

Diarrea y nutrición: experiencias en niños y ratas

Patricio Hevia⁽¹⁾, Diamela Carías⁽²⁾, Anna M. Cioccia⁽³⁾, Eduardo González⁽⁴⁾

RESUMEN. La diarrea infantil es un problema de salud pública en Venezuela y el proceso diarreico es un problema clínico que acompaña numerosas patologías. Independientemente de la causa, la diarrea deteriora el estado nutricional del paciente. El déficit nutricional ocurre por el bajo consumo de alimentos, una menor absorción y retención de nutrientes y el incremento en los requerimientos nutricionales. A su vez, el déficit nutricional limita la capacidad inmunitaria y altera la morfología de la mucosa intestinal facilitando el ciclo diarrea-desnutrición. Nuestro interés se ha enfocado en los aspectos nutricionales del manejo del niño con diarrea y en la utilización de los nutrientes durante el proceso diarreico. Realizamos estudios de balance en 165 niños con diarrea aguda y en 15 niños con diarrea prolongada. Encontramos que los niños con diarrea aguda consumen solo un 50-75% de su requerimiento energético y que la absorción de macronutrientes provenientes de diferentes fuentes alimentarias fue de 55-78%; siendo la grasa, el nutriente menos afectado por la severidad de la diarrea. Cuantitativamente, la reducción en el consumo es el elemento más importante en el deterioro nutricional. Adicionalmente, hemos realizado estudios de balance en ratas con diarrea inducida por lactosa o bisoxatin acetato encontrando tendencias similares a lo observado en niños. Por tanto, aparte de la rehidratación oral, lo más importante en el tratamiento del niño con diarrea es lograr un adecuado consumo energético. *An Venez Nutr 1998; 11(1):28-36.*

Palabras clave: Diarrea, niños, ratas, energía, nutrientes, consumo, absorción.

Introducción

A nivel mundial, la diarrea es la cuarta causa de muerte y su incidencia es más alta que ninguna otra enfermedad en el mundo. La diarrea afecta principalmente a los niños y se calcula que es la causa de la muerte de unos 3 millones de niños al año (1). La diarrea infantil es especialmente frecuente en países subdesarrollados y en estos países, se ha estimado que cerca de la mitad de los casos registrados están asociados a la desnutrición (2). La relación entre la diarrea y la desnutrición es tan estrecha que algunos opinan que la diarrea es la primera causa de desnutrición en los países en desarrollo (3).

La situación global de salud en Venezuela es mejor que en la mayoría de los países de la región y superior a la media de los países subdesarrollados (4). Sin embargo, a partir de 1993 se ha observado un incremento en la morbilidad y mortalidad asociada con la diarrea en Venezuela y actualmente la diarrea es la primera causa de mortalidad en niños menores de cinco años (5).

La diarrea no sólo es un problema de salud pública en los países en desarrollo, también es un problema clínico que acompaña a varias patologías asociadas con el aparato gastrointestinal como son: el síndrome de intestino corto, la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad celiaca y el sprue tropical (6) y con la alimentación enteral (7). Adicionalmente en años recientes, se ha establecido que la diarrea ocurre frecuentemente en los enfermos afectados por

el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (8).

Independientemente de quien sea el afectado por la diarrea, esta patología amenaza el estado nutricional del paciente que la padece. La magnitud de esta amenaza, depende del estado nutricional previo, de sus requerimientos nutricionales y de la severidad y duración de la diarrea. Por esta razón, la diarrea puede ser especialmente grave en niños menores de 2 años con algún grado de desnutrición.

El déficit nutricional producido por la diarrea, tiene dos efectos negativos importantes. El primero es que limita la capacidad inmunitaria del paciente y el segundo es que afecta la morfología de la mucosa intestinal. Estos factores, repercuten tanto sobre la nutrición del paciente como sobre su capacidad

1. Ph.D., Profesor Titular, Dpto. Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos, Universidad Simón Bolívar.
2. M.Sc. Investigador III, Unidad de Laboratorios, Universidad Simón Bolívar.
3. M.Sc. Profesor Asociado, Dpto. Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos, Universidad Simón Bolívar.
4. Ph.D. Profesor Agregado, Dpto. Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos, Universidad Simón Bolívar.

Solicitar copia a: Patricio Hevia. Laboratorio de Nutrición. Universidad Simón Bolívar. Caracas 1080-A, Venezuela. Apartado postal 89000. Correo electrónico: phevial@usb.ve

para combatir la infección. Por esta razón, la relación entre la diarrea y la desnutrición, se ha definido como un círculo vicioso en el cual, la diarrea produce desnutrición y esta a su vez hace al paciente más susceptible a nuevos y/o más largo episodios de diarrea que a su vez producirán más desnutrición y más diarrea (9).

Los efectos negativos de la desnutrición sobre la capacidad inmunitaria están bien establecidos. Sin embargo, recientemente se ha demostrado, que la desnutrición no sólo reduce la capacidad inmunitaria del paciente debido a una limitación en los substratos requeridos para implementar los procesos de división celular y síntesis proteica, esenciales para implementar la respuesta inmune, sino que además puede causar un aumento en la virulencia del agente invasor. Este aumento, está asociado con mutaciones introducidas en el agente por la desnutrición. Estas observaciones, derivadas de la relación entre una deficiencia de selenio y vitamina E y el virus involucrado en la etiología del síndrome de Keshan (10), agregan una faceta adicional a la relación entre la desnutrición y la infección que pudieran también participar en el caso de la diarrea.

Durante la diarrea, se produce un déficit nutricional por una combinación de factores. Entre ellos se destacan una disminución en el consumo de alimento, una reducción en la absorción y retención de nutrientes y un aumento en los requerimientos nutricionales que resulta de la infección y la fiebre que con frecuencia acompaña a la diarrea (11-13). Si este déficit se mantiene sin corregir, la consecuencia ineludible es la desnutrición y el inicio del ciclo diarrea-desnutrición. Como en este ciclo la diarrea y la desnutrición tienen un efecto mutuamente sinérgico, las diarreas en desnutridos son muy difíciles de tratar (9,14).

