



**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**INSTITUTO DE NUTRICION DE CENTROAMERICA Y PANAMA
(INCAP)**



**ESTUDIOS METABÓLICOS SOBRE CALCIO Y
NITROGENO EN NIÑOS DESNUTRIDOS ALIMENTADOS
CON LECHES CON O SIN LACTOSA**

BENJAMIN CABALLERO

**CENTRO DE ESTUDIOS SUPERIORES EN NUTRICION Y CIENCIAS DE ALIMENTOS
(CESNA)**

Curso de Posgrado en Bioquímica y Nutrición Humana

Guatemala, Julio de 1982

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

INSTITUTO DE NUTRICION DE CENTROAMERICA Y PANAMA

ESTUDIOS METABOLICOS SOBRE CALCIO Y NITROGENO
EN NIÑOS DESNUTRIDOS ALIMENTADOS CON LECHES CON O SIN LACTOSA

TESIS

POR

BENJAMIN CABALLERO

Presentada previo a optar al grado de
MAGISTER SCIENTIFICAE
(Maestro)

CURSO DE POSTGRADO EN BIOQUIMICA Y NUTRICION HUMANA

CENTRO DE ESTUDIOS SUPERIORES EN NUTRICION Y CIENCIAS DE ALIMENTOS
(C E S N A)

Guatemala, Julio de 1982

**JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

Decano	Dr. José Héctor Aguilar
Secretario	Lic. Leonel Carrillo R.
Vocal 1°	Lic. Luis Fernando Girón
Vocal 2°	Lic. Francisco Monterroso
Vocal 3°	Lic. Justo Comas Fuxet
Vocal 4°	Lic. Sergio Molina
Vocal 5°	Lic. Héctor Oliveros

COMITE INTERINSTITUCIONAL DEL CESNA

Director del CESNA

Dr. Luis Octavio Angel

**Decano de la Facultad de Ciencias
Médicas**

Dr. Mario Moreno

**Decano de la Facultad de Ciencias
Químicas y Farmacia**

Dr. José Héctor Aguilar

**Decano de la Facultad de Medicina
Veterinaria y Zootecnia**

Dr. Max Ernesto Figueroa

Director de la Escuela de Nutrición

Dr. Luis Octavio Angel

**Directora del Curso de Postgrado en
Salud Pública con Énfasis en Nutri-
ción y Maternoinfantil**

Dra. América de Fernandez

**Director del Curso de Postgrado en
Bioquímica y Nutrición Humana**

Dr. Oscar Pineda

**Director del Curso de Postgrado en
Ciencia y Tecnología de Alimentos**

Dr. J. Edgar Braham

COMITE ASESOR DE TESIS

Dr. Guillermo Arroyave

Dr. Benjamín Torún

Lic. Rafael Flores

Dr. Oscar Pineda

**Mire la calle
¿Cómo puede usted ser
indiferente a ese gran río
de huesos, a ese gran río
de sueños, a ese gran río
de sangre, a ese gran río?**

Nicolás Guillén

DEDICATORIA

**A Gustavo, Juanito, Amigdael, Hugo, Jorge,
Marcelino, Gustavo Adolfo, Giovanni, Isafas,
Bayron, Juan Baitista, Maynor, Alvaro, Mario,
Josecito, Juan Carlos, Rony, Bernardo, Víctor,
y Oscar.**

**Durante algunas semanas, ellos nos emociona-
ron, nos enseñaron y nos toleraron... y luego
regresaron a Ese Gran Río...**

AGRADECIMIENTO

Esta tesis resume, en realidad, el trabajo de numerosas personas. La importancia del tema fue planteada hace algunos años por F. Viteri, B. Torún y N.W. Solomons. Posteriormente estos dos últimos investigadores desarrollaron el diseño experimental y el enfoque general del estudio. A todos ellos quiero agradecerles la oportunidad que me dieron de compartir sus ideas y su trabajo. Quiero agradecer en particular a NWS por su inagotable entusiasmo, expresado en muchas horas de fructífera discusión.

Para un pediatra, cambiar el estetoscopio y los bebés por el cromatógrafo y los tubos de ensayo puede resultar una experiencia traumática. En mi caso no sólo no fue así, sino que el ejercicio teórico y práctico de la bioquímica amplió enormemente mis horizontes como médico. Esto se lo debo al Dr. O. Pineda -quien jamás cierra la puerta de su oficina cuando está trabajando- y al compañerismo y la experiencia del Lic. Omar Dary, de Silvia Morales, Cristy de Campos y Rubén Darío Mendoza. Y mientras estuvo con nosotros, Ramiro Batres me brindó con igual generosidad sus conocimientos y su amistad.

En la atención de niños gravemente enfermos, he compartido muchas horas de tensión - también de alegría- con las niñeras del Centro Clínico. En la persona de sus supervisoras, Mila, Queta y Pochi, quiero extender mi reconocimiento a todas ellas.

En toda investigación hay un sujeto experimental del que nadie se preocupa por mantener "bajo condiciones controladas": el propio investigador. Sin embargo, todos sabemos lo importante que es el estado de ánimo para la producción intelectual. En mi caso, he tenido la inmensa fortuna de tener a mi lado a mi esposa, Linda. Ella hizo trabajar horas extras a su paciencia, y con su bondad sin límites construyó el clima ideal para mi trabajo. Y no dudó en dedicar muchas horas de su tiempo como ayudante de laboratorio, dactilógrafa y bibliotecaria para asegurar que este estudio finalizara en la fecha prevista.

Por último, quiero agradecer al Dr. A. O'Donnell y al CESNI, sin cuyo apoyo no habría llegado al INCAP, y a la Universidad de las Naciones Unidas, en especial al Coordinador Residente, Dr. G. Arroyave.

LOS RESULTADOS DE LA PRESENTE INVESTIGACION HAN SIDO DESARROLLADOS
EN LAS SIGUIENTES PUBLICACIONES:

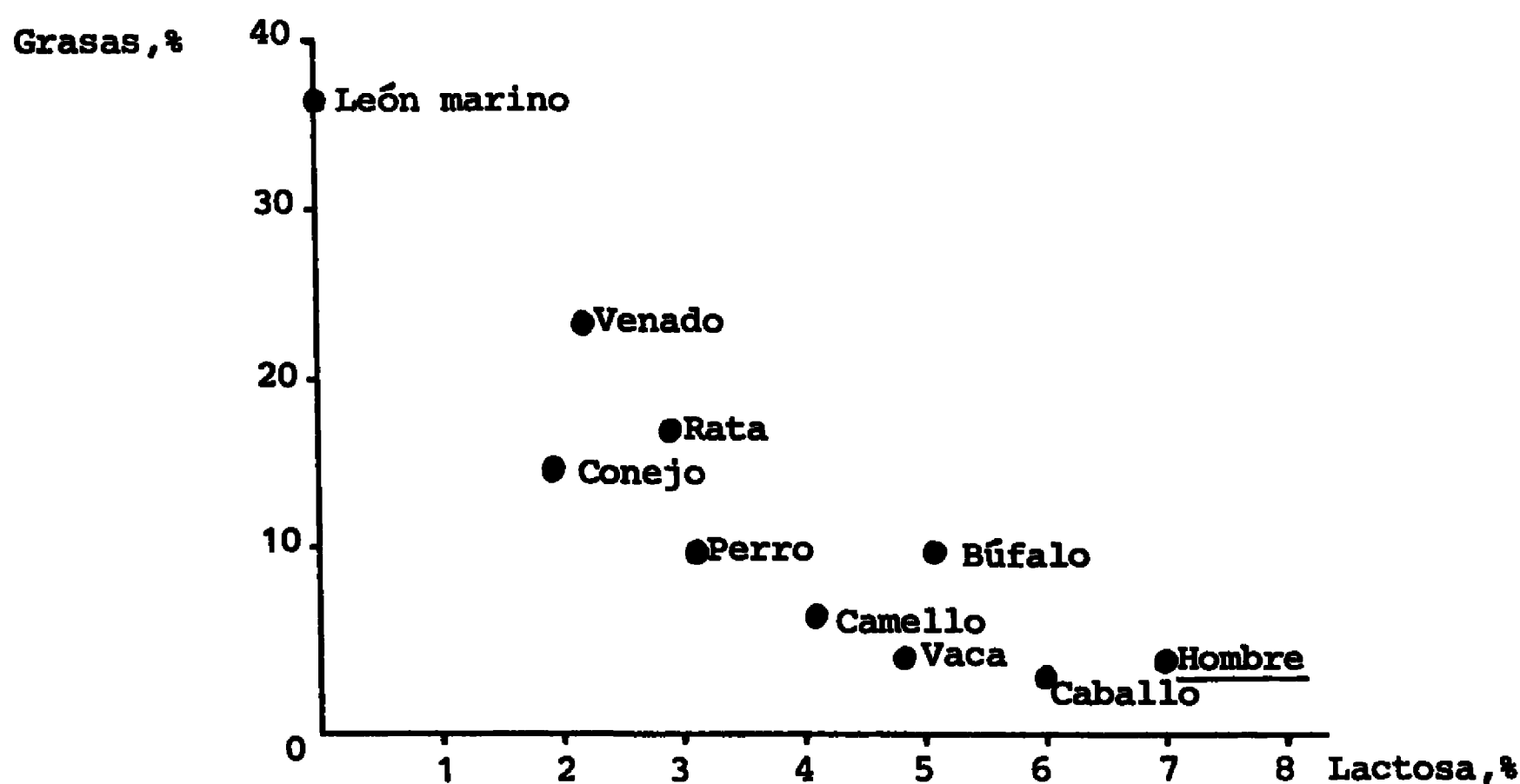
1. Solomons NW, B Torún, B Caballero, S Flores-Huerta, G Orozco: The effect of dietary lactose on the recovery from protein-energy malnutrition. I. Clinical and anthropometric indices (Enviado para su publicación).
2. Torún B, NW Solomons, B Caballero, G Orozco, O Pineda: The effect of dietary lactose on the recovery from protein-energy malnutrition. II. Indices of nutrient absorption. (Enviado para su publicación).
3. Torún B, NW Solomons, B Caballero, S Flores-Huerta, G Orozco, R Batres: Milk with intact and hydrolyzed lactose in the treatment of severe malnutrition. En: Controversies on Post-Weaning Milk Intolerance and Rejection, J DeImont, editor. Basel, Karger, 1982 (en prensa).
4. Caballero B, NW Solomons, B Torún, O Pineda: Regulation of calcium metabolism in children recovering from protein-energy malnutrition. (En preparación).
5. Solomons NW, B Caballero, B Torún: Leche y sus derivados en dietoterapia infantil. Congreso Panamericano de la Leche, Buenos Aires, 1982. Resúmenes (En prensa).
6. Solomons NW, B Torún, B Caballero: Intact whole cow's milk is equivalent to lactose-hydrolyzed milk for the early recovery from protein-energy malnutrition. Amer J Clin Nutr 35:830,1982
7. Caballero B, NW Solomons, B Torún: Fecal reducing substances and breath hydrogen excretion as indicators of carbohydrate malabsorption in children. (Enviado para su publicación).
8. Torún B, NW Solomons, B Caballero, S Flores-Huerta, G Orozco, R Batres: Leche con contenido normal o reducido de lactosa en el tratamiento de niños con desnutrición proteínico-energética. XIV Congreso Nacional de Pediatría, Guatemala, 1982. Resúmenes, p. 46

I N D I C E

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	6
1. La lactosa en la alimentación infantil	6
2. Lactosa y absorción de calcio	8
III. HIPOTESIS	16
IV. OBJETIVOS	16
V. JUSTIFICACION	16
VI. DISEÑO EXPERIMENTAL	17
VII. MATERIAL Y METODOS	18
1. Dietas	18
2. Estudios metabólicos	19
3. Función gastrointestinal	22
4. Antropometría	23
5. Exámenes de laboratorio	24
6. Análisis estadísticos	25
VIII. RESULTADOS	26
1. Características de los niños estudiados	26
2. Recuperación nutricional	26
3. Eficiencia de la hidrólisis de lactosa	27
4. Absorción de energía alimentaria	27
5. Balance de nitrógeno	27
6. Balance de calcio	28
7. Función gastrointestinal	28
IX. DISCUSION	30
1. Recuperación nutricional	30
2. Balance de nitrógeno y absorción de energía	32
3. Balance de calcio	35
X. CONCLUSIONES	51
XI. BIBLIOGRAFIA	52
Cuadros y figuras	84

INTRODUCCION

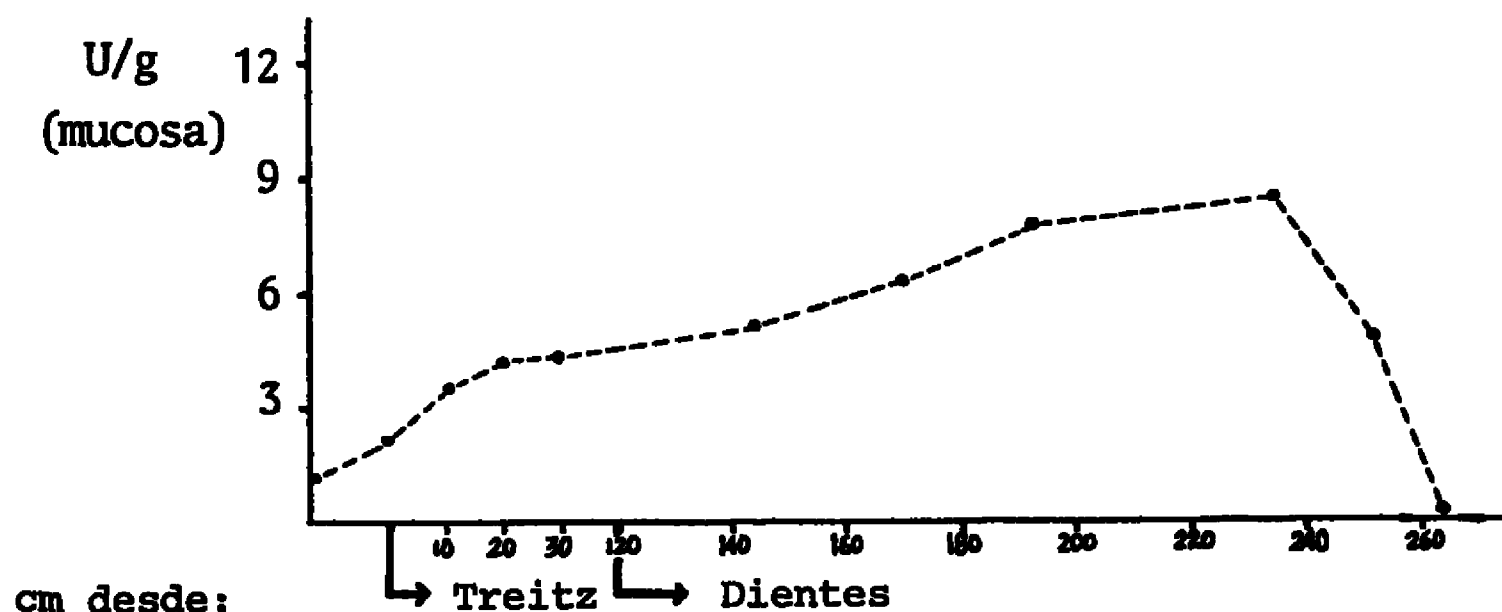
La leche es el alimento natural de los mamíferos en la primera etapa de su vida. Una porción importante de su valor energético se encuentra en forma de su azúcar específico, la lactosa. Este carbohidrato, descubierto en 1633 por Bartolethus (18) e identificado químicamente en 1927 por Haworth Y Long (66), se encuentra en la naturaleza en forma casi exclusiva en la leche. El contenido energético de las leches de distintas especies de mamíferos se halla determinado por proporciones variables de lactosa y de grasas, existiendo una correlación negativa entre el contenido de uno y otro nutriente: a mayor concentración de grasas, menor concentración de lactosa. A excepción de unas pocas especies (262), todas las leches de mamíferos contienen lactosa en proporciones variables, y dentro de ellas la leche humana es considerada como de contenido elevado en lactosa. Esto se puede evidenciar en la siguiente gráfica, tomada de Kretchmer (164):



Gráf. # 1: Relación entre contenido de grasas y de lactosa en leches de distintos mamíferos. (Kretchmer, ref. 164).

