

Importancia de la adición

l m p o r t a n c i a d e l a a d i c i ó n

de zinc a las soluciones

d e z i n c a l a s s o l u c i o n e s

de rehidratación oral

d e r e h i d r a t a c i ó n o r a l

hipoosmolares en el

h i p o o s m o l a r e s e n e l

tratamiento de la diarrea aguda

t r a t a m i e n t o d e l a d i a r r e a a g u d a

Germán E. Silva Sarmiento, MD

Pediatra, medicina interna pediátrica

Durante más de una década, ha sido reconocida la importancia del zinc en el tratamiento de la diarrea aguda. La suplementación terapéutica con zinc para el manejo de esta afección disminuye la duración y severidad de sus episodios, las hospitalizaciones relacionadas con ella y, en algunos estudios, todas las causas de mortalidad.

El tratamiento con zinc es una nueva herramienta simple, barata y crítica para tratar los episodios diarreicos en niños en países en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (Unicef, por su sigla en inglés)

recomiendan los suplementos de zinc para la diarrea solo en los países en desarrollo, justificándolo en la prevalencia diferencial de la deficiencia de zinc asociada a desnutrición.

En una revisión sistemática reciente, la suplementación con zinc redujo la duración media de la diarrea aguda en aproximadamente un 20% y de la diarrea persistente en un 15-30%.

La acción positiva del zinc en la diarrea aguda se deriva de: 1) regulación del transporte intestinal de fluidos, 2) integridad de la mucosa, 3) inmunidad, 4) expresión génica y

5) regulación del estrés oxidativo. A nivel celular y extracelular, una compleja red homeostática es capaz de regular el estado de zinc.

Aunque la carga de mortalidad infantil relacionada con la diarrea se ha reducido significativamente con la introducción desde 1980 de la terapia de rehidratación oral, las enfermedades diarreicas en los niños siguen siendo un problema importante de salud mundial.

En el 2004, la OMS y el Unicef dieron dos pasos fundamentales para reducir esta carga: primero, recomendando el uso de sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida (SRO-OR), y, segundo, la suplementación terapéutica con zinc por dos semanas, como parte del manejo y la prevención de los casos de diarrea aguda.

Estudios clínicos controlados y aleatorios, metaanálisis y revisiones de todo el mundo han demostrado la utilidad de la suplementación terapéutica con zinc en reducir la duración de la diarrea y mejorar los resultados de otras patologías relacionadas con ella, en especial, la neumonía.

Intervención más eficaz para avanzar en el desarrollo humano

El zinc está incluido ahora en la lista de medicamentos esenciales de la OMS para el tratamiento de la diarrea, y, en el Consenso de Copenhague 2008, un grupo de destacados economistas mundiales calificaron los suplementos de zinc como la intervención más eficaz para avanzar en el desarrollo humano. La evidencia publicada en varios ensayos clínicos ha establecido la deficiencia de zinc como un problema de salud pública.

El zinc

El zinc es uno de los más importantes elementos traza para la salud humana. Sirve a más de 300

funciones biológicas y provoca efectos en varios sistemas, incluyendo el tracto gastrointestinal. El zinc forma parte de 100 enzimas, las cuales están ligadas al retinol, al metabolismo de las proteínas y los glúcidos, como también a la síntesis de insulina, ADN y ARN (metaloenzimas, poliribosomas, membrana celular y función celular).

Es, por lo tanto, un mineral esencial para nuestro organismo. Está ampliamente distribuido en diferentes alimentos. Nuestro organismo contiene de 2 a 3 g de zinc. Más del 85% del total de este elemento presente en nuestro organismo se deposita en los músculos, huesos, testículos, cabellos, uñas y tejidos pigmentados del ojo. Se elimina principalmente en las heces a través de secreciones biliares, pancreáticas e intestinales.

La mayoría del zinc se absorbe en el intestino delgado, siendo el yeyuno el lugar de mayor velocidad en su transporte. La absorción es un proceso saturable, ya que, cuando los niveles de zinc disminuyen, se produce un aumento en la velocidad de transporte. Luego, es transportado principalmente por la albúmina al hígado a través de la circulación portal y desde allí se distribuye a los diferentes tejidos.

