



## Efectividad de la administración de sales de rehidratación oral (SRO), en el marco del programa EDA

Leonardo Arévalo Mora, Estudiante Noveno Semestre, Jairo Echeverri Raad, Profesor Asistente, Departamento de Pediatría y Centro de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Servicio de Lactantes Hospital de la Misericordia, Bogotá.  
e mail:leonardoarevalo@tutopia.com

### SUMMARY

**Objective:** To determine the effectiveness that have the salts of oral rehydration in the patients that with the diagnosis of acute diarrheal disease.

**Design.** Systematic revision of randomized controlled studies.  
**Sources of data:** Medline (1966-2001), Cochrane library, (1993 to 2001) and Ovid (1982 to 2001), bibliographies of the included studies that it was revised if this was pertinent.

**Study:** 31 studies that included 4518 randomized patients.  
**Methods:** The selected studies were regrouped in subgroups by the components that were compared in the intervention. Those which besides the salts of oral rehydration (SRO) they included solutions with low osmolarity, based on rice, or with the addition of supplements like citrato, zinc, alanine, lactoalbumine, and glutamine.

**Results:** A high proportion of studies showed the advantage that shows the salts of oral rehydration recommended by the World Organization of the Health and the Pan-American Organization from the Health when improving the clinical square of the patients with diagnoses of diarrhea and dehydration. It was evidences a better answer with the SRO of low osmolarity, although not in all the studies it was statistically significant.

**Conclusions:** This work demonstrated that the salts of oral rehydration reduce the number of depositions, its diminish the time of evolution of the diarrhea, its diminished the rate of mortality, the time of stay in the hospitals, and its cooperated to recover of the state of dehydration and to obtain a gain of weight in the firsts hours. The therapy of oral rehydration is probably one of the biggest medical advances in the XX century.

**Keys Words:** acute diarrheal disease, oral rehydration, randomized controlled trial, children between 0 and 18 years.

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la eficacia que tienen las sales de rehidratación oral en los pacientes con el diagnóstico de Enfermedad Diarréica Aguda (EDA).

**Diseño:** Revisión sistemática de estudios controlados aleatorizados.  
**Fuentes de datos:** Medline (1966-2001), Cochrane Library, (1993 a 2001) y Ovid (1982 a 2001), bibliografías de los estudios incluidos; que fueron revisadas si estas eran pertinentes.

**Estudio:** 31 estudios que incluían 4518 pacientes aleatorizados.  
**Métodos:** Los estudios seleccionados fueron reagrupados en subgrupos por los componentes que se comparaban en la intervención. Los cuales además de las sales de rehidratación oral (SRO) incluían soluciones con baja osmolaridad, con base en arroz, o con la adición de suplementos como citrato, zinc, alanina, lactoalbumina, y glutamina.

**Resultados:** Una alta proporción de estudios mostró la ventaja que tienen las sales de rehidratación oral recomendadas por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud al mejorar el cuadro clínico de los pacientes con diagnósticos de diarrea y deshidratación. Se evidenció una mejor respuesta con las SRO de osmolaridad baja, aunque no en todos los estudios fue estadísticamente significativo.

**Conclusiones.** Este trabajo demostró que las sales de rehidratación oral reducen el número de deposiciones, disminuyen el tiempo de evolución de la diarrea, disminuyeron la tasa de mortalidad, el tiempo de estancia en los hospitales, y coadyuvaron a recuperar-

Recibido el 02/07/2002.

Enviado a pares Académicos el 15/07/2002.

Aceptado para publicación el 27/09/2002

se del estado de deshidratación y a obtener una ganancia de peso en las primeras horas. La terapia de rehidratación oral es probablemente uno de los mayores adelantos médicos del siglo XX.

**Palabras Claves:** *Enfermedad Diarréica Aguda, sales de rehidratación oral, estudios aleatorizados, niños entre 0 y 18 años.*

## INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Diarréicas Agudas (EDA) constituyen una de las demandas más frecuentes de consulta médica en los menores de cinco años, con un promedio entre dos y ocho episodios de diarreas por año, por cada niño (1).

La deshidratación y las alteraciones del equilibrio ácido-básico constituyen la complicación más grave de esta enfermedad y la causa más frecuente e importante de la defunción infantil por EDA (2). Para evitar estas consecuencias, se han establecido programas internacionales que incluyen información sanitaria a la población sobre hábitos higiénicos y el uso de soluciones electrolíticas para evitar o corregir estas complicaciones (3).

Muchos hospitales y centros asistenciales han demostrado que la terapia con sales de rehidratación oral (SRO) reduce la severidad clínica y la mortalidad producida por las diarreas (4). Su práctica se ha llevado a centros rurales y a otros centros de primeros auxilios con gran efectividad.

No cabe duda de que esta terapéutica ha salvado la vida de muchos niños, lo cual ha servido de estímulo para la realización de este trabajo.

La deshidratación diarréica continúa siendo una de las enfermedades con mayor mortalidad entre la población infantil, ya que más de dos millones de niños menores de cinco años mueren en países subdesarrollados por esta causa. Hasta un 90% de esas muertes podrían prevenirse mediante la reposición del líquido perdido por el organismo con las SRO, que son una mezcla de sales, glucosa y agua potable en cantidades exactas, o con otros líquidos recomendados. Las SRO son muy económicas, ya que cada bolsita cuesta, como promedio, menos de ocho centavos de dólar.

La causa fisiológica de la rehidratación oral está basada en el transporte encadenado de glucosa-sodio a través de la membrana apical de las células de la mucosa intestinal. Esta función permanece limitada después del efecto de la toxina del cólera (estimulación irreversible de las proteínas Gs) (5). De hecho, en la mayoría de los países subdesarrollados, se lleva una competencia etiológica entre el vibrión del cólera y el rotavirus, hecho que hace pensar siempre en estos microorganismos como

diagnósticos diferenciales. Aunque el rotavirus (comparando con las toxinas del cólera) destruye completamente la estructura superior vellosa de las células de la mucosa intestinal, se puede obtener en esa situación un aumento de la capacidad de resorción en el yeyuno con la rehidratación oral.

La diarrea sigue siendo la causa principal de muerte en los niños en países en vías de desarrollo. La complicación principal es la deshidratación, que hasta los tempranos 1960s se trató con infusión intravenosa. Las soluciones de sales de rehidratación oral; son ahora el tratamiento principal y son particularmente útiles cuando los fluidos intravenosos son escasos, los servicios de salud son básicos, y hay una escasez de personal experimentado. La combinación de sal y azúcar refuerza la absorción del fluido porque el sodio y el transporte de glucosa en el intestino delgado se acoplan; la glucosa promueve la absorción de iones de sodio y agua. Las sales de rehidratación oral han demostrado seguridad y eficacia mundial en hospitales y son usadas ahora ampliamente en casa para prevenir la deshidratación.

Por más de dos décadas, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado una formulación normal de glucosa en la solución con 90 mmol/l de sodio y 111 mmol/l de glucosa y con una osmolaridad total de 311 mmol/l (SRO-WHO). Permanece incierto, sin embargo, si ésta es la concentración de sodio óptima. Algunos estudios han encontrado a los pacientes con las concentraciones de sodio en sangre sobre el nivel normal de 150 mEq/l. Trabajos de laboratorio sugieren que las concentraciones más bajas de sodio y glucosa refuerzan a los solutos para inducir la absorción del agua.