Bajo condiciones normales, el intestino de los mamíferos es incapaz de absorber lactosa. Para ser utilizado, el carbohidrato debe ser previamente hidrolizado en el lumen intestinal, tras lo cual sus monosacáridos componentes, glucosa y galactosa, son fácilmente absorbidos. Esta hidrólisis es producida

por la enzima beta-galactosidasa, comúnmente conocida como lactasa. A diferencia de otras enzimas digestivas que son secretadas y ejercen su acción libremente en el lumen, la lactasa forma parte estructural del "borde en cepillo" de la célula absortiva, lo que impone condiciones muy específicas para la interacción enzima-sustrato. La lactasa del intestino humano tiene su máxima actividad a nivel del yeyuno-íleon:

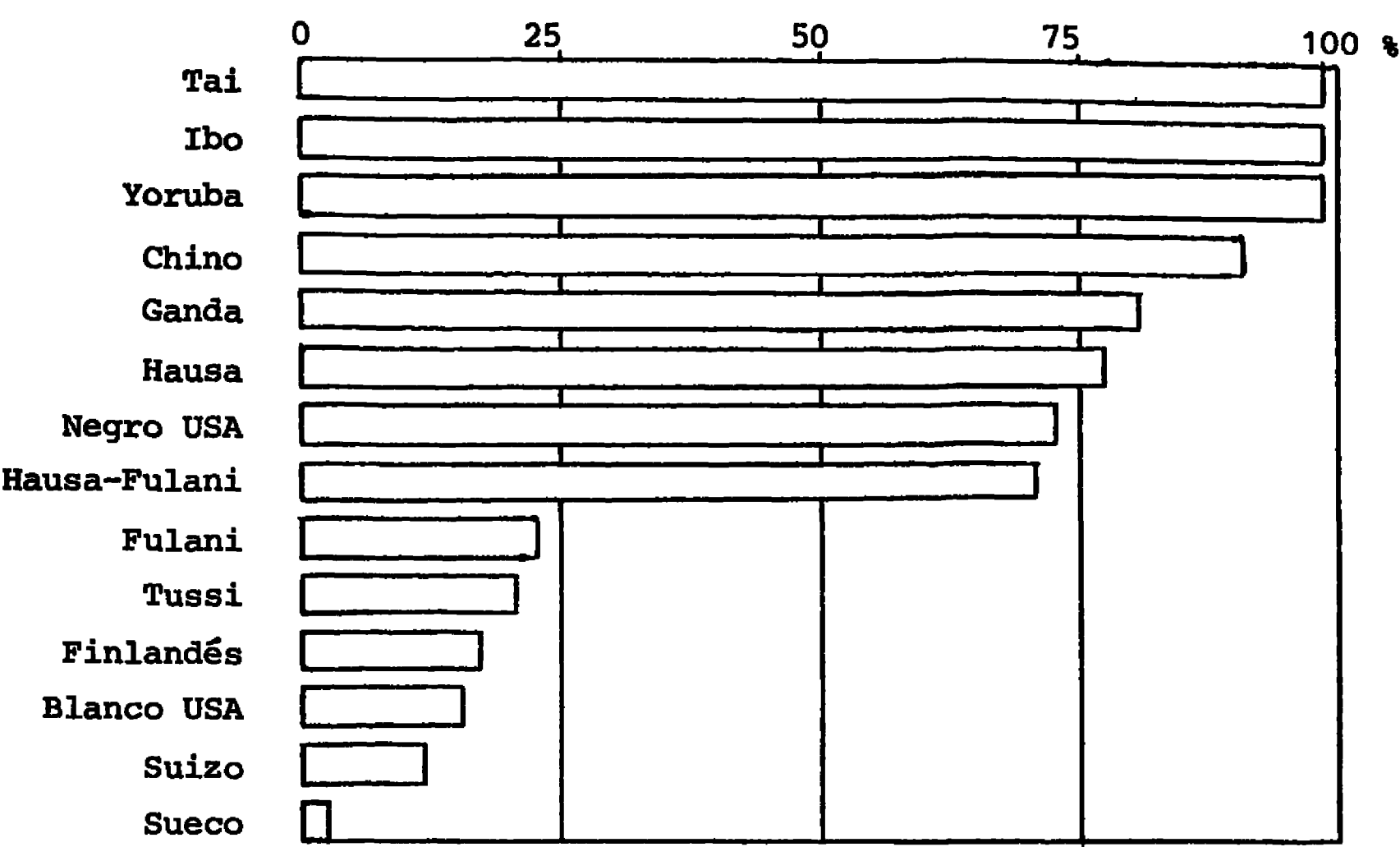


Gráf. # 2: Actividad de lactasa a distintos niveles del intestino en sujetos normales. (Newcomer y McGill, ref. 193).

Resulta paradójico que el hombre tenga una capacidad limitada de hidrolizar (y por lo tanto de utilizar) un nutriente producido por él mismo (52, 163). La lactasa es la disacaridasa de menor actividad en el intestino humano, y ya en el desarrollo intrauterino muestra una maduración más lenta que la de la maltasa y sucrasa. El pico de actividad de la lactasa es alcanzado recién después del nacimiento (56, 63, 274), mientras que la maltasa tiene ya a las 10-12 semanas de gestación una actividad comparable a la encontrada en el recién nacido (12). Asimismo, la actividad de lactasa cae rápidamente una vez completado el período de amamantamiento (118, 238). En el caso de la especie humana, y a pesar de ser probablemente la única que continúa ingiriendo lactosa después del destete, los niveles de lactasa disminuyen progresiva e inexorablemente a partir de los 2-4 años de edad (246).

Como consecuencia de lo anterior, médicos y biólogos han puesto gran interés en el estudio de la absorción de lactosa en humanos. Uno de los más notorios investigadores en esta área, N. Kretchmer, reunió en la siguiente gráfica los datos de numerosos investigadores sobre la prevalencia de 'malabsorción

de lactosa" en adultos de diversos grupos étnicos:



Gráf. # 3: Prevalencia de malabsorción de lactosa en distintas poblaciones. (Kretchmer, ref. 164).

Se debe tener en cuenta, al interpretar esta gráfica, que los estudios agrupados en ella por Kretchmer fueron realizados utilizando pruebas diagnósticas no estandarizadas entre sí, y frecuentemente utilizaron dosis farmacológicas de lactosa en solución acuosa para establecer el diagnóstico de "malabsorción". Por otra parte, biólogos y antropólogos han notado la clara asociación geográfica-racial de la incidencia de malabsorción de lactosa, así como su relación con la prácticas alimentarias y el desarrollo agropecuario de diversas razas. En base a ello se han postulado numerosas hipótesis que proponen un rol de enzima adaptativa para la lactasa (83, 150, 247).

Desde el punto de vista nutricional, creemos que la importancia del estudio de la malabsorción de lactosa radica en su implicación para el consumo de leche por humanos, dada la reconocida calidad de este alimento. Este enfoque fue revisado recientemente por Torún et al (268). Estos autores hicieron én-

fasis en la diferencia entre malabsorción e intolerancia a la lactosa, términos que a menudo son erróneamente utilizados como sinónimos:

Malabsorción es el defecto en la hidrólisis intestinal de la lactosa y/o en la absorción de sus componentes. El diagnóstico de malabsorción de lactosa se ha hecho tradicionalmente estudiando el aumento de la glucosa sanguínea después de la ingestión de una dosis de lactosa.

Intolerancia son los signos clínicos (borborigmos, diarrea, distensión abdominal) y síntomas (flatulencia, dolores cólicos) que aparecen tras la ingestión de lactosa.

Existe poca correlación entre "intolerancia" y "malabsorción" de lactosa en los individuos, y es notorio que la aparición o no de síntomas y signos en sujetos malabsorbedores de lactosa está condicionada por factores psicológicos y culturales, difíciles de delimitar experimentalmente (22).

Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de malabsorción de lactosa no necesariamente implica que la persona no puede beber leche o utilizar adecuadamente la energía proveniente de lactosa. La razón es que, debido a las limitaciones técnicas de las pruebas diagnósticas tradicionales, la cantidad de lactosa que requiere la prueba es mucho mayor que la contenida en una toma moderada de leche. Por otra parte, el vaciamiento gástrico, al regular la velocidad con que el sustrato es ofertado a la enzima en el intestino delgado, modifica la respuesta a la ingestión de una cantidad dada de lactosa según ésta se administre en solución acuosa o en forma de leche (251).

De cualquier manera, la frecuencia con que --justificadamente o no-- se efectúa el diagnóstico de malabsorción de lactosa, ha llevado a que se desarrollen los medios para reducir el contenido de lactosa en la leche, e incluso para producir leches libres de este carbohidrato. Es probable que actualmente existan miles de adultos y niños que han eliminado totalmente la lactosa de su dieta. Las consecuencias nutricionales de este hecho aún no están aclaradas, pero basados en que la lactosa es el azúcar natural para la alimentación infantil, algunos países han hecho obligatoria la inclusión de cierta cantidad de este carbohidrato en las fórmulas infantiles comerciales. Consideramos de especial importancia estudiar los efectos de la lactosa en la dieta terapéutica de niños con desnutrición proteínico-energética (DPE), quienes presentan eleva-

dos requerimientos de proteínas, energía y minerales, y para quienes la leche sigue siendo una fuente ideal de estos requerimientos.

Como consecuencia de lo anterior se ha desarrollado el presente estudio, que se centrará en la evaluación de dos tipos de leches, con contenido normal o muy reducido en lactosa, para el tratamiento de niños con DPE severa, haciendo particular énfasis en el metabolismo de calcio y nitrógeno.

II. ANTECEDENTES

1. La lactosa en nutrición infantil

Ya a principios de siglo los pediatras advirtieron sobre la frecuente limitación del intestino infantil para absorber lactosa y otros azúcares comunes en la dieta (135, 144). La evidencia acumulada desde entonces permite puntualizar por lo menos tres situaciones donde el consumo de lactosa puede ser eventualmente desfavorable para la nutrición del niño:

a) En el recién nacido prematuro. Así como se ha denominado "ictericia fisiológica" a la inmadurez del sistema hepático de glucuronización de la bilirrubina, podría hablarse (aunque a riesgo de desatar críticas lingüísticas) de la "malabsorción fisiológica" de lactosa en el recién nacido de término (55, 64). Por ejemplo, un estudio en 102 recién nacidos sanos alimentados al pecho o con fórmula adaptada demostró azúcares reductores en las heces de 50% de los bebés (57). La limitación en la capacidad de hidrólisis de la lactosa es naturalmente más evidente en el recién nacido prematuro (44), y está condicionada por la tardía maduración de la actividad de beta-galactosidasa. Algunos estudios han estimado que en el recién nacido prematuro más del 60% de la lactosa ingerida alcanza el colon sin ser absorbida (180). La carga de carbohidratos que recibe el intestino durante los primeros días de vida es enorme, y en relación al peso corporal equivale a la que recibiría un adulto ingiriendo 12-15 litros de leche diarios (265). El hecho de que la malabsorción de grandes cantidades de lactosa no tenga consecuencias nutricionales adversas para el recién nacido ha sido explicado por el importante rol del colon en la recuperación de la energía no absorbida a nivel del intestino delgado (55).

b) En enfermedades diarreicas. Tradicionalmente, se ha asumido una relación de causa a efecto entre malabsorción de lactosa y diarrea. Los carbohidratos no absorbidos ejercen un efecto osmótico, atrayendo sodio y agua desde el lado seroso de la pared intestinal hacia el lumen, lo que se manifiesta en forma de deposiciones diarreicas, es decir, con contenido de agua aumentado (167). Sin embargo, también existe evidencia de que la diarrea aguda por sí misma es

capaz de producir alteraciones bioquímicas y estructurales de importancia en la célula intestinal (266). Se ha comprobado que el recambio celular y la síntesis de proteínas en las células apicales se hallan disminuídos durante un episodio agudo de diarrea (267). Como consecuencia de ello, hay una disminución en la actividad de lactasa (234, 267). Estos cambios pueden ser detectados desde las 48 horas después de haber comenzado el episodio diarreico, y afectan más intensamente a la lactasa que a otras disacaridasas (17, 21, 267). La disminución en los niveles de lactasa ha sido demostrada tanto en diarreas de tipo bacteriano, como en diarreas de tipo viral. Sin embargo, algunos estudios no han encontrado malabsorción significativa de lactosa en animales con diarrea viral aguda (81), dejando nuevamente planteada la incierta correlación entre el hallazgo histoquímico y sus implicaciones biológicas. A pesar de que se ha demostrado que en diarreas experimentales no infecciosas la supresión de la ingesta de lactosa retarda la normalización de la actividad de lactasa (210), y que los niños con diarrea alimentados parenteralmente tardan más tiempo en recuperar una actividad normal de lactasa (114), la mayoría de los pediatras opta por recomendar la supresión o disminución de la ingesta de lactosa ante un episodio agudo de diarrea.

c) En la desnutrición proteínico-energética. Las alteraciones histológicas y funcionales de la mucosa intestinal en niños desnutridos han sido descritas por Viteri et al (278) y Brúnser et al (39). Grados moderados y severos de desnutrición se asocian con una disminución del espesor de la mucosa (278, 243) y con un aplanamiento de las microvellosidades (47). Estos cambios inciden en la actividad de las disacaridasas (147, 208). De allí que diversos estudios muestren niveles consistentemente bajos en niños con DPE (146, 147, 256). Este hecho llevó a diversos investigadores a asociar la alta incidencia de diarrea en niños con DPE severa con la malabsorción de lactosa (221). Sin embargo, la exacta correlación entre ingestión de lactosa y diarrea en el niño desnutrido no ha sido clarificada aún. En estudios de campo no ha podido demostrarse una relación consistente entre positividad de malabsorción y pérdida de nutrientes por las heces (37). La ingestión de lactosa en poblaciones con alta prevalencia de DPE tampoco parece influir en la actividad de disacaridasas intestinales (154). El siguiente cuadro resume algunos de los resultados

publicados sobre prevalencia de malabsorción en niños desnutridos:

País	n	Método diagnóstico	Prevalencia	Referencia
Sudáfrica	20	PTL*, (2 g/kg)	65 %	30
Etiopía	12	PTL, (2 g/kg)	66 %	236
Perú	16	PTL, (50 g/m ²)	83 %	202
Jamaica	94	PTL, (2 g/kg)	56 %	259
Tailandia	41	PTL, (2 g/kg)	60 %	273
Hungría	62	PTL, (2 g/kg)	48 %	152

* Prueba de tolerancia a la lactosa oral, (dosis).

Se ha sugerido que un episodio previo de desnutrición puede acelerar la pérdida progresiva de la actividad de lactasa que está genéticamente condicionada en el individuo (35, 202). En base a estos argumentos, varios investigadores han propuesto evitar el uso de la lactosa en el tratamiento de niños con DPE severa (32, 112), y se han desarrollado estudios para obtener evidencia que sustente esta posición (34, 187). Comentaremos algunos de estos trabajos al discutir nuestros propios resultados.