Aunque sin duda, la nutrición representa un aspecto muy importante en el tratamiento de la diarrea, la corrección de la deshidratación que produce y del desequilibrio electrolítico asociado con esta deshidratación son las primeras acciones a tomar. En esto, las soluciones de rehidratación oral han representado un avance fundamental en el tratamiento de la diarrea y particularmente de la diarrea infantil. Se considera que el uso de estas soluciones, ha salvado más vidas que cualquier otro medicamento en los últimos 13 años (15).

Dentro de este contexto, resulta evidente que el uso de soluciones de rehidratación oral y una buena nutrición, representan las bases del tratamiento de la diarrea.

El interés de nuestro laboratorio durante los últimos quince años, se ha enfocado en los aspectos nutricionales del manejo del niño con diarrea y específicamente, en la utilización de los nutrientes durante el episodio diarreico. Nuestra experiencia en este aspecto, se basa en estudios realizados en el Hospital de Niños J.M. de los Ríos en colaboración con el Dr. Hans Römer que siendo el Jefe del Servicio de Gastroenterología, nos invitó a participar en estudios que él venía desarrollando y que se enfocaban principalmente al manejo clínico del niño con diarrea. El interés del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Niños en ese momento, se concentraba en la utilización de soluciones de rehidratación

oral de diferentes características en combinación con el uso de fórmulas alimenticias cuyo componente principal era la proteína de pollo. La Profesora Marisa Guerra, del Departamento de Procesos Biológicos y Bioquímicos de la Universidad Simón Bolívar, participó en el diseño de las fórmulas utilizadas.

La función específica de nuestro laboratorio fue establecer mediante el método del balance de nutrientes, el nivel de utilización de los nutrientes ofrecidos durante el período diarreico. En estos estudios, nos concentramos en establecer los niveles de absorción y retenciones aparentes de los macronutrientes (carbohidratos, grasa y proteína) así como en establecer el efecto de la severidad de la diarrea sobre su absorción y retención.

Estudios de balance de macronutrientes en niños con diarrea

Se realizaron esencialmente cuatro estudios de los cuales, tres incluyeron niños con diarrea aguda y uno niños con diarrea persistente. Los estudios en niños con diarrea aguda incluyeron en total 165 niños (94, 43 y 28 niños respectivamente) y el estudio en diarrea persistente incluyó 15 niños. En todos estos estudios, se utilizaron niños varones por la mayor facilidad para separar las heces de la orina en los varones que en las hembras.

El Cuadro 1 muestra las características de la población estudiada. Detalles individuales de estos estudios se encuentran en las referencias (16-23). En general, se ve que los niños estudiados, eran menores de 1 año, con un rango bastante estrecho en la distribución de la edad y del peso. Las características de la población estudiada fueron muy similares en todos los estudios realizados. El Cuadro 1 también muestra que los niños con diarrea prolongada eran un poco menores que aquellos con diarrea aguda. Esto en conjunto con el hecho que los niños con diarrea prolongada tenían ya al menos una diarrea de 14 días de duración al iniciar el estudio, justifican su menor peso. Por otra parte, el número de niños estudiados con diarrea prolongada, fue mucho menor que el de niños con diarrea aguda. Esto se debe a que las diarreas prolongadas son mucho menos frecuentes que las diarreas agudas. Sin embargo, cada uno de los 15 niños con diarrea prolongada participó en 3 estudios de balance, totalizando 45 estudios de balance en niños con diarrea prolongada.

Cuadro 1
Características de la población* de niños con diarrea estudiados

	Diarrea Aguda	Diarrea Prolongada
Número de niños	165	15
Edad (meses)	7.14-9.5	6.08
Peso Corporal (kg)	7.5-8.5	6.64

* Todos los niños fueron varones. Las restricciones para la inclusión al estudio fueron la presencia de deshidratación, desnutrición, sangre en las heces y la presencia de alguna enfermedad.

Una característica que está siempre presente en niños y adultos con diarrea hospitalizados o no, es una reducción en el consumo de alimento. La consecuencia de esto es que en esta situación no se satisfacen los requerimientos nutricionales. Esto ocurrió en los niños estudiados tal como se muestra en el Cuadro 2. Este Cuadro señala que durante el episodio diarreico, los niños con diarrea aguda, satisfacían solo entre la mitad y las tres cuartas partes de su requerimiento energético y tenían un pequeño déficit en su requerimiento proteico. Esto también ocurrió en los niños con diarrea prolongada pero la magnitud del déficit energético fue menor.

Cuadro 2
Consumo de energía y proteína y adecuación de la ingesta de estos macronutrientes en niños con diarrea aguda y prolongada

	Energía kcal/d	Proteína g/d
Diarrea Aguda		
Consumo *	400-600	19.38-23.13
Adecuación **	48.8-73.1	86.50-100
Diarrea Prolongada		
Consumo ***	639-854	16.75-37.1
Adecuación **	77.9-100	74.8-100

* Se refiere al consumo durante las primeras 24 horas.

** Para calcular la adecuación se consideró el requerimiento energético de niños sanos (820 kcal/d) (24) y el requerimiento proteico de niños con infección (22.4 g/d) (25).

*** Se refiere al consumo registrado en 15 niños durante 3 períodos de estudio.

El hecho que la adecuación energética, sea menor que la proteica se relaciona exclusivamente con la formulación de la dieta y los requerimientos del niño. Así, en las fórmulas utilizadas en estos estudios, la concentración proteica era suficientemente elevada como para que los niños, consumiendo aproximadamente la mitad de lo que consumiría un niño sano, lograban casi satisfacer completamente su requerimiento proteico.

Otra condición que contribuye al déficit nutricional asociado con los episodios diarreicos es que disminuye la capacidad de utilización de los nutrientes consumidos. Así, la absorción de la grasa, carbohidratos, energía y proteínas en los niños sanos alcanza valores mayores al 90% mientras que en los niños con diarrea aguda, se observaron absorciones que fluctuaron entre 55 y 78% (Cuadro 3) (20-23). Los niveles de absorción en los niños con diarrea prolongada fueron ligeramente mayores que los medidos en los niños con diarrea aguda, pero siempre fueron menores que los reportados para niños sanos.

