

STRATEGII DE CORECȚIE A TULBURĂRILOR HIDROELECTROLITICE ÎN BOLILE DIAREICE CU DESHIDRATARE, ÎN PATOLOGIA PEDIATRICĂ

Correction strategies of hydroelectrolytic dysfunctions in diarrhea with dehydration, in pediatric pathology

Șef Lucr. Dr. M. Craiu¹, Asist. Univ. Dr. A.V. Cochino¹, Dr. C. Olariu²,
Prof. Dr. I. Gherghina²

¹Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

²Clinica II Pediatrie IOMC Alfred Rusescu, București

REZUMAT

WHO încă strânge date referitoare la rata mortalității cauzată de gastroenterita acută la copii, în întreaga lume. În ultimele două decenii, în România au apărut îmbunătățiri semnificative în tratamentul terapeutic al celor mai severe cazuri, cu o scădere de 10 ori a mortalității cauzate de șocul hipovolemic acut. Lucrarea de față abordează situațiile de urgență majoră legate de deshidratarea acută, conform ghidurilor oferite de PALS și RANP. Sunt discutate mecanismele patogenetice ale deshidratării acute și sunt prezentate corelațiile clinice cu deshidratarea hiponatremică, izonatremică și hipernatremică. Sunt prezentate pe scurt aspecte ale accidentelor vasculare, cantitatea și natura fluidelor folosite în timpul dilatării vasculare și rata infuziunilor.

Cuvinte cheie: copil, gastroenterită, deshidratare, accident vascular

ABSTRACT

WHO data are still documenting high mortality rate due to acute gastroenteritis in children, worldwide. In the last two decades in Romania there were significant improvements in therapeutic management of the most severe cases, with a 10-fold decrease in mortality rate inflicted by acute hypovolemic shock. The present paper is a practical approach of major emergencies related to acute dehydration, according to PALS (Pediatric Advanced Life Support) and RANP (Reanimation Avancee Neonatale et Pediatrique) guidelines. Pathogenetic mechanisms of acute dehydration are discussed and clinical correlations are presented for hyponatremic, izonatremic and hypernatremic dehydration. Vascular access aspects, amount and nature of fluids used during vascular expansion and infusion rates are briefly summarized.

Key words: child, gastroenteritis, dehydration, vascular access

INTRODUCERE

Mortalitatea asociată deshidratării acute reprezintă, conform OMS, circa 15% dintre decesele copiilor cu vârsta sub 5 ani (1). Aceste decese constituie a 3-a cauză, ca frecvență, după decesele perinatale (23%) și cele prin boli respiratorii (18%) (2). Deși mortalitatea pediatrică prin complicații ale BDA este în scădere în ultimele decade, ea

rămâne încă inacceptabil de înaltă (în anii '80 se estima o rată a mortalității prin BDA de 5 milioane decese/an (18) iar un raport din 1992 documentează o rată anuală de 3 milioane de decese anual (19)). Actualmente sunt raportate, pe plan mondial, 1,5 miliarde de episoade de gastroenterită anual, cu un număr aproximativ de 1,5-2 milioane decese consemnate la copii cu vârsta sub 5 ani (22); de notat că 35% dintre acestea, consemnate la sugar

Adresă de corespondență:

Șef Lucr. Dr. M. Craiu, Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Bd. Eroilor Sanitari Nr. 8, București

și preșcolar, sunt produse în faza acută a bolii, în primele ore sau zile de boală (23).

Valorile mortalității sunt dependente de statusul sociocultural al populației respective și de nivelul de dezvoltare al țării analizate (15,16,17). Alți factori incriminați sunt gradul de educație maternă și facilitatea accesului la serviciile medicale (22).

Primele eforturi structurate pentru combaterea deshidratării severe au vizat tratamentul în holeră și au fost publicate în *Lancet* în 1832 (24).

În România, deși a avut loc o reducere semnificativă a deceselor prin diaree în ultimele două decade, încă se mai înregistrează o cifră importantă. Într-un studiu personal (3) am putut estima că decesele prin complicații ale gastroenteritelor reprezentau 39,65% din totalul deceselor la pacienții internați în clinică, la sfârșitul anilor '80 (dintr-un total de 26,8 decese/1000 de pacienți internați). Această cifră a scăzut foarte mult mai ales pe seama diminuării numărului de decese la copiii spitalizați (2,83 decese/1000 de pacienți internați în ultimii 6 ani în IOMC).

