

11262

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS

SOLUCIÓN ORAL CON L-GLUTAMINA PARA NIÑOS
DESHIDRATADOS POR DIARREA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

DRA. CLAUDIA GUTIÉRREZ CAMACHO

DIRECTORA DE TESIS: DRA. SOFÍA VILLA CONTRERAS

ASESOR DE TESIS: DR. FELIPE MOTA HERNÁNDEZ

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

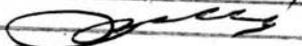
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Claudia Gutiérrez
Camacho

FECHA: 19-Enero-2004

FIRMA: 

INDICE	PÁGINA
1.- Antecedentes	3
2.- Marco de referencia	4
3.- Justificación	9
4.- Planteamiento del problema	9
5.- Pregunta principal	10
6.- Objetivos	
General	10
Específicos	11
7.- Hipótesis	
Alterna	11
Nula	11
8.- Métodos	
Población de estudio	11
Lugar y periodo del estudio	11
Diseño del estudio	12
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión	12
Criterios de eliminación	12
Descripción del estudio y colección de la información	13
Tamaño de la muestra	16
9.- Definición de las variables del estudio	
Antecedentes	17
Independientes	18
Dependientes	18
Potencialmente confusoras	19
10.- Análisis de resultados	19
11.- Consideraciones éticas	20

12.- Recursos	
Humanos	20
Materiales	20
13.- Cronograma de actividades	21
14.- Resultados	21
15.- Discusión	25
16.- Referencias	30
17.- Cuadros y Figuras	33
18.- Anexos	39

VO BO

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. SOFÍA VILLA CONTRERAS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ASESOR DE TESIS:
DR. FELIPE MOTA HERNÁNDEZ
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A mis padres, Hiram y Yolanda quienes me forjaron con amor y dedicación el camino para llegar a ser lo que ahora soy,

A mi esposo, Francisco por su gran amor y paciencia que me ha brindado a lo largo de nuestra vida juntos,

A mis hijos, Paquito y Emilito, quienes son mi más grande motivación para seguir adelante cada día,

A la Dra. Sofi y al Dr. Mota por su amistad y valiosas enseñanzas,

¡A ti Dios padre, a quien amo sobre todas las cosas!

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM de quien fui orgullosamente alumna y ahora profesora,

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez, quien permitió continuar mi
preparación académica,

A CONACYT, quien me apoyo financieramente para llevar acabo la maestría,

A los Laboratorios PISA SA de CV, quien facilitó el desarrollo de esta tesis,

A los miembros del jurado: Dr. Juan J. Calva M., Dra. Ma. Lourdes Guerrero A.,
Dr. M. Enrique Rendon M., Dra. Irene Maulén R., por su valioso tiempo y
dedicación para mejorar esta tesis,

A mis compañeras y profesores de la maestría por su apoyo incondicional,

A los niños del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

ANTECEDENTES

La diarrea, enfermedad diarreica, síndrome diarreico, infección intestinal o gastroenteritis aguda, se define como la presencia de heces líquidas o acuosas casi siempre en número mayor de tres en 24 horas.¹

En los países en vías de desarrollo, la enfermedad diarreica constituye una de las principales causas de muerte por deshidratación en niños menores de cinco años, en particular en los menores de un año y en los países desarrollados es la causa más frecuente de muerte prevenible.² Aun en naciones desarrolladas, como Estados Unidos, ocurren aproximadamente 500 muertes y se hospitalizan alrededor de 300,000 niños por diarrea cada año.³

Encuestas efectuadas en los hogares de México en 1991 y 1993,⁴⁻⁵ estimaron la tasa anual de episodios de diarrea por niño por año, en menores de cinco años; en 4.5 y 2.2, respectivamente. Las enfermedades diarreicas pasaron del primer lugar como causa de muerte en los años 40's, a séptimo en 1990. En el año 2000 fallecieron 2,500 niños menores de cinco años de edad por ésta causa.⁶

Entre 1960 y 1970, se efectuaron varios estudios que llevaron al descubrimiento del transporte ligado de glucosa y sodio en el intestino delgado, el cual persiste durante los episodios de diarrea. Dicho descubrimiento, fue considerado por la revista Lancet,⁷ como el avance médico más importante del siglo XX.

Para prevenir y tratar la deshidratación por diarrea, de cualquier etiología y a cualquier edad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, han recomendado la solución de hidratación oral basada en

glucosa, que contiene en mmol/L; sodio 90, cloro 80, citrato 10, potasio 20, y glucosa 111, con osmolaridad total de 311.⁸ En México, su aplicación por Ortiz y Ceballos⁹ disminuyó de manera significativa las muertes por diarrea en niños. Desde 1984 se utiliza como herramienta básica en el Programa Nacional de Control de Enfermedades Diarreicas,¹⁰ lo que ha contribuido a disminuir 90% las muertes por diarrea en niños.⁸ Sin embargo, a pesar de todas estas ventajas, la solución de hidratación oral (SHO) no reduce el gasto fecal ni la duración de la diarrea.¹¹

MARCO DE REFERENCIA

En la búsqueda de nuevas soluciones que además de hidratar reduzcan el gasto fecal,¹² se han seguido dos líneas de investigación basadas en: 1. Reducir la osmolaridad del suero oral para utilizar el efecto benéfico de la hipotonicidad sobre la absorción de líquidos, y 2. Modificar la cantidad o el tipo de transportador para promover la absorción intestinal de sodio y agua.

Respecto a la primera línea, Mahalanabis D *et al*,¹³ comunicaron los resultados de un ensayo clínico controlado con una solución de baja osmolaridad, para hidratación oral en niños con diarrea aguda, que contenía en mmol/L; sodio 67, potasio 20, cloro 66, citrato 7 y glucosa 89, con osmolaridad total de 249, *versus* la solución de hidratación oral recomendada por la OMS, encontrando reducción en la tasa de diarrea, en los requerimientos de suero oral, menor frecuencia de vómitos y conservación de niveles sanguíneos normales de electrolitos; sin embargo, el efecto benéfico encontrado fue mayor en el grupo rotavirus negativo, lo que lleva a cuestionar su utilidad en diarrea por este virus, el cual es la causa más frecuente de diarrea deshidratante en niños en casi todo el mundo.

Los resultados de un grupo internacional de estudio sobre soluciones de rehidratación oral de osmolaridad reducida,¹⁴ mostraron que administrar una solución de baja osmolaridad (224 mosm/l), es una medida eficaz y segura para el tratamiento de la diarrea aguda de etiología diferente a cólera, que disminuye el gasto fecal, la duración de la diarrea y la proporción de fracasos (necesidad de uso de líquidos intravenosos) en 15% con la solución hiposmolar contra 19% con la solución OMS, sin diferencias estadísticas significativas. Sin embargo, llama la atención que la frecuencia de fracasos con la solución hipoosmolar, es superior a la informada previamente con la fórmula original.

En un estudio, Rautanen *et al*¹⁵ emplearon dos soluciones con contenidos de glucosa diferentes (84 mmol/L vs 144 mmol/L), y con distinta osmolaridad (224 mmol/L vs (304 mmol/L), en pacientes con diarrea por rotavirus, encontrando menor número de evacuaciones (7 vs 12) con el empleo de la solución hiposmolar. Este hallazgo podría interpretarse como que el número de evacuaciones pudo ser mayor por la alta concentración de glucosa en la solución usada como control (144 mmol/L), más que como un beneficio del empleo de la solución hipotónica que preconizan los autores.

El grupo de estudio CHOICE¹⁶ comparó la eficacia de una solución con sodio 75, potasio 20, cloro 65, citrato 10, y glucosa 75, con osmolaridad total de 245 mosm/L, contra la fórmula recomendada por la OMS. Se encontró reducción del gasto fecal con la solución de 245 mosm/L, durante las primeras 24 horas (114 vs 125 g/Kg.), menor proporción de vómitos en el primer grupo (58% vs 62%) y menor proporción de empleo de hidratación intravenosa; sin embargo, aun cuando los autores resaltan dentro de sus conclusiones que con la fórmula hiposmolar se redujo 33% la necesidad de hidratación intravenosa, no se resalta que incrementó la frecuencia de hiponatremia grave, ni que un

paciente hiponatémico desarrolló crisis convulsivas.

Seokyung Hahn *et al*¹⁷ publicaron un metanálisis de 15 ensayos clínicos controlados en los que se emplearon soluciones hiposmolares de los cuales únicamente siete de ellos fueron doble ciegos. El hallazgo principal fue menor empleo de hidratación intravenosa con razón de momios de 0.61, IC 95% (0.47-0.81); disminución en el gasto fecal y en la frecuencia de vómitos. Prácticamente en todos se advierte mayor proporción de casos que desarrollan hiponatremia con las soluciones hipoosmolares. sobre todo en los casos de cólera, en donde se encontró 2.1 veces más riesgo de desarrollar hiponatremia.

Alam, NH, *et al*¹⁸ compararon en adultos con cólera, una solución con osmolaridad reducida vs la solución recomendada por la OMS. No pudieron demostrar disminución en el gasto fecal, en la duración de la diarrea, en la proporción de vómitos, ni en el empleo de soluciones intravenosas, pero sí mostraron mayor frecuencia de hiponatremia en el grupo tratado con la solución de osmolaridad reducida; 29 de 142 vs 16 de 150, con OR de 2.1 con IC 95% (1.1-1.4).