Cuadro 3
Absorción aparente* de la energía, grasa, carbohidratos y proteína y retención aparente de la energía y proteína en niños con diarrea aguda*** y prolongada******

	Diarrea Aguda	Diarrea Prolongada
Absorción (%)		
Energía	65-74	78-93
Grasa	55-70	78-93
Carbohidratos	67-78	74-91
Proteína	61-75	69-89
Retención (%)		
Energía	64-72	76-92
Proteína	28-55	38-69

* Absorción Aparente: (consumo - pérdidas fecales) x 100/ consumo

** Retención Aparente: (consumo - (pérdidas fecales + urinarias) x 100) / consumo

*** Medido durante las primeras 48 horas del episodio diarreico.

**** Medido en cada niño en 3 oportunidades durante 10 días de estudio.

Adicionalmente, el Cuadro 3 muestra que los niveles de retención de la energía en estos niños, fueron sólo ligeramente más bajos que los niveles de absorción. Como la única diferencia entre estos términos son las pérdidas energéticas en la orina, esto significa que las pérdidas de energía urinarias, fueron mínimas y que el problema de utilización energética durante la diarrea aguda es esencialmente un problema de absorción.

La situación fue diferente con la proteína. En este caso, el nitrógeno urinario fue significativamente mayor en los niños con diarrea y por esta razón, los valores de retención proteica, mostrados en el Cuadro 3 son menores que los de absorción. Sin embargo, esto probablemente resulta del déficit energético que predominó en estos niños. Este déficit, tuvo como consecuencia, que la proteína consumida se utilizara como fuente energética quedando como residuo en la orina, urea y amoníaco con lo que disminuyó su potencial como generadora de nuevos tejidos. Así, durante la diarrea aguda disminuye tanto la absorción como la retención de la proteína. El Cuadro 3 también muestra que los efectos de la diarrea sobre la retención de la energía y la proteína fueron menos aparentes en los niños con diarrea prolongada.

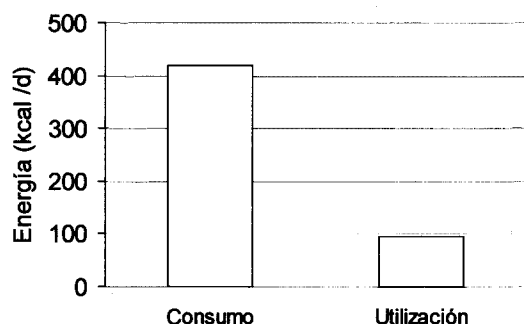
De los resultados recién descritos, resulta evidente que en los niños con diarrea aguda, se presenta una situación de déficit nutricional, ocasionado por una disminución del consumo y de la utilización de los nutrientes consumidos. Así, en los casos más extremos estudiados aquí, los niños con diarrea consumieron sólo la mitad de la energía requerida, y absorbieron y retuvieron un poco más de la mitad de la energía consumida.

De estos componentes del déficit energético, que amenazan el estado nutricional del niño con diarrea, el más importante es la reducción del consumo. Esto se muestra en forma cuantitativa en el Gráfico 1, la primera barra representa el total de kilocalorías que los niños con diarrea aguda dejaron de consumir con respecto al requerimiento energético de los

niños sanos de su misma edad y peso (820 kcal/d) y la segunda, representa las kilocalorías que dejaron de utilizar cuando su nivel de utilización se compara con la reportada para niños sanos (26).

Gráfico 1

Déficit energético ocasionado por la disminución en el consumo* o por la disminución en la utilización de la energía en niños con diarrea aguda**



* Se refiere a la energía que los niños con diarrea aguda dejaron de consumir con respecto al requerimiento energético de niños sanos de igual peso y edad. Esto se consideró en 820 kcal/d (24).

** La disminución en la utilización de la energía se refiere a la suma de las pérdidas energéticas en las heces y en la orina. Estas pérdidas en niños sanos están en el orden de 10% (26) mientras que en los niños con diarrea aguda estudiados aquí fueron de un 36%.

Los niños con diarrea aguda comparados con los niños sanos, dejaron de consumir más de 400 kcal/d y dejaron de utilizar 96 kcal/d debido a pérdidas fecales y urinarias de energía, producto de la menor absorción y retención. Así, de este déficit energético total (496 kcal/d) un 80% está representado por la disminución del consumo y un 20% lo representa la disminución en la capacidad de utilización de la energía consumida asociada al proceso diarreico.

Un componente adicional que contribuye al déficit nutricional del paciente con diarrea, es un aumento en sus requerimientos nutricionales. Este aumento, se asocia con la respuesta metabólica a la infección que acompaña a la diarrea. En caso de las infecciones gastrointestinales, como son las que se detectan en la gran mayoría de los paciente diarreicos, el aumento en el requerimiento energético se relaciona mayoritariamente con el cuadro febril y se estima que aumenta en un 10% por cada grado de temperatura, sobre la temperatura normal (27). Así, este aumento, no es substancial y puede variar entre menos de un 10 a un máximo de 30%.

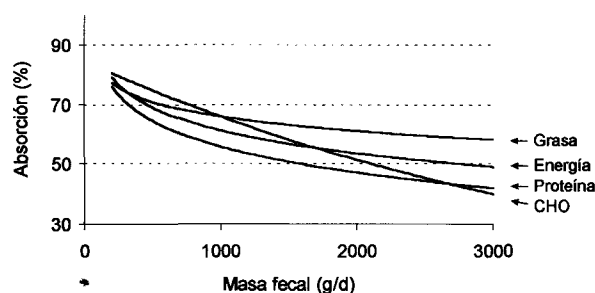
Como resultado de este análisis se concluye que, aunque el niño con diarrea, por su patología, utiliza mal los nutrientes consumidos y puede tener un requerimiento ligeramente aumentado, estos problemas de utilización son mucho menos importantes que la disminución en el consumo de alimento. Por esta razón, el manejo nutricional del niño con diarrea debe orientarse a asegurar un consumo de alimento lo más elevado

posible y luego a la selección de alimentos en los cuales los nutrientes sean fácilmente utilizables.

