Fluor - 8-12 ° C - 25-30° C		- 1500 mcg/L. - 700 mcg/L	Concentración máxima admisible en función de la temperatura media del área geográfica.

Cuadro B-2. Caracteres relativos a sustancias tóxicas.

Cromo	50 mcg/L.
Selenio	10 mcg/L.
Vanadio	
Arsénico	50 mcg/L.

Nivel guía: valores de los parámetros representativos de los caracteres de potabilidad correspondientes a una calidad deseable en el agua potable.

Concentración máxima admisible: Valores correspondientes a la mínima calidad admisible en el agua potable, estos no deben ser rebasados ni en cantidades significativas ni de modo sistemático.

En cuanto a las características exigidas, a los diferentes tipos de aguas de bebida envasadas, se establece que deben cumplir al menos las especificaciones relativas a las sustancias tóxicas establecidas para las aguas potables de consumo público.

En el anexo III del Real Decreto 1164/1991 ⁽⁹⁾, se establecen unas exigencias específicas para el etiquetado de las aguas minerales naturales. Haciendo mención concreta a los *fluoruros* y al *hierro* en el caso de contener *más de 1 mg/L. de ambos elementos*.

El resto de oligoelementos no se consideran.

Las aguas minero-medicinales contienen estos oligoelementos en diferentes proporciones pero al ser consideradas de utilidad pública como agentes terapéuticos (Real decreto-Ley 743/1928 de 25 de abril)⁽⁷⁾, no están sujetas a las actuales normativas para las aguas de consumo público. Siendo fundamental su prescripción facultativa para evitar los trastornos derivados de su uso inadecuado, así como los efectos secundarios determinados por una ingesta no controlada.

IV. RECOMENDACIONES DEL CODEX ALIMENTARIUS MUNDI / ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS DE LOS ESTADOS UNIDOS (RDAs) SOBRE LAS NECESIDADES DIETÉTICAS DE OLIGOELEMENTOS.

El Codex Alimentarius ha publicado un *código estándar para el agua mineral natural* ⁽¹⁰⁾, en el que concluye que no existe un consenso que apoye el refuerzo de los niveles de arsénico, bario, manganeso y selenio en el agua mineral. Del resto de elementos traza no se hace mención.

Existen discrepancias importantes entre los diferentes comités constituyentes, a la hora de considerar ciertas sustancias como contaminantes (arsénico, selenio, bario y manganeso). El bloque formado por Alemania, Francia, Italia, Portugal, Suiza y Túnez que aceptan las características propias del agua a la hora de calificar estos elementos. Por otro lado se encuentran Estados Unidos, Canadá y Malasia partidarios de disminuir los niveles establecidos por la Organización

Tabla 1.(19 y 20).

Sustancia	Máximo nivel en el Codex	Máximo nivel para la CCFAC	OMS
Arsénico	0,05 mg/L. calculado como el total de arsénico.	0.01 mg/L. Calculado como el total de arsénico.	0,01 mg/L.
Bario 1 mg/L.	0.07 mg/L.	0,7 mg/L.	
Manganeso	2 mg/L.	0,5 mg/L.	0,5 mg/L.
Selenio	0,05mg/L.	0,01 mg/L.	0,01mg/L.

*CCFAC: Committee on Food Additives and Contaminant.

Mundial de la Salud (OMS) como deseables para estas sustancias, en especial para el arsénico.

Dado la actual situación de discrepancia la OMS está preparando un monográfico especial sobre el arsénico y está alentando a los gobiernos para que proporcionen datos relevantes sobre este elemento.

A continuación hacemos referencia a los niveles establecidos por el *Codex Alimentarius Mundi* considerados en el *código estándar* para este elemento en el agua mineral natural, a los propuestos por el *Comité del código de aditivos alimentarios y contaminantes* (CCFAC*) y a los dados por la OMS.

V. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS DE OLIGOELEMENTOS ESENCIALES (RDAS)

La *National Academy of Sciences*, es una sociedad privada sin fines lucrativos y autofinanciada, dedicada a favorecer el progreso de la ciencia y la tecnología y su empleo para el bienestar general. Fue fundada en 1863⁽¹⁾.

Esta sociedad organiza en 1916 el *National Research Council*, responsable actual de la publicación de las RDAs (raciones dietéticas recomendadas).

En 1941, se crea el *Food and Nutrition Board* (FNB), el cual publica en 1943 la primera edición de las RDAs para proporcionar "normas que sirvan como objetivo de la buena nutrición". Pretenden reflejar el mejor juicio científico sobre raciones de nutrientes para mantener una buena salud y servir como base para evaluar la adecuación de las dietas en grupos de personas. Esta publicación se revisa periódicamente para incorporar nuevos conocimientos e interpretaciones científicas.

