

Diarrea y micronutrientes

Diarrhea and micronutrients

Alonso Zea¹ y Theresa J. Ochoa²

RESUMEN

La diarrea continúa siendo una causa importante de morbi-mortalidad en niños pequeños. Si bien el uso de las sales de rehidratación oral ha sido de gran ayuda para disminuir la mortalidad asociada a deshidratación, aún se requieren de estrategias efectivas para disminuir la morbilidad asociada a esta enfermedad. El zinc y la vitamina A son dos micronutrientes que han demostrado ser útiles en la prevención y tratamiento de la diarrea en niños. La suplementación de zinc actualmente es recomendada por la OMS para el manejo de diarrea en niños en países en vías de desarrollo, ya que se ha demostrado que disminuye la duración y severidad de los episodios de diarrea, el riesgo de diarrea persistente, y la recurrencia de episodios en los siguientes 2 a 3 meses. La vitamina A se usa de forma profiláctica hace mucho tiempo y es una de las intervenciones más importantes para la reducción en la mortalidad infantil. Se ha demostrado que la vitamina A disminuye la mortalidad y la incidencia de la diarrea. Sin embargo, el uso terapéutico de esta vitamina no ha sido muy estudiado ya que el éxito de su uso profiláctico limita su evaluación.

PALABRAS CLAVE: Zinc, vitamina A, niños. (**Fuente:** DeCS BIREME)

SUMMARY

Diarrhea continues to be an important cause of morbidity and mortality in young children. Although the use of oral rehydration solutions has decrease the mortality associated with dehydration, there still the need of effective strategies to decrease the morbidity associated with this disease. Zinc and vitamin A are two micronutrients that have shown to be effective for the treatment and prevention of diarrhea in children. Currently WHO recommends the use of zinc for the treatment of diarrhea in children in developing countries, because it decreases the duration and severity of the diarrhea episode, the risk of persistent diarrhea and diarrhea recurrence in the next 2 to 3 months. Vitamin A has been use prophylactically for many years and is one the most important interventions for infant mortality reduction. It has been demonstrated that vitamin A decreases diarrhea mortality and incidence. However, the therapeutic use of this vitamin has not been well studied since the success of its prophylactic use has limited its evaluation.

KEY WORDS: Zinc, vitamin A, children. (**Source:** MeSH, NLM)

La mortalidad ocasionada por enfermedades diarreicas ha disminuido en los últimos años (1), en gran medida gracias al uso de soluciones de rehidratación oral (SRO)(2). A pesar de esto, la diarrea sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en menores de 5 años a nivel mundial, siendo responsable del 11% de todas las muertes en este grupo etario (1,3).

En promedio un niño tiene 2,9 episodios de diarrea al año (4). El 35,2% de estos episodios son moderados o severos y de estos, el 15,4% se vuelven persistentes (5). Si bien las SRO sirven para prevenir y tratar la deshidratación no tienen efecto sobre la incidencia o la duración de los episodios de diarrea (2). Se necesitan terapias económicas, seguras y fáciles de aplicar a gran

¹ Médico-Cirujano. Egresado Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Profesora Auxiliar. Departamento de Clínicas Médicas, Sección Pediatría, Facultad de Medicina Alberto Hurtado e Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt", Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

REVISIÓN / REVIEW

escala que permitan prevenir y disminuir la severidad de los episodios de diarrea.

La asociación entre la desnutrición y las enfermedades infecciosas es conocida hace mucho tiempo (6). Los países con alto riesgo de deficiencias nutricionales tienen una mayor morbilidad por diarrea (4). La suplementación con zinc en el tratamiento de diarreas está recomendada desde el año 2004 (7); sin embargo, múltiples ensayos clínicos que han traído nuevas interrogantes han sido publicados luego de esta recomendación (8,9). En el caso de la vitamina A, la suplementación con este micronutriente en niños entre los 6 y 59 meses existe hace mucho tiempo. Sin embargo algunos de los efectos de la vitamina A sobre la diarrea no están bien definidos (6). En este artículo se revisará la evidencia actual sobre la utilidad del zinc y la vitamina A para la prevención y tratamiento de diarrea en niños.