Fuchs GJ, *et al*¹⁹ señalan la importancia de la búsqueda de una solución mejorada que supere las ventajas de la solución con glucosa recomendada por la OMS, resaltando el riesgo con el empleo de soluciones de osmolaridad reducida en pacientes con grandes pérdidas de sodio, como en cólera. Los autores proponen emplear dos tipos de soluciones; osmolaridad reducida y solución OMS, para aquellas regiones con cólera o sin cólera, respectivamente.

Un metanálisis de trece ensayos clínicos en adultos y niños con diarrea por cólera en donde se emplearon soluciones de hidratación oral con la fórmula recomendada por la OMS a las que se adicionó arroz en lugar de glucosa, mostraron

reducción del gasto fecal, de 36% IC 95% (28-44%) en adultos y de 32% IC 95% (19-45%), en niños. Aun cuando la reducción del gasto fecal en niños con diarrea de etiología diferente a cólera fue de 18% IC 95% (6-30%), en comparación con los casos de diarrea por cólera, el arroz resulta una alternativa terapéutica en casos con tasa alta de diarrea.²⁰

Se ha demostrado ampliamente que el arroz sin electrolitos, debido a su baja osmolaridad (alrededor de 50 mosmol/L) incrementa la absorción intestinal de agua, la glucosa del almidón de arroz liberada post digestión, se absorbe rápidamente y no ocasiona carga osmótica indeseable; además, aporta otros transportadores de sodio y agua (aminoácidos, dipéptidos, oligosacáridos, y ácidos grasos de cadena corta) y disminuye la secreción intestinal de agua secundaria al bloqueo de los canales de cloro.

²¹ Sin embargo, el pobre contenido de electrolitos contenidos en este cereal, podría resultar peligroso en aquellos pacientes que presentan grandes pérdidas de sodio provocando hiponatremia grave. Un ensayo clínico llevado a cabo en niños deshidratados por diarrea de etiología diferente a cólera, en los que se administró arroz adicionado con electrolitos, mostró menor efecto antidiarreico que cuando el arroz se administró solo.²²

En relación a la segunda línea de investigación respecto a la modificación de la cantidad o tipo de transportador se han ensayado soluciones de hidratación oral basadas en aminoácidos y polipéptidos, en lugar de glucosa.²³⁻²⁶ Algunos estudios muestran eficacia para disminuir el gasto fecal con la adición de distintos aminoácidos como la glicina, alanina, o dipéptidos sólo en cólera.^{23,24,27,28} Sin embargo sus posibles ventajas no han sido suficientes para sustituir a la fórmula original en la mayoría de los casos de diarrea aguda.

La glutamina es un aminoácido empleado experimentalmente en soluciones de hidratación oral por ser cotransportador de sodio y estimular su absorción

electroneutral.²⁹ Es la principal fuente de energía de las células intestinales, particularmente en situaciones hipercatabólicas provocadas por stress.²⁹⁻³¹ Es oxidada por los enterocitos obteniendo energía, mientras otros tejidos del organismo disponen de la glucosa para su reparación durante las enfermedades. También es fuente de energía para otras células de rápido recambio como linfocitos, fibroblastos y reticulocitos.²³ Tiene la particularidad de ser transportada de modo semejante a la glucosa, a su paso por la membrana de los enterocitos pueden compartir con el sodio el mismo transportador.²⁹

Además la glutamina tiene múltiples efectos tanto en la estructura como en la función del aparato gastrointestinal lo que disminuye tanto la morbilidad como la mortalidad en modelos animales con intestino dañado;³⁰ estos efectos, tanto en la reparación como en la absorción, han encaminado a efectuar estudios en el hombre, pero los resultados han sido variables. La glutamina ha mostrado utilidad en pacientes con quemaduras graves como medida para disminuir la atrofia intestinal, ante imposibilidad de utilizar la vía oral para ser alimentados.³² Se ha demostrado también su utilidad en la reducción de costos de hospitalización en neonatos de muy bajo peso al nacimiento al evitarse infecciones nosocomiales;³³ por último, su administración a dosis bajas, después de recibir quimioterapia, reduce la duración y la gravedad de los efectos secundarios como la mucositis.³⁴ Sin embargo, aun cuando se conocen algunas ventajas de la glutamina, su empleo en casos de diarrea ha sido limitado.³⁵ Un estudio reciente realizado en niños con diarrea aguda,³⁶ en el que se adicionó L – Glutamina sin reducir la glucosa (osmolaridad total de 380 mmol/L), no demostró disminución del gasto fecal, ni en la proporción de vómitos; sin embargo, los resultados no permiten diferenciar si la glutamina no tuvo acción antidiarreica o el incremento en la

osmolaridad total de la solución experimental influyó en la falta de reducción de la diarrea. Sin embargo por todas las ventajas que ofrece la L-Glutamina, se ha considerado que adicionada a una solución de hidratación oral, en lugar de glucosa, podría llegar a ser una solución ideal para reducir el gasto fecal en pacientes con enfermedad diarreica aguda.²³

JUSTIFICACIÓN

Durante los últimos años, se han efectuado varios estudios experimentales a fin de desarrollar un suero oral "mejorado", que además de ser seguro y eficaz para prevenir o tratar la deshidratación, reduzca el gasto fecal y la duración de la diarrea,¹² sin embargo, sus posibles ventajas no han sido suficientes para sustituir la fórmula recomendada por la Organización Mundial de la Salud. El presente estudio se llevó a cabo a fin de evaluar la efectividad del uso de una SHO sin glucosa, adicionada con L- Glutamina, para hidratar así como para reducir el gasto fecal, durante el tratamiento de la deshidratación en niños con diarrea aguda, a fin de proponer una nueva opción terapéutica en pacientes con diarrea aguda.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la búsqueda de una nueva SHO que además de hidratar, reduzca el gasto fecal y disminuya la duración de la diarrea, se ha propuesto reducir la osmolaridad del suero oral (reduciendo principalmente el aporte de sodio y/o de glucosa), o modificar la cantidad o el tipo de transportador utilizado para promover la absorción intestinal de sodio y agua a través del empleo de polipéptidos y algunos aminoácidos como la glicina, glicilglicina, alanina,^{23,24,27,28} o dipéptidos. Sin embargo, las posibles ventajas del empleo de las soluciones de baja osmolaridad no han sido suficientes para sustituir

la fórmula propuesta por la OMS, mientras que las soluciones basadas en aminoácidos han mostrado eficacia sólo en cólera.

La glutamina tiene diversas acciones tanto en la estructura como en la función del aparato gastrointestinal,²³ y sus efectos han mostrado mejoría tanto la morbilidad como la mortalidad en modelos animales con intestino dañado^{30,31} además, tiene la particularidad de ser transportador semejante a la glucosa, y a su paso por la membrana de los enterocitos pueden compartir con el sodio el mismo transportador.

Algunas soluciones de baja osmolaridad entre ellas las basadas en cereales, en especial el arroz,²⁰⁻²² han mostrado ser una alternativa para disminuir el gasto fecal, y la necesidad de uso de soluciones intravenosas sin embargo, el desarrollo de hiponatremia debido a su contenido bajo de electrolitos resulta un inconveniente de su empleo.

El presente estudio evaluó la efectividad de una SHO sin glucosa adicionada con L- Glutamina, en la reducción del gasto fecal en niños deshidratados por diarrea aguda.

PREGUNTA PRINCIPAL:

1. ¿La solución electrolítica oral sin glucosa adicionada con L-Glutamina, es más efectiva para reducir el gasto fecal e hidratar en comparación con la solución OMS en niños deshidratados por diarrea aguda?

OBJETIVO GENERAL

1. Comparar la efectividad de dos soluciones electrolíticas de hidratación oral, una de ellas sin glucosa adicionada con L-Glutamina, y otra con glucosa, para hidratar y reducir el gasto fecal en niños deshidratados por diarrea aguda.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar la efectividad de una solución electrolítica oral sin glucosa adicionada con L-Glutamina *versus* la solución con glucosa en la recuperación del estado de hidratación en niños deshidratados por diarrea aguda.
2. Comparar la efectividad una solución electrolítica oral sin glucosa adicionada con L-Glutamina *versus* la solución con glucosa, para mantener los niveles séricos de sodio y glucosa en niños deshidratados por diarrea aguda.

HIPÓTESIS

ALTERNA

1. La solución electrolítica oral sin glucosa adicionada con L-Glutamina, es más efectiva que la solución con glucosa para hidratar y reducir el gasto fecal en un 30% más, en niños deshidratados por diarrea aguda.

NULA

2. La solución electrolítica oral sin glucosa adicionada con L-Glutamina, es igual de efectiva que la solución con glucosa para hidratar y reducir el gasto fecal en los pacientes deshidratados por diarrea aguda.

MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO, LUGAR Y PERIODO DE REALIZACIÓN: Las unidades de análisis fueron pacientes deshidratados que acudieron de manera consecutiva a solicitar consulta médica al Servicio de Hidratación Oral, del Hospital

Infantil de México, Federico Gómez, por presentar enfermedad diarreica aguda, durante el periodo comprendido del 1º de Septiembre de 2001 al 1º de Diciembre de 2002.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, comparativo.

Criterios de inclusión:

1. Niñas y niños,
2. Menores de 5 años de edad que presentaron: Diarrea aguda de 5 o menos días de evolución,
3. Signos clínicos de deshidratación (Anexos 1 y 2)
4. Consentimiento escrito por la madre o responsable del cuidado del niño (Anexo 3).

