

11262

7
Lej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN**

**EFICACIA DE UNA ALIMENTACIÓN A BASE DE
ARROZ, POLLO Y ZANAHORIA PARA EL CONTROL
DE LA DIARREA PERSISTENTE INFANTIL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS**

**PRESENTA:
PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON**

**TESIS CON MEXICO, D.F.
FALLA DE ORIGEN**

273131

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


**EFICACIA DE UNA ALIMENTACIÓN A BASE DE ARROZ, POLLO Y ZANAHORIA
PARA EL CONTROL DE LA DIARREA PERSISTENTE INFANTIL**

HOJA DE APROBACION



Dra. Irene E. Maulen Radovan
Tutor del Trabajo de Tesis

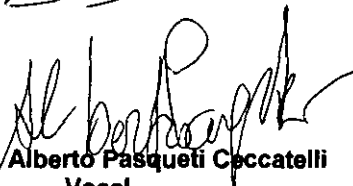
JURADO DE EVALUACION



Dr. José Alberto García Aranda
Presidente



Dr. Felipe Mota Hernández
Secretario



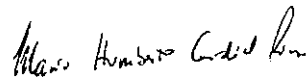
Dr. Alberto Pasqueti Ceccatelli
Vocal



Dra. Ma. De Lourdes Guerrero Almeida
Vocal



Dra. Mercedes Macías Parra
Suplente



Dr. Mario H. Cardiel Ríos
Suplente

CONTENIDO

	No. hoja
1.0 RESUMEN EN ESPAÑOL	1
2.0 RESUMEN EN INGLES	2
3.0 ANTECEDENTES	3
3.1 Definición y significancia global de la diarrea persistente	3
3.2 Factores relacionados con el desarrollo de la diarrea persistente	4
3.3 Fisiopatología de la diarrea persistente e impacto sobre la absorción de nutrimentos	6
3.4 Principios de la terapia nutricia en niños con diarrea persistente	8
3.5 Tipo de alimentación en la diarrea persistente	10
3.6. Papel de los micronutrimentos en la diarrea persistente	15
4.0 JUSTIFICACION	17
5.0 OBJETIVOS E HIPOTESIS	18
6.0 MATERIAL Y METODOS	
6.1 Tipo de estudio	19
6.2. Población objetivo	19
6.3. Criterios de inclusión	19
6.4 Criterios de exclusión	19
6.5. Criterios de eliminación	20
6.6. Calculo del tamaño muestral	20
6.7 Variables de interés primario	21
6.8 Asignación a grupos de tratamiento	21
6.9 Manejo de los pacientes	22
6.10 Criterios de falla, suspensión y fin del estudio	24
7.0 ANALISIS ESTADISTICO	24
8.0 ASPECTOS ETICOS	25
9.0 RESULTADOS	26
10.0 DISCUSION Y CONCLUSIONES	33
11.0 LIMITANTES DEL ESTUDIO	35
12.0 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36

EFICACIA DE UNA ALIMENTACIÓN A BASE DE ARROZ, POLLO Y ZANAHORIA PARA EL CONTROL DE LA DIARREA PERSISTENTE INFANTIL

RESUMEN

Introducción: La diarrea persistente (DP) produce actualmente entre el 10 y 20% de todos los episodios diarreicos en la infancia, es la responsable del 35 al 55 % de las muertes asociadas con diarrea en niños y es una causa importante de trastornos nutricios. Su fisiopatogenia aun no es clara al igual que la forma adecuada de tratamiento. Si bien se considera el soporte nutricional como pilar fundamental, hasta la actualidad no existe un consenso general a nivel mundial ni en los países subdesarrollados sobre el tipo de alimentación a administrar.

Objetivos: 1) Comparar la duración del cuadro diarreico, la tasa de gasto diarreico y la tasa de gasto fecal total, de acuerdo a cada una de las modalidades de alimentación, 2) Comparar el % de aceptación de la dieta, la ganancia de peso y el cambio en la concentración sérica de albúmina, folatos y D-xilosa, de acuerdo a cada una de las modalidades de alimentación.

Material y métodos: Ensayo clínico, controlado, aleatorizado en 40 pacientes con diarrea de >14 días de evolución, de 4 a 36 meses de edad, ablastados sin enfermedades crónicas, sepsis, incapacidad para utilizar la vía oral, ileo, vomito persistente o disentería, divididos en 4 grupos de tratamiento (1: Papilla+folato, 2: Papilla+placebo, 3: Semielemental+folato y 4: Semielemental+placebo). Se evaluó: 1. Duración de la diarrea (hs), 2. Gasto diarreico (gr/Kg/día), 3. Volumen total de evacuaciones (gr/Kg/día), 4. Absorción intestinal de D-Xilosa, 5. Niveles de albúmina sérica (gr/dl) y 6. Niveles de folatos ($\mu\text{g}/\text{dl}$). Se efectuó comparación de las variables de admisión para asegurar similitud entre grupos, así como de las variables de impacto primario para cada uno de los grupos de tratamiento mediante prueba de t, Wilcoxon o U-Mann-Whitney (UMW). Se comparó la duración del cuadro diarreico mediante Regresión de Cox y χ^2 log rank.

Resultados: Se observó una menor duración del cuadro diarreico (24 y 22 vs 54 y 53 hs, p .0006), una mejor aceptación de la dieta, una mayor ganancia de peso y un mayor incremento de la albúmina sérica, entre los grupos alimentados con papilla vs dieta semielemental. No se observaron diferencias significativas para la tasa de gasto fecal diarreico, la tasa de gasto fecal total ni para los niveles séricos de d-xilosa ni folatos.

Conclusiones: 1) Los resultados de este estudio justifican el uso de la dieta a base de pollo, arroz y zanahoria como parte del tratamiento de pacientes con DP, dada su capacidad de reducir la duración del cuadro diarreico, ser bien aceptada, proporcionar un mayor aporte calórico y generar incrementos ponderales 2) En forma adicional dada su facilidad de preparación y su costo relativamente menor si se compara con otras modalidades terapéuticas, puede constituirse como la piedra angular de tratamiento en niños con DP de países subdesarrollados, 3) Queda aun por establecer el posible efecto beneficio de los micronutrientes, particularmente del ácido fólico, sobre la duración e intensidad del cuadro diarreico.

EFFICACY OF HOME MADE MODULAR CHICKEN BASED DIET TO TREAT PERSISTENT DIARRHEA IN MEXICAN CHILDREN

ABSTRACT

Background: Persistent diarrhea (DP) produces between 10 and 20% of all the diarrheic episodes in childhood, 35 to 55 % of deaths associated with diarrhea in children and it is an important cause of malnourishment. Its pathophysiology is not even clear in the same manner as its treatment. Although we know the nutrition support plays a fundamental role on the treatment of this disorder, there is no general agreement at worldwide level nor in the developing countries on the type of feeding to administer.

Objectives: 1) Compare the duration of diarrheic episodes, the diarrheic rate and the total fecal rate, according to each one of feedings modalities, 2) To compare the daily caloric consumption (KCal/Kg/day), the ponderal increase and the change in serum albumin, folate and D-xylose, according to each one of feeding modalities.

Methods: Clinical, controlled, randomized test, where 40 patients with diarrhea of >14 days of evolution, 4 to 36 months of age, solid feed without chronic diseases, sepsis, incapacity to use the oral route, ileum, persistent vomit or dysentery, were included and divided in 4 groups of treatment (1: Pap + folate, 2: Pap + placebo, 3: Semielemental + folate and 4: Semielemental + placebo). We evaluate: 1. Duration of diarrheic episode (hrs), 2. Diarrheic rate (gr/Kg/day), 3. Total fecal rate (gr/Kg/day), 4. Intestinal D-Xylose absorption, 5. Serum albumin levels (gr/dl) and 6. Levels of folate ($\mu\text{g/dl}$). Statistically, we compare the admission variables to assure similarity between groups, as well as the variables of primary impact for each one of the groups of treatment by means of t test, Wilcoxon or U-Mann-Whitney (UMW). The duration of diarrheic episode was analyzed by means of Cox regression and χ^2 log rank.

Results: We observed a smaller duration of diarrheic episode (24 and 22.53 versus 54 and hrs, $p < 0.006$), a greater caloric ingestion, ponderal gain and increase of the serum albumin, between the groups fed with pap versus semielementary diet. Significant differences for diarrheic rate, total fecal rate, serum d-xylose nor folate were observed.

Conclusions: 1) The results of this study justify the use of the diet with chicken, rice and carrot as a part of treatment of patients with DP, given her capacity to reduce the duration of diarrheic episode, to provide a great caloric intake, to be culturally accepted and to generate a significant improve on the nutritional state, 2) Considering its facility of preparation and its relatively smaller cost if we compare it with other therapeutic modalities, it can constitute as the angular stone of treatment in children with DP, living in developing countries, 3) Is necessary to establish the possible benefit effects of micronutrients, particularly of folate.

Key words: *Persistent diarrhea, chicken-rice-diet, folates*

I. ANTECEDENTES

La enfermedad diarreica es un importante problema de salud publica, ya que representa en la actualidad la segunda causa mas importante de morbilidad y la tercera de mortalidad en la poblacion pediátrica. Se ha estimado que en los países subdesarrollados ocurren 700 millones de episodios anuales de diarrea en niños menores de 5 años y es la causa de cerca de 5 millones de muertes anuales en este grupo de edad (1,2)

A pesar de los avances en el tratamiento de los procesos diarreicos agudos y la implementación y aplicación de los programas de hidratación oral, inicio temprano de la alimentación y uso racional de antimicrobianos, esta enfermedad sigue siendo la causa del 30% de las admisiones hospitalarias en países subdesarrollados (3-10). Una revisión del estado global de la enfermedad diarreica, efectuada en 1992, indica que aunque ha ocurrido una reducción en los índices de mortalidad por diarrea, atribuible a la reducción de las tasas de muerte por deshidratación aguda, no se ha producido una reducción significativa en la incidencia de la enfermedad (11). Por otro lado, a medida que se ha reducido la mortalidad infantil por procesos diarreicos agudos y sus complicaciones, se ha hecho aparente un incremento sustancial de la mortalidad asociada a diarrea persistente (DP), además de que se ha encontrado una estrecha relación de la enfermedad diarreica persistente con el deterioro del estado nutricional y del crecimiento (12, 13).

I.1. Definición y significancia global de la diarrea persistente.

Aunque una variedad de patologías generan diarrea de larga duración en la infancia (Enfermedad celiaca, alergia a alimentos, deficiencia congénita de disacaridasas, anomalías hereditarias intestinales, etc.) (14), es el episodio diarreico posterior a un proceso infeccioso, que inicia agudamente y se torna prolongado al que se le ha llamado DP (15). La organización mundial de la salud (OMS) define la DP como un episodio diarreico presumiblemente de etiología infecciosa que inicia en forma aguda y se extiende mas allá de 14 días (16). Esta forma de diarrea representa actualmente entre el 3 y 20% de todos los episodios diarreicos en niños menores de 5 años en

países subdesarrollados y genera del 36 al 54% de todas las muertes relacionadas con diarrea (16-18). Aparte de la ya bien conocida asociación de DP con el incremento de la mortalidad infantil, existe el impacto negativo que la DP genera sobre el desarrollo, crecimiento y estado nutricional y el cual es más evidente en los países subdesarrollados. Posterior al establecimiento del cuadro diarreico persistente, se desarrolla daño en la mucosa del intestino delgado con la consecuente falla en la absorción de nutrientes y posteriormente un deterioro en el estado nutricional, lo que origina mayor duración del episodio diarreico, con lo que se establece un círculo vicioso de DP-desnutrición-DP (19). Por lo anterior, la DP ha sido conceptualizada en la actualidad como un trastorno nutricional, por lo que la introducción dentro del tratamiento integral de estos pacientes, de terapéuticas nutricionales óptimas, representa la piedra angular en su manejo (20).

1.2. Factores relacionados con el desarrollo de DP.

A. Edad.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes menores de tres años representan el grupo de mayor riesgo para desarrollar DP. Se ha observado que en este grupo de edad la incidencia de DP es hasta 5 o 6 veces mayor que en los pacientes mayores de 3 años (21-23). No se conoce hasta cierta ciencia el papel que juega la edad como factor aislado para el desarrollo de esta enfermedad aunque se ha descrito el posible papel que juega el estado de inmunosupresión que presentan los pacientes pequeños, especialmente los menores de 6 meses en quienes el riesgo de DP es aun mayor (24,25,112), lo que los puede predisponer al desarrollo de procesos infecciosos graves y de difícil control.

B. Desnutrición.

La asociación de la desnutrición con el desarrollo de DP ha sido puntualizada en diversos estudios de casos y controles realizados en la India (26,27), Bangladesh (28) y Perú (112). En una revisión reciente de autopsias realizadas en 1,943 muertes asociadas con diarrea en Bangladesh, Fauveau encontró que el 49% de los casos fueron en pacientes desnutridos con historia de DP (18). Recientemente el subcomité

para el control de las enfermedades diarreica y nutricias del Instituto Nacional de Medicina en su capitulo sobre nutrición y alimentos de Estados Unidos de Norteamérica efectúo una revisión de la posible relación entre el estado nutricio y los problemas diarreicos, llegando a la conclusión de que la desnutrición representa un factor de riesgo significantivo para el desarrollo de enfermedad diarreica por su repercusión negativa, entre otras cosas, sobre el funcionamiento inmunológico optimo, la inadecuada absorción intestinal y utilización de nutrimentos y el incremento de la susceptibilidad a microorganismos patógenos (29). Ketema y Lulseged en Etiopía, encontraron que 86% de 264 pacientes estudiados con DP tenían cierto grado de desnutrición (110). Bhutta y cols. identificaron a la desnutrición como un factor de riesgo importante para mortalidad (RR 3.1, IC95% 1.1 a 9.0) (111)

C. Estado inmunológico

La predisposición al mayor desarrollo de infecciones en pacientes con alteraciones de la función inmunológica ha sido el foco de atención desde hace tiempo. Black y colaboradores demostraron un incremento en la incidencia de diarrea en pacientes con pruebas de sensibilidad cutánea alteradas, aunque no pudieron demostrar una asociación con el tiempo de duración de la enfermedad (30). Dos estudios subsecuentes en Bangladesh encontraron una asociación importante entre anérgia e incremento en la incidencia y duración de la diarrea (31,32). Evidencias adicionales que establecen una asociación estrecha entre el estado inmunológico y el incremento del riesgo para desarrollar DP han surgido de estudios efectuados en países desarrollados y en vías de desarrollo, en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Así en una cohorte de 429 niños de Zaire (53 infectados con VIH, 139 no infectados, hijos de madres infectadas y 191 no infectados hijos de madres no infectadas), Thea y colaboradores demostraron un incremento significativo de la mortalidad asociada a DP en niños VIH positivos cuando los compararon con los otros dos grupos bajo estudio (23). Conclusiones similares han sido reportadas por Kotloff KL y colaboradores en Baltimore, MA; USA (33).

