

# DESARROLLO DE UNA TERAPIA ORAL DE REHIDRATACION EN LA ENFERMEDAD DIARREICA

Dr. ABRAM S. BENENSON, APMC\*

---

\* Director del Laboratorio Conmemorativo Gorgas

## DESARROLLO DE UNA TERAPIA ORAL DE REHIDRATACION EN LA ENFERMEDAD DIARREICA

Dr. Abram S. Benenson, APMC

La rehidratación por vía intravenosa es necesaria en pacientes con severa diarrea debido a *Vibrio cholerae* y que están en colapso circulatorio periférico; la rehidratación puede completarse por vía oral, cuando el paciente sale del colapso. La solución usada por vía i.v. es la llamada 5:4:1 (5 g de cloruro de sodio, 4 g de bicarbonato de sodio y 1 g de cloruro de potasio por litro) pero puede ser reemplazada con cualquiera otra solución alcalina comercial comparable. La solución usada por vía oral contiene 3.5 g de cloruro de sodio, 2.5 g de bicarbonato de sodio, 1.5 g de cloruro de potasio y 20 g de glucosa (o 40 g de sucrosa) por litro. Estos líquidos son administrados en un volumen equivalente al que ha perdido el paciente antes de haber comenzado el tratamiento. Así fue como la mortalidad descendió de 50% a menos de 1%. La adición de antibióticos, como la tetraciclina y la furazolidina, reduce la duración de la diarrea y la necesidad de continuar observando el balance hídrico.

La rehidratación intravenosa de los pacientes con diarrea severa, usando solución de salina normal o de destrosa al 5%, aumenta la acidosis y produce vasoconstricción venosa que favorece la congestión en el corazón y en la circulación pulmonar y es la causa del aumento del esfuerzo cardíaco, de la insuficiencia cardíaca y del colapso circulatorio periférico. Cuando se corrige la acidosis, con la solución de bicarbonato de sodio y el reemplazo apropiado del fluido perdido con la diarrea, se reestablece el hemodinamismo y el paciente sale del colapso circulatorio periférico.

En los pacientes con diarrea moderada es casi siempre suficiente la rehidratación por vía oral. Este procedimiento puede ser recomendado para el tratamiento de cualquier tipo de diarrea moderada, incluyendo las diarreas producidas por la *Escherichia coli* enterotoxigénica, el Rotavirus, la *Salmonella* y la *Shigella*, de la misma manera que en la infección por *V. cholerae*, de tipo benigno.

La enfermedad diarreica constituye un problema de salud muy importante en los países tropicales. Informes recientes de la Organización Mundial de la Salud señalan que durante 1975 ocurrieron en Asia, en Africa y en América Latina, alrededor de 500 millones de episodios diarreicos en niños, con menos de cinco años de edad y que la mortalidad fue de 3 a 4%. La enfermedad diarreica fue la causa del 28.6% de las 35,095 defunciones ocurridas en América Latina, en niños menores de cinco años de edad; y la causa de que, en algunas áreas endémicas, hasta el 30% de las camas en las salas pediátricas estuvieran ocupadas por niños con cuadros diarreicos severos, que recibían drogas costosas y líquidos por vía intravenosa, y que al sobrevivir podían sufrir la secuela permanente de retraso en su desarrollo físico.

El Laboratorio Conmemorativo Gorgas (LCG) ha estado preocupado desde hace muchos años por el problema de la enfermedad diarreica en Panamá y ha publicado al respecto 61 trabajos científicos, especialmente dirigidos al estudio de la causa etiológica de la diarrea, en los cuales se ha establecido que la *Salmonella*, la *Shigella*, la *Escherichia coli* enteropatógena, el *Vibrio parahemolítico* y los parásitos entéricos fueron los agentes causales de la diarrea. En los últimos años hemos iniciado estudios de colabo-

ración con investigadores de la universidad de John Hopkins, para evaluar el papel de los nuevos agentes etiológicos descritos, como son la *E. coli* toxigénica, el *Rotavirus*, el *Campylobacter* y la *Yersinia*, como causa etiológica de la diarrea en Panamá; y hemos iniciado estudios para evaluar también los nuevos métodos de tratamiento de la diarrea aguda.