Criterios de exclusión:

1. Deshidratación grave con choque,
2. Alteración del estado de conciencia (somnolencia, estupor, coma, crisis convulsivas) u otra complicación que contraindicara la vía oral (ileo paralítico, neumatosis intestinal, sepsis, meningitis, insuficiencia renal aguda), etc.
3. Vomitadores crónicos (enfermedad por reflujo gastro-esofágico, problemas neurológicos), etc.
4. Disentería,
5. Desnutrición de III grado según la clasificación de Gómez.³⁷

Criterios de eliminación:

1. Alta voluntaria,
2. Estudios incompletos (basales y finales),

3. Aislamiento de *V. Cholerae* en heces.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO Y COLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Previo consentimiento informado y por escrito (Anexo 3), a todos los niños que cumplieron con los criterios de selección del estudio se les incluyó, de manera consecutiva, en cuanto demandaron la atención médica y se les realizó historia clínica completa con somatometría completa, antecedentes familiares, tiempo de evolución de la diarrea (en horas), tratamiento previo; (antimicrobianos, antidiarreicos, antieméticos), líquidos administrados antes de su ingreso, número de evacuaciones y de vómitos en las últimas 24 horas, presencia o no de fiebre (mayor o igual a 38.0 °C) entre otros (Anexo 1). Ambas soluciones empleadas compartieron las mismas características físicas (color, olor, sabor) y fueron disueltas en un litro de agua hervida por el personal de enfermería quien fue capacitado previamente para tal fin. Los sobres que contenían las soluciones también fueron idénticos y se identificaron con un código secreto como A (solución OMS) ó B (solución con glutamina) en la farmacia del hospital, por personal ajeno al estudio. Los médicos residentes de pediatría, consultaron una tabla de números aleatorios que contenía el tipo de solución por emplear A ó B, la cual fue diseñada previamente para tal fin, y asignaron el tratamiento en el momento del ingreso del paciente al estudio, sin conocer el contenido de la solución. Los responsables del cuidado del paciente, también desconocían el tipo de solución asignada (doble ciego). La composición química de las soluciones se muestra en el Anexo 4. A su ingreso, a todos los pacientes incluidos, se les tomaron los siguientes exámenes de laboratorio (basales) que se repitieron al término de la hidratación (finales) o cuando el caso fue considerado como fracaso, excepto microbiológicos en heces.

- Urea, creatinina, glucosa, Na, K, así como osmolaridad en sangre, orina y heces,
- Densidad urinaria,
- Cultivo de heces para detección de rotavirus, búsqueda de *V. cholerae* y otros gérmenes enteropatógenos.

Los estudios de laboratorio fueron procesados en el Laboratorio Central del Hospital así como en el laboratorio de investigación del Servicio de Hidratación Oral, a través de un fotoflamómetro de gas "Jenwar" (Na y K) ó método enzimático (glucosa); la densidad urinaria se midió a través de refractometría directa. Para la detección de rotavirus se identificó el genoma viral (RNA), en un tiempo no mayor a 6 horas, a través del método de electroforesis en gel de policrilamida (rotaforesis) con tinción de Ag NO_3 y búsqueda de sus 11 bandas características.³⁸ Para la investigación de *V. cholerae* la muestra de materia fecal se transportó en medio de Stuart modificado "Culturete", (Becton Dickinson) y se cultivó en agua peptonada y TCBS; el resto de gérmenes enteropatógenos, se investigaron por los métodos habituales³⁹ a través de la siembra en medios de cultivo selectivo EMB a 37° C, durante 24 horas, para posteriormente realizarse tinción de Gram e identificar la morfología macro y micrométrica de las mismas, teniendo el resultado dentro de las siguientes 72 horas. Se determinaron instantáneamente, azúcares reductores en heces por el método Clinitest con tabletas reactivas (Multistix 10SG, Bayer Diagnostics, Miles Inc., NY, USA).

Los pacientes de ambos grupos fueron tratados de acuerdo a los lineamientos establecidos por la OMS.⁴⁰ Previa cuantificación de peso corporal en una báscula electrónica, con capacidad de 20 kg y precisión de 5 g, ambos grupos recibieron la solución oral a dosis inicial de 100 mL/kg para cuatro horas, ofrecida por la madre del paciente en forma fraccionada cada 30 minutos, con taza y cuchara. Si el niño tomaba

con avidez y toleraba el suero oral, se ofreció la misma cantidad cada 20 minutos. Cada hora se valoró y se consignó la evolución clínica (Anexo 2) y si continuaba con buena tolerancia, se aumentó la dosis ofrecida en la siguiente hora, a razón de 10% más de la cantidad tomada en la hora anterior y así sucesivamente, hasta corregir la deshidratación.

Las heces, vómitos y orina, se colectaron en bolsas de plástico o recipientes graduados para facilitar su cuantificación.

Si se presentaban o se incrementaban los vómitos, en cantidad abundante y número mayor de uno por hora, se suspendió la vía oral durante veinte minutos y si no existía complicación abdominal que lo contraindicara, se reinició la solución oral a dosis de 0.5 mL por kg de peso, cada cinco minutos. Si el niño no vomitaba durante diez minutos, se aumentó poco a poco la cantidad de la solución, hasta alcanzar las dosis iniciales. Si el paciente continuaba con vómito o desarrollaba distensión abdominal progresiva mayor de tres centímetros, se hidrató por sonda nasogástrica con la solución correspondiente a dosis de 25-30 mL por kg de peso por hora, hasta mejorar el estado de hidratación y tolerar la vía oral, sin embargo si aun con el empleo de la gastroclisis el vomito continuaba y el paciente no lograba hidratarse, el caso fue considerado como fracaso y se completó su hidratación a través de líquidos intravenosos.

En caso de observarse gasto fecal igual o mayor a 10 g/Kg. de peso/hora, durante seis horas consecutivas, sin mejoría del estado de hidratación, pero sin empeoramiento del mismo, se consideró fracaso del tratamiento y se empleó atole de harina de arroz a dosis de 25 mL/Kg. de peso/hora, hasta lograr su reducción. Si el paciente corregía su deshidratación pero persistía con gasto fecal alto, se empleó atole de arroz a las mismas dosis mencionadas, hasta que el mismo redujera. Si aun con el harina de arroz, en cualquiera de las situaciones mencionadas, el gasto fecal no se reducía se completó la

hidratación a través de líquidos intravenosos.

Si el paciente cumplía las seis horas de tratamiento inicial y no lograba hidratarse, se repitió el mismo esquema por cuatro horas más. Si no desaparecían los signos de deshidratación o incluso empeoraban en cualquier momento de la hidratación se consideró como fracaso y se hidrató por vía intravenosa.

Se consideró éxito de tratamiento cuando el paciente presentó gasto fecal menor o igual a 10 g/Kg./hora dentro de las primeras seis horas del periodo de hidratación, y cuando la deshidratación se corrigió al no observarse signos de deshidratación, y además presentó densidad urinaria igual o menor de 1025 y peso estable por lo menos una hora después. En cuanto se observó la corrección de la deshidratación, se reinició la alimentación habitual y se capacitó a la madre para continuar el tratamiento con el plan A en su domicilio.⁴⁰

Una vez que el paciente fue egresado se le proporcionó un sobre del suero oral recibido durante su hidratación para preparar en su domicilio, y fue citado a revisión 24 horas después, o antes si el paciente presentaba algún signo de alarma. Si la madre no regresaba, se efectuó visita domiciliaria para precisar la evolución del paciente.

TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó buscando disminución del gasto fecal en 30%, con el uso de la solución con L- Glutamina. Datos previos de referencia de pacientes atendidos en el mismo hospital, mostraron que el promedio de gasto fecal fue de 7.2 ± 3.8 g/kg/hora,⁴¹ por lo que la disminución esperada sería de 2.2 g (30%). La potencia considerada fue 80% y se fijó un alfa de 0.05, para una prueba de una cola,⁴² de acuerdo con la fórmula siguiente: $n = 2 (s/d)^2 \times (t_a + t_{2b})^2$ o $2 \times (3.8/2.2)^2 \times (1.96+1.28)^2 = 62$

pacientes en cada grupo donde:

s= Desviación estándar

d= Diferencia esperada

t_{α} = Valor de alfa (1.96)

$t_{2\beta}$ = Valor de beta (1.28)

Teniendo en cuenta un aproximado de 20% de pérdidas el tamaño total de la muestra se incrementó a 148 pacientes (74 pacientes por grupo).

VARIABLES DE ESTUDIO: DEFINICIÓN CONCEPTUAL, OPERACIONAL, ESCALA DE MEDICIÓN E INDICADORES.

V. ANTECEDENTES

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión al estudio, se recolectó la información de la madre o responsable del cuidado del paciente. Cuantitativa continua. Meses cumplidos.

Sexo: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. Se determinó según fenotipo durante la exploración física. Cualitativa nominal dicotómica. Masculino, femenino.

Estado nutricional: Conjunto de procesos fisiológicos que aseguran la alimentación del organismo. Se determinó de acuerdo a la recuperación de peso corporal después de completarse la hidratación, se comparó el peso final, con tablas de peso para la edad. Cualitativa ordinal. Desnutrición leve (11-25%), Moderada (26-39%), Grave ($\geq 40\%$).³⁷

Tiempo de evolución de la diarrea: Tiempo transcurrido desde que inició la

presencia de evacuaciones disminuidas de consistencia, hasta el ingreso al estudio. Se interrogó al responsable del cuidado del paciente. Cuantitativa continua. Horas.

Tratamiento previo: Empleo de antimicrobianos, antidiarreicos y/o antieméticos al momento de ingresar al estudio. Se recabó la información del responsable del cuidado del paciente. Cualitativa nominal dicotómica. Empleo y no empleo.

