

Viernes 17 de octubre de 2003
Mesa Redonda:
**“Otras patologías prevalentes
en la consulta pediátrica de AP”**

Moderador:

Ramón Ugarte Libano

Pediatra, CS Aranbizkarra I, Vitoria-Gasteiz

■ **Trastorno por déficit de atención
e hiperactividad (TDAH).**

Xabier Txakartegi

Pediatra, CS de Gernika, Bizkaia

■ **Novedades en Gastroenterología
infantil. Tratamiento de la diarrea
aguda. Infección por *H. pylori*.**

Víctor Ormaechea

Pediatra, CS de Villabona, Gipuzkoa

■ **Novedades en Dermatología
últimos avances en el tratamiento
médico de la dermatitis atópica.**

Juan Antonio Ratón Nieto

Dermatología, Hospital de Cruces, Barakaldo,
Bizkaia

Textos disponibles en

www.aepap.org**¿Cómo citar este artículo?**

Ormaechea V, Zubillaga P. Novedades en Gastroenterología; tratamiento de la diarrea aguda. En: AEPap ed. Curso de actualización Pediatría 2003. Madrid: Exlibris Ediciones, 2003; p. 109-115.

Novedades en Gastroenterología; tratamiento de la diarrea aguda

Víctor Ormaechea

Pediatra. Centro de Salud de Villabona, Guipúzcoa.

vormaetxea@apgo.osakidetza.net

Pablo Zubillaga

Pediatra. San Sebastián, Guipúzcoa.

RESUMEN

La diarrea aguda que ocasiona anualmente de 3 a 5 millones de muertes en los países pobres, tiene una mortalidad prácticamente nula en nuestro medio, donde ocasiona, sobre todo en niños menores de 5 años, un gran volumen de consultas que generan costes en los recursos sanitarios y pérdida de productividad laboral en los padres.

La deshidratación es la complicación más importante de la diarrea aguda. Un mejor conocimiento de sus mecanismos de producción ha hecho posible el desarrollo de soluciones rehidratantes, que administradas por vía oral han constituido uno de los más valiosos avances terapéuticos del siglo XX.

El tratamiento se basa en la rehidratación oral hecha mediante soluciones de rehidratación de baja osmolaridad y en la realimentación precoz. La utilización de productos dietéticos especiales está indicada solamente en casos concretos y el empleo de medicamentos y agentes pre y probióticos está siendo actualmente objeto de estudio.

INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda (DA) puede definirse como la situación en la que de una forma brusca aumenta el contenido de agua en las heces, normalmente de unos 10 ml/kg/día. Esto se acompaña por lo general de un aumento del número y de la frecuencia de las deposiciones y de una pérdida de peso. Desde el punto de vista clínico parece más apropiado definirla como la evacuación de heces “sueltas” o líquidas en número de 3 o más al día, siendo más importante la consistencia que el

número¹. De forma convencional se dice que para que a una diarrea se le pueda llamar aguda debe de durar menos de quince días, aunque en la práctica el promedio suele ser de unos 5 días.

Es un problema cuya importancia reside en su frecuencia, ya que genera un promedio del 10% de las consultas en los Servicios de Urgencia Hospitalarios, porcentaje que será superior si se contabilizan las consultas a nivel de Atención Primaria, pero sus complicaciones son raras y su mortalidad prácticamente nula, en nuestro entorno. El tratamiento actual de las DA es muy diferente al que se consideraba idóneo no hace muchos años. El propósito de este artículo es presentar una pauta terapéutica actualizada y enfocada especial, pero no exclusivamente, al ámbito de la Pediatría a nivel primario.

REHIDRATACIÓN ORAL: BASES FISIOPATOLÓGICAS

El conocimiento de los mecanismos fisiológicos del transporte intestinal de líquidos, electrolitos y nutrientes y ha proporcionado las bases para la comprensión de los mecanismos de la DA y ha conducido al desarrollo de las soluciones de rehidratación oral (SRO)² "el más importante avance de la ciencia médica del siglo XX"³.