ZINC

La deficiencia de zinc es muy frecuente en países en desarrollo. Esto se debe a una inadecuada ingesta de alimentos de origen animal y una cantidad muy alta de fitatos en la dieta, que inhiben la absorción de zinc (2,6). Es difícil obtener valores plasmáticos de zinc en todas las poblaciones y el nivel de este mineral varía en episodios agudos de enfermedad por lo que no es un marcador de deficiencia de zinc necesariamente (9). Debido a esto se recomienda utilizar el porcentaje de retardo en el crecimiento para identificar poblaciones en alto riesgo de deficiencia de zinc. Si una población tiene más de 20% de niños con retardo en el crecimiento se considera en alto riesgo (6). En el Perú el 25% de niños menores de 5 años tienen retraso del crecimiento.

Actualmente se recomienda utilizar de 10-20 mg/día de zinc durante los episodios de diarrea (7). Esta recomendación fue dada en el año 2004 por la OMS/UNICEF como respuesta a múltiples estudios que demostraban la eficacia del zinc a nivel biológico y epidemiológico (10). El zinc interfiere en la patogénesis de la diarrea a través de muchos mecanismos. Dificulta la invasión de la mucosa intestinal de varias maneras: Promueve la proliferación de los enterocitos y favorece la integridad de la mucosa (2,8,11); estimula la función inmune innata y adaptativa (8,11) y; favorece la respuesta Th1 por los linfocitos T de ayuda, la que es necesaria para combatir infecciones por bacterias invasivas (2,8,11).

Algunas toxinas incrementan la producción de AMPc y GMPc en los enterocitos, las que a su vez estimulan la secreción de cloro y agua. El zinc previene la secreción de este ion mediada por AMPc, como en la toxina del cólera, pero no tiene efecto en la secreción mediada por GMPc, como en la toxina termoestable de la *E. coli*. Adicionalmente, el zinc bloquea la secreción de cloruro mediada por Ca^{++} y óxido nítrico (8,9,11). Estos mecanismos sugieren que el zinc es útil tanto en la prevención de episodios de diarrea como en la disminución de la severidad y duración de estos una vez que ocurren (8). Ambas hipótesis han sido evaluadas en múltiples ensayos clínicos y revisiones sistemáticas.

Tratamiento

El primer meta-análisis evaluando la suplementación de zinc en el tratamiento de diarrea se realizó en el año 2000 (12). Este estudio mostró que la probabilidad de continuar con diarrea en cualquier día de la enfermedad disminuía en 15% con el uso de zinc en caso de diarrea aguda y que la probabilidad de prolongarse por más de 7 días disminuía en 27%. En el caso de diarrea persistente la probabilidad de continuar con diarrea en cualquier día de la enfermedad fue 24% menor y la probabilidad de falla de tratamiento o muerte 42% menor (6,12). Además, se vio que el zinc disminuía la frecuencia y el volumen de las deposiciones. Estos beneficios eran similares en subgrupos divididos por edad, sexo y estado nutricional, lo que sugería que podía utilizarse con igual éxito en todas las poblaciones (12). Esto ocasionó un gran entusiasmo sobre el uso de zinc y llevó recomendar su uso en todos los episodios de diarrea (7,10).

Posteriormente, se han publicado nuevos estudios que han reafirmado los beneficios del zinc en el tratamiento de la diarrea, pero han surgido nuevas preguntas (9,13-16). La suplementación con zinc disminuye los episodios de diarrea aguda en 6 a 12 horas (9,13-15) y los episodios de diarrea persistente en 7 a 15 horas (9,13-15). Además, disminuye la probabilidad de que una diarrea aguda dure más de 7 días, lo que es un factor de riesgo para desarrollar diarrea persistente (13,14). El zinc no solo disminuye la severidad del episodio inicial, sino que previene futuros episodios en los 2-3 meses luego de la suplementación (16). A diferencia de la primera revisión sistemática, en los últimos estudios no se ha visto una reducción de la frecuencia y volumen de las deposiciones (9,13,14); tampoco se ha visto que

REVISIÓN / REVIEW

tenga un impacto en la hospitalización o mortalidad por diarrea en todos los estudios; aunque la mayoría de ensayos clínicos no fueron diseñados para evaluar mortalidad u hospitalizaciones (13). Sin embargo, en dos revisiones sistemáticas recientes se ha encontrado que la suplementación de zinc está asociada a una reducción de la mortalidad por diarrea de 13-23% (16,17).