Hipernatremia: Aumento en la concentración del sodio plasmático por arriba de 150 mEq/L.

Hiponatremia: Disminución en la concentración de sodio plasmático menor a 135 mEq/L.

Hiperglicemia: Aumento en la concentración de la glucosa plasmática por arriba de 110 mg/dL.

Hipoglicemia: Disminución en la concentración de la glucosa plasmática por debajo de 45 mg/dL.

V. INDEPENDIENTES

Solución con glucosa (OMS): Suero ingerido durante el periodo de hidratación. Se administró con taza y cuchara cada hora, se calculó el volumen por ingerir de acuerdo a los kilogramos de peso del paciente. Cuantitativa continua. En mL/Kg./hora.

Solución con glutamina: Suero ingerido durante el periodo de hidratación. Se administró con taza y cuchara cada hora, se calculó el volumen por ingerir de acuerdo a los kilogramos de peso del paciente. Cuantitativa continua. En mL/Kg./hora.

V. DEPENDIENTES

Gasto fecal: Volumen de heces obtenido del vaciamiento intestinal. Se colectó

en bolsas de plástico, y posteriormente se vertió en un recipiente graduado para facilitar su cuantificación. Cuantitativa continua. Gramos por kilogramo de peso por hora.

Recuperación del estado de hidratación: Ausencia de los siguientes signos como: fontanela hundida (menores de un año), ojos hundidos, llanto sin lágrimas, boca seca y saliva espesa, signo del pliegue, llenado capilar menor de 2 segundos, irritabilidad, sed aumentada. Cualitativa nominal dicotómica. Deshidratado o no deshidratado.

V. POTENCIALMENTE CONFUSORAS

Rotavirus: Presencia de rotavirus en materia fecal. Se determinó a través de técnica de rotaforesis.³⁸ Cualitativa nominal dicotómica. Presente o Ausente.

Edad: Tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión al estudio, se recolectó la información de la madre o responsable del cuidado del paciente. Cuantitativa continua. Meses cumplidos.

Tratamiento previo: Empleo de uno o más de los siguientes medicamentos: antimicrobianos, antidiarreicos, antieméticos. La información se obtuvo interrogando al responsable del cuidado del paciente. Cualitativa nominal dicotómica. Empleo o no empleo.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los datos fueron capturados y analizados a través del programa SPSS versión 10.0. Se realizó un análisis exploratorio de los datos con pruebas de normalidad, frecuencias simples y relativas así como medidas de tendencia central y dispersión. Debido a la distribución libre de las variables, los datos se presentan en medianas, con

valores mínimos y máximos. Además se empleó U de Mann Whitney para determinar diferencias entre medianas y Chi cuadrada para determinar diferencias de proporciones entre ambos grupos de comparación. Se llevó a cabo correlación bivariada entre variables como gasto fecal y volumen de suero oral ingerido, análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA) para la variable gasto fecal, así como cálculo de probabilidades de recuperación del estado de hidratación según tipo de suero oral ingerido (Log rank test). Se calcularon riesgos y se estratificó aquellas variables que fueron consideradas como posibles confusoras.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la carta de Helsinki de 2000, la presente investigación no lesiona la integridad física, ni psíquica de los pacientes. Se requirió del consentimiento informado de los padres para poder integrarlos al estudio. Por otro lado se contó con la aprobación del protocolo por el Comité de Investigación y por la Comisión de Ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

RECURSOS

Humanos. Se requirió del apoyo de dos tutores quienes supervisaron los aspectos metodológicos y clínicos, dos médicos pediatras quienes supervisaron la inclusión de los pacientes, así como la evolución de los mismos, médicos residentes de pediatría quienes fueron los responsables de la asignación de los pacientes al tratamiento a través de una tabla de números aleatorios. Una técnica de laboratorio del servicio de hidratación oral encargada de la toma de muestras, y de procesar los exámenes bacteriológicos e identificación de rotavirus. Personal de enfermería capacitado en el manejo de los

pacientes con enfermedad diarreica, quien preparó los sueros orales utilizados.

Materiales. La solución de hidratación oral de la OMS, "Vida Suero Oral" así como el equipo y reactivos de laboratorio fueron proporcionados por el Hospital Infantil de México, Federico Gómez. La materia prima de L - Glutamina fue donada por los Laboratorios Pisa, S.A. de C.V. CONACYT brindó apoyo financiero para la realización del presente estudio como parte de un proyecto de tesis de maestría en Ciencias.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (Anexo 5).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio acudieron a solicitar consulta médica 1397 niños con diarrea, de ellos 313 pacientes (22.5%) cursaban con deshidratación, de los cuales 27 eran desnutridos graves, 4 presentaban signos de choque hipovolémico, 23 presentaron disentería, 24 cursaron con diarrea de más de 14 días de duración, 80 eran mayores de cinco años de edad y las madres de 8 pacientes no aceptaron ser incluidos en el estudio. Finalmente 147 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron ingresar al estudio, en 10 de ellos (6.75%) se perdió su seguimiento ya que no regresaron a su consulta de revisión y no pudieron localizarse debido a que sus domicilios eran falsos o cambiaron de domicilio sin embargo, el seguimiento durante el periodo de hidratación se completó en cada uno de ellos, por lo que se incluyeron dentro del análisis.

Se incluyeron un total de 147 pacientes de los cuales 74 recibieron solución OMS y 73 solución con L-glutamina. Las características clínicas y los antecedentes al ingreso fueron similares en ambos grupos de comparación en lo que se refiere a edad, sexo,

estado nutricional, porcentaje de deshidratación, tiempo de evolución con la diarrea, número de evacuaciones y vómitos en las últimas 24 horas, presencia de fiebre, empleo previo de antimicrobianos, antidiarreicos o soluciones hiperosmolares ya que no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Así mismo los hallazgos de laboratorio al ingreso como: proporción de pacientes rotavirus positivo, niveles séricos de sodio y de glucosa, y densidad urinaria, tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de comparación ($p \geq 0.05$), Cuadro I.

Se hidrataron con éxito en las primeras 6 horas; 41 pacientes (55.4%) del grupo solución OMS, y 61 (83.5%) del grupo solución glutamina, OR= 0.24 IC 95% (0.10-0.56) $p = \leq 0.0002$, mientras que en a las 8 horas, 58 y 63 pacientes (78.3% y 86.3%) OR= 0.54 IC 95% (0.21-1.38) $p = \geq 0.157$, completaron su hidratación y a las 12 horas la mayoría de los pacientes de ambos grupos, habían completado su hidratación. La mediana del gasto fecal, el número y mililitros de vómitos/Kg. por hora, así como el volumen de suero oral ingerido, fue semejante entre ambos grupos de comparación durante todo el periodo de hidratación ($p = \geq 0.05$) Cuadro II. Los pacientes quienes completaron su hidratación durante las primeras 6 horas y que mantuvieron el gasto fecal por debajo de 10 g /Kg. de peso por hora: fueron 31 (41.89%) del grupo solución OMS y 25 (34.24%), del grupo solución glutamina; OR de 1.38 IC 95% (0.67-2.85), $p = \geq 0.05$. El resto de los pacientes de ambos grupos. a pesar de corregir su deshidratación, requirieron del empleo de solución de arroz hasta reducir el gasto fecal por debajo de 10 g/Kg./hora.

En ocho pacientes (10.8%), del grupo solución con glucosa (OMS), no se logro corregir la deshidratación ya que siete de ellos persistieron con gasto fecal elevado, y otro más con vómitos incoercibles, mientras que en el grupo que recibió solución con L-

glutamina, seis pacientes (8.1%) persistieron deshidratados por gasto fecal alto. ($p \geq 0.05$). Todos los pacientes en quienes no se corrigió la deshidratación por persistencia de gasto fecal elevado, a pesar de requerir mayor tiempo de hidratación, evolucionaron favorablemente al final de estudio, al recibir solución de arroz a 25 mL/Kg./hora, y ninguno de ellos requirió manejo intravenoso. El paciente del grupo solución OMS que fracasó por presencia de vómitos incoercibles, fue hidratado con "Vida Suero Oral" a través de una sonda nasogástrica mientras disminuyeron los vómitos, para posteriormente reiniciarse la vía oral. Una vez que mejoraron los pacientes quienes fracasaron, se les reintrodujo su alimentación habitual, y se capacitó a los responsables de su cuidado sobre el manejo de la diarrea en el hogar.

Por la alta frecuencia de presentación de infección por rotavirus y para evaluar el riesgo de presentar gasto fecal ≥ 10 g/Kg./peso, se realizó análisis estratificado según la presencia o no de infección por rotavirus entre ambos grupos de comparación; sin embargo encontramos OR de 0.5 IC 95% (0.14-1.68) para aquellos pacientes quienes cursaron con infección por rotavirus, ($p \geq 0.32$), y de 0.7 IC 95% (.30-2.02) para los pacientes rotavirus negativos, con $p \geq 0.72$ y Ji de MH de 0.65 con IC 95% (0.33-1.28) con $p \geq 0.05$. Por otro lado presentar ≥ 5 evacuaciones en las últimas 24 horas, menos de 72 horas de evolución de la diarrea, al ingreso al estudio, tampoco resultaron ser factores de riesgo de presentar gasto fecal elevado, $p \geq 0.05$.