Algo que se observó en los estudios de balance aquí descritos, fue que la severidad de la diarrea variaba considerablemente en los niños estudiados. Así, algunos tenían masas fecales ligeramente superiores a las que se reportan en niños sanos de peso y edad similares a la de los niños con diarrea aguda y prolongada, mientras que otros tenían excreciones fecales extremadamente altas. Esto permitió estudiar el efecto de la diarrea sobre la utilización de los nutrientes ofrecidos. Los resultados de este estudio (Gráfico 2) mostraron que en general, la absorción de la proteína, los carbohidratos y la grasa disminuyen a medida que la diarrea se hace más severa. Sin embargo, de estos macronutrientes, la absorción de la grasa fue la que disminuyó menos en respuesta a la severidad de la diarrea. Esta observación es importante ya que señala que, aunque la absorción de la grasa disminuye durante la diarrea a niveles comparables a la de los carbohidratos y proteínas, su absorción fue muy similar en los niños con diarreas severas y en aquellos con diarreas menos severas. En contraste, la absorción de los carbohidratos y proteínas, fue significativamente menor en los niños con las diarreas más severas.

Gráfico 2

Efecto de la severidad de la diarrea sobre la absorción aparente de la proteína, de los carbohidratos y de la grasa consumida por niños con diarrea aguda



Las curvas derivan del promedio de absorción medida en los 165 niños con diarrea aguda estudiados.

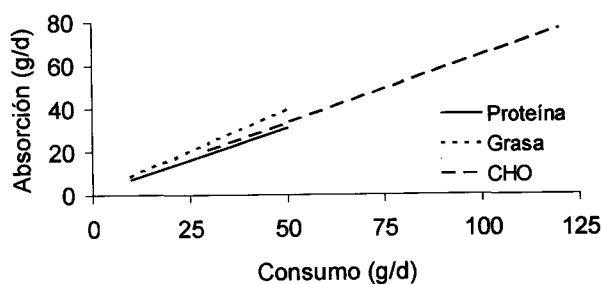
Esta información en conjunto con la referente al profundo déficit energético que produce la diarrea, señala que la grasa dietaria tiene un atractivo muy especial en lo que se refiere al tratamiento nutricional del niño con diarrea. Así, la grasa aporta más del doble de las kilocalorías que aportan tanto los carbohidratos como las proteínas y su utilización es relativamente independiente de la severidad de la diarrea. Por estas características, la incorporación de grasa en la dieta del niño con diarrea no sólo contribuiría mejor que los demás macronutrientes en reducir su déficit energético, sino que además sería bien utilizada tanto en diarreas poco severas como en las más severas.

Estos atributos de la grasa considerados en conjunto con las dificultades en la retención de la proteína ya discutidas indican que la dieta del niño con diarrea debe enfocarse principalmente a la grasa y los carbohidratos dietarios. La proteína, que representa un elemento tan importante de la dieta del niño sano, debe ser una preocupación durante la recuperación nutricional del niño, una vez que la diarrea ha terminado. Durante la fase aguda del episodio diarreico debido al déficit energético predominante, la proteína se usa como fuente de energía y no es retenida en forma de nuevos tejidos. Además, la utilización de la proteína como fuente energética impone una carga metabólica adicional que es la detoxificación del amoníaco presente en los aminoácidos y su excreción en la orina.

Los resultados de estos estudios sin embargo, indican que la causa más importante del déficit nutricional asociado con la diarrea, es la reducción del consumo. Por este motivo, en el manejo nutricional del paciente con diarrea, esta debe ser la preocupación principal. Lo importante es que el niño mantenga el consumo más elevado que sea posible. La ventaja de esto, se muestra en el Gráfico 3. La absorción neta diaria tanto de la proteína como de la grasa y los carbohidratos aumentó proporcionalmente con el consumo. Esto indica que a pesar que el porcentaje de absorción disminuyó en respuesta a la diarrea, mientras más de estos nutrientes consumieron los niños, más absorbieron. Por lo tanto a mayor consumo, menor es el déficit energético y el riesgo a entrar en la espiral diarrea-desnutrición.

Gráfico 3

Relación entre el consumo* de proteína, grasa y carbohidratos y la cantidad de estos macronutrientes que absorbieron los niños con diarrea aguda estudiados



* La figura muestra la cantidad neta consumida y absorbida por los 165 niños con diarrea aguda estudiados.

La disminución del consumo durante la diarrea tiene esencialmente dos componentes. Uno de ellos es asignable al paciente que rechaza voluntariamente el alimento a consecuencia de las molestias gastrointestinales que produce la diarrea y es muy difícil de modificar. Sin embargo, el otro componente de la reducción del consumo lo impone el personal que atiende al paciente (11,14,28). Este personal ya sea familiar o del hospital, reduce la oferta de alimento o diluye la

concentración de los nutrientes que aporta en un esfuerzo por reducir el malestar del paciente y disminuir el volumen de excretas. Esto si se puede modificar y debe minimizarse. Estas prácticas, así como la eliminación indiscriminada de la grasa de la dieta que son frecuentes a nivel hospitalario, ambulatorio o a nivel domiciliario, de acuerdo con la experiencia acumulada en estos estudios, perjudican al paciente.

Otra observación que surgió de estos estudios fue que los niveles de utilización de los nutrientes durante la diarrea, no varían substancialmente con su origen. Así, dentro de la limitada experiencia que permitieron adquirir estos estudios, se pudo observar que diferentes tipos de carbohidratos (lactosa, dextrosa, almidón), grasas (grasa de leche de vaca, aceite de coco, aceite de maíz) y proteínas (caseína, pollo, soya) se absorben y retienen prácticamente igual. Es más determinante en su utilización, la severidad de la diarrea, tal como muestra el Gráfico 2. Esto tiene dos implicaciones importantes en relación con el manejo nutricional del paciente con diarrea.

La primera de estas implicaciones es que no vale la pena cambiar al paciente de su dieta habitual ya que esto, al menos en niños pequeños que están acostumbrados a un cierto tipo de alimento, puede causar un rechazo mayor del alimento ofrecido. Lo único que justificaría este cambio, sería la oferta de alimentos que el niño prefiriera en lugar de su dieta habitual. En este caso, el aumento en el consumo, produciría lo que se muestra en el Gráfico 3 y disminuiría el déficit nutricional.