El requerimiento diario va desde los 2 a 10 mg diarios. El zinc se encuentra en la leche materna (1,6-2 mg/l) con alta biodisponibilidad, en las fórmulas lácteas de inicio (4-6 mg/l), de continuación (6-8 mg/l) y en las de crecimiento (5,5-12 mg/l); en productos de origen animal, como carnes, pescados, mariscos, huevos; en semillas, frutos secos y cereales fortificados. Los fitatos presentes en muchos alimentos vegetales inhiben su absorción y lo hacen menos biodisponible. Este importante micronutriente se depleta durante la diarrea.

Definición de los mecanismos de zinc en la diarrea aguda

Recientemente, son cada vez más claros los mecanismos de acción del zinc. Los suplementos de

zinc inducen un efecto terapéutico mediante la estimulación de la absorción de agua y electrolitos a través de la mucosa intestinal, impidiendo así la atrofia de las vellosidades y una mejoría de la inmunidad general.

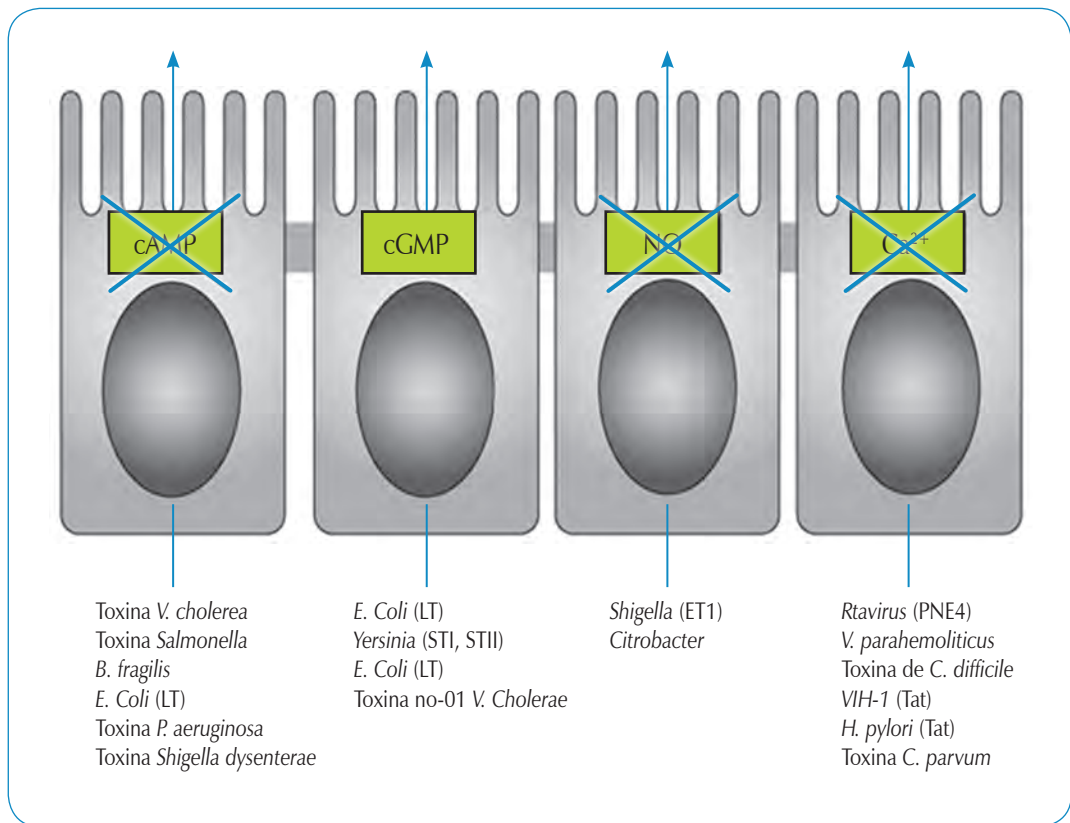
El zinc afecta el transporte de los iones cuando se usa en concentraciones (10-22 mmol/l), que están dentro de los rangos plasmáticos normales, y muy similar a las concentraciones plasmáticas halladas en los estudios clínicos en pacientes con diarrea tratados con zinc.