El volumen de suero oral requerido para completar la hidratación durante las primeras ocho horas del periodo de hidratación, fue semejante en ambos grupos de comparación, ($p = 0.05$) (Fig. 1). Además se buscó correlación entre el volumen de suero oral ingerido y el gasto fecal presentado durante el periodo de hidratación en

ambos grupos de estudio, encontrándose correlación de 0.305 en el grupo de solución OMS, y de 0.533 en el grupo solución glutamina, ($p= 0.05$).

Por otro lado se buscó diferencia entre la reducción del gasto fecal durante las primeras seis horas de la hidratación, y el tipo de solución empleada y la presencia o no de infección por rotavirus (Fig. 2) sin embargo, tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de comparación.

Se calculó la probabilidad de recuperación del estado de hidratación según el tipo de solución empleada entre ambos grupos de comparación, a través del estadístico Log rank, encontrándose mediana de recuperación de 6 horas con IC 95% (5-7) para ambos grupos. Log rank test = .84 ($p= 0.05$), 1 df, (Fig. 3).

Las medianas de los niveles séricos de sodio y glucosa se mantuvieron dentro de límites normales al final de la hidratación, (Figuras 4 y 5) sin mostrar diferencias significativas entre ambos grupos de comparación ($p\geq 0.05$). El resto de exámenes como creatinina sérica, osmolaridad sérica, urinaria, y la proporción de pacientes con sustancias reductoras positivas en heces al final del estudio, tampoco mostraron diferencias significativas ($p\geq 0.05$), datos no mostrados.

Otros gérmenes identificados en cultivo de heces fueron: *Salmonella grupo D*; 1 en cada uno de los grupos de comparación, *Campylobacter jejuni*; 2 en el grupo solución glutamina, *Pseudomonas aureogionosa* 1 en cada grupo, *Enterobacter agglomicario*; 2 en el grupo Glutamina, *Shigella sonnei*; 1 en el grupo glutamina, $p\geq 0.05$.

DISCUSIÓN

El presente estudio informa los resultados de un ensayo clínico aleatorio comparativo entre dos soluciones de hidratación oral para el tratamiento de niños deshidratados por diarrea aguda de etiología diferente a cólera.

Existen en la literatura otros ensayos clínicos de soluciones de hidratación oral en los cuales se empleó L-glutamina. El primero de ellos fue llevado a cabo en adultos con cólera, mientras que otro fue realizado en niños con diarrea de etiología diferente a cólera. El estudio llevado a cabo en adultos con cólera,⁴³ empleó una solución con 50 mmol/L de glucosa y 50 mmol/L de L-glutamina con osmolaridad total de 300 mmol/L. En el estudio en niños se empleó una solución experimental que contenía 90 mmol/L de L-glutamina y 90 mmol/L de glucosa con osmolaridad total de 380 mmol/L.³⁶ El estudio en adultos con diarrea por cólera, demostró reducción del gasto fecal así como en la duración de la diarrea, sin embargo el estudio llevado a cabo en niños no mostró ninguna ventaja clínica con el empleo de la solución adicionada con L-glutamina. Resultados similares fueron encontrados en los niños tratados en el presente estudio en los cuales el gasto fecal, y el tiempo de hidratación, redujeron en una magnitud inferior a la esperada después de la administración de la solución con L-glutamina. Estos hallazgos mostraron que la glutamina favoreció la absorción intestinal de sodio y agua, ya que la mayoría de los pacientes se hidrataron con la solución experimental, sin embargo el beneficio de su uso en la reducción del gasto fecal comparada con la solución recomendada por la OMS, no se alcanzó como se ha demostrado en otros estudios en pacientes adultos con diarrea causada por *V. Cholerae*.

Este estudio, a diferencia de otros informados en la literatura, eliminó la glucosa

dentro de la solución experimental, con la finalidad de disminuir el posible efecto adverso de la hiperosmolaridad ocasionada por la misma, en la absorción intestinal de agua y sodio, por lo que podemos asegurar que la falta de reducción en el gasto fecal no estuvo relacionada con la osmolaridad elevada en la solución experimental.

Para explicar la falta de reducción del gasto fecal en el presente estudio consideramos las siguientes hipótesis; la primera de ellas es que el efecto de la glutamina, sobre la absorción de sodio y agua a nivel intestinal, parece ser menor en aquellos pacientes con diarrea de etiología distinta a cólera, como lo informó previamente Ribeiro *et al.*³⁶ Esto pudiera deberse a que como parte de la fisiopatología de la diarrea por cólera, existe mucho mayor secreción de iones de sodio y cloro dentro del lumen intestinal, lo cual provee de una cantidad suficiente de sodio que facilita a su vez un mayor cotransporte con las soluciones adicionadas con aminoácidos, y por lo tanto mayor reducción del gasto fecal en los mismos.²⁹

Una segunda hipótesis es que se ha demostrado que rotavirus es una de las principales causas de diarrea gravemente deshidratante, frecuentemente asociada a tasa alta de diarrea.⁴⁴⁻⁴⁷ En el presente estudio, en más de la tercera parte de los pacientes estudiados (37.0 %) se identificó rotavirus en heces, sin embargo la proporción de pacientes positivos a este virus que se asoció a persistencia del gasto fecal elevado, fue mayor en el grupo de solución OMS, sin diferencia con el grupo de comparación. Llamo nuestra atención que aun cuando no encontramos diferencias entre ambos grupos, la proporción de aislamiento fue alta, y aun cuando encontramos asociación entre estar infectado por rotavirus y mayor proporción de fracasos en el grupo solución glutamina, los intervalos de confianza fueron muy amplios, muy

probablemente por falta de muestra lo cual hace poco probable ésta segunda hipótesis. Sin embargo los hallazgos de este estudio nos sugieren la falta de efectividad de la glutamina en la reducción del gasto fecal en diarrea de ésta etiología.⁴⁶

Como tercera hipótesis para explicar la falta de disminución del gasto fecal en nuestros pacientes, podríamos considerar el desarrollo de intolerancia transitoria a la glucosa, como ha sido informado en pacientes con diarrea de origen viral, sobre todo asociada a infección por rotavirus,⁴⁸⁻⁵³ sin embargo, la proporción de pacientes que cursaron con diarrea por rotavirus y que presentaron sustancias reductoras positivas en heces, fueron similares entre ambos grupos de comparación.

Una última hipótesis es que, como ha sido informado previamente,^{52,53} la ingesta elevada de suero oral puede asociarse a tasa alta de diarrea en pacientes con diarrea aguda, sin embargo en el presente estudio, tampoco encontramos correlación entre mayor ingesta de suero oral y mayor tasa de diarrea.

Tampoco pudimos demostrar que algunas variables pudieran representar mayor riesgo de fracaso por gasto fecal, como por ejemplo; mayor tiempo de evolución, mayor numero de evacuaciones al ingresar el estudio o bien que tuvieran gasto fecal alto al iniciar el estudio y por lo tanto requirieran mayor tiempo en su recuperación.

Por otro lado, los niveles séricos de sodio en los pacientes estudiados se mantuvieron dentro de límites normales al final del periodo de hidratación, y ningún paciente presentó manifestaciones clínicas de hiper o hiponatremia, o algún otro trastorno electrolítico, lo cual nos permite pensar que la glutamina favoreció una adecuada absorción del sodio y agua a nivel intestinal, como lo informó previamente Silva A, *et al.*²⁹

Por otro lado no encontramos ningún paciente que desarrollara hipoglicemia, durante el presente estudio aun cuando la solución experimental no aportó glucosa. Ronan A *et al*⁵⁴ informaron en pacientes con diarrea aguda, hiperglicemia transitoria asociada al estrés generado por la deshidratación. Consideramos que en el presente estudio algo parecido pudo haber sucedido, ya que los niveles de glucosa en sangre en los pacientes se mantuvieron dentro de límites normales al completar la hidratación.

Una limitante de este estudio fue no haber determinado en los pacientes estudiados la duración total de la diarrea, y la ganancia ponderal al final del episodio diarreico, sin embargo el estudio no fue diseñado para éste fin, y aun cuando se hubiera seguido a los pacientes por un plazo mayor, seria difícil controlar todas las variables involucradas en la recuperación de la diarrea, durante el manejo de la diarrea en el hogar.

Por otro lado es conveniente señalar que en la gran mayoría de estudios llevados a cabo en niños con diarrea, se incluyen exclusivamente niños varones por la facilidad para separar la orina y las heces, sin embargo en este estudio incluimos pacientes de ambos sexos a fin de ampliar el posible beneficio de la solución con glutamina a la población infantil en general. Un posible sesgo originado por tal situación, es que aun cuando se tuvo el cuidado de que la orina y las heces fueran colectadas y cuantificadas en forma separada, pudo haber cierto grado de "mezcla" de orina y heces, sin embargo consideramos que aun cuando esto hubiera sucedido, la cantidad seria minima, ya que los pacientes deshidratados cursan con diuresis bajas durante el periodo de hidratación, lo cual no representaría un incremento sustancial en el gasto fecal.

Es importante mencionar que otra desventaja de la glutamina además de las ya mencionadas, pudiera ser su costo elevado comparado con la solución OMS, y que

además el mayor beneficio obtenido para reducir el gasto fecal con su empleo, pudiera ser exclusivo en aquellas diarreas ocasionadas por *V. cholerae*.

Aun cuando los hallazgos del presente estudio no fueron alentadores respecto a la efectividad de la glutamina en la reducción del gasto fecal en niños deshidratados por diarrea aguda, consideramos que encontrar una solución "mejorada" que además de hidratar, reduzca el gasto fecal en pacientes con diarrea aguda, podría disminuir el empleo innecesario y exagerado de antimicrobianos, así como el empleo de drogas antidiarreicas las cuales en lugar de favorecer la pronta recuperación del paciente, pueden perpetuar la duración de la diarrea o incluso provocar alguna complicación como se ha demostrado en otros estudios. Con los hallazgos del presente estudio se sugiere ensayar nuevas soluciones que además de reducir el gasto fecal en los pacientes deshidratados por diarrea aguda, favorezcan la disminución de la duración y la gravedad de la misma.