La segunda de estas implicaciones es que el tratamiento, no debe aumentar la severidad de la diarrea ya que si esto ocurre, disminuye la utilización de los macronutrientes, tal como muestra el Gráfico 2. Esto puede ocurrir si se exagera en el uso de la solución de rehidratación oral. En todos estos estudios, se observó que los niños que recibían los mayores volúmenes de solución de rehidratación oral, eran también los que tenían las diarreas más severas ($r=0.81$ $P<0.05$) mientras que el volumen de fórmula alimenticia consumida, no tuvo correlación con la severidad de la diarrea. Es importante indicar que esto no significa que el uso de la solución de rehidratación oral sea negativo. Por el contrario, su uso es fundamental pero debe administrarse sólo la cantidad necesaria para rehidratar al paciente ya que el exceso puede aumentar la severidad de la diarrea.

La información generada en estos estudios ha sido importante en relación al tratamiento nutricional del niño diarreico y en algunos casos ha servido para modificar algunos conceptos arraigados por años en la práctica pediátrica.

Desde el punto de vista práctico, las ideas más resaltantes aportadas por estos estudios fueron: La importancia vital de mantener un consumo adecuado de alimento durante la fase aguda de la diarrea, ya que en magnitud, este es el factor más importante del déficit nutricional. La importancia de la grasa dietaria como macronutriente rico en energía y de fácil utilización en el diseño de fórmulas apropiadas para el tratamiento de la diarrea. La importancia secundaria de la proteína dietaria en este mismo aspecto. El efecto de la severidad de la diarrea en la utilización de los macronutrientes dietarios y la relativa

constancia en la biodisponibilidad de los macronutrientes de diferentes fuentes que hace que la aceptabilidad de la dieta sea un punto más crítico.

Sin embargo, a pesar de este avance, quedaron una infinidad de interrogantes que este tipo de estudios, por su costo y las consideraciones éticas que condicionan los estudios con niños no pueden responder. Por estas razones, nos propusimos implementar modelos de diarrea con ratas para poder aclarar en una primera instancia estas interrogantes y así poder diseñar en el futuro, mejores estudios en humanos.

Modelos experimentales de diarrea en ratas

La premisa fundamental que se planteó al intentar producir estos modelos fue poder producir en ratas, diarreas que cursaran con una reducción moderada del consumo, que fueran modificables en severidad y que produjeran una disminución en la utilización de los nutrientes dietarios, sin producir una mortalidad excesiva. Nos propusimos estudiar dos tipos de modelos, uno de diarrea secretora y otro de diarrea osmótica. Una consideración adicional fue que la diarrea debería ser no infecciosa. Esto, debido al efecto relativamente pequeño que las infecciones moderadas causan en los requerimientos nutricionales y además a que el uso de animales infectados, impone una serie de limitaciones técnicas que impiden el uso de un número grande de animales como los que se pretendía utilizar en estos estudios.

A primera vista, este intento se veía relativamente simple ya que la literatura cita una serie de compuestos que tienen un efecto laxante. Sin embargo, al incluirlos en la dieta, con el fin de producir diarreas con las características deseadas, se vio que la mayoría no produjeron diarrea o tuvieron efectos no deseables que limitan su uso. El Cuadro 4 muestra los productos que se utilizaron. De ellos los dos últimos fueron los que dieron mejores resultados y son los que se están usando en nuestro laboratorio para producir diarrea. De estos, la lactosa produce una diarrea osmótica (29) y el bisoxatin acetato, que es el principio activo del laxante comercial Regoxal (Laboratorios Vargas), produce una diarrea de tipo secretora.

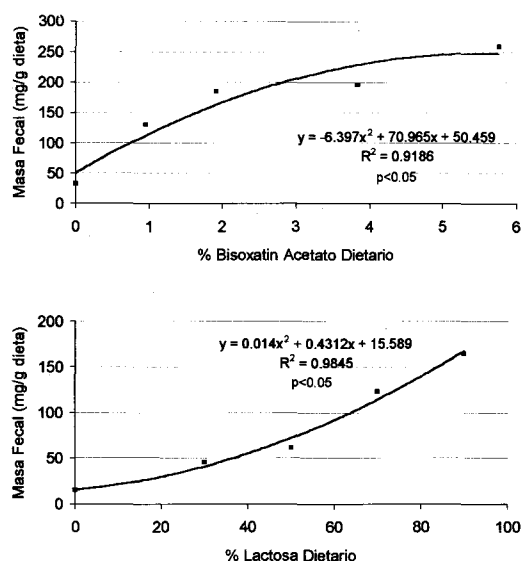
Cuadro 4
Laxantes probados para inducir diarrea en ratas
Sprague -Dawley

Aceite de ricino
Fenolftaleína
Sorbitol
Cloruro de carbamil colina
Sulfato de sodio
Picosulfato sódico
Bisoxatin acetato
Lactosa

La capacidad de aumentar la masa fecal de estos dos laxantes, se muestra en el Gráfico 4, en este la masa fecal se expresó en función de la dieta consumida. Esta expresión resulta útil ya que permite comparar la severidad de la diarrea

en ratas de diferente tamaño. Además, como la masa fecal depende de la cantidad de dieta consumida y la diarrea causa una reducción de consumo, esta expresión, da una idea más ajustada de las diferencias entre las ratas controles que tienen un alto consumo de alimento y las diarreicas en las que el consumo disminuye.

Gráfico 4
Masa fecal excretada (severidad de la diarrea) según la proporción de laxante administrado en la dieta*



* El laxante (lactosa o bisoxatin acetato) se incorporó en la dieta en la proporción mostrada en la figura. La dieta (30) satisface todos los requerimientos nutricionales de la rata. Los símbolos representan el promedio de 7 ratas.