En los últimos 18 años varios miembros del LCG han participado activamente, en otros laboratorios, en estudios dirigidos a definir los mecanismos que producen la diarrea y a encontrar el tratamiento más apropiado. La mayoría de las observaciones básicas fueron hechas en Dacca, capital de Bangladesh (Bengala), en estudios del cólera, que es la forma más severa de la enfermedad diarreica. Antes de 1962 moría uno de cada dos casos severos del cólera, si no recibía tratamiento médico inmediato. Con el tratamiento médico usado a partir de 1962, cuando se empezaron estos estudios, fallecía un paciente de cada cinco casos, o sea el 20%. Actualmente fallece menos del 1% de los pacientes; y mueren, generalmente, los que presentan la forma más severa de la enfermedad. Los métodos de tratamiento desarrollados para el manejo de los pacientes enfermos del cólera han resultado aplicables a todas las diarreas que producen deshidratación. De

allí el objeto del presente trabajo en el cual descamos delinear la experiencia y los hallazgos en que se basa la terapia actual.

Estudios clínicos, basados en la experimentación en animales, han demostrado que el *V. colera* elabora una toxina que es la causa de la diarrea. Esta toxina puede ser demostrada en las heces diarreicas así como en los medios de cultivo líquidos; y ha sido purificada y químicamente caracterizada.

La molécula de la toxina se fija a un receptor en la superficie de la célula de la mucosa epitelial; solamente una parte de la toxina penetra al interior de la célula, en un período de 45 minutos, en donde estimula a la adenilciclasa y aumenta la producción del adenosin 3'5 monofosfato cíclico (AMP cíclico) que, a su vez, produce cambios bioquímicos en la célula epitelial, y aumenta el flujo de líquidos del torrente circulatorio hacia el lumen intestinal. No hay evidencia de que esta toxina produce daño tisular o celular. En los casos severos del cólera se producen pérdidas de hasta 20 litros de líquidos diarreicos por día. Ese líquido diarreico es isotónico con el plasma y contiene aproximadamente 135 mEq/l de sodio, 15 mEq/l de bicarbonato y 100 mEq/l de cloruro de sodio por litro. En los niños, los valores son aproximadamente de 105, 25, 30 y 90, respectivamente.

Estudios efectuados en Egipto (1), durante la epidemia del cólera de 1974, demostraron una recuperación completa con la terapia de reposición de líquidos y de electrolitos perdidos. Con ese objeto se calculaba el volumen del líquido perdido, midiendo el aumento sobre lo normal de la gravedad específica del plasma con el método de sulfato de cobre; y el déficit calculado de fluidos se reemplazaba mediante la infusión intravenosa de solución de salina normal y de bicarbonato de sodio isotónico en una proporción de 2 a 1.

Este régimen terapéutico presentó varios problemas prácticos. En primer lugar porque, siendo el cólera una enfermedad de poblaciones subdesarrolladas y con serias limitaciones presupuestarias en sus rudimentarios servicios de salud, se agravaba enormemente el problema de salubridad al comenzar en forma epidémica y que muchos casos requirieran tratamiento simultáneo. En segundo lugar porque, aún con el simple método del sulfato de cobre, la determinación precisa de la gravedad específica del plasma podía ser un procedimiento complejo, toda vez que requiere de una serie de botellas de soluciones con gradaciones de la gravedad específica para determinar la botella en la cual una gota de plasma ni se hundía ni flotaba (si se hundía era porque tenía una mayor gravedad espe-

cífica que la solución de esa botella; y si flotaba, porque era menor la gravedad específica del plasma).