EVALUAREA GRADULUI DE DESHIDRATARE LA COPIL

Deshidratarea apare prin dezechilibrul balanței fluidelor din organismul copilului. În mod normal, în tractul digestiv al unui adult sănătos sunt „manipulați” 6,5 litri de fluide pe zi. Aceștia provin din aportul oral și din secrețiile diverselor structuri ale aparatului digestiv (salivă, suc gastric, bilă, sucuri intestinale). Volumul scade la 1,5 litri ca urmare a proceselor de reabsorbție, până la nivelul ileonului terminal și apoi până la < 250 ml fluid eliminat în scaun (25).

Deshidratarea poate fi rezultatul unui aport insuficient de lichide sau al unor pierderi crescute, pe cale orală (vărsături, perspirație insensibilă), intestinală (diaree, sechestrare de fluide într-un intestin paretic), pe cale renală (poliurie), pe cale cutanată (transpirații profuze, arsuri) etc. Alte cauze de balanță hidrică negativă sunt întâlnite în cazurile cu transport anormal la nivelul diverselor structuri epiteliale: serozite (ascită, revărsat pleural sau pericardic), edem interstițial prin leziuni endoteliale (la pacienți cu sepsis sau cu intoxicații severe).

Deshidratările acute pot fi clasificate după gradul de severitate sau după impactul acestora asupra osmolarității. Astfel, din punct de vedere

practic, putem întâlni deshidratări ușoare, medii sau severe (vezi tabelul 1) sau deshidratări cu osmolaritate mică, normală sau crescută. Folosind natremia ca o valoare orientativă pentru osmolaritate (presupunând că nivelurile glicemice sunt normale putem aproxima nivelurile natremiei ca având o variabilitate similară cu cea a osmolarității) vom întâlni deshidratări hiponatremice, izonatremice și hipernatremice.

Deshidratările hiper-, hipo- sau izonatremice pot îmbrăca diferite grade de severitate. La același grad de severitate al deshidratării simptomatologia este variabilă în funcție de tipul deshidratării, având expresie clinică total diferită la deshidratările cu hiponatremie severă față de cele cu hipernatremie importantă.

În deshidratările izonatremice, natremia are variații între 130-150 mEq/L, în cele hiponatremice valorile natremiei sunt sub 130 mEq/L iar în cele hipernatremice peste 150 mEq/L. Deshidratările izonatremice reprezintă circa 80% din totalul deshidratărilor la copil, celelalte tipuri apărând în proporții aproximativ egale, cu variații între 5-10% dintre cazurile citate în literatură.

Tipul de deshidratare este dependent de natura fluidelor pierdute în cadrul procesului patologic. O pierdere rapidă de fluide izotone, cu o cantitate proporțională de apă și electroliți, va determina o deshidratare izotonă, cu impact similar asupra spațiului lichidian intra- și extravascular. În cazul deshidratărilor hiponatremice se pierde o cantitate relativ mai mare de sodiu comparativ cu pierderea de apă, astfel încât apare hiponatremie la nivelul fluidelor circulante. Din cauza hipotoniei acestor fluide circulante, apa va avea tendința de a trece în mod pasiv către spațiul extravascular, agravând hipovolemia existentă. În cazul deshidratărilor hipernatremice, apare un fenomen invers, cu pierderea unei cantități relativ mai mari de apă, comparativ cu pierderea de sodiu, astfel încât apare hipernatremie. Din această cauză, apa va avea tendința de a trece în mod pasiv către spațiul intravascular, temporizând apariția semnelor clinice de colaps circulator.

Cunoașterea tipului de deshidratare este esențială pentru a putea minimaliza riscurile asociate reexpansiunii volemic.

