

Diarrea crónica

Dr. Pedro Coello-Ramírez, Dr. Armando Madrazo-de la Garza*, Dra. Solange Heller-Rouassant,
Dr. Alfredo Larrosa-Haro, Dr. José Alberto García-Aranda

Comité de Expertos en Gastroenterología, Academia Mexicana de Pediatría. *Coordinador.

Definición

El término diarrea deriva del griego *diarrhoia*, el cual significa fluir a través de: Hipócrates la definió “como el aumento en la frecuencia y contenido de agua en las descargas fecales”, misma definición que a la fecha es operante afectando al ser humano y animales. Crónica también deriva del griego *chronikós*, “prolongado por mucho tiempo; opuesto a agudo”.¹ Si combinamos estos términos, la diarrea crónica se podría definir “como el aumento en la frecuencia y agua en las heces que se prolonga por mucho tiempo”; sin embargo, la entidad clínica siempre ha generado confusión por las múltiples clasificaciones existentes. Si tenemos en cuenta que una diarrea aguda dependiendo de su etiología se autolimita en un término de 3 a 14 días, todas aquellas otras que excedan de 15 días podrían considerarse como crónicas.

Clasificación

En los últimos años ha habido un considerable avance en el diagnóstico, tratamiento y fisiopatología de las diarreas agudas; paralelamente se ha progresado en el conocimiento de las diarreas crónicas y a la fecha se han identificado y catalogado

un buen número de diarreas que anteriormente se consideraban como “intratables” e “inespecíficas”; dentro de estos grupos se incluía a la diarrea prolongada o de larga evolución y síndromes post-enteritis que en realidad constituyen la misma entidad, hasta que en 1988 la Organización Mundial de la Salud² (OMS) la catalogó como diarrea persistente, definiéndola como “episodio de diarrea de etiología probablemente infecciosa que se inicia en forma aguda y con duración mayor de dos semanas”. La etiología de la misma puede ser infecciosa y ocasionada por el mismo germen que originó el proceso agudo o bien por otro de adquisición nueva; frecuentemente su persistencia se explica al complicarse con intolerancia a los azúcares o a las proteínas de la dieta, neumatosis intestinal, infecciones sistémicas por oportunistas y desnutrición, propiciada muchas veces por un manejo dietológico inadecuado.³ La identificación de este gran grupo de niños con diarrea persistente ha permitido separarla de la “diarrea intratable” que en 1968 Avery y col.⁴ la consideraban aquella que se observaba en: a) niños menores de tres meses, b) con una evolución mayor de dos semanas y c) con un mínimo de tres coprocultivos negativos a enteropatógenos. En la actualidad el concepto de

“diarrea intratable” modificando el concepto de Goulet y col.,⁵ podría definirse como: a) un síndrome de etiología muy variable tanto primaria como secundaria, b) la diarrea es tan grave que amenaza la vida, dependiendo el paciente de nutrición parenteral total (NPT), c) prolongación de la diarrea por meses o años con persistencia de la lesión anatómica a pesar de tratamientos múltiples; en este grupo quedarían incluidos aquellos pacientes con atrofia congénita de microvellosidades, enteropatía autoinmune, intestino corto, etc. En cuanto a la “diarrea crónica inespecífica”, Davidson y Wasserman⁶ en 1966 sugirieron se le considerase como el equivalente del colon irritable del adulto; recientemente un grupo de expertos⁷ le denominó como diarrea funcional, considerándola equivalente a la diarrea del destete y al síndrome de intestino irritable, debiendo llenar las siguientes características: presentar más de tres evacuaciones amorfas al día y con una duración mayor de cuatro semanas, que se produzcan en estado de vigilia, que no interfieran con el crecimiento y que el padecimiento se inicie entre los 6 y 36 meses de edad; se le ha relacionado a una ingesta excesiva de calorías y líquidos,⁸ a trastornos de motilidad intestinal,⁹ restricción de grasas en la dieta¹⁰ y con el consumo de jugos de frutas obtenidos industrialmente.¹¹ También se ha considerado en el grupo de “diarrea crónica inespecífica” a los pacientes con colonización bacteriana del intestino delgado por diferentes microorganismos entre los que se han observado algunos semejantes a *Mycoplasma pneumoniae*, que con el microscopio electrónico de barrido se observan adheridos a la superficie del enterocito ocasionando un exceso de moco que puede llegar a formar una barrera que disminuye la absorción de los nutrimentos; el daño de la superficie mucosa puede tener el aspecto de “barro cuarteado” y en algunos casos han presentado atrofia parcial de vellosidades con deficiencia de disacaridasas.¹² Estas observaciones probablemente sean equivalentes a las observadas en niños con diarrea persistente^{3,13} y en la llamada enteropatía tropical,¹⁴ en las cuales se han aislado