Las RDAs reflejan el trabajo de dos paneles del FNB, el primero es el *Committee on Dietary Allowances*, que se crea en 1980 y el segundo panel es un subcomité del mismo FNB formado en 1987.

Estas normas son utilizadas por organismos gubernamentales y privados como base para desarrollar programas de nutrición y estrategias relacionadas con la Salud Pública, constituyendo el patrón de referencia para la mayoría de los expertos en dietética y nutrición.

En la tabla que incluimos a continuación se exponen los requerimientos nutricionales de oligoelementos esenciales en la dieta, publicados por la *National Academy Press* en 1996, referentes a hierro, zinc, yodo y selenio.

Tabla 2. Requerimientos nutricionales de oligoelementos esenciales en la dieta (RDAs 1996 *)⁽²⁾.

Categoría	Edad	Fe (mg)	Zn (mg)	I (mcg)	Se (mcg)
Lactantes	0-5 meses	6	5	40	10
	5-12 meses	10	5	50	15
Niños	1-3 años	10	10	70	20
	4-6 años	10	10	90	20
	7-10 años	10	10	120	30
Varones	11-18 años	12	18	150	40-50
	>18 años	10	15	150	70
Mujeres	11-50 años	15	12	150	45-55
	>51 años	10	12	150	55
Gestación	1º trimestre	30	5	175	65
Lactancia	1º semestre	15	19	200	75
	2º semestre	15	16	200	75

*RDAs(Recommended Dietary Allowances) : Ingestas diarias calculadas seguras y suficientes.

VI. PRINCIPALES FUENTES DE OLIGOELEMENTOS EN LA ALIMENTACIÓN⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

1) Hierro

Presente en hígado, carnes magras, yema de huevo, leguminosas, verduras verdes oscuras, camarones y cereales integrales.

2) Cinc

En moluscos, arenques, hígado, leguminosas, leche y salvado de trigo.

3) Yodo:

En la sal de mesa ionizada, pescado, marisco, agua, verdura y lácteos.

4) Selenio

En los mariscos, carnes y cereales.

5) Cobre

En vísceras (hígado y riñón), moluscos, cerezas, leguminosas, aves, chocolate, nueces y agua bebida.

6) Vanadio

Ampliamente distribuido en los alimentos.

7) Manganeso

En remolacha, arándanos, nueces, leguminosas, té, fruta y granos enteros.

8) Flúor

En el agua potable (1 ppm), té, café, arroz, espinacas, cebollas, gelatina y marisco.

9) Cromo

Levadura de cervezas, hígado, patatas, pollo, agua y aceites vegetales.

10) Molibdeno

Leguminosas, granos de cereal, verduras de hoja verde oscuras y vísceras (menudillos).

Estos elementos traza tienen una variada presencia en las aguas minerales naturales y en las minero-medicinales, siendo consideradas uno de los principales vehículos de aporte de las mismas, constituyendo la forma más fácilmente absorbible, sin precisar transformación alguna, penetrando inmediatamente en los sistemas enzimáticos del organismo⁽¹⁴⁾.

En el caso del hierro, se absorbe a nivel del intestino delgado en forma ferrosa, que es como se presenta en las aguas. Las ferruginosas contienen más de 1 mg/l de hierro bivalente y son predominantemente bicarbonatadas o sulfatadas⁽¹⁵⁾. En España existen manantiales que contienen más de 10 mg/l de hierro.

En cuanto al flúor, el agua en bebida es el principal vehículo de aporte. Su absorción es fácil por el intestino, alcanza el 96%, lo hace por difusión simple y tiende a depositarse en tejidos calcificados.

La cantidad de fluoruros que se deposita en el hueso depende de la cantidad que se haya administrado, es una relación lineal⁽¹⁶⁾. Siempre que el contenido de fluoruros sea mayor a 1 mg/l se ha de reseñar en la etiqueta. El Ministerio de Sanidad y Consumo obliga a los fabricantes a constatar que no deben ser utilizadas de forma permanente por los niños durante el periodo de crecimiento. Existen manantiales que contienen cantidades superiores a 7,3 mg/l de fluoruros.