También actúa como un bloqueador de canal de potasio, e inhibe la secreción de cloro mediada por la adenosina monofosfato cíclica (cAMP), pero no la de guanosina monofosfato

cíclica (cGMP) en los enterocitos humanos. Por lo tanto, los suplementos de zinc durante la diarrea pueden reducir la gravedad y la duración del episodio diarreico.

Así mismo, induce un efecto proabsorbente en el transporte de iones en condiciones basales e inhibe las principales vías intracelulares de la secreción intestinal de iones que intervienen en la diarrea aguda por interacción directa con los enterocitos. El zinc inhibe la secreción de iones estimulada por el calcio y el óxido nítrico interactuando directamente con los enterocitos. De este modo, interfiere en 3 de las 4 principales vías intracelulares de la secreción intestinal de iones que están involucradas en la diarrea (figura 1).

Figura 1. La evidencia in vitro sugiere que el zinc es capaz de inhibir 3 de las 4 principales vías intracelulares de la secreción intestinal de iones: adenosina monofosfato cíclica (cAMP), calcio (Ca²⁺) y óxido nítrico. Pero no puede afectar la secreción de iones inducida por la guanosina monofosfato cíclica (cGMP). También se incluyen en la figura los principales agonistas de estas vías.



Fuente: Berni Canani R, Buccigrossi V, Passariello A. Mechanisms of action of zinc in acute diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27(1):8-12.

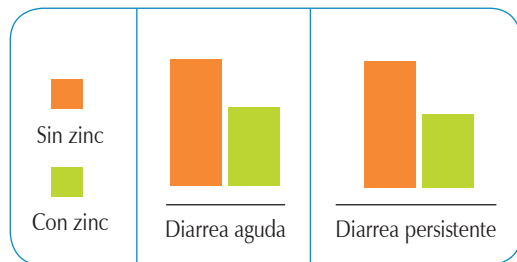
La deficiencia de zinc reduce el número de linfocitos B y T (en particular linfocitos CD4+), a través del aumento de la apoptosis, y su capacidad funcional, y estabiliza la membrana celular. Igualmente, altera la mucosa intestinal, disminuye las enzimas del borde en cepillo e incrementa la permeabilidad de la mucosa y la secreción intestinal de agua.

Los efectos reportados de la intervención de administrar zinc en diarrea

Los efectos de poner en práctica las recomendaciones de la OMS y el Unicef del uso del zinc como tratamiento universal de los niños con diarrea aguda, con dosis de 10 a 20 mg de zinc al día, durante 10-14 días, se enumeran a continuación (figura 2):

- Reduce la duración media de la diarrea aguda en aproximadamente un 20-25%.
- Reduce la duración media de la diarrea persistente en aproximadamente un 15-30%.
- El zinc en el tratamiento de la diarrea disminuye la mortalidad por esta afección en un 23-40%.
- El zinc disminuye la prevalencia de diarrea en las encuestas de rellamado a las 24 horas y a las dos semanas.
- Reduce la incidencia de neumonía.

Figura 2. Efecto del tratamiento con zinc como tratamiento universal de los niños con diarrea aguda



Los estudios han mostrado que el tratamiento con zinc resulta en una reducción del 25% de la duración de la diarrea aguda y en un 40% de reducción de las fallas terapéuticas o muertes en la diarrea persistente

Fuente: WHO/Unicef. WHO/Unicef joint statement: clinical management of acute diarrhoea. Geneva, Switzerland: WHO/Unicef; 2004, p. 1-8.

Aunque las recomendaciones no especifican la sal, análisis de subgrupos poblacionales han mostrado una reducción homogénea en la duración de la diarrea en los estudios que usaron gluconato de zinc.

