

CARAMIA G.¹, POMPILIO A.²,
CIUCCARELLI F.², MORETTI V.²

Disidratazione e reidratazione. Attualità ed interventi terapeutici

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 5, N. 4, 299-313, 2003

TITLE

Dehydration and rehydration. State of the art and therapeutic interventions

KEY WORDS

Dehydration, rehydration, fluid replacement, electrolyte emergencies

PAROLE CHIAVE

Disidratazione, reidratazione, terapia reidratante, diselettrolitemia

¹Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia

²U. O. Servizio di Farmacia Azienda Ospedaliera Materno-Infantile "G. Salesi" Ancona

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Giuseppe Caramia
Via Enrico Toti 1 - Ancona
Tel: 071-36938
Fax: 071-3589180
E-mail: caramiagm@libero.it

Riassunto

Per omeostasi si intende il mantenimento del volume e della composizione dei liquidi corporei, garantita sia attraverso la regolazione dell'introduzione di liquidi (controllo della sete) sia attraverso la regolazione dell'eliminazione di liquidi e soluti. Una sua modificazione, a seguito di alterazioni del bilancio idrico ed elettrolitico, è di facile riscontro in pediatria e può generare situazioni patologiche di differente gravità. In particolare il neonato ed il bambino in genere, a causa dell'elevato turn over di liquidi, sono più esposti rispetto all'adulto a situazioni patologiche e soprattutto alla "disidratazione" intesa come una diminuzione del contenuto di acqua ed elettroliti dall'organismo. Conoscere gli aspetti fisiologici del metabolismo idroelettrolitico, l'equilibrio acido-base, nonché le possibili alterazioni, saper valutare gli aspetti clinici e terapeutici, avere a disposizione prodotti commerciali idonei è di fondamentale importanza per il pediatra perchè consente di stabilire il corretto intervento terapeutico e di operare le scelte ottimali per ripristinare tempestivamente e correttamente le perdite subite. È necessario inoltre, sulla base dei fabbisogni basali, non solo saper quantificare, ma anche saper riconoscere la qualità della disidratazione (stato osmolare) per valutare quando è necessario un intervento terapeutico per via orale e a domicilio e quando invece e in che misura il bambino deve necessariamente essere sottoposto a terapia per via parenterale.

Summary

Homeostasis is the preservation of the volume and the composition of bodily fluids. Such preservation is accomplished either through a regulation of the fluids introduced in the body (thirst control) or through a regulation of the elimination of fluids and solutes. A change in the homeostasis process, due to an alteration of the water and electrolyte balance, is easily detected in pediatrics and it can bring forth pathologies of various severity. New-born babies in particular and children in general, due to a high fluid turnover, are more subject to certain pathologies and especially to "dehydration" – meant as a lower content of water and electrolytes in the human body – than adults. Knowing the physiological aspects of the water and electrolyte metabolism, the acid-base balance, and the potential metabolic alterations, being able to assess the clinical and therapeutic aspects, dispo-

ing of the appropriate commercial products is extremely important for the paediatricians because it enables them to establish the appropriate therapeutic intervention and to make the best choices in order to timely and correctly restore the loss the body has suffered. It is also necessary, according to the basal needs, not only to be able to quantify but also to be able to recognise the quality of dehydration (osmolar state) in order to assess when an oral and home therapeutic intervention is needed and when and to what extent the child must necessarily undergo a parenteral therapy.

Aspetti generali

L'acqua rappresenta il più importante componente dell'organismo umano e numerosi meccanismi ne controllano l'introduzione, l'eliminazione ed il suo intero metabolismo.

Nei primi mesi di vita rappresenta il 78% del peso corporeo. Si riduce quindi rapidamente fino ad avvicinarsi al valore proprio dell'età adulta, pari al 60% del peso corporeo, dopo il primo anno pur presentando delle variazioni in rapporto alla quantità di grasso; l'acqua è infatti contenuta quasi completamente nella massa magra.

L'acqua corporea è contenuta sia nel compartimento intracellulare che in quello extracellulare. Nel neonato il volume extracellulare è superiore a quello intracellulare ma diminuisce con l'età raggiungendo

un valore prossimo a quello degli adulti dopo il primo anno di età quando la quantità di liquido extracellulare è pari al 20-25% e quella intracellulare è pari al 30-40% del peso corporeo (Tab. 1) (1-3).

Numerosi processi patologici possono compromettere l'omeostasi e il metabolismo dell'acqua per ridotta introduzione, aumento delle perdite per via digestiva, renale, cutanea o polmonare, o "sequestro" in spazi emodinamicamente inerti, il cosiddetto "terzo spazio" (Tabb. 2-4) (2, 4-7).

Il mantenimento dell'equilibrio idrico-salino è più difficile nel lattante che nell'adulto per il ricambio molto più attivo: il lattante scambia infatti ogni giorno più della metà del liquido extracellulare mentre nell'adulto il ricambio è limitato ad 1/7 (2).

La correzione della disidratazione

per via orale è, a livello internazionale, sempre da preferire soprattutto nella disidratazione di grado lieve e medio e quando il vomito non sia talmente grave da rendere impraticabile tale via (2, 4, 7-11).

Vista la frequenza di tale patologia, la difficoltà di avere a disposizione tutti i parametri necessari onde essere estremamente precisi nella impostazione terapeutica, abbiamo ritenuto opportuno raccogliere tutti i suddetti e trattare l'argomento in maniera molto schematica per renderla di facile consultazione e di utilità pratica per ridurre numero e durata dei ricoveri e gravi complicazioni (12-14).

Obiettivi da raggiungere

– stabilire il **grado**, a seconda della perdita di peso, della disidratazione.

Tabella 1 - Contenuto e distribuzione dei fluidi corporei (FC) secondo l'età

	Prematuro	Neonato	1° anno	3 anni	9 anni	Adulto
Peso (kg)	1,5	3	10	15	30	70
Area superficie corporea (m ²)	0,15	0,2	0,5	0,6	1	1,7
Peso Liquidi Corpo in %	80	78	65	60	60	60
FEX Extracellulari (%)	50	45	25	20	20	20
FICC Intracellulari (%)	30	33	40	40	40	40

Tabella 2 - Fabbisogno idrico giornaliero

Bambini <10 Kg	100 ml/Kg/24 ore
Bambini 11-20 Kg	1.000 ml + 50 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 10 Kg
Bambini >20 Kg	1.500 ml + 20 ml/Kg/ die per ogni Kg sopra a 20 Kg
Adulti	2.000-2.400 ml/die

Tabella 3 - Perdita idrica giornaliera in rapporto all'età (ml/kg/die)

Componente	0-6 mesi	6 m/5 anni	5-10 anni	Adolescente
Insensibile	40	30	20	10
Urinario	60	60	50	40
Fecale	20	10	-	-
Totale	120	100	70	50

La febbre accentua le perdite idriche insensibili di 7ml/kg/die per ogni grado sopra i 37° C

Nel 1° anno di vita la perdita è: lieve <5%, moderata <10%, grave >10-15%.