A pesar de ser un medicamento seguro la suplementación con zinc se ha asociado a una mayor probabilidad de vómitos, especialmente si se usa gluconato de zinc (9,13-15). Un ensayo clínico diseñado específicamente para evaluar eventos adversos encontró que, si bien el zinc aumenta la incidencia de vómitos, en más del 90% de pacientes esto se refiere a un único episodio de vómitos lo que no representa un riesgo importante (18).

En las últimas revisiones sistemáticas se ha encontrado un alto nivel de heterogeneidad entre los ensayos clínicos incluidos (9,13-15). Esto sugiere, a diferencia de lo que se encontró en el primer meta-análisis, que el efecto del zinc varía de acuerdo a la población estudiada (8,9,13). Por ejemplo, en menores de 6 meses el efecto del zinc es menor y no significativo (13).

Otro factor importante es el nivel nutricional y la deficiencia del zinc. Si bien los niveles sanguíneos basales de zinc no se han asociado a diferencias en la efectividad del tratamiento, este no es un buen marcador para definir deficiencia de zinc (9,13). El efecto de zinc es mayor en niños desnutridos. Se ha observado una disminución promedio de la duración de la diarrea de 27 horas en niños con desnutrición moderada y una disminución promedio de 10 horas en todos los niños (13). Por otro lado, el único ensayo realizado en un país desarrollado con bajo riesgo de deficiencia de zinc no mostró un beneficio de la suplementación (19).

Además, se ha postulado que su efecto varía dependiendo del germen causante (8,9,19,20). El zinc disminuye la duración de la diarrea por *Klebsiella* (20), *Shigella* (21) o Cólera (22), en cambio no parece afectar la diarrea por *E. coli* (9,20) e inclusive podría ser perjudicial en los casos de rotavirus (8,20).

Finalmente, el tipo de sal utilizada también es importante. El gluconato de zinc ha demostrado ser beneficioso de manera consistente mientras otras sales

han tenido resultados variables (9,19). En conclusión, el zinc es un tratamiento efectivo que disminuye la duración de los episodios de diarrea sin ocasionar riesgos significativos. Sin embargo, en los últimos años han surgido interrogantes sobre la efectividad de este suplemento que deben ser estudiadas en profundidad (8).

Prevención

La deficiencia de zinc incrementa la susceptibilidad a diarrea, lo que hace suponer que la suplementación con este mineral puede prevenir la aparición de nuevos episodios (8,23). Esta hipótesis ha sido evaluada en múltiples ensayos clínicos y se ha resumido en varias revisiones sistemáticas (17,24-26). El zinc administrado de forma profiláctica disminuye la incidencia de la diarrea (número de episodios nuevos) en 8 a 20% (24,-26) y la prevalencia de diarrea (número de días con diarrea) en 19 a 25% (24,25). La diferencia entre el efecto del zinc en la incidencia y la prevalencia se debe a que no solo evita la aparición de casos nuevos, también disminuye la duración de los episodios (25). Por otro lado, no se ha demostrado que el zinc prevenga los episodios de disentería o diarrea persistente (24,25), tampoco se ha comprobado un efecto en la mortalidad en general o asociada a diarrea (24).

Muchos factores parecen modificar la efectividad del zinc en la prevención de diarrea. Los niños mayores se benefician más de la suplementación de zinc, mientras que su efecto en menores de 1 año no es significativo (24). Los estudios con gluconato de zinc muestran un beneficio consistente mientras que los estudios que utilizan otras sales tienen resultados muy heterogéneos (24). Finalmente, es probable que el efecto protector del zinc varíe de acuerdo a los gérmenes más prevalentes en la población estudiada, como ocurre en el caso del tratamiento de la diarrea (24). Esto no se ha evaluado en profundidad, sin embargo, un ensayo clínico en México mostró que el zinc tiene una efectividad variable dependiendo de la especie del parásito causante de la diarrea (27).