principalmente enterobacterias. Es muy probable que en un futuro desaparezca el término de “diarrea crónica inespecífica” y será sustituido por grupos muy específicos con una etiología precisa. Por otra parte un gran grupo de diarreas crónicas quedan incluidas dentro del síndrome de absorción intestinal deficiente y que es necesario que el pediatra identifique.

En el cuadro 1 se ofrece una clasificación de la etiología de la diarrea crónica.

Epidemiología

En lo que se refiere a la diarrea persistente que es el problema más observado en México, Gutiérrez y col.¹⁵ siguieron 4 465 episodios de diarrea aguda en población rural, encontrando que 4.4% evolucionaron hacia la cronicidad. En Perú, Lanata y col.¹⁶ observaron 5 032 episodios de diarrea aguda y 3.2% cursaron hacia la persistencia; en Guatemala, Cruz y col.¹⁷ en 2 506 episodios de diarrea aguda detectaron que 11% se hicieron persistentes. En enfermedad celíaca se ha informado una incidencia en Inglaterra de 1:3 000 recién nacidos (RN), en el oeste de Irlanda de 1:300 y en Suecia de 1:6 500;¹⁸ en México se desconoce y aproximadamente se registran de uno a dos casos nuevos por año en hospitales de tercer nivel.¹⁹ En fibrosis quística la incidencia varía para cada país; en Estados Unidos de Norteamérica se ha establecido de 1:1 900 a 1:370 RN; en Irlanda del Norte de 1:700 y en Suecia de 1:7 700;²⁰ en México se desconoce la incidencia; su frecuencia se determinó en un período de nueve años en que se reunieron 351 casos por la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística; el promedio de supervivencia fue de nueve años a partir del nacimiento, que es muy baja comparativamente con la cifra de 29.4 años registrada en los Estados Unidos de Norteamérica.²¹

Cuadro clínico

La diarrea que se inicia desde los primeros días de la vida sugiere un origen congénito; cuando las

Cuadro 1. Diarrea crónica. Clasificación

1. Digestión deficiente

- Deficiencia de disacaridasas
- Congénita: alactasia, deficiencia de sacarasa-isomaltasa
- Ontogénica: hipolactasia del prematuro, hipolactasia tardía (genéticamente determinada en el niño mayor y adulto)
- Adquirida: deficiencia transitoria de lactasa o generalizada de todas las disacaridasas (diarrea aguda y persistente)
- Deficiencia congénita o adquirida de enterocinasa
- Deficiencia congénita o adquirida de glucoamilasa
- Insuficiencia pancreática exocrina múltiple o específica: fibrosis quística, desnutrición crónica grave, pancreatitis crónica, síndrome de Shwachman
- Metabolismo anormal de las sales biliares, secundaria a: por resección ileal, colangiopatías obstructivas, enfermedad de Crohn

2. Absorción deficiente

- Por defecto generalizado: enfermedad celíaca, sprue tropical, dermatitis herpetiforme, radiación, infiltración de la mucosa por parásitos, bacterias, virus, neoplasias; hipoplasia congénita de microvellosidades, enteropatía autoinmune, síndrome de intestino corto (el epitelio es normal, pero la extensión de la superficie está disminuida); trastornos circulatorios como insuficiencia cardíaca congestiva crónica, pericarditis constrictiva, cardiopatías congénitas cianógenas, isquemia intestinal
- Por defecto específico: abetalipoproteinemia, absorción deficiente específica de vitaminas o minerales: vitamina B12, ácido fólico, biotina, cobre, cinc, magnesio