El Gráfico 4 muestra que ambos laxantes produjeron un aumento substancial en la masa fecal de las ratas que los consumieron. Además, tal como era la expectativa, la severidad de la diarrea aumentó con la dosis del laxante ofrecido. Así, a las dosis más altas de bisoxatin acetato, la masa fecal alcanzó valores que fueron unas 5 veces mayores que cuando no se agregó el laxante. Esto en el caso de la lactosa, fue aproximadamente 10 veces. Sin embargo, vale la pena indicar que a pesar de que a estas altas concentraciones ambos laxantes producen diarreas muy severas, en el laboratorio, se usan concentraciones menores. La razón de esto es que a las concentraciones más altas, mostradas en el Gráfico 4, ambos laxantes producen una reducción muy severa en el consumo y producen cierta mortalidad. Las concentraciones de uso habitual, están en el orden del 4 g/100 g de dieta para el bisoxatin acetato y 50 g/100 g de dieta para la lactosa.

Una observación importante en relación con el uso de estos laxantes es que el bisoxatin acetato, produce una diarrea

de severidad constante y que puede prolongarse por 1 a 2 semanas. En contraste, la lactosa produce una diarrea muy severa en los primeros días y luego, las ratas se adaptan y la diarrea disminuye notablemente. Sin embargo, hasta en diarreas de muy larga duración (23 días) producidas con lactosa, la masa fecal de las ratas con diarrea, permanece significativamente mayor que la medida en las ratas controles.

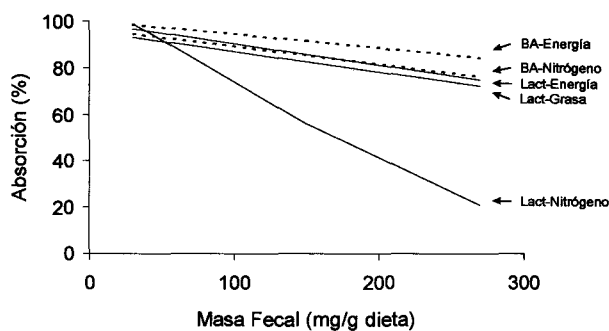
Similitudes entre las diarreas infantiles y las producidas en ratas

Una de las expectativas al intentar producir diarrea en ratas, era que la diarrea modificara la utilización de los nutrientes ofrecidos, en una manera similar a la observada en la diarrea infantil. Para establecer si esta expectativa se cumplía, se diseñaron experimentos usando lactosa o bisoxatin acetato y se midió la absorción aparente de la proteína, la grasa y la energía total.

Los resultados de estos experimentos (Gráfico 5) mostraron que la absorción del nitrógeno, la grasa y la energía dietarias, disminuyeron en las ratas con diarrea y que estas reducciones fueron proporcionales a la severidad de la diarrea. Adicionalmente se observó que la absorción de la energía dietaria se comportó, en respuesta a la severidad de la diarrea, de una manera muy similar en la diarrea secretora y en la osmótica. La absorción del nitrógeno dietario sin embargo, fue más afectado en el caso de la diarrea osmótica. Así mismo en este último tipo de diarrea, el efecto de su severidad afectó más al nitrógeno que a la grasa dietaria.

Gráfico 5

Absorción de nitrógeno, grasa y energía dietaria en relación con la severidad de la diarrea inducida con bisoxatin acetato (BA) o lactosa (Lact) en ratas *



* Curvas derivadas de 35 ratas por laxante. Las ratas recibieron las concentraciones de Bisoxatin acetato o Lactosa mostrados en la figura 4 durante 8 días.

Estas observaciones derivadas de los estudios en ratas, son muy similares a las obtenidas con los niños con diarrea, que se muestran en el Gráfico 2. En estos niños, la diarrea también afectó negativamente a la absorción de los macronutrientes dietarios y este efecto fue inversamente proporcional a la severidad de la diarrea. El menor efecto de la severidad de la

diarrea sobre la absorción de la grasa dietaria también fue un hallazgo común en las ratas y en los niños.

A pesar que la tendencia general entre la severidad de la diarrea y la absorción de los macronutrientes, fue similar en las ratas y en los niños, la magnitud del efecto fue diferente. Así, el Gráfico 2 señala que en niños la absorción de la energía en respuesta a la diarrea disminuyó hasta aproximadamente un 50% mientras que en las ratas (Gráfico 5) la más baja absorción de energía medida, fue de aproximadamente un 80%. Pensamos que estas diferencias, pueden resultar de los distintos grados de diarrea observados en los niños y las ratas. Así, en estas últimas, predominan las heces blandas pero no acuosas mientras que en los niños con diarrea aguda los volúmenes fecales fueron mucho mayores y predominaron las deposiciones acuosas. Sin embargo, los resultados obtenidos con las ratas se parecen más a los observados en niños con diarrea prolongada que en aquellos con diarrea aguda. En los niños con diarrea prolongada la severidad de la diarrea es mucho menor y por lo tanto, su efecto sobre la utilización de los nutrientes es también más moderada (19).

Estas similitudes en los efectos de la diarrea sobre la absorción de los macronutrientes, encontrados en ratas con diarrea de diferente etiología (osmótica o secretora) y en niños con diarreas producidas también por diferentes agentes infecciosos (16), indica que los ensayos realizados con ratas pueden ser útiles en el estudio de la utilización de los nutrientes durante la diarrea.

Adicionalmente, estos hallazgos señalan que es probable que el factor que reduce la utilización de los macronutrientes durante la diarrea, sea una disminución en la capacidad de interacción entre el nutriente y la mucosa intestinal producido por un aumento en la velocidad de tránsito. Este efecto puede tener mayor importancia en la capacidad absorbente que la etiología de la diarrea o los cambios morfológicos que produzca. Dentro de esta perspectiva, si el interés es estudiar la capacidad de utilización de los nutrientes, cualquier tipo de diarrea, osmótica o secretora, en ratas o humanos que produzca una disminución en el tiempo de tránsito puede ser útil para este propósito.