A diferencia de su uso en el tratamiento de diarrea, su utilidad en la prevención aún no está definida (8). Patel (24) en su revisión sistemática, advierte que a pesar de que la reducción en la incidencia de diarrea es significativa existe mucha heterogeneidad entre los estudios. Por lo tanto aceptar un beneficio claro del zinc a nivel poblacional puede ser prematuro. Además

REVISIÓN / REVIEW

el efecto protector del zinc que se observó en los primeros estudios parece haberse reducido a medida que se publican nuevos ensayos clínicos.

Para usar el zinc de forma generalizada en la prevención de diarrea aún se deben resolver temas como la dosis más adecuada, el tiempo de suplementación, su seguridad, adherencia y costo-efectividad. Aún se necesitan más estudios antes de poder recomendar el uso de zinc de forma profiláctica (6,8). Sin embargo, el uso de zinc para tratamiento de los episodios de diarrea está establecido y recomendado por la OMS y la UNICEF, por lo debemos implementar su uso en países como el nuestro.

VITAMINA A

La deficiencia de vitamina A es una causa importante de mortalidad en niños menores de 5 años (28). Se estima que la prevalencia de deficiencia de vitamina A es de 11 a 40% en niños menores de 5 años de países en desarrollo (6). En el Perú, 13% de niños menores de 5 años tienen deficiencia de vitamina A (29). El uso profiláctico de vitamina A en niños entre 6-59 meses ha demostrado reducir la mortalidad y es recomendado desde hace más de 10 años (6,28). Actualmente es reconocida como una de las intervenciones costo-efectivas más importantes para reducir la mortalidad infantil (28).

La asociación entre diarrea y vitamina A se conoce desde hace mucho, cuando se observó que los niños con xeroftalmia tenían una incidencia mayor de diarrea que otros niños (30). Se ha evaluado el efecto de la vitamina A en la mortalidad y morbilidad por diarrea; su efecto en la mortalidad asociada a diarrea ha sido demostrado por múltiples ensayos clínicos y estos han sido sintetizados en diversas revisiones sistemáticas (31-33). El uso de vitamina A disminuye la mortalidad asociada a diarrea en pacientes de 6 a 59 meses en aproximadamente 30% (6,32,33). En pacientes menores de 6 meses no parece tener impacto en la mortalidad, tanto general como asociada a diarrea (31,34).

El efecto sobre la morbilidad por diarrea ha sido menos claro. Grotto (35), en su revisión sistemática no encontró una disminución significativa de la incidencia de diarrea con el uso de vitamina A. Sin embargo, una revisión más reciente encontró una disminución estadísticamente significativa de 15%

en la incidencia de diarrea (33). Esta diferencia entre ambos meta-análisis se debe a la inclusión de dos ensayos clínicos en la última revisión (36,37). Pero, la disminución en la incidencia (15%) no explica la magnitud de la disminución en la mortalidad (30%) asociada a diarrea, por lo que se ha sugerido que la severidad de los episodios de diarrea también disminuye con el uso de vitamina A (33,35). Esto ha sido demostrado en algunos ensayos clínicos (38-49) y es apoyado por estudios observacionales que sugieren que la deficiencia de vitamina A afecta más la duración de los episodios de diarrea que la incidencia de los mismos (35).

El uso terapéutico de la vitamina A en los episodios de diarrea ha sido muy poco estudiado y con resultados variables (6). Algunos estudios sugieren que el uso terapéutico de vitamina A disminuye la duración de la diarrea (41,42). Sin embargo, existen varios estudios donde no se ha observado un beneficio (43-45).

El uso profiláctico de vitamina A ha demostrado ser sumamente efectivo y las políticas de suplementación universal en niños entre 6 y 59 meses han hecho que los ensayos clínicos sobre el uso terapéutico de la vitamina A en episodios de diarrea sean muy limitados (6).