3. Transporte anormal

- Aminoácidos: cistina, triptófano (síndrome del pañal azul), metionina, aminoácidos neutrales (enfermedad de Hartnup), prolina y glicina (síndrome de Joseph), aminoácidos dibásicos (síndrome de Lowe)
- Monosacáridos: primario: glucosa-galactosa; secundario y transitorio: a todos los azúcares en gastroenteritis persistente
- Electrolitos: congénitos: transporte deficiente de cloro (clorurorrea) o sodio. Adquiridas: en diarreas por bacterias enterotoxigénicas

4. Por defecto de la circulación linfática

- Primaria: linfangiectasias intestinales congénitas
- Secundarias: ruptura traumática de linfáticos abdominales; tuberculosis, toxoplasmosis e histoplasmosis ganglionar mesentérica, linfoma intestinal, enfermedad de Whipple

5. Mecanismos diversos, múltiples, o no precisados

- Síndrome de contaminación bacteriana del intestino delgado; diarrea persistente; síndromes de pseudo-obstrucción intestinal, asa ciega, fístulas enterocutáneas, anastomosis yeyuno-cólicas e íleo-cólicas
- Alergia a alimentos: proteínas de la leche de vaca, soja o a múltiples alimentos
- Gastroenteritis eosinofílica
- Defectos inmunológicos: hipogammaglobulinemia primaria o secundaria, deficiencia selectiva de IgA, defectos de inmunidad celular, displasia tímica, síndrome de Wiskott-Aldrich, SIDA, rechazo de huésped contra injerto
- Endocrinopatías: hipertiroidismo, diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal
- Tumores funcionantes: VIPomas (neoplasias pancreáticas, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, neuroblastoma)
- Medicamentos: colchicina, PAS, aminoglicósidos, metotrexate, clofibrato, catárticos
- Diarrea crónica inespecífica: síndrome de intestino irritable, intolerancias alimenticias, dietas restringidas en grasas

6. Diarrea de origen colónico

Infecciosas

- Bacterianas: *Escherichia coli* enteroinvasora y enterohemorrágica, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* (colitis por antibióticos, colitis derivativa)
- Parasitarias: *Entamoeba histolytica*, *Trichuris trichiura*
- Virales: citomegalovirus
- Hongos: *Candida albicans*

No infecciosas

Colitis crónica ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet, malacoplasia, colitis post-trasplante y post-radiación, infiltración leucémica, colitis eosinofílica, colitis colagenosa, hiperplasia linfoide del colon, colitis linfocítica

evacuaciones son líquidas, explosivas y de olor agrio orientan hacia intolerancia a azúcares; heces abundantes, pálidas, brillosas y muy fétidas son sugestivas de esteatorrea, como acontece en enfermedad celíaca, y cuando la grasa se observa a simple vista deberá investigarse insuficiencia exocrina del páncreas e incluso el niño puede llegar a manchar de grasa su ropa interior en forma involuntaria; evacuaciones frecuentes, pequeñas, mucosas, acompañadas de pujo y tenesmo orientan hacia un origen en colon distal y cuando además de todo lo anterior hay sangre fresca, el clínico está obligado a descartar un origen infeccioso o parasitario o de colitis crónica ulcerativa. Las evacuaciones muy líquidas y abundantes orientan hacia una diarrea secretoria; en enfermedad de Crohn y colitis crónica ulcerativa es frecuente que la diarrea tenga predominio nocturno; en el niño con colon irritable las evacuaciones pueden contener vegetales sin digerir y moco, son delgadas, raras veces se producen durante la noche y se acompañan de sensación incompleta de vaciamiento rectal. Es muy importante establecer un buen diagnóstico nutricional, ya que frecuentemente los niños con problemas de enfermedad celíaca y fibrosis quística cursan con desnutrición crónica, mientras que el niño con diarrea persistente tendrá desnutrición aguda o crónica agudizada.³