În situațiile cu hiponatremie, deseori asociate cu semne grave de suferință neurologică (convulsii recurente), dacă se produce o corecție prea rapidă a deficitului de sodiu (mai rapid decât 2

Tabel 1. Clasificarea diareilor după severitate – după Stone B. (4)

DESHIDRATARE	UȘOARĂ	MEDIE	SEVERĂ
La sugar (< 10 kg)	5% (50 ml/kg)	10% (100 ml/kg)	15% (150 ml/kg)
La copil (> 10 kg)	3% (30 ml/kg)	6% (60 ml/kg)	9% (90 ml/kg)

mEq/L/oră) vor apărea sechele neurologice pe termen lung, ca urmare a mielinolizei pontine (5). Viteza ideală de corecție a unei deshidratări hiponatremice severe este de aproximativ 10 mEq/L/24 ore (6).

În situațiile cu hipernatremie apare un proces pasiv de transport al apei intracelulare către interstițiu și către spațiul intravascular. Răspunsul celular la acest „furt“ activ de apă este sinteza unor molecule osmotice active (osmoli idiogenici) ce au tendința de-a echilibra balanța de fluide, neutralizând efluxul masiv de apă din celulă. Un exemplu similar, ca mecanism de compensare a stării de hiperosmolaritate, este consemnat în cazul sintezei de osmoli cerebrali la pacienții cu deshidratare severă în cadrul comei diabetice hiperosmolare (7). Dacă acest tip de mecanism compensator este ignorat și se realizează o expansiune volemică rapidă, va apărea edem cerebral cu risc letal. Pentru a scădea riscul acestui tip de complicație este necesară o corecție lentă a deshidratării hipernatremice, pe durata a 48 de ore (8).

Uneori, când nu știm greutatea anterioară episodului acut sau în acele cazuri în care nu putem măsura natremia în timp util, se poate face evaluarea severității gradului de deshidratare pe baza unor criterii clinice (vezi tabelul 2). În general, pacienții cu deshidratare izo- sau hipertona arată clinic „mai rău“ decât cei cu o deshidratare hiponatremică echivalentă ca magnitudine. Semnele clasice de deshidratare, cu afectarea pliului cutanat, a turgorului, a umidității diverselor mucoase, sunt de intensitate mult mai mare la sugarii cu natremie normală sau crescută (vezi fig. 1).

De mare gravitate sunt unele semne clinice care sunt relativ rar întâlnite la ora actuală: deprimarea fontanelii anterioare și încălecare suturilor cra-

nieni la sugar (vezi fig. 2.) și prezența pliului cutanat persistent (aspect de cârpă umedă „stoarsă“) (vezi fig. 3)

Figura 1. Sugar cu deshidratare izonatremică severă. Se remarcă aspectul de mucoase uscate (buză „prăjite“) și enoftalmia (ochii „încercănați“).



PRINCIPII DE CORECȚIE A TULBURĂRILOR HIDRO-ELECTROLITICE ÎN GASTROENTERITE

Acest articol dorește să abordeze doar principiile terapeutice ale rehidratării copilului cu gastroenterită

Figura 2. Sugar cu deshidratare izonatremică severă. Se remarcă aspectul de deprimare marcată a fontanelii anterioare (fontanela anterioară „înfundată“) și enoftalmia (ochii „încercănați“).



Tabelul 2. Evaluarea gradului de deshidratare acută folosind criteriile clinice – adaptat după Steiner MJ (9)

SEMNI/SIMPTOM	SDA UȘOARĂ	SDA MEDIE	SDA SEVERĂ
Stare de conștiență	Treaz	Letargic	Comatos
TRC*	2 - 3 secunde	3-4 secunde	>4, extremități reci
Mucoase	normale	Uscate	„Prăjite“, fisurate
Lacrimi	prezente	Reduse	absente
AV**	Normală/ușor crescută	Crescută	Foarte crescută/scăzută
FR*	Normală	Crescută	Foarte crescută/polipnee
TA*	Normală	Normală	Scăzută
Puls	Normal	Slab palpabil	Foarte slab/absent
Pliu cutanat	Normal	Leneș	Persistent
Fontanelă	Normală	Discret deprimată	Sever deprimată
Ochi	Normali	Încercănați	Înfundați în orbite
Diureză	Normală	Oligurie	Oligurie/anurie

* TRC – timp de reumplere capilară; ** AV – alură ventriculară; *** FR – frecvență respiratorie; **** TA – tensiune arterială

Figura 3. Sugar cu deshidratare izonatremică severă. Se remarcă aspectul de pliu cutanat abdominal persistent.



acută și se va referi doar la combaterea tulburărilor hidro-electrolitice. Nu vor fi discutate aspecte de dietetică pediatrică și nici elemente privind sindroamele post-enteritice (intoleranță secundară la lactoză, sindroamele de malabsorbție, tulburările de creștere și dezvoltare secundare).