Finalmente, concluimos que el empleo de la solución adicionada con glutamina fue igual de efectiva que la solución con glucosa recomendada por la Organización Mundial de la Salud, sin embargo esta última puede continuar siendo considerada como la solución estándar en el tratamiento de la deshidratación por diarrea aguda en niños.

REFERENCIAS

1. Mota HF. Hidratación Oral y Diarreas. Mc Graw Hill Interamericana editores, México 2000.
2. Ho SM, Glass IR, Pinsky FP, Okoh YN, Sappenfield MW, Buehler Wj, Gunter N, Anderson JL. Diarrhoeal deaths in American children. Are they preventable? JAMA 1988;260:3281.
3. Glass RI, Lew JF, Gangarosa RE, Lebaron CW, Ho Ms. Estimates of morbidity and mortality rates for diarrhoeal disease in American children. J Pediatr 1991; 118-127.
4. Secretaria de Salud. Dirección General de Epidemiología CONACED. Sistemas de Encuestas Nacionales de Salud. Encuesta sobre el manejo efectivo de casos de diarrea en el hogar (EMECADI-93) México. 1993.
5. Mota HF, Tapia CR, Welti C, Franco A, Gómez UJ, Garrido MT. Manejo de la enfermedad diarreica en el hogar, en algunas regiones de México. Bol Med Hosp Infant Méx. 1993; 50: 367.
6. INEGI, SSA. Documento interno. México, 2001.
7. Anónimo. Water with sugar and salt. Lancet 1978;2:300.
8. World Health Organization. Oral rehydration salts (ORS) formulation containing trisodium citrate. Geneva: Program for Control of Diarrhoeal Diseases. World Health Organization, 1984: WHO/CDD/SER/84.7.
9. Ortiz MC, Ceballos CV. Rehidratación oral casera, ensayo piloto, en una zona rural de México. Bol Epidemiol Méx, 1961; 25: 104. 3.
10. Quijano PF. La hidratación oral en las diarreas. Una prioridad mexicana. Gac Med Méx 1998; 131: 5.
11. Desjeux D, Favre I, Sinibguivanni J, Varge L, Caillol MH, Taponnier S. Why is oral therapy associated with drugs in the treatment of diarrhea? J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 22: 112-4.
12. Bhan MK, Mahalanabis D, Fontaine O, Pierce NF. Clinical trials of improved oral rehydration salt formulas: a review. Bull WHO 1994, 72: 945-955.
13. Mahalanabis D, Faruque ASG, Hoque SS, Faruque SM. Hypotonic oral rehydration solution in acute diarrhoea: a controlled clinical trial. Acta Pediatr Suppl 1992; 38:104.
14. Bhan MK, Chea WE, Fontaine O, Maulen RI, Pierce NF, Ribeiro H. Multicentre evaluation of reduced-osmolarity oral rehydration salts solution. Lancet 1995; 345: 282-85.
15. Rautanen T, Kurki S, Vesikari T. Randomized double blind study of hypotonic oral rehydration solution in diarrhoea. Arch Dis Child 1997; 76: 272.
16. CHOICE Study Group. Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Reduced Osmolarity Oral Rehydration Solution in Children with acute watery diarrhea. Pediatrics 2001;107;(4): 613-618.
17. Seokyoung Hahn, YaeJean Kim, Paul Garner. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. BMJ 2001, 323:81-85.
18. Alam NH, Majumder RN, Fuchs GJ, and the CHOICE study group. Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolarity in adults with cholera: a randomized double blind clinical trial. Lancet 1999; 354: 296-99.
19. Fuchs GJ. A better oral rehydration solution? An important step, but not a leap forward. BMJ 2001; 323: 59-60.
20. Gore SM, Fontaine O, Pierce NF. Impact of rice based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhoea. Meta analysis of 13 clinical trials. BMJ 1992; 304 (6822): 287-91.
21. Mota HF, Bross SD, Pérez RLM, Velásquez JL. Rice solution and World Health Organization Solution by gastric infusion for high stool output diarrhea. Am J Dis Child 1991; 145:937.
22. Mota HF, Posadas TNML, Rodríguez LG. Agua de arroz con y sin electrolitos en diarrea de gasto fecal elevado. Bol Med Hosp Infant Mex 1993;50: 849-53.
23. Duggan Ch. Glutamine-Based Oral Rehydration Solutions. The magic Bullet Revisited?. Jour Pediatr Gastroenterol and Nutr 1998; 26:533-535.
24. Pizarro D, Posada G, Mahalanabis D, Sandi L. Comparison of efficacy of a glucose/glycine/glycil glycine electrolyte solution versus the standard WHO/ORS in diarrhetic dehydrated children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988; 7: 882-888.
25. Baiza LA. Biosíntesis de aminoácidos. Capitulo 27. En: Díaz ZJC, Hicks Gómez JJ. Bioquímica e Inmunología. México, Editorial Piensa, 1ª. Ed, 1988: 507-512.

26. Vega FL, Velasco F, Covarrubias M. Empleo de la glutamina en una solución para rehidratación por vía bucal. *Modelo Experimental. Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 35-38.
27. Velásquez JL, Mota HF, Puente M, Kane J, Donnadiou I. Effect of an oral rehydration solution with glycine and glycol glycine in infants with acute diarrhea. *J Trop Ped* 1989,p35-47.
28. Patra FC, Sack DA, Islam A, Alam AN, Mazumder RN. Oral rehydration solution formula containing alanine and glucose for treatment of diarrhoea. A controlled trial. *BMJ* 1989; 298: 1353-1356.
29. Silva AC, Santos-Neto MS, Soares AM, Fonteles MC, Guerrant RL, Lima AAM. Efficacy of a glutamine based oral rehydration solution on the electrolyte and water absorption in a rabbit model of secretory diarrhea induced by cholera toxin. *Jour Pediatr Gastroenterol and Nutr* 1998; 26: 513-519.
30. Levine SA, Nath SK, Ming TC, Yun C, Donowitz M. L-glutamine in intestinal sodium absorption: Lessons for physiology, pathobiology, and therapy for diarrhea. *Gastroenterology* 1994; 106:1698 - 1713.
31. Said HM, Van Voorhis K, Ghishan FK, Abumurad N, Nylander W, Redha. Transport characteristics of glutamine in human intestinal brush-border membrane vesicles. *Am Physiol Soc.*1989: 240-45.
32. Gore DC, Jahoor F. Deficiency in peripheral glutamine production in pediatric patients with burns. *J Burn Care Rehabil*, 2000; 21 (2): 171-177.
33. Dallas MJ, Bowling D, Roig JC, Auestad N, Neu J. Enteral glutamine supplementation for very-low-birth-weight infants decreases hospital costs. *J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22 (6): 352-6.
34. Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM.Oral Glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998.1; 83(7):1433-1439.
35. Elia M, Lunn PG. The use of glutamine in the treatment of gastrointestinal disorders in man. *Nutrition* 1997; 13 (7- 8):743-747.
36. Ribeiro H, Ribeiro T, Mattos A, Palmeira C, Fernandez D, Sant'Ana I, Rodríguez I, Bendicho MT, Fontaine O. Treatment of acute diarrhea with oral rehydration solutions containing glutamine. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 251-55.
37. Gómez SF. Desnutrición. 1946. *Bol Med Hosp Infant Mèx* 3: 543-51.
38. Herring AJ, Inglis NF, Ojeh CK, Snodgrass DR, Menzies JD. Rapid diagnosis of rotavirus infection by direct detection of viral nucleic acid in silver stained polycrilamide gels. *J Clin Microbiol* 1982; 16: 473- 477.
39. Murray RP, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC. *Manual of clinical microbiology enterobacteriaceae: Introduction and identification.* 6a ed. Washington: ASM Press, 1995: 438-465.
40. World Health Organization. *A manual for the treatment of acute diarrhoea for use by physicians and other senior health workers.* Geneve: Program for Control of Diarrhoeal Diseases, World Health Organization, WHO/CDD/SER/80.2 Rev. 2: 1990.
41. Velásquez JL, Llausás ME, Mota HF, Quiroz RBB. Tratamiento ambulatorio Del niño deshidratado por diarrea aguda. *Bol Med Hosp Infant Mèx.* 1985; 42, 220-25.
42. Brown G. Sample size. *AJDC* 1988; 142: 1213-15.
43. Bhan MK, Mahalanabis D, Fontaine O, Pierce NF. Clinical trials of improved oral rehydration salts formulas a review. *Bull WHO*, 1994; 72:945-55.
44. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis*, 1990; 22:259-267.
45. Casio A, Vizier E, Alamo C Aristae S. Rotavirus gastroenteritis in Italian children; can severity of symptoms be related to the infecting virus? *CID*, 2001;32:1126-32.
46. Mota HF, Gutiérrez CC, Villa CS, Guiscafré GH y col. Pronóstico de la diarrea por rotavirus. *Rev Sal Pub Mèx*, Vol 43, No. 6 , Nov-Dic. 2001. P:524-528.
47. Mota HF, Gutiérrez CC, Cabrales Mtz RG, Villa CS. Oral rehydration by continuous administration or fractionated doses in dehydrated children with acute diarrhea. *Sal Pub Mex*,2002;44,No.1, p:1-5.
48. Szajewska H, Hantecki M, Albrecht P, Antoniewicz J. Carbohydrate intolerance after acute gastroenteritis- a disappearing problem in Polish children. *Acta Paeditr* 1997; 86: 347-50.
49. Yurdakök K, Özmert E, Yalcin SS, Coskun T. Rehydration of moderately dehydrated children with transient glucose intolerance using rice oral rehydration solution. *Acta Paediatr* 1999; 88: 34-7.
50. Klish WJ, Udall JN, Rodriguez JT, Singer DB, Nichols BL. Intestinal surface area in infants with acquired monosaccharide intolerance. *J Pediatr* 1978; 92: 566-71.
51. Trounce JQ, Walker-Smith JA. Sugar intolerance complicating acute gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 986-90.
52. Özmert E, Yurdakök K, Aslan D, Yalcin SS, Yardim M. Clinical characteristics of transient glucose intolerance during acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1071-73.