## MÉTODOS

### IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS

El tipo de estudio que se incluyó para realizar este análisis debía tener como condición el ser un "estudio clínico aleatorizado". Estos estudios se identificaron en el siguiente orden:

- 1) Medline, desde 1966 hasta 2001;
- 2) Cochrane library, desde 1993 hasta 2001
- 3) Ovid, desde 1988 hasta 2001. En Medline, los términos de búsqueda para texto completo y "Medical Subject Heading" fueron DIARRHEA y ORAL REHYDRATION al igual que en Cochrane controlled trials registrados en Cochrane library, y en Ovid.

Los resultados identificados fueron colocados en una base de datos Pro-Cite. Dentro de esta nueva base de datos acerca del tema de "diarrea", se buscó a través de todos los términos posibles para identificar todos los estudios clínicos aleatorizados usando los términos "random", "trial", "comparative study",

"randomized controlled trial", "doble-blind", "doble blind", "single-blind", "single blind". Los resultados de esta búsqueda fueron bajados a una nueva base de datos, en la cual se buscaron como términos de inclusión:

MeSH Major Topic: diarreya y oral rehydration, límites: todos los niños entre 0 y 18 años. Datos publicados entre 1990/01/01 a 2001/08/01, estudios realizados en humanos y estudios tipo: Randomized Controlled Trial.

Cada Abstract fue entonces, evaluado y clasificado como:

- 1) Estudio Clínico Aleatorizado,
- 2) Evidentemente no es un estudio clínico aleatorizado, o
- 3) No es claro si es o no un estudio clínico aleatorizado.

Todas las referencias que fueron identificadas como estudios clínicos aleatorizados y aquellos en los cuales no está claro si lo son o no, fueron incluidos para una revisión por título y abstract. Todas las publicaciones en lenguajes diferentes al inglés que no fueron excluidas por título o abstract fueron traducidas y evaluadas en la misma manera que las publicaciones en idioma inglés o español.

Cada título y abstract de los resultados de la búsqueda fueron evaluados con respecto a los criterios de inclusión. Algunos estudios que no fueron eliminados por fallas al conocer los criterios de inclusión que pudieran clasificarlos dentro de nuestra búsqueda basados en el título o su abstract, fueron evaluados en detalle.

Las listas de referencias de todos los estudios clínicos aleatorizados que fueron incluidos en el análisis, fueron revisadas para identificar citas relevantes.

Contactos personales con docentes y pediatras conocedores del tema de "Sales de Rehidratación Oral" fueron hechos para identificar estudios relevantes y algún dato no publicado.

### *SELECCIÓN DE DATOS Y CALIDAD*

Con base en el título, abstract o descripción, el evaluador (LAM) revisó la literatura de investigación, bibliografías y textos con el fin de identificar estudios potencialmente relevantes para el análisis completo de la presente revisión.

Cuando se obtuvieron los artículos con el texto completo, dos evaluadores (LAM & PKP), independientemente, seleccionaron estudios para incluirlos dentro de la revisión completa, basados en los siguientes criterios:

- 1) Aleatorizado, simple o doble ciego.
- 2) Niños que no hubieran aun recibido sales de rehidratación oral u otro medicamento al comienzo del estudio.
- 3) Diagnóstico clínico de diarrea y/o diagnóstico clínico de deshidratación.
- 4) Tratamiento con Sales de Rehidratación Oral.

Solo se aceptó la vía oral como vía de administración de líquidos. El acuerdo al que llegaron los dos evaluadores fue medido usando una relación (valores entre 0 y 1, con 0 definido como no concordancia, por parte de los evaluadores, para ser seleccionado el estudio específico, y 1 definido como un acuerdo total con respecto a la selección del estudio); el desacuerdo fue resuelto por un consenso entre los evaluadores.

La evaluación de los estudios incluidos, fue realizada según los criterios de D. Sacket (6-8), en el cual se identificaron como ítems de estudio: la validez, importancia y grado de aplicabilidad de los estudios. En el caso en que no existía claridad, las instituciones donde se realizó el estudio, revistas o entidades que hubiesen evaluado el estudio fueron contactadas vía internet para clarificar la aleatorización y métodos de ciego que fueron usados.

### *EXTRACCION DE DATOS*

Las variables que se consideraron en los estudios fueron el número de episodios de diarrea, volumen de deposiciones, tiempo de resolución de la diarrea, y la composición de las sales de rehidratación oral. Los datos fueron abstraídos: del número de aleatorizados, número de enrolados, concentraciones de elementos de las sales de rehidratación oral, dosis de medicamentos, duración de intervención, "compliance".

### *RESULTADOS (Tabla 1)*

#### *IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS Y SELECCIÓN*

Fueron en total de 68 estudios fueron encontrados. Fueron adicionados al presente estudio, otros no mostrados en la búsqueda en las bases de datos, así como análisis adicionales que fueron identificados por contacto con expertos. Un total de 30 estudios fueron excluidos por título o abstract, dejando 38 estudios para búsqueda de texto completo, de estos, siete estudios fueron excluidos por falta de validez al realizar la revisión de texto completo, dejando un total de 31 estudios; se pudo obtener el texto completo en 20 de los estudios mencionados y en los once estudios restantes se hizo contacto por vía internet para obtener el artículo de las instituciones, recibiendo una respuesta de tres lugares: A pesar de que no se haya conseguido un texto completo en ocho trabajos, estos son citados en este análisis, ya que los resultados evaluados fueron estadística y clínicamente significativos e importantes para las conclusiones del presente estudio; además, el esquema al realizar el estudio no parece presentar sesgos que perjudiquen nuestro análisis.

El número de análisis excluidos se debió a las siguientes razones: la credibilidad (Validez) de los artículos era muy cuestionable, no eran estudios de intervención terapéutica, hacían referencia a administración de las SRO por una vía diferente a la

oral, no hacían referencia a Sales Rehidratación Oral, algunos estudios enfatizaron el efecto de las SRO en pacientes con enfermedades de base como diabetes, LES, etc. Se revisaron artículos con resultados positivos y negativos.

### DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

En los 31 estudios seleccionados se obtuvo un total de 4518 pacientes que estaban en rangos de edad entre cero y diez años. Según lo normatizado por la Organización Mundial de Salud y la Organización Panamericana de la salud (WHO-OPS), se ha esperado que la posología en las SRO sea como sigue en cuanto a prevención de la deshidratación:

- Niños menores de un año: 50 a 100 ml cada hora o después de cada deposición diarreica.
- Niños de uno a diez años: 100 a 200 ml
- Niños mayores de diez años y adultos: 250 ml (un vaso) después de cada deposición diarreica.

O teniendo en cuenta el tratamiento dentro del programa EDA, en niños con deshidratación grado I: reponer pérdidas con SRO en menores de un año, con una - dos onzas por cada deposición; una - dos años una - dos onzas por cada deposición; mayores de dos años, se da el sobre de SRO o lo que soporte el niño. En niños con diarrea y deshidratación con grado I SRO: 50cc por kilo en cuatro horas, o en grado II 100cc por kilo en cuatro horas.