D. Patógenos específicos.

La mayor frecuencia de DP entre desnutridos, pacientes inmunocomprometidos y/o habitantes de países con condiciones inadecuadas de saneamiento e higiene, sugieren fuertemente una base infecciosa para el desarrollo de esta enfermedad. Estudios recientes de microscopía de luz y electrónica de la mucosa intestinal en niños con DP son también indicativos de la participación de ciertas bacterias en la patogénesis de la enfermedad (33-35,39). En años recientes ha surgido un considerable interés en el papel patogénico de *Escherichia coli* enteroadherente (Agregativa, difusa ó localizada) la cual ha sido encontrada en un número considerable de niños con DP estudiados en México, India, Brasil, Perú y Bangladesh (21,24,36,37,114,115). El protozooario *Cryptosporidium* ha sido aislado comúnmente de niños con DP independientemente de su estado inmunológico y se ha correlacionado con incremento de la mortalidad en niños con diarrea (38, 40).

En oposición con lo anterior, existen diversos estudios realizados en pacientes con diarrea de inicio agudo que ha progresado a DP, los cuales han fallado en su intento por identificar agentes infecciosos, por lo que algunos autores aceptan que es posible que en diversos casos la DP representa el estado final de un proceso infeccioso primario iniciado tiempo atrás, en el cual los agentes infectantes no se encuentran ya presentes y las manifestaciones clínicas actuales son el resultado de las alteraciones histológicas intestinales generadas por dichos agentes (41).

I.3. Fisiopatología de la DP e impacto sobre la absorción de nutrimentos

Una clara comprensión de las alteraciones en la morfología y función intestinal son cruciales para el desarrollo de estrategias de intervención terapéutica en niños con diarrea. Muchas de las dificultades en instituir programas dietéticos satisfactorios en DP derivan de una falta de conocimiento de dichas alteraciones. Así mientras se ha demostrado una satisfactoria absorción de nutrimentos en casos de diarrea aguda y durante la rehabilitación nutricional de los pacientes con desnutrición proteico energética, no está claro si lo mismo sucede en casos de DP (42-44). Se ha observado en la mayoría de los casos de DP que el principal defecto se sitúa en la mucosa intestinal

observándose una deficiente absorción de nutrimentos y diversas alteraciones morfológicas (45). En un estudio reciente en niños de Gambia con DP, no se encontró un patrón consistente de cambios histológicos (Estos variaron desde una apariencia casi normal de la mucosa intestinal hasta aplanamiento total de la mucosa, con hipertrofia de las criptas e infiltración linfocitaria) (46). Estudios mas elaborados de microscopía de luz y electrónica en niños con DP han revelado atrofia vellosa diseminada multifocal (en parches) con un incremento modesto de los linfocitos intraepiteliales, pero sin evidencia de activación de células plasmáticas (34,35). Nichols y colaboradores empleando anticuerpos monoclonales contra las enzimas del borde de cepillo han reportado un patrón en mosaico de deficiencias enzimáticas, sugiriendo daño multifocal a la mucosa (47). Otros estudios, por el contrario han señalado la falta de correlación entre la lesión mucosa y la actividad de las disacaridasas (48-50). En base a las evidencias actualmente disponibles, la mayoría de autores sugieren que en la mayoría de casos de niños con DP en los países subdesarrollados, la biopsia intestinal no es necesaria en forma inicial, para iniciar una terapéutica nutricio y que este estudio podrá ser útil en casos en que exista falla al tratamiento inicial, en cuyos casos se deberá sospechar la presencia de un trastorno específico (Enfermedad celiaca, alergia a las proteínas de la leche, etc.) (51,52).

Por otro lado, es importante tomar en cuenta otra serie de factores que afectan la absorción de macronutrimentos, entre los que se encuentran los mecanismos digestivos y enzimáticos a nivel luminal, del borde de cepillo e intracelulares.

Los factores lumbinales son de particular importancia en la absorción de grasas. Así las micelas hidrofílicas son formadas en la luz intestinal en presencia de sales biliares, las cuales facilitan el paso de ácidos grasos y monoglicéridos a través de la mucosa intestinal. Diversos estudios de balance metabólico en niños desnutridos con DP han demostrado tolerancia y absorción satisfactoria de grasas a nivel intestinal (53,54).

El principal efecto de la diarrea parece situarse en el sistema enzimático del borde de cepillo de la mucosa intestinal, siendo el mas susceptible el mecanismo de digestión de los hidratos de carbono. Estas enzimas (Disacaridasas), localizadas en la superficie luminal del enterocito son afectadas por la mayoría de los procesos que generan lesión

de la mucosa. De ellas la lactasa parece ser la más susceptible (55), aunque la sucrosa, glucoamilasas e isomaltasa pueden ser también afectadas aunque en menor grado (56,57). El mecanismo de transporte de monosacáridos parece encontrarse intacto en niños con DP a juzgar por su tolerancia adecuada a las soluciones de hidratación oral con glucosa. Sin embargo en lesiones severas, aun este sistema de absorción puede ser deficiente (58-60). Adicionalmente el mecanismo de fermentación por parte de las bacterias colónicas de los hidratos de carbono no absorbidos hacia ácidos grasos de cadena corta también parece encontrarse intacto (mecanismo de rescate colónico) lo que aumenta por un lado la absorción de sodio y agua a nivel intestinal y reduce la carga osmolar intraluminales y por otro estimula la proliferación epitelial (61-65).

Finalmente el grado de afección de la actividad de las peptidasas del borde de cepillo parece ser menor que el de las disacaridasas, por lo que la absorción proteica puede ser aceptable (66). Sin embargo la absorción de proteínas a nivel de la mucosa intestinal y la pérdida entérica de las mismas si puede encontrarse afectada cuando la DP es el resultado de una infección diarreica aguda de tipo invasivo (67-69).

1.4. Principios de la terapia nutricia en niños con DP.

Dada la estrecha asociación entre DP y desnutrición, la mayoría de los principios que gobiernan la terapia nutricia en DP son similares a los de la rehabilitación nutricia en niños desnutridos. Debido a las limitaciones practicas en países subdesarrollados de hospitalizar a un gran numero de pacientes con DP, es necesario encontrar mecanismos óptimos de rehabilitación nutricia en forma ambulatoria.

Conociendo que la DP parece representar un estado de progresión de los cuadros diarreicos agudos, algunos de los principios del manejo de la diarrea aguda pueden ser aplicados al paciente con DP. Así pues, es necesario hacer énfasis al ingreso de estos pacientes, sobre una adecuada corrección de la deshidratación, acidosis, alteraciones electrolíticas, glucemia y de las infecciones concomitantes (70). Una vez que estos procedimientos han sido completados, debe continuarse con el proceso de rehabilitación. Si bien algunos estudios en niños desnutridos indican que muchos de

ellos pueden ganar cantidades importantes de peso (10-20 gr/Kg/día) con alimentación a libre demanda (71,72), se recomienda en general que se debe ofrecer a los niños con DP (excepto pacientes con Kwashiorkor), al inicio del programa un ingreso calórico igual al 50% de sus requerimientos normales para su edad (Menores de 6 meses 115 Kcal/Kg/día, 6 - 12 meses 105 Kcal/Kg/día, 13-24 meses 100 Kcal/Kg/día y mayores de 24 meses 95 Kcal/Kg/día), el cual se incrementara a razón de 25% cada 24 horas hasta lograr los requerimientos recomendados (73,74).

El hecho de que la energía mas que la cantidad de nutrimentos pudiera ser la principal limitante para lograr la rehabilitación nutricio fue señalado hace algunos años por Waterlow y Ashworth (75,76). Posteriormente se recomendó la administración de alimentos altamente energéticos con el objeto de acelerar el proceso de recuperación al proporcionar cantidades extra de energía, generalmente en forma de grasas (71). Mas tarde estos resultados fueron cuestionados, al observarse que el incremento de peso fue predominantemente a expensas de tejido graso, considerándose preferible proporcionar dietas con una relación proteico/energética adecuadamente balanceadas (77). El inconveniente de esta ultima observación fue que esto solo podría lograrse "aparentemente" utilizando mezclas adecuadas de leche con alto contenido calórico. En 1981 Golden y colaboradores demostraron en niños desnutridos alimentados con una formula a base de soya una ganancia adecuada de peso, aunque la composición corporal fue afectada por un mayor deposito de tejido graso (78,79).

Kabir y colaboradores recientemente proporcionaron a diversos niños desnutridos en la fase de convalecencia de cuadros de shigellosis, una dieta con alto contenido proteico (15% del total de consumo energético) y demostraron un rápido incremento en la ganancia de peso con mejoría de los niveles de proteínas séricas (80). Diversos estudios conducidos por el Programa de Investigación Colaborativa en Nutrición de los Estados Unidos de Norteamérica en México, Egipto y Kenia han demostrado que la cantidad y biodisponibilidad de nutrimentos y micronutrimentos específicos en la dieta del niño puede ser tan importante para el crecimiento como la cantidad total de alimento y energía disponible (81). Se puede concluir que posterior a la estabilización del paciente con DP, este deberá recibir una adecuada mezcla dietética diseñada para

proporcionar la cantidad de energía acorde con su momento biológico, con un adecuado aporte proteico (10-15 % del aporte calórico total o 1.5 a 2 gr/Kg/día) y de micronutrientes. Adicionalmente ya que el volumen ingerido es frecuentemente limitado en los niños con DP (Debido a que en ellos es común la falta de apetito), debe considerarse de vital importancia la densidad energética de la dieta por administrar, por lo que es recomendable que la densidad de la dieta debe ser idealmente de 80 -100 Kcal/100 gr con osmolaridades no mayores de 350 mOsm/l para evitar el riesgo de diarrea osmótica (73).

I.5. Tipos de alimentación en la DP.

Las diversas opciones terapéuticas disponibles para la nutrición enteral en niños con DP incluyen: Dietas elementales, dietas basadas en leche (Humana, animal o soya), dietas basadas en pollo y dietas tradicionales locales.

I.5.A. Dietas elementales y semielementales.

Las dietas elementales y semielementales son una variedad de fórmulas preparadas con aminoácidos cristalinos o hidrolizados de proteínas, mono o disacáridos y una combinación de triglicéridos de cadena media y larga. Son frecuentemente empleadas en países desarrollados para el tratamiento de pacientes con DP (14) y entre ellas se encuentran el Vivonex, Pregestimil, Alfaré, Pepti-Junior y diversas combinaciones hospitalarias preparadas a base de dextrosa, caseinato de calcio y aceite vegetal. Estudios tempranos realizados en pacientes con DP con una dieta con glucosa y aminoácidos libres observaron una deficiente absorción de aminoácidos de cadena lateral ramificada, aunque con resolución adecuada de la diarrea (82).

Algunos estudios subsecuentes que han comparado dietas elementales con nutrición parenteral parcial o total han reportado resolución igualmente satisfactoria de la diarrea con ambas modalidades terapéuticas (83,84). Otros estudios, han reportado una resolución más rápida del proceso diarreico en el grupo bajo alimentación enteral (48,85).

En países subdesarrollados la eficacia de las dietas elementales en el tratamiento de la DP en niños hospitalizados ha sido demostrada en estudios realizados en Perú y Tailandia (53,86). Sin embargo, a pesar de la evidencia de su eficacia, las dietas elementales son generalmente desagradables al paladar y por lo tanto, frecuentemente requieren infusión nasogástrica para asegurar ingresos satisfactorios, aunado a que la principal limitante para su utilización en países subdesarrollados es su alto costo y su limitada disponibilidad. En el Instituto Nacional de Pediatría (Secretaría de Salud, México), es frecuente la utilización de una dieta semielemental preparada a base de dextrosa al 5% (20 gr/l), caseinato de calcio (40 gr/l), aceite vegetal (40 ml/l), NaCl (30 mEq/L) y KCl (32 mEq/l) con densidad de 60 Kcal/100 ml y Osmolaridad de 230 mOsmo/l para el inicio de la alimentación en pacientes recuperados de enterocolitis necrotizante y/o procesos diarréicos prolongados (109), sin embargo su eficacia no ha sido probada, mediante estudios con diseños metodológicos adecuados.

1.5.B. Dietas basadas en leche

Dada la elevada frecuencia de DP entre los lactantes, sería lógico pensar que la leche deba formar parte del manejo dietético de estos pacientes. La mayoría de los estudios que han evaluado hasta este momento el uso de la leche en niños con DP, se han realizado con leche humana, animal y de soya.

1.5.B.1. Leche humana

A pesar del alto contenido de lactosa, si se compara con otras formulas lácteas, es muy raro observar intolerancia a la lactosa en niños alimentados al seno materno. Existe una clara evidencia epidemiológica que los niños alimentados bajo esta modalidad tienen menor número de episodios de diarrea y estos son menos frecuentes (121,122). Por otro lado la mayoría de los casos de DP, se observan a partir de que los niños son destetados (123,124). Existen diversos estudios que han demostrado los amplios beneficios de la alimentación al seno materno sobre la diarrea aguda (125,126), sin embargo existen pocos estudios relacionados al uso de leche materna en DP. Por ejemplo MacFarlane y Miller trataron en 1984 en forma satisfactoria a 11 lactantes con

DP refractarios a múltiples formulas artificiales (127). En 1989, Shulman y colaboradores, demostraron una eficacia similar entre leche humana y nutrición mixta (Enteral y parenteral) para el tratamiento de niños con DP (128).