2. Lactosa y absorción de calcio

El creciente uso de leches sin lactosa, o con muy bajo contenido de ella, ha reactualizado el interés por los efectos estimuladores de este carbohidrato sobre la absorción de calcio. Esto es particularmente importante en las situaciones en que los requerimientos de calcio son elevados, como es precisamente el caso de niños desnutridos durante la fase de recuperación. A continuación resumiremos la evidencia disponible sobre la interacción entre lactosa y calcio.

a) Absorción intestinal de calcio. El calcio es absorbido por dos mecanismos:

1-- Un proceso activo, predominante a nivel del duodeno, y regulado por la vitamina D (198, 242, 287, 301). La 1,25-Dihidroxicolecalciferol (calcitriol) induce la síntesis de la proteína ligante de calcio (Calcium-binding protein, CaBP) en las células de la mucosa duodenal (13, 61, 79). Esta proteína in-

terviene en la incorporación y traslocación de iones de calcio a través de la mucosa. La absorción duodenal de calcio es un fenómeno activo, saturable, con una cinética del tipo Michaelis-Menten, y puede ser bloqueado por inhibidores de la síntesis proteínica (304) y del metabolismo energético (122, 242, 282). En condiciones normales de nutrición de vitamina D, la actividad del mecanismo duodenal está condicionada por los niveles de ingesta de calcio: una dieta pobre en este mineral estimula la conversión de la vitamina D a calcitriol (60, 136), y esto se manifiesta con un aumento en la síntesis de CaBP en la mucosa duodenal (99, 190). La alta ingestión de calcio tiene un efecto opuesto: inhibe la síntesis de CaBP. Como veremos más adelante, la lactosa ejerce a nivel del duodeno un efecto similar al de una dieta rica en calcio, es decir, inhibe la síntesis de CaBP (206, 207).

2-- Dada la escasa longitud del duodeno y el tiempo de tránsito relativamente breve a través de él (48, 49, 181), no es de extrañar que sólo una pequeña fracción del calcio ingerido se absorba a este nivel. Estudiando in vivo ratas normales, Cramer (49) informó una absorción de 7% del calcio ingerido en duodeno, comparado con 17% en yeyuno y 65% en íleon. Este mismo investigador corroboró el amplio predominio de la absorción ileal en otras especies (50). Marcus (182) informó cifras similares, sin encontrar diferencias entre dietas líquidas y sólidas. El mecanismo de absorción ileal es de tipo pasivo, no saturable, sigue una cinética de tipo lineal, y es independiente de la vitamina D (23, 175). A pesar de estas características, el íleon tiene una notable capacidad de aumentar su absorción en respuesta a la restricción dietética de calcio (211). A la inversa de lo mencionado en relación al duodeno, la lactosa ejerce una clara estimulación de la absorción ileal de calcio.

b) Evidencias sobre los efectos de la lactosa en la absorción de calcio.

Talvez el primer investigador que planteó una asociación entre lactosa y metabolismo de calcio haya sido Bonnamour en 1913 (27), aún cuando su experimento tiene hoy sólo un valor histórico. En 1923, Dragstedt y Peacock demostraron que la adición de lactosa a la dieta de perros paratiroidectomizados evitaba la aparición de los signos de tetania (65). Este hallazgo fue confirmado poco después por Greenwald (115) e Inouye (141). Este último demostró, además, que la administración parenteral de lactosa carecía de efecto sobre la

absorción de calcio y fue el primero en sugerir que el mecanismo de acción del carbohidrato sería el de la acidificación del lumen intestinal al ser fermentado por la flora bacteriana. En 1926, Bergueim (25) comprobó un marcado aumento en la absorción de calcio en ratas que recibían 25% de lactosa en la dieta. Además, informó que este efecto no se producía si en vez de lactosa se agregaba a la dieta almidón, glucosa, fructosa, maltosa o dextrina. En base a diversos diseños experimentales, los efectos favorecedores de la lactosa sobre la absorción de calcio fueron confirmados por numerosos investigadores en el perro (117), en vacunos jóvenes (232), en aves de corral (156) y en ratas (43, 137, 240, 241, 275). Por otro lado, unos pocos estudios no han podido confirmar estos resultados (113, 229, 271, 272).

El grupo de Dupuis y Fournier en París desarrolló extensas investigaciones en busca de un rol regulador de la absorción de calcio para la lactosa y otros carbohidratos (66-73, 86-97). Estos investigadores propusieron el término "carbohidratos de estructura" (glucides de structure) para designar a una serie de mono- y oligosacáridos con propiedades estimulatorias sobre la absorción de calcio (86, 88, 91, 97). Estas sustancias serían un "factor exógeno" para la utilización del calcio (89), actuando sinérgicamente con la vitamina D y el contenido de fosfatos de la dieta (86). Mediante el diseño de asa intestinal aislada in situ o in vitro, el grupo de París ha comprobado una actividad estimuladora de la absorción de calcio por lactosa, xilosa, sorbitol, sucrosa y celobiosa (67, 70). Entre estos carbohidratos, la lactosa sería la de mayor actividad estimulatoria y la de mayor importancia dietética. El enfoque de Dupuis y Fournier, si bien tiene una indiscutible base experimental, es difícil de definir en cuanto a sus implicaciones prácticas en las condiciones fisiológicas del intestino humano, donde gran parte de los carbohidratos estudiados por ellos --y presentes en la dieta en cantidades apreciables-- son absorbidos casi completamente antes de alcanzar el íleon, que es el sitio de acción de los carbohidratos sobre la absorción de calcio.

El mismo grupo de investigadores ha informado que la acción estimulatoria de la lactosa no se limita al calcio, sino que también actúa sobre la absorción de zinc (92), manganeso (94) y cobalto (95). Otros investigadores han informado resultados similares en relación a la absorción de hierro (11, 31), magnesio, bario y estroncio (93, 172), y plomo (41), ya sea en asa intes-

tinal in situ o en el animal intacto.

c) Teorías sobre el mecanismo de acción de la lactosa. Durante casi 30 años la mayoría de los investigadores aceptaron la hipótesis sugerida por Inouye en 1924, acerca de la acidificación del medio intestinal por la degradación de la lactosa, con la consiguiente mayor biodisponibilidad del calcio a un pH menor. Sin embargo, en 1931 Robinson (232) observó que la lactosa no afectaba el pH intestinal de ratas alimentadas con dietas a base de carne, aunque esto no impedía su efecto sobre la absorción de calcio. Posteriormente, otros investigadores comprobaron que el tratamiento con antibióticos orales tampoco impedía la acción de la lactosa, a pesar de que la eliminación de la flora intestinal no permitía la adecuada degradación del carbohidrato y el consiguiente descenso del pH (73, 284). El punto de vista de la acidificación continuó siendo evaluado más recientemente (2, 3, 77).

A raíz de los nuevos hallazgos experimentales, nuevas hipótesis fueron propuestas para explicar el efecto lactosa. Las más importantes son:

Teoría de la quelación: En 1934, Herrington (129) postuló que la lactosa se unía al calcio en la luz del intestino, formando un complejo más fácilmente absorbible. Este concepto fue sustentado varias décadas después por Charley y Saltman (53), quienes sugirieron que la formación de un compuesto lactosa-calcio sería el modo por el que el carbohidrato favorece la absorción del calcio. Sin embargo, esta teoría no pudo ser corroborada por otros investigadores. Dada la baja afinidad de la lactosa por el calcio, se requiere una relación lactosa:calcio de casi 20:1 para producir un grado de combinación apreciable. Evaluando esta hipótesis, Wasserman (289) comprobó que se podía producir un aumento significativo en la absorción de calcio con relaciones lactosa:calcio de 0.02:1. A esta relación, la formación de complejos lactosa-calcio es nula.

Teoría metabólica: Tal vez el enfoque más interesante sobre el posible mecanismo de acción de la lactosa sea el propuesto por Wasserman (286, 284). Este investigador comprobó que ciertos inhibidores como el cianuro, al igual que la anaerobiosis producían un efecto idéntico al de la lactosa. Al estudiar los efectos de la lactosa sobre el metabolismo aerobio, comprobó que este carbohidrato inhibía la toma de oxígeno y la liberación de $^{14}\text{CO}_2$ a partir de glucosa marcada con ^{14}C en C-1 ó C-6 en células ileales. Esta evidencia fue luego con-

firmada en el animal intacto. Wasserman y su grupo postularon que en condiciones normales existiría un bloqueo a la absorción ileal de calcio. Este bloqueo sería dependiente de energía metabólica, y la lactosa actuaría inhibiendo el mecanismo al limitar la oferta de energía. El grupo de Fournier informó hallazgos que parecen confirmar la acción inhibidora de la lactosa sobre el metabolismo energético (90). Quedan de todos modos puntos importantes que no han sido aclarados, tales como el punto exacto en que la presencia de lactosa puede inhibir la producción de energía, y los factores que desencadenarían dicho proceso. Pero resulta apasionante la posibilidad del sutil balance biológico implícito en esta teoría: los inhibidores metabólicos, que bloquean la absorción duodenal -activa-, estimularían compensatoriamente la absorción en segmentos más distales del intestino (285, 286).

Teoría enzimática: El grupo de Fournier halló que la lactosa estimula la actividad de la fosfatasa alcalina del borde en cepillo de la mucosa intestinal (72, 69'). Esta enzima, que es una de las numerosas fosfatasas relacionadas con el metabolismo del calcio, juega un rol importante en la traslocación de iones de calcio en el intestino. Algunos estudios han sugerido que esta enzima es idéntica a la ATPasa dependiente de Ca, también localizada en el borde en cepillo (125). Queda así abierta la posibilidad de estudiar la lactosa como un modulador de la actividad de un complejo enzimático presente en la misma localización estructural y funcional del enterocito, el borde en cepillo. En este complejo se encuentra también la lactasa. La teoría enzimática podría explicar el hecho de que el intestino previamente "estimulado" por la lactosa aumenta su absorción de calcio aún al ser perfundido con soluciones sin este carbohidrato.('14).

Podemos resumir la evidencia de mayor importancia biológica en los siguientes puntos:

- ° El sitio de acción de la lactosa sobre la absorción de calcio es el íleon (174).
- °° La glucosa, la galactosa y otros mono y oligosacáridos, instilados en asa intestinal aislada tienen también una acción estimuladora sobre la absorción de calcio (205). En cambio, en el animal intacto o en humanos la evidencia es contradictoria (283), probablemente debido a que estos carbohidratos son absorbidos casi completamente en los segmentos proximales al íleon.

°°° La lactosa estimula la absorción de calcio en animales deficientes en vitamina D, lo que indica que su acción es independiente de ella (156).

°°°° El efecto de la lactosa no es inhibido por bloqueadores del metabolismo energético ni de la síntesis de proteínas (284).

°°°°° La acción de la lactosa no depende de la presencia de una flora bacteriana intacta, ni presupone un descenso significativo del pH intraluminal (284).

°°°°°° La lactosa actúa sobre el calcio ionizado, ya que la adición de EDTA bloquea notablemente su acción (173).

d) Implicaciones biológicas de la interacción lactosa-calcio. El grupo de Younoszai (106) comprobó que durante las 3 primeras semanas de vida de la rata, la absorción intestinal de calcio tiene una cinética de tipo lineal. Después del destete, el mecanismo de absorción de calcio adquiere las características de un proceso activo, saturable. Por otro lado, Gleason et al (107) comprobaron que la concentración de CaBP en el duodeno de ratas normales es bajo durante las primeras 3 semanas de vida (unos 500 ug/g de mucosa) y que asciende rápidamente a más de 2,200 ug/g de mucosa a partir de la cuarta semana. Hallazgos similares han sido descritos por Batt et al (19) y Wasserman et al (288) en relación a la maduración del mecanismo activo de absorción de calcio. Wasserman determinó la incorporación de ^{47}Ca en cerdos recién nacidos, corroborando la escasa actividad del duodeno durante las primeras semanas de vida, y su progresivo aumento a medida que avanza el desarrollo extrauterino (288). En niños recién nacidos de término, Ziegler (302) comprobó una mayor absorción de calcio en niños alimentados con fórmulas que contenían lactosa, en comparación con un grupo similar que ingirió una fórmula a base de soya. La diferencia entre los grupos en cuanto a absorción de calcio fue disminuyendo a medida que los bebés crecían, y se ha mencionado que la posible razón de ello sea la creciente capacidad del mecanismo de absorción activo de compensar por la falta de la estimulación de la lactosa. Por otra parte, se ha comprobado que animales recién nacidos de madres deficientes en vitamina D absorben calcio normalmente mientras reciben lactosa en su dieta, es decir, durante el período de amamantamiento (62).

En base a toda esta evidencia, es posible sugerir un sinergismo biológico entre lactosa y calcio:

En los mamíferos, la absorción activa de calcio, dependiente de la vitamina D y mediada por la síntesis de CaBP en la mucosa duodenal, sólo alcanza su pleno desarrollo luego de un lapso variable de vida extrauterina. Durante este período de inmadurez relativa de la absorción activa de calcio, la presencia casi obligada de lactosa en la dieta de estos mamíferos actúa como un mecanismo compensatorio al estimular la absorción ileal de calcio, proceso que se halla plenamente desarrollado al momento del nacimiento. La lactosa cumpliría, en esta etapa de la vida, el rol de sustituto de la vitamina D, con la ventaja de tener como efector a un segmento intestinal -el íleon- que sí es capaz de responder a su estimulación. En el mamífero adulto, la lactosa mantendría su capacidad de estimular la absorción de calcio, aunque su rol biológico sería secundario, excepto en presencia de una restricción dietética de calcio, o de un aumento marcado en los requerimientos de este mineral.

e) Estudios en niños. El interés por estudiar la interacción lactosa-calcio en niños se centra en dos situaciones en que el sistema de absorción activo de calcio no resulta adecuado en relación a las necesidades de calcio, sea por inmadurez o por lesión bioquímica. Estas dos situaciones pueden darse en el recién nacido prematuro y en el niño con desnutrición severa.

En el caso de los niños prematuros, el uso de fórmulas sin lactosa se ha asociado a una mayor incidencia de "raquitismo" del prematuro, entidad que aún es de etiología poco clara, pero que usualmente no responde al tratamiento con vitamina D. Los recién nacidos prematuros con raquitismo pueden presentar niveles séricos elevados de vitamina D y de calcitriol (54, 258), lo que indica la inmadurez en la capacidad de responder a esta hormona por parte del duodeno. Kulkarni et al (165) hallaron una incidencia de raquitismo de 55% en prematuros alimentados con fórmulas sin lactosa, contra ninguna en el grupo control que recibió leche "adaptada". Estos autores destacan que la leche sin lactosa contenía 700 mg de Ca/litro, y la leche con lactosa 500 mg/litro, y que ambos grupos fueron adecuadamente suplementados con vitamina D. Con un diseño parecido, Rudolph (239) evidenció un descenso progresivo y significativo del calcio sérico en prematuros alimentados con fórmulas sin lactosa. Sin duda, estos hallazgos podrían estar asociados con factores distintos a la lactosa, pero varios investigadores no dudan en asociarlos con la falta de un estímulo "fisiológico" a la absorción de calcio por parte de la lactosa (131).

El efecto de la lactosa ha sido mucho menos estudiado en niños mayores. En 1940, Mills et al (186) estudiaron 5 niños de 5 a 7 años, alimentados con una dieta que proveía alrededor de 500 mg de Ca/día. Tras un balance inicial, los niños fueron suplementados con 36 g de lactosa. El balance efectuado con la dieta suplementada demostró que los 5 niños aumentaron su retención de calcio en 35% como promedio.

Años después, Kobayashi et al (159) compararon el balance de calcio en tres grupos de niños pequeños alimentados con leche intacta, leche prehidrolizada o una fórmula libre de lactosa. Estos autores hallaron un descenso significativo en la absorción de calcio en los niños que recibieron la fórmula sin lactosa. Los otros dos grupos no mostraron diferencias. Esto podría deberse a que la leche supuestamente prehidrolizada en realidad contenía lactosa, ya que la enzima que debería producir la hidrólisis fue agregada a la leche sólo 10 minutos antes de ser ingerida. Estudios desarrollados en INCAP por Solomons et al (253) demostraron que la beta-galactosidasa de uso comercial carece de efecto si es agregada 5-10 minutos antes de la ingestión del alimento, a menos que se utilice una dosis mucho mayor de la que se recomienda para uso normal.