Super-SRO que contienen zinc

Las nuevas soluciones de rehidratación oral (SRO) de baja osmolaridad o de osmolaridad reducida son la terapia de primera línea para el tratamiento de niños con diarrea aguda en todo el mundo. Actualmente, las SRO hiposmolares disponibles curan y previenen de manera eficiente la deshidratación, como también son capaces de reducir la duración y la severidad de la diarrea.

Hoy en día, se dispone de soluciones de rehidratación oral a las que se les adicionaron 8,7 ml/L de zinc. La adición del zinc no afecta el cotransportador sodio-glucosa en el enterocito, ni la osmolaridad de la SRO. Algunas publicaciones hacen referencia a esta combinación como supersoluciones de rehidratación oral.

En el *American Journal of Clinical Nutrition* de abril del 2011, se publicaron los resultados de un ensayo aleatorio, en el que la concentración plasmática de zinc aumentó en los niños que recibieron el suplemento de zinc líquido, pero no en aquellos que recibieron una papilla fortificada con hierro adicionada con zinc.

En el estudio de intervención doble ciego, participaron 137 niños senegaleses, con edades entre 9 a 17 meses, y tres brazos: 1) papilla de cereal fortificado con hierro (30 g de peso seco) y un suplemento multivitamínico líquido sin zinc; 2) las mismas papillas con un suplemento multivitamínico líquido que contenía 6 mg de zinc; o 3) las mismas papillas adicionadas con zinc para proporcionar 6 mg de este por cada 25 g de peso seco de avena junto con el suplemento multivitamínico líquido sin zinc.

Después de 15 días, la media (\pm DE) de la concentración plasmática de zinc aumentó en

4,7 $\mu\text{g/dl} \pm 1,6$ ($p = 0,004$) en los niños que recibieron el suplemento de zinc líquido. Cayó $-1,0 \pm 1,6$ $\mu\text{g/dl}$, $p = 0,51$ en los niños a los que no se les dio zinc (grupo control) y en $-1,8 \pm 1,7$ $\mu\text{g/dl}$, $p = 0,29$ en el grupo de avena fortificada con zinc. No hubo diferencias significativas en los niveles entre los dos últimos grupos ($p = 0,99$). Como puede observarse, el cambio fue significativamente mayor ($p = 0,009$) que el cambio medio en el grupo control y en el grupo fortificado con zinc.

Los autores concluyeron que la concentración plasmática de zinc se incrementó en los niños que recibieron suplementos de zinc diarios durante 15 días, pero no en aquellos que recibieron un alimento complementario fortificado que contenía una cantidad similar de zinc. Aunque la concentración plasmática de zinc es un biomarcador útil de la ingesta de este a partir de la suplementación, las respuestas a la fortificación de zinc son muy variables.

Mientras que la concentración plasmática de zinc responde de una manera dependiente de la dosis poco después de la suplementación, el estudio muestra que “no hay respuesta con rapidez a la fortificación de zinc, por lo que no puede ser un indicador útil del impacto del programa, al menos no en el corto plazo”.

Sin embargo, otros estudios han demostrado que la cantidad total de zinc absorbido se puede aumentar con la fortificación de alimentos, estrategia que se considera es una forma de bajo costo y efectiva para proporcionar micronutrientes.

En un intento para limitar la duración y gravedad de la diarrea, se han añadido varios sustratos y sustancias a las SRO que afectan el transporte de fluidos transepiteliales, con incremento de los costos derivados de esta condición, pero con resultados variables. A pesar de la innegable evidencia del beneficio, se ha avanzado poco en la generalización del uso de las SRO de baja osmolaridad y del zinc para el tratamiento de la diarrea aguda.

Zinc y otros micronutrientes

La suplementación con vitamina A es otra importante intervención de bajo costo para el control de los severos y potencialmente fatales episodios de diarrea. El riesgo relativo de morir por diarrea se duplica en niños con deficiencia de vitamina A. En los países donde la mortalidad en menores de cinco años es alta, el suministro semianual de suplementos de vitamina A en los niños de 6 a 59 meses de edad disminuye la mortalidad general en un 23% y la mortalidad por diarrea en un 32%.