1.5.B.2. Formulas basadas en leche de vaca

Las evidencias actuales relacionadas con el papel de la alimentación a base de formulas derivadas de la leche de vaca en niños con diarrea aguda, señalan que el problema potencial de intolerancia a la lactosa, puede haberse sobrestimado y que no existe ninguna ventaja de la introducción paulatina de la leche (129,130). En una revisión general de alimentación con leche y diarrea, Brown y Lake (131), concluyeron que las tasas de complicaciones fueron 15% mas altas en niños alimentados con leche y se asociaron a mayor tasa de gasto fecal y de duración de la diarrea. A pesar de dichas evidencias, ya que la leche representa una parte sustancial de la dieta del infante, se han realizado diversos intentos para utilizar leche reducida en lactosa o fermentada. A pesar de ello; no existe un consenso muy claro sobre la eficacia de este tipo de dieta para el manejo de la DP. Solomon y cols. demostraron una pobre tolerancia a esta alimentación (132), mientras que recientemente en 1996 Bhatnagar y cols. evaluaron la eficacia de una dieta mixta [Leche en cantidades moderadas, adicionada a una dieta isocalórica (86.9 cal/100 gr para lactantes de 9 meses o menos o 95.6 cal/100gr para mayores de 9 meses), elaborada a base de cereal de arroz inflado, azúcar y aceite] vs dieta sin leche, para el tratamiento de 116 niños con DP asignados aleatoriamente a una de ambas dietas. La ganancia de peso, el gasto fecal y la duración de la diarrea fueron similares en ambos grupos de tratamiento (116).

1.5.B.3. Dietas a base de leche de soya

Aunque existe el peligro potencial de la sensibilización a las proteínas de la soya (133), se tiene la ventaja que estas formulas son mas baratas que las dietas elementales y son utilizadas en forma igualmente amplia, si se comparan con los derivados de la leche de vaca. En un estudio preliminar de alimentación con soya en niños con DP, Fagundes-Neto y cols (134), observaron una mejoría exitosa en la mayoría de los niños

(6/9). En un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, efectuado por Rajah y cols (135), se demostró una reducción significativa del gasto fecal en niños alimentados con soya, caseinato o hidrolizado de proteínas al compararlos con niños alimentados con leche de vaca. Donovan y Pinedo (136), efectuaron un ensayo clínico controlado, donde compararon diferentes combinaciones de soya e hidratos de carbono, encontrando que la mejor combinación para la reducción de la tasa diarreica fue a base de soya-lactosa, indicando un efecto facilitador absorbivo intestinal de dicho acoplamiento.

1.5.C. Dietas con alimentos tradicionales, disponibles en casa.

Dadas las limitaciones de la rehabilitación nutricio intrahospitalaria y el impacto epidemiológico de la DP en los países subdesarrollados, es natural el gran interés que se ha puesto en los últimos años en el desarrollo de dietas fácilmente disponibles, preparadas a base de ingredientes dietéticos baratos, disponibles en casa y culturalmente aceptados para lograr esta rehabilitación nutricio a nivel de la comunidad (73,87-90). Sullivan y colaboradores en un estudio longitudinal de 22 niños desnutridos de Gambia con DP quienes recibieron esquemas de rehabilitación nutricio hospitalarios por 4 semanas, demostraron una alta incidencia de recidivas (32%) y recurrencia de la desnutrición (16%) durante el primer año posterior a que fueron egresados (91). Si bien en algunos casos esto pueda representar reinfecciones con la consecuente recurrencia del cuadro diarreico; en diversos casos puede reflejar la incapacidad para sostener un nivel adecuado de ingreso nutricio a nivel domiciliario, especialmente después de la rehabilitación nutricio intrahospitalaria, realizada la mas de las veces con dietas de alto costo y extrañas desde el punto de vista cultural. Diversos estudios empleando combinaciones dietéticas de alimentos disponibles en casa han demostrado tolerancia adecuada y buen impacto nutricio en niños desnutridos (91,92), quedando por responder la pregunta sobre su eficacia en niños con DP. Hasta el momento la mayoría de datos relacionados sobre la posible eficacia de este tipo de dietas en pacientes con DP se deriva de observaciones realizadas en niños con diarrea aguda alimentados con dietas tradicionales. Diversos estudios de dietas tradicionales a base de papa,

tallarines, harinas de maíz y/o alimentos mixtos realizados en niños desnutridos con diarrea aguda han reportado una tolerancia satisfactoria (93-98).

Dado la utilidad bien documentada de las soluciones de hidratación oral preparadas a base de arroz para la reducción del cuadro diarreico en pacientes con diarrea aguda (99,100) se ha despertado un reciente interés en la utilización de dietas preparadas a base de arroz para el tratamiento de pacientes con DP (99,100,117). En una serie de estudios in vivo e in vitro en niños con DP, Sloven y colaboradores demostraron una mejor hidrólisis y absorción de los polímeros de glucosa en las dietas a base de arroz en comparación con las dietas a base de maíz (101). Roy y colaboradores evaluaron una dieta basada en polvo de arroz, huevo, aceite de soya y glucosa en la rehabilitación nutricional de niños con DP demostrando resultados satisfactorios (102). En una serie de estudios que evaluaron la eficacia de una dieta preparada a base de arroz, lentejas y yoghurt, Bhutta y colaboradores demostraron una mejor ganancia de peso y desaparición de la diarrea en comparación con pacientes con DP quienes recibieron fórmula de soya (74). En 1994, Maulen-Radovan y colaboradores en el área de investigación en diarreas del Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México demostraron en un ensayo clínico controlado, aleatorizado realizado en 87 niños con rangos de edad de 5 a 36 meses, la eficacia de una dieta a base de zanahoria, arroz, pollo, frijol y aceite vegetal (Dieta 4A) comparada con una dieta a base de soya (Dieta Soya) para la reducción del gasto fecal y la duración de la diarrea en niños con diarrea aguda [Gasto fecal (gr/Kg/día) de 82 ± 55 en dieta 4A vs 112 ± 88 en dieta soya, $p 0.037$]; [Duración (Horas) de 25 en dieta 4A vs 67 ± 8 en dieta soya, $p 0.001$] (103). En 1997 los Drs. Nurko y Aranda en el Hospital Infantil de México Federico Gomez, evaluaron la eficacia de una dieta basada en pollo para el tratamiento de la DP, comparandola con Vivonex y Nursoy, sin encontrar diferencias significativas en la tasa de gasto diarreico (Vivonex: 18.8 ± 9.2 , Nursoy: 18.5 ± 6.6 y Pollo: 19.1 ± 7.5) ni en la duración del mismo (Vivonex: 8 ± 5.1 días, Nursoy: 3.9 ± 3.0 días, Pollo: 6.9 ± 4.7 días)(118). Recientemente, Kolacek y colaboradores efectuaron un ensayo clínico controlado en niños de Croacia con el objetivo de probar la eficacia de una dieta elaborada a base de pollo, aceite de girasol,

harina de maíz y sucrosa para el control de la diarrea crónica. En este estudio se incluyó un total de 18 niños quienes fueron aleatoriamente asignados a recibir la dieta referida vs una dieta semielemental (Pregomin). Se observó que la duración de la diarrea fue menor (3 ± 2 vs 7 ± 4 días) y la recuperación nutricia inició en forma más temprana en el grupo alimentado con la dieta a base de pollo (137). La carne de pollo ha sido utilizada desde hace varios años (en forma completamente licuada o en picados) por diversos investigadores para el manejo de diarrea intratable observando buena tolerancia, ganancia de peso y reducción del gasto fecal (104-107,118). Adicionalmente, tiene la ventaja de poseer una alta digestibilidad (95% al 100%), es una excelente fuente de proteínas de alta calidad y es un alimento relativamente barato y ampliamente distribuido en el territorio nacional.

Las zanahorias, por su parte, son una fuente importante de potasio y vitamina A, lo que facilitaría la proliferación del epitelio (63-65).

El arroz es un cereal fácilmente disponible, su digestibilidad es excelente (108) y se ha utilizado en las dietas de niños con diarrea obteniéndose resultados satisfactorios (99-102).

1.6 Papel de los micronutrientes en la DP.

Diversos estudios sobre diarrea han descrito un incremento en las pérdidas enterales de micronutrientes así como deficiencia en su absorción, con el riesgo potencial de deficiencias específicas, las cuales podrían perpetuar los cuadros diarreicos y repercutir en la evolución de los pacientes (138-139).

Se ha considerado que la diarrea puede ser una manifestación de la deficiencia de zinc y así mismo la diarrea misma puede generar pérdidas incrementadas de este micronutriente. La pérdida de zinc parece correlacionarse con la severidad del cuadro diarreico y durante la fase de rehabilitación la deficiencia de zinc puede generar retardo en el crecimiento (140-143). Sachdev cols. encontraron que los pacientes que recibieron suplemento con zinc, demostraron una tendencia a reducir la frecuencia de evacuaciones así como la duración del cuadro diarreico (144-146). Los posibles mecanismos de este efecto parecen ser una mejoría en la absorción de agua y

electrolitos, mejoría de la función intestinal, de la actividad enzimática y de la respuesta inmunológica (142,146).

La deficiencia de vitamina A, un problema importante de salud pública en diversos países subdesarrollados, se ha asociado con un riesgo mayor para procesos infecciosos, principalmente respiratorios y diarreicos (147-149). Ogaro y colaboradores demostraron que en el 55% de niños con diarrea y sarampión, suplementados con vitamina A, la diarrea se controló al quinto día, mientras que en niños no suplementados solo se controló en el 38% (150). El efecto de la vitamina A en niños con diarrea aguda sin sarampión es controversial. En estudios comunitarios (150-152), no se observó ninguna diferencia en la suplementación y la incidencia posterior del cuadro diarreico, duración de la enfermedad o gasto fecal, sugiriéndose que la suplementación puede reducir la incidencia de formas severas con poco efecto en formas leves (150-151). El mecanismo para el posible efecto benéfico aun no se encuentra bien comprendido, pudiendo ser una aceleración de la recuperación epitelial, asociado a un incremento de la respuesta inmunológica (153,154).

El ácido fólico es un constituyente indispensable para el ser humano. Entre muchas de sus funciones, se conoce su participación como aceptor para la conversión de diversos aminoácidos (Serina a glicina, homocysteina a methionina) y en la síntesis de timidilato. En el metabolismo de la histidina actúa como un aceptor del grupo formilino para la conversión de ácido formilino-glutámico en glutamina, la cual como se conoce es una fuente primaria de energía para el enterocito y es capaz de estimular el crecimiento de la mucosa intestinal (155). Dada su capacidad para acelerar la regeneración de la mucosa y el enterocito se ha sugerido con efecto benéfico en los procesos diarreicos agudos (156-161). Haffejee, reportó en 1988, una reducción del 43% en el tiempo de recuperación en el grupo suplementado con ácido fólico (5mg/día) (162). Recientemente en 1998, Ashraf y colaboradores, reportaron un ensayo clínico controlado con 106 niños de 6 a 23 meses con historia de diarrea aguda de menos de 72 horas de duración, quienes fueron aleatorizados a recibir ácido fólico en dosis de 5 mg cada 8 horas (54 niños) vs placebo (52 niños). Las características de admisión fueron similares entre grupos. La tasa de gasto fecal y la duración del cuadro

diarréico fueron de 532 ± 476 gr/Kg vs 479 ± 354 gr/Kg y 108 ± 68 h vs 103 ± 53 h (Grupo suplementado vs grupo placebo). Por lo anterior se recomienda tener precaución antes de recomendar el efecto benéfico de este micronutriente (163).

II. JUSTIFICACION

La diarrea persistente representa un problema importante de salud pública ya que se encuentra asociada con elevadas tasas de morbilidad, además de que es una generadora importante de hospitalizaciones prolongadas. Debido al daño a la mucosa intestinal que produce esta patología, es frecuente observar problemas nutricios importantes, por lo que la administración de alimentos de bajo costo, fácilmente disponibles dentro de la comunidad, aceptables culturalmente, de alta densidad calórica, adecuada absorción y probada utilidad puede representar una excelente alternativa para el manejo de pacientes con DP. Hasta la actualidad no existe un consenso general a nivel mundial ni en los países subdesarrollados sobre el tipo de alimentación ideal, ha administrar en niños con DP. En el Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México se ha utilizado durante mucho tiempo dietas semielementales elaboradas a base de caseína o bien derivados de soya, para el tratamiento de diversos procesos diarréicos; sin que hasta el momento se halla hecho el intento de efectuar análisis de la eficacia de ambas modalidades de tratamiento. Por lo anterior, consideramos justificable efectuar un análisis comparativo de la eficacia de un esquema nutricio diseñado a base de alimentos de bajo costo, fácilmente disponibles dentro de la comunidad, aceptables culturalmente, de alta densidad calórica, adecuada absorción y probada utilidad en comparación con la dieta semielemental que tradicionalmente ha sido utilizada para el tratamiento de pacientes con DP en niños.

diarréico fueron de 532 ± 476 gr/Kg vs 479 ± 354 gr/Kg y 108 ± 68 h vs 103 ± 53 h (Grupo suplementado vs grupo placebo). Por lo anterior se recomienda tener precaución antes de recomendar el efecto benéfico de este micronutrimiento (163).

II. JUSTIFICACION

La diarrea persistente representa un problema importante de salud pública ya que se encuentra asociada con elevadas tasas de morbilidad, además de que es una generadora importante de hospitalizaciones prolongadas. Debido al daño a la mucosa intestinal que produce esta patología, es frecuente observar problemas nutricios importantes, por lo que la administración de alimentos de bajo costo, fácilmente disponibles dentro de la comunidad, aceptables culturalmente, de alta densidad calórica, adecuada absorción y probada utilidad puede representar una excelente alternativa para el manejo de pacientes con DP. Hasta la actualidad no existe un consenso general a nivel mundial ni en los países subdesarrollados sobre el tipo de alimentación ideal, ha administrar en niños con DP. En el Instituto Nacional de Pediatría, Secretaria de Salud, México se ha utilizado durante mucho tiempo dietas semielementales elaboradas a base de caseína o bien derivados de soya, para el tratamiento de diversos procesos diarréicos; sin que hasta el momento se halla hecho el intento de efectuar análisis de la eficacia de ambas modalidades de tratamiento. Por lo anterior, consideramos justificable efectuar un análisis comparativo de la eficacia de un esquema nutricio diseñado a base de alimentos de bajo costo, fácilmente disponibles dentro de la comunidad, aceptables culturalmente, de alta densidad calórica, adecuada absorción y probada utilidad en comparación con la dieta semielemental que tradicionalmente ha sido utilizada para el tratamiento de pacientes con DP en niños.