Principiul major ce trebuie să guverneze resuscitarea volemică a oricărui copil, indiferent de gradul de severitate al acesteia, este menținerea unui pat vascular plin, euvoemia fiind ținta terapeutică centrală. Nimic nu este mai important decât refacerea volumului de sânge circulant normal!

Dezechilibrele ionice trebuie corectate ulterior, de cele mai multe ori obținerea unei homeostazii electrolitice putând fi atinsă la 24-48 ore de la inițierea terapiei. O corecție mai rapidă nu este recomandată, aceasta putând fi chiar periculoasă, cu sechele pe termen lung (6,8).

Pentru formele ușoare de deshidratare ar fi ideală rehidratarea pe cale orală, chiar la acei pacienți care prezintă și vărsături (29). Eficiența rehidratării orale nu este inferioară celei pe cale parenterală, chiar și la copii cu deshidratări de intensitate medie, 90% dintre aceștia putând fi rehidrați pe cale orală (29,32).

Soluțiile de rehidratare orală reprezintă probabil cea mai mare desoperire medicală, alături de antibiotice, în secolul XX. Numărul de bolnavi având afecțiuni extrem de grave, potențial letale, și care au supraviețuit ca urmare a folosirii soluțiilor de rehidratare, este enorm. Primele studii care au dovedit folosirea eficientă a SRO (soluții de rehidratare orală) au fost publicate în anii '60-'70, în cursul ultimei mari epiemii de holeră (26,27,28). Eficacitatea SRO a impus includerea acestora în toate ghidurile de practică ce vizau tratamentul gastroenteritelor (ale OMS, ale Academiei Americane de Pediatrie AAP, ale Societății Europene de gastroenterologie și Hepatologie Pediatrică ESPAGHAN)(29,30,31).

Folosirea SRO este utilă și la copii cu diaree fără deshidratare evidentă, la aceștia fiind folosit fluidul pentru a combate pierderile lichidiene ulterioare începerii terapiei. Vor fi administrați 10 ml/kg/scaun emis (29).

Tehnica rehidratării orale cu SRO la pacienții cu vărsături este relativ laborioasă, durând foarte mult timp și punând la grea încercare răbdarea celui care o realizează. Ea poate fi utilizată la domiciliu sau la acei pacienți la care familia este instruită și cooperantă, participând activ la manevre: la fiecare 1-2 minute sunt administrați câte 5 ml SRO (o linguriță). Astfel ar putea fi dat un volum de 150-300 ml/oră (30). Tot la acest grup de pacienți (cu vărsături) unii autori recomandă administrarea fluidelor pe calea unei sonde nazogastrice (NG) (30), deși aspectul este foarte controversat. Nu există un control bun al umplerii gastrice și nici al presiunii intragastrice, dacă fluidele sunt administrate cu seringă. Pentru a diminua riscurile asociate manevrei de rehidratare pe calea unei sonde NG, ar putea fi utilizată tehnica de gavaj gravitațional, adică fluidele vor fi turnate într-o seringă fără piston, atașată la sonda NG. Fluidele vor intra lent în stomac, în concordanță cu presiunea intragastrică (30). La pacienții comatoși sau la cei cu ileus tehnica gavajului pe sonda NG este contraindicată.

La copiii cu diaree și deshidratare ușoară se vor administra 50 ml/kg SRO în 3-4 ore, la aceștia fiind adăugat fluidul din pierderile lichidiene ulterioare (ongoing fluid-loss) începerii terapiei. Vor fi administrați în plus 10 ml/kg/scaun emis (29). Cel mai rar va fi reevaluat pacientul la 2 ore interval, pentru a putea calcula „ongoing fluid-loss”. La copiii cu deshidratare medie se vor administra 100 ml/kg SRO în 3-4 ore, la aceștia fiind adăugat fluidul din pierderile lichidiene ulterioare (29).