Fisiopatología

Cualquiera que sea el origen de la diarrea, los mecanismos normales de digestión, absorción y motilidad van a estar alterados, manifestándose por un aumento en el volumen, frecuencia y contenido de agua de las heces. El volumen en el lactante se ha considerado como de 5-10 g/kg de peso/24 horas, mientras que en el adulto varía de 150-200 g/día; el contenido de agua en las heces normales es entre 70-80% por lo que un exceso por arriba de 80% deberá considerarse anormal. El contenido de grasas no debe exceder de 5 g en 24 horas y el de nitrógeno no deberá ser mayor de 1 g/24 horas; tampoco debe existir pus ni sangre; la presencia de vegetales sin digerir sugiere un tránsito intestinal acelerado, por lo que pueden observarse en cualquier diarrea independientemente de su origen.³

En la diarrea persistente los mecanismos fisiopatológicos son múltiples; por ejemplo si es secundaria a un agente enterotoxigénico ocasionará diarrea secretoria, o si hay colonización bacteriana del intestino delgado, los microorganismos con propiedades de adherencia pueden producir daño directo del enterocito ocasionando destrucción de las microvellosidades intestinales y lesión de los organelos intracelulares³ lo que ocasiona disfunción de la célula epitelial con disminución de la producción de disacaridasas y enterocinasa,²² esto puede

traer como consecuencia una digestión deficiente de los azúcares que el niño ingiere y que al permanecer en la luz intestinal ejercerán un efecto osmótico; si la producción de enterocinasa está disminuida la activación de las proenzimas pancreáticas será insuficiente y la digestión de las proteínas y grasas también se verán afectadas, agravando la diarrea y el estado nutricional del paciente.

Cuando existe insuficiencia pancreática exocrina como en la fibrosis quística, los conductos pancreáticos se obstruyen por un moco viscoso, lo cual conduce a una excreción disminuida de tripsina, quimotripsina y lipasa, lo que clínicamente se traduce en creatorrea y esteatorrea respectivamente. Clínicamente el niño presenta heces abundantes, muy fétidas con olor rancio, tiene distensión abdominal y retardo en el crecimiento.²³ Un ejemplo de disminución de la superficie de absorción secundario a daño difuso de las vellosidades intestinales es la enfermedad celíaca, en estos pacientes la alfa-gliadina contenida en el gluten del trigo, avena, centeno y cebada produce una reacción de hipersensibilidad en el intestino delgado que ocasiona lesión del enterocito, el cual adoptará una forma cuboidal en lugar de cilíndrica, con sus núcleos situados desordenadamente, existen linfocitos interepiteliales aumentados, las criptas se observan muy profundas y las mitosis están incrementadas, las vellosidades intestinales se aplanan y la relación vellosidad-cripta de 4:1 se invierte; el paciente tendrá como consecuencia una absorción disminuida de agua, azúcares, grasas, aminoácidos, vitaminas y minerales y presentará evacuaciones abundantes, grasosas y con pérdida aumentada de nitrógeno; clínicamente cursará con anorexia, distensión abdominal y retardo en el crecimiento; cuando las pérdidas de calcio y magnesio son importantes puede observarse tetania.²⁴ En el íleon se realiza la reabsorción de las sales biliares constituyendo el círculo enterohepático de las mismas; cuando esa porción del intestino se extirpa quirúrgicamente o está afectada por un proceso inflamatorio crónico, la recirculación de los ácidos biliares no se realiza o es incompleta y no llegarán al hígado para su metabolismo y posterior excreción

por la bilis hacia el duodeno; en esas condiciones el sujeto presenta un paso excesivo de sales biliares sin conjugarse hacia el colon donde ejercen un efecto catártico, que se suma al efecto de los ácidos grasos producto de la hidrólisis bacteriana de las grasas que no fueron emulsificadas en el intestino delgado; si la resección del íleon fue parcial el paciente puede beneficiarse con el uso de colestiramina que secuestra las sales biliares no conjugadas.²⁵