III. OBJETIVOS

III.1. Objetivo General

Determinar la utilidad de una dieta en papilla a base de arroz, pollo y zanahoria suplementada con ácido fólico para el control de la diarrea persistente infantil.

III.2. Objetivos primarios

Comparar la duración del cuadro diarréico, la tasa de gasto diarréico y la tasa de gasto fecal total, de acuerdo a cada una de las modalidades de alimentación (Papilla + folato; Papilla + placebo; Semielemental + folato; Semielemental + placebo)

III.3. Objetivos secundario

Comparar el grado de aceptación de la dieta, la ganancia de peso y la mejoría en la concentración sérica de albúmina, folatos y D-xilosa, de acuerdo a cada una de las modalidades de alimentación (Papilla + folato; Papilla + placebo; Semielemental + folato; Semielemental + placebo)

IV. HIPOTESIS

IV.1. Existe una reducción significativa de la duración del cuadro diarréico, la tasa de gasto fecal diarréico y/o de la tasa de gasto fecal total, en niños tratados con papilla + folato en comparación con el resto de las modalidades de alimentación.

IV.2. Existe un mejor aceptación y una mayor ganancia de peso en niños alimentados con papilla + folato en comparación con el resto de los grupos.

IV.3. La mejoría en las concentraciones séricas de albúmina, folatos y D-xilosa es mayor en los niños alimentados con papilla + folato en comparación con el resto de los grupos.

III. OBJETIVOS

III.1. Objetivo General

Determinar la utilidad de una dieta en papilla a base de arroz, pollo y zanahoria suplementada con ácido fólico para el control de la diarrea persistente infantil.

III.2. Objetivos primarios

Comparar la duración del cuadro diarréico, la tasa de gasto diarréico y la tasa de gasto fecal total, de acuerdo a cada una de las modalidades de alimentación (Papilla + folato; Papilla + placebo; Semielemental + folato; Semielemental + placebo)

III.3. Objetivos secundario

Comparar el grado de aceptación de la dieta, la ganancia de peso y la mejoría en la concentración sérica de albúmina, folatos y D-xilosa, de acuerdo a cada una de las modalidades de alimentación (Papilla + folato; Papilla + placebo; Semielemental + folato; Semielemental + placebo)

IV. HIPOTESIS

IV.1. Existe una reducción significativa de la duración del cuadro diarréico, la tasa de gasto fecal diarréico y/o de la tasa de gasto fecal total, en niños tratados con papilla + folato en comparación con el resto de las modalidades de alimentación.

IV.2. Existe un mejor aceptación y una mayor ganancia de peso en niños alimentados con papilla + folato en comparación con el resto de los grupos.

IV.3. La mejoría en las concentraciones séricas de albúmina, folatos y D-xilosa es mayor en los niños alimentados con papilla + folato en comparación con el resto de los grupos.

V. MATERIAL Y METODOS

V.1. Tipo de estudio

Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego, de brazos paralelos.

V.2. Definición de la población objetivo

Se seleccionaron para el estudio aquellos pacientes que acudieron a la Consulta Externa del Departamento de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría, México; con historia de cuadro diarreico activo y quienes reunieron los criterios de inclusión referidos a continuación.

V.3. Criterios de inclusión

1. Edad de 4 meses a 3 años
2. Genero masculino o femenino
3. Diarrea persistente (Cuadro diarreico mayor de 14 días de duración).
4. Ablactados y con alimentación mixta (Alimentación a base de leche y sólidos como puré, picados o enteros)
5. Consentimiento verbal y escrito de los padres o tutores para la inclusión de sus hijos en el estudio.

V.4. Criterios de exclusión

1. Enfermedades crónicas que pudieran repercutir en la ganancia ponderal o en la absorción intestinal de nutrientes y/o micronutrientes (Cardiopatías, neumopatías, nefropatías, diabetes,).
2. Sepsis (Presencia de un proceso infeccioso intestinal o extraintestinal aunado a la presencia de una o mas manifestaciones indicativas de su repercusión sistémica como temperatura rectal $> 38^{\circ}\text{C}$ ó $< 36^{\circ}\text{C}$; frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y/o tensión arterial $<$ a la percentila 3 o $>$ a la percentila 97 para su edad cronológica; estado de conciencia diferente al estado de alerta (Escala de evaluación neurológica de Glasgow modificada para edades pediátricas $>$ 13 puntos) y/o diuresis inferior a 0.5ml/Kg/hora). Todas las mediciones clínicas serán

realizadas por el mismo observador en 3 ocasiones y se considerara el valor mas alto obtenido.

3. Incapacidad para utilizar la vía oral [deterioro neurológico (Escala de Glasgow modificada menor de 13 puntos), ileo (distensión abdominal con peristalsis ausente) o vómitos incoercibles (presencia de mas de 3 vómitos en un lapso de 3 horas a pesar de iniciar la administración de líquidos por la técnica de vaso y cuchara).
4. Síndrome disentérico (evacuaciones con sangre)

V.5. Criterios de eliminación

1. Incapacidad para cuantificar adecuadamente la cantidad de evacuaciones, debido a mezcla importante de orina con materia fecal
2. Ingestión de la dieta inferior al 50% de sus requerimientos por mas de 12 horas
3. Incapacidad para recibir la suplementación con folato o placebo por mas de una dosis
4. Solicitud de alta voluntaria por parte de los padres o tutores

V.6. Cálculo de Tamaño Muestral.

V.6.1. Reducción de la duración de la diarrea

Considerando el estudio de Kolacek (137) quien encontró una duración del cuadro diarreico de 3 ± 2 días en el grupo alimentado con dieta modular y de 7 ± 4 días en el grupo alimentado con dieta semielemental (Pregormin), se tiene :

$$x_1=3 \text{ días, } s_1=2 \text{ (} s_1^2=4\text{), } x_2=7, \text{ } s_2=4 \text{ (} s_2^2=16\text{) y } \Delta \text{ de } 4 \text{ con } \Delta^2=16$$

Considerando la formula: $n=[2 s_2^2 * (z \alpha + z \beta)^2] / \Delta^2 = 15.7$ por grupo

V.6.2. Reducción del gasto fecal

Utilizando el estudio de la Dra. Maulen (103) quien encontró un gasto fecal en el grupo alimentado con la dieta a base de arroz, pollo y zanahoria de 82 ± 55 gr/Kg/día

(Varianza= 3025) vs 112 ± 88 gr/Kg/día (Varianza= 7744) en el grupo de dieta control, encontramos:

$$d = (x_1 - x_2) / \sqrt{(Varianza 1 + Varianza 2)} = 30/103 = 0.29$$

El valor correspondiente a $d = 0.29$ en la tabla de Natrella MG para $\alpha = 0.05$ y $(1 - \beta) = 19$ por grupo

Considerando la posibilidad de un 20% como máximo de pérdidas al seguimiento, se decidió incluir en el estudio 20 pacientes en cada modalidad dietética.

V.6. Variables de interés primario

1. Duración de la diarrea (Horas): Desde el momento de la admisión hasta la hora de última evacuación líquida.
2. Tasa de gasto fecal diarréico (g/Kg/día) desde el momento de la admisión hasta el fin de la diarrea
3. Tasa de gasto fecal total (g/Kg/día) desde el momento de la admisión hasta el fin del estudio
4. Grado de aceptación de la dieta en cada modalidad de tratamiento (% de volumen ingerido en relación al volumen ideal calculado).
5. Ganancia de peso (% de ganancia de peso) de acuerdo al peso a la admisión.
6. Mejoría en la concentración sérica de albúmina (gr/dl), folatos (pg/dl) y D-Xilosa (mg/dl) desde la admisión hasta el final del estudio.

V.7. Asignación a grupos de tratamiento

Se asignó a cada paciente mediante aleatorización con técnica de bloques a cada uno de los grupos de tratamiento dietético: Papilla + folatos; Papilla + placebo; Semielemental + folato; Semielemental + placebo. La asignación a cada uno de los grupos dietéticos se obtuvo del interior de sobres opacos sellados y numerados secuencialmente, que fueron abiertos hasta que los padres del paciente aceptaron el ingreso de su hijo al estudio y firmaron la hoja de consentimiento y el paciente se

encontró en condiciones de iniciar su alimentación (Todos los pacientes se mantuvieron un total de 9 horas recibiendo únicamente solución de hidratación oral, previo al inicio de la dieta). La administración del folato vs placebo fue en forma doblemente cegada ya que la envoltura de ambos productos carecía de forma de identificación y las características físicas de color y sabor fueron idénticas para ambos productos.

V.8. Manejo General de los pacientes

V.8.1. Fase de evaluación inicial y rehidratación.

* Se ingresaron al estudio a aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y quienes sus padres o tutores aceptaron en forma verbal y escrita la participación de sus hijos en el estudio.

* Se elaboró historia clínica y exploración física completa, al mismo tiempo que se tomó peso desnudo recumbente en balanza de precisión (Variabilidad \pm 6.2 gr) denominándose peso deshidratado. Se efectuó determinación de biometría hemática, glucosa, sodio, potasio, gases sanguíneos y densidad plasmática.

* Se calculó el peso real con la formula:

$$\text{Peso real} = (\text{Peso deshidratado} * 100) / (100 - \% \text{ del déficit hídrico})$$

* Se corrigieron las alteraciones hidroelectrolíticas (Si estaban presentes) de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Nacional de Control de Enfermedades Diarréicas (PRONACED). Se administró una solución de rehidratación oral con la composición recomendada por OMS/ UNICEF (NaCl 3.5 g/l, KCl 1.5 g/l, Citrato 2.9 g/l, Glucosa 20 g/l) a razón de 100 ml por kilo.

* A partir del momento que el niño ingresó al estudio se midió el gasto fecal (gr/Kg) mediante pañal metabólico.

V.8.2. Mantenimiento de la hidratación y toma de D-Xilosa pre-alimentación.

* Se completó un periodo mínimo de 9 horas sin alimentos (Teniendo en cuenta las horas que se llevo la fase de hidratación) durante las cuales el paciente recibió la solución de la OMS ya descrita a razón de 100ml/Kg.

* Se administró en seguida una carga de D-Xilosa por vía oral a razón de 0.5gr/Kg diluida al 5% en agua hervida durante un lapso de 30 minutos.

* A los 90 minutos posteriores a que el niño recibió la carga de D-Xilosa se tomó sangre total para cuantificación pretratamiento de D-Xilosa, folatos, albúmina y fibronectina.

V.8.3. Fase de Alimentación

* Se inició la alimentación después de corregir los déficit hidroelectrolíticos y una vez que se realizó la primera determinación de D-Xilosa. Independientemente del grupo de alimentación, se le proporciono a cada paciente el 50% de sus requerimientos calóricos el primer día, el 75% el segundo y el 100% a partir del 3er día en adelante. Las calorías proporcionadas (Kcal/k/día) fueron las recomendadas por la FAO (< 6 meses: 115; 6-12 meses 105, 1- 2 años 100 y 2-5 años 95).

*** Grupo Papilla (Ver anexo 1)**

Los pacientes incluidos en este grupo recibieron una dieta en papilla constituida a base de zanahoria, (40 gr/100ml), arroz (27 gr/100ml) pechuga de pollo (12gr/100ml) y aceite vegetal (3ml/100ml). Para preparar la dieta se calculo el volumen diario necesario (1er. día 50gr/Kg, 2o. día 75 gr/Kg, 3er. día en adelante 100gr/Kg). Se hirvieron la zanahoria, el arroz y la pechuga de pollo por separado y posteriormente se licuaron en forma conjunta, adicionando agua hervida. Se fracciono el total de la papilla en 6 tomas al día, las cuales se administraron cada 4 horas en 3 ofrecimientos por toma con cuchara, de 10 minutos cada uno.

*** Grupo Dieta semielemental (Control)**

Los pacientes incluidos en este grupo recibieron una dieta denominada semielemental, elaborada a base de caseinato de calcio 40 gr/l, aceite vegetal 40 gr/l, glucosa 20 gr/l y NaCl 1.7 gr/l, KCl 2.2 gr/l. Se calculo el total del volumen requerido para 24 horas (1er. día 100ml/Kg, 2º. día 150 ml/Kg, 3er. día 200 ml/Kg). Una vez mezclados los ingredientes, se fracciono el total de la formula en 8 porciones, las cuales se administraron cada 3 horas en biberón o por técnica de vaso y cuchara.

V.8.4. Aceptación de la dieta

Independientemente del tipo de dieta al que fue asignado cada paciente, se proporciono el 50% de los requerimientos caloricos del paciente el primer día, el 75% el segundo y el 100% a partir del 3er. día. Considerando el contenido calorico de cada modalidad de tratamiento (Papilla 1 Cal/gr y semielemental 0.5 Cal/ml), se calculo la cantidad diaria de dieta a ofrecer y que represento el 100%. De acuerdo a la cantidad que realmente el paciente ingirio, se calculo el grado de aceptación de la dieta (%).

V.9. Fin de la diarrea

Se consideró fin de la diarrea la hora de la última evacuación líquida o semilíquida, siempre y cuando esta fuera precedida por 24 horas sin evacuaciones o con evacuaciones semipastosas o pastosas.

V.10. Fin del estudio

Se considero fin del estudio, después de que el paciente cumplió 24 horas sin evacuaciones líquidas y/o semilíquidas y hasta haber recibido al menos por 24 horas el 100% de sus requerimientos calóricos.