Dopo il 1° anno rispettivamente: 3%, 6% e 9%.

- stabilire il **tipo** della disidratazione:

- isotonica (perdita di acqua e sodio corrispondenti);

- ipotonica (perdita di Na superiore a quella di acqua);

- ipertonica (perdita di acqua superiore a quella di sodio).

- correggere la disidratazione e quindi le possibili complicazioni: ipovolemia, ipotensione, insufficienza renale acuta (13).

- evitare ricoveri inappropriati (14).

Anamnesi

L'anamnesi dovrà ricercare (15):

- un ridotto apporto di liquidi per: patologie acute al cavo orale, turbe dello stato di coscienza ecc.;
- un aumento delle perdite per: diarrea, diabete, diuretici, malattie renali, vomito, ecc. (5, 6, 16);
- un aumento delle perdite transcutanee per: febbre elevata, infiammazioni, sudorazione, ustioni ecc. (17, 18);
- un aumento delle perdite per: iperventilazione polmonare, ridotta umidità dei gas inspirati;
- un accumulo di acqua nel "terzo spazio" con conseguente perdite interne per: ascite, chilotorace, ipoprotidemie, sequestro nelle anse intestinali dilatate, sindrome nefrosica ecc.

Aspetti clinici

- quadro clinico dovuto alla deplezione dei liquidi extracellulari, e quindi da alterazione del volume

Tabella 4 - Cause di disidratazione

Ridotta assunzione di liquidi:

- adipsia, alterazioni dello stato di coscienza, lesioni delle prime vie digestive, mancanza di liquidi disponibili.

Aumento delle perdite gastrointestinali:

- diarrea, vomito.

Aumento delle perdite urinarie:

- diabete insipido e mellito, farmaci (es. diuretici), insufficienza surrenalica, malattie renali con sindrome da perdita di sali, ecc.

Aumento delle perdite cutanee:

- infiammazioni cutanee, ipertermia, sudorazione eccessiva, ustioni.

Aumento delle perdite dall'apparato respiratorio:

- iperventilazione; ridotta umidità dei gas inspirati.

Perdite interne per sequestro:

- "terzo spazio" addominale o toracico (ascite, ARDS, chilotorace, ecc.)
- ipoprotidemie (sindrome nefrosica, ustioni).

plasmatico, dei liquidi interstiziali e transcellulari (Tab. 5) (1-3);

- complicanze del grado grave di disidratazione possono essere lo shock con tachicardia, tachipnea, coma e la necrosi tubulare.

Interventi a domicilio

- controllare le funzioni vitali, e regolarsi di conseguenza;
- se possibile far pesare il bambino per verificare la quantità di liquidi persi;
- distendere il paziente a terra, sollevandone le gambe in posizione anti shock;
- se non vi sono controindicazioni somministrare liquidi con i mezzi a disposizione;

- aereare l'ambiente per lasciare respirare meglio la persona;
- se è impossibile distendere il paziente, farlo sedere con il capo e il busto piegati verso il pavimento nel sospetto di vomito.

Accertamenti diagnostici

- emocromo con formula con indici di flogosi, per valutare il grado di ispissamento sanguigno e il rischio di infezione;
- elettroliti sierici e glicemia, da controllare durante la terapia;
- equilibrio acido basico;
- azotemia e creatininemia: spesso elevata; con una appropriata reidratazione si ridurrà del 50% nelle successive 24 ore. Se non si verifica il calo, pensare alla sin-

drome emolitico-uremica. Se il bambino non si alimenta, o è malnutrito, l'azotemia può essere bassa a causa della scarsa disponibilità di proteine;

- peso specifico e quantità delle urine emesse: conferma dei reperti clinici;
- eventuali altre indagini a seconda della patologia di base;
- vanno attentamente monitorati peso, diuresi ed eventuali perdite con vomito e fecali con diarrea.

Aspetti terapeutici*Grado di disidratazione**Disidratazione lieve*

- reidratare per os, o con sondino naso-gastrico, preferibilmente con soluzioni glucoelettrolitiche che per i bambini europei devono rispondere ai requisiti raccomandati da ESPGAN (Tab. 6) (19-22): in caso di vomito tentare di interrompere il vomito mediante domperidone o metoclopramide;
- reidratare e.v., in caso di vomito incoercibile, con soluzione equilibrata pediatrica (5% glucosio + 23 mEq/L Na + 20 mEq/L Cl + 20 mEq/L K, 369 mOsm/l), alla dose di 15-20 ml/Kg in 1 ora. Utile un tentativo preliminare di interrompere il vomito mediante domperidone o metoclopramide.

Disidratazione moderata e grave

- reidratazione per via orale, o con

Tabella 5 – Sintomatologia e grado di disidratazione

Sintomatologia	Disidratazione Lieve	Disidratazione Moderata	Disidratazione Grave
perdita peso aspetto generale	<5 % (3%*) attento, agitato	<10 % (6%*) agitato o letargico, irritabile	>10-15 % (9%*) ipotonico, freddo, cianosi, sonnolento fino al coma
sete	modesta	moderata	intensa
colore cute	pallida	grigia	marezzata
turgore cute	normale	diminuito	nullo
mucose	asciutte	secche	secche, aride
occhi	normali	infossati	infossati e alonati
lacrimazione	presente	assente	assente
SNC	normale	irritabile	letargico
fontanella bregmatica	normale	depressa	molto depressa
respiro	normale	profondo	rapido e profondo
polso	normale	rapido	tachicardia, piccolo, debole
t. circolo	< 2 sec.	2-3 sec.	> 3- 4 sec
p. arteriosa	normale	bassa in ortostatismo	diminuita
vena giugulare est.	visibile supino	non visibile a meno di compressione	non visibile nemmeno dopo compressione
urina	lieve calo	scura e oliguria	anuria o <0,5 ml/Kg/die
perdita stimata ml/kg	30-50	60-90	100 o più

* Perdita in peso nel bambino dopo il primo anno di vita

sondino naso-gastrico, con soluzione glucosalina in caso di disidratazione moderata, e in assenza di vomito: il glucosio per os facilita l'assorbimento di sodio e di acqua attraverso le cellule dell'intestino tenue (1-3, 23);
- reidratazione e.v., obbligatoria in caso di disidratazione grave (24-26):
FASE I: 0-1^a ora (fase di emergenza con correzione dello shock ipovolemico, da effettuarsi anche in assenza e/o in attesa dei dati di laboratorio):