No hemos hallado estudios de la interacción lactosa calcio en niños severamente desnutridos, aunque algunos estudios en poblaciones con alta prevalencia de desnutrición podrían aportar datos indirectos. Los requerimientos de calcio tampoco han sido claramente establecidos para el niño en recuperación nutricional. En varios aspectos, la situación metabólica del niño con DPE puede compararse a la del prematuro: la deficiencia de proteínas podría producir un efecto similar a la inmadurez sobre la absorción activa de calcio, y al igual que el recién nacido, durante la fase de crecimiento compensatorio los requerimientos de minerales del niño desnutrido podrían sobrepasar la capacidad de absorción intestinal. En esta situación, el mecanismo de absorción de calcio predominante en el íleon, estimulable por la lactosa, podría pasar a jugar un rol fundamental para un mayor aprovechamiento del calcio dietético. Este punto es uno de los que el presente trabajo tratará de responder.

III. HIPOTESIS

- a. El uso de leche intacta, es decir, con su contenido normal de lactosa, en el tratamiento de niños con desnutrición proteínico-energética severa permite una recuperación comparable a la obtenida con el uso de leche sin lactosa.
- b. La absorción de energía alimentaria y el balance de nitrógeno no se ven afectados por el uso de leche intacta en este tipo de pacientes.
- c. El uso de leches con muy poca o ninguna lactosa puede limitar la absorción intestinal de calcio en estos niños.

IV. OBJETIVOS

- a. Comparar la recuperación nutricional de niños con DPE severa tratados con leche intacta o con leche de muy bajo contenido de lactosa (leche hidrolizada).
- b. Determinar la absorción de energía alimentaria y los balances de calcio y nitrógeno con el uso de ambos tipos de leches.

V. JUSTIFICACION

Varios investigadores han sugerido que la ingestión de lactosa puede producir efectos desfavorables en el niño con DPE severa, tales como diarrea y malabsorción secundaria de otros nutrientes arrastrados por la mayor pérdida de agua por las heces, y que en consecuencia no debe utilizarse para el tratamiento nutricional de estos niños (32, 112). Alternativamente se ha propuesto el uso de leche previamente tratada enzimáticamente para hidrolizar la lactosa (203, 204). Por ello es fundamental definir las implicaciones reales del consumo de lactosa durante la recuperación nutricional, y los efectos de la ausencia de lactosa en la dieta sobre la utilización del calcio. Esta evidencia puede tener importantes implicaciones para la implementación de los programas de suplementación alimentaria, usualmente basados en la distribución de leche con un contenido normal de lactosa. Estos programas están generalmente dirigidos a poblaciones con alta prevalencia de malabsorción a la lactosa.

VI. DISEÑO EXPERIMENTAL

Se estudiaron 20 niños de 18 a 40 meses de edad, con desnutrición proteínico-energética severa de tipo edematoso (kwashiorkor y marasmo-kwashiorkor). Los niños fueron asignados a uno de dos grupos terapéuticos por un procedimiento aleatorio estratificado, que tenía por objeto obtener dos grupos comparables en cuanto a:

- * Edad
- * Déficit de peso para talla
- * Severidad de la desnutrición
- * Concentración de proteínas plasmáticas
- * Presencia de diarrea al ingreso

Cada grupo experimental estuvo compuesto por 10 niños. Uno grupo recibió leche intacta de vaca (grupo "I") y el otro la misma dieta pero con un contenido de lactosa previamente reducido por medio de hidrólisis enzimática (grupo "H"). El resto de la terapéutica fue idéntico en ambos grupos.

Los niños fueron estudiados durante 45 días, efectuándose las determinaciones del estudio según el esquema del Cuadro I. Cada 10 días se efectuaron balances metabólicos de 3 días de duración, para determinar la absorción de energía alimentaria y los balances de nitrógeno y calcio. En la orina obtenida durante cada período de balance se determinó también la concentración de creatinina con el objeto de calcular el índice creatinina-talla (ICT) de acuerdo al criterio descrito por Viteri et al (277).

Se evaluó el crecimiento en peso diariamente, y otras medidas antropométricas semanalmente, y la función gastrointestinal determinando el volumen, características físicas, pH y presencia de sustancias reductoras en las heces.

La capacidad intestinal para absorber carbohidratos se estableció determinando la excreción de hidrógeno en el aire espirado tras la ingesta de la dieta correspondiente a cada niño.

En el caso del grupo " H ", después de los 45 días con leche hidrolizada se administró la dieta a base de leche intacta, realizándose un balance adicional y determinándose la excreción de H₂ espirado, para determinar si se producían alteraciones debidas a la no ingestión de lactosa durante varias semanas.

VII. MATERIAL Y METODOS

1. Dietas

Las dietas fueron preparadas en la cocina metabólica del Centro Clínico del INCAP. Estas consistieron en una fórmula líquida, que aportó cantidades crecientes de proteína y energía (Cuadro 2). La composición de estas fórmulas se presenta en el Cuadro 4. Para la preparación de dietas que aportaran las cantidades previstas de proteínas y energía se utilizó como dato preliminar el resultado del análisis proximal de la leche utilizada en este estudio (Pro-lac^R). Dicho análisis fue realizado en el Departamento de Química Agrícola del INCAP (Cuadro 3). Las fórmulas correspondientes a cada niño fueron preparadas en volúmenes para tres días, calculando la oferta de nutrientes por kg de peso en base a una estimación del peso corporal de cada niño para esos tres días.

Las dietas fueron ofrecidas en biberón o con taza y cuchara, de acuerdo a la edad del niño. Se dividió la ingesta diaria en 5 raciones, ofrecidas a las 7:00, 11:00, 14:00, 17:00 y 20:00 horas. Entre tomas de alimento se ofreció agua ad libitum . Las tazas, biberones y otros utensilios que contengan dieta fueron pesados antes y después de servido el alimento, calculándose el volumen ingerido por diferencia. Asimismo, se midieron las pérdidas por derrame y los vómitos. Siempre que fue posible, se repuso el volumen vomitado durante el día en una toma adicional a la noche.

Todos los niños recibieron 60.000 UI de vitamina A al ingresar al Centro Clínico. Posteriormente, recibieron las dosis diarias de vitaminas que se detallan en el Cuadro 5. Desde el segundo día del estudio los niños recibieron 300 mg de sulfato ferroso por día, durante toda la duración del estudio. Las dietas correspondientes a los primeros 6 días desde el ingreso fueron suplementadas con 20 mg/kg de calcio en forma de carbonato de calcio.

El grupo I recibió la lactosa normalmente presente en la leche de vaca. Al alcanzar el nivel máximo de aporte proteínico, la carga de lactosa en este grupo fue de aproximadamente 1.2 g/kg por dosis. La dieta del grupo H fue sometida a un proceso de hidrólisis enzimática mediante el agregado de beta-galactosidasa de uso comercial (SugarLo, EEUU), a razón de una gota por ca-

da 3 g de proteína (161). Las dietas tratadas con la enzima fueron identificadas mediante el agregado de un colorante inerte para alimentos (French, EEUU) e incubadas a 4-6 °C durante 24 horas como mínimo antes de ser ingeridas. El contenido de lactosa antes y después de la hidrólisis fue determinado por el método de la glucosa-oxidasa-peroxidasa (192), utilizando enzimas de la marca Sigma Chemical (EEUU). Se utilizaron como estándares soluciones de lactosa (Fischer Scientific, EEUU) en albúmina al 1% (Fischer). Mediante pruebas preliminares se aseguró una eficiencia de hidrólisis de lactosa de más de 90%.

2. Estudios metabólicos

Se efectuaron 5 balances en cada grupo, los días 2-5, 12-14, 22-24, 32-34 y 42-44 del estudio. El primer balance duró 4 días, los dos primeros con una ingesta de proteína de 1 g/kg/día y los dos siguientes de 2 g/kg/día. El resto de los balances fue de 3 días. En el grupo H se efectuó un balance adicional los días 47-49. De acuerdo al estado clínico y la edad de cada niño, la colección de excretas se hizo en cama metabólica o ambulatoriamente, mediante el uso de colectores plásticos autoadhesivos y/ bacinillas de plástico. Cada evacuación fue pesada por separado y mantenida en refrigeración durante el período del balance. Al cabo del mismo se juntaron todas las evacuaciones recogidas durante los días de balance y se congelaron hasta su análisis. El comienzo y fin del período de balance se estableció mediante el agregado de un marcador inabsorbible (azul brillante) a la primer ración del primer día de balance y a la primer ración del día siguiente al último día de balance. La colección de heces comenzó con la primer evacuación con marcador del primer día de balance, y terminó con la primer evacuación con marcador del día siguiente al último día de balance, la que fue excluida de la colección.

Cada micción fue colectada separadamente, medida y transferida a un recipiente plástico refrigerado, el que contenía 5 ml de HCl al 50%, para 24 horas de colección. La duración de la colección de orina se estableció de la siguiente manera: comenzó inmediatamente después de que el niño vació su vejiga en el primer día de balance, y terminó inmediatamente después de la primera micción al día siguiente del último día de balance.

a. Balance de calcio

a.1. Preparación de las muestras: De las muestras de orina se tomaron alícuotas de 200 uL, las que fueron diluídas a 1:10 en cloruro de lantano al 0.15 % an ácido clorhídrico.

Las heces fueron homogenizadas y secadas a 70-80 °C hasta obtener un peso estable. De estas muestras se tomaron alícuotas de 0.5 g y se incineraron en un horno a 650 °C durante 16 horas. La ceniza obtenida se disolvió en 2 ml de HNO₃ 2 N y se calentó hasta evaporación. Al enfriar se colocó nuevamente en horno a 650 °C durante otras 16 horas. Estas cenizas fueron disueltas en HCl 1 N y llevadas a un volumen final de 100 ml. De la dilución final se tomaron 200 uL para la lectura.

Cinco gramos de cada una de las muestras de dietas fueron homogenizados por sonicación y secados a 95-97 °C durante 36 horas. La muestra seca se incineró a 650 °C durante 16 horas, y la ceniza fue disuelta de manera similar a la descrita para las heces, usándose asimismo 200 uL para la lectura.

a.2. Determinación de calcio: Se utilizó espectrofotometría de absorción atómica (Varian Techtron Modelo A775, Melbourne, Australia), por el método de adiciones estándar (155). Para ello se prepararon 3 tubos de cada muestra de la siguiente manera:

	<u>Tubo N°1</u>	<u>Tubo N°2</u>	<u>Tubo N°3</u>
Muestra	200 uL	200 uL	200 uL
Estándar CaCl ₂ 20 ppm	200 uL	---	---
Estándar CaCl ₂ 40 ppm	---	200 uL	---
HCl 1 N	---	---	200 uL
Lantano al 0.15%	4 ml	4 ml	4 ml

a.3. Cálculos: Para calcular el balance de calcio se tomó el promedio de la ingesta y de la excreción urinaria de calcio durante los 3 ó 4 días de balance. La excreción fecal de calcio por día se obtuvo dividiendo por el número de días de balance el resultado de la determinación de calcio en la colección combinada de heces de todo el balance.

Las fórmulas utilizadas fueron:

$$\text{Balance aparente} = \text{Ca Ingerido} - \text{Ca Fecal} - \text{Ca Urinario}$$

$$\% \text{ de absorción} = \frac{\text{Ca Ingerido} - \text{Ca Fecal}}{\text{Ca Ingerido}} \times 100$$

$$\% \text{ de retención} = \frac{\text{Ca Ingerido} - \text{Balance aparente}}{\text{Ca Ingerido}} \times 100$$

b. Balance de nitrógeno

b.1. Preparación de las muestras: Las muestras de orina, heces y dietas fueron preparadas de la misma manera que la descrita para calcio.

b.2. Determinación de nitrógeno: Se efectuó en duplicado, por la técnica de micro-Kjeldahl (134), en alícuotas de 0.2 g de muestra. A cada muestra se agregó 0.5 g de sulfato de sodio anhidro, y 0.1 ml de ácido selenioso al 20% (P/V). Luego se efectuó una digestión húmeda con 1.6 ml de ácido sulfúrico concentrado y calentando a aproximadamente 380 °C en un baño de arena durante 3 horas. Finalmente, el amonio de la muestra digerida fue destilado y titulado con HCl 0.01 N, usando rojo metilo y verde de bromocresol como indicadores. Como estándar se usó cloruro de amonio al 0.14%, p/v.

b.3. Cálculos: Se utilizaron las siguientes fórmulas:

$$\text{Digestibilidad aparente} = \frac{\text{N Ingerido} - \text{N Fecal}}{\text{N Ingerido}} \times 100$$

$$\text{Balance aparente} = \text{N Ingerido} - \text{N Fecal} - \text{N Urinario}$$

La digestibilidad "real" se calculó asumiendo un valor de N fecal endógeno de 20 mg/kg/día (269). Para el cálculo del balance "real" se utilizó un nivel de pérdidas insensibles de 8 mg/kg/día en el primer balance y de 14 mg/kg/día en los restantes (280).

c. Absorción de energía

Para determinar el contenido energético de la dieta se analizaron separadamente cada uno de sus componentes. Para ello se tomaron alícuotas de

400 mg de leche en polvo, de almidón (Maizena^R) y de azúcar y se analizaron en duplicado. Estos componentes fueron comprimidos en forma de pastillas y pesados con precisión de décima de miligramo. En el caso del aceite vegetal, se utilizó el valor suministrado por análisis anteriores de la División de Química Agrícola del INCAP, de 37 kJ/g.

Las muestras preparadas en forma de pastillas fueron analizadas de inmediato en calorímetro de bomba Gallenkamp, usando O₂ a 20-25 atm. La calibración se hizo usando ácido benzoico certificado de 26.438 kJ/g (British Chemical Standards N°190J). Se efectuaron 5 curvas de calibración en total y se estableció la conversión de unidades de deflexión del galvanómetro a kJ por análisis de regresión lineal.

El contenido energético de las dietas se calculó en base a la composición detallada en el Cuadro 4. La absorción aparente se calculó en base a la siguiente fórmula:

$$\text{Absorción aparente} = \frac{\text{Energía ingerida} - \text{Energía fecal}}{\text{Energía ingerida}} \times 100$$

d. Función gastrointestinal

La eficacia de la absorción intestinal de lactosa fue estimada mediante la prueba de H₂ en aire espirado (176), utilizando la técnica propuesta por Solomons et al (248, 249). Se obtuvo una muestra de aire espirado de aproximadamente 1-2 litros, mediante el uso de una mascarilla facial conectada a una bolsa de hule mediante llave de tres vías especial para gases. La muestra fue analizada de inmediato en un cromatógrafo de gases con detección por conductividad térmica (Microlyzer Modelo 12, Quintron Instruments, EEUU), con columna de molecular sieve 5A. Se realizaron dos tipos de pruebas de H₂:

a) Prueba de lactulosa: esta prueba se efectuó en los primeros días de ingresado el paciente, con el objeto de determinar la capacidad de cada niño de producir H₂ tras la ingestión de un carbohidrato no absorbible. Luego de tomar una muestra de aire espirado en ayunas, se administró 10 ml de jarabe de lactulosa (Cephulac, Merrill, EEUU), equivalente a 6.7 g de lactulosa pura. Posteriormente se tomaron muestras de aliento a intervalos de 1 hora durante

4 horas. Se consideró como positiva toda prueba que mostró una elevación de 20 o más ppm en relación al valor basal.

b) Prueba post-ingesta: Su objetivo fue determinar la malabsorción de la lactosa en la dieta. Esta prueba se efectuó a intervalos de 7 días, tomando una muestra basal y luego administrando el desayuno que le correspondiera al niño según el grupo experimental al que perteneciera. Luego de la ingestión de la dieta se tomaron muestras horarias durante 3 horas. Al igual que para la prueba de lactulosa, se consideró como positiva toda prueba que mostrara un aumento igual o mayor de 20 ppm en relación al valor basal.