V.11. Falla Terapéutica

Se consideró falla terapéutica:

1. Reparación de signos clínicos de deshidratación durante la etapa de alimentación, a pesar de una adecuada terapia de reposición de pérdidas.
2. Gasto fecal superior a 240 gr/kg/día
3. Persistencia de la diarrea por tiempo superior a 168 horas (7 días)

Los pacientes con falla terapéutica fueron manejados por vía endovenosa en caso de que se encontraran deshidratados o presentaran un gasto fecal superior al estipulado. Si el paciente rehusó ingerir la dieta se retiró del estudio y se administró una alternativa terapéutica diferente (Dieta astringente hipo-osmolar a base de frutas, vegetales, carne, cereales y/o leche de soya)

V.12. Suspensión del Estudio

Se suspendió el estudio cuando:

1. Los padres solicitaron alta voluntaria del paciente.
2. Existió falla terapéutica
3. Surgió alguna complicaciones que a juicio del investigador ameritó tratamiento en forma diferente (Sepsis, neumonía, meningitis, bloqueo intestinal, etc).

VI. Análisis de la Información

La información se capturo en una base de dato a través del paquete Excell para Windows. Se efectúo análisis de la información a través del paquete SPSS versión 8.0. Se efectúo comparación de las variables de admisión así como de las variables de interés primario mediante prueba de t, U de Mann-Whitney, ANOVA o Kruskall-Wallis. Se comparo la duración del cuadro diarréico entre los grupos mediante análisis de riesgos proporcionales de Cox, teniendo como covariables la edad del paciente, la duración previa del cuadro duarréico y el uso de antibioticos y mediante chi cuadrada de log rank. La comparación de las variables categóricas se efectúo mediante chi cuadrada de Pearson. Se considero un nivel de significancia $\alpha < 0.05$.

VII. ASPECTOS ETICOS

La alimentación de pacientes con DP a base de una dieta elaborada basándose en arroz, polío y zanahoria representa una alternativa de considerable ventaja, dentro del aspecto nutricio de estos pacientes. Este tipo de dieta se encuentra exenta de riesgos para el paciente y no se han reportado efectos adversos con su utilización. El presente proyecto fue sometido para su consideración y aprobado por Comité de Etica de la Institución.

V.12. Suspensión del Estudio

Se suspendió el estudio cuando:

1. Los padres solicitaron alta voluntaria del paciente.
2. Existió falla terapéutica
3. Surgió alguna complicaciones que a juicio del investigador ameritó tratamiento en forma diferente (Sepsis, neumonía, meningitis, bloqueo intestinal, etc).

VI. Análisis de la Información

La información se capturo en una base de dato a través del paquete Excell para Windows. Se efectúo análisis de la información a través del paquete SPSS versión 8.0.

Se efectúo comparación de las variables de admisión así como de las variables de interés primario mediante prueba de t, U de Mann-Whitney, ANOVA o Kruskal-Wallis.

Se comparo la duración del cuadro diarréico entre los grupos mediante análisis de riesgos proporcionales de Cox, teniendo como covariables la edad del paciente, la duración previa del cuadro duarréico y el uso de antibioticos y mediante chi cuadrada de log rank. La comparación de las variables categóricas se efectúo mediante chi cuadrada de Pearson. Se considero un nivel de significancia $\alpha < 0.05$.

VII. ASPECTOS ETICOS

La alimentación de pacientes con DP a base de una dieta elaborada basándose en arroz, pollo y zanahoria representa una alternativa de considerable ventaja, dentro del aspecto nutricio de estos pacientes. Este tipo de dieta se encuentra exenta de riesgos para el paciente y no se han reportado efectos adversos con su utilización. El presente proyecto fue sometido para su consideración y aprobado por Comité de Etica de la Institución.

V.12. Suspensión del Estudio

Se suspendió el estudio cuando:

1. Los padres solicitaron alta voluntaria del paciente.
2. Existió falla terapéutica
3. Surgió alguna complicaciones que a juicio del investigador ameritó tratamiento en forma diferente (Sepsis, neumonía, meningitis, bloqueo intestinal, etc).

VI. Análisis de la Información

La información se capturo en una base de dato a través del paquete Excell para Windows. Se efectúo análisis de la información a través del paquete SPSS versión 8.0. Se efectúo comparación de las variables de admisión así como de las variables de interés primario mediante prueba de t, U de Mann-Whitney, ANOVA o Kruskall-Wallis. Se comparo la duración del cuadro diarreico entre los grupos mediante análisis de riesgos proporcionales de Cox, teniendo como covariables la edad del paciente, la duración previa del cuadro duarréico y el uso de antibioticos y mediante chi cuadrada de log rank. La comparación de las variables categóricas se efectúo mediante chi cuadrada de Pearson. Se considero un nivel de significancia $\alpha < 0.05$.

VII. ASPECTOS ETICOS

La alimentación de pacientes con DP a base de una dieta elaborada basándose en arroz, pollo y zanahoria representa una alternativa de considerable ventaja, dentro del aspecto nutricio de estos pacientes. Este tipo de dieta se encuentra exenta de riesgos para el paciente y no se han reportado efectos adversos con su utilización. El presente proyecto fue sometido para su consideración y aprobado por Comité de Etica de la Institución.

VIII. RESULTADOS

Del 01 de Mayo de 1996 al 28 de Febrero de 1998 se consideraron 68 posibles candidatos para ingresar al estudio. De ellos se incluyeron un total de 42 pacientes, 2 de los cuales se consideraron fallas al tratamiento debido a duración del cuadro diarreico mayor a 168 horas (Los dos pacientes del grupo de semielemental + placebo). Los 40 pacientes restantes fueron divididos en : 12 en el grupo Papilla+folato, 8 en el grupo Papilla+placebo, 8 en el grupo Semielemental + folato y 12 en el grupo Semielemental + placebo.

VIII.1. Análisis de las variables de admisión

Con el objeto de asegurar análisis de grupos con características similares de ingreso, se efectuó comparación de las variables de admisión, de acuerdo los grupos de alimentación, observándose únicamente diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a la duración previa del cuadro diarreico, siendo este de mayor duración en el grupo Papilla + folatos (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la población al ingreso

Parámetro	Grupo PAP+FOL n=12 x ± d.s.	Grupo PAP+PLA n=8 x ± d.s.	Grupo SE + FOL n=8 x ± d.s.	Grupo SE + PLA n=12 x ± d.s.	p
Edad (meses)	12.2 ± 5	14.4 ± 7	12.5 ± 6	12.3 ± 6	.83 *
Genero (Masc/Fem) (%)	66/33	71/29	87/13	63/37	.70 **
Duración previa diarrea (días)	35.7 ± 12	19.1 ± 3	19.2 ± 6	23.0 ± 2	.005 *
Uso de antibióticos (%)	42	86	50	54	.30 **
Valor Z peso/talla	-1.1 ± .97	-.73 ± 1.1	-1.2 ± 1-1	-1.5 ± 1.5	.86 *
Hematocrito (%)	37 ± 5	35 ± 3	28 ± 16	33 ± 4	.09 *
Albúmina (gr/dl)	4.1 ± 0.8	3.9 ± 0.7	4.2 ± 0.2	3.9 ± 0.7	.78 *
Folatos (pg/dl)	14.8 ± 5.9	14.9 ± 10	13.0 ± 6.9	14.0 ± 6.0	.91 *
D-Xilosa (mg/dl)	18.9 ± 10.4	17.3 ± 10.7	11.1 ± 3.7	13.4 ± 5.9	.26 *

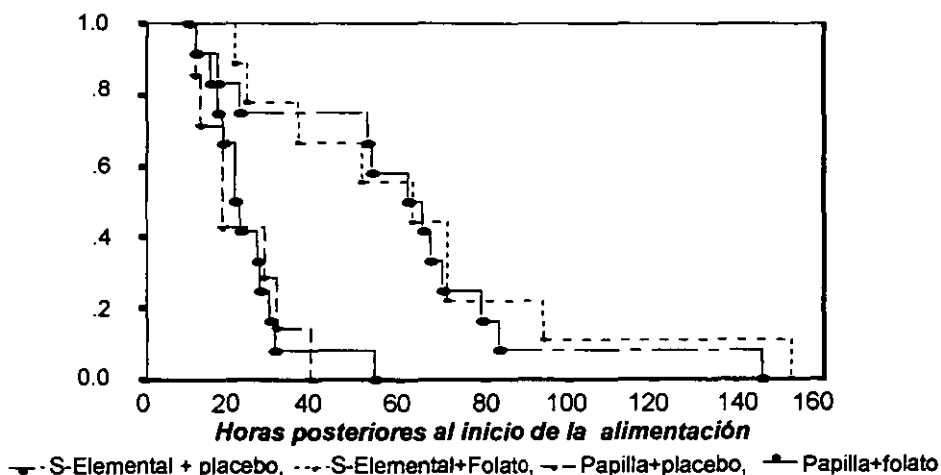
Grupos: PAP+FOL: Papilla + Folato, PAP+PLA: Papilla + Placebo, TRAN+FOL: Semielemental + Folato, TRAN + PLA: Semielemental + Placebo. * Kruskal-Wallis, ** Chi cuadrada

VIII.2. Respuesta al tratamiento dietético.

VIII.2.1. Duración del cuadro diarreico

Se efectuó comparación de la duración del cuadro diarreico entre los grupos de alimentación, mediante ANOVA y Analisis de riesgos proporcionales de Cox, teniendo como covariables la edad del paciente, la duración previa del cuadro diarreico y el uso de antibioticos. La significancia global del modelo fue de $p 0.006$ ($\chi^2 14.6$), quedando como unica variable significativa el tipo de alimentación ($p 0.009$). La duración del cuadro diarreico fue significativamente menor en los grupos alimentados con papilla en comparación con los grupos alimentados con dieta semielemental (Grupo Papilla+folato: 24.3 ± 10.9 hs, Grupo Papilla+placebo: 22.7 ± 10.1 hs, Grupo Semielemental+folato: 53.8 ± 25.6 hs y Grupo Semielemental+placebo: 53.0 ± 25.0 hs) (F ANOVA 7.4, 37 g.l., $p .0006$). La figura 1 demuestra las diferencias entre la duración de la diarrea de acuerdo al tipo de dieta, sin diferencias de acuerdo a la suplementación con folatos, $\chi^2 \log \text{rank } 17.9$, 3 g.l., $p 0.0005$ (Fig. 1)

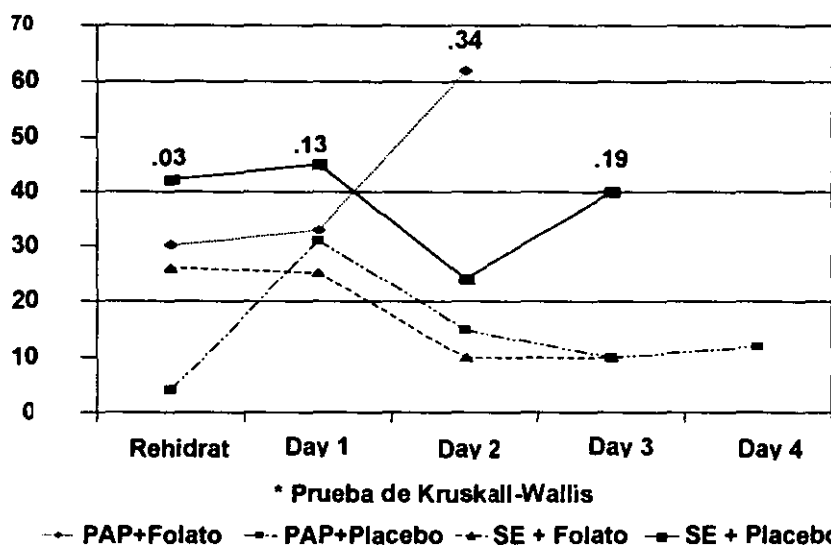
Fig. 1 Duración del cuadro diarreico de acuerdo al grupo de tratamiento



VIII.3. Tasa de gasto diarréico y tasa de gasto fecal total (gr/Kg/día)

Se efectuó análisis comparativo de la tasa de gasto fecal diarréico así como de la tasa de gasto fecal total, en la fase de rehidratación así como en los días de alimentación, observándose solo diferencias significativas entre los grupos durante la fase de rehidratación (Fig. 2 y 3).

Fig. 2 Tasa de gasto fecal diarréico (gr/Kg/día) entre los grupos



VIII.4. Cantidad de calorías ingeridas, grado de aceptación de la dieta y ganancia de peso.

Se efectuó comparación de la cantidad de calorías ingeridas por el paciente diariamente de acuerdo al tipo de dieta, grado de aceptación de la misma (%), así como del incremento ponderal en cada uno de los grupos, observándose una mayor aceptación así como una mayor ganancia ponderal entre los grupos alimentados con papilla en comparación con dieta semielemental (Fig. 4, 5 y 6).