En circunstancias normales la mayor parte del agua ingerida es absorbida por el organismo en el intestino delgado y lo hace impulsada por gradientes osmóticos que dependen primariamente del transporte de tres solutos: Na, Cl y glucosa. Cuando el Na y la glucosa alcanzan las vellosidades intestinales son transportados a través de la membrana apical de la célula epitelial por el co-transportador de glucosa Na-dependiente. El Na es transportado desde la célula a través de la membrana baso-lateral hasta el espacio intercelular por la enzima Na-K-ATPasa, que utilizando energía, disminuye la concentración intracelular de Na, produciendo una carga intracelular negativa. El gradiente electroquímico resultante facilita su absorción por las células epiteliales intestinales maduras al impulsar el anteriormente citado co-transportador de glucosa Na-dependiente. El anión,

el Cl, es absorbido para mantener la neutralidad eléctrica, y el agua se absorbe pasivamente en respuesta a la absorción de los tres solutos.

En las DA de origen viral, los virus invaden la célula madura del epitelio intestinal, se multiplican y causan la lisis celular, invadiendo nuevas células, descendiendo por el intestino delgado, logrando la total afectación intestinal en 24 horas. La diarrea está relacionada con la inmadurez de las células que repueblan las vellosidades. Estas células presentan un descenso en la actividad de disacaridasa, de la absorción de glucosa, de la absorción de glucosa estimulada por Na así como la disminución de la actividad de la Na-K ATPasa basolateral. El aplanamiento de las criptas hace que disminuya la superficie de absorción luminal; como consecuencia se produce una malabsorción de nutrientes y una diarrea osmótica con una concentración normal de electrolitos a nivel de las deposiciones. Este proceso ha sido demostrado para la DA por rotavirus (RV) y es probable que sea similar en el caso de los Astrovirus, Adenovirus y Calicivirus. Recientemente se ha descrito una proteína no-estructural del RV (NSP4) que actuaría como una enterotoxina si bien parece que su contribución al cuadro diarreico sería escasa. La diarrea secretora está causada básicamente por bacterias, siendo las más demostrativas el *Vibrio cholerae* y el *E. coli* enterotoxigénico. Tras la colonización entérica los patógenos se adhieren e invaden el epitelio celular produciendo citotoxinas y enterotoxinas que estimulan la producción de AMPc y GMPc que disparan la secreción de cloruro e impiden la absorción de ClNa. El resultado son pérdidas masivas de heces llegando a totalizar 10-15 litros por día en adultos con altas concentraciones de solutos en heces de entre 90-120 mmol/L de Na y Cl.

Lo habitual es que los dos mecanismos, osmótico y secretor, se den de forma simultánea en proporción variable, y lo importante desde el punto de vista conceptual es que no produciéndose lesiones morfológicas del epitelio, el transportador de glucosa Na-dependiente y la enzima Na-K-ATPasa funcionan normalmente, lo que quiere decir que, en pleno episodio diarreico, siempre que demos agua, Na y glucosa en una proporción determinada, el agua se absorberá a través del intestino enfer-

mo y de esta manera podemos compensar las pérdidas anormales.

TRATAMIENTO

El objetivo último del tratamiento es el mantenimiento de un estado de hidratación y nutricional adecuados que garanticen un restablecimiento total y rápido. A la hora de prescribirlo hay que tener en cuenta que aunque la mayoría de las DA son de origen infeccioso, excepcionalmente pueden ser debidas a intolerancia a las proteínas de leche de vaca⁴, medicaciones (antibióticos), intoxicaciones por metales pesados (Cu, Sn) o carencias vitamínicas (niacina).

Son indicativos de necesidad de hospitalización: la deshidratación severa, los casos con afectación neurológica grave, cuando hay *shock* o estado tóxico, los vómitos son incoercibles o se sospecha un proceso quirúrgico. Indicaciones que podríamos llamar relativas son las diarreas en recién nacidos, niños de menos de 6 meses con DA muco-sanguinolenta y fiebre, la presencia de gran cantidad de sangre en las deposiciones, en los casos de niños inmunodeficientes o desnutridos y cuando las condiciones socio-familiares lo aconsejen⁵. Siendo en nuestro medio la DA procesos autolimitados, su tratamiento actual se basa en mantener en hidratación adecuada y un estado nutricional óptimo. Junto a esto, conviene mencionar algunos tratamientos coadyuvantes cuya utilidad no está claramente establecida.