Mientras ese tratamiento terapéutico fue efectivo en Bangkok en 1958, en Filipinas en 1961 y en Saigón en 1964, no fue aceptado en el subcontinente indio, que ha sido el hogar tradicional del cólera, porque algunos pacientes desarrollaron edema pulmonar agudo. Dos de los primeros pacientes tratados por nosotros en la sala del Laboratorio de Investigaciones del Cólera -en Pakistán-SEA-TO (del cual yo era en ese tiempo Director) desarrollaron también edema pulmonar agudo, debido a la pérdida de bicarbonato en las heces diarreicas y a severa acidosis metabólica. El paciente deshidratado, semicomatoso, sin pulso periférico o sin presión arterial, pierde el 10% de su peso corporal en líquidos que contienen 45 mEq/l de bicarbonato. Esa cantidad es de 25 g para un adulto promedio. Cuando la deshidratación es corregida con infusión de salina, el volumen sanguíneo aumenta y el flujo de líquidos hacia el intestino continúa, con más pérdida de bicarbonato y disminución del pH sanguíneo. Así fue como aprendimos que, antes de administrar fluidos a un paciente severamente deshidratado, era necesario examinar las bases pulmonares para estar seguros

de que no habían estertores húmedos u otros signos de falla cardíaca incipiente; que para corregir la acidosis, cuando existía alguna evidencia de falla congestiva, la infusión debía ser iniciada con solución de bicarbonato de sodio; y que solamente después de haber procedido así, podían reemplazarse los líquidos perdidos con solución salina.

Para estudiar mejor la fisiopatología de lo observado invitamos a un grupo de médicos bajo la dirección del Dr. Harvey, un miembro del grupo del Dr. André Cournand (quien había recibido el premio Nóbel por haber desarrollado la técnica del cateterismo cardíaco), para realizar en Dacca estudios más cuidadosos de cateterización cardíaca (2). Esos estudios demostraron muy claramente que en un paciente deshidratado y con acidosis se producía una redistribución del volumen sanguíneo, de la periferia a la circulación pulmonar, con elevación de la presión pulmonar en cuña; y, además, que la infusión de salina, prescrita para tratar el colapso circulatorio periférico, era la causa del descenso progresivo en el ya disminuido pH; mientras que con la infusión de un volumen idéntico de solución de bicarbonato se corregía el pH disminuido y desaparecían los signos de sobrecarga cardíaca. El doctor Harvey descubrió una secuencia de eventos, en los que la deshidratación se-

vera producía una hipovolemia, una disminución del débito cardíaco y una caída de la presión arterial. La acidosis causaba una constricción venosa que favorecía el retorno venoso al corazón. La administración de líquidos, sin corregir la acidosis, producía un desproporcionado retorno venoso al corazón y a la circulación pulmonar. La reducción de las concentraciones de hidrogeniones, a través de la administración de bicarbonato y del reemplazo de líquidos, producía una mejor distribución del volumen circulatorio y reducía la posibilidad de la congestión basal pulmonar. Era evidente, pues, el papel fundamental del bicarbonato de sodio en la etiología y en la corrección de la anormalidad inducida por una diarrea severa.

La otra pérdida importante, que ocurre en las heces diarreicas, es la del ion potasio. A pesar de que su importancia había sido reconocida desde 1909 por Sir Leonard Rogers, había caído en desuso; y así permaneció hasta 1946, cuando se demostró (3) la efectividad del ion potasio en las soluciones de reemplazo, al reducir la mortalidad infantil por diarrea.

Los estudios efectuados en enfermos del cólera demostraron (4) una pérdida de 16 mEq/l de potasio, en los que presentaban diarrea muy intensa (mas de 125 ml/h) y pérdidas hasta de 26 mEq/l, en aquellos pacientes

con cuadros diarreicos menos severos. Esto representaba una pérdida de 15 a 30% del total de potasio intercambiable, cuando la diarrea duraba de dos a cuatro días. La importancia potencial del potasio está más claramente representada en el estudio que se hizo (5) de 134 pacientes adultos, que fueron internados en un hospital de Bangkok, en un período de dos meses. Esos pacientes fueron tratados con infusiones rápidas de solución salina normal, para corregir la deshidratación; y después, con infusiones de lactato de sodio o de bicarbonato, para corregir la acidosis. El reemplazo suplementario de potasio no fue generalmente administrado. En 13 pacientes, de los 134 casos estudiados se observó signos de insuficiencia renal aguda; y cinco de estos pacientes murieron. En algunos de estos casos se comenzó el tratamiento del colapso circulatorio periférico dentro de las seis o siete horas del comienzo de la diarrea. En las autopsias se encontró cambios tubulares, característicos de la nefropatía hipokalémica.