Fig. 3 Tasa de gasto fecal total (gr/Kg/día) entre los grupos

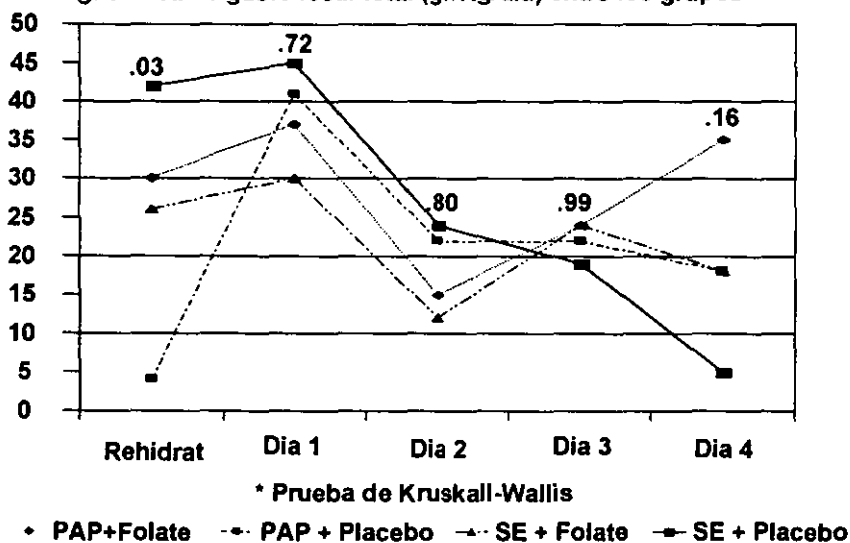


Fig. 4 Consumo calorico diario por grupos de alimentación

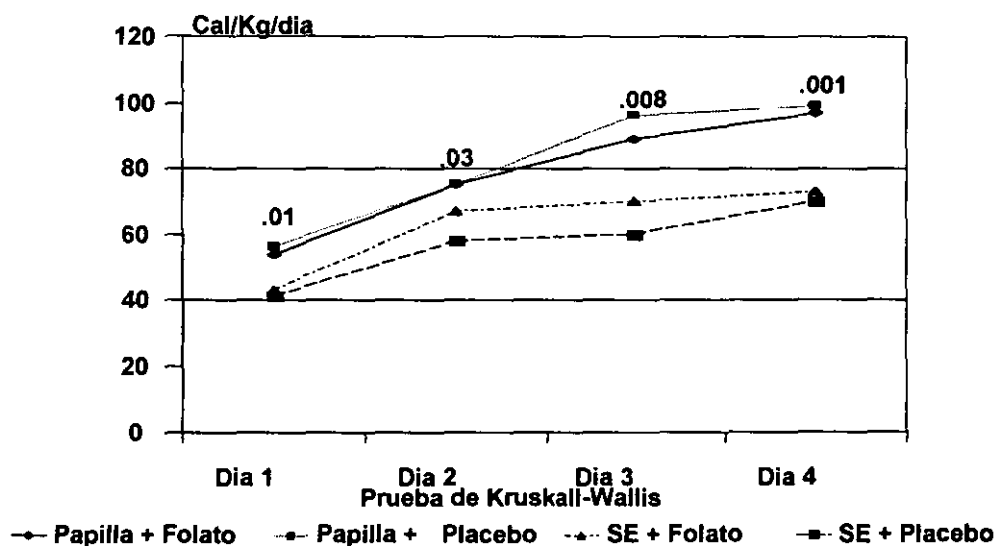


Fig. 5 Grado de aceptación de la dieta entre los grupos

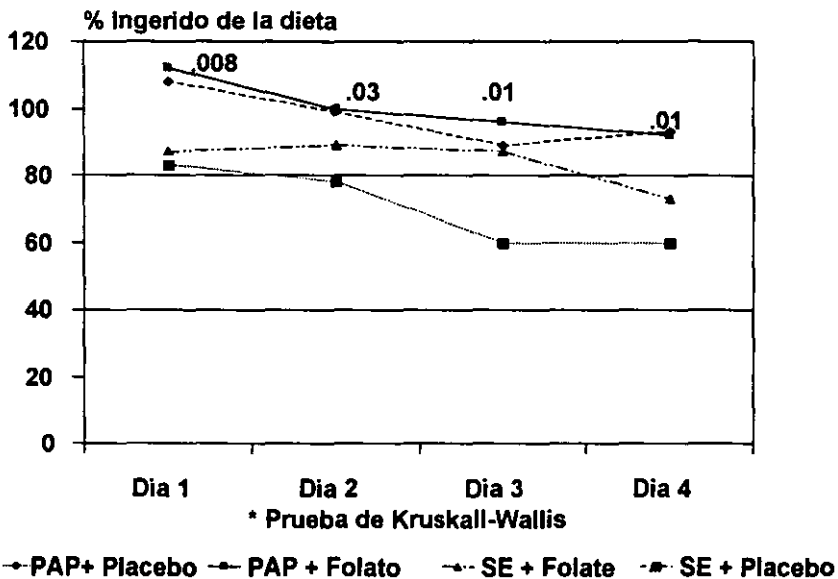
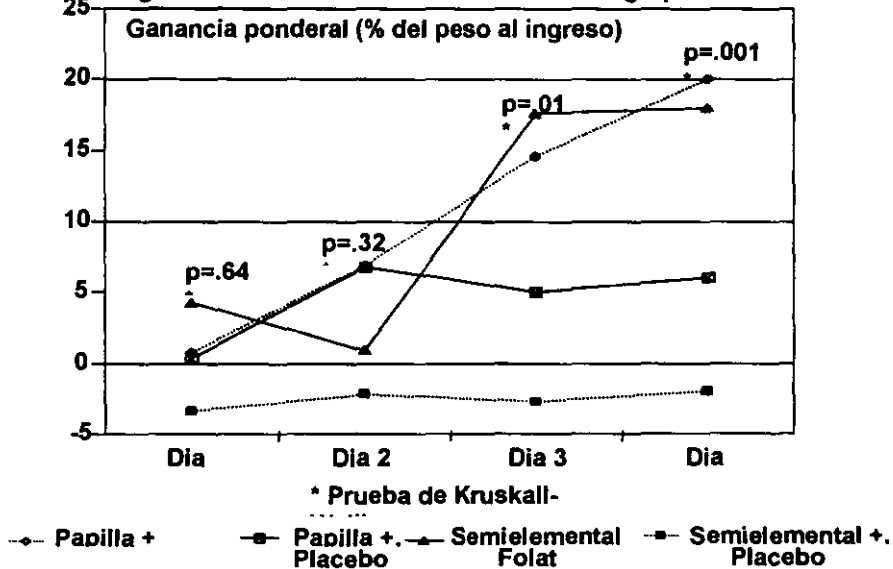


Fig. 6 Incremento Ponderal Diario entre los grupos



VIII.5. Análisis bioquímico

Con la finalidad de evaluar el impacto de la dieta a nivel bioquímico, se efectuaron determinaciones de hematocrito, albúmina, folatos y d-xilosa al inicio y al final del estudio, efectuándose comparación de las diferencias obtenidas. Llama la atención que si bien se observaron diferencias clínicamente significativas entre los niveles séricos de albúmina y folatos en el grupo alimentado con la dieta en estudio, el análisis estadístico solo demostró diferencias significativas para la albúmina sérica (Tabla 2).

Tabla 2. Valores de laboratorio al final del estudio

Parámetro	Grupo PAP+FOL n=12	Grupo PAP+PLA n=8	Grupo SE + FOL n=8	Grupo SE + PLA n=12	p *
	x ± d.s.	x ± d.s.	x ± d.s.	x ± d.s.	
Hematocrito (%)	35 ± 3.5	30 ± 13	34 ± 5.6	32 ± 3.3	
Dif. de Hto (%)	- 1.2 ± 4.3	- 5.8 ± 1.3	- 5.8 ± 1.3	- 1.1 ± 2.0	.07
Albumina (gr/dl)	4.7 ± 0.5	4.4 ± 0.5	4.0 ± 0.5	3.9 ± 0.5	
Dif. de albumina (gr/dl)	.57 ± .93	.50 ± .58	-.16 ± .49	-.03 ± .52	.01
Folatos (µg/dl)	16.9 ± 6.4	20.0 ± 4.2	14.3 ± 8.1	12.8 ± 5.4	
Dif. de folatos (µg/dl)	2.1 ± 8.9	5.1 ± 11.0	1.3 ± 12.3	-.31 ± 6.4	.47
D-Xilosa (mg/dl)	21.3 ± 10.1	25.7 ± 15.2	21.7 ± 12.2	19.6 ± 8.2	
Dif. d-xilosa (mg/dl)	2.3 ± 9.6	8.5 ± 12.8	10.2 ± 9.7	6.1 ± 9.7	.39

Grupos: PAP+FOL: Papilla + Folato, PAP+PLA: Papilla + Placebo, TRAN+FOL: Semielemental + Folato, TRAN + PLA: Semielemental + Placebo. * Kruskal-Wallis

Anexo 1. Componentes nutricios de las dietas

Nutrimiento	Papilla de Arroz y Pollo	Dieta Semielemental
Energia (Kcal/100g)	101	50
Proteina (gr/100gr)	4.0	4.0
Grasas (gr/100gr)	3.9	4.0
Hidratos de carbono (gr/100gr)	12.3	20.0
Celulosa (gr/100gr)	0.4	0.0
Vitamina A (UI/100gr)	0.25	0.0
Vitamina C (UI/100gr)	8.5	0.0
Vitamina B1 (UI/100gr)	0.03	0.0
Vitamina B2 (UI/100gr)	0.02	0.0
Vitamina B5 (UI/100gr)	0.9	0.0
Sodio (mg/dl)	21.6	30.0
Potasio (mg/dl)	25.8	30.0
Calcio (mg/dl)	16.3	22.0
Fosfato (mg/dl)	60.3	58.0
Hierro (mg/dl)	0.65	0.0
Cobre (mg/dl)	0.06	0.0

IX. DISCUSION

Los niños con DP, representan un verdadero problema para el diagnóstico y manejo. Dado el círculo vicioso de diarrea persistente – desnutrición – mayor diarrea persistente, se ha considerado que la mejoría del estado nutricional es un punto crucial en el tratamiento de este tipo de pacientes.

Desafortunadamente hasta el momento no existe ningún acuerdo a nivel mundial sobre la mejor forma de tratamiento nutricional para niños con DP y a nivel nacional, la mayor parte de las opciones terapéuticas empleadas no se encuentran fundamentadas en investigaciones metodológicamente bien estructuradas.

Considerando la elevada frecuencia de DP en países subdesarrollados, así como las limitaciones económicas para el manejo intrahospitalario de estos niños, se ha puesto especial interés en los últimos años en el desarrollo de dietas fácilmente disponibles, preparadas a base de ingredientes dietéticos baratos, disponibles en casa y culturalmente aceptados para lograr la rehabilitación nutricional a nivel de la comunidad (73,87-90). Los resultados de este estudio, en el cual comparamos dos formas diferentes de tratamiento dietético para niños con DP, indican que los niños alimentados con papilla tienen una menor duración del cuadro diarreico y una mayor ganancia de peso. Considerando la comparabilidad de los grupos al ingreso (En cuanto a edad se refiere, estado nutricional, duración previa de la diarrea, etc), podemos estar seguros que las diferencias anteriormente citadas pueden atribuirse con seguridad al tipo de dieta administrada.

La superioridad de la papilla para lograr una mayor ganancia de peso puede atribuirse a su mayor aceptación, lo cual origina un mayor aporte calórico. Si bien en este estudio la cantidad de calorías fue calculada de acuerdo a los requerimientos establecidos por la FAO, debido al bajo contenido calórico de la dieta semielemental, es necesario proporcionar mayores volúmenes de dieta, factor que aunado a el sabor desagradable de la misma, condicionan una menor aceptación.

En forma adicional fue posible observar como secundario al efecto antidiarreico de los alimentos utilizados en la preparación de la dieta, es posible lograr un acortamiento de la duración del cuadro diarreico, el cual analizado en forma del número de episodios de

DP que un niños puede tener a lo largo de sus primeros años de vida, impacta significativamente en una menor pérdida de peso y un mejor balance nutricio y metabólico.

No observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de gasto fecal al comparar los grupos de tratamiento, sin embargo es evidente desde el punto de vista clínico, la reducción en dicha tasa (Mediana de 10 gr./Kg. en grupos alimentados con papilla vs 40 gr/Kg en grupo alimentados con dieta semielemental). Es posible que la ausencia de significancia estadística sea debido a lo reducido de la muestra en los grupos de estudio.

En forma adicional si bien existe cada vez mayor evidencia del papel fundamental que juegan los micronutrientes en la recuperación de este tipo de pacientes, los resultados de algunos estudios son contradictorios y por lo tanto sujetos a la necesidad de evaluación minuciosa (150-152,163). En el presente estudio, no observamos diferencias clínica ni estadísticamente significativas para la duración del cuadro diarreico ni la tasa de gasto fecal de acuerdo al tipo de suplementación (Folato vs placebo). Desde el punto de vista bioquímico y a excepción de los cambios en la concentración sérica de albúmina ya referidos, llama la atención el no haber observado diferencias en cuanto a otros indicadores de absorción intestinal (Cambio en la concentración sérica de D-Xilosa y/o de los niveles séricos de folatos). A este respecto hay que recordar que si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de estos marcadores al ingreso de los pacientes en cada grupo, los pacientes de los grupos alimentados con papilla, observaron niveles séricos mas elevados, lo que pudo haber contribuido a que el cambio observado en ellos al final del estudio halla sido mínimo.

Finalmente si bien la eficacia de esta dieta ha sido plenamente probada en estudios sobre diarrea aguda (103), los resultados de este estudio proporcionan bases adicionales que justifican el uso de la dieta a base de pollo, arroz y zanahoria como parte del tratamiento integral de pacientes con diarrea persistente, dada su capacidad de reducir la duración del cuadro diarreico, proporcionar un mayor aporte calórico, ser bien aceptada y lograr ganancias de peso.