VII. CONCLUSIONES.

1. No existe consenso en cuanto a las necesidades diarias de los distintos oligoelementos aconsejadas por los diferentes organismos: RDAs, CCFAC y la OMS. Incluso hay discrepancias entre los autores europeos y americanos en cuanto a los niveles óptimos y la patología determinada por el exceso o el déficit de estos elementos. Las diferencias estriban en la aceptación por parte de los europeos del concepto de agua mineral natural como aquella bacterio-lógicamente sana de origen subterráneo con unas características que se consideran intactas (naturalidad y pureza original), y que las distinguen del resto de las aguas potables. En contraposición, el concepto americano de salubridad con estrictos criterios en lo referente a la composición de las aguas que se consideran aptas para el consumo humano.

2. No hay un umbral certero en cuanto a la patología determinada por la toxicidad o la carencia de vanadio y molibdeno, dados los pocos casos registrados en la literatura (dos en humanos) y las circunstancias en que ambos se producen:

- pacientes ingresados en UCI con nutrición parenteral en situación terminal para el vanadio⁽²⁾.
- un caso de deficiencia secundaria a la administración parenteral de sulfitos para el molibdeno⁽¹⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA:

1. FALCCHOK, K.H. (1998). Alteraciones de los oligoelementos. En: Principios de Medicina Interna. Harrison 14º ed. p. 556-559.
2. SALAS SALVADO, J. (1995). Trastornos del metabolismo de los oligoelementos. En: Medicina Interna, Farreras-Rozman. 13 ed. p. 1993-1996.
3. FOOD AND NUTRITION BOARD COMMITTEE ON DIETARY ALLOWANCES. RECOMMENDED DIETARY ALLOWANCE, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE (1996). Publicado por National Academy Press, Washington DC.
4. DEPARTAMENTO DE DIETÉTICA DE LA CLÍNICA MAYO (1984). Manual de Dietética de la Clínica Mayo. Barcelona, Medici,
5. MAHON, L.K. (1998) Elementos básicos de nutrición. Nutrición y dietoterapia de Krause. Mc Graw-Hill Interamericana. p.146-161.
6. BRIGO, B.(1992) La logique des oligoelements. Lab. Buiran p. 71-132.
7. ARMIJO, M.; SAN MARTIN, J.; CEBALLOS, M.A. (1994). Legislación balnearia española. En: Curas Balnearias y Climáticas. Ed. Complutense. Madrid p. 44-46.
8. REAL DECRETO 1138/1990 de 14 de septiembre por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para el abastecimiento y control de calidad de las aguas potables de consumo público. B.O.E. 20 de septiembre de 1990, número 226, pag.: 27488.
9. REAL DECRETO 1164/1991, de 22 de julio, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria, para la elaboración, circulación y comercio de aguas de bebida envasadas. B.O.E. 26 de julio de 1991, número 178, pag. 24818.
10. REAL DECRETO 781/1998 de 30 de abril, por el que se modifica el Real Decreto 1164/1991, de 22 de julio por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria para la elaboración, circulación y comercio de aguas de bebida envasadas. B.O.E, de 21 de mayo de 1998, número 121, pag: 16808.
11. SANDSTEAD, H.R. (1995). Requeriments and toxicity of essential trace elements. Illustrated by zinc and copper. Am. Clin. Nutr. Mar, 61 (3 suppl): 6215-6245.
12. SHILS, M.E., OLSON. M.A (1994). Modern Nutrition in Health and Disease, 8 a. Ed. Philadelphia, Lea & Peabger.
13. MARTÍNEZ, J.A. (1998). Fundamentos teórico-prácticos de nutrición y dietética. Mc Graw-Hill Interamericana .
14. SAN MARTIN, I. (1994). Oligoelementos y aguas minero-medicinales. Publicado por el Boletín de la Sociedad Española de Hidrología Médica. Mayo Vol. IX nº 2, p: 85-92.
15. ARMIJO, M.; SAN MARTIN, J.; CEBALLOS, M.A. (1994). Aguas ferruginosas. En: Curas Balnearias y Climáticas. Ed. Complutense. Madrid p 281-285.
16. WHANGER, P.; VENDELAND. S. (1996). Metabolism of subtoxic levels of selenium in animals and humans. Ann Clin Lab Sci. Mar-Apr, 26(2): 99-113.
17. GE, K. YANG. C..(1993) The epidemiology selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. Am J Clin Nutr 47 (2 suppl): 2595.
18. MASER, J.B.(1996) Consecuencia de la alteración de los micro nutrientes. En: Tratado de medicina Interna, Cecil. 20 ed. Vol. I p. 1320-1321. Mc Graw-Hill Interamericana.
19. CODEX ALIMENTARIUS MUNDI. Programa conjunto FAO-OMS. Código estándar para el agua mineral natural, julio de 2000.
20. GUIDELINES FOR DRINKING WATER QUALITY. Volume 1, Recommendations, WHO, Gêneve 1993.