- infusione rapida, 20 ml/Kg (nell'adulto o peso adulto 1-2 litri) in 20 minuti in caso di shock o, nei casi meno gravi, in un'ora (25, 26). Se non vi è ipoglicemia con soluzione fisiologica, Ringer lattato o acetato (27) oppure soluzione glucosata 5% + soluz. fisiologica (per cui il glucosio è al 2,5% e la soluz. salina allo 0,45%= soluzione isotonica); in tale fase è sempre indicata una soluzione isotonica (28);
- ripetere l'infusione di 10-20 ml/kg

(nell'adulto o peso adulto 1-1,5 litri) in caso di scarsa risposta o di persistenza di segni di shock, se funzioni cardiaca e renale normali. Sarebbe preferibile che questa seconda soluzione non contenesse glucosio se con la prima è stato somministrato 1 g/kg di glucosio;
- il bolo somministrato nella Fase 1 per ripristinare il volume intravascolare non viene calcolato nelle successive Fasi di correzione del deficit e di mantenimento di acqua.

FASE II: 1^a-9^a ora (fase di mantenimento con correzione del deficit e reintegro delle perdite in corso) proseguire la correzione del deficit di acqua, somministrando il 50% delle perdite, alle quali va aggiunto 1/3 del fabbisogno di mantenimento giornaliero, entro 8-9 ore. Entro la 24^a ora il restante 50% del deficit più i 2/3 del fabbisogno di mantenimento;

- correggere i fabbisogni di sodio, ed eventualmente di K (controllo ECG), tenendo conto sia del grado di disidratazione, sia della ripresa della diuresi e della integrità della funzione renale, sia della quantità di elettroliti introdotti con le varie soluzioni impiegate per via orale o endovena (Tab. 6), sia del fabbisogno elettrolitico giornaliero, dei valori sierici normali di elettroliti e di bicarbonati riportati nelle tabelle 7 e 8, sia dei livelli sierici di elettroliti del paziente;
- tener sempre conto di eventuali perdite subentranti e dei fabbisogni basali di acqua (Tabb. 2, 3).

FASE III: 9^a- 24^a ora

- correggere il deficit residuo di acqua, somministrando il restante 50% delle perdite, alle quali vanno aggiunti ovviamente i 2/3 del fabbisogno di mantenimento giornaliero, entro la 24^a ora;
- correggere i fabbisogni di sodio e di K, tenendo conto sia della quantità di elettroliti introdotti con le varie soluzioni impiegate (Tab. 6), sia dei risultati dei con-

trolli dei livelli sierici di elettroliti seguendo in generale il percorso riportato nella tabella 9 (1, 2, 28, 29).

Tipo di disidratazione

La disidratazione va classificata anche in base alla concentrazione sierica del sodio (Tab. 10) che riflette l'osmolarità sierica (v.n. = 280-295 mOsm/kgH₂O) nel paziente moderatamente o gravemente disidratato (1, 2, 29).

Conoscendo i livelli sierici di sodio del paziente, si può definire il tipo di disidratazione:

- isotonica: perdita di acqua e sodio corrispondenti (Na > 130 e < 150 mEq/l);
- ipotonica: perdita di Na superiore a quella di acqua (Na < 130 mEq/l);
- ipertonica: perdita di acqua superiore a quella di sodio (Na > 150 mEq/l);

Tenendo conto dei livelli sierici di elettroliti del paziente, del fabbisogno elettrolitico giornaliero e dei valori sierici normali di elettroliti e di bicarbonati riportati nelle tabelle 7 e 8, con opportuni apporti si può facilmente ristabilire la normalità della crasi ematica (13, 26, 28-30).

I diversi tipi di disidratazione danno luogo ad una sintomatologia che si discosta solo di poco da quella già riportata nella tabella 5 ma che

in alcune situazioni può essere utile saper riconoscere.

Disidratazione isotonica

- correzione delle perdite possibilmente in 24 ore;
- il deficit di acqua, determinabile in base alla perdita di peso, va reintegrato per il 50% nelle prime otto ore, per il restante 50% nelle 16 ore successive, come su riportato;
- il deficit elettrolitico da reintegrare, essenzialmente di sodio, si può anche calcolare moltiplicando il risultato ottenuto dalla differenza del valore sierico ottimale di sodio pari a 135 mEq/l meno quello riscontrato nel siero del paziente per la quantità di acqua residua (liquidi corporei/kg - liquidi persi/kg) del paziente (Tab. 1) (*): vanno reintegrati i 2/3, in tempi analoghi a quelli di ricostituzione dell'acqua.

Il potassio può essere ricostituito in un secondo momento, dopo le prime 24 ore, una volta accertata l'integrità della funzione renale.

(*): Calcolo del deficit di sodio: bambino di 1 anno, di Kg 10 prima della malattia e Kg 9 al ricovero: perdita del 10% del peso

A. Na⁺ necessario per portare a v.n. pari a 135 mEq/l = 135 mEq/l - 110 mEq/l (Na⁺ osservato nel b.) = 25 mEq/l

B. Acqua corporea totale per kg a 1 anno (Tab. 1) = 0,65 /kg prima della malattia - 0,10/kg (10% perdita peso d'acqua) = 0,55/Kg

Peso corporeo prima della malattia = 10 Kg

Deficit di sodio da somministrare: A x B = 25 mEq/l x 0,55 x 10 Kg = 137,5 mEq

Tabella 6 – Composizione delle principali soluzioni per la reidratazione

	OMS 1984	ESPGAN 1989/97	90°	DICODRAL 60**	30°	FLORIDRAL	GES 60°	IDRAVITA*	REIDRAX*
<i>Reidratazione orale</i>									
Glucosio mmol/l	110	74-111	111	90	111	83	108	120	75
Na mEq/l	90	60	90	60	30	60	60	60	60
K mEq/l	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Cl mEq/l	80	>25	80	37	40	37	50	50	60
HCO ₃ o Citrato mEq/l	30	20	30	—	10	14 citrato	14 citrato	10 citrato	10 citrato
				14 citr.					
mOsm/l	330	200-250	331	211	211	214	270	230	225
Kcal/l	80	52-80	80	80	80	80	80	80	60.8
aroma	no	no	no	banana	no	banana	no	banana	no
probiotici	no	no	No	no	no	LGG 5x10 ⁹ u.f.c.	no	no	no

*il Dicodral 60, soluzione reidratante orale, è disponibile anche in formulazione liquida, all'aroma di arancia, pronta all'uso