Otros micronutrientes son esenciales para mantener la integridad de la función inmune y el apetito durante un episodio de diarrea. La deficiencia de hierro, por ejemplo, disminuye el apetito y puede incrementar el riesgo de desnutrición asociado con la diarrea.

Eficacia del uso de zinc en diarrea aguda

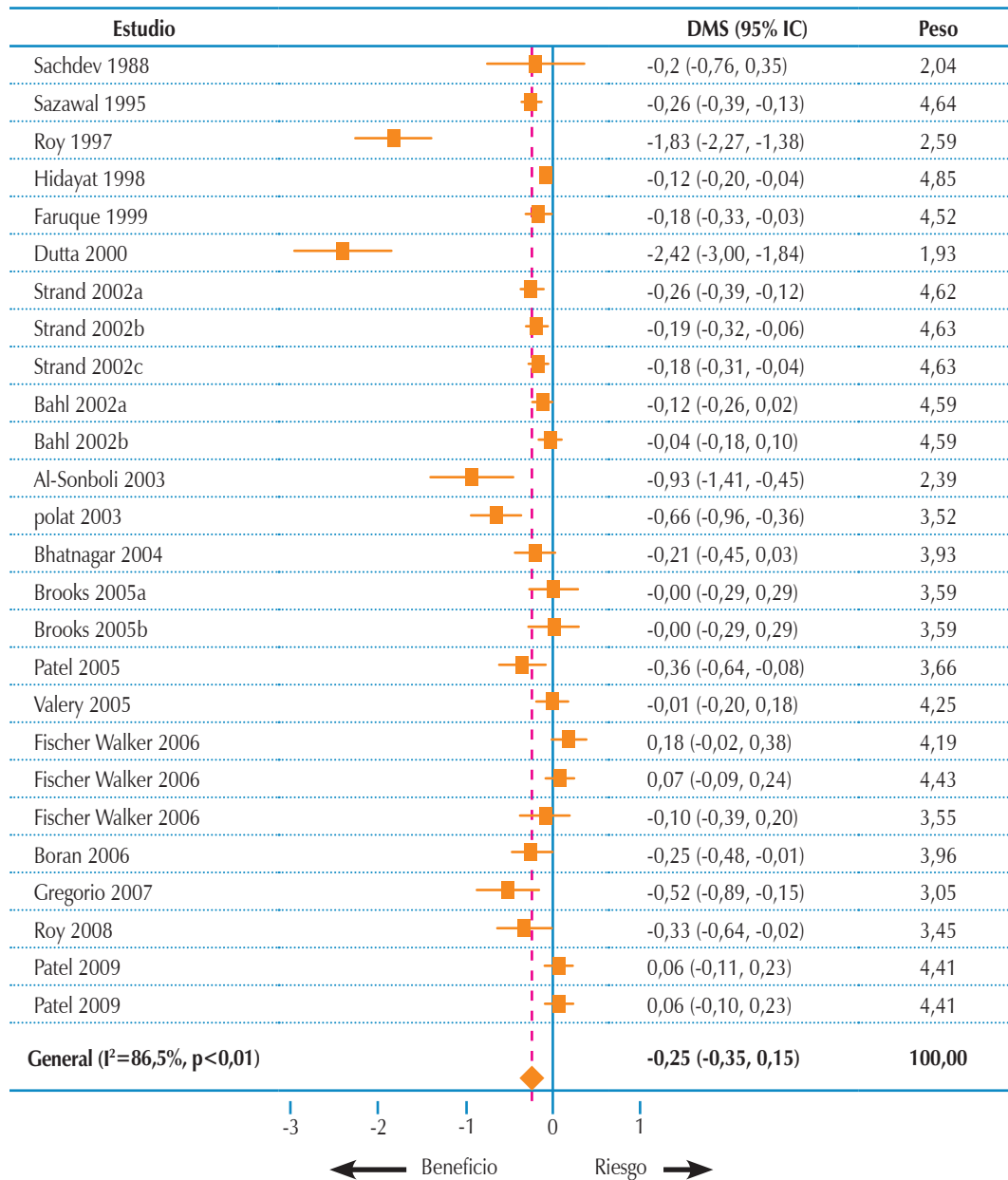
En la revisión sistemática del valor terapéutico de la suplementación con zinc en la diarrea aguda y persistente, el metaanálisis actualizado de los datos publicados de los estudios terapéuticos que compiló el resultado de la duración media de la diarrea (figura 3) analizó 26 comparaciones y representó un total de 8.957 niños. Los resultados apoyan un efecto estadísticamente significativo con la suplementación con zinc en la menor duración de la diarrea de un 19,7% (IC 95%: 11,9-27,4%).