El tratamiento que recomendamos se hizo a base de una terapia inicial con bicarbonato o con salina, según hubiera o no insuficiencia cardíaca; reemplazamos los líquidos perdidos en las heces, hasta que la presión y el pulso se normalizaron; y suministramos potasio, por vía

oral. A continuación, reemplazamos las subsecuentes pérdidas de líquidos con dos unidades de salina y con una de bicarbonato de sodio isotónico o de lactato de sodio al 1/6 molar, alternadamente. Se estimuló la ingestión oral de agua, así como la de agua de pipa (la cual contiene un promedio de 70 mEq/l de potasio), de guineos o de soluciones de KCl, para cubrir las pérdidas de potasio. Se permitió la alimentación al gusto. Los resultados que obtuvimos con estas indicaciones fueron excelentes, especialmente cuando se agregó tetraciclina, para reducir la duración de la diarrea, durante el período en que fue necesaria una terapia intravenosa de mantenimiento.

Cuando el Laboratorio de Investigaciones del Cólera se enfrentó con una epidemia en la cual más de cien pacientes se presentaron en un período de pocos días, se hizo obvio que era imposible mantener un adecuado registro y la suficiente organización para conocer quienes requerían otra unidad de salina o a quienes había que cambiar a una unidad de bicarbonato de sodio. El recurso más simple fue, el de agregar los ingredientes juntos en una botella; y así fue como se originó la solución 5:4:1 del Laboratorio de Investigaciones del cólera, que contiene una solución de 5 g de cloruro de sodio, 4 g de bicarbonato de sodio y 1 g de cloruro de potasio. Esta

solución proporciona 45 mEq/l de bicarbonato y 13.5 mEq/l de potasio, en solución isotónica. La solución era preparada utilizando ingredientes químicos locales. El bicarbonato de sodio podía ser sustituido, a base de miliequivalentes, por lactato o por acetato de sodio. Con esta solución se mantenía despierto en el término de una a dos horas, normotenso y esencialmente libre de síntomas, un paciente del cólera, originalmente en estado comatoso, sin pulso y casi moribundo.

Un método empírico de tratamiento, que no requería ningún examen de laboratorio, fue desarrollado mediante el análisis de la información obtenida en forma más cuidadosa (6). Relacionando este método con varios signos físicos observados resultó obvio que el paciente con discreta disminución de la turgencia de la piel y con taquicardia y sed moderadas, había perdido alrededor del 5% de su peso corporal en las evacuaciones diarreicas. Cuando había una franca disminución de la turgencia, hipotensión postural, taquicardia, disminución del pulso y aumento de la sed, la falta de líquidos era alrededor del 8% de su peso corporal. El paciente severamente deshidratado, con una pérdida de 10 a 11% de su peso corporal, tenía una accentuada disminución de la turgencia de la piel, estaba en estado de estupor o de coma, con los ojos o las fontanelas hun-

didadas, tenía hipotensión arterial y colapso circulatorio periférico, pulso radial débil o ausente y cianosis en las extremidades. La pérdida de líquidos fue estimada y reemplazada por líquidos administrados por vía intravenosa y rápidamente (40% del total en 15 minutos y el resto dentro de dos horas), usando mariposa #24 en niños. Cuando no se podía obtener una vena periférica, la venoclisis se iniciaba en la vena femoral, con la aguja sostenida con la mano, hasta que el paciente saliera del colapso circulatorio periférico y la infusión pudiera transferirse a otra vena periférica. Después que la pérdida de líquidos había sido corregida, se regulaba la infusión a la misma velocidad de las pérdidas diarreas. El "catre del cólera" fue útil para calcular mejor éstas pérdidas; este es un "catre" con manga que se introduce en el hueco y permite la salida de las heces diarreas hacia un recipiente calibrado para su medición. El volumen acumulado en un período de cuatro horas indicaba el volumen que debía reemplazarse en el siguiente período, para mantener al paciente adecuadamente hidratado. Con ese criterio terapéutico, la mortalidad del cólera se redujo de 50% a menos de 1%.