Dado que el comparar a las Sales de Rehidratación Oral con algún tipo de placebo resulta anti-ético al marco del conocimiento actual se ha visto la necesidad de observar, comparar y analizar el resultado que tienen las Sales de Rehidratación Oral con otro tipo de sustancias (en las cuales se haya visto o tenga un sentido biológico su uso para hidratar y recuperar al niño) en niños con cuadros clínicos de diarrea y que se les haya diagnosticado algún grado de deshidratación, es por esta razón que en la búsqueda realizada desde 1966, no se encontró ningún estudio que hubiera sido comparado con un placebo.

Es así como en la búsqueda, el autor se vió en la necesidad de crear varios subgrupos, subgrupos en los cuales se comparan las SRO con SRO con osmolaridad reducida (Grupo A: total diez estudios); compara SRO con SRO con base de arroz (Grupo B: total ocho estudios); SRO con SRO con un suplemento de Zinc (Grupo C: total dos estudios); SRO con adición de alanina, glutamina, lactoalbúmina-maltodextrina (Grupo D {2}, E{1}, F{2}, respectivamente), obviamente se analizaron en el contexto de recuperación del paciente, con base en días de prolongación y resolución de la diarrea, volumen de diarrea, frecuencia de diarrea y toma de SRO.

Incluyó estudios de Australia, Bangladesh, Brasil, Burma Myanmar, Cuba, Chile, Egipto, Estados Unidos, Etiopía, Filipinas, Finlandia, Francia, Guatemala, Holanda, India, Italia, Kuwait, Madagascar,

México, Panamá, Pakistán. Muy especialmente, Blangadesh e India aportaron un poco más de la cuarta parte de los artículos revisados. Todos los niños tenían algún grado de deshidratación.

### SÍNTESIS DE DATOS CUANTITATIVOS

Hubo un total de ocho estudios en los que se comparó a las Sales de Rehidratación Oral con sales de rehidratación oral con osmolaridad reducida, es decir: las SRO estándar de la Organización Mundial de la salud (WHO), con una osmolaridad de 311mmol/l con 90mmol/l de sodio y 111mmol/l de glucosa y las SRO con 60 a 75mmol/l de sodio y 75 a 90 mmol/l de glucosa para una osmolaridad total de 225 a 250mmol/l (9). De estos se concluyó en un (1) estudio que todos los niños tuvieron una resolución de la diarrea en el período de estudio, y que las SRO con osmolaridad reducida son clínicamente más efectivas que las SRO-WHO y pueden ser una ventaja para su uso en el tratamiento con diarrea persistente, en el grupo con SRO con osmolaridad reducida se tuvo una disminución de 40% en el volumen de las deposiciones, requiriendo menos SRO en un porcentaje del 22% (10). Resultados similares halló Santoshman (11), las SRO disminuyeron el volumen de deposiciones en un 36% y el Riesgo Relativo de episodios de vómito durante la fase de rehidratación fue significativamente bajo (Riesgo Relativo 2.4, Intervalo de Confianza 95% 1.2-4.8), que se evidenció más con las SRO con reducción en su osmolaridad; ninguno de los grupos presentó hiponatremia.

Este estudio encontró que las SRO con osmolaridad reducida son tan eficaces como las SRO-WHO determinado en la duración de la diarrea, basado en el número de deposiciones en los días uno y dos (3.9 vs. 5 de las SRO-WHO)[95% IC 0.60 a 0.9] (12), y que recuperaron el mismo porcentaje de peso (13); además se encontró que la administración de SRO con osmolaridad reducida disminuyó en un 33% la necesidad de terapia intravenosa (Plan C), y que no tuvo diferencia y sí redujo el número de deposiciones y la duración de la diarrea con cualquier SRO (9). En niños hospitalizados se evidenciaron resultados parecidos, con disminución en numero de deposiciones y sin diferencia en las tasas de hiponatremia entre las diferentes SRO (14).

También se halló que en casos de diarrea que no fuera por cólera, ambos tipos de SRO fueron efectivos en el curso de la diarrea aguda ( $p < 0.01$ ) sobre todo en las SRO con osmolaridad disminuida, y su uso no estuvo asociado con hiponatremia (15,16).

En un estudio adicional que el autor presentó como adicional a aquellos que usaban osmolaridad reducida, se vió que los episodios de deposiciones y el consumo de SRO para el mantenimiento de hidratación, era menor ( $p = 0.036$ ) en pacientes que recibían soluciones hipotónicas (69 ml/kg) que las isotónicas (97 ml/kg). SRO hipotónicas eran más eficaces en pacientes con rotavirus positivo que con diarrea por rotavirus negativo (17).

Nueve estudios realizados compararon las Sales de Rehidratación Oral basadas en arroz, consistentes en añadir a las SRO, de la Organización Mundial de la Salud, 50g de arroz pero poseyendo electrolitos idénticos (18). En los cuales se demostró que durante las primeras 24 horas se redujo el volumen de las deposiciones en un 35%, y los pacientes tenían una mejor respuesta a las SRO basadas en arroz (19) ( $p=0.006$ ); en uno de estos estudios, se demostró que después de una rehidratación completa de 12 horas con SRO-WHO y SRO basadas en arroz, y un comienzo temprano en una dieta basada en arroz después de corregida la deshidratación, fueron igual de efectivos, pero al iniciar la dieta las SRO-WHO tuvieron mayor rendimiento al disminuir el volumen de deshidratación (142 [95% IC 117-173] vs. 96 [77-120] g/kg) estos pacientes tomaron una pequeña cantidad adicional de SRO (153 [127-185] vs. 111 [90-136] mL/kg) y obtuvo una corta duración de la diarrea (55 [SD 35] vs. 44 [35] h) (20). A la misma conclusión llegaron en el Hospital General de Befelatanana Antananarivo (Madagascar) donde reportaron una tasa de mortalidad del 16% en el grupo con SRO-WHO y del 15% para las Sales de Rehidratación con base de arroz, aunque el tiempo en que se prolongó la diarrea para SRO-WHO Grupo fue de 89+/-6 horas y el otro de 68+/-4 horas (21). Wall et al concluyeron que con las SRO con base de arroz se lograba un menor tiempo en el recobrar los hábitos de dieta normal. En cuanto a las primeras seis horas se ha notificado que el volumen de deposiciones disminuyó con SRO, obteniendo una cifra de 16+/-14 g/kg/peso corporal (22).

Se encontró que el tiempo en los hospitales, en promedio fue de 72+/-10 horas en el grupo de SRO-WHO comparado con el grupo de SRO con base en arroz de, 77+/-12 horas (23), con lo cual se concluyó que el hallazgo enteropatógenos se da en un 94% de los pacientes y el rotavirus está en un promedio del 85% de los casos.

El tiempo de introducción de otros fluidos estuvo disminuido (12.7 vs. 18.1 h;  $P < 0.001$ ) en el grupo de SRO de arroz comparado con el grupo de SRO-WHO (24).

Las reacciones a los diferentes tipos de SRO fueron generalmente favorables, pero no se diferenciaron entre los grupos en Filipinas, sin que la edad del paciente, el estado nutricional duración de la diarrea en el centro hospitalario, educación materna y uso previo de SRO influyeran en el consumo de las Sales de Rehidratación Oral (25,26).