Para evaluar adicionalmente el efecto de la ingestión de lactosa sobre la función gastrointestinal, las características físicas de las heces de cada niño fueron registradas diariamente mediante un código preestablecido para definir la consistencia, color, olor y presencia de moco o sangre. El pH de las heces recién emitidas fue medido mediante tiras reactivas (pH Reactive Strips, Merck, Alemania), y la presencia de sustancias reductoras se detectó mediante la prueba de Clinitest (Laboratorios Ames, Mexico), con la técnica propuesta por Kerry y Anderson (153) y empleando alcohol como preservativo de la muestra. Los días correspondientes a balances se determinó asimismo el peso de cada evacuación. Se consideró como diarrea a la presencia de por lo menos dos de los siguientes parámetros: a) volumen de heces mayor de 150 g/día, b) consistencia líquida o semilíquida, y c) pH igual o menor de 5.5.

e. Antropometría

El peso fue medido diariamente por la mañana, con el niño en ayunas, y con una aproximación de 10 g. El peso corregido por edema al ingreso (peso "seco") fue calculado por la intersección de la línea de descenso inicial de peso durante la fase de pérdida de edema con la línea de ganancia de peso al comenzar la recuperación (Fig. 1). Para evaluar los cambios en el peso corporal a través del tiempo se utilizaron siempre promedios de pesos de 5 días. La velocidad de ganancia de peso fue determinada por medio de regresión lineal, tomando los pesos diarios de acuerdo al esquema de la Fig. 1.

A intervalos semanales se tomaron las siguientes medidas antropométricas:

- * Talla (acostado)
- * Circunferencia craneana, torácica y abdominal, con cinta metálica.
- * Perímetro de brazo y de pierna, con cinta metálica.
- * Panículo adiposo tricipital, paraumbilical y subescapular, con calibre Lange^R (Lange Skinfold Caliper, EEUU).

La técnica de medición de estos parámetros fue estandarizada de acuerdo a los criterios de Jelliffe (148). En el caso de la talla, la medición fue repetida en dos días sucesivos, tomando 3 determinaciones en cada ocasión.

De los valores obtenidos se calcularon el % de adecuación de peso para edad, de peso para talla y la edad por talla, utilizando el 50 percentil de las tablas de Boston (260) como el 100%. Se utilizaron estas tablas en lugar de las del National Center for Health Statistics (NCHS, EEUU) por razones prácticas, ya que las gráficas para registro de antropometría disponibles para este estudio estaban basadas en los patrones de Boston.

En base a los datos de perímetro de brazo y de panículo adiposo tricipital se calculó el diámetro corregido (diámetro magro) del brazo (148).

f. Exámenes de laboratorio

A intervalos semanales se obtuvieron muestras de sangre para efectuar las siguientes determinaciones:

- a) Proteínas totales en plasma, por método refractométrico (refractómetro AO Instruments, EEUU).
- b) Albúmina plasmática, por el método de púrpura de bromocresol (217).
- c) Hemoglobina, por el método de la cianmetemoglobina (120).
- d) Microhematocrito, centrifugando durante 5' a 10 000 rpm, en centrífuga para microhematocrito (International Equipment, EEUU).

Adicionalmente, al ingreso del paciente y al finalizar el estudio se determinó el hierro sérico, la capacidad total de fijar hierro (CTFH) y el porcentaje de saturación de transferrina (223, 237).

En una alícuota de la orina colectada en cada período de balance se deter-

minó la concentración de creatinina (45). Con dicho resultado se calculó el índice creatinina-talla (277).

g. Análisis estadísticos

El diseño experimental correspondió a un esquema completamente aleatorizado con dos tratamientos (leche intacta y leche hidrolizada) y con la unidad experimental (niño) partida en el tiempo (medidas repetidas de una misma variable). Por ello para evaluar las distintas hipótesis se utilizó un análisis de varianza para experimentos multifactoriales (297). Posteriormente, las comparaciones entre tratamientos y tiempos fueron evaluadas por el método de Scheffé o el de Tukey (297).

En la comparación inicial de diversas características de los grupos estudiados se utilizó la prueba de t y de ji cuadrado. Asimismo, diversas correlaciones fueron evaluadas mediante regresión lineal, cuadrática, logarítmica y exponencial.

VIII. RESULTADOS

1. Características de los niños estudiados

Para completar el protocolo de estudio en 20 niños, de acuerdo al diseño experimental descrito, fue necesario ingresar 32 niños a la unidad metabólica del Centro Clínico, en un lapso de alrededor de 9 meses. Un niño fue excluido del estudio y referido a un centro especializado por presentar un cuadro clínico y hematológico compatible con leucemia linfoblástica aguda. Otros tres niños fueron excluidos por presentar infecciones de curso prolongado resistentes al tratamiento instituido, y 3 por presentar vómitos persistentes con imposibilidad de recibir el aporte calórico-proteínico previsto en el protocolo de estudio.

Las características de los 20 niños que completaron el estudio se resumen en el Cuadro 6. No hubo diferencias significativas entre los grupos I y H en edad, peso, talla, peso para talla, panículos adiposos y severidad del edema. Asimismo, los grupos fueron similares en los valores de ICT, proteínas y albúmina plasmáticas, hemoglobina, hierro sérico y CTFH al ingresar al estudio. Todos los niños admitidos al restudio tenían valores anormalmente bajos de hemoglobina (279), con una CTFH marcadamente disminuída.

Seis niños en cada grupo tuvieron enfermedades leves en distintos momentos del estudio. Estas enfermedades consistieron en infecciones del tracto respiratorio superior, otitis media, amigdalitis, y episodios febriles de etiología inespecífica. Todos estos episodios fueron tratados sintomáticamente o con antibióticos cuando éstos estaban indicados, y ninguno afectó el curso de la recuperación nutricional.

2. Recuperación nutricional

a) Antropometría:

La evolución de los parámetros antropométricos a lo largo del estudio fue similar en ambos grupos (Cuadro 8 y Figura 2). La ganancia promedio de peso fue de 52 g/día en el grupo I, y de 54 g/día en el grupo H. Durante la fase de crecimiento rápido, la ganancia de peso fue de 8.5 ± 0.9 g/kg/día (promedio $\pm$ desviación estándar) en el grupo I, y de 8.7 ± 1.5 g/kg/día en el gru-

po H. Cinco niños del grupo I y 6 del grupo H alcanzaron un peso para talla normal ($\geq 92\%$) al finalizar el estudio.

b) Bioquímica:

Los resultados se muestran en la parte inferior del Cuadro 8. La recuperación de los niveles de albúmina y proteínas totales en plasma fue satisfactoria, sin diferencias significativas entre grupos (Fig. 3). Siete niños del grupo I y 6 del grupo H aumentaron su hemoglobina, pero sólo 2 niños en el primer grupo y uno en el segundo alcanzaron niveles normales al finalizar el estudio. En cambio, todos los niños de ambos grupos alcanzaron un ICT dentro de valores normales (≥ 0.90). También reflejando la repleción de proteínas, se evidenció una gran recuperación en los niveles de CTFH.

3. Eficiencia de la hidrólisis de la lactosa

Durante el desarrollo del estudio se tomaron 15 muestras de dietas al azar para determinar la eficiencia de la hidrólisis enzimática de lactosa. Dicha eficiencia fue de $99 \pm 1\%$ (promedio $\pm$ D.E.).

4. Absorción de energía

(Cuadro 9). El promedio de la absorción aparente de energía durante todo el estudio fue de 92% en el grupo I y de 93% en el grupo H. Durante el primer balance (días 2-5 de estudio) hubo 3 niños del grupo I que presentaron diarrea, lo que determinó que la absorción de este grupo durante este período de balance cayera a 88%, la cifra más baja de todo el estudio. Sin embargo, este valor no fue estadísticamente diferente del 92% observado en el grupo H en el mismo período de balance. Tampoco hubo diferencias en la absorción aparente en los siguientes balances, ni diferencias entre sucesivos balances de un mismo grupo.

5. Balance de nitrógeno

(Cuadro 10). No hubo diferencias entre grupos en ninguno de los períodos de balance. Comparando balances sucesivos dentro de cada grupo, se comprobó un aumento significativo de la retención de N en el balance N°2, en relación al N°1, coincidente con el aumento en la ingesta de N entre estos dos balances.

Posteriormente no hubo variaciones entre los balances 2 a 5. El sexto balance, efectuado en el grupo H después de introducir leche entera, fue significativamente mayor en cuanto a retención, comparado con el balance precedente (balance N°5).

La digestibilidad promedio fue de $91 \pm 6 \%$ en el grupo I, y de $91 \pm 5 \%$ en el grupo H. No hubo diferencias entre los grupos en ninguno de los balances. La menor digestibilidad se observó en el primer balance del grupo I, $86 \pm 10 \%$. La variabilidad fue mayor en este balance que en el resto, y ello se debió a la presencia de 3 niños con diarrea.

La excreción urinaria de N mostró un patrón de cambio inverso al de la retención, a lo largo de los 5 balances. Tampoco se hallaron diferencias entre grupos.

6. Balance de calcio

(Cuadro 11). La ingesta promedio de calcio fue de 87 mg/kg/día en el balance N°1 en ambos grupos, y luego osciló entre 140 y 150 mg/kg/día, sin diferencias entre grupos. La absorción aparente de calcio osciló entre 31 y 47 % de la ingesta. Evaluando la retención de calcio, no se detectaron diferencias entre grupos, aunque sí entre balances a lo largo del tiempo. La retención del balance N°5 fue significativamente mayor que la del N°3. El 4° balance se ubicó en un punto intermedio, refeljando una aparente tendencia ascendente en la retención durante la segunda mitad del estudio. El balance complementario en el grupo H no mostró diferencias en relación al 5° balance.

La excreción urinaria de calcio mostró una amplia variabilidad, sin diferencias entre grupos ni entre sucesivos balances. Tampoco se comprobó diferencia significativa en la excreción fecal de calcio.

La retención acumulativa de calcio a lo largo de 43 días de estudio fue estimada asumiendo que cada balance de 3 días fue representativo de los 3 días previos y posteriores al mismo. Calculada de esta manera, la retención acumulativa por día fue de 51 mg/kg en ambos grupos (Fig. 4). Esta cifra es similar a la obtenida promediando todos los balances: 50 mg/kg.

7. Función gastrointestinal

(Cuadro 7). La incidencia de diarrea, el número diario de evacuaciones y la positividad al Clinitest durante los 3 primeros días del estudio (días 0-2)

fue significativamente mayor en el grupo I. El volumen diario de las deposiciones durante el mismo lapso también fue mayor en este grupo, aunque no alcanzó significancia estadística. En el primer balance (días 2-5 de estudio), el volumen fecal del grupo I fue significativamente más elevado que el del grupo H: 222 y 108 g/día de promedio, respectivamente (Fig. 5). Esta diferencia se debió, como lo muestra la Figura 5, al mayor contenido de agua en las heces del grupo I. En los siguientes balances no hubo diferencias entre grupos en la incidencia de diarrea, el número de evacuaciones ni el peso diario de las heces. El pH fecal no mostró diferencias en ningún momento a lo largo del estudio.

Cinco niños del grupo I y 4 del grupo H tuvieron prueba de lactulosa positiva en el primer día del estudio. Algunos de los niños restantes que tuvieron una prueba de lactulosa negativa al ingreso, la positivizaron en algún momento posteriormente. No obstante, 34% de las pruebas de H_2 post-ingesta fueron hechas en niños que no tenían una flora intestinal adecuada para producir hidrógeno en presencia de carbohidratos. Considerando como válidas sólo las pruebas postprandiales de niños con test de lactulosa positivo, se detectaron en total 6 pruebas postingesta positivas en el grupo I y 2 en el grupo H. En el grupo I, los resultados positivos fueron: 1 en la segunda semana, 4 en la quinta semana (uno de los cuales fue el mismo niño positivo a la segunda semana) y 1 en la séptima. En el grupo H, ambos resultados positivos fueron en el mismo niño, en la 3° y 6° semana de estudio. No hubo relación alguna entre la positividad de la prueba de H_2 y la presencia de diarrea, positividad del Clinitest o el pH fecal.

Se consideró la dificultad para interpretar los resultados de las pruebas de H_2 en vista de la dudosa capacidad del producir hidrógeno que mostraron la mayoría de los niños. Por otra parte, se consideró la posibilidad que la ingestión diaria de lactosa podría modificar el pH intestinal y secundariamente alterar la respuesta basal de H_2 en el grupo I. Por esta razón se decidió evaluar el patrón global de producción de H_2 en ambos grupos durante todo el estudio. La Fig. 6 muestra los niveles obtenidos en ayunas, y en la Fig. 7 pueden observarse los resultados de las determinaciones postprandiales de todo el estudio. Estas comparaciones no mostraron un patrón de excreción de H_2 diferente entre grupos. La similitud se mantiene si se consideran sólo los niveles postprandiales de los niños con prueba de lactulosa positiva (Fig. 8).

IX. DISCUSION

1. Recuperación nutricional

El patrón de recuperación nutricional de los 20 niños estudiados fue similar al observado rutinariamente en este tipo de pacientes en el Centro Clínico del INCAP. Ninguna de las variables antropométricas difirió entre los grupos I y H, por lo que resulta aparente que el consumo de lactosa no afectó en ningún sentido el patrón de recuperación del grupo I.

Estos resultados contrastan con los informados por otros autores. Brand *et al* (34) compararon la recuperación de 50 niños con diverso grado de desnutrición, admitidos al hospital por diversas causas. La mitad de estos niños recibió leche hidrolizada y el resto leche intacta, ambos en cantidades *ad libitum*. Los autores comprobaron una velocidad de recuperación significativamente mayor en el grupo que consumió la leche sin lactosa, y concluyen que el consumo de este carbohidrato puede afectar la recuperación de niños desnutridos. Sin embargo, algunos aspectos del diseño experimental de este estudio hacen dudar de la solidez de esta conclusión. En primer lugar, los niños fueron evaluados nutricionalmente por la adecuación de su peso para edad. Este indicador es inadecuado para diferenciar a los niños con DPE crónica con un peso adecuado para su talla, y que responderán más lentamente al tratamiento , de los niños con desnutrición aguda, que presentan una rápida ganancia de peso una vez comenzado el tratamiento nutricional. Por otra parte, el período de evaluación de la ganancia de peso (de 7 a 21 días) fue demasiado corto como para estimar los efectos de la dieta sobre la recuperación final de los niños. De igual manera, dentro de la población estudiada había niños ingresados por diarrea, por infecciones respiratorias, y por otras causas, y resulta difícil predecir la influencia de la patología en cada individuo en cuanto a su respuesta nutricional. Por lo tanto, no es posible asegurar que los dos grupos de niños que recibieron los dos diferentes tratamientos dietéticos eran comparables. Otro estudio del mismo grupo de investigadores (187) se basó en un diseño experimental similar.

En otro estudio se compararon los efectos sobre la ganancia de peso de 2 fórmulas utilizadas en el tratamiento de emergencia de niños desnutridos en Bangladesh (134). Una de las fórmulas (K-Mix) tenía un contenido reducido

de lactosa, mientras que la otra era leche de vaca descremada. A lo largo de 12 semanas de seguimiento, los niños tratados con K-Mix tuvieron un aumento de peso significativamente mayor, y menos episodios de hipoglucemia. Una importante objeción para asociar el menor aumento de peso del grupo que consumió lactosa a un efecto de este carbohidrato es el hecho de que la ingesta energética de este grupo fue de sólo 50 Kcal/kg/día, mientras que el grupo que ingirió K-Mix recibió 200 Kcal/kg/día.