En un estudio simple ciego, prospectivo y controlado en 119 niños con edades entre 3 y 36 meses, publicado en *The Journal of Pediatrics* en febrero del 2011, cuyo objetivo principal era obtener una tasa de reducción (%) de la diarrea a las 72 horas, el grupo 1 ($n = 60$) recibió SRO con 225 mOsm/l, sodio 60 mEq/l, glucosa 75 mmol/l; y el grupo 2 ($n = 59$), SRO con 200 mOsm/l, sodio 50 mEq/l, glucosa 77 mmol/l, zinc 1 mmol/l (3,75 mg/100 ml), FOS 0,35 g/l, xilooligosacáridos 0,35 g/l. Se observó resolución

de la diarrea a las 72 horas en el grupo 1, en 30 de 60 niños (50%) y en 43 de 59 niños en el grupo 2 (72,9%), ($p = 0,010$). En el grupo 2, se vio una reducción significativa del número de deposiciones diarias a las 24, 48 y 72 horas de haber iniciado el tratamiento. El porcentaje de padres que perdieron al menos un día de

trabajo fue significativamente mayor en el grupo 1 (1,45 días, 51,7% -IC 95%-) frente a 0,39 días, 15,3% (IC 95%) en el grupo 2 ($p < 0,001$). Los autores atribuyen el efecto clínico positivo en la resolución de la diarrea en el grupo 2 a un efecto sinérgico entre los prebióticos y el zinc.

Figura 3. Reporte que representa los estudios incluidos en el metaanálisis de los resultados de la duración media de la diarrea. Intervalo de confianza (IC) del 95% de las desviaciones medias estandarizadas (DMS). El peso de cada estudio se expresa en porcentaje.



Fuente: Patel A, Mamtani M, Dibley MJ, Badhoniya N, Kulkarni H. Therapeutic value of zinc supplementation in acute and persistent diarrhea: a systematic review. *PLoS One* 2010;5(4): e10386.

Influencia de la suplementación de zinc en la diarrea persistente

Los suplementos de zinc tienen un claro beneficio en la reducción de la incidencia de diarrea persistente en aproximadamente un 25%. Se mejora en un 24% la recuperación de la diarrea persistente y se reduce la proporción de niños con diarrea persistente, disminución que se extiende más allá de tres días en un 30% después de la suplementación con zinc. También se reduce la duración media de la diarrea persistente entre un 21,5 al 29,3%, aunque se asocia con un riesgo significativamente elevado de vómitos. Para todos estos resultados, la evidencia existente demuestra un alto grado de homogeneidad de los efectos entre los estudios clínicos publicados.

Un hallazgo relevante es que los suplementos solos de zinc no muestran ningún efecto sobre la frecuencia de las deposiciones y del gasto fecal. Esto abre la posibilidad de que los padres y/o cuidadores no consideren un impacto beneficioso del tratamiento de sus hijos con el zinc, lo que puede afectar negativamente su adhesión al régimen de tratamiento. El uso de SRO hipoosmolares con sodio de 60 mEq/l (SRO-BO) más que las de 75 mEq/l (SRO-OR) ha demostrado que reducen la severidad de la diarrea al disminuir el gasto fecal y la incidencia de vómito, lo que contrarresta un leve incremento de la incidencia de vómito con dosis de 10-20 mg/día de zinc.