Ha generado gran interés al autor, el estudio que se realizó en una población ideal para los objetivos del estudio, Cuba, en el que participaron 100 niños de cero a dos años de edad, de seis consultorios de médicos de la familia pertenecientes al Policlínico Docente "19 de Abril", que fueron llevados a consulta por presentar Enfermedad Diarréica Aguda sin haber recibido antes ningún tratamiento; y se les indicaron Sales de Rehidratación Oral. Se obtuvo un predominio en el sexo femenino y en las edades de cuatro a once meses. La mayor parte presentaba un estado nutricional entre el percentil tres

y el diez. Ningún caso necesitó ingreso hospitalario por deshidratación; los ocho casos que ingresaron se debieron a otras causas. La mayor parte de los padres conocían las sales de rehidratación oral, pero sólo un grupo menor las usó espontáneamente. La mayoría de los padres poseía un nivel educacional medio. A manera de concluir los resultados de esta investigación se pudo afirmar que:

1. El número mayor de pacientes que presentó EDA se encontró en las edades menores de un año, y en el género femenino.
2. La mayoría de los pacientes tenía buen estado nutricional.
3. Sólo una pequeña parte de los pacientes necesitó ingreso hospitalario.
4. Las SRO son muy efectivas como parte del tratamiento y la prevención de las complicaciones en la EDA (27).

En nuestra búsqueda se encontró que se han dado diversos suplementos a las SRO, como ejemplos se le ha agregado Zinc (28), concluyendo que este mejora el curso clínico con una duración de la misma de 70.4+/-10 horas ( $p=0.0001$ ).

Siguiendo un patrón como el de las SRO-WHO, ha habido una diferencia significativa cuando se le agrega alanina (la cual tiene una osmolaridad de 225mmol/l) al disminuir el número de deposiciones 0-24 h ( $p = 0.04$ ), 0-48 h ( $p = 0.01$ ), 0-72 h ( $p = 0.04$ ) y 0-96 h ( $p = 0.03$ ) (29,30) con un consumo de 260 a 3213 ml/kg de SRO.

No había ninguna sugerencia que la lactalbúmina hidrolizada o la maltodextrina añadida proporcionaran alguna ventaja sobre SRO-WHO, en términos de la frecuencia de deposiciones o en duración de la diarrea. Concluyeron que las tres soluciones son eficaces en la terapia de diarrea aguda en infantes (31), la glutamina y citrato fueron otros de los casos (32,33), los resultados nos hablan de una mejor recuperación clínica con las SRO sin ninguna diferencia, es decir igual de efectiva, al agregar el suplemento.

En relación al suero oral hecho en casa, los estudios realizados en Etiopía y Sagamu mostraron que estaba hecho a base de arroz, glucosa, cereales y papa, y que obtuvo una mejor respuesta en términos de ganar peso a las 24, 48 y 96 horas ( $p<0.01$ ) (34-36). En Holanda se usó la combinación de SRO con un cereal, obteniendo en ambos grupos una ganancia de peso de 155 a 259g, concluyendo que ambas mejoraban la evolución clínica de los pacientes con diarrea que tenían entre 2.5 meses y cinco años (37). No hubo ninguna diferencia significativa cuando se agregó maltodextrina, en disminución de la frecuencia de deposiciones (media 88.0, rango 34-320g/kg, en el experimento vs. 75.0, 25-410 g/kg control [tomado como las SRO-WHO]) y en duración de la recuperación de la diarrea (2.0 d, rango 1-6 vs. 2.0 d, 1-9), pero si se encontró la franca mejoría clínica de los pacientes con EDA (38,39).

## DISCUSIÓN

En este largo estudio clínico que recopiló 31 trabajos de diferentes partes del mundo, resaltando a los países en vías de desarrollo, haciendo que los resultados se hagan muy aplicables a nuestro entorno, no hubo ningún autor que hiciera mención a una poca o nula efectividad por parte de las sales de rehidratación oral en niños con diarrea y que tuvieran algún grado de deshidratación, tanto así que en el momento de diseñar sus estudios, optaron por tomar al grupo control como aquel que se le administraba las Sales de Rehidratación Oral recomendadas por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana.

En 1975, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) acordaron promover una única solución que contenía: Na<sup>+</sup>: 90 mEq/l, K<sup>+</sup>: 20 mEq/l, Cl<sup>-</sup>: 80 mEq/l, bicarbonato: 30 mEq/l y Glucosa: 110 mEq/l (2%), que proporciona una osmolaridad de 330 mOsm/l (40). A pesar del incuestionable éxito de esta solución para reducir la morbi-mortalidad de las diarreas agudas en los países en desarrollo, sigue habiendo numerosas controversias sobre la concentración de Na<sup>+</sup>, osmolaridad, aporte hidrocarbonado y presencia de aditivos para mejorarla. Esto fue lo que se observó en la mayoría de los objetivos propuestos por todos los autores de los diferentes estudios, ya que si bien las SRO que contienen 90 mEq/l de Na<sup>+</sup> son seguras y eficaces para el tratamiento de la deshidratación por diarrea aguda; un exceso en su consumo, puede dar lugar a una hipernatremia, por lo que se aconseja ofrecer agua entre tomas. En este estudio, de los ocho análisis presentados que poseían SRO con disminución en su osmolaridad, seis de ellos concluyeron que esta composición era mejor en beneficio a la evolución del estado clínico del paciente, y los restantes indujeron a pensar que tenían la misma eficacia. Pero no fue solo el sodio, la concentración de Cl<sup>-</sup>, es considerada como ideal, mayor de 25 mEq/l, dependiendo del contenido de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> y de la presencia de otros aniones. El bicarbonato, incluido para corregir la acidosis y aumentar la absorción de Na<sup>+</sup> y agua, ha sido reemplazado por citrato (10 mEq/l) en las recomendaciones de la ESPGAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), para obtener mayor estabilidad en las soluciones, es así como tres de los estudios seleccionados señalaban el efecto que tenía el adicionar citrato a las SRO, mostrando que no hubo diferencia y fue igualmente eficaz que las SRO-WHO. Igualmente, logramos concluir que la adición de lactoalbúmina, glutamina da la misma eficacia. Contrario a la diferencia que muestran los estudios de SRO con alanina y cereales cuyos resultados concluían que mejoraban clínicamente al paciente de su estado diarreico, aunque no fue estadísticamente significativo.

La corrección de la deshidratación se logra administrando de 50 a

100 ml/kg de SRO, añadiendo las pérdidas fecales (10 ml/kg. por cada deposición). Esta cantidad debe ser administrada durante cuatro -seis horas en el caso de deshidrataciones iso-hiponatémicas (las más frecuentes) y hasta 12 horas si es hipernatémica. Una vez lograda la rehidratación se reponen las pérdidas y se reinicia la alimentación, pero es aquí donde surgía la otra incógnita que planteaba la prontitud con que se implantaba la dieta normal y en que se debía basar la dieta después de la hidratación plena con las SRO. En este proceso, la glucosa aumenta la absorción de agua y sodio (Na<sup>+</sup>) desde la luz intestinal. Este mecanismo permanece intacto en estados diarreicos y es la base fisiológica de la rehidratación oral (SRO).