El siguiente y muy significativo cambio terapéutico se basó en la observación de que la glucosa, en el lumen intestinal, au-

mentaba la reabsorción de sodio y de agua. Esto llevó a Phillips (7), que trabajó en la Unidad de Investigaciones Médicas de la Marina de Taiwán y luego en el Laboratorio de Investigaciones del Cólera de Dacca, al desarrollo de la técnica de la rehidratación oral. Con ese objeto se usó la solución que contiene 3.5 g de cloruro de sodio, 2.5 g de bicarbonato de sodio, 1.5 g de cloruro de potasio y 20 g de glucosa (o 40 g de sucrosa) por litro, administrada preferentemente por vía oral en lugar de intravenosa. La sucrosa fue evaluada debido a su fácil disponibilidad, en dosis equivalentes a la glucosa y resultó ser casi tan buena como la glucosa (8). En los pacientes que tenían diarrea leve y moderada, el aumento en la absorción de esta solución por vía oral era suficiente para proporcionar la rehidratación necesaria. Sin embargo, cuando el paciente estaba en estado de colapso circulatorio periférico se utilizaron soluciones intravenosas de electrolitos hasta que la presión arterial se normalizaba y la hidratación podía ser continuada por vía oral.

No hemos hecho mención de las drogas en el tratamiento de la diarrea. Una gran variedad de agentes se han utilizado en el manejo del cólera y de las otras enfermedades diarreas. En el cólera, como se observó en Bangladesh, en donde la diarrea persistió durante un promedio de 5 a

7 días, la administración de un antibiótico efectivo como la tetraciclina, el cloranfenicol o la furazolidina, redujo la duración del cuadro diarreico a 2 o 3 días y en forma importante también, los requerimientos de cuidados de enfermería. En la epidemia del cólera diagnosticada en Saigón en 1964, que fue leve y de corta duración, la antibioticoterapia no tuvo ningún efecto en la duración de la sintomatología. La adición de antibióticos no incluyó en la sobrevida, siempre que se mantuviera un adecuado manejo médico. No se encontró ninguna evidencia, en estudios controlados, que justificara la administración de otra modalidad Terapéutica.

La diarrea fue una guía valiosa en la reposición de los líquidos. Cuando se corregía la acidosis, los vómitos cesaban y los pacientes comenzaban a tener hambre. No se ganaba nada con restringir los alimentos; a los pacientes se les debía permitir una dieta normal, tan pronto como la pidieran.

¿Será una terapia aplicable a los pacientes con diarrea en Panamá? La respuesta la encontramos en Asia, también, en donde no todos los casos de diarrea eran debidos al *V. cholerae* sino a la *E. coli* toxigénica, que elabora una o ambas de las siguientes toxinas: la termolábil (TL) y la termocstable (TE) (9). La TL

ejerce su efecto a través del mismo mecanismo del AMP cíclico descrito antes; y se relaciona inmunológicamente con la toxina del *V. cholerae*. La TE actúa a través de su acción sobre el GMP cíclico, que es un compuesto fisiológicamente relacionado. Los estudios actuales sugieren que otros microorganismos causantes de la diarrea, como las salmonellas, ejercen también su acción a través de mecanismos similares.

El otro patógeno importante encontrado fue el Rotavirus, el cual produce diarrea por acción directa sobre las células columnares que recubren las vellosidades intestinales y que alteran su mecanismo fisiológico de absorción.

El tratamiento rutinario en la estación de campo de Matlab, del Laboratorio de Investigación del Cólera, consiste en tratar de rehidratar oralmente a todos los pacientes que solicitan consulta y ayuda; y después, en determinar la causa etiológica de la diarrea. El éxito del tratamiento oral de la diarrea producida por *E. coli* o por Rotavirus resultó tan efectivo como en los pacientes afectados por el cólera (8, 10, 11). El Rotavirus fue el agente etiológico predominante en los niños menores de dos años de edad (11).