Eficacia de las SRO hipotónicas que contienen zinc

De la información obtenida a partir de estudios de investigación publicados y de revisiones sistemáticas, 21 intervenciones apoyadas en evidencias de nivel 1 o nivel 2 se muestran en la figura 4. El zinc y la vitamina A son eficaces tanto en prevención como en intervenciones terapéuticas. Los resultados de la revisión muestran que por lo menos una intervención con nivel 1 de evidencia es viable para la aplicación

con una alta cobertura, y está disponible para prevenir o tratar una de las principales causas de mortalidad en menores de cinco años en países con bajos ingresos económicos.

Efectos observados de la introducción de zinc a los programas comunitarios

1. Mayor utilización de la solución de rehidratación oral (SRO).
2. Disminución del uso de antibióticos innecesarios.
3. Menor necesidad de consultas por diarrea aguda.

Recomendación AIEPI 2010 del uso de zinc en diarrea

AIEPI es una herramienta para lograr condiciones más equitativas en la salud infantil, en especial en Colombia, país que muestra la mayor desigualdad de la región. La estrategia AIEPI se constituye actualmente en el principal instrumento para mejorar la salud de la niñez centrando la atención en el estado de salud de los menores de cinco años, reduciendo las oportunidades perdidas de detección precoz y tratamiento de enfermedades con alta morbilidad y mortalidad como lo es la diarrea.

La estrategia AIEPI establece la administración de zinc en todos los niños con diarrea sin deshidratación, con alto riesgo de deshidratación o con algún grado de deshidratación, con el objetivo de disminuir la duración y gravedad de los episodios diarreicos, y prevenir episodios futuros.

Conclusiones

La adición de gluconato, sulfato o acetato de zinc a las soluciones de rehidratación oral puede darles a los padres la percepción de que es más un medicamento que un alimento, estimulando su aceptación y adherencia, y, por ende, favoreciendo un mayor consumo; aun más, si se les convence del efecto favorable en la reducción de la duración y gravedad del episodio diarreico

actual, en la disminución de presentar deshidratación, y del efecto protector para nuevos episodios de diarrea, que va a persistir durante los siguientes 2-3 meses.

Al ser la deficiencia de zinc frecuente en los países en desarrollo, es un avance muy importante en el tratamiento de la enfermedad

diarreica aguda la inclusión de la administración de este micronutriente, con sus ya demostrados efectos benéficos.

Declaración de conflicto de interés

Ninguno.

Figura 4. Efecto estimado del tratamiento con adición de zinc en la mortalidad causada por diarrea. Intervenciones en la sobrevida de niños con suficiente o limitada evidencia del efecto en la reducción de la mortalidad de las mayores causas en menores de cinco años.

Intervenciones preventivas	Causa de muerte < 5 años								
	Diarrea	Neumonía	Sarampión	Malaria	VIH/sida	Asfixia neonatal	Parto prematuro	Tétanos neonatal	Sepsis neonatal
*Lactancia materna	1	1							1
Materiales tratados con insecticidas				1					
Alimentación complementaria	1	1	1	1					
Agua, saneamiento, higiene	1								
Vacuna Hib		1							
Zinc	1	1		2					
Vitamina A	1		2	2					
Esteroides antenatales							1		
Manejo de la temperatura del recién nacido							2		
Tratamientos									
Terapia de rehidratación oral	1								
Antibióticos para neumonía		1							
Antimaláricos				1					
Antibióticos para sepsis									1
Resucitación neonatal						2			
Antibióticos para disentería	1								
Zinc	1								
Vitamina A			1						

1 Evidencia nivel 1 (suficiente)	Hib= <i>Haemophilus influenzae</i> Type b
2 Evidencia nivel 2 (limitada)	* Lactancia materna exclusiva en los primeros 6 meses de vida y continua con seno materno hasta los 6 a 11 meses

Fuente: Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS; Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003;362(9377):65-71.