Pentru a putea realiza expansionarea în timp util a patului vascular la pacienții aflați în situație critică este necesară obținerea unei căi de acces vascular de bună calitate.

Tentativele de obținere a unei căi de acces pe calea unei vene periferice ar trebui limitate la trei încercări sau la maximum 90 de secunde, la pacienții aflați în situație critică (10). Orice prelungire a duratei în care se obține accesul vascular compromite șansele de resuscitare volemică reușită. Dacă în intervalul de 90 de secunde nu se obține acces vascular și pacientul se află în șoc decompensat (semne clinice de hipoperfuzie periferică și tensiune arterială scăzută) se va încerca obținerea unui acces vascular pe cale intraosoasă (IO). Acesta este indicat în primul rând la pacienții aflați

în stare critică, atunci când abordarea inițială identifică un pacient aflat în stop cardiorespirator. Abordul IO are 83% șanse de reușită, prin comparație cu numai 17% în cazul tentativelor de acces vascular cu ajutorul unei branule, tentative efectuate la nivelul unei vene periferice, la un copil aflat în stop cardiorespirator (11).

După obținerea unei căi de acces eficiente, pacientului cu semne de șoc i se vor administra soluții de cristaloiți pe cale intravenoasă. Soluțiile de elecție pentru umplerea patului vascular, la un pacient cu hipovolemie, sunt serul fiziologic – SF (NaCl soluție 0,9%) sau soluția de Ringer lactat – RL. Nu se vor administra în scopul umplerii patului vascular soluții glucozate, indiferent de nivelul glicemiei sau de concentrația acestor soluții!

Volumul de fluid folosit pentru corecția rapidă a volemiei este de 20 ml/kg. Această cantitate de soluție de SF sau RL, numită „bolus“ în literatura medicală anglo-saxonă, va fi administrată cât mai rapid, cu ajutorul unui injectomat sau direct cu ajutorul unei seringi (12). Durata maximă de timp în care este imperios necesar să administrăm bolusul este o oră (30). Pierderea de fluide ar putea să nu fie compensată doar prin administrarea unui singur bolus de fluide, motiv pentru care este, deseori, necesară repetarea manevrei. Dacă administrarea unui al doilea bolus nu restabilește volemia și se mențin semnele de deshidratare severă, va fi necesară administrarea unui coloid, în speranța că acesta va avea o remanență crescută în spațiul intravascular, obținându-se refacerea volemiei circulante. Pot fi folosite soluții de albumină 5%, dextran sau oligomeri de glucoză, în cantitate de 10 ml/kg.

Volumul de fluide și cantitatea de electroliți pierduți în cursul unei deshidratări acute severe sunt dependente de mecanismele generatoare ale acestor pierderi, variind considerabil în funcție de cauză – vezi tabelul 3.

Pentru a putea calcula deficitul de apă și electroliți, în cazul unei deshidratări severe, este necesar să cunoaștem compoziția normală a fluidelor

intracelulare și extracelulare, respectiv coeficienții de distribuție ai principalilor electroliți – vezi tabelele 4 și 5.

De obicei se folosește formula:

$$\text{mEq necesari} = (\text{CD} - \text{CP}) \times \text{fD} \times \text{G}$$

CD reprezintă concentrația dorită a fi atinsă în urma corecției, CP reprezintă concentrația plasmatică actuală, anterioară corecției, fD este factorul de distribuție (vezi tabelul 4) iar G este greutatea copilului anterioară îmbolnăvirii, exprimată în kilograme.

Tabelul 4. Factorul de distribuție folosit în calculul deficitelor de electroliți – după Stone B (4).

ELECTROLIT	FACTORUL DE DISTRIBUȚIE
SODIUL (Na ⁺)	0,6-0,7
POTASIUL (K ⁺)	0,3-0,4
CLORUL (Cl ⁻)	0,2-0,3
BICARBONATUL (HCO ₃ ⁻)	0,4-0,5

Tabelul 5. Compoziția fluidelor corporeale (intra- și extracelulare) – după Stone B (4).