Hidratación adecuada

El primer objetivo terapéutico en la DA es el reemplazar las pérdidas fecales y restaurar el equilibrio hidroelectrolítico y esto se lleva a cabo mediante una SRO. Su misión es la de cubrir tres requerimientos básicos: a) conseguir una rehidratación correcta si fuera necesario, b) cubrir las pérdidas producidas durante el proceso de rehidratación y c) prevenir las pérdidas que se puedan producir tras conseguir la rehidratación.

La composición de las SRO ha variado a lo largo del tiempo. Actualmente se utilizan las denominadas hipo-

tónicas que tienen Na en una concentración de 50-60 mMol/L. Han sustituido la que se utilizó inicialmente, conocida como solución OMS/UNICEF con 90, mMol/L de Na y una mayor osmolaridad, debido a que con su empleo en los países desarrollados se dieron algunos casos de hipernatremia^{6,7}.

La adición de glucosa además de garantizar la absorción del Na y del agua, supone un aporte de energía. Su concentración ha variado mucho con el tiempo. En la solución inicial de la OMS era de 111 mmol/l y ha habido preparados en los que se daban 200 a 300 mmol/l. Datos procedentes de la investigación clínica animal, han puesto de manifiesto que soluciones hipotónicas con niveles de glucosa de 70-110 mmol/l no alteran la absorción de glucosa y de Na y aumentan la de agua.

La corrección de la acidosis es el motivo por el que algunas SRO tienen bicarbonato. Su necesidad es discutible, pero se sigue usando porque se supone que la acidosis tarda menos en corregirse con su empleo. Su sustitución por citrato se basa en el hecho de que al ir junto a la glucosa, puede acortar la vida del producto.

Se han propuesto una serie de modificaciones en la composición de las SRO para, conservando su papel favorecedor de la absorción de agua a través de la pared intestinal obtener una serie de ventajas adicionales. El empleo de polímeros de glucosa o de arroz, proporcionarían más calorías sin aumentar la osmolaridad⁸. El almidón de maíz o determinados mucílagos liberarían ácidos grasos de cadena corta que a su vez incrementarían el ahorro de agua en el colon. Aminoácidos y péptidos aumentarían la absorción de Na y por consiguiente de agua. Micronutrientes como el Zn evitarían su deplección. Finalmente, con un enfoque distinto, la administración de probióticos o prebióticos acortaría la duración del proceso.

En lo referente a la técnica propiamente dicha, hay normas generales que conviene respetar, como la de: dar la solución en pequeña cantidad inicialmente cuando hay vómitos, darla muy fría cuando la bebida es rechazada por su gusto salado, satisfacer la sed del niño

si no vomita e intercalar agua corriente de vez en cuando. Esto último, obligado con la SRO de la OMS no parece tan necesario con las de niveles más bajos de Na.

La SRO se debe administrar *ad libitum* en cuanto el niño tenga la capacidad de regular sus necesidades de líquidos y se continuará hasta la remisión de los síntomas agudos. Si se quieren indicaciones más precisas y como normal general, en las deshidrataciones leves se darán 50 ml/Kg en 4 horas y en las moderadas 100 ml por Kg de peso en las primeras 6 horas. En los casos en los que se sospecha o se demuestra que hay una hipernatremia, ese tiempo será más prolongado, entre 8 y 24 horas. En cuanto al mantenimiento en los casos de diarrea leve, pueden cubrirse con 100 ml/kg/día y en los casos de diarrea intensa con unos 150 ml/kg/día.