53. Beattie RM, Vieira MC, Phillips AD, Meadows N, Walker-Smith JA. Carbohydrate intolerance after rotavirus gastroenteritis: a rare problem in the 1990s. *Arch Dis Child* 1995; 72: 466.
54. Ronan A, Azad AK, Rahman O, Phillips RE, Bennish ML. Hyperglycemia during childhood diarrhea. *J Pediatr* 1997, 130:45-51.

Cuadro I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE 147 NIÑOS DESHIDRATADOS
POR DIARREA AGUDA TRATADOS CON SOLUCION OMS O SOLUCIÓN GLUTAMINA AL
INGRESO DEL ESTUDIO

CARACTERÍSTICA	SOLUCIÓN OMS N=74	SOLUCIÓN GLUTAMINA N=73	P
EDAD EN MESES: Mediana (mín.-máx.)	11 (1-39)	10 (2-59)	0.45*
SEXO MASCULINO (%)	46 (62.2)	45 (61.6)	0.54**
ESTADO NUTRICIONAL N= (%)			
Eutróficos	20 (27.0)	29 (39.7)	0.24**
1er grado	38 (55.1)	47.9 (47.9)	
2º. grado	13 (17.6)	12.3 (12.3)	
PORCENTAJE DE DESHIDRATACIÓN † Mediana (mín.-máx)	4.4 (1-9)	4 (1-10)	0.29*
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DIARREA (HORAS) Mediana (mín.-máx)	33 (5-120)	48 (10-120)	0.074*
NO. EVACUACIONES EN LAS ÚLTIMAS 24/HORAS Mediana (mín.-máx)	8 (1-27)	10 (2-30)	0.053*
NO. VÓMITOS EN LAS ÚLTIMAS 24/HORAS Mediana (mín.-máx)	6 (0-23)	6 (0-15)	0.88*
PRESENCIA DE FIEBRE ≥ 38.0 N= (%)	42 (56.8)	43 (62.3)	0.21**
ANTIMICROBIANOS N= (%)	42 (56.8)	44 (60.3)	0.39**
ANTIDIARREICOS N= (%)	17 (23)	10 (13.7)	0.10**
LÍQUIDOS HIPEROSMOLARES N= (%)	8 (10.8)	14 (19.2)	0.11**
ROTAVIRUS POSITIVO EN HECEES N= (%)	35 (47.3)	27 (37.0)	0.31**
SODIO SÉRICO Mediana (mín.-máx)	140 (116-158)	140 (112-158)	0.29*
Hipernatremia > 150 mg/dl N=(%)	11 (14.8)	12 (16.2)	0.82**
Hiponatremia < 135 mg/dl	16(21.6)	24 (32.4)	0.13**
GLUCOSA SÉRICA Mediana (mín.-máx)	92 (45-155)	90 (59-180)	0.39*
Hiperglicemia > 120 mg/dl N=(%)	5 (6.7)	12 (16.2)	0.06**
Hipoglicemia < 60 mg/dl	2 (2.7)	1 (1.3)	0.55**
DENSIDAD URINARIA Mediana (mín.-máx)	1028 (1025-1030)	1027 (1025-1030)	0.41*

†= Peso al ingreso X 100 /Peso al final de la hidratación

*= U Mann Withney

** = χ^2

*** = χ^2 tendencias

N= Número de pacientes

Cuadro II

EVOLUCION DE 147 NIÑOS DESHIDRATADOS POR DIARREA AGUDA TRATADOS CON SOLUCIÓN OMS O GLUTAMINA DURANTE EL PERIODO DE HIDRATACION

VARIABLES	SOLUCIÓN OMS N=74	SOLUCIÓN GLUTAMINA N=73	P
NO. DE HORAS REQUERIDAS PARA HIDRATARSE Mediana (mín-máx)	6 (3-13)	5 (3-15)	0.22*
VOLUMEN DE SUERO ORAL REQUERIDO PARA HIDRATARSE *** Mediana (mín-máx)	24 (11-39)	24 (15-44)	0.68*
GASTO FECAL DURANTE LAS PRIMERAS 6 HORAS DE HIDRATACIÓN ***			
Basal Mediana (mín-máx)	10 (0-61)	12 (0-55)	0.15*
6 HORAS, Mediana (mín-máx)	4.9 (0-28)	6 (0-34)	0.33*
GASTO URINARIO DURANTE LA HIDRATACIÓN ***			
Mediana (mín-máx)	0.6 (0-4.9)	0.8 (0-6.6)	0.13*
PACIENTES CON VÓMITOS N= (%)	15 (20.2)	21 (28.7)	0.23**
Mediana de vómitos/hora (mín-máx)	0 (0-3)	0 (0-4)	0.10*
Mediana de vómitos/hora *** (mín-máx)	0 (0-3)	0 (0-6.3)	0.17*

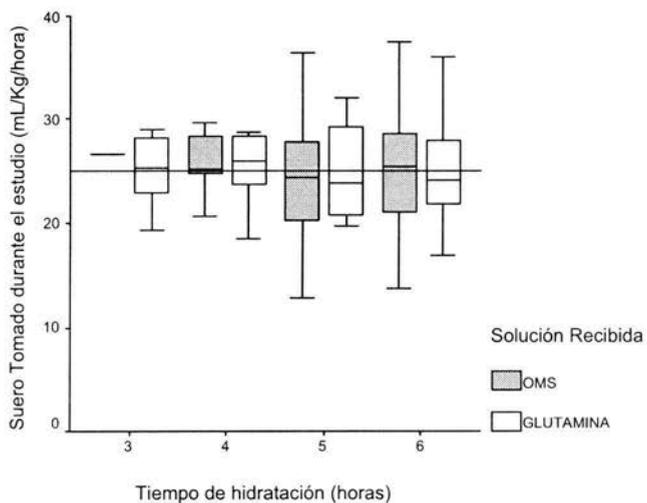
N= Número de pacientes

* = U Mann Withney

** = χ^2

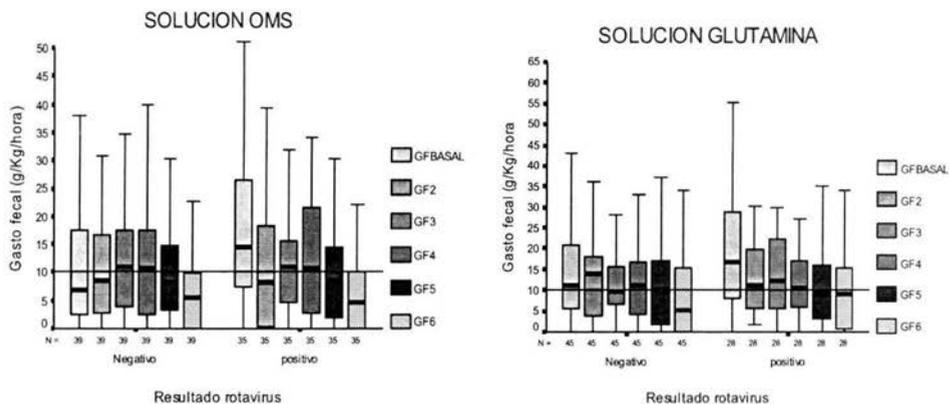
*** = (mL/Kg./hora)

FIGURA 1
VOLÚMEN DE SUERO ORAL REQUERIDO
DURANTE LAS PRIMERAS SEIS HORAS DE HIDRATACIÓN
SEGÚN SOLUCIÓN EMPLEADA



La línea de referencia marca el volúmen de suero oral mínimo requerido por Kilogramo de peso por hora, según las recomendaciones de la OMS.

FIGURA 2
GASTO FECAL DURANTE LAS PRIMERAS SEIS HORAS DE TRATAMIENTO
SEGÚN SOLUCIÓN EMPLEADA Y SEGÚN PRESENCIA DE INFECCIÓN POR
ROTAVIRUS

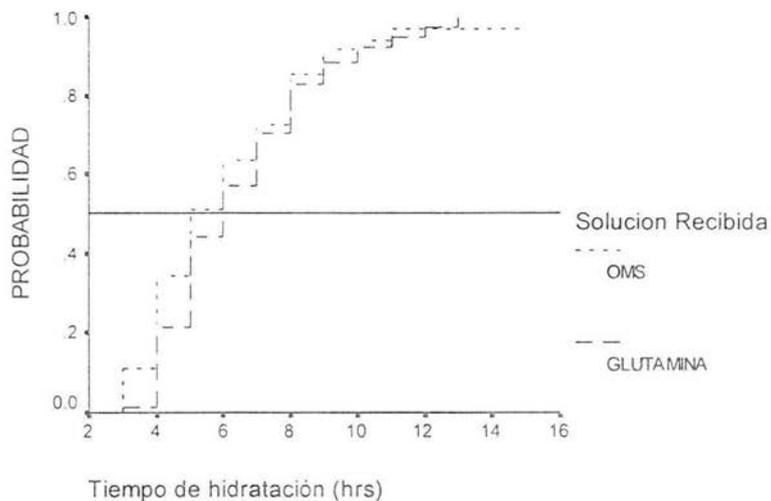


La línea de referencia marca el límite del valor considerado como gasto fecal elevado (≥ 10 g/Kg/hora), en donde se aprecia que la mediana de gasto fecal del grupo solución OMS redujo por debajo del límite después de las primeras 6 horas de la hidratación sobre todo en el grupo rotavirus positivo, a diferencia del grupo solución glutamina en donde la mediana se mantuvo en el límite, sin embargo sin diferencia significativa ($p \geq 0.05$).