<i>Reidratazione infusioneale</i>									
Soluzione glucosata 5%		Isotonica		Glucosio monoidrato: 55 g/l			278 mOsm/l		
Soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,9%)		Isotonica		Na: 154 mEq/l Cl: 154 mEq/l			308 mOsm/l		
Soluzione glucosata 5% + soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,9%)		Isotonica		Glucosio monoidrato: 27,5 g/l Na: 77 mEq/l Cl: 77mEq/l			293 mOsm/l		
Elettrolitica equilibrata pediatrica		Ipertonica		Glucosio monoidrato: 55 g/l Na: 23 mEq/l; Cl: 20 mEq/l K: 20 mEq/l; Mg: 3 mEq/l HCO ₃ : 23 mEq/l			369 mOsm/l		
Elettrolitica bilanciata tipo I con glucosio		Ipertonica		Glucosio monoidrato: 55 g/l Na: 40 mEq/l; Cl: 40 mEq/l K: 10 mEq/l; Mg: 3 mEq/l HCO ₃ : 16 mEq/l			384 mOsm/l		
Elettrolitica bilanciata tipo II o di mantenimento con glucosio		Ipertonica		Glucosio monoidrato: 55 g/l Na: 40 mEq/l; Cl: 40 mEq/l K: 13 mEq/l; Mg: 3 mEq/l HCO ₃ : 16 mEq/l			390 mOsm/l		
Elettrolitica reidratante III		Isotonica		Na 140 mEq/l; K 10 mEq/l Cl 103 mEq/l; Mg: 3 mEq/l HCO ₃ : 47 mEq/l			307 mOsm/l		
Normosol M con glucosio		Ipertonica		Glucosio monoidrato: 55 gr/l Na: 40 mEq/l; Cl: 10 mEq/l K: 13 mEq/l; Mg: 3 mEq/l HCO ₃ : 16 mEq/l			390 mOsm/l		
Normosol R		Isotonica		Na 140 mEq/l; K 5 mEq/l Cl 98 mEq/l; Mg: 3 mEq/l			296 mOsm/l		
Thamesol o T.H.A.M		Ipertonica		Trometamolo 3,6% Ac. acetico 0,6%			397 mOsm/l		
Ringer lattato		Isotonica		Na: 132 mEq/l Cl: 112 mEq/l K: 5 mEq/l; Ca: 4 mEq/l HCO ₃ : 29,0 mEq/l			280 mOsm/l		
Ringer acetato		Isotonica		Na: 132 mEq/l; K: 4 mEq/l Cl: 109 mEq/l; Ca:3 mEq/l HCO ₃ : 29 mEq/l			277 mOsm/l		

N.B. Le soluzioni contenenti K non sono indicate nella prima fase rapida di reidratazione per la possibile presenza di iperpotassiemia

Tabella 7 - Fabbisogno ionico giornaliero (mEq/kg/die): lattanti e bambini

Ioni sierici	Peso del paziente in kg		
	<5 Kg	5-20 Kg	> 20 Kg
Na	3	3	3
K	2	2	1,5-2
Ca	1,5	1	0,8
Mg	0,25	0,25	0,25
P	0,5	0,5	0,5

Tabella 8 - Valori normali dello ionogramma in rapporto all'età

		mEq/l	mmol/l
Na	neonati	135-155	135-155
	Lattanti	133-142	133-142
	Bambini	133-142	133-142
	Altre età	135-145	135-145
Ca	neonati	4,5-5,5	2,25-2,75
	Lattanti	4-5,6	2-2,8
	Bambini	3,9-5,7	1,95-2,85
	Altre età	4,4-5,5	2,20-2,75
K	neonati	4-5	4-5
	Lattanti	4,8-5,5	4,8-5,5
	Bambini	3,9-4,9	3,9-4,9
	Altre età	3,8-4,8	3,8-4,8
Cl	neonati	103-120	103-120
	Lattanti	100	100
	Bambini	98-108	98-108
	Altre età	101-105	101-105
P	neonati	2,61-4,30	1,45-2,3
	2 giorni-2 mesi	3,95-4,10	2,1-2,27
	2-5 mesi	3,38-4,30	1,8-2,38
	1 anno	3,15-3,50	1,75-1,9
	2-12anni	1,75-2,23	0,9-1,29
Bicarbonati			
	Neonati	17-25	17-25
	Lattanti	20-25	20-25
	Bambini	19-28	19-28

Gap anionico: v.n.= 8/16 mEq/l*

* Il Gap anionico è uguale alla differenza fra i mEq/l del catione sodio e la somma dei mEq/l dei due anioni bicarbonato e cloro

Gap= Na⁺ - (HCO₃⁻ + Cl⁻). Il valore normale è 12 (range 8-16)

Disidratazione ipotonica (o iponatriemica)

Il trattamento è quello della forma isotonica; il deficit di soluti si può anche calcolare in base alla formula: Deficit (mEq) = Kg peso x ([mEq/l normali] - [mEq/l attuali]) x fattore di distribuzione

Il fattore di distribuzione è: per il sodio 0,6; per il cloro 0,25, per il bicarbonato 0,4-0,5.

Il sodio non va ricostituito bruscamente, e mai con soluzione ipertoniche, a meno di sintomi neurologici importanti (convulsioni), che si verificano per sodiemie <120 mEq/l; in tal caso soluzione di NaCl al 3% 1 ml/min, fino a 12 ml/Kg. L'aumento desiderato della sodiemia non deve mai superare i 5 mEq/l/ora.

Disidratazione ipertonica (o ipernatriemica)

È difficile valutare il grado di disidratazione e la correzione va effettuata in maniera lenta per il pericolo di convulsioni ed edema cerebrale in caso di correzione troppo rapida. In caso di ipotensione nella I Fase di stabilizzazione per espandere il volume intravascolare infondere 20 ml/kg di glucosata 5% + fisiologica 0,9% o glucosata 5% + Ringer Lattato.

Vengono impiegate soluzioni blandamente ipotoniche (Na tra 100 e 120 mEq/l) e glucosata 5%, per le prime 24 ore. Il calo della sodiemia non dovrebbe superare i 10-15

Tabella 9 – Fasi d'intervento terapeutico

	H ₂ O (ml)	Na (mEq)	K (mEq)
- Mantenimento	<ul style="list-style-type: none"> • < 10 Kg = 100 ml/Kg • 10-20 Kg = 1000 + 50ml per ogni Kg oltre i 10 Kg • >20 Kg = 1500 + 20 ml per ogni Kg oltre i 20 Kg 	3 mEq/Kg	2 mEq/Kg
Quantità mantenimento ml mEq mEq
- Deficit (per ogni 100 g di peso persi)	80-100 ml	6 mEq	3 mEq
Deficit ml mEq mEq
• Deficit di Na*	 mEq	
• Deficit di H ₂ O libera** ml		
Totale deficit ml mEqmEq

* Disidratazione iponatriemica: deficit di Na = (135 – Na attuale) x Kg x fattore di distribuzione (0.6-0.7)

** Disidratazione ipernatriemica: deficit H₂O libera = 4 ml/Kg per ogni mEq di Na oltre ai 145 mEq/l; vanno distribuiti in 48 ore: il Na non deve calare oltre i 15 mEq/l nelle 24 h.