Los vómitos no son en principio una contraindicación para el empleo de las SRO. En esos casos es aconsejable la administración mediante una jeringa de aproximadamente 5 ml cada pocos minutos hasta conseguir el volumen necesario. Si los vómitos persisten habrá que valorar la rehidratación por vía parenteral, ya que el uso

de antieméticos se desaconseja por su potencial toxicidad⁹. En los casos en los que la SRO es rechazada por su sabor se ofrecerá el producto frío dado que en muchas ocasiones se tolera mejor de esta forma¹⁰. En los países desarrollados disponemos de SRO con aditivos para mejorar su sabor, pero su uso debe realizarse con cautela ante la posible sobredosificación del producto.

En la Tabla I se exponen las SRO comercializadas en nuestro país. Las bebidas como la cola, los zumos de frutas, el té y las soluciones para rehidratación usadas por atletas no se recomiendan por su alta osmolaridad (debida a una excesiva concentración de carbohidratos) y su baja concentración de sodio.

Por último, es preciso recordar que la generalización de su empleo y su aparente inocuidad, puede dar lugar a situaciones graves si se indican de forma inadecuada o se administran de forma incorrecta.

Estado nutricional óptimo

La alimentación oral se continuará en cuanto la fase de rehidratación inicial se haya completado. Habitual-

Tabla I. Soluciones de rehidratación oral más empleadas en nuestro medio

Mmol/l	Oralsuero®	Sueroral hiposódico®	Isotonar®	Ges 45®	Bebesales®	Citorsal®	Miltina electrolit®
Sodio	60	50	60	49	40	50	60
Cloro	38	41	50	25	36	30	50
Potasio	20	20	25	25	20	20	20
Bicarbonato		30		23	24		
Citrato	14		28	9	14	10	10
Glucosa	80	111	27	109	157	278	89
Sacarosa		58		58	2,7		
Dextrina			53				2
Lactato					5	2	
Hidrógeno						20	
Sulfato					2	2	
Magnesio					2	2	
Fosfato						4	
Calcio					5	2	
Osmolaridad	212	310	261	298		420	230
Dilución	brik 1000 ml	1x1000 ml	1x250 ml	1x200 ml	2x1000 ml	1x500 ml	brik 500 ml

mente es suficiente una primera valoración a las 3-4 horas de haber iniciado el proceso de rehidratación¹¹. Esta realimentación precoz se asocia a una mejor recuperación ponderal y ayuda a prevenir la diarrea prolongada post-enteritis (DPP)¹². Los pacientes que reciban lactancia materna continuarán con la misma sin interrupción, ya que de esta forma se previenen las complicaciones¹³. El fraccionamiento de las tomas, 12 al día en lugar de 6, ayuda a que la alimentación sea mejor tolerada¹⁴.

La adecuada rehidratación y una realimentación precoz hacen innecesario el empleo de fórmulas sin lactosa u otras alternativas similares¹⁵. Ocasionalmente, especialmente en pacientes malnutridos, puede darse una recaída del proceso tras la reintroducción de la fórmula habitual. Es en estos casos donde es preciso descartar una diarrea prolongada debida al déficit transitorio de lactasa intestinal. Unas deposiciones ácidas y la presencia de cuerpos reductores determinados mediante Clinitest® confirmarán el diagnóstico, en cuyo caso está justificado el uso de una fórmula sin lactosa durante un breve período de tiempo¹⁶.

Tratamientos coadyuvantes

Substancias que actúan sobre la flora intestinal

- Antibióticos. No está probado que los antibióticos sean efectivos para reducir la duración de la DA¹⁷. Pueden incrementar el riesgo de convertir en portador sano a los pacientes con DA causada por una salmonella distinta a la *S. typhi*¹⁸. Únicamente están indicados en presencia de DA causada por *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Entamoeba histolytica*, *Vibrio cholerae*, *Giardia lamblia* y ECEH¹⁹. En todo caso, su indicación deberá ser valorada de forma individual en los casos en que la clínica derivada de la sintomatología o de los factores de riesgo lo aconsejen, como en el caso de sepsis, shock, afectación neurológica, afectación en el período neonatal, malnutrición e inmunodeficiencia incluida la infección por VIH, así como en situaciones de riesgo socio-sanitario⁵.