El SRO contiene además K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> y bases. El K<sup>+</sup> se necesita porque se pierde en cantidades importantes en las heces diarreicas. La presencia de Cl<sup>-</sup> en SRO es necesaria para el óptimo cotransporte Na<sup>+</sup>/glucosa.

## CONCLUSIONES

Según la información recolectada, se demuestra que las Sales de Rehidratación Oral reducen el número de deposiciones, disminuyen el tiempo de evolución de la diarrea, disminuyen la tasa de mortalidad, el tiempo de estancia en los hospitales, y son coadyuvantes en la recuperación del estado de deshidratación y en la obtención de una ganancia de peso en las primeras horas.

La terapia de rehidratación oral es probablemente uno de los mayores adelantos médicos del siglo XX, siendo preferible al uso de la vía intravenosa. Resulta menos agresiva, más barata, presenta menos complicaciones y facilita la alimentación precoz. La deshidratación y las alteraciones del equilibrio ácido-básico constituyen la complicación más grave de esta enfermedad y la causa más frecuente e importante de la defunción infantil por EDA (41,42). Para evitar estas consecuencias, se han establecido programas internacionales que incluyen información sanitaria a la población sobre hábitos higiénicos y el uso de soluciones electrolíticas para evitar y/o corregir estas complicaciones.

Muchos hospitales y centros asistenciales han demostrado que la terapia con Sales de Rehidratación Oral (SRO) reduce la severidad clínica y la mortalidad producida por la diarrea. Su práctica se ha llevado a centros rurales y a otros centros de primeros auxilios con gran efectividad. Los resultados obtenidos confirman la eficacia y la seguridad de las SRO recomendadas por la OMS para el tratamiento de las diarreas agudas.

Actualmente se están ensayando SRO cuya fuente de hidratos de carbono no sea la glucosa, sino cereales como el arroz, que disminuyen la osmolaridad de la solución y aumentan su valor energético. Los resultados han sido esperanzadores en cuanto a la evolución clínica.

Tabla 1. Efectividad de la administración de sales de rehidratación oral (SRO), en el marco del programa EDA.

ESTUDIO	ORIGEN	Casos	OBJETIVO	SUJETOS	VARIABLES	RESULTADO
Sarker Et al. <sup>10</sup>	Bangladesh Dhaka	95	Comparar la eficacia de las SRO contra dos fórmulas de suero con osmolaridad reducida, con base a glucosa y arroz	Niños con diarrea persistente de duración de siete días	Volumen y frecuencia de deposiciones, volumen administrado de suero y resolución de diarrea en días	El volumen de deposiciones en el grupo de SRO con baja osmolaridad disminuyó en un 40%. Requiriendo menos SRO. No hubo hiponatremia.
Santosham et al. <sup>11</sup>	Egipto	190	Comparar la seguridad y eficacia de las SRO que contienen 75 mmol/l de sodio y glucosa, contra las SRO de WHO	Niños entre uno y 24 meses con diarrea y signos de deshidratación	Número de deposiciones, ingesta de comida y SRO, duración de diarrea y ganancia de peso	Hay una disminución del riesgo relativo en vómito en el grupo de SRO de baja osmolaridad. Existe una disminución en las deposiciones en el grupo de SRO-WHO
V arlentia-Branth et al. <sup>12</sup>	Guinea, África	738	Comparar la eficacia de SRO de baja osmolaridad (224mmol/l) contra SRO de WHO (311 mmol/l)	Niños entre 0 y 30 meses	Duración de diarrea	La duración de la diarrea y número de deposiciones fue diferente en las primeras 48 horas. Los niños entre 12 y 30 meses tuvieron episodios más cortos de las variables medidas. No hubo diferencia en los lactantes, y no hubo una diferencia significativa en los dos grupos con respecto a la ganancia de peso.
Mallet E. et al. <sup>13</sup>	Francia	49	Comparar dos soluciones de SRO con diferentes contenidos de glucosa y de osmolaridad total [168mmol/l vs. 90mmol/l]- [326mosm/kg vs. 240mosm/kg]	Niños entre 12 y 30 meses	Ganancia de peso, número de deposiciones	Entre la admisión y el cuarto día la cantidad y número de evacuaciones disminuyeron.
Hans S. et al. <sup>14</sup>		2397	Comparar SRO con osmolaridad reducida contra las SRO de WHO	Meta análisis	Número de pacientes que no necesitaron infusión intravenosa; número de deposiciones, vómito e hiponatremia.	En nueve estudios, las SRO de baja osmolaridad se asociaron con una disminución en la necesidad de requerir infusión intravenosa. (Odds Ratio 6.1). En tres estudios se reportó que el grupo de SRO de baja osmolaridad, las deposiciones y el vómito fueron menos frecuentes.
Bahl R. et al. <sup>15</sup>	New Delhi, Brasil, México, Perú		Evaluar la eficacia de WHO-SRO y SRO de baja osmolaridad	Niños con diarrea aguda.	Volumen y número de deposiciones	Ambas fueron efectivas clínicamente en la rehidratación. Las deposiciones en el grupo de SRO-WHO fueron en un 39% mas que en el de SRO con baja osmolaridad. Al igual que la duración de la diarrea siendo de 22% en SRO-WHO que en el otro grupo. El riesgo de necesitar infusión IV fue mayor en SRO-WHO
Rauntanen et al. <sup>17</sup>	Finlandia		Comparar dos soluciones de SRO con diferentes contenidos de osmolaridad total [224mmol/l (hipotónica) vs. 304mmol/l (isotónica)] y Sodio 60 mmol/l vs. 60 mmol/l]	Niños con diarrea aguda		La cantidad de deposiciones fue menor en el grupo con la solución hipotónica 69ml/kg vs. 97 ml/kg
Islam A. et al. <sup>18</sup>	Pakistán	52	Comparar WHO-SRO con SRO con base en arroz (R-SRO) para evaluar eficacia y digestibilidad	Niños varones menores de 6 meses con diarrea aguda severa	Volumen y número de deposiciones	70% de R-SRO y 72% de WHO-SRO fueron tratados satisfactoriamente. El volumen y número de deposiciones fueron menores en el grupo R-SRO entre las 24 y 48 horas, en los cuales se administró menos SRO durante 0 y 24 horas
Santosham et al. <sup>19</sup>	Egipto	200	Comparar el uso de R-SRO y la ingesta inmediata de comida después de la rehidratación	Niños entre tres y 18 meses hospitalizados con diarrea aguda	Numero y volumen de deposiciones	EL grupo de R-SRO tuvo menos deposiciones (35%), no hay diferencia al ingerir arroz o formula basada en arroz después de la rehidratación.
Fallah et al. <sup>20</sup>	Egipto	460	Comparar R-SRO y G-SRO para evaluar efectividad	Niños varones entre tres y 18m hospitalizados con diarrea aguda o signos de deshidratación	Volumen y número de deposiciones	G-SRO tuvo menos deposiciones que R-SRO después de iniciada la alimentación con arroz y vegetales
Razafindra koto et al. <sup>21</sup>	Madagascar	150	Comparar la eficacia de SRO con un contenido de glucosa (20g/l) [G-SRO] contra SRO con harina de arroz [R-SRO].	Niños malnutridos entre seis y ocho años	Peso en gramos de pacientes, duración de diarrea	Porcentaje de mortalidad en los grupos de 16%. Ganancia de peso similar. Duración de diarrea con G-SRO 89 horas y en R-SRO 68 horas
Molina S et al. <sup>22</sup>	Ciudad de Guatemala	146	Evidenciar los efectos de SRO con glucosa (G-SRO), SRO con dextrina de arroz (RD-SRO), y SRO con harina de arroz (RF-SRO).	Niños entre 3 y 36 meses	Estado clínico cada 2 hasta 48 horas. Consumo de SRO, recuperación del estado de deshidratación y número de deposiciones	No hubo diferencia en la cantidad de SRO administradas. el grupo de harina de arroz tuvo menos deposiciones (16[+/-14g/kg] que G-SRO (22[+/-20g/kg], o el grupo de dextrina (21[+/-19g/kg]). El tiempo de recuperación fue similar
Gúraldes et al. <sup>23</sup>	Santiago de Chile	48	Comparar la eficacia de las SRO contra dos fórmulas de suero en base a glucosa y arroz	Niños entre 3 y 24 meses	Volumen y número de deposiciones	Fueron encontrados en 94% de los pacientes. Enteropatógenos, los rotavirus tenía una prevalencia de 85% de los casos. Los volúmenes de deposiciones ml/kg fueron: 213 (153-353) en el grupo R-SRO versus 146 (108-232) en G-SRO. La duración de la diarrea en el hospital fue: 72 +/- 10h en el grupo de estudio versus 77 +/- 12 horas en el grupo control