FIGURA 3

RECUPERACION DE LA HIDRATACION

SEGUN SOLUCION EMPLEADA

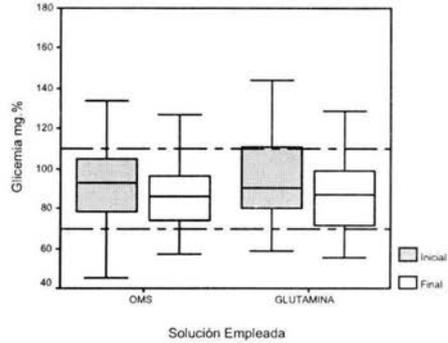
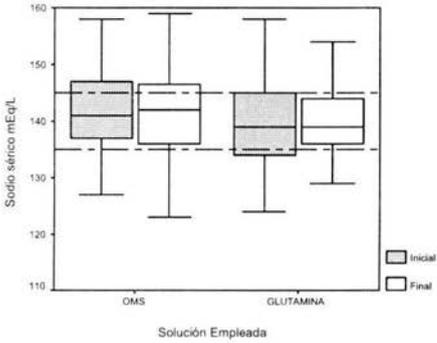


$p = 0.842$

Probabilidad de recuperación del estado de hidratación según el tipo de solución empleada, se aprecia que prácticamente el 50% de ambos grupos corrige su hidratación dentro de las primeras 6 horas, aunque sin diferencias significativas, $p \geq 0.05$

FIGURAS 4 Y 5

NIVELES SÉRICOS DE SODIO Y GLUCOSA AL INICIO Y AL FINAL DE LA HIDRATACIÓN SEGÚN SOLUCIÓN EMPLEADA



Valores normales de sodio. La mediana de ambos grupos antes y después de la hidratación se mantuvo dentro de límites normales, ($p \geq 0.05$), sin embargo llaman la atención los valores extremos en los pacientes tratados con solución OMS, al final de la hidratación.

Rangos normales esperados de glicemia en donde la mediana de ambos grupos antes y después de la hidratación se mantuvo dentro de límites normales ($p \geq 0.05$), los valores extremos en ambos grupos tendieron a la normalidad.

FORMATO GUIA PARA LA EVALUACION Y TRATAMIENTO DE NIÑOS CON DIARREA

Nombre _____	Sexo _____	Edad _____	Reg _____	Fecha _____	Hora _____
Domicilio _____		Peso al nacer _____	Peso actual _____	Talla _____	Gdo Desnut _____

ANTECEDENTES: Lactancia materna exclusiva (tiempo) _____ Edad ablactación _____ Edad destete _____ Leche actual _____ Tipo _____ Cantidad y frecuencia _____ Dilución _____ Otros alimentos _____

Episodios diarreicos previos (#) _____ Evacuaciones diarias 3 días antes del inicio (# y tipo) _____

PADECIMIENTO ACTUAL: Evolución (horas) _____ Hora de inicio _____ Evacuaciones: últimas 24 h # _____ Líquidas # _____ c/moco # _____ c/sangre # y aspecto) _____ Vómitos últimas 24 h (#) _____ Fiebre (°C) _____ Otros síntomas _____

Tratamiento: Vida Suero Oral o equivalente: Tiempo _____ Cantidad total: _____ mL Aumento de líquidos recomendados _____ Otro suero oral >2% _____

Antidiarreicos _____ Antimicrobianos _____ Otros medicamentos (especificar) _____

Ayuno o restricciones durante la enfermedad: No _____ Si _____ En caso afirmativo cuál o cuáles: _____

EXPLORACION FISICA Y EVALUACION: Temp _____ C FC _____ FR _____ Perímetro abdominal _____ cm. Reflejos OT _____ Penstásis _____

Otros signos _____

OBSERVE	ESTADO GENERAL	Alerta	Inquieto o irritable	Inconsciente o hipotónico
	OJOS	Normales	Hundidos, llora sin lágrimas	
	BOCA Y LENGUA	Húmedas	Secas, saliva espesa	
	RESPIRACIÓN	Normal	Rápida o profunda	
	SED	Normal	Aumentada, bebe con avidez	No puede beber
EXPLORE	ELASTICIDAD PIEL	Normal	El pliegue se deshace con lentitud (2 segundos)	
	PULSO	Normal	Rápido	Débil o ausente
	LLENADO CAPILAR	< 2 segundos	3 a 5 segundos	> 5 segundos
	FONTANELA (LACTANTES)	Normal	Hundida	
DIAGNÓSTICO	→ El paciente ESTÁ BIEN HIDRATADO	Si tiene DOS O MÁS de estos SIGNOS el paciente ESTÁ DESHIDRATADO	Si tiene DOS O MÁS de estos signos, tiene CHOQUE HIPOVOLÉMICO POR DESHIDRATACIÓN	
TRATAMIENTO	→ Aplique el PLAN A para PREVENIR la deshidratación	Aplique el PLAN B para TRATAR la deshidratación.	Aplique el PLAN C para TRATAR RÁPIDO el choque.	

Diagnóstico _____ Tratamiento: _____ Alimentación _____
Exámenes solicitados _____ Fecha próxima cita _____

SI SE DECIDE PLAN B. Volumen a administrar (100 mL por kg) = _____ mL en 4 horas; = _____ ml por hora; = _____ cada 30-20 minutos
Nombre y firma del médico _____ Nombre y firma del supervisor _____

EVOLUCION CLINICA (Plan C, B o A) **ANEXO 2**

PARAMETRO/Tiempo (hora)	INGRESO	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()	6 ()	7 ()	8 ()	ALTA ()
Peso (kg)										
Pulso (minuto)										
Tensión arterial (mmHg)										
Temperatura (°C)										
Respiración (/min.)										
Hiperpnea (0/+++)										
Sed (P o A)										
Irritabilidad (0/+++)										
Sopor (0/+++)										
Fontanela hundida (0/+++)										
Ojos hundidos (0/+++)										
Mucosa oral (S o H)										
Lágrimas (P o A)										
Signo del pliegue (seg.)										
Perímetro abdominal										
Llenado capilar (seg.)										
Deshidratación (0/+++)										
Diuresis (mL/kg/hora)										
Densidad urinaria										
Vómitos (g o #)										
Suero oral indicado (mL)										
Suero oral tomado (mL/toma)										
Leche (mL tomados)										
Evacuaciones (g o #)										
Gasto fecal (mL por kg/h)										
Atole de arroz (mL)										

Observaciones o comentarios (Médicos y Enfermería): _____

Nombre y firma del médico y enfermera _____

Revisión a las _____ horas. Fecha _____ Hora _____ Peso _____ kg. Diarrea _____ Vómitos _____ Estado de hidratación _____

Otros síntomas o signos: _____

Diagnóstico: _____ Indicaciones: _____

Nombre y firma del médico _____ Nombre y firma del supervisor _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PADRE O TUTOR

ANEXO 3

Fecha _____

A través de la presente carta declaro estar de acuerdo en participar en el estudio "SOLUCIÓN ORAL CON L – GLUTAMINA PARA NIÑOS DESHIDRATADOS POR DIARREA", del cual se me ha informado que el objetivo del mismo es encontrar una solución más efectiva para hidratar y quitar la diarrea de mi hijo quien podrá recibir cualquiera de las dos soluciones estudiadas. Además no será sometido a ningún riesgo producido por la administración de las mismas ni por las maniobras realizadas durante el estudio. Se me ha informado de la necesidad de tomar dos muestras de sangre así como de orina y de heces, las cuales se requieren para conocer su evolución. Así mismo me comprometo a acudir a mi cita de revisión establecida por el médico tratante. Entiendo que en cualquier momento del estudio puedo retirarme del mismo sin detrimento de la atención médica de mi niño.

Firma del padre o tutor _____

Firma del médico tratante _____

Dirección y teléfono del padre o tutor _____

En caso de dudas o emergencia comunicarse con Dra. Claudia Gutiérrez Camacho o con el médico en turno a los teléfonos 5 2 28 99 17 extensiones 1108 a 1110 del Servicio de Hidratación Oral. Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LAS SOLUCIONES EMPLEADAS

COMPONENTE	SOLUCIÓN "A" OMS (g/L)	SOLUCIÓN "B" GLUTAMINA (g/L)
CLORURO DE SODIO	3.5	3.5
CITRATO TRISÓDICO DIHIDRATADO	2.9	2.9
CLORURO DE POTASIO	1.5	1.5
GLUCOSA ANHIDRA	20.0	-
L-GLUTAMINA	-	15
OSMOLARIDAD TOTAL (mOsm/L)	311	284