Fase	Calcolo	Fluidi	Somministrazione
I → 0-30'	20 ml/Kg		SFml o
II → 30'-9 h	50% deficit + 1/3 mantenimento		* G5%/SF.....ml
	H ₂ O +ml		+ NaClmEq
	Na+ mEq		
	K+ mEq		+ KClmEq
*II → 30'-48 h	Tutto mantenimento + deficit		G5%.....ml
	H ₂ O +ml		+ NaClmEq
	Na+ mEq		
	K+..... mEq		+ KClmEq
III → 9-24 h	50% deficit + 2/3 mantenimento		G5%.....ml
	H ₂ O +ml		+ NaClmEq
	Na + mEq		
	K + mEq		+ KClmEq
IV → 25- 48 h	+/- idratazione orale		Soluzioni glucosaline
	mantenimento + reintegro perdite		
V → 2-14 giorni	Mantenimento per os		**Reintroduzione latte senza lattosio o idrolizzati

*Nella disidratazione ipernatriemica (evitare caduta Na > 15 mEq/l nelle 24 h)

**Nella diarrea medio-grave

FIALE DA 10 ml di "NaCl 11,7%" in cui 1 ml = 2 mEq di Na e 2 mEq di Cl

FIALE DA 10 ml di "KCl 15%" in cui 1 ml = 2 mEq di K e 2 mEq di Cl

FIALE DA 10 ml di "K-flebo1 mEq" in cui 1 ml = 1 mEq di K

FIALE DA 10 ml di "K-flebo3 mEq" in cui 1 ml = 3 mEq di K

Tabella 10 – Sintomatologia e tipi di disidratazione

Sintomatologia	Isotonica	Ipotonica	Ipertonica
	Na > 130 e < 150	Na < 130 mEq/L	Na > 150 mEq/L
Cute	grigia, secca	grigia, umida	grigia, pastosa
turgore	scarso	molto scarso	normale
temperatura	fredda	fredda	fredda
mucose	secche	leggermente umide	molto secche
occhi	infossati, molli	infossati, molli	infossati
fontanella	depressa	depressa	depressa
polso	rapido	rapido	leggermente rapido
coscienza	letargico	coma	irritabilità
Pressione art.	↓↓	↓↓↓	↓
Volume extracellulare	↓↓	↓↓↓	↓
Volume intracellulare	↓ o N	N o ↑	↓↓

mEq/l/die e il riequilibrio del deficit va completato in 48-72 ore.

Sono necessari frequenti controlli degli elettroliti dato che è impossibile stimare il reale deficit di sodio (1-3, 28, 29).

Disidratazione con ipokaliemia

Il potassio si trova prevalentemente all'interno delle cellule dove è il principale catione. L'omeostasi del K avviene a livello del tubulo renale distale: l'acidosi determina fuoriuscita di K dalle cellule mentre l'alkalosi l'effetto contrario. Relativamente rara in caso di diarrea, vomito, aspirazione naso gastrica, può invece verificarsi in caso di somministrazione di diuretici, di acidosi tubulare renale, di sindrome di Bartter o pseudo Bartter, di iperaldosteronismo. Quando il K urinario è inferiore o uguale a 15 mEq/l

significa che il rene è in grado di risparmiarlo per cui la perdita è extrarenale.

Segni clinici: ipotonia della muscolatura scheletrica, distensione dell'addome con peristalsi ridotta fino all'ileo adinamico, diminuzione della capacità del rene di concentrare le urine. Il muscolo cardiaco è particolarmente vulnerabile e la tossicità è evidenziata all'ECG da abbassamento dei voltaggi, allungamento del QT, appiattimento dell'onda T e comparsa dell'onda U; frequenti le aritmie quando la Kaliemia è a livelli inferiori a 2 mEq/l. Il paziente va sempre ricoverato.

Terapia: Le perdite vanno integrate per via e.v, a condizione che la funzione renale sia integra.

Il calcolo per correggere il deficit di K è: $(4,5 - \text{Kaliemia attuale}) \times 0,6 \times \text{kg di peso} = \text{meq di K da infondere}$.

Sarebbe preferibile somministrare il K per os; solo in caso di necessità può essere somministrato ev, ma lentamente (1 mEq/kg/ora), mai in bolo veloce. Nel flacone non deve mai superare i 40 meq/litro per vena periferica e fino ad 80 meq/litro per vena centrale; la velocità di infusione non deve comunque superare 3-4 mEq/Kg/die. È necessario il monitoraggio ECG e dei livelli sierici (1-3, 28).

Disidratazione con iperkaliemia

Relativamente rara in corso di disidratazione: poiché il rene possiede una grande capacità di eliminare il K in eccesso l'iperkaliemia si osserva più spesso in presenza di malattie renali e/o di una compromissione dei meccanismi di escrezione renale. Può però essere determinata anche da malattie metaboliche, crisi

emolitiche (il K intracellulare è 30 volte superiore a quello dei liquidi extracellulari), ipoaldosteronismi, intossicazioni digitalica e succinilcolinica o eccessiva assunzione di potassio.

Elevazioni consistenti della potassiemia possono essere estremamente pericolose per la vita: valori superiori a 6,5 mEq/l vanno prontamente trattati, a valori di 8 mEq/l vi è un grave rischio di tossicità cardiaca. Il prematuro e il neonato tollerano però bene tali livelli.

Sintomi clinici: parestesie, paralisi flaccida, tossicità cardiaca: picchi di onde T, allungamento PR e allargamento QRS, quest'ultimi particolarmente infausti, perché annunciano una fibrillazione ventricolare.

Terapia: sospensione immediata di ogni apporto orale di K; somministrazione rapida di glucosio (0,5 g/Kg) e insulina (0,3 U insulina per ogni grammo di glucosio) in due ore circa, eventualmente ripetibili, che producono un rapido movimento intracellulare di K; somministrare bicarbonato di sodio: 2-3 mEq/Kg in 30 minuti per via endovenosa o intraossea. Ulteriori somministrazioni andranno valutate in base ai parametri ematochimici e gas analitici ogni 10 minuti (1-3, 28).

Rialimentazione

Un aspetto molto importante, soprattutto nel lattante, è la rialimentazione. Fino ad almeno un decen-

nio fa veniva sostenuto un riposo intestinale spinto almeno per 3-4 giorni. Oggi viene scoraggiato perché determina un aumento del grado di disidratazione e una riduzione del rinnovo delle cellule endoteliali intestinali.