- Probióticos. Son microorganismos vivos añadidos a suplementos alimenticios que ejercen un efecto beneficioso en el balance microbiológico del huésped en el que se alojan²⁰. La administración de Lactobacillus GG se asocia con una reducción de la gravedad y la duración de la diarrea, así como con una disminución del riesgo de DPP²¹ junto a una importante disminución de la excreción viral fecal en el caso de la DA producida por Rotavirus. Los prebióticos incluyen una variedad de substratos alimenticios que son capaces de estimular el crecimiento y la proliferación del espectro bacteriano con propiedades probióticas. Algunos estudios muestran efectos beneficiosos de los fructo-oligosacáridos y de la inulina, si bien su evidencia se basa en resultados preliminares.

Substancias con propiedades absorbentes

- El kaolín y la pectina así como los compuestos que contienen son capaces de unirse a los microorganismos y sus toxinas. Parecen tener solo propiedades cosméticas al mejorar la consistencia de las deposiciones, pero pueden disminuir la absorción de nutrientes por lo que su utilización está desaconsejada⁹. Hay estudios clínicos que indican que la administración de diosmectite, un compuesto arcilloso, a dosis de 3 a 6 gramos por día en niños a partir de 12 meses de edad durante 5 días, reduce la duración y la intensidad de la DA, si bien no siempre es bien tolerado por los pacientes²².

Substancias que modifican la secreción intestinal

- El subsalicilato de bismuto pueden reducir la duración de la DA o prevenir la llamada diarrea del viajero, pero su utilización está desaconsejada. El racecadrótilo es un inhibidor de la encefalinas con efecto antisecretor que ha sido efectivo en la reducción de la duración y el volumen de las deposiciones comparado con el grupo de control que solo recibió SRO²³.

Substancias que modifican la motilidad intestinal

- La loperamida así como la atropina y agentes colinérgicos pertenecen a un grupo de medicamentos que tienen capacidad para disminuir la motilidad intestinal, pero este efecto antiperistáltico potencia la posible adhesión de patógenos o sus toxinas al epitelio intestinal lo que añadido al riesgo de íleo paralítico hacen que su empleo esté desaconsejado.

Micronutrientes

- La adición de suplementos de Zn pueden disminuir la duración de la DA y prevenir el riesgo DPP en experiencias obtenidas en países en vías de desarrollo como India y Bangladesh²⁴.

CONCLUSIONES

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) ha publicado los nueve puntos (Tabla II) en los que se basa el tratamiento actual de las DA²⁵.

Estas normas se basan en el empleo de la SRO, que reducen la morbi-mortalidad, aunque no la duración de los síntomas. A pesar de la sencillez y eficacia de estas normas se ha comprobado que el 12% de los pediatras de la Europa Occidental y el 20% de los de Europa del Centro y el Este no prescriben las SRO, que la gran mayoría retrasa en exceso la reintroducción de alimentos y que en la mitad de los casos se emplean antibióticos innecesarios y drogas de eficacia no probada²⁵. La aceptación de estas recomendaciones, tanto por parte de los pediatras como de la población general, es un objetivo prioritario. En todo caso es preciso tener en cuenta que, por una parte, de la alta incidencia de la DA deriva en un coste económico asociado a la duración del proceso; y, que por otra, los padres piden una intervención que reduzca la severidad de los síntomas; por lo que el tratamiento de la DA deberá establecerse de forma individual en base a la clínica y a factores epidemiológicos y sociológicos, intentándose por parte del pediatra un seguimiento lo más cercano posible a las normas científicas publicadas evitando la automedicación por parte los padres o cuidadores del niño.

Tabla II. Nueve pilares de un buen tratamiento de la gastroenteritis aguda

- Utilizar una SRO para la rehidratación.
- Solución hipotónica (Na 60 mmol/l, glucosa 74-111 mmol/l).
- Rehidratación oral rápida, de tres a cuatro horas.
- Realimentación rápida, con régimen normal (incluyendo sólidos) subsiguiente.
- No está justificado el empleo de fórmulas especiales.
- Tampoco lo está el de fórmulas diluidas.
- Mantenimiento de la alimentación a pecho durante el máximo tiempo posible.
- Suplementación con solución rehidratante por vía oral para pérdidas sostenidas.
- No usar medicaciones innecesarias.