Aplicaciones de los modelos de diarrea en ratas

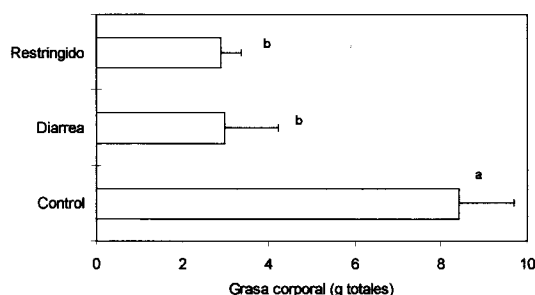
Una de las ventajas de estos modelos animales es que son menos restrictivos desde el punto de vista ético que los estudios con humanos. En consecuencia con ellos se pueden realizar manipulaciones nutricionales imposibles de implementar en humanos. Una de estas es que en el protocolo experimental, se pueden incluir ratas sin diarrea pero que consumen la misma cantidad de alimento que consumen las ratas con diarrea. Esto permite aislar el efecto de la diarrea del efecto de la disminución en el consumo que se produce a consecuencia de esta. Con este tipo de protocolo se puede cuantificar en forma inequívoca e independiente como la disminución del consumo y la reducción en la utilización de los macronutrientes inciden sobre el estado nutricional de la rata con diarrea. Esto se calculó, indirectamente en los niños

con diarrea (Gráfico 1).

Los resultados de un experimento de este tipo se muestran en el Gráfico 6. En este experimento se comparó la grasa corporal, utilizada como un indicador de estado nutricional, en ratas controles, en ratas con diarrea producida con bisoxatin acetato y en un grupo de ratas sin diarrea que recibió la misma cantidad de alimento que consumieron las ratas con diarrea (grupo restringido). En este experimento, las ratas con diarrea, y el grupo restringido consumieron la mitad del alimento que las ratas controles. Sin embargo, la absorción de la energía en las ratas sin diarrea (control y restringido) alcanzó a un 97%, mientras que en las ratas con diarrea fue de sólo 80%. Los resultados de el Gráfico 6 muestran que la grasa corporal de las ratas con diarrea se redujo notablemente con respecto a las controles, señalando que en ellos hubo un profundo déficit nutricional. Esto, confirma el dramático efecto que la diarrea puede tener sobre el estado nutricional del organismo que la padece. Sin embargo, los datos aportados por el grupo restringido muestran que este efecto se debió a la disminución en el consumo y que la disminución en la utilización de la energía medida en las ratas con diarrea no tuvo un efecto adicional.

Gráfico 6

Grasa corporal medida en ratas controles, con diarrea producida con bisoxatin acetato y en un grupo de ratas que recibieron la dieta control restringida al nivel de consumo observado en las ratas con diarrea



Durante los 6 días que duró el experimento, las ratas controles consumieron 10.9 g/día mientras que las ratas con diarrea y restringidas consumieron sólo 4.5 g/día. Todas las ratas recibieron la misma dieta pero a la dieta de las ratas con diarrea se le añadió bisoxatin acetato al 3.84%. La absorción de la energía en las ratas controles y restringidas fue de 97% mientras que en las con diarrea fue de 80%.

Estos resultados confirman claramente los cálculos, realizados con los niños (Gráfico 1), que indican que la disminución en el consumo es el factor más importante en el déficit nutricional asociado con la diarrea. En el caso de los niños sin embargo, la disminución en la utilización energética también contribuyó aunque minoritariamente, ya que en ellos el efecto de la diarrea sobre la utilización de los macronutrientes fue mayor que en las ratas.

Aunque sin duda el punto de referencia más importante en este caso, es el que aporta el estudio con niños, el modelo

animal contribuyó aquí a definirlo mejor. Así en este modelo se pudo medir directamente el efecto de la diarrea sobre un componente crítico del estado nutricional, como son las reservas de grasa corporal y además se pudo discriminar claramente el efecto de la diarrea sobre el consumo de alimento del que tiene sobre la utilización de los nutrientes dietarios.

Conclusión

Estos estudios, indican que la diarrea tiene un profundo efecto sobre el estado nutricional que se detecta tanto en humanos con diarreas agudas o prolongadas como en ratas con diarreas inducidas con laxantes incorporados en la dieta. En este déficit, la reducción de consumo asociada con la diarrea tiene una importancia fundamental en ambas especies. Sin embargo, en la magnitud del déficit también contribuye aunque en menor grado una subutilización de los macronutrientes dietarios. Esta subutilización resulta principalmente de una disminución en la capacidad absorptiva que aumenta con la severidad de la diarrea tanto en humanos como en la rata y que en ambas especies afecta principalmente a los carbohidratos y la proteína dietarias.

La comparación realizada aquí entre la diarrea infantil y la producida con laxantes en ratas muestra que entre ellas hay una serie de factores concordantes. Esto contribuye a validar los modelos de diarrea aquí propuestos y abre un campo prometedor en relación con su uso. Así, la información derivada de estos modelos puede servir como una base preliminar para la identificación de los nutrientes más afectados durante la diarrea ya sea en términos de su estado nutricional como en relación con su utilización. Esta información podría ser útil tanto para el diseño de mejores estudios en humanos como para la formulación de alimentos apropiados para el tratamiento nutricional de la diarrea.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Hans Römer por haberlos invitado a participar en los estudios realizados en el Hospital de Niños J.M. de los Ríos en niños con diarrea aguda y persistente y a Laboratorios Vargas por el suministro de bisoxatin acetato. Los estudios con ratas se financiaron con fondos aportados por el proyecto CONICIT S1-2265.