Así fue como se estableció el régimen terapéutico usado hoy y que se basa en el uso de solucio-

nes electrolíticas, que son administradas por vía intravenosa en pacientes que se encuentran en colapso circulatorio periférico y en solución oral, en pacientes menos severamente deshidratados. La solución que recomienda la Organización Mundial de la Salud para ser usada por vía intravenosa contiene electrólitos en la proporción en que se pierden; e incluye glucosa, porque una pequeña proporción de niños pequeños pueden desarrollar hipoglicemia y convulsiones. Cuando se usa la solución de lactato de Ringer deben agregarse 10 milimoles de cloruro de potasio a cada litro de solución intravenosa, porque contiene una cantidad inadecuada de potasio, o se debe administrar un suplemento oral de potasio (12).

La solución 5:4:1 puede prepararse fácilmente en cualquier hospital agregando 5g de cloruro de sodio y 1 g de cloruro de potasio a una botella de agua destilada en fecha reciente, y que luego se pasa por el autoclave. Al momento de la administración, se agregan los 4 g de bicarbonato de sodio. El acetato de sodio puede ser sustituto del bicarbonato; se usan 6.5 g. En ese caso, la solución final debe ser sometida al autoclave.

Se ha planteado la preocupación de que la administración de 90 miliequivalentes de sodio puede producir hipernatremia en

los infantes. En la práctica, sin embargo, esto no ha sido un problema. Pero, para evitarlo, se recomienda administrar una botella de agua por cada dos botellas de solución oral.

Con este régimen fueron tratados 40 niños recién nacidos, con una edad promedio de veinte días, de los cuales 35 tenían deshidratación equivalente al 6.7% de su peso corporal y 5 niños tenían una deshidratación equivalente al 10% de su peso corporal. Todos los niños, menos uno, fueron tratados exitosamente con rehidratación oral (no se usó solución intravenosa); el infante a quien hubo que rehidratar por vía intravenosa había vomitado persistentemente (13).

Mientras que la rehidratación oral ha demostrado su valor en el tratamiento del niño severamente deshidratado, su gran potencial descansa en prevenir que la diarrea se haga grave. Si la rehidratación oral se inicia en forma temprana, la deshidratación puede ser controlada y no será necesario hospitalizar a un gran número de pacientes.

Este régimen terapéutico representa un gran ahorro para los países en desarrollo, porque reduce la necesidad de hospitalización y proporciona un tratamiento menos costoso. Pero el efecto más importante de la rehidratación oral es la corrección temprana de la acidosis, que evi-

ta la anorexia que se asocia con la diarrea. Los estudios efectuados en las Filipinas (14) y en Turquía, han indicado que los niños que fueron tratados en forma temprana con rehidratación oral continuaron creciendo y ganando peso en comparación con los que no fueron tratados de la misma manera. Debemos decir, finalmente, que la persona mejor calificada para administrar la terapia oral es la madre del niño, porque minimiza el trauma psicológico a que es sometido el niño enfermo. Esta práctica está en concordancia con los métodos laudables practicados en el Hospital del Niño de Panamá.

#### SUMMARY

Intravenous rehydration is required only in patients with severe diarrhea due to *V. cholerae* who are in shock, with absent peripheral pulse and blood pressure; when the shock has been corrected, rehydration can be completed using an oral rehydration solution. The intravenous solution to be used is 5:4:1 (5 g of sodium chloride, 4 g of sodium bicarbonate and 1 g of potassium chloride per liter) or a comparable commercial alkaline solution. For oral rehydration a solution is used containing 3.5 g sodium chloride, 2.5 g sodium bicarbonate, 1.5 g potassium chloride and 20 g of glucose (or 40 g

of sucrose) per liter. These fluids are administered in a volume replacing the amount lost before treatment was initiated and the fluids lost in the continuing diarrhea. With this management, a case fatality rate of 50% in the untreated falls to less than 1%. The addition of antibiotics such as tetracycline and furazolidone reduces the duration of diarrhea and the need for continuing fluidbalance observation.