(Szajewska H, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 522-7)

Bibliografía

1. Davidson and others: Infectious Diarrhoea in Children: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:S143-S150
2. Field M, Rao MC, Chand EB. Intestinal electrolyte transport and diarrhoeal disease. *N Engl J Med* 1989;321:800-806.
3. Water with sugar and salt. *Lancet* 1978;2:300-301.
4. Walker-Smith JA: Intractable diarrhoea in infancy: a continuing challenge for the paediatric gastroenterologist (review). *Acta Paediatr* 1994;83 (Suppl):6-9.
5. Guarino A and Albano F: Guidelines for the approach to out-patient children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2001; 90:1087-1095.
6. Rautanen T, El-Rhadhi S, Vesikari T: Clinical experience with a hipotonic oral rehydration solution in acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 1993;82:52-54.
7. Guarino A. Oral rehydration for infant diarrhoea: toward a modified solution for the children of the world. *Acta Paediatr* 2000; 89:764-767.
8. Lebenthal E, Khin-Maung U, Khin-Myat-Tun, Tin-Nu-Swe, Thein-Thein-Myint, Jirapinyo *et al*. High-calorie, rice derived, short chain, glucosa polymer-based oral rehydration solution in acute watery diarrhoea. *Acta Paediatr* 1995;84:165-172.
9. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. Provisional committee on quality improvement. Subcommittee on acute gastroenteritis. *Pediatrics* 1996;97:424-433.
10. Santucci KA, Anderson AC, Lewander WJ, Linakis JG. Frozen oral hydration as an alternative to conventional enteral fluids. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:142-146.
11. Walker-Smith JA, Shandu BK, Isolaure E, Van Caille-Bertrand M, Dias JA *et al*. Guidelines prepared by the EPSGHAN Working Group on acute diarrhoea. Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:619-620.
12. Shandu BK, Isolaure E, Walter-Smith JA, Banchini G, Van Caille-Bertrand M, Dias JA *et al*: A multicenter study on behalf of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition Working Group on acute diarrhoea. Early feeding in childhood gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:552.
13. Holding J, Emmett PM, Rogers IS: Gastroenteritis, diarrhoea and breast feeding (review). *Early Hum Dev* 1997;29:S83-S103.
14. Wan C, Phillips MR, Dibley MJ, Liu Z. Randomised trial of different rates of feeding in acute diarrhoea. *Arch Dis Child* 1999;81: 487-491.
15. Brown KH, Peerson JM, Fontaine. Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhoea: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 1994;93:17-27.
16. Penny M, Paredes P, Brown K: Clinical and nutritional consequences of lactose feeding during persistent post-enteritis diarrhea. *Pediatrics* 1989;84:835-844.
17. Sirinavin S, Garner P. Antibiotics for treating salmonella gut infections (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2000. Oxford: Update Software.
18. Dixon JMS. Effect of antibiotic treatment on duration of excretion of *S. Typhimurium* by children. *Br Med J* 1965;2:1324-35.
19. Davidson G, Barnes G, Bass D, Cohen M, Fasano A, Fontaine O, *et al*. In: RJ Sokol, editor: Report of the Working Groups 2000. World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Boston 2000;129-140.
20. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991;32:439-442.
21. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Gobio Casali L, Hoekstra H *et al*. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:54-60.
22. Guarino A, Bisceglia M, Castellucci G, Iacono G, Gobio Casali L, Bruzzese E *et al*. Smectite in the treatment of acute diarrhoea: a nationwide randomised controlled study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) in collaboration with primary care pediatricians. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:71-75.
23. Salazar-Lindo E, Santiesteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhoea in children. *N Engl J Med* 2000;343:463-467.
24. Roy S *et al*. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished children with acute diarrhoea. *Arch Dis Child* 1997;77:196-200.
25. Szajewska H, Hans Hoekstra J, Sandhu B and The Working Group on Acute Diarrhoea of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:522-527.