En el presente estudio se tomó especial cuidado en que los grupos estudiados fueran lo más similares posible en cuanto a datos antropométricos y bioquímicos al inicio del tratamiento. En efecto, los grupos I y H no difirieron en ninguno de los parámetros estudiados, excepto en que la cantidad de niños con diarrea al ingresar al estudio fue mayor en el grupo I. Sin embargo, esta diferencia actuaría en favor de la hipótesis, ya que en todo caso hubiera hecho más evidente cualquier efecto negativo del consumo de lactosa sobre la incidencia o la duración de la diarrea en el grupo I.

Los datos bioquímicos fueron asimismo similares a los observados habitualmente durante la recuperación de niños severamente desnutridos en el Centro Clínico. La recuperación de masa proteínica, evaluada por los niveles plasmáticos de albúmina y de proteínas totales, se recuperó a niveles normales en las primeras 3-4 semanas de tratamiento en ambos grupos. Los datos finales de hemoglobina fueron similares en ambos grupos, aunque la mayoría de los niños no alcanzó niveles normales al finalizar el estudio. Sin embargo, dada la lenta respuesta al tratamiento con hematínicos del niño severamente desnutrido (9), no era de esperar una normalización de estos valores en los 45 días que duró el presente estudio. De cualquier manera, no se comprobó que la ingesta de lactosa haya estado asociada con una respuesta diferente al tratamiento con hierro.

Se debe recalcar que el plan de aporte dietético seguido en el presente estudio comenzó con 0.7 g/kg de proteína como caseína, es decir, sin lactosa. Al 2º día de estudio se introdujo la leche a un nivel de 1 g/kg/día de proteína, lo que equivale a 0.3 g/kg/dosis de lactosa. Recién al 8º día de tratamiento, con el aporte completo de 4 g/kg/día de proteína de leche, la carga de lactosa alcanzó un nivel de 1.2 g/kg/dosis, cifra aún inferior a la usada generalmente en

las pruebas de tolerancia a la lactosa oral. Este plan terapéutico fue diseñado para aportar cantidades graduales de proteína y energía. Podría especularse que también la oferta gradual de lactosa suministrada por este esquema sería adecuada a la cantidad de carbohidrato que es capaz de manejar el intestino del niño con DPE en la fase inicial de su recuperación.

El mayor volumen de las heces en el grupo I durante el primer balance, cuando la carga de lactosa por toma fue de sólo 0.3-0.6 g/kg, parece sugerir que durante esta fase precoz de la recuperación el intestino es particularmente susceptible a la sobrecarga de carbohidratos, o, alternativamente, que esta mayor incidencia de diarrea no estaba relacionada con la ingestión de lactosa sino con la patología intestinal del niño inmediatamente antes de ingresar al Centro Clínico. Esta última posibilidad es sugerida por la rápida disminución de la cantidad de niños con diarrea en el grupo I más allá del 3° día de estudio, y por la similitud del volumen de las heces en ambos grupos en el 2° balance (días 12-14).

2. Balance de nitrógeno y absorción de energía alimentaria

Conceptualmente, se asume que las altas recomendaciones de ingesta de nutrientes para recuperar a niños con DPE severa se deben a los altos requerimientos de nutrientes durante la fase de crecimiento compensatorio. Sin embargo, no siempre se considera cuánto de estas recomendaciones dependen de una menor eficiencia en la absorción. Desde hace años, el enfoque del Centro Clínico del INCAP ha sido el de poner énfasis en la retención efectiva de nutrientes, más que en la mayor o menor absorción de los mismos, siempre que la pérdida de nutrientes no se asocie con diarrea severa o que comprometa el estado general del niño (233). De cualquier modo, antes de evaluar nuestros resultados, queremos mencionar las alteraciones más importantes del niño desnutrido relacionadas con la absorción de nutrientes.

Además de las alteraciones morfológicas de la mucosa del tubo digestivo, otros estudios han demostrado una menor producción de enzimas pancreáticas en niños con DPE (15), así como una menor concentración de sales biliares (244). De allí que generalmente existe cierto grado de malabsorción de grasas, lo que ha sido corroborado por distintos investigadores (133, 233, 108, 74). La mayor pérdida fecal de grasas se debería tanto a las citadas alteraciones en la

función pancreática y biliar como a una mayor excreción de grasa endógena por el intestino (270). Las grasas de origen vegetal son generalmente mejor absorbidas que las de origen animal (74, 270).

La eficiencia en la absorción de N, aunque se halla mejor conservada en comparación con la absorción de grasas es, durante la fase inicial del tratamiento, menor que en el niño sano (74, 121, 133). La proteína de leche tiene una mayor digestibilidad que la mayoría de las proteínas de origen vegetal (121).

Nuestros datos no mostraron efecto de la lactosa sobre la absorción de energía. A pesar de la marcada diferencia en el aporte alimenticio de energía en forma de lactosa (16% en el grupo I y menos del 2% en el grupo H), la pérdida fecal de energía fue similar en ambos grupos (Cuadro 9). En nuestro estudio no se determinó específicamente absorción de grasas, pero diversos investigadores han mostrado que aún en sujetos con malabsorción de lactosa, la ingestión de lactosa no aumenta la grasa fecal (28, 42, 201, 227). En relación a la pérdida de energía fecal como lactosa, Debognie et al (59), en estudios de perfusión intestinal en sujetos malabsorbedores, comprobaron que 35-50% de la lactosa ingerida llegaba intacta a la válvula ileocecal. Sin embargo, midiendo la energía fecal perdida en forma de barbohidratos en niños malabsorbedores de lactosa, Brown et al (38) no hallaron diferencias al aportar o no lactosa en la dieta. Nuestros resultados coinciden con el de estos autores.

Los datos de perfusión intestinal y de medición de energía fecal sugieren que la malabsorción de carbohidratos a nivel del intestino delgado no necesariamente implica una pérdida neta de la energía ingerida. Esta aseveración pone de relieve el importante rol del colon en la recuperación de los carbohidratos no absorbidos por el intestino delgado. Bond et al (26) demostraron que al instilar en el ciego sucrosa o glucosa marcada con ^{14}C , sólo una pequeña fracción de la radiactividad total era detectada en las heces; la mayor parte del ^{14}C era excretado como $^{14}\text{CO}_2$ a través del pulmón. Asimismo, casi un 50% de los carbohidratos ingeridos por sujetos con desfuncionalización yeyunoileal alcanzan el colon, pero sólo una pequeña fracción es detectado en las heces. Corroborando esta evidencia, en el presente estudio hemos comprobado que no hay relación entre la positividad en la prueba de H_2 y la presencia de azúcares reductores en las heces emitidas durante el día de la prueba de H_2 . Un hallazgo similar ha sido informado por otros autores (177). Otros estudios han demos-

trado la capacidad del colon de absorber los productos de la fermentación bacteriana de carbohidratos (26). Los ácidos grasos de cadena corta, principales productos de la acción bacteriana sobre los azúcares, son eficientemente absorbidos por la mucosa del colon y pueden incorporarse a la beta-oxidación dentro de la célula.

Como consecuencia de lo anterior, surge una nueva limitación en el estudio de la absorción de energía por la técnica tradicional de balance. Este enfoque no permite identificar el manejo de los carbohidratos por parte del intestino delgado, sino sólo cuantificar la incorporación neta de energía alimentaria en el individuo. Por consiguiente, una absorción 'normal' de carbohidratos dietéticos no necesariamente indica un funcionamiento normal del intestino delgado en cuanto a absorción de azúcares.

Como un importante complemento a la técnica de balance de energía, la prueba de H_2 en aire espirado permite cuantificar los carbohidratos no absorbidos por el intestino delgado, y que son sujetos a la acción bacteriana en el colon (194, 252). Sin embargo, esta prueba está condicionada por la presencia de una flora bacteriana colónica capaz de producir H_2 en presencia de carbohidratos, y puede arrojar falsos negativos en situaciones en que exista una alteración de la flora colónica o una aceleración del tránsito a nivel del colon (251, 252). En el caso de nuestros pacientes, la capacidad colónica de producir H_2 fue evaluada al ingreso y periódicamente cuando fuese necesario, mediante la prueba de lactulosa. De este modo se evidenció que más del 30% de las pruebas de H_2 post ingesta correspondieron a niños sin una adecuada capacidad de producir H_2 al ser evaluados con la prueba de lactulosa. Por ello, resultó sumamente difícil la interpretación individual de los casos con prueba de H_2 negativa ('normal') tanto al ingerir lactosa como lactulosa. Por ello se decidió enfocar la interpretación mediante un análisis global de todos los resultados de las pruebas de H_2 obtenidos durante el estudio en cada grupo. Este análisis no mostró diferencias en la excreción basal de H_2 ni en los niveles postingesta (Figs. 6, 7 y 8).

Nuestros resultados tampoco mostraron diferencias en la absorción o retención de N entre los grupos I y H. Otros autores, estudiando niños con diverso grado de desnutrición, tampoco encontraron cambios en el balance de N relacio-

nados con la ingestión de lactosa (38). Estudios en adultos malabsorbedores de lactosa no han mostrado cambios en la absorción de proteína de leche (42) o éstos fueron de escasa magnitud, sin trascendencia nutricional (59). Por otro lado, Graham et al (111) mostraron una disminución significativa en la retención y absorción de N cuando 4 niños malabsorbedores de lactosa fueron alimentados con fórmulas que contenían lactosa. La dieta empleada por estos autores tenía una razón lactosa:proteína de 4:1, mucho más elevada que la razón 1.5:1 de la leche de vaca. Otro estudio (28) mostró una menor absorción de N en niños con kwashiorkor alimentados con fórmulas a base de lactosa, pero sin diferencias en la retención, debido a una simultánea disminución compensatoria del N urinario. Este hallazgo fue obtenido en un estudio que aportó altas cantidades de N desde el primer día de tratamiento. En cambio, en nuestro diseño el aporte de N fue incrementado gradualmente, alcanzando los niveles del estudio mencionado (28) recién al 8° día de tratamiento. Este aumento gradual del N ingerido podría haber influido en lograr una mejor adaptación metabólica a las dosis "terapéuticas" de N necesarias en el tratamiento de niños severamente desnutridos.

El balance adicional en el grupo H tuvo por objeto evaluar si el hecho de no ingerir lactosa durante varias semanas podría afectar la absorción de este carbohidrato o del N al reintroducir bruscamente una dieta con lactosa. Esto no ocurrió, ya que la absorción de energía y de N, así como las pruebas de función gastrointestinal fueron similares a las del balance anterior en este mismo grupo, cuando aún estaban ingiriendo leche hidrolizada. En cambio, un hallazgo inesperado fue un aumento significativo en la retención de N al reintroducir lactosa en la dieta. Esta mayor retención se debió principalmente a una disminución en el N urinario. Dado que el diseño experimental no incluyó un cambio paralelo en el grupo I ("cross over"), no es posible atribuir esta mayor retención de N a la presencia de lactosa en la dieta.

3. Balance de calcio

Antes de evaluar nuestros datos conviene mencionar algunos aspectos relacionados con el uso de la técnica de balance en el estudio del metabolismo del calcio. Este punto ha sido revisado recientemente por Allen (5). Las princi-

pales desventajas de este método son: a) Debido a que en condiciones normales el 60-80% del calcio ingerido es eliminado por la heces, pequeños errores en la colección de éstas tienden a producir grandes variaciones en la estimación de la absorción intestinal. Como sucede con casi todas las técnicas de balances metabólicos, el efecto combinado de error en la determinación de la ingesta, que generalmente sobreestima lo ingerido, y de las pérdidas fecales, que subestima lo eliminado, es el de una sobreestimación de la absorción intestinal y de la retención de calcio. b) Los medios experimentales habituales no permiten medir la excreción intestinal de calcio endógeno, y esta fracción debe ser asumida teóricamente. La mayoría de los estudios que han determinado el componente endógeno del calcio fecal han informado cifras de alrededor de 3 mg/kg/día en adultos (36, 127, 198). En el presente estudio, dada la escasa magnitud de esta cifra en relación a la ingesta de calcio, hemos omitido el calcio endógeno de los cálculos de absorción y retención de calcio.

De cualquier manera, las ventajas del método de balance hacen que sea aún el más empleado en estudios en humanos, ya que puede utilizarse en cualquier situación fisiológica (embarazo, lactancia, niños pequeños), puede repetirse un número indefinido de veces en el mismo individuo, y no requiere un equipo de laboratorio excesivamente costoso. En el futuro, es posible que puedan realizarse estudios más detallados del metabolismo del calcio en humanos mediante el uso de isótopos estables.

Nuestros datos no mostraron efecto alguno de la falta de lactosa sobre la absorción de calcio: ésta, así como la retención y la excreción fecal, fueron iguales en los grupos I y H. Una posible explicación se relaciona con la alta cantidad de calcio ingerido, pero otra podría ser el efecto combinado y en sentidos opuestos que pudo haber ejercido la lactosa. Como veremos más adelante, la lactosa pudo efectivamente aumentar la eficiencia de la absorción de calcio en el grupo I, pero por otro lado, si este grupo presentó también una alta incidencia de malabsorción de lactosa, la mayor pérdida fecal de este mineral pudo haber neutralizado el efecto favorable de la lactosa.

Algunos estudios han demostrado que la malabsorción de lactosa puede afectar la absorción de calcio. Kocian et al (160) comprobaron que el incremento en la radiactividad sérica tras la ingestión de ^{47}Ca por personas malabsor-

bedoras fue significativamente menor si el trazador era ingerido con leche intacta que si era tomado con leche hidrolizada. Sin embargo, los individuos no mostraron diferencias en la retención de calcio a lo largo de 7 días, comparados con personas sin malabsorción de lactosa. Es posible que en los individuos con deficiente absorción de lactosa exista un vaciamiento gástrico más lento como forma de adaptación. En efecto, Pirk et al (218) comprobaron que el vaciamiento gástrico en sujetos con malabsorción de lactosa era más lento tras la ingestión de leche intacta que tras la toma de leche hidrolizada. La posibilidad de este fenómeno obliga a ser cautelosos en la interpretación de curvas séricas post-ingesta de leche en personas malabsorbedoras de lactosa, en especial cuando, como sucede en el estudio de Kocian, el experimento finaliza antes que la curva "deficiente" haya alcanzado una meseta.

Condon et al (46) estudiaron un paciente intolerante a la lactosa, y comprobaron que la ingestión de lactosa produjo un aumento del calcio y de la grasa fecales, y una negativización del balance de calcio.

En otro estudio, Debognie et al (59) intubaron a sujetos con deficiencia de lactasa, y compararon la recuperación de nutrientes en el íleon terminal tras la ingestión de leche intacta o hidrolizada. Estos autores comprobaron que luego de la ingestión de leche intacta cantidades significativamente mayores de calcio y de lactosa llegaban al íleon sin ser absorbidas. No obstante, es difícil predecir el destino final de este calcio: la presencia simultánea de lactosa podría favorecer su absorción ileal, ya que como hemos visto es a este nivel del intestino donde el carbohidrato ejerce su mayor efecto. Alternativamente, el calcio que pase al colon podría ser absorbido a este nivel (138, 213).

Como un argumento más indirecto sobre un posible déficit en la absorción de calcio en personas malabsorbedoras de lactosa se ha mencionado la mayor incidencia de malabsorbedores entre personas con osteoporosis (76, 195). Es posible que esta asociación se deba en gran parte a la menor ingesta de leche, y por ende de calcio, en los individuos malabsorbedores de lactosa. De cualquier manera, la lactosa parece mantener su efecto estimulador sobre la absorción de calcio aún en personas con osteoporosis (116).