Intravenous rehydration of severe diarrhea cases with normal saline solution or with 5% glucose solution increases the acidosis with resulting veno-contraction, which favors the pooling of blood in the heart and the pulmonary circulation leading to cardiac overload and then failure and circulatory peripheral collapse. When acidosis is corrected by the sodium bicarbonate solution and with adequate fluid replacement, normal hemodynamics are reestablished and the patient immediately recovers from the collapse.

In cases of mild or moderate diarrhea, replacement entirely by oral rehydration of the estimated volume of lost fluid alone is usually sufficient. This management of diarrhea is applicable for diarrhea from any cause, including enterotoxigenic *Escherichia coli*, Rotavirus, *Salmonella* and *Shigella* as well as *Vibrio cholerae*.

## BIBLIOGRAFIA

1. Watten RH, Morgan FM, Songkhla Y, Vaniati B, Phillips RA: Water and electrolyte studies in cholera. *J Clin Invest* 38:1879-1889, 1959
2. Harvey RM, Enson Y, Lewis ML, Greenough WB, Ally KM, Panno RA: Hemodynamic effects of dehydration and metabolic acidosis in asiatic cholera. *Trans Assoc Am Physicians* 79: 177-186, 1966
3. Govan CD Jr, Darrow DC: The use of potassium chloride in the treatment of the dehydration of diarrhea in infants. *J Pediatr* 28: 541-549, 1946
4. Watten RH, Phillips RA: Potassium in the treatment of cholera. *Lancet* 2: 999-1001, 1960
5. Benyajati C, Keoplug M, Beisel WR, Gangarosa EJ, Sprinz H, Sitprija V: Acute renal failure in asiatic cholera: Clinicopathologic correlations with acute tubular necrosis and hypokalemic nephropathy. *Ann Intern Med* 52: 960-975, 1960
6. Pierce NF, Cash RA, Hirschhorn D, Mahalanabis D, Nalin DL, Mujibur Rahaman M, Sack RB: Management of cholera and other acute diarrhoeas in adults and children, 10, en *Principles and Practice of Cholera Control*, WHO, Public Health Papers No. 40, 1978, pp 61-75
7. Phillips RA: Water and electrolyte losses in cholera. *Fed Proc* 23: 705-712, 1964
8. Palmer DL, Koster FT, Rafiqul Islam AFM, Mizanur Rahman ASM, Sack RB: Comparison of sucrose and glucose in the oral electrolyte therapy of cholera and other severe diarrheas. *N Eng J Med* 297: 1107-1110, 1977
9. Gyles EL: Heat-labile and heat-stable forms of the enterotoxin from *E. coli* strains enteropathogenic for pigs. *Ann NY Acad Sci* 176: 315-322, 1971
10. Sack DA, Chowdhury AMAK, Eusof A, Akbar Ali Md, Merson MH, Islam S, Black RE, Brown KH: Oral hydration in Rotavirus diarrhoea: A double blind comparison of sucrose electrolyte solution. *Lancet* 2: 280-283, 1978
11. Ryder EW, Sack DA, Kapikian AZ, McLaughlin JC, Chakraborty J, Mizanur Rahman ASM, Merson MH, Wells JG: Enterotoxigenic *Escherichia coli* and Reovirus-like agent in rural Bangladesh. *Lancet* 1: 659-662, 1976
12. Pierce NB: Cholera, en *Current Therapy*, ed por Conn HF, Philadelphia and London, Saunders, 1975, pp 12-15
13. Pizarro D, Posada G, Mata L, Nalin D, Mohs E: Oral rehydration of neonates with dehydrating diarrhoeas. *Lancet* 2: 1209-1210, 1979
14. International Study Group: A positive effect on the nutrition of Philippine children of an oral glucose-electrolyte solution given at home for the treatment of diarrhoea. *WHO* 55: 87-94, 1977