	INTRACELULAR (mEq/L)	EXTRACELULAR (mEq/L)
SODIU	20	133-145
POTASIU	150	3-5
CLOR	–	98-110
BICARBONAT	10	20-25
FOSFAT	110-115	5
PROTEINE	75	10

Unii autori includ în abordarea terapeutică inițială a copilului cu BDA și medicamentele ce modifică motilitatea gastro-intestinală (29,30). Conform consensului grupului de experți ai Academiei Americane de Pediatrie (AAP) nu ar trebui folosite medicamente cu acțiune antiperistaltică la copilul mic, deoarece riscurile depășesc potențialele beneficii. Astfel, AAP nu recomandă folosirea de rutină a loperamidului, opioizilor și derivatelor acestora, anticolinergicilor, absorbantelor sau a bismutului salicilic (30).

Tabelul 3. Pierderile de apă și electroliți, în funcție de cauză – după Hellerstein S (13)

AFEECȚIUNE	APĂ (ml/kg)	Na ⁺ (mEq/kg)	K ⁺ (mEq/kg)	Cl ⁻ (mEq/kg)
BDA cu SDA hiponatremică	100-120	10-15	8-15	10-12
BDA cu SDA izotonică	100-120	8-10	8-10	8-10
BDA cu SDA hipernatremică	100-120	2-4	0-6	0-3
Stenoză pilorică	100-120	8-10	10-12	10-12
Cetoacidoză diabetică	100	8	6-10	6

CONTROVERSE

Analiza documentelor medicale ale pacienților cu gastroenterită severă transferați în IOMC arată faptul că de obicei în România, aceștia primesc, în cursul abordării inițiale cu antibiotice, corticosteroizi și bicarbonat.

Această abordare practică ar trebui să dispară treptat, deoarece nu există dovezi în sprijinul ei. În anumite circumstanțe, o astfel de tentativă terapeutică poate avea efecte catastrofale asupra pacientului, putând genera complicații amenințătoare de viață sau chiar deces. Astfel, administrarea irațională de antibiotice, la toți pacienții cu BDA aflați în situație gravă ar putea precipita apariția unui sindrom Gasser (sindrom hemolitic-uremic), prin eliberarea masivă de endotoxine (14). Antibioterapia nu constituie o urgență majoră în BDA și ar trebui rezervată pacienților cu gastroenterite suspectate pe criterii clinice (scaune cu mucus, puroi sau sânge, la un pacient febril, cu aspect general „toxic”) sau dovedite ca fiind bacteriene (prin coprocultură și coprocitogramă).

Administrarea de bicarbonat de sodiu, fără documentarea unei acidoze metabolice, refractară la expansiunea volemică eficientă ar putea produce complicații cu risc letal (prin hipercapnie, hipernatremie, hiperosmolaritate).

În concluzie, la pacienții cu deshidratare severă ar trebui urmați o serie de pași bine definiți, în funcție de natura deshidratării și de vârsta și comorbiditățile pacientului.

MESAJ PRACTIC

1. Primul obiectiv al tratamentului la pacienții cu BDA și deshidratare severă este refacerea volemiei.
2. Normalizarea volemiei poate fi realizată pe cale orală cu SRO sau pe cale intravenoasă cu soluții de cristaloizi, în funcție de gravitatea deshidratării, de toleranța digestivă a copilului și de starea de conștiență a acestuia.
3. Nu vor fi folosite soluțiile de glucoză (indiferent de concentrația lor!) pentru refacerea volemiei. La pacienții cu hipoglicemie, aceasta va fi corectată ulterior refacerii volemiei, pe o altă cale venoasă.
4. Folosirea antibioticelor și a bicarbonatului de sodiu ar trebui rezervată unor cazuri speciale, în majoritatea enterocolitelor acute ele fiind contraindicate.