Wall et al, <sup>24</sup>	Herston, Australia	100	Comparar la eficacia de R-SRO contra G-SRO	Niños menores de cinco años con diarrea severa y moderada	Volumen y número de deposiciones, duración de diarrea, tiempo de recuperación para administrar otro fluido	Los resultados se tendieron a favor de R-SRO. El volumen de deposiciones fue menor (160 vs. 213 mL; P < 0.02), duración de diarrea menor (17.3 vs. 24.3 h; P = 0.03) y el tiempo de recuperación antes de administrar otro fluido fue menor (12.7 vs. 18.1 h; P < 0.001)
Saniel et al, <sup>25</sup>	Alabang, Muntinlupa, Metro Manila, Filipinas.	437	Observar la aceptabilidad de R-SRO y G-SRO comparada con WHO-SRO	Niños menores de cinco años	Cantidad de SRO consumidas en casa por niños con diarrea entre las 24 y 48 del estudio	Resultados similares. El consumo de SRO no fue afectado por la edad, estado nutricional, comida antes del episodio, o duración de la diarrea, educación maternal, y previo uso de las SRO. Las reacciones de las diferentes soluciones fueron favorables pero no difirieron entre los grupos
Cohen et al, <sup>26</sup>	Cincinnati, Ohio, USA	60	Comparar la eficacia de R-SRO contra G-SRO	Niños menores de dos años con diarrea	El estado de hidratación fue clasificado clínicamente. Cuantificación de orina y heces. Cuantificación de absorción de sodio y potasio.	Todos los pacientes fueron hidratados sin necesidad de líquidos intravenosos. No hubo diferencias entre los grupos en tiempo de rehidratación, porcentaje ganado de peso, consumo de SRO o volumen de deposiciones. La absorción de sodio fue mayor en R-SRO
Dutta et al, <sup>28</sup>	Calcuta, India	80	Evaluar la eficacia de la suplementación oral de Zinc como una terapia coadyuvante a las SRO	Niños menores de diez años con diarrea	Volumen y número de deposiciones	La mayoría de los niños se recuperaron dentro de los 5 días de hospitalización (p = 0.04). El grupo con suplemento de Zinc tuvo una duración de la diarrea mas corta (70.4 +/- 10.0 vs. 103.4 +/- 17.1 h; p = 0.0001), menos deposiciones líquidas (1.5 +/- 0.7 vs. 2.4 +/- 0.7 kg; p=0.0001), consumieron menos SRO (2.5 +/- 1.0 vs. 3.6 +/- 0.8 litro; p = 0.0001)
Sarker et al, <sup>29</sup>	Bangladesh, Dhaka.	55	Evaluar la eficacia de soluciones hiposmolares y SRO-WHO en diarrea persistente (SRO-WHO 311 mosmol/l), SRO hiposmolar que contenía L-alanina y glucosa (osmolalidad 255 mosmol/l) y i.v. soluciones polielectrolíticas (osmolalidad 293 mosmol/l)		Volumen y número de deposiciones por los siguientes cuatro días.	Se observó una aceptabilidad excelente por los niños (101-160 ml/kg/día). No hubo diferencias en la administración de las SRO, comida y la frecuencia en las deposiciones. El volumen de las deposiciones fue menor en los niños con SRO-alanina y glucosa por 0-24 h (p = 0.04), 0-48 h (p = 0.01), 0-72 h (p = 0.04) y 0-96 h (p = 0.03).
Sarawal et al, <sup>30</sup>	Nueva Delhi, India	129	Determinar si la adición de 90 mmol/L de alanina con una reducción en la glucosa a 90 mmol/L (alanina ORS) mejora la eficacia de las SRO-WHO	Niños varones entre tres y 48 meses	Cantidad administrada de SRO. Volumen y frecuencia de deposiciones	Se encontró en ambas soluciones fue rotavirus (42 y 48%, para alanina-SRO y SRO-WHO) y Escherichia coli (15 y 12%, respectivamente). El tiempo de administración (56.5 y 65.0 h), la cantidad de SRO (260 y 323 ml/kg), y el volumen de deposiciones (188.4 y 216.3 g/kg) fueron menores en el grupo de alanina pero la diferencia no fue estadísticamente significativa
Sack et al, <sup>31</sup>	Panamá y EEUU	74	Evaluar seguridad y eficacia de tres SRO con diferencias en los sustratos de proteínas y carbohidratos. (LAD-ORS) contenía lactoalbúmina hidrolizada (LAD) con maltodextrina y sucrosa, la segunda (MS-ORS) sin LAD y la tercera era SRO-WHO	Niños con diagnóstico de diarrea aguda	Volumen y frecuencia de deposiciones.	Las tres soluciones fueron igualmente eficaces y seguras, 34% de los niños estaban infectados con rotavirus. No hubo evidencia de alguna ventaja con el uso de lactalbumina o maltodextrina.
Ribeiro et al, <sup>32</sup>	Brasil	120	Comparar la eficacia de adicionar 90 mmol/L de L-glutamina a SRO-WHO con SRO-WHO	Niños hombres entre un mes y un año	Cantidad de agua y comida ingerida, volumen de orina, deposiciones y vómito en las seis horas iniciales	No hubo una diferencia significativa entre las soluciones para lograr una hidratación óptima.
Rautanen et al, <sup>33</sup>	Espoo, Finlandia.	107	Comparar dos formulas de SRO hipotónicas, cada una con una osmolalidad de 224 mmol/l, con o sin citrato	Niños admitidos en el hospital con diagnóstico de diarrea aguda	Volumen, frecuencia de deposiciones y duración de la diarrea.	Las dos soluciones fueron igualmente efectivas en la corrección de la deshidratación y no hubo diferencia en la duración de la diarrea. Se consumió menos SRO con citrato.
Teferedegnt et al, <sup>34</sup>	Etiopia	463	Evaluar la eficacia de tres terapias de rehidratación oral 1) solución de glucosa y sal, dos) solución preelaborada de sal con una adición de cereal, y tres) solución casera de sal con una adición de cereal.	Niños entre 0 y cinco años	Ganancia de peso, recuperación clínica.	La solución (3) fue superior en términos de ganancia de peso (P < 0.01) a las 24, 48 y 96 horas. No hubo diferencia en ganancia de peso para niños > de 12m.