Nel bambino di età inferiore all'anno la rialimentazione viene consigliata, subito dopo le prime 4-6 ore, comunque entro 24 ore, destinate alla reidratazione orale e può essere reintrodotta il latte che il bambino assumeva prima dell'evento acuto. Tale impostazione dietetica giova al successivo ripristino delle funzioni intestinali. Una precauzione va comunque fatta nel lattante di età < 3 mesi o nel bambino con atopia nel quale non andrebbero introdotti nella rialimentazione nuovi antigeni alimentari (es. nuovi cibi o latte vaccino per la prima volta) in quanto la tolleranza verso tali cibi potrebbe essere alterata a livello della mucosa intestinale.

Considerazioni conclusive

La disidratazione, secondaria alla diarrea, è di gran lunga la più frequente e tuttora la più importante causa di morbilità e mortalità, con notevoli costi economici e sociali. Nei soggetti della prima e seconda infanzia, particolarmente vulnerabili alla perdita di liquidi ed elettroliti, è stata trattata fino ad alcuni decenni fa con la somministrazione

di soluzioni per via venosa. Tale prassi terapeutica poteva però essere disponibile solo per un numero molto limitato di pazienti per cui la mortalità da disidratazione in corso di diarrea è stata ed è tuttora elevatissima.

Il riscontro che nel piccolo intestino una soluzione elettrolitica contenente glucosio favorisce l'assorbimento del sodio e dell'acqua anche in corso di diarrea secretiva da *Vibrione del colera*, da *E. coli* enterotossico o da danni intestinali da Rotavirus, ha determinato all'inizio degli anni '60 (31) l'introduzione della reidratazione orale con soluzioni glucosio-elettrolitiche (ORS). Questo ha permesso di estendere, per il limitato costo ed il facile impiego domiciliare anche nei paesi meno evoluti, una prassi terapeutica che si è dimostrata di importanza vitale e sicura (32).

Per sopperire alle gravi disidratazioni dovute soprattutto alla diarrea da *Vibrione del colera* che determina anche una grave perdita di sodio, cloro e bicarbonato, il WHO propose una composizione ORS particolarmente ricca di tali elementi e costituita da 90 mmol/l di sodio, 111 mmol/l di glucosio e con una osmolarità di 311 mmol/l (Tab. 11). Successivamente però è stato evidenziato che in alcuni pazienti i livelli di sodiemia erano superiori a 150 mmol/l (33) e che soluzioni reidratanti con una ridotta osmolarità risultavano più efficaci in quanto ri-

Tabella 11 - Concentrazione di elettroliti nelle feci, in rapporto ai vari patogeni responsabili della disidratazione da diarrea, e concentrazione di elettroliti della ORS proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)

	Na	K	Cl	HCO ₃
Colera	88	30	86	32
<i>E. coli</i> ET.	53	37	24	18
Rotavirus	37	38	22	6
ORS - WHO	90	20	80	30

ducevano il vomito, l'emissione di feci ed il ricorso ad infusioni endovenose, senza aumentare il rischio di iponatremia (sodiemia <130 mmol/l). Tutto ciò perché basse concentrazioni di sodio e glucosio aumentano l'assorbimento di acqua e dei soluti in essa contenuti (34-39). Va però rilevato che in base all'agente patogeno responsabile dell'enterite vengono perse quantità diverse di elettroliti (Tab. 11) per cui in alcune forme gravi di diarrea come quelle da colera e da *E. coli* enterotossico, il rischio e i danni secondari all'iponatremia potrebbero essere maggiori dei vantaggi dati dalle soluzioni con ridotta osmolarità. Per tale motivo secondo alcuni, fino a quando non saranno disponibili un maggior numero di dati sui vantaggi dei preparati con ridotta osmolarità anche nelle diarree più gravi, i preparati del commercio dovrebbero contenere una quantità di sodio e glucosio adeguata alle perdite determinate dal patogeno più fre-

quentemente responsabile della diarrea nelle differenti aree geografiche: colera in alcune zone dell'Asia (India, Bangladesh, Indonesia) e Rotavirus in Europa e paesi industrializzati dell'occidente (40, 41).

Recenti studi, riprendendo precedenti indagini, hanno evidenziato che ORS contenenti polimeri del glucosio derivati dal riso o da altri cereali, onde favorire l'assorbimento del sodio, hanno dimostrato di ridurre il volume delle feci, la durata della diarrea, il vomito e di ricostituire rapidamente i liquidi persi con le feci. Questo si è però verificato solo nelle forme gravi di diarrea, in particolare quelle secondarie a colera delle regioni dell'Asia orientale, Bangladesh, India e Indonesia, o a gravi condizioni patologiche intestinali, nelle quali l'uso di soluzioni reidratanti a base di cereali determinano una riduzione del volume delle feci pari al 20-50% rispetto alle soluzioni contenenti glucosio in quanto i poli-

meri del glucosio vengono idrolizzati ed assorbiti nel piccolo intestino più rapidamente del glucosio (42-46).

A conferma di ciò, una review della Cochrane sulla reidratazione con preparati a base di riso ha evidenziato che questi determinano, rispetto alla reidratazione con glucosio, una minor perdita di liquidi con le feci nei pazienti affetti da colera ma non nelle altre forme di diarrea (47) confermando, con risultati statisticamente significativi, che le ORS, oggi disponibili preconfezionate anche con riso, dovrebbero avere una composizione che deve tenere conto del possibile agente eziologico della diarrea-disidratazione (47, 48).

Un interessante risultato è stato ottenuto nelle disidratazioni da enterite da Rotavirus, responsabili di oltre un terzo, e nei bambini sotto i tre anni di oltre la metà, di tutti gli episodi di diarrea nei paesi industrializzati dell'occidente. Infatti in bambini da un mese a tre anni, in una indagine multicentrica, randomizzata, in doppio cieco contro controllo, l'associazione soluzione reidratante orale e *Lactobacillus GG*, ha determinato una riduzione significativa della durata della diarrea e della degenza ospedaliera (49). Tale risultato è stato confermato anche da altri autori (50-52). Numerosi ricercatori hanno da tempo segnalato l'importanza dello zinco in corso di diarrea e di di-