Otros estudios en animales de laboratorio no han evidenciado un efecto significativo de la absorción de lactosa sobre la absorción de calcio (168).

A pesar de los argumentos mencionados, creemos que es poco probable que este "doble efecto" de la lactosa explique los resultados de nuestra investigación. Tanto la pérdida fecal de energía como las pruebas de H₂ espirado fueron similares en ambos grupos de pacientes, descartando una importante influencia de la malabsorción de lactosa en el grupo que consumió leche intacta. En cambio, pensamos que el factor determinante de la falta de efecto de la lactosa fue la alta ingesta de calcio de nuestros niños. El clásico estudio de Mills et al (186) demostró el efecto de la lactosa en niños sanos con ingestas de calcio de 400-600 mg/día. Nuestros pacientes, en cambio, ingirieron, desde el 8° día de estudio, alrededor de 1,500 mg de calcio por día. En estas condiciones, es probable que el papel principal en determinar la eficiencia de la absorción lo juegue la biodisponibilidad de calcio en la luz intestinal, determinada en gran medida por la ingesta, y la avidez de la mucosa intestinal por incorporar el mineral, determinada eventualmente por las necesidades de calcio del organismo.

Habiendo establecido que no hubo diferencias entre los grupos, procederemos a analizar los datos combinados de los 20 niños como un solo grupo de pacientes.

a) Absorción de calcio

Existen diversos factores que influyen en la absorción del calcio ingerido (5). Los principales son:

a.1. Factores dietéticos: La composición de la dieta influye en función de su contenido de ciertos aminoácidos como la lisina, que favorece la absorción de calcio (291, 292), y de sustancias como fosfopéptidos (185, 191, 264). También se ha comprobado que existe una clara correlación entre el contenido de lactosa de distintas leches y la biodisponibilidad de su calcio (96, 170). El contenido en fosfatos parece no tener la importancia que se le ha atribuido en el pasado (16, 254). También se ha informado que la capacidad "buffer" de la dieta y su concentración en quelantes del calcio influyen en la absorción intestinal de este mineral (2, 3, 4).

Nuestras dietas estaban basadas en leche de vaca, a la que se agregó azúcar, almidón de maíz y aceite de soya (Cuadro 4). Se ha comprobado que en ciertas condiciones el contenido de grasas en la dieta puede afectar la absorción del calcio, y existe evidencia sobre la asociación entre esteatorrea

y aumento del calcio fecal (123). En niños, esta asociación ha sido comprobada por algunos investigadores (179, 296), aunque no por otros (245, 257). Aparentemente, la menor absorción de calcio en presencia de grasas se debe a la formación de jabones en la luz del intestino. Para que este fenómeno se produzca es necesaria la formación de micelas y la acción de la lipasa pancreática sobre los ácidos grasos (209). De esto puede deducirse que si la dieta contiene predominantemente ácidos grasos de cadena mediana, que no requieren de la acción de las enzimas pancreáticas ni de la formación de micelas, la formación de jabones de calcio sería menor. Esta posibilidad fue confirmada en estudios en recién nacidos (263, 302), en los que se comprobó menor excreción fecal de calcio al administrar dietas con ácidos grasos de cadena mediana, en comparación con dietas con ácidos grasos de cadena larga.

De cualquier manera, el factor dietético más importante en determinar la absorción de calcio es la concentración del calcio mismo en el alimento ingerido. Bajo condiciones normales, el organismo es capaz de adaptarse a fluctuaciones muy amplias en la ingesta de calcio, aumentando o disminuyendo la eficiencia de la absorción intestinal. Esta puede oscilar entre 15 y 20 % con ingestas altas, y hasta 80% cuando el aporte dietético de calcio es muy bajo. Esta adaptación es un mecanismo activo, que varía con la edad, el estado nutricional y la disponibilidad de $1,25-(OH)_2-D_3$. La edad afecta a la capacidad de adaptación a una dieta pobre en calcio en los dos extremos de la vida: en el recién nacido porque el mecanismo de absorción activa de calcio aún se encuentra inmaduro, y en el anciano, probablemente como consecuencia del deterioro progresivo de las funciones biológicas (142). En cuanto al estado nutricional, no existen estudios concluyentes acerca de cómo afecta la DPE a la capacidad de adaptación a un bajo aporte de calcio. Es posible especular que la disminución de la síntesis de proteínas y del metabolismo energético que ocurre en la DPE afecten significativamente a un mecanismo que requiere de estos procesos metabólicos (1). Asimismo, se han descrito niveles bajos de $25-(OH)-D_3$ en el suero de niños desnutridos sin signos de raquitismo (222).

En nuestros pacientes no hemos hallado una mayor eficiencia en la absorción de calcio con ingestas diarias de 700-800 mg de calcio. Por el contrario, analizando los datos combinados de todos los balances mediante regre-

si3n lineal, se observa que el porcentaje de absorci3n se mantuvo casi constante, alrededor de 40%, independientemente del nivel de ingesta (Fig. 12). Nos hicimos la pregunta sobre si esta falta de un aumento en el porcentaje de absorci3n con las menores ingestas aportadas se debera a una alteraci3n de la absorci3n activa de calcio producida por la DPE, o que simplemente el aporte m1s bajo de calcio del presente estudio no fue lo suficientemente bajo como para provocar un aumento adaptativo en la absorci3n porcentual. En relaci3n a la primer posibilidad, Nicholls et al (196) estudiaron ni3os desnutridos con t3cnicas de balance en Ceil1n (hoy Sri Lanka). Ceil1n era en esa 3poca uno de los pa3ses con m1s baja ingesta de calcio en el mundo (100-200 mg/d3a). En consecuencia, estos ni3os desnutridos estaban adaptados a una muy baja ingesta de calcio. Efectuando balances de calcio con los niveles habituales de ingesta en la poblaci3n en general, los autores hallaron porcentajes de absorci3n de hasta 80%. Hemos graficado estos datos con los del presente estudio en la Fig. 14. Obviamente, los estudios no son totalmente comparables en su dise3o experimental, pero a3n as3 la combinaci3n de los niveles de ingesta de calcio en ambos estudios traza una curva de eficiencia de absorci3n muy similar a la esperada en ni3os sanos y personas adultas: una alta eficiencia a bajas ingestas, y una disminuci3n progresiva del porcentaje de calcio absorbido a medida que aumenta la oferta diet3tica de este mineral. Esta comparaci3n apoya la posibilidad de que la menor ingesta de calcio de nuestro estudio a3n no fue suficientemente baja como para estimular un aumento significativo en la absorci3n porcentual de calcio.

Otro factor a considerar es la dieta previa de nuestros pacientes. Como se mencion3, una baja ingesta cr3nica de calcio estimula la eficiencia del mecanismo de absorci3n activa. Este fen3meno no se produce de inmediato, sino que requiere cierto tiempo (142). Por otro lado, el mecanismo activo se saturar3a completamente cuando la concentraci3n intraluminal de calcio es mayor de 2-3 mM (142). Se ha estimado que una dieta que provea unos 300 ml de leche puede producir concentraciones de 8-10 mM de calcio en la luz del intestino. Hemos estimado que aproximadamente esta cifra ser3a la producida por la dieta del presente estudio. En consecuencia, a3n a las menores ingestas de calcio, el mecanismo activo estar3a totalmente saturado, y la regulaci3n de la absorci3n intestinal de calcio estar3a a cargo de la difusi3n pasiva. De igual manera, nuestros pacientes provienen de un 1rea que tiene una

de las ingestas de calcio más elevadas del mundo, debido al uso de cal en la cocción del maíz para la preparación de tortillas (INCAP, Encuesta Nutricional de Centroamérica, 1966). Las tortillas tienen cerca de 200 mg de calcio/100 g (140) y son consumidas en gran cantidades, especialmente en los hogares más pobres. El peso promedio de una tortilla es de alrededor de 45 g, por lo que un niño de 8 kg de peso que comiese 4 tortillas por día ingeriría 45 mg de calcio/kg y 0.9 g de proteína por kg. Debe considerarse además que la biodisponibilidad del calcio de la tortilla es alta, no así la de la proteína (33). Esta razón calcio:proteína podría resultar eventualmente en una dieta deficiente en proteínas pero marginalmente adecuada en calcio, especialmente si la disminución del crecimiento esquelético como consecuencia de la DPE ha disminuido relativamente los requerimientos de este mineral. Nuestras estimaciones de la dieta previa al ingreso al Centro Clínico en nuestros pacientes, basadas en la anamnesis de la mamá al momento del ingreso, no son suficientemente confiables como para hacer una estimación cuantitativa de la ingesta de calcio. Sin embargo, queda abierta la posibilidad de que en nuestra región los niños severamente deplecionados de proteína tengan una deficiencia proporcionalmente menor de calcio.

a.2. Factores intestinales: El pH. Se ha enfatizado la influencia del poder amortiguador ("buffer") de una dieta sobre la absorción del calcio (2, 77). Sin embargo, otros investigadores no han comprobado que el pH intestinal tenga un efecto de importancia en este sentido (51, 290). También es dudoso atribuir la malabsorción de calcio en personas gastrectomizadas a la incapacidad de producir un pH intestinal suficientemente bajo, porque dicha condición se asocia con otras alteraciones de la absorción que podrían influir secundariamente en la absorción de calcio. En cuanto a la DPE, es probable que la hipoclorhidria y los variables grados de atrofia de la mucosa gástrica descritos en esta condición (276) tengan una mínima influencia sobre la absorción de calcio (1).

Las sales biliares. Estas favorecen la absorción de calcio (171). A su vez, el niño desnutrido presenta una caída en la concentración de sales biliares a nivel del duodeno, y un aumento en la deconjugación de las mismas en el intestino delgado superior (244). Asimismo se ha descrito una disminución en la respuesta a la colecistokinina. El rol de las sales biliares en la absorción del calcio debe considerarse asimismo en relación al tipo y cantidad de

la grasa aportada en la dieta.

Rol del colon. Cada vez es más evidente el rol del intestino grueso en la recuperación del calcio no absorbido en el intestino delgado. La capacidad de la mucosa colónica para absorber calcio ha sido demostrada tanto in vitro (124) como in vivo (75). Este proceso de absorción estaría asimismo bajo el control de la $1,25-(OH)_2-D_3$ (213). El importante papel que podría jugar el colon en la absorción de calcio del niño desnutrido ha sido sugerido por los estudios en animales de laboratorio de Petith et al (212). Estos autores demostraron que la desnutrición experimental en la rata produce un aumento del 100% en la absorción colónica de calcio, a pesar de una marcada disminución del peso total de este segmento intestinal. Este hallazgo parece indicar que en condiciones en que el proceso duodenal activo se encuentra alterado, el organismo es capaz de apelar a la absorción colónica de calcio para compensar dicha alteración. Algunos estudios sobre retención de calcio en personas con resecciones extensas de intestino delgado parecen confirmar esta posibilidad (138).

La flora intestinal. El sobredesarrollo bacteriano y la alteración de la composición normal de la flora bacteriana del intestino son hechos comunes en el niño con DPE (243). Por otro lado, estudios experimentales han comprobado que la absorción intestinal de calcio es significativamente mayor en la rata libre de gérmenes (224), en la que asimismo se encuentran niveles más elevados de ATPasa dependiente de calcio en el borde en cepillo (225). La actividad de la fosfatasa alcalina en la mucosa intestinal también aumenta en presencia de drogas antibacterianas (228). En humanos, la evaluación de los efectos del uso de antibióticos sobre la absorción de calcio ha arrojado resultados contradictorios, habiéndose informado que en tal situación puede haber en realidad una mayor excreción fecal de calcio (109). En el presente estudio, 9 de los 20 niños recibieron drogas antimicrobianas capaces de alterar la flora intestinal, por períodos de 6 a 21 días. No obstante, analizando separadamente los datos de los balances de calcio de estos niños, no hallamos diferencias en la absorción o retención de este elemento en comparación con los niños que no recibieron antibióticos.

b) Retención de calcio

Hemos evaluado hasta ahora los factores relacionados con la absor-

ción intestinal de calcio desde fuera del organismo. Adicionalmente, el estado de repleción o depleción de calcio del individuo ejercerá una importante influencia sobre la magnitud del calcio a ser absorbido. Dado que el 99% del calcio corporal se halla en el esqueleto, cabría suponer que el estado de mineralización del mismo es el árbitro final de las necesidades de calcio del organismo. Sin embargo, el objetivo primordial del mecanismo homeostático del calcio es el de mantener dentro de niveles fisiológicamente adecuados el calcio intravascular, que representa sólo 0.03% del calcio total (198). La síntesis y/o secreción de calcitriol, paratohormona y calcitonina se modifican rápidamente en respuesta a cambios mínimos en los niveles de calcio sérico. El sistema regulador del calcio sérico utiliza al calcio esquelético como un depósito, al que acude cuando la oferta de calcio exógeno es insuficiente. La mineralización del esqueleto se halla también bajo control hormonal, y tanto la vitamina D como la paratohormona son esenciales para una adecuada calcificación del tejido óseo. Pero la regulación de esta calcificación también se halla bajo el control de otra serie de hormonas, en particular de la hormona de crecimiento, los corticosteroides y las hormonas sexuales. En el caso de la DPE, es posible que los complejos cambios hormonales que ocurren en ella afecten de manera diferente a la regulación del calcio plasmático y del calcio óseo. Debido a que predomina en los trópicos, el kwashiorkor habitualmente no se acompaña de deficiencia de vitamina D, debido a que en general hay una adecuada exposición a la luz solar. Por otra parte, las hormonas que pueden alterar la calcificación del hueso sufren cambios importantes con la DPE: la hormona de crecimiento se encuentra frecuentemente elevada (80, 215, 216), y su hormona intermediaria, la somatomedina, se encuentra disminuida (132).

Aún no está claro de qué manera estos cambios hormonales afectan la mineralización ósea en el niño desnutrido. Algunos estudios experimentales han mostrado que la pérdida de masa magra y de masa ósea no sigue un patrón uniforme durante el desarrollo de la desnutrición. Pratt et al (220) comprobaron que en la desnutrición experimental en las aves, el crecimiento esquelético continúa aún durante cierto tiempo después de la detención total en el aumento de peso. En fases más tardías de la DPE se produce un aumento en la resorción ósea y una disminución de la osificación endocondral. Garn et al (102) comprobaron que en el niño con DPE el volumen total de los huesos

largos se conserva o incluso aumenta, mientras que el volumen cortical disminuye. Este autor describe el fenómeno como "hueso creciendo a expensas de hueso". Otro elemento importante a considerar es el hecho de que la DPE aguda prevalece en poblaciones con distintos grados de desnutrición crónica. Esto determina que exista un retraso en la maduración ósea preexistente en relación al episodio agudo de DPE. Estudios en la población de Santa María Cauqué, en Guatemala, demostraron que los niños no agudamente desnutridos tenían un retraso en su edad ósea de 2-3 años en relación a una población de referencia de niños bien nutridos de la misma edad (235). Este retraso se manifiesta por la presencia de menos centros de osificación, y depende de la deficiencia de proteínas y energía en la dieta, y no de deficiencia de calcio. De allí que la suplementación proteínico-energética per se es capaz de producir una dramática recuperación de la edad ósea en poblaciones crónicamente desnutridas (119). A su vez, el niño con kwashiorkor no muestra un mayor déficit en sus núcleos de osificación en comparación con niños de la misma población sin DPE aguda (24), sino que evidencia la ya mencionada redistribución del mineral del tejido óseo, con mayor osificación endoósica y disminución del espesor cortical (104). El resultado de estos cambios es, posiblemente, una pérdida neta de mineral total, aunque la magnitud de ella no ha sido cuantificada. Los análisis de cadáveres de adultos que viven en áreas con muy bajo consumo de calcio (196) no mostraron diferencias en la concentración total de calcio corporal expresada como porcentaje del peso corporal, comparadas con personas bien nutridas de países subdesarrollados. Sin embargo, otros estudios mostraron diferencias significativas en la densitometría ósea entre poblaciones con bajo o alto consumo de calcio (184). En nuestra región, el alto consumo de calcio por las prácticas alimentarias ya mencionadas podría explicar el hecho de que aún luego de varios embarazos la densitometría ósea de mujeres del área rural es similar a la de mujeres de edad similar de los EEUU (100).