Olusanya et al. <sup>35</sup>	Sagamu	333	Comparar las SRO-WHO con una Solución salina maniónica (MSS) y una solución salina con base de papa.	Niños entre seis y 60 meses	Medición de electrolitos sanguíneos Signos clínicos de hidratación	No hubo diferencia significativa en los niveles de electrolitos de los riñones con los 3 tipos de soluciones. Fueron rehidratados satisfactoriamente con las tres
Meyers et al. <sup>36</sup>	Boston	232	Determinar la satisfacción de los padres con SRO caseras (Na 60 +/- 10 mEq/L) vs. las preelaboradas (Na 54 +/- 13mEq/L); si fueron más efectivas en mantener la hidratación las caseras vs. las basadas en glucosa comerciales; y si fueron las caseras más efectivas en reducir la severidad y duración de la enfermedad.	Niños entre cuatro y 36 meses reportados de los centros de salud y emergencia con diarrea aguda.	Muestras sanguíneas capilares para niveles de sodio Muestras de deposiciones para análisis de patógenos y volumen en ingesta diaria de líquidos. Frecuencia de deposiciones y peso.	No hubo diferencia en la incidencia de vomito, deposiciones y duración de diarrea, o ganancia de peso. tres niños (4.5%) en el grupo de SRO caseras, 4 (6%) en el grupo de pre-elaboradas y 1 niño (1.4%) en el grupo Pedialyte fallaron en la terapia oral. 11% de los niños tenían concentraciones de sodio anormales al inicio, que retornaron a la normalidad con la terapia. En el grupo de SRO caseras se tendió a tomar menos SRO. Los niños se negaron a tomar las SRO caseras y pre-elaboradas con mayor frecuencia (43% y 32% respectivamente) que el grupo Pedialyte (9%).
Pelleboer et al. <sup>37</sup>	Jos, Nigueria	64	Comparar las SRO-WHO con una solución basada en cereales que contiene 60 g/l de harina de sorgo	Niños entre 2.5 meses y cinco años	Volumen, frecuencia de deposiciones, duración de la diarrea y ganancia de peso.	No hubo diferencias significativas en cuanto a volumen de SRO, frecuencia de deposiciones, y duración de la diarrea. La ganancia de peso fue para SRO-WHO 155g vs. 295 g de el grupo de SRO con sorgo. 6% de los niños en el grupo de SRO-sorgo murieron comparada con 17% en el grupo de SRO-WHO.
Akbar et al. <sup>38</sup>	Bangladesh	69	Comparar la eficacia de SRO que contiene maltodextrina con SRO-WHO.	Niños entre cuatro y 36 meses con deshidratación moderada o severa	Volumen de deposiciones, duración de la diarrea y volumen administrado de SRO.	No hubo diferencia significativa entre las soluciones del volumen de deposiciones (media 88, rango 34-320 g/kg vs. 75, 25-410g/kg de SRO-WHO), volumen ingerido (media 125ml/kg vs. 154 ml/kg de SRO-WHO), y duración de la recuperación dos días. El hematocrito y valores de electrolitos fueron similares en ambos grupos.
Ansaldo et al. <sup>39</sup>	Italia	15	Evaluar la eficacia de 2 soluciones que contiene, una sucrosa y maltodextrina (solución A) y la otra que tiene glucosa (solución B)	Niños entre uno y 18 meses con diarrea aguda	Volumen, frecuencia de deposiciones, niveles de glucosa y bicarbonato sanguíneos	Hubo una recuperación satisfactoria con las soluciones, con una menor frecuencia y volumen de deposiciones en el grupo A con altos niveles sanguíneos de glucosa y bicarbonato.

SRO	Sales de Rehidratación Oral
SRO-WHO	Sales de Rehidratación Oral de la Organización Mundial de la Salud
R-SRO	Sales de Rehidratación Oral con base de arroz
G-SRO	Sales de Rehidratación Oral con base a Glucosa
LAD	Lactoalbúmina hidrolizada
MSS	Solución Salina Maniónica

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Simón A.** Virología de los retrovirus y epidemiología de las diarreas por retrovirus. Bol of Sanit Panam 1985; 98(4):295-307.
2. **Velázquez JL.** Progresos en la rehidratación por vía oral en la diarrea aguda. Bol Med Hosp Infant Mex 1982;39(8):521-3.
3. **González A, Valdés H, García L.** Hidratación oral versus hidratación endovenosa en pacientes con diarreas agudas. Bol Med Hosp Infant Mex 1988;45(3):165-72.
4. Pan American Health Organization. Oral rehydration therapy: an annotated bibliography. A project of the PAHO. Program for the control of diarrheal diseases. 2 ed. Cientific 1989. (Serie Cientific Publication).
5. **Hirschholm N, Kinzie JL, Sachar DB, Northrup RS, Taylor JO. et al.** Decrease in net stool output in cholera during intestinal perfusion with glucose containing solutions. New Engl. J. Med. 279: 176-181 (1968)
6. **Sackett D.** Evidence-based Medicine: what it is and what it isn't" BMJ 1996;312:71-2.
7. **Sackett D, Richardson R, Haynes.** Evidence-Based Medicine, How to practice and Teach Evidence Based Medicine", Churchill, Livingstone 1997.
8. **Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ.** por el Evidence-Based Medicine Working Group. La Medicina Basada en la Evidencia. guías del usuario de la literatura médica. JAMA. 1997 (ed. esp)
9. **CHOICE Study group.** Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial to evaluate the Efficacy and Safety of a Reduced Osmolarity Oral Rehydration Salts Solution in Children With Acute Watery Diarrhea. Pediatrics 2001;107(4):613-618.
10. **Sarker SA, Mahalanabis D, Alam NH, Sharmin S, Khan AM, Fuchs GJ.** Reduced osmolarity oral rehydration solution for persistent diarrhea in infants: a randomized controlled clinical trial. J Pediatr. 2001;138(4):532-8.
11. **Santosham M, Fayad I, Abu ZM, Hussein A, Amponsah A, Duggan C, Hashem M, Sady N, Fontaine O.** A double-blind clinical trial comparing World Health Organization oral rehydration solution with a reduced osmolarity solution containing equal amounts of sodium and glucose. J Pediatr. 1996;128(1):45-51.
12. **Valentiner BP, Steinsland H, Gjessing HK, Santos G, Bhan MK, Dias F, Aaby P, Sommerfelt H, Molbak K.** Community-based randomized controlled trial of reduced osmolarity Oral Rehydration Solution in acute childhood diarrhea. Pediatr Infect Dis J. 1999;18(9):789-95.
13. **Mallet E, Guillot M, Le LB, Morin C, Pollet F, De Meynard C.** Comparison of two Oral Rehydration Solutions in eutrophic infants with moderate acute diarrhea: results of an interim analysis. Clin Ther. 1990;12 Suppl A:104-11; discussion 111-2.
14. **Hahn S, Kim Y, Garner P.** Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhea in children: systematic review. BMJ. 2001;14;323(7304):81-5.
15. **Bahl R, Bhandari N, Bhan MK.** Reduced-osmolarity Oral Rehydration Salts solution multicentre trial: implications for