X. LIMITANTES DEL ESTUDIO

Una de las principales limitantes del estudio es el tamaño de la muestra en cada grupo de tratamiento. Dado que se calculo un total de 20 pacientes por grupo de tratamiento y considerando que durante el periodo de la maestria solo fue posible incluir en el estudio 12 pacientes en los grupos de papilla + folato y semielemental + placebo y 8 pacientes en los grupos de papilla + placebo y semielemental + folato, se decidio efectuar calculo del poder del estudio en relación con la duración del cuadro diarreico.

$$\text{Poder del estudio} = \text{Prob. asoc. a } \left[z_{\alpha} + \frac{(\mu_1 - \mu_2) * \sqrt{n}}{\sigma} \right]$$

X.1. Papilla + folato vs semielemental + folato

$Z_{\alpha} = -1.96$, $\mu_1 = 53.8$, $\mu_2 = 24.3$, $\sigma_1 = 25.6$, $\sigma_2 = 10.9$, $n_1 = 8$, $n_2 = 12$, **Poder=0.98**

X.2. Papilla + folato vs semielemental + placebo

$Z_{\alpha} = -1.96$, $\mu_1 = 53.0$, $\mu_2 = 24.3$, $\sigma_1 = 25.0$, $\sigma_2 = 10.9$, $n_1 = 12$, $n_2 = 12$, **Poder=0.98**

X.3. Papilla + placebo vs semielemental + folato

$Z_{\alpha} = -1.96$, $\mu_1 = 53.8$, $\mu_2 = 22.7$, $\sigma_1 = 25.6$, $\sigma_2 = 10.1$, $n_1 = 8$, $n_2 = 8$, **Poder=0.92**

X.4. Papilla + placebo vs semielemental + placebo

$Z_{\alpha} = -1.96$, $\mu_1 = 53.0$, $\mu_2 = 22.7$, $\sigma_1 = 25.0$, $\sigma_2 = 10.1$, $n_1 = 12$, $n_2 = 8$, **Poder=0.92**

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kumate J, Isibasi A: Pediatric diarrheal a global perspective *Ped Infect Dis* 1986;5: 521
2. Snyder JD, Merson MH: The magnitud of the global problem of acute diarrheal disease: a review of active surviellance data. *Bull World Health Organ* 1982;60:605-13.
3. Claeson M, Merson Mh. Global progress in the control of diarrheal diseases. *Pediatr Infec Dis J* 1990;60:605-13.
4. Mata L.J. The children of Santa Maria Cauqut: A prospective field study of health and growth. Cambridge: The MIT Press.1978.
5. Martorelli R. Habicht J.P. Yarbrough C. Acute morbidity and physical grow in rural Guatemalan children. *Am J Dis Child.* 1296 - 301, 1975.
6. A Manual for the treatment of acute diarrhea. WHO/CDD/SER. WHO Geneva 1980.
7. Brown KH Mac Lean WC Jr. Nutritional management of Acute diarrhea. and appraisal of the alternatives *Pediatrics* 73:119-25, 1984.
8. Subcommittee on Nutrition and Diarrheal Disease Control. Committee on International Nutrition Programs. National Research Council. Nutritional Management of Acute Diarrhea in Infants and Children. Washington National Acadeny Press 1985.
9. Hirschhorn N. The treatment of acute diarrhea in children: an historical perspective. *Am J. Clin Nutr.* 33: 637 - 63, 1980.
10. Bern C, Martinez J, de Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update . *Bull WHO* 1992, 70:705-14
11. Bern C, Martinez J, Zoysa ID, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrheal disease: a ten year update. *Bull Word Health Organ* 1992;70:705-14.
12. Bhan MK, Arora NK, Ghai KR, et al. Major factors in diarrhoea related mortality among rural children *Indian J Med Res* 1986;83:9-12.
13. Black RE, Brown KH, Becker S. Efects of diarrhea associated with specific enteropatogen on the growth of children in rural Bangladesh. *Pediatrics* 73: 799 - 805, 1984.

14. Vanderhoof JA. The protracted diarrhea syndrome. In: Balistreri WF, Vanderhoof JA, eds. *Pediatric Gastroenterology and nutrition*. New York: Chapman and Hall, 1990:123-31.
15. Stanton B, Clemens JD. Chronic diarrhoea : a methodologic basis for its apparent heterogeneity. *Trop Geogr Med* 1989;41:100-7.
16. Anonymous. Persistent diarrhoea in children in developing countries: memorandum from a WHO Meeting. *Bull World Health Organ* 1988;66:709-17.
17. Schorling JB, Wanke CA, Scholting SK, Mc Aullife JF, de Souza MA, Guerrant RI. A prospective study of persistent diarrhea among children in an urban Brazilian slum: patterns of occurrence and etiologic agents. *Am J Epidemiol* 1990;132:144-56.
18. Fauveau V, Henry FJ, Briand A, Yunus M, Cakraborty J. Persistent diarrhoea as a cause of childhood mortality in rural Bangladesh. *Acta Paediatr Suppl* 1992;381:12-4.
19. Khan MU, Ahmad K. Withdrawal of food during diarrhoea: major mechanism of malnutrition following diarrhoea in Bangladesh children. *J Trop Pediatr* 1986;32:57-61.
20. Lo CW, Walker WA. Chronic protracted diarrhea of infancy: a nutritional disease. *Pediatrics* 1983;72:786-800.
21. Bhan MK, Bhandari N, Sazawal S, Clemens J, Raj P. Descriptive epidemiology of persistent diarrhoea among young children in rural northern India. *Bull World Health Organ* 1989;67:281-8.
22. Baqui AH, Black RE, Sack RB, Yunus MD, Siddique AK. Epidemiological and clinical characteristics of acute and persistent diarrhea in rural Bangladeshi children. *Acta Paediatr Scand* 1992;381:15-21.
23. Thea DM, St Louis ME, Atido U. A prospective study of diarrhea and HIV-1 infection among 429 Zairian children. *N Engl J Med* 1993;329:1696-702.
24. Lanata CF, Black RE, Gilman RH. Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of acute vs persistent diarrhea in periurban Lima, Peru. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:82-8.
25. Househam KC, Bowie DC, Mann MD, Bowie MD. Factors influencing the duration of acute diarrheal disease in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:37-40.
26. Bhandari N, Bhan MK, Sazawal S. Association of antecedent malnutrition with persistent diarrhea—a case control study. *Br Med J* 1989;298:1284-97.

27. Deivanayagam N, Mala N, Ashok TP, Ratnam SR. Risk factors for persistent diarrhea among children under 3 years of age: case control study. *Indian J Pediatr* 1992;30:177-85.
28. Shahid NS, Sack Da, Rahman M. Risk factors for persistent diarrhea. *Br Med J* 1988;297:1036-8.
29. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Nutrition issues in developing countries: Part I-diarrheal diseases. Washington DC. national Academy Press, 1992.
30. Black RE, Lanata CF, Lazo F. Delayed cutaneous hypersensitivity: epidemiologic factors affecting and usefulness in predicting diarrhea incidence in young Peruvian children. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:210-5.
31. Koster FT, Palmer DL, Chakraborty J. Cellular immune competence and diarrhea morbidity in malnourished Bangladeshi children: a prospective field study. *Am J Clin Nutr* 1987;46:115-20.
32. Baqui AH, Black RE, Sack RB, Chowdhury HR. Malnutrition, cell mediated immune deficiency and diarrhea: a community-based longitudinal study in rural Bangladeshi children. *Am J Epidemiol* 1993;137:355-65.
33. Kotloff KL, Johnson JP, Nair P, Hickman D. Diarrheal morbidity during the first 2 years of life among HIV-infected infants *JAMA* 1994;271:448-52.
34. Shiner M, Putman M, Nichols VN. Pathogenesis of small-intestinal mucosal lesions in chronic diarrhea of infancy: I. A light microscopy study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:455-63.
35. Shiner M, Nichols VN, Barrish JP, Nichols BL. Pathogenesis of small-intestinal mucosal lesions in chronic diarrhea of infancy. II An electron microscopy study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:464-80.
36. Cravioto A, Tello A, Navarro A, Slava C. Association of *Escherichia coli* Hep-2 adherence patterns with type and duration of diarrhoea. *Lancet* 1992;337:262-4.
37. Wanke CA, Schorling JB, Baret LJ. Potential role of *Escherichia coli* in persistent diarrhea in an urban Brazilian slum. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:746-51.
38. Phillips Ad, Thomas Ag, Walker-Smith JA. Cryptosporidium, chronic diarrhoea and the proximal small intestinal mucosa. *Gut* 1992;33:1057-61.
39. Guerrero L, Calva JJ, Ardythe LM, et al. Asymptomatic *Shigella* infections in a cohort of Mexican Children younger than two years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:597-602.

40. Molback K, Holyng N. Cryptosporidium in infancy and childhood mortality in Guinea Bissau, West Africa. *Br Med J* 1993;307:417-20.
41. Black RE. Persistent diarrhea in children of developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:751-61.
42. Molla A, Molla AM, Sarker SA. Effects of acute diarrhea on absorption of macronutrients during disease and after recovery. In: Chen LC, Scrimshaw N, eds. *Diarrhea and malnutrition: interactions, mechanisms and interventions*. New York: Plenum Press 1983;143-54.
43. Brown KH. Dietary management of acute childhood diarrhea: optimal timing of feeding and appropriate use of milks and mixed diets. *J Pediatr* 1991;118:S92-8.
44. Torun B, Solomons NW, Caballero B, Flores-Huerta S. The effect of dietary lactose on the early recovery from protein energy malnutrition, II: indices of nutrient absorption. *Am J Clin Nutr* 1984;40:601-10.
45. Lebenthal E. Prolonged small intestinal mucosal injury as a primary cause of intractable diarrhea of infancy. In: Lebenthal E de. *Chronic diarrhea in children*, New York: Raven Press 1984;5-29.
46. Sullivan PB, Marsh MN, Miriakian R. Chronic diarrhea and malnutrition-histology of the small intestinal lesion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:195-203.
47. Nichols BL, Carraza F, Nichols VN, Putman M. Mosaic expression of brush border enzymes in infants with chronic diarrhea and malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:371-9.
48. Greene HL, McCabe DR, Merenstein Gb. Protracted diarrhea and malnutrition in infancy: Changes in intestinal morphology and disaccharidase activities during treatment with total intravenous nutrition or oral elemental diets. *J Pediatr* 1975;87:695-704.
49. Goldgar CM, Vanderhoof JA. Lack of correlation of small bowel biopsy and clinical course of patients with intractable diarrhea of infancy. *Gastroenterology* 1986;90:527-31.
50. Shulman RJ, Langston C. Histologic findings are not correlated with disaccharidase activities in infants with protracted diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:70-5.
51. Thomas AG, Phillips Ad, Smith JAW. The value of proximal small intestinal biopsy in the differential diagnosis of chronic diarrhoea. *Arch Dis Child* 1992;67:741-3.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

52. Bell RAF, Marcovitch H. The value of proximal small bowel biopsy in the differential diagnosis of chronic diarrhoea. *Arch Dis Child* 1992;67:743-4.
53. Jirapinyo P, Young C, Srimaruta N. High fat semi-elemental diet in the treatment of protracted diarrhea of infancy. *Pediatrics* 1990;86:902-8.
54. Bhutta ZA, Molla AM, Issani Z, Badruddin S. Nutrient absorption and weight gain in persistent diarrhea: comparison of a traditional rice-lentil-milk diet with soy formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:45-54.
55. Boyle JT, Celano P, Kolsoqahy O. Demonstration of a difference in expression of maximal lactase activity along the villus in the adult rat jejunum. *Gastroenterology* 1980;79:503.
56. Barnes GL, Townby RW. Duodenal mucosal damage in 31 infants with gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1973;48:343-9.
57. Lebenthal E, Lee PC. Glucoamylase and disaccharidase activities in normal subjects and in patients with mucosal injury of the small intestine. *J pediatr* 1980;97:389-93.
58. Manuel PD, Mukhtar DJL, Smith JAW. Transient monosaccharide intolerance in infants with acute and protracted diarrhoea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:41-5.
59. Nichols VN, Fraley JK, Evans KD. Acquired monosaccharide intolerance in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:51-7.
60. Khoshoo V, Bhatnagar S, Bhan MK. Monosaccharide intolerance complicating protracted diarrhea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:51-7.
61. Bond JH, Currier BE, Buchwald H, Levitt MD. Colonic conservation of malabsorbed carbohydrate. *Gastroenterology* 1980;78:444-7.
62. Leavitt MN, Hirsh P, Fetzer CA. H₂ excretion after ingestion of complex carbohydrate. *Gastroenterology* 1987;92:383-9.
63. Sakata T. Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fibre, gut microbes and luminal trophic factors. *Br J Nutr* 1987;58:95-103.
64. Lupton JR, Coder DM, Jacobs LR. Long-term effects of fermentable fibers on rat colonic pH and epithelial cell cycle. *J Nutr* 1988;118:840-5.

65. Brown KH, Perez F, Pearson JM, Fadel J, Brunsgaard G, Ostrom KM. Effect of dietary fiber (soy polisaccharide) on the severity, duration, and nutritional outcome of acute, watery diarrhea in children. *Pediatrics* 1993;92:241-7.
66. Auricchio S. Genetically determined disaccharidase deficiency In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. *Pediatric gastrointestinal disease*, Philadelphia:BC Decker, 1991:647-67.
67. Rhaman MM, Wahed MA. Direct nutrient loss and diarrhea. In: Chen LC, Scrimshaw NS, eds. *Diarrhea and malnutrition: interactions, mechanisms and interventions*. New York: Plenu Press, 1983:155-160.
68. Benish ML, Salam MA, Wahed MA. Enteric protein loss during shigellosis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:53-7.
69. Henry FJ, Alam N, Aziz KMS. Dysentery, not watery diarrhea is associated with stunting in Bangladeshi children. *Hum Nutr Clin Nutr* 1987;41:243-9.
70. Bhutta ZA, hendricks Km. Nutritional management of persistent diarrhea in childhood: A perspective from thee developing world. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:17-37.
71. Ashworth A. Growth-rates in children recovering from protein energy malnutrition. *Br J Nutr* 1969;23:835-45.
72. Waterlow JC. Treatment of severe PEM. In Waterlow JC, de. *Protein energy malnutrition*. London: Edward Arnold, 1992:164-86.
73. Brown KH. Appropriate diets for the rehabilitation of malnourished children in the community setting. *Acta Pediatr Scand Suppl* 1991;374:151-9.
74. Bhutta ZA, Molla AM, Issani Z. Dietary management of persistent diarrhea: comparision of a traditional rice-lentil based diet with soy formula. *Pediatrics* 1991;88:1010-8.
75. Waterlow JC. The ratee of recovery of malnourished infants in relation to the protein ad calorie levels of the diet. *J Trop Afr Child Health* 1961;7:16-22.
76. Ashworth A, Bell R, James WPT. Calorie requirements of children recovering from protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1968;1:600-3.
77. Brooke OG, Wheeler EF. High energy feeding in protein-energy malnutrition. *Arch Dis Child* 1976;51:968-71.