sidratazione. Il minerale, presente soprattutto nella carne e nel pesce, può venire a mancare per un inadeguato apporto proteico. Questo determina un danno della mucosa del piccolo intestino che, in un circolo vizioso, peggiora la capacità di assorbito (53). Tale danno si verifica anche in corso di infezioni da *Vibrio* del colera e da *Escherichia coli* enterotossico e può essere risolto con la somministrazione di 5 mg/kg di zinco per 2 settimane (54). Inoltre alcune meta-analisi e studi successivi hanno evidenziato che la supplementazione di zinco nelle ORS ha un effetto positivo sulla durata e gravità della diarrea, acuta e cronica, in quanto riduce la suscettibilità alle tossine batteriche e virali, ristabilisce la capacità riassorbitiva della mucosa intestinale e migliora l'assorbimento di acqua ed elettroliti (50, 55-59) riducendo la frequenza di ricoveri ospedalieri per diarrea e di infezioni delle basse vie respiratorie (60). Tutto questo perché, come è noto, lo zinco svolge un ruolo di primo piano sul sistema immunitario, su molte citochine, sui linfociti B e T (in particolare i CD4), sui meccanismi antiossidanti e sul metabolismo dell'ossido nitrico e quindi in tutti i processi infettivi, infiammatori e nell'integrità delle barriere epiteliali favorendo il ripristino della funzionalità del piccolo intestino (40, 61-64). Rimangono ancora da valutare nei diversi paesi, i vantaggi

economici della supplementazione di zinco che, in una prima indagine, ha evidenziato una riduzione dell'8% sul costo di ospedalizzazione e del 6% su quello di antibiotici (65).

Da alcuni anni infine i prebiotici hanno spinto molti ricercatori ad indagare il loro effetto benefico in varie condizioni patologiche per la capacità di cambiare la composizione della microflora intestinale, favorendo lo sviluppo di bifidobatteri e lattobacilli, con i conseguenti vantaggi per la salute dell'ospite. È stato così evidenziato che l'aggiunta di fruttoligosaccaridi (FOS) alla ORS, favorendo lo sviluppo di una flora acidofila fisiologica, rallenta lo sviluppo di quella patogena con benefici effetti sulla diarrea-disidratazione (66, 67). L'uso di preparati contenenti FOS e ORS possono rappresentare pertanto un ulteriore progresso terapeutico della disidratazione.

Da quanto su riportato vi sono fondati motivi per ritenere che la disidratazione, secondaria alla diarrea, continua ad essere un'importante causa di morbilità, mortalità e di notevoli costi economici e sociali anche nei paesi più evoluti dell'occidente che hanno assistito e goduto nell'ultimo secolo di notevoli progressi scientifici con la scomparsa o riduzione di molte malattie endemiche ed epidemiche.

Il trattamento con le ORS, nelle varie composizioni ed evoluzioni in

rapporto al patogeno responsabile dell'affezione, fornisce un valido contributo per il controllo ottimale della disidratazione, a costi molto modesti ed accessibili anche nei paesi in via di sviluppo. Per questo motivo tale prassi terapeutica è stata da alcuni considerata la più importante conquista del secolo da poco concluso (32).

Bibliografia

1. Berni Canani R, Berni Canani R. Metabolismo idrico ed elettrolitico. *Nutrizione Clinica In Pediatria*. Ed Mc Graw-Hill. 2000; II: 27-38.
2. Adelman RD, Solhang MJ. Fisiopatologia dei liquidi corporei e terapia infusione. in Nelson. *Trattato di Pediatria*. Edizioni Minerva Medica. XVI Ed. 2002; VII: 92-230.
3. Shaw KN. Dehydration. In Fleisher GR, Ludwig S: *Synopsis of Pediatric Emergency Medicine*. Benjamin K. Silverman Editor, 4th Edition 2002; 14: 69-71.
4. Fleisher GR. Diarrhea. In Fleisher GR, Ludwig S: *Synopsis of Pediatric Emergency Medicine*. Benjamin K. Silverman Editor 4th Edition 2002; 15: 71-73.
5. Afzal N, Thomson M. Diarrhoea and gastroenteritis in the infant and young child. *J Fam Health Care* 2002; 12: 146-50.
6. Jones S. A clinical pathway for pediatric gastroenteritis. *Gastroenterol Nurs* 2003; 26: 7-18.
7. Alam NH, Ashraf H. Treatment of infectious diarrhea in children. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 151-65.
8. Singh UK, Prasad R, Kumar R, Jaiswal BP. Management of diarrhoea in practice. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 687-95.

9. Atherly-John YC, Cunningham SJ, Crain EF. A randomized trial of oral vs intravenous rehydration in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1240-3.
10. Bani IA, Saeed AA, Othman AA. Diarrhoea and child feeding practices in Saudi Arabia. *Public Health Nutr* 2002; 5: 727-31.
11. Bhan MK, Bhandari N, Bahl R. Management of the severely malnourished child: perspective from developing countries. *BMJ* 2003; 326: 146-51.
12. Martinot A, Hue V, Ego A, Dumonceaux A, et al. Réseau interhospitalier d'évaluation des pratiques médicales dans les affections courantes de l'enfant. *Arch Pediatr* 2001; 8: 1062-70.
13. Ensari C, Tufekcioglu O, Ayli D, Gumus T, et al. Response to delayed fluid therapy in crush syndrome. *Nephron* 2002; 92: 941-3.
14. Srivastava R, Homer CJ. Length of stay for common pediatric conditions: teaching versus nonteaching hospitals. *Pediatrics* 2003; 112: 278-81.
15. Porter SC, Fleisher GR, Kohane IS, Mandl KD.: The value of parental report for diagnosis and management of dehydration in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2003; 41: 196-205
16. Inward CD, Chambers TL. Fluid management in diabetic ketoacidosis *Archives of Disease in Childhood* 2002; 86: 443-4.
17. Joffe MD. Burns. In Fleisher GR, Ludwig S: *Synopsis of Pediatric Emergency Medicine*. Benjamin K. Silverman Editor, 4th Edition 2002; 100: 525-530.
18. Brown TL, Hernon C, Owens B. Incidence of vomiting in burns and implications for mass burn casualty management. *Burns* 2003; 29: 159-62.
19. Booth I, Ferreirar C, Desjeux JF, et al. ESPGAN Working Group. Recommendations for composition of oral rehydration solutions for the children of Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 113-5.
20. Walker-Smith J. Brief history of working group on oral rehydration solution. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2001; 33-S2:1.
21. Guarino A, Albano E, Guandalini S, for the ESPGHAN working group on acute diarrhoea. Oral rehydration solution: toward a real solution. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2001; 33-S2: 2-12.
22. Yiu WL, Smith AL, Catto-Smith AG. Nasogastric rehydration in acute gastroenteritis. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 159-61.
23. Kibirige MS, Edmond K, Kibirige JL, Rahman S. A seven year experience of medical emergencies in the assessment unit. *Arch Dis Child* 2003; 88: 125-9.
24. Kanaan U, Dell KM, Hoagland J, et al. Accelerated intravenous rehydration. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42: 317-24.
25. Phin S, McCaskill M, Browne G, Lam L. Clinical pathway using rapid rehydration for children with gastroenteritis. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 343-8.
26. Kanaan U, Dell KM, Hoagland J, et al. Accelerated intravenous rehydration. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42: 421-6.
27. Berleur MP, Dahan A, Murat I, Hazebroucq G. Perioperative infusions in paediatric patients: rationale for using Ringer-lactate solution with low dextrose concentration. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 31-40.
28. Moritz ML, Ayus JC. Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. *Pediatr Rev* 2002; 23: 371-80.
29. Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *BMJ* 2001; 323: 81-5.
30. Cronan K, Norman ME. Renal and electrolyte Emergencies. In Fleisher GR, Ludwig S. *Synopsis of Pediatric Emergency Medicine*. Benjamin K. Silverman Editor, 4th Edition 2002; 76; 332-9.
31. Fordtran JS, Rector FC, Carter NW. The mechanisms of sodium absorption in the human small intestine. *J Clin Invest* 1968; 47: 884-900.
32. Almroth S, Latham MC. Rational home management of diarrhoea. *Lancet* 1995; 345: 709-11.
33. Finberg L. Hypernatremic (hypertonic) dehydration in infants. *N Engl J Med* 1973; 289: 196-8.
34. Farthing MJ. History and rationale of oral rehydration and recent developments in formulating an optimal solution. *Drugs* 1988; 36 (suppl 4): 80-90.
35. Hunt JB, Elliotte EJ, Fairclough PD, Clark ML, Farthing MJ. Water and solute absorption from hypotonic glucose-electrolyte solutions in human jejunum. *Gut* 1992; 33: 479-83.
36. Alam S, Afzal K, Maheshwari M, Shukla I. Controlled trial of hypo-osmolar versus World Health Organization oral rehydration solution. *Indian Pediatr* 2000; 37: 952-60.
37. Lin SL, Kong MS. Extremely low sodium hypotonic rehydration solution for young children with acute gastroenteritis. *Chang Gung Med J* 2001; 24: 294-9.
38. Sarker SA, Mahalanabis D, Alam NH, et al. Reduced osmolarity oral rehydration solution for persistent diarrhea in infants: a randomized controlled clinical trial. *J Pediatr* 2001; 138: 532-8.
39. Bernal C, Velasquez C, Garcia G, et al. Oral hydration with a low osmolarity solution in dehydrated children with diarrheic diseases: controlled clinical trial. *Biomedica*. 2003; 23: 47-59.
40. Alam NH, Majumder RN, Fuchs GJ. Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolarity in