- national policy. *Indian J Pediatr.* 1996;63(4):473-6.
17. Multicentre evaluation of reduced-osmolarity oral rehydration salts solution. International Study Group on Reduced-osmolarity ORS solutions. *Lancet.* 1995;345(8945):282-5.
  18. **Rautanen T, Kurki S, Vesikari T.** Randomized double blind study of hypotonic oral rehydration solution in diarrhoea. *Arch Dis Child.* 1997;76(3):272-4.
  19. **Islam A, Molla AM, Ahmed MA, Yameen A, Thara R, Molla A, Issani Z, Hendricks K, Snyder JD.** Is rice based oral rehydration therapy effective in young infants? *Arch Dis Child.* 1994;71(1):19-23.
  20. **Santosham M, Fayad IM, Hashem M, Goepf JG, Refat M, Sack RB.** A comparison of rice-based Oral Rehydration Solution and "early feeding" for the treatment of acute diarrhea in infants. *J Pediatr.* 1990;116(6):868-75.
  21. **Fayad IM, Hashem M, Duggan C, Refat M, Bakir M, Fontaine O, Santosham M.** Comparative efficacy of rice-based and glucose-based Oral Rehydration Salts plus early reintroduction of food. *Lancet.* 1993; 25-342 (8874):772-5.
  22. **Razafindrakoto O, Ravelomanana N, Randriamiharisoa F, Rasoarivao V, Ramialimanana V, Rakotoarimanana DR, Razanamparany M.** Oral rice-based Rehydration Solution (SRO), alternative of SRO of WHO in acute diarrhea in malnourished patients]. *Arch Fr Pediatr.* 1993;50(2):101-5. French.
  23. **Molina S, Vettorazzi C, Peerson JM, Solomons NW, Brown KH.** Clinical trial of glucose-Oral Rehydration Solution (ORS), rice dextrin-ORS, and rice flour-ORS for the management of children with acute diarrhea and mild or moderate dehydration. *Pediatrics.* 1995;95(2):191-7.
  24. **Guiraldes E, Trivino X, Hodgson MI, Quintana JC, Quintana C.** Treatment of acute infantile diarrhoea with a commercial rice-based Oral Rehydration Solution. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1995;13(4):207-11.
  25. **Wall CR, Swanson CE, Cleghorn GJ.** A controlled trial comparing the efficacy of rice-based and hypotonic glucose Oral Rehydration Solutions in infants and young children with gastroenteritis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997;12(1):24-8.
  26. **Saniel MC, Zimicki S, Carlos CC, Maria AC, Balis AC, Malacad CC.** Acceptability of rice-based and flavoured glucose-based Oral Rehydration Solutions: a randomized controlled trial. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1997;15(2):47-52.
  27. **Cohen MB, Mezoff AG, Laney DW Jr, Bezerra JA, Beane BM, Drazner D, Baker R, Moran JR.** Use of a single solution for oral rehydration and maintenance therapy of infants with diarrhea and mild to moderate dehydration. *Pediatrics.* 1995;95(5):639-45.
  28. **Hazel CA, Everardo VP, Nuris RV.** Efectividad de la Rehidratación Oral en niños pequeños con enfermedad diarreica aguda. *Revista Cubana de Medicina General Integral,* julio-septiembre, 1995.
  29. **Dutta P, Mitra U, Datta A, Niyogi SK, Dutta S, Manna B, Basak M, Mahapatra TS, Bhattacharya SK.** Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea. *J Trop Pediatr.* 2000;46(5):259-63.
  30. **Sarker SA, Majid N, Mahalanabis D.** Alanine- and glucose-based hypo-osmolar oral rehydration solution in infants with persistent diarrhoea: a controlled trial. *Acta Paediatr.* 1995;84(7):775-80.
  31. **Sazawal S, Bhatnagar S, Bhan MK, Saxena SK, Arora NK, Aggarwal SK, Kashyap DK.** Alanine-based Oral Rehydration Solution: assessment of efficacy in acute noncholera diarrhea among children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(4):461-8.
  32. **Sack RB, Castrellon J, Della Sera E, Goepf J, Burns B, Croll J, Tseng P, Reid R, Carrizo H, Santosham M.** Hydrolyzed lactalbumin-based Oral Rehydration Solution for acute diarrhoea in infants. *Acta Paediatr.* 1994;83(8):819-24.
  33. **Ribeiro JH, Ribeiro T, Mattos A, Palmeira C, Fernández D, Sant'Ana I, Rodrigues I, Bendicho MT, Fontaine O.** Treatment of acute diarrhea with Oral Rehydration Solutions containing glutamine. *J Am Coll Nutr.* 1994;13(3):251-5.
  34. **Rautanen T, Salo E, Verkasalo M, Vesikari T.** Randomized double blind trial of hypotonic Oral Rehydration Solutions with and without citrate. *Arch Dis Child.* 1994;70(1):44-6.
  35. **Teferedegne B, Larson CP, Carlson D.** A community-based randomized trial of home-made oral rehydration therapies. *Int J Epidemiol.* 1993;22(5):917-22.
  36. **Olusanya O, Olanrewaju DM, Oluwole FA.** Studies on the effectiveness, safety and acceptability of fluids from local foodstuffs in the prevention and management of dehydration caused by diarrhoea in children. *J Trop Pediatr.* 1994;40(6):360-4.
  37. **Meyers A, Sampson A, Saladino R, Dixit S, Adams W, Mondolfi A.** Safety and effectiveness of homemade and reconstituted packet cereal-based Oral Rehydration Solutions: a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 1997;100(5):E3.
  38. **Pelleboer RA, Felius A, Goje BS, Van Gelderen HH.** Sorghum-based Oral Rehydration Solution in the treatment of acute diarrhoea. *Trop Geogr Med.* 1990;42(1):63-8.
  39. **Akbar MS, Baker KM, Aziz MA, Khan WA, Salim AF.** A randomized, double-blind clinical trial of a maltodextrin containing oral rehydration solution in acute infantile diarrhoea. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1991;9(1):33-7.
  40. **Ansaldi N, Dell'Olio D, Poli E, Grandi G.** Importance of oral rehydration in acute infantile diarrhea. Comparison of 2 rehydration solutions. *Minerva Pediatr.* 1990;42(1-2):9-14. Italian.
  41. Pan American Health Organization. Oral rehydration therapy: an annotated bibliography. A project of the PAHO. Program for the control of diarrheal diseases. 2 ed. Cientific 1989. (Serie Cientific Publication).
  42. **Velázquez JL.** Progresos en la Rehidratación por vía Oral en la diarrea aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1982;39(8):521-3.
  43. **González A, Valdés H, García VL.** Hidratación oral versus hidratación endovenosa en pacientes con diarreas agudas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988;45(3):165-72.