CONCLUSIÓN

La diarrea en menores de 5 años es uno de los mayores retos en salud pública. Se requieren estrategias efectivas, seguras y fácilmente aplicables que permitan disminuir la mortalidad y morbilidad de esta enfermedad. El zinc y la vitamina A son dos que han demostrado ser útiles en la prevención y tratamiento de la diarrea. El uso terapéutico del zinc reduce la duración de los episodios de diarrea, tanto aguda como persistente. Últimamente han surgido estudios que sugieren que este efecto no es universal y que depende de diversos factores. Estos deben investigarse para definir si se requieren nuevas recomendaciones dirigidas a grupos específicos de la población. La vitamina A se usa de forma profiláctica hace mucho tiempo y es una de las intervenciones más importantes para la reducción en la mortalidad infantil. Se ha visto que disminuye la mortalidad y la incidencia de la diarrea, sin embargo sus beneficios no se limitan a la diarrea. El uso terapéutico de esta vitamina no ha sido muy estudiado ya que el éxito de su uso profiláctico limita su evaluación.

REVISIÓN / REVIEW

Correspondencia:

Dra. Theresa J. Ochoa
 Departamento de Clínicas Médicas. Facultad de
 Medicina Alberto Hurtado
 Instituto de Medicina Tropical "Alexander von
 Humboldt". Universidad Peruana Cayetano Heredia.
 Av. Honorio Delgado 430. San Martín de Porres,
 Lima 31, Perú.
 Teléfono: 51-1-482-3910
 Fax: 51-1-482-3404
 E-mail: Theresa.ochoa@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379(9832):2151-61.
- Scrimgeour AG, Lukaski HC. Zinc and diarrheal disease: current status and future perspectives. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11(6):711-7.
- Walker CLF, Aryee MJ, Boschi-Pinto C, Black RE. Estimating diarrheal mortality among young children in low and middle income countries. *PLoS ONE*. 2012; 7(1):e29151.
- Fischer Walker CL, Perin J, Aryee MJ, Boschi-Pinto C, Black RE. Diarrhea incidence in low- and middle-income countries in 1990 and 2010: a systematic review. *BMC Public Health*. 2012; 12:220.
- Lamberti LM, Fischer Walker CL, Black RE. Systematic review of diarrhea duration and severity in children and adults in low- and middle-income countries. *BMC Public Health*. 2012; 12:276.
- Fischer Walker CL, Black RE. Micronutrients and diarrheal disease. *Clin. Infect. Dis*. 2007; 45 Suppl 1:S73-77.
- World Health Organization/UNICEF. WHO-UNICEF Joint statement on the clinical management of acute diarrhea. Geneva; 2004.
- Kulkarni H, Mamtani M, Patel A. Roles of zinc in the pathophysiology of acute diarrhea. *Curr Infect Dis Rep*. 2012; 14(1):24-32.
- 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.
- Fontaine O. Effect of zinc supplementation on clinical course of acute diarrhoea. *J Health Popul Nutr*. 2001; 19(4):339-46.
- Berni Canani R, Buccigrossi V, Passariello A. Mechanisms of action of zinc in acute diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27(1):8-12.
- Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, et al. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(6):1516-22.
- Lizzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6:CD005436.
- Patro B, Golicki D, Szajewska H. Meta-analysis: zinc supplementation for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(6):713-23.
- 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.
- Walker CLF, 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:i63-69.
- Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, Imdad A, Eisele TP, Ferguson J, et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health*. 2011; 11 (S3):S23.
- Khan AM, Larson CP, Faruque ASG, Saha UR, Hoque ABMM, Alam NU, et al. Introduction of routine zinc therapy for children with diarrhoea: evaluation of safety. *J Health Popul Nutr*. 2007; 25(2):127-33.
- Patro B, Szymański H, Szajewska H. Oral zinc for the treatment of acute gastroenteritis in Polish children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2010; 157(6):984-988.e1.
- Patel AB, Dibley MJ, Mamtani M, Badhoniya N, Kulkarni H. Influence of zinc supplementation in acute diarrhea differs by the isolated organism. *Int J Pediatr*. 2010; 2010:671587.
- Roy SK, Raqib R, Khatun W, et al. Zinc supplementation in the management of shigellosis in malnourished children in Bangladesh. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62(7):849-55.
- Roy SK, Hossain MJ, Khatun W, et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 336(7638):266-8.
- Dhingra U, Hiremath G, Menon VP, Dhingra P, Sarkar A, Sazawal S. Zinc deficiency: descriptive epidemiology and morbidity among preschool children in peri-urban population in Delhi, India. *J Health Popul Nutr*. 2009; 27(5):632-9.
- Patel AB, Mamtani M, Badhoniya N, Kulkarni H. What zinc supplementation does and does not achieve in diarrhea prevention: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis*. 2011; 11:122.
- Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. *J Pediatr*. 1999; 135(6):689-97.