- adults with cholera: a randomised double-blind clinical trial. CHOICE study group. *Lancet* 1999; 354: 296-9.
41. Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *BMJ* 2001; 323: 81-5.
 42. Khin Maung U, Greenough WB. Cereal-based oral rehydration therapy. I. Clinical studies. *J Pediatr* 1991; 118: S72-9.
 43. Islam A, Molla AM, Ahmed MA, et al. Is rice based oral rehydration therapy effective in young infants? *Arch Dis Child* 1994; 71: 19-23.
 44. Bhattacharya MK, Bhattacharya SK, Dutta D, et al. Efficacy of oral hypo-osmolar glucose-based and rice-based oral rehydration salt solutions in the treatment of cholera in adults. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 159-63.
 45. Dutta D, Bhattacharya MK, Deb AK, et al. Evaluation of oral hypo-osmolar glucose-based and rice-based oral rehydration solutions in the treatment of cholera in children. *Acta Paediatr* 2000; 89: 787-90.
 46. Pironi L, Guidetti C, Incasa E, et al. Oral rehydration solution containing rice maltodextrins in patients with total colectomy and high intestinal output. *Int J Clin Pharmacol Res* 2000; 20: 55-60.
 47. Fontaine O, Gore S, Pierce NF. Rice-based oral rehydration solution for treating diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD00126.
 48. Zaman K, Yunus M, Rahman A, et al. Efficacy of a packaged rice oral rehydration solution among children with cholera and cholera-like illness. *Acta Paediatr* 2001; 90: 505-10.
 49. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 54-60.
 50. Wapnir RA. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000; 130 (5S Suppl): 1388S-92S.
 51. Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwan* 2001; 42: 301-5.
 52. Guandalini S. The treatment of acute diarrhea in the third millennium: a pediatrician's perspective. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65 (1): 33-6.
 53. Koo SI, Turk DE. Effect of zinc deficiency on the ultrastructures of the pancreatic acinar cell and intestinal epithelium in the rat. *J Nutr* 1977; 107: 896-908.
 54. Roy SK, Tomkins AM. Impact of experimental zinc deficiency on growth, morbidity and ultrastructural development of intestinal tissue. *Bangladesh J Nutr* 1989; 2: 1-7
 55. Black RE. Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries. *J Am Coll Nutr* 1998; 68: 476.S-479.S.
 56. Brown KH, Peerson JM, Allen LH. Effect of zinc supplementation on children's growth: a meta-analysis of intervention trials. *Bibl Nutr Dieta* 1998; 54: 76-83.
 57. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, et al. The Zinc Investigators' Collaborative Group: Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1516-22.
 58. Dutta P, Mitra U, Datta A, et al. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 259-63.
 59. Bahl R, Bhandari N, Saksena M, Strand T. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea. *J Pediatr* 2002; 141: 677-82.
 60. Baqui AH, Black RE, Arifeen SE, et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. *BMJ* 2002; 325: 1059-59.
 61. Mocchegiani E, Provinciali M, Di Stefano G, et al. Role of the low zinc bioavailability on cellular immune effectiveness in cystic fibrosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 75 (3): 214-24.
 62. Altaf W, Perveen S, Rehman KU, et al. Zinc supplementation in oral rehydration solutions: experimental assessment and mechanisms of action. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 26-32.
 63. Wingertzahn MA, Rehman KU, Altaf W, Wapnir RA. Zinc as a potential enteroprotector in oral rehydration solutions: its role in nitric oxide metabolism. *Pediatr Res* 2003; 53: 434-9.
 64. Alam NH, Ashraf H. Treatment of infectious diarrhea in children. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 151-65.
 65. Patel AB, Dhande LA, Rawat MS. Economic evaluation of zinc and copper use in treating acute diarrhea in children: A randomized controlled trial. *Cost Eff Resour Alloc* 2003; 1: 7.
 66. Oli MW, Petschow BW, Buddington RK. Evaluation of fructooligosaccharide supplementation of oral electrolyte solutions for treatment of diarrhea: recovery of the intestinal bacteria. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 138-47.
 67. Cummings JH, Christie S, Cole TJ. A study of fructo oligosaccharides in the prevention of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1139-45.