Diagnóstico

El diagnóstico clínico debe apoyarse en una buena historia clínica y exploración física minuciosa a fin de evitar un exceso de exámenes; ya sea que el paciente se estudie en forma ambulatoria u hospitalizado, la indicación de los exámenes deberá ser racional, considerando unos estudios como indispensables, otros como complementarios y unos más como específicos.¹

Exámenes indispensables

a) Cuantificación de sodio, cloro, potasio, calcio, magnesio y fósforo, útiles para establecer un diagnóstico de déficit o exceso de cada uno de ellos; específicamente el cloro y potasio estarán anormalmente bajos en clorurorrea congénita o adquirida; la determinación del pH y CO₂ son muy importantes para conocer el estado ácido-base del paciente deshidratado y de especial utilidad en el diagnóstico de clorurorrea congénita.

b) Estudio en fresco de heces y con tinción de azul de metileno de Loëfller para investigar grasas, parásitos, leucocitos y hongos.

c) Coproparasitoscópico por método de concentración, solicitando tinción de Kinyou para investigar *Cryptosporidium*.

d) pH, glucosa y sustancias reductoras en heces; se considerarán anormales un pH menor de 6, glucosa ++ y sustancias reductoras mayores de 0.5%, indicando malabsorción de azúcares.

e) Coprocultivo, es importante para descartar infección por *Escherichia coli* (enteroinvasiva, enterotoxigénica, enterohemorrágica, enteroadherente,

enteropatógena) *Salmonella*, *Campylobacter* o *Shigella*.

f) Investigación de parásitos en fresco en el líquido duodenal buscando *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis* e *Isoospora belli*.

g) Cultivo cuantitativo que se considerará positivo cuando sea mayor de 100 000 UFC.

h) Prueba de absorción de d-xilosa a los 60 min, administrando 0.5 g/kg de peso en solución al 5% sin exceder de 5.0 g; esta misma cantidad es útil para niños hasta 25 kg, después de este peso se administrarán 25 g y la medición del azúcar se realizará tanto en sangre como en orina colectada por cinco horas.

Exámenes complementarios

a) Biometría hemática completa, útil para investigar megalocitos en anemias macrocíticas, acantocitos en abetalipoproteinemia; reticulocitopenia en deficiencia de hierro, cobre y folatos. Eosinofilia o eosinopenia en estrongiloidosis. Trombocitosis en enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn y colitis crónica ulcerativa; trombocitopenia en infecciones sistémicas y síndrome de Shwachman-Diamond; velocidad de sedimentación globular elevada en enfermedad de Crohn e infecciones sistémicas.

b) Tiempo de protrombina prolongado en esteatorreas.

c) Proteínas totales y albúmina para evaluar estado nutricional.

d) Colesterol y triglicéridos anormalmente bajos en abetalipoproteinemia, moderadamente disminuidos en desnutrición.

e) Edad ósea por lo general retardada en procesos crónicos.

f) Anticuerpos P-ANCA: positivos en colitis crónica ulcerativa.

Exámenes específicos

a) Cloruros en sudor: mayor de 60 mEq/L en fibrosis quística.

b) Cuantificación de grasas y nitrógeno en heces colectadas por 72 horas; mayor de 5 g en esteatorreas

y mayor de 1 g/24 horas en enteropatías perdedoras de proteínas, respectivamente.

c) Biopsia de intestino delgado: indispensable en el diagnóstico de enfermedad celíaca, esprue tropical, linfangiectasias intestinales, abetalipoproteinemia y enfermedad de Whipple.

d) Inmunoglobulinas séricas. La deficiencia de IgA puede estar presente en giardiasis rebelde a tratamientos, IgE elevada en alergias alimenticias y helmintiasis.

e) RAST o ELISA para alimentos en pacientes sospechosos de alergias a alimentos.