Referencias

1. WHO. The world health report: Bridging the gaps. Report of the Director General. Geneva. 1995.
2. Yoon PW, Black RE, Moulton LH & Becker S. The effect of malnutrition on the risk of diarrheal and respiratory mortality in children <2 of age in Cebu, Philippines. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1070-1077.
3. Mata LJ, Kromad RA, Urrutia JJ & García B. Effect of infection on food intake and its nutritional state: perspectives as viewed from the village. *Am J Clin Nutr* 1977; 30:1215-1227.
4. UNICEF. Estado Mundial de la Infancia-1997: Resumen. Carol Bellamy, Director Ejecutivo, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. UNICEF 1996.
5. MSAS. Dirección de Epidemiología y Programas de Salud. Comunicación personal, 1997.
6. Shils ME, Olson JA & Shike M, editores. *Modern Nutrition in Health*

- and Disease. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994; pag.1036-1065.
7. Mobarhan S & DeMeo M. Diarrhea induced by enteral feeding. *Nutr Rev* 1995; 53(3):67-70.
 8. Kotler DP. Human immunodeficiency virus-related wasting: malabsorption syndromes. *Semin Oncol* 1998; 25(2 Suppl 6):70-5.
 9. Guerrant RL, Schorling JB, McAnliffe F & De Souza MA. Diarrhea as a cause and effect of malnutrition: Diarrhea prevents catch-up growth and malnutrition increases frequency and duration. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47(1suppl):28-35.
 10. Beck M. Increased virulence of coxsackievirus B3 in mice due to vitamin E or selenium deficiency. *J Nutr* 1997; 127:966S-970S.
 11. Molla AM & Molla A. Dietary management of acute diarrhea: A scientific basis. En: Visser HKA & Bindles JG editores. *Child nutrition in south east asia*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands. 1990; pag 227-236.
 12. Fine KD & Fordtran JS. The effect of diarrhea on fecal fat excretion. *Gastroenterology* 1992; 102:1936-1939.
 13. Sudigbia I. Supplementary feeding in childhood diarrhea. En: Visser HKA & Bindles JG editores. *Child nutrition in south east asia*. Kluwer Academic Publishers, Netherlands. 1990; pag 199-206.
 14. Mata L. Diarrheal disease as a cause of malnutrition. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47(1 suppl):16-27.
 15. UNICEF. Estado Mundial de la Infancia. James P Grant, Director Ejecutivo, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. J & J Asociados, Barcelona, 1994.
 16. Römer H, Páez M, Hevia P, Piña JM, Urrestaza Y & Pérez-Schael I. Estudio comparativo de las pérdidas de nitrógeno, lípidos y energía en niños deshidratados por diarrea aguda debida a rotavirus y otros agentes. *GEN* 1989; 43:23-27.
 17. González E, Piñero D, Römer H, Guerra M & Hevia P. Alternativas para la alimentación durante la diarrea aguda. *Arch Ven Puer Ped* 1992; 55:16-19.
 18. Römer H, López CE, Hassan I, Urrestarazu M, Guerra M, Cortez J & col. Alimentación del niño con diarrea aguda: Estudio comparativo entre fórmulas de productos autóctonos y soya. *GEN* 1996; 50(1): 22-25.
 19. Cioccia AM, González E, Pérez M, Mora J, Römer H, Molina E & Hevia P. Application of a colorimetric method to the protein content of comercial foods, mixed human diets and nitrogen losses in infantile diarrhea. *Int J Food Science and Nutrition* 1995; 46:21-29.
 20. Páez M. Determinación de pérdidas totales de nitrógeno, grasa y energía en niños con diarrea aguda. [Trabajo de grado]. Caracas, Venezuela: Universidad Simón Bolívar, 1988;122 pp.
 21. Piñero D. Retención de nitrógeno y disponibilidad de los carbohidratos en diarrea aguda y prolongada. [Trabajo de grado]. Caracas, Venezuela: Universidad Simón Bolívar, 1990; 210 pp.
 22. González E. Disponibilidad de energía, nitrógeno y grasa en niños con diarrea aguda y prolongada. [Trabajo de grado]. Caracas, Venezuela: Universidad Simón Bolívar, 1989; 151 pp.
 23. Carfás D. Utilización de nutrientes en niños con diarrea aguda alimentados con fórmulas a base de pollo y de soya. En: SLAN-97: Resúmenes XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición. Guatemala, Nov 9-15, 1997; p 165.
 24. OMS. Necesidades de Energía y Proteínas. Informe de reunión consultiva conjunta FAO/OMS/UNU de expertos. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1985.
 25. INN. Requerimiento de energía y de nutrientes de la población venezolana. Instituto Nacional de Nutrición, Serie Cuadernos Azules No. 45, Caracas. 1985.
 26. Heim T. Metabolismo energético: Aspectos teóricos y prácticos. En: Brunser O, Carraza FR, Gracey M, Nichols BL & Senterre J, editores: *Nutrición Clínica en la Infancia*. Nestlé Nutrition, Vevey & Raven Press, New York, 1985.
 27. Souba WW & Wilmore DW. Diet and nutrition in the care of the patient with surgery, trauma and sepsis. En Shils ME, Olson JA & Shike M, editores. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994:1228.
 28. Gracey M. Enfermedad diarreica y desnutrición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires, 1987.
 29. Bueno J, Torres M, Almendros A, Carmona R, Núñez MC, Ríos A & Gil A. Effect of dietary nucleotides on small intestinal repair after diarrhoea: Histological and ultrastructural changes. *Gut* 1994; 33:926-933.
 30. American Institute of Nutrition. Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Committee on standards for nutritional studies. *J Nutr* 1977; 107:1340-1348.

Diarrhea and nutrition: our experiences with children and rats

ABSTRACT. Infantile diarrhea is a public health problem in Venezuela and diarrheal process is present in various diseases. Independently of its etiology, diarrhea deteriorates the patients nutritional status. Nutritional deficit occurs as consequence of lower food intake, lower nutrient absorption and retention rates and higher nutritional requirements. On the other hand, nutritional deficit limits immune capacity and alters intestinal mucosal morphology easing the vicious cycle between diarrhea and malnutrition. Our interest has focused on nutritional issues for infantile diarrhea treatment and on nutrient availability during the malabsorption process. We conducted balance studies in 165 boys with acute diarrhea and in 15 boys with chronic diarrhea. Children with acute diarrhea consumed only 50-75% of their energy requirement and absorbed 55-78% of macronutrients consumed from different sources; fat being the nutrient less altered by diarrheal severity. Quantitatively, food intake reduction is the most deleterious factor upon nutritional status deterioration. Additionally, we conducted balance studies in rats with lactose or bisoxatin acetate induced diarrhea finding results similar to those found in children. So, besides oral rehydration therapy, the most important goal in the treatment of diarrhea is to achieve an adequate energy intake. *An Venez Nutr* 1998; 11(1):28-36.

Key words: Diarrhea, infant, rat, energy, nutrient, consumption, absorption.