REVISIÓN / REVIEW

26. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2007; 119(6):1120-30.
27. Long KZ, Rosado JL, Montoya Y, et al. Effect of vitamin A and zinc supplementation on gastrointestinal parasitic infections among Mexican children. *Pediatrics*. 2007; 120(4):e846-855.
28. UNICEF. Vitamin A Supplementation: A decade of progress. Nueva York, EEUU: UNICEF; 2007.
29. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Centro Nacional de Alimentación y Nutrición. Monitoreo Nacional de Indicadores Nutricionales. Lima, Perú Ministerio de Salud; 2001.
30. Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(5):1090-5.
31. Gogia S, Sachdev HS. Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants six months of age or less. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (10):CD007480.
32. Imdad A, Yakoob MY, Sudfeld C, Haider BA, Black RE, Bhutta ZA. Impact of vitamin A supplementation on infant and childhood mortality. *BMC Public Health*. 2011;11 (S3):S20.
33. Imdad A, Herzer K, Mayo-Wilson E, Yakoob MY, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from 6 months to 5 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (12):CD008524.
34. Gogia S, Sachdev HS. Neonatal vitamin A supplementation for prevention of mortality and morbidity in infancy: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 338:b919.
35. Grotto I, Mimouni M, Gdalevich M, Mimouni D. Vitamin A supplementation and childhood morbidity from diarrhea and respiratory infections: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2003; 142(3):297-304.
36. Chowdhury S, Kumar R, Ganguly NK, Kumar L, Walia BNS. Effect of vitamin A supplementation on childhood morbidity and mortality. *Indian J Med Sci*. 2002; 56(6):259-64.
37. Lie C, Ying C, Wang EL, Brun T, Geissler C. Impact of large-dose vitamin A supplementation on childhood diarrhoea, respiratory disease and growth. *Eur J Clin Nutr*. 1993; 47(2):88-96.
38. Vitamin A supplementation in northern Ghana: effects on clinic attendances, hospital admissions, and child mortality. Ghana VAST Study Team. *Lancet*. 1993; 342(8862):7-12.
39. Barreto ML, Santos LM, Assis AM, Araújo MP, Farenzena GG, Santos PA, et al. Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. *Lancet*. 1994; 344(8917):228-31.
40. Bhandari N, Bhan MK, Sazawal S. Impact of massive dose of vitamin A given to preschool children with acute diarrhoea on subsequent respiratory and diarrhoeal morbidity. *BMJ*. 1994; 309(6966):1404-7.
41. Bhandari N, Bahl R, Sazawal S, Bhan MK. Breast-feeding status alters the effect of vitamin A treatment during acute diarrhea in children. *J Nutr*. 1997; 127(1):59-63.
42. Hossain S, Biswas R, Kabir I, et al. Single dose vitamin A treatment in acute shigellosis in Bangladesh children: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 1998; 316(7129):422-6.
43. Faruque AS, Mahalanabis D, Haque SS, Fuchs GJ, Habte D. Double-blind, randomized, controlled trial of zinc or vitamin A supplementation in young children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr*. 1999; 88(2):154-60.
44. Henning B, Stewart K, Zaman K, Alam AN, Brown KH, Black RE. Lack of therapeutic efficacy of vitamin A for non-cholera, watery diarrhoea in Bangladeshi children. *Eur J Clin Nutr*. 1992; 46(6):437-43.
45. Khatun UH, Malek MA, Black RE, et al. A randomized controlled clinical trial of zinc, vitamin A or both in undernourished children with persistent diarrhea in Bangladesh. *Acta Paediatr*. 2001; 90(4):376-80.