f) Anticuerpos antigliadina, antirreticulina y antiendomiso en enfermedad celíaca.

g) Biopsia rectal: útil en colitis eosinofílica, malacoplasia intestinal, colitis crónica ulcerativa y enfermedad de Crohn.

h) Medición de catecolaminas en orina: elevadas en tumores funcionantes causantes de diarrea (VIPomas).

i) ELISA para VIH: indispensable para descartar SIDA.

j) Prueba de eliminación de hidrógeno por el aliento: mayor de 20 ppm en intolerancia a azúcares (después de administrar un azúcar específico).

k) Medición de electrolitos en heces: cloro elevado en clorurorrea congénita o adquirida, sodio elevado en diarreas secretorias y en defecto congénito de transportación de sodio.

l) Determinación de elementos traza, sobre todo cinc en pacientes con sospecha de acrodermatitis enteropática.

Tratamiento

Cualquiera que sea la causa de la diarrea crónica, el manejo inicial, si el paciente está deshidratado, será la corrección por la vía oral del desequilibrio hidroelectrolítico utilizando las soluciones recomendadas por la OMS; solamente en aquellos pacientes en estado de choque, coma, íleo paralítico, hipoglucemia, tetania hipocalcémica, hipomagnesemia, hipofosfatemia grave o con intolerancia a todos los azúcares se utilizará la vía endovenosa.³ Otro de los problemas inmediatos

Cuadro 2. Tratamiento de algunos problemas de diarrea crónica

Problema	Tratamiento
Diarrea persistente	Corrección de la deshidratación y de las deficiencias electrolíticas y minerales; evitar ayunos innecesarios y dar un tratamiento dietológico adecuado para corregir
Enfermedad celíaca	Dieta sin gluten. Si hay intolerancia a la lactosa excluir la leche temporalmente
Alergias alimenticias	Excluir alérgeno ofensor de la dieta (leche, soya, cítricos, etc.)
Intolerancia a azúcares	Suprimir el azúcar no tolerado: lactosa, glucosa, etc. En intolerancia a monosacáridos: NPT
Colitis crónica ulcerativa, enfermedad de Crohn	Corticoesteroides, aminosalicilatos (sulfasalazina, mesalamina) inmunomoduladores (azatioprina, 6-MP, ciclosporina). Casos seleccionados resección ileal (Crohn) o colectomía (colitis fulminante, sangrado incontrolable, displasia colónica)
Fibrosis quística	Dieta hipercalórica (120-150% de requerimientos diarios). Enzimas pancreáticas, vitaminas liposolubles en dispersión acuosa
Sprué tropical	Ácido fólico, vitamina B ₁₂ , antibióticos
Síndrome de intestino corto	NPT, dietas predigeridas (oligo o poliméricas). Casos extremos: trasplante de intestino
Acrodermatitis enteropática	Sales de zinc
Atrofia persistente de vellosidades intestinales, enteropatía autoinmune	NPT, alimentación enteral continua, corticoesteroides, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, tacrolimus; antibióticos cuando exista contaminación bacteriana de intestino delgado
Diarrea crónica inespecífica	Dependiendo de su origen: a) evitar jugos con exceso de sorbitol y fructuosa, b) no restringir grasas en la dieta, c) incrementar fibra en la dieta, d) empleo de moduladores de la motilidad intestinal, etc.

que el pediatra tiene que resolver es la desnutrición; frecuentemente se relaciona la diarrea con la ingestión de alimentos; esto puede acontecer en pacientes con intolerancia a la lactosa u otros azúcares, en alergias alimenticias o en la enfermedad celíaca, pero no debe generalizarse este concepto y

el pediatra deberá prestar atención especial a la dieta que permita la recuperación del paciente.

El tratamiento de acuerdo a la etiología se hará en forma específica para cada uno de ellos; en el cuadro 2 se propone el manejo de algunos problemas de diarrea crónica.