Lecturas recomendadas

1. Walker CL, Black RE. Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes. *Int J Epidemiol* 2010;39 Suppl 1:i63-9.
2. Patel A, Mamtani M, Dibley MJ, Badhoniva N, Kulkarni H. Therapeutic value of zinc supplementation in acute and persistent diarrhea: a systematic review. *PLoS One* 2010;5(4):e10386.
3. *Copenhagen Consensus 2008 - results*. Frederiksberg: Copenhagen Consensus Center; 2008. Disponible en: <<http://www.copenhagenconsensus.com>>.
4. Patro B, Golicki D, Szajewska H. Meta-analysis: zinc supplementation for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(6):713-23.
5. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics* 2008;121(2):326-36.
6. Mazumder S, Taneja S, Bhandari N, Dube B, Agarwal RC, Mahalanabis D, et al. Effectiveness of zinc supplementation plus oral rehydration salts for diarrhoea in infants aged less than 6 months in Haryana state, India. *Bull World Health Organ* 2010;88(10):754-60.
7. Berni Canani R, Secondo A, Passariello A, Buccigrossi V, Canzoniero LM, Ruotolo S, et al. Zinc inhibits calcium-mediated and nitric oxide-mediated ion secretion in human enterocytes. *Eur J Pharmacol* 2010;626(2-3):266-70.
8. Patel A, Dibley MJ, Mamtani M, Badhoniya N, Kulkarni H. Zinc and copper supplementation in acute diarrhea in children: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Med* 2009;7:22.
9. Passariello A, Terrin G, De Marco G, Cecere G, Ruotolo S, Marino A, et al. Efficacy of a new hypotonic oral rehydration solution containing zinc and prebiotics in the treatment of childhood acute diarrhea: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2011;158(2):288-92.
10. Ellis AA, Winch P, Daou Z, Gilroy KE, Swedberg E. Home management of childhood diarrhoea in southern Mali--implications for the introduction of zinc treatment. *Soc Sci Med* 2007;64(3):701-12.

examen consultado

1. En el 2004, la OMS y el Unicef recomendaron el uso de

- A. sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida
- B. suplementación terapéutica con zinc por un período de dos semanas como parte del manejo y prevención de los casos de diarrea aguda
- C. tanto A como B son ciertas
- D. ninguna de las anteriores

2. Las fuentes naturales que contienen zinc son:

- A. leche materna y leches de fórmula de 0-2 años
- B. productos de origen animal como carnes, pescados, mariscos, huevos y leche
- C. semillas, frutos secos y cereales fortificados
- D. todas las anteriores

3. El zinc induce un efecto proabsorbente en el transporte de iones en condiciones basales e inhibe las principales vías intracelulares de la secreción intestinal de iones que intervienen en la diarrea aguda por interacción directa con los enterocitos. ¿Cuál no?

- A. inhibe la secreción de cloro mediada por la adenosina monofosfato cíclica (cAMP)
- B. inhibe la secreción de cloro mediada por la guanosina monofosfato cíclica (cGMP)
- C. inhibe la secreción de iones estimulada por el calcio
- D. inhibe la secreción de iones estimulada por el óxido nítrico

examen consultado

4. Los efectos reportados de la intervención de administrar zinc en diarrea con dosis de 10 a 20 mg de zinc al día durante 10-14 días (OMS, Unicef) son:

- A. reducción de la duración media de la diarrea aguda en aproximadamente un 20-25%
- B. reducción de la duración media de la diarrea persistente en aproximadamente un 15-30%
- C. disminución de la mortalidad por diarrea en un 23-40%
- D. disminución de la prevalencia de diarrea en las encuestas de rellamado a las 24 horas y a las 2 semanas
- E. todas las anteriores

5. Acciones eficaces tanto en prevención como en intervenciones terapéuticas (con nivel 1 de evidencia) viables para la aplicación con una alta cobertura, que están disponibles para una de las principales causas de mortalidad en menores de cinco años en países con bajos ingresos económicos, son todas, excepto:

- A. suministro bianual de vitamina A
- B. suministro de suplementos de zinc como tratamiento y prevención
- C. lactancia materna
- D. solución de rehidratación oral hipoosmolar
- E. vacunas