BIBLIOGRAFIE

1. Murray CJL, Lopez AD – The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injury and risk factors in 1990 and projected to 2020 Geneva, WHO, 1996
2. *** - The World's Forgotten Children. în site-ul <http://www.who.int/ceh/publications/01mortality.pdf>, accesat 12.03.2009
3. Craiu M, Iordăchescu M, Cochino AV, Avram P, Anca AI – Intraosseous infusion, valuable tool for pediatric resuscitation. în site-ul <http://www.kenes.com/esp/2008/>, (26th European Society of Pediatric Infectious Diseases Annual Meeting, Graz, 2008), accesat în 10.03.2009.
4. Stone B – Fluids and Electrolytes în The Harriet Lane Handbook. Editors Robertson J, Shilokofski N, 17th edition, 2005, Ed Elsevier Mosby, pag 285
5. Gocht A, Colmant HJ – Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin. Neuropathol.* 1987;6 (6): 262–70.
6. Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD – Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science.* 1981;211(4486):1068-70.
7. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Belanger R, et al – Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 2003;168(7):859-66.
8. Gottschalk ME, Ros SP, Zeller WP – The emergency management of hyperglycemic-hyperosmolar nonketotic coma in the pediatric patient. *Pediatr Emerg Care.* 1996;12(1):48-51.
9. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS – Is this child dehydrated? *JAMA.* 2004;291(22):2746-54.
10. Biarent D, Bingham R et al – European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 6. Paediatric Life Support. *Resuscitation* 2005; 67S1:S97-S133.
11. LaRocco BG, Wang HE – Intraosseous Infusion. *Prehosp Emerg Care* 2003;7(2): 3-14
12. *** - American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 11. Pediatric Basic Life Support. *Circulation.* 2005; 112: IV 156 – IV 166.
13. Hellerstein S – Fluids and electrolytes: clinical aspects. *Pediatr Rev* 1993; 14(3):103-115.
14. Ahn CK, Holt NJ, Tarr PI – Shiga-toxin producing Escherichia coli and the hemolytic uremic syndrome: what have we learned in the past 25 years? *Adv Exp Med Biol.* 2009;634:1-17.
15. Kosek M, Bern C, Guerrant RL – The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ* 2003;81:197–204.
16. Parashar U, Hummelman E, Bresee J, Miller M, Glass R – Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-572.
17. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003;361:2226-2234.
18. Snyder JD, Merson MH – The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull World Health Organ* 1982;60:605-613.

19. **Bern C, Martines J, de Zoysa I, Glass RI** – The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten year update. *Bull World Health Organ* 1992;70:705-714.
20. **Snyder JD** – Use and misuse of oral therapy for diarrhea: comparison of US practices with American Academy of Pediatrics recommendations. *Pediatrics* 1991;87:28-33.
21. **Reis EC, Goepf JG, Katz S, Santosham M** – Barriers to use of oral rehydration therapy. *Pediatrics* 1994;93:708-711.
22. **King KC, Glass R, Bresee JS, Duggan C** – Managing acute gastroenteritis among children. *MMWR* 2003; 52(RR16):1-16.
23. **Patel A et al** – Zinc Supplementation May Not Be Effective for Acute Diarrhea in Children. *BMC Medicine*. 5 May 2009
24. **Latta T** – Malignant cholera: documents communicated by the Central Board of Health London, relative to the treatment of cholera by copious injection of aqueous and saline fluids into the veins. *Lancet* 1832;2:274.
25. **Acra SA, Ghishan GK** – Electrolyte fluxes in the gut and oral rehydration solutions. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:433-449.
26. **Pierce NF, Banwell JG, Rupak DM, et al** – Effect of intragastric glucose-electrolyte infusion upon water and electrolyte balance in Asiatic cholera. *Gastroenterology* 1968;55:333-343.
27. **Nalin DR, Cash RA, Islam R, Molla M, Phillips RA** – Oral maintenance therapy for cholera in adults. *Lancet* 1968;2:370-373.
28. **Mahalanabis D, Choudhuri AB, Bagchi N, Bhattacharya AK, Simpson TW** – Oral fluid therapy of cholera among Bangladesh refugees. *Johns Hopkins Med J* 1973;132:197-205.
29. **Duggan C, Santosham M, Glass RI** – The management of acute diarrhea in children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR* 1992;41(No. RR-16):1-20.
30. *** - Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics Provisional Committee on Quality Improvement Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics* 1996;97:424-35.
31. *** - European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases, Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99-110.
32. **Santosham M, Daum RS, Dillman L et al** – Oral rehydration therapy of infantile diarrhea: a controlled study of well-nourished children hospitalized in the United States and Panama. *N Engl J Med* 1982;306:1070-1076.
33. **Saavedra JM, Harris GD, Li S, Finberg L** – Capillary refilling (skin turgor) in the assessment of dehydration. *Am J Dis Child* 1991;145:296-298.