Referencias

1. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. Barcelona: Masson, S.A.; 1998.
2. Anónimo. Persistent diarrhea in children in developing countries: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1988; 66: 709-17.
3. Coello-Ramírez P. Diarrea persistente. México: Academia Mexicana de Pediatría; 1997.
4. Avery GB, Villavicencio O, Lilly JR, Randolph JG. Intractable diarrhea in early infancy. *Pediatrics* 1968; 41: 712-22.
5. Goulet OJ, Brouse N, Canioni D, Walker-Smith JA, Schmitz J, Phillips AD. Syndrome of intractable diarrhoea with persistent villous atrophy in early childhood: a clinicopathological survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 151-61.
6. Davidson M, Wasserman R. The irritable colon of childhood (chronic nonspecific diarrhea syndrome). *J Pediatr* 1966; 69: 1027-38.
7. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45 Supl II: 1160-8.
8. Greene HL, Ghishan FZ. Excessive fluid intake as a cause of chronic diarrhea in young infants. *J Pediatr* 1983; 102: 836-40.
9. Fenton TR, Harries JT, Milla PJ. Disordered small intestinal motility: a rational basis for toddler's diarrhoea. *Gut* 1983; 24: 897-903.
10. Cohen SA, Hendricks KM, Mathis RK. Chronic nonspecific diarrhea: dietary relationships. *Pediatrics* 1979; 64: 402-7.
11. Lifshitz F, Ament ME. Role of juice carbohydrate malabsorption in chronic nonspecific diarrhea in children. *J Pediatr* 1992; 120: 825-9.
12. Poley JR. Chronic nonspecific diarrhea in children. Investigation of the surface morphology of small bowel mucosa utilizing the scanning electron microscope. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2: 71-94.
13. Coello-Ramírez P, Lifshitz F, Zúñiga V. Enteric microflora and carbohydrate intolerance in infants with diarrhea. *Pediatrics* 1972; 49: 233-42.
14. Fagundes-Neto U, Viaro T, Wehba J, Patricio FRS, Machado NL. Tropical enteropathy (environmental enteropathy) in early childhood: a syndrome caused by contaminated environment. *J Trop Pediatr* 1984; 30: 204-9.
15. Gutiérrez G, Martínez MC, Guiscafré H, Gómez G, Peniche A, Muñoz O. Encuesta sobre el uso de antimicrobianos y de hidratación oral en la diarrea infecciosa aguda en el medio rural mexicano. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1987; 44: 582-8.
16. Lanata CF, Black RE, Gilman RH. Epidemiologic, clinical, and laboratory characteristics of acute vs persistent diarrhea in periurban Lima, Peru. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 82-8.
17. Cruz JR, Barlett AV, Méndez H, Sibrian R. Epidemiology of persistent diarrhea among Guatemalan rural children. *Acta Paediatr* 1992; Supl 381: 22-6.
18. Anderson CM, Burke V. En: *Pediatric gastroenterology*. Oxford: Ed. Anderson CM y Burke V. Blackwell; 1975. p. 175-97.
19. Coello-Ramírez P, Camacho-Calderón N, Reynoso-García M, Larrosa-Haro A, Aguirre-López E, Trujillo J. Enteropatía por sensibilidad al gluten. Enfermedad celíaca. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988; 45: 757-64.
20. Shalon LB, Adelson JW. Fibrosis quística. Complicaciones gastrointestinales y geneterapia. *Clin Pediatr Norteam* 1996; 1: 149-88.
21. Lezana-Fernández JL, Maza-González D, Lezana-Fernández MA. Fibrosis quística en México: análisis de sus principales aspectos epidemiológicos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994; 51: 305-10.
22. Rossi TM, Lebenthal E, Kenneth SN, Fazili RE. Extent and duration of small intestinal mucosal injury in intractable diarrhea of infancy. *Pediatrics* 1980; 66: 730-5.
23. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology* 1981; 81: 1143-61.
24. Falchuk ZM. Update on gluten-sensitive enteropathy. *Am J Med* 1979; 150: 135-56.
25. Hofmann AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. *Gastroenterology* 1972; 62: 918-34.