78. 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;34:900-8.
79. Golden BE, Golden MHN. Plasma zinc, rate of weight gain and the energy cost of tissue deposition in children recovering from severe malnutrition on a cow's milk or soya protein base diet. *Am J Clin Nutr* 1981;34:892-9.
80. Kabir I, Malek MA, Mazumder RN. rapid catchup growth of children fed a high protein diet during convalescence from shigellosis. *AM J Clin Nutr* 1993;57:441-5.
81. Allen LH. The nutrition CRSP: what is marginal malnutrition, and does it affect human function? *Nutr Rev* 1993;51:25-67.
82. Lindblad BS, Rahimtoola RJ, Rehman HU, Ahmad SS. Plasma free amino acid levels during the initial rehabilitation of protein-energy malnutrition with protected diarrhoea using a free amino acid glucose diet. *Acta Paediatr Scand* 1978;68:335-43.
83. Fagundes-Neto U, Lifshitz F, Cordano A. Dietary management of post infections chronic diarrhea in malnourished infants. In: Lifshitz F, de. *Nutrition for special needs in infancy*. New York: Marcel Dekker, q985;175-91.
84. Rossi TM, Lebenthal E, Nord KS. Extent and duration of small intestinal mucosal injury in intractable diarrhea of infancy. *Pediatrics* 1980;66:730-4.
85. Orenstein SR. Enteral versus parenteral therapy for intractable diarrhea of infancy: a prospective, randomized trial. *J Pediatr* 1986;109:227-86.
86. MacLean WC, Graham GG. The effect of entergy intake on nitrogen content of weight gained by recovering mainourished infants. *Am J Clin Nutr* 1980;33:903-9.
87. Bhutta ZA, Molla AM, Issani Z. Nutritional management of persistent diarrhea: factors predicting clinical outcome. *Acta Paediatr Suppl* 1992;381:144-8.
88. O'Donell AM, Orsi M. feeding of children with protected diarrhea in developing countries. In: Lebenthal E, de. *Chronic diarrhea in children*. New York: Raven Press, 1984;521-33.
89. Lutter CK, Mora JO, Habicht JP, Rasmussen KM. Nutritional supplementation: effects on child stunting because of diarrhea. *AM J Clin Nutr* 1989;50:1-8.
90. Brown KH, Peerson JM, Loopez de Romana G. The relationship between diarrheal prevalence and growth of poor infants varies with their age and usual energy intake (Abstract). *FAEB J* 1991;5:A1079.

91. Vis HL. On the treatment of certain forms of protein-energy malnutrition in childhood with respect to fatal complications. *Ann Nestle* 1985;43:763-8.
92. Smith IF, Taiwo O, Golden MHN. Plant protein rehabilitation diets and iron supplementation of the protein of infants with malnutrition of acute diarrhea. *Nutr Rep Int* 1983;28:75-88.
93. Gastanaduy AS, Romana GLD, Graham GG Jr, MacLean WC. Utilization of potato in the in the dietary treatment of infants with malnutrition of acute diarrhea. *Nutr Rep Int* 1983;28:75-88.
94. Brown KH, Romana GLD, Graham GG, MacLean WC. Experience with a mixture of wheat-noodles and casein in the initial therapy of infants and young children with protein-energy malnutrition or acute diarrhea. *Hum Nutr* 1982;36A:354-66.
95. Torun B, Fuentes A. Local common foods in the dietary management of acute diarrhea: experience in Guatemala. *Am J Clin Nutr* 1990;98-9.
96. Alarcon P, Montoya R, Rivera J. Effect of inclusion of beans in mixed diet for the treatment of Peruvian children with acute watery diarrhea. *Pediatrics* 1992;90:58-65.
97. Grange AO, Santosham M, Ayodele, Brown KH. Evaluation of a maize-cowpea-palm oil diet for the dietary management of Nigerian children with acute diarrhea. *Acta Paediatr* 1994;83:825-32.
98. Torun B, Chew F. recent developments in the nutritional management of diarrhoea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85:12-7.
99. Molla M, Hossain M, Sarker Sa. Rice powder electrolyte solution as oral therapy in diarrhoea due to *Vibrio cholera* and *Escherichia coli*. *Lancet* 1982;i:1317-9.
100. Molla AM, Bari A. Cereal based oral rehydration therapy and children's persistent diarrhoea. *Acta Paediatr Suppl* 1992;381:104-7.
101. Sloven DG, Jirapinyo P, Lebenthal EE. Hydrolysis and absorption of glucose polymers from rice compared with corn in chronic diarrhea of infancy. *J Pediatr* 1990;116:876-81.
102. Roy SK, Haider R, Akbar MS. Persistent diarrhoea: clinical efficacy and nutrition absorption with a rice based diet. *Arch Dis Child* 1990;65:294-7.
103. Maulen-Radován I, Brown KH, Acosta BM, Fernandez-Varela H. Comparison of a rice based, mixed diet versus lactose-free, soy protein isolated formula for young children with acute diarrhea. *J Pediatr* 1994;125:699-706

104. Bhan MK, Arora NK, Singh KD. Management of persistent diarrhea during infancy in clinical practice. *Indian J Pediatr* 1991;58:769-74.
105. Larcher F, Shepherd R, Francis DEM. protracted diarrhoea in infancy. *Arch Dis Child* 1977;52:597-605.
106. Roy SK, Alam AN, Majid N, Khan AM. Persistent diarrhoea: preliminary report on clinical features and dietary therapy in Bangladeshi children. *J Trop pediatr* 1989;35:55-9.
107. Maffei HVL, Niura NAM. Nutritional management and weight changes during hospitalization of Brazilian infants with diarrhoea: primary reliance on oral feeding or continuous nasogastric drip with locally made, modulated minced chicken formula. *J Trop Pediatr* 1990;36:240-6.
108. MacLean WC., Klein GL., Lopez de Romana G., et al: Protein Quality of conventional and high protein rice and digestibility of glutinous and non-glutinous rice by pre-school children. *J. Nutr.* 1978. 108: 1740 - 1747.
109. Cuevas-Carrillo Judith, Ramirez Mayans JR. Diarrea crónica. En : *Tratado de Pediatría Médica*. Instituto Nacional de Pediatría (Diversos eds). Editorial Tillas, México, D.F. 1994: 253-255.
110. Ketema L, Luiseged S. Persistent diarrhoea: socio-demographic and clinical profile of 264 children seen at a referral hospital in Addis Ababa. *Ethiop Med J* 1997; 35:161-8.
111. Bhutta ZA, Nizami SQ, Thobani S. Risk factors for mortality among hospitalized children with persistent diarrhoea in Pakistan. *J Trop Pediatr* 1997; 43:330-6.
112. Ahmed M, Billo AG, Murtaza G. Risk factors of persistent diarrhoea in children below five years of age. *JMPA J Pak Med Assoc* 1995; 45:290-2.
113. Sagaro E, Rivera LE, Fragoso T. Risk Factors for persistent diarrhea. *Rev Gastroenterol Peru* 1995;15:231-8.
114. Bardhan PK, Albert MJ, Alam NH et al. Small bowel and fecal microbiology in children suffering from persistent diarrhea in Bangladesh. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:9-15.
115. Fang GD, Lima AA, Martins CV. Etiology and epidemiology of persistent diarrhea in northeastern Brazil: a hospital-based, prospective, case-control study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:137-144.

116. Bhatnagar S, Bhan MK, Singh KD. Efficacy of milk-based diets in persistent diarrhea: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 1996;98:1122-6.
117. Roy SK, Akramuzzaman SM, Haider R. Persistent diarrhoea: efficacy of a rice-based diet and role of nutritional status in recovery and nutrient absorption. *Nr J Nutr* 1994; 71:123-34.
118. Nurko S, Garcia-Aranda JA, Fishbein E. Successful use of a chicken-based diet for the treatment of severely malnourished children with persistent diarrhea: a prospective randomized study. *J Pediatr* 1997; 131:405-12.
119. Dauterman KW, Bennett RG. Plasma specific gravity for identifying hypovolemia. *J Diarrhoeal Dis Res* 1995;13:129-132.
120. Maulen-Radovan I, Gutiérrez-Castrellón Pedro. Fibronectina en productos sanguíneos. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1994;51:328-331.
121. Brown KH, Black RE, Lopes de Romana, et al. Infant feeding practices and their relationship with diarrhea and other diseases in Huascar (Lima, Peru). *Pediatrics* 1989;83:31-40.
122. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, et al. Protective effects of breast feeding against infection. *Br Med J* 1990;300:11-16.
123. Sazawal S, Bhan MK, Bhandari N. Type of milk feeding during acute diarrhea and the risk of persistent diarrhea: a case control study. *Acta Paediatr Scand* 1992;381:93-7.
124. Badruddin SH, Islam A, Hendricks KM, Bhutta ZA et al. Dietary risk factors associated with acute and persistent diarrhea in children in Karachi, Pakistan. *Am J Clin Nutr* 1991;54:745-9.
125. Khin-Maung U, Nyunt-Nyunt-Wai, Myo-Khin et al. Effect on clinical outcome of breast-feeding during acute diarrhea. *Br Med J* 1985;290:587-9.
126. Haffejee IE. Cow's milk-based formula, human milk and soya feeds in acute infantile diarrhea: a therapeutic trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10:193-8.
127. MacFarlane PI, Miller V. Human milk in the management of protracted diarrhoea in infancy. *Arch Dis Child* 1984;59:260-5.
128. Shulman RJ, Lifschitz CH, Laugston C et al. Human milk and the rate of small intestinal mucosal recovery in protracted diarrhea. *J Pediatr* 1989;114:218-24.

129. Isolauri E, Vesikari T, Saha P. Milk versus no milk in rapid refeeding after acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:254-61.
130. Brown KH, Peerson JM, Fontaine O. Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 1994;93:17-27.
131. Brown KH, Lake A. Appropriate use of human and non human milk for the dietary management of children with diarrhoea. *J Diarrhoeal Dis Res* 1991; 9:168-85.
132. Solomons NW, Torun B, Caballero B et al. The effects of dietary lactose on the early recovery from protein-energy malnutrition. I. Clinical and anthropometric indices. *Am J Clin Nutr* 1984;40:591-600.
133. Powell GK. Milk and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr* 1978;93:553-60.
134. Fagundes-Neto U, Viaro T et al. Tolerance to glucose polymers in malnourished infants with diarrhea and disaccharide intolerance. *Am J Clin Nutr* 1985;41:228-34.
135. Rajah R, Pettifor JM, Noormohamed M et al. The effect of feeding four different formulae on stool weights in prolonged dehydrating infantile gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:203-7.
136. Donovan GK, Pinedo RT. Chronic diarrhea and soy formulas. *Am J Dis Child* 1987;141:1069-71
137. Kolacek S, Gruric J, Perci M, Booth IW. Home-made modular diet versus semi-elemental formula in the treatment of chronic diarrhoea of infancy: a prospective randomized trial. *Eur J Pediatr* 1996;155 (12):997-1001.
138. Naveh Y, Lightman A, Zinder O. Effect of diarrhea on serum zinc concentrations in children following post measles diarrhea. *Hum Nutr Clin Nur* 1985;39C:411-7.
139. Sarker SA, Rahaman MM, Hossain AAS. Prolonged depression of serum zinc concentrations in children following post measles diarrhea. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39C:411-7.
140. Castillo-Duran C, Vial P, Uavy R. Oral copper supplementation: effect on copper and zinc balance during acute gastroenteritis in infants. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1088-92.
141. Hambidge MK. Zinc deficiency in young children. *Am J Clin Nutr* 1997;65:160-1.

142. Castillo-Duran C, Vial P, Uauy R. Trace mineral balance during acute diarrhea in infants. *J Pediatr* 1988;113:452-7.
143. Sachdev HPS, Mittal NK, Yadav HS. Oral zinc supplementation in persistent diarrhea. *Am Trop Pediatr* 1990;10:63-9.
144. Rosado J, Lopez P, Muñoz E, Martinez H. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers. *Am J Clin Nutr* 1997;65:13-9.
145. Sazawal S, Black R, Bhan M et al. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *N Eng J Med* 1995;333:839-44.
146. Fawzi WW, Herrera MG, Willett WC et al. Dietary vitamin A intake and the risk of mortality among children. *Am J Clin Nutr* 1994;59:401-8.
147. Khan M, Haque M. Nutritional ocular disease and their association with diarrhea in Matlab, Bangladesh. *Br J Nutr* 1984;52:1-9.
148. Fawzi W, Herrera G, Willet W, Nestel P et al. Dietary vitamin A intake and the incidence of diarrhea and respiratory infection among Sudanese children. *J Nutr* 1995;125:1211-21.
149. Ogaro F, Orinda V, Onyango F, Black R. Effect of vitamin A on diarrheal and respiratory complications of measles. *Trop Geogr Med* 1993;45:283-6.
150. Ghana VAST study team. Vitamin A supplementation in northern Ghana: Effects on clinic attendances, hospital admissions and child mortality. *Lancet* 1993;342:7-12.
151. West K, Pokhrei R, Katz J. Efficacy of vitamin A in reducing preschool child mortality in Nepal. *Lancet* 1992;338:67-71.
152. Henning B, Stewart K, Zaman K, Alam A. Lack of therapeutic efficacy of vitamin A for non-cholera, watery diarrhea in Bangladeshi children. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:437-43.
153. Coutsoudis A, Kiepiela P, Covadia H, Boughton M. Vitamin A supplementation enhances specific IgG antibody levels and total lymphocyte numbers while improving morbidity in measles. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:200-9.
154. Rahman M, Mahalanabis D, Alvarez J, Wahed M, Islam M, Habte D. Effects of early vitamin A supplementation on cell-mediated immunity in infants younger than 6 mo. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:144-8.

155. Steinberg Stephen E. Mechanism of folate homeostasis. *Am J. Physiol* 1984;246: G319- 324.
156. Behrens RH. Diarrhoeal disease: current concepts and future challenges. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87 (Suppl 3):35-8.
157. Ballinger AB, Cevallos AM, Clark ML. Patients with chronic diarrhea. *N Eng J Med* 1995;333(4):Disc. 257-8.
158. Frisancho O, Ulloa V, Ruiz W, Garcia-Corcuera L et al. Megaloblastic anemia associated with chronic diarrhea. A prospective and multicenter study in Lima. *Rev Gastroenterol Peru* 1994;14(3):189-95.
159. Hjelt K, Paerregaard A. Giardiasis: Haematological status and the absorption of vitamin B12 and folic acid. *Acta Paediatr* 1992;81(1):29-34.
160. Vitamin B12 and folic acid absorption and hematological status in children with postenteritis enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11(3):351-5.
161. Davidson GP, Townley RR. Structural and functional abnormalities of the small intestine due to nutritional folic acid deficiency in infancy. *J Pediatr* 1977;90(4):590-4.
162. Haffejee IE. Effects of oral folate on duration of acute infantile diarrhoea. *Lancet* 1988;2 (8606):334-5.
163. Ashraf H, Rahman MM, Fuchs GJ. Folic acid in the treatment of acute watery diarrhoea in children: A double blind randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 1998;87(11):1113-5.