Existen fundamentos fisiopatológicos para sugerir que la masa esquelética se halla relativamente conservada en la desnutrición. Moore et al (188), en una serie de elegantes razonamientos, evaluó el cambio producido por la DPE en la razón 'Sólidos libres de grasa (SLG) : Potasio intercambiable total (K_i)' . Como se sabe, los sólidos libres de grasa representan dos compar-

timentos de la composición corporal: la masa celular y los tejidos de sostén, de los cuales el esqueleto constituye más de 90%. Por su parte, el K_i representa exclusivamente la masa intracelular, ya que tanto el tejido óseo como el cartilaginoso carecen prácticamente de potasio. Por lo tanto, los cambios en la razón SLG/K_i producidos por la desnutrición nos indicarán la magnitud de la pérdida relativa de masa muscular y de masa esquelética. El siguiente esquema muestra un ejemplo proporcionado por Moore et al:

NORMAL	K_i S L G	2,960 meq 12.4 kg	239 meq/kg
DESNUTRICION	K_i S L G	1,710 meq 10.3 kg	166 meq/kg

Como se puede observar, la DPE produce una caída de la razón K_i/SLG indicando una pérdida proporcionalmente mayor de masa muscular que de tejido esquelético. En el ejemplo descrito, el peso del esqueleto sería de 4.7 kg o 7.9% del peso corporal en el sujeto normal, y de 4.6 kg o 10.2% del peso en el desnutrido. En el caso de niños, los estudios sobre composición corporal en la DPE sugieren que estas estimaciones serían también válidas en la DPE en niños (110). La marcada pérdida de K_i es un hecho bien conocido en el niño con DPE severa de tipo edematoso, indicando la pérdida de masa celular (255). Asimismo, los estudios comparativos de excreción de creatinina e hidroxiprolina (214) parecen indicar que la pérdida de masa muscular es mucho más severa que la pérdida de tejidos de sostén.

Existe muy poca información sobre el contenido de calcio corporal en niños. Un informe de un comité de expertos de la American Academy of Pediatrics (AAP) del año 1979 (10) indicó que hasta esa fecha sólo un niño de edad preescolar había sido analizado químicamente postmortem para determinar con exactitud el contenido total de calcio. Este niño tenía 4 años y medio, y a juzgar por su peso se hallaba desnutrido. El contenido de calcio corporal informado por los investigadores fue de 21 g/kg de peso libre de grasa (295). Hemos hallado un estudio publicado en 1939 que informa los resultados del análisis de 6 cadáveres de niños de 4 a 12 años de edad, a-

parentemente desnutridos (196). El contenido de calcio de sus esqueletos osciló entre 10 y 13 g/kg de peso corporal.

De cualquier manera, la escasez de datos directos sobre contenido corporal de calcio ha obligado a su estimación por medios indirectos. Existen básicamente dos enfoques:

a) Cálculos en base a la edad: Este enfoque ha sido utilizado para estimar los requerimientos de calcio a lo largo de la vida (78). Asume que una persona debe acumular unos 1,300 g de calcio en 20 años, y que el recién nacido normal de término tiene 25-30 g de calcio total. En base a este esquema, es posible evaluar el "atraso" con que un niño marcha hacia su acumulación vital de calcio.

b) Cálculos en base al peso corporal: Si se asume que en la vida postnatal existe una relación lineal entre el peso corporal y el calcio total, pueden utilizarse los datos de análisis de cadáveres (196, 295) o de densitometría (105) para estimar el contenido corporal de calcio. Otro enfoque basado en el peso corporal asume en cambio que la relación entre el contenido de calcio y el peso corporal es exponencial, y se ha desarrollado la correspondiente ecuación para efectuar la estimación del calcio total a partir de este enfoque (85). Ambas correlaciones de calcio total-peso corporal arrojan resultados comparables, y ambas, obviamente, asumen una composición corporal normal.

Para realizar las estimaciones de calcio total en los niños del presente estudio hemos utilizado la fórmula de Forbes, que se basa en una relación exponencial con el peso corporal (85), y utilizando el peso libre de edema al ingreso y el promedio de peso de los últimos 5 días del estudio. Hemos comparado este resultado al que denominamos "real", con el esperado según la edad cronológica de cada niño. Esta comparación muestra en promedio una deficiencia de 35% en el calcio total al comenzar el estudio (Fig. 16). Adicionalmente, hemos estimado la acumulación de calcio esperada en función de la edad corregida por la talla. En la Fig. 16 se observa que la corrección del calcio total esperado en función de la edad-talla reduce notablemente el déficit de calcio de los niños admitidos al estudio. La diferencia en la estimación entre edad cronológica y edad talla se debe en parte a que la primera no toma en consideración los factores genéticos y ambientales que determinan que poblaciones crónicamente desnutridas terminen su desarrollo óseo con una

talla inferior a la considerada normal. Estas personas pueden alcanzar la edad adulta con una adecuada mineralización ósea, pero sin jamás alcanzar el valor de 1,300 g de calcio corporal total previstos en la estimación "cronológica" (78). En efecto, la deficiencia crónica de proteínas y energía afecta la maduración ósea especialmente durante los primeros 6 años de vida, cuando el retraso óseo es, en Guatemala, de más del 35%. Pero al alcanzar la adolescencia este retraso es mucho menor, de sólo un 5% en promedio. Esto determina que el cartílago de crecimiento de los huesos largos se cierre antes de permitir un tiempo adicional de crecimiento capaz de compensar el atraso en la osificación producido durante la niñez. El resultado final es el de una población de menor talla, y consecuentemente, de menor contenido de calcio corporal total (101). A pesar de ello, como ya hemos mencionado, la comparación de mujeres embarazadas y lactantes de la región centroamericana con mujeres de igual edad de países desarrollados, demostró que la densidad ósea en ambos casos es similar (100).

De acuerdo a los balances, nuestros niños retuvieron en promedio 53 mg de calcio/kg/día a lo largo del estudio. Esta cifra es mucho mayor que la informada en niños sanos de igual edad (10, 169, 143), y expresada como porcentaje de la ingesta es similar a la informada en niños recién nacidos (84). En realidad, la retención de calcio de nuestros pacientes se acerca a la de la máxima retención en humanos en crecimiento, la de un feto de 35 semanas (85). Cabe preguntarse si esta retención, aún siendo evidentemente elevada, fue suficiente. Aunque el diseño de nuestro estudio no fue creado para responder a este interrogante, existen elementos indirectos en base a los que se puede evaluar la adecuación de la retención de calcio.

Aunque de hecho el esqueleto actúa como un depósito de calcio, no cumple la función en el sentido específico del término, como la cumple por ejemplo el hígado y la médula ósea en relación al hierro. Si el mecanismo de regulación de la mineralización funciona adecuadamente, el hueso es capaz de acumular calcio hasta completar una óptima mineralización. Una vez alcanzada ésta, la ingestión de mayores cantidades de calcio no producirá un aumento neto de la acumulación de calcio en el organismo, sino que será eliminado por la orina. De allí que las altas ingestas de calcio durante un tiempo prolongado se ha asociado con la formación de cálculos a nivel del riñón (40, 197). Por consiguiente, en nuestro estudio hubiéramos esperado que si la

reposición de calcio hubiera sido completa al final del estudio, la curva de retención hubiera tendido a mostrar una estabilización en forma de una meseta, mientras que la excreción urinaria hubiera evidenciado un sensible aumento. Ninguno de estos fenómenos ocurrió en nuestros niños. Por el contrario, aún en el balance de los 43 días del estudio, la relación entre ingesta y retención siguió mostrando una línea de regresión positiva. Hemos evaluado esta relación ingesta-retención por regresiones no lineales, para detectar una posible meseta con los valores más altos de ingesta. Sin embargo, ninguna de las ecuaciones probadas (cuadrática, cúbica, exponencial y logarítmica) representó los puntos con mejor exactitud que la ecuación lineal.

Otros autores han estudiado la respuesta a distintas ingestas de calcio en niños desnutridos en términos de retención. En 27 niños con DPE de tipo no especificado, Zeni et al (300) aportaron cifras de calcio de 86 a 413 mg/kg/día, y mostraron una correlación significativa entre ingesta y retención aún a los niveles más elevados de ingesta. Estos datos, junto con los del presente estudio, parecen indicar que el niño desnutrido en recuperación es capaz de retener cantidades elevadas de calcio. Otros estudios indican asimismo que esta capacidad estaría relacionada con la repleción proteínico-energética (103). Es probable que esta capacidad de retención de cifras supranormales de calcio continúe más allá de la recuperación de los parámetros antropométricos usados en el diagnóstico de DPE.

c) Excreción de calcio

Tal como ocurre en condiciones normales, en nuestros niños la mayor proporción del calcio ingerido fue eliminado por las heces, indicando que la relación entre ingesta y retención de calcio es determinada por el papel regulador del intestino (126). Hubo una correlación significativa entre el calcio fecal y retención de calcio (Fig. 13). Por otra parte, no se observó que el mayor volumen de las heces observado en algunos niños durante el primer balance aumentara la pérdida fecal de calcio (Fig. 5).

Los datos de excreción urinaria de calcio mostraron una amplia dispersión, tal como ha sido informado por otros autores (157, 189). Este es un fenómeno propio de la excreción urinaria de calcio en poblaciones. Bulusu

et al (40), estudiando personas de ambos sexos y de distintas edades, hallaron coeficientes de variación de 40-50% en la excreción urinaria de calcio. A pesar de ello, es posible identificar patrones de excreción urinaria de calcio en distintos grupos de poblaciones, relacionados con el nivel de ingesta de este mineral (197, 219). En poblaciones con baja ingesta de calcio, la excreción urinaria es de 1 a 1.5 mg/kg día (196). En nuestro estudio, el calcio urinario no mostró relación alguna con el nivel de ingesta. Tampoco hubo relación entre el calcio urinario y la retención, aunque esto es previsible debido a que la excreción renal de calcio es sólo una pequeña fracción del calcio ingerido. De allí que grandes cambios en la excreción urinaria de calcio apenas afectan la retención.

Mills et al (186) sugirieron que la mayor retención de calcio producida por la ingestión de lactosa en los niños de su estudio se debería a que este carbohidrato produce una marcada disminución de la excreción urinaria de calcio. Por el contrario, Graham et al (111) informaron el efecto opuesto: la dieta con lactosa produjo un marcado aumento del calcio urinario. Estudios en animales han mostrado un efecto similar al descrito por Graham et al (241). En nuestro estudio no hemos comprobado ninguna diferencia en la excreción de calcio entre los grupos I y H. Nuestros valores de calcio urinario son similares a los informados por Graham et al (111), los que también evidenciaron una amplia variabilidad. Este hecho, más el tamaño de la muestra (6 niños) determinó que las diferencias en el calcio urinario con dietas con y sin lactosa no fueran estadísticamente significativas.

Hemos tratado de identificar otros factores asociados a la variabilidad en la excreción urinaria de calcio en nuestros niños. Esta no se relacionó significativamente con la edad, el estado nutricional, el nivel de ingesta, ni la velocidad de recuperación del peso o de la talla. Al graficar los valores de calcio de los grupos I y H en escala "probit" (Fig. 18) se evidencia que los valores siguieron una distribución normal. Al analizar en cada niño el patrón de su excreción urinaria a lo largo de todo el estudio, pudimos identificar dos grupos con un comportamiento diferente en su excreción renal de calcio. Usando 4 mg/kg/día de calcio urinario como punto de quiebre (aproximadamente la mitad de los extremos de valores encontrados), 9 niños presentaron una alta excreción urinaria de calcio a lo largo de todo el estudio (5.6 ± 1.3 mg/kg/día) y 11 tuvieron excreciones bajas en to-

dos los balances (2.0 ± 0.3 mg/kg/día). Los grupos "alto" y "bajo" mantuvieron una diferencia significativa a lo largo de todo el estudio (Fig. 17). Las diferencias no pudieron ser explicadas por la ecuación desarrollada por Nordin et al (230) para predecir cambios en calcio urinario secundarios a cambios en la ingesta de calcio.

Hemos considerado otro factor asociado a un aumento en la eliminación urinaria de calcio: el nivel de ingesta de proteína (6, 149, 183). Un aumento en la ingesta de proteína produce un aumento en la excreción urinaria de calcio en personas normales, y este efecto es de duración sostenida (7). Este efecto de la proteína dietética estaría mediado por la secreción de insulina, la que tiene una acción inhibidora sobre la reabsorción tubular de calcio (8). En el caso del niño desnutrido, un estudio (300) demostró un aumento significativo en el calcio urinario al aumentar la ingesta de proteínas de 11 a 17% de las calorías totales. Sin embargo, la ingesta de calcio también fue aumentada al doble al aumentar la ingesta proteínica, y esto podría explicar el mayor nivel de calcio urinario. En nuestro grupo de niños con "alta" excreción urinaria de calcio no hemos hallado diferencias en ganancia de peso, ICT, retención de N, u otros factores potencialmente asociados a una distinta respuesta de la insulina al aporte nutricional. Por otra parte, la secreción de insulina se halla generalmente disminuída en la fase inicial de la DPE edematosa (215), y a menudo los niveles séricos de esta hormona sólo se recuperan a lo largo de varios meses. Debe también considerarse el posible rol de otras hormonas que afectan la excreción urinaria de calcio (20, 128, 151) y que se encuentran alteradas en la DPE. Es posible que se requiera un estudio controlado de larga duración para determinar si las diferencias en el calcio urinario aquí descritas se relacionan con una respuesta metabólica diferente al tratamiento nutricional, o se trata de variaciones normales dentro de una población.

X. CONCLUSIONES

1. El uso de leche de vaca con su contenido normal de lactosa en el tratamiento de niños severamente desnutridos permitió una adecuada recuperación antropométrica y bioquímica, similar a la obtenida con el uso de leche con bajo contenido de lactosa.
2. La absorción y retención de N de la leche intacta fue similar a la de leche hidrolizada desde el comienzo del tratamiento nutricional. Asimismo, los valores de digestibilidad real obtenidos con ambos tipos de leche resultaron comparables a los informados en numerosos estudios en niños sanos utilizando igual fuente de proteína.
3. La presencia de lactosa en la dieta no afectó la absorción aparente de energía en los niños estudiados.
4. La función gastrointestinal tampoco fue afectada por la administración gradual de leche intacta, excepto por un mayor volumen de las heces durante los primeros días de iniciado el tratamiento. Esto no afectó el equilibrio hidroelectrolítico ni el curso normal de recuperación en ninguno de los niños.
5. A los niveles de ingesta de calcio correspondientes a un aporte de 4 g/kg/día de proteína de leche, la absorción de este mineral fue elevada y se mantuvo constante desde el inicio de la recuperación nutricional.
6. Los niños estudiados mostraron una elevada capacidad de acumular calcio desde el comienzo del tratamiento. Esta retención continuaba siendo elevada al finalizar los 45 días del estudio.
7. Investigaciones futuras deberán obtener evidencia sobre el grado de deficiencia de calcio que acompaña a la DPE en nuestra región, donde el consumo de calcio es elevado, así como sobre el efecto de la DPE sobre el mecanismo activo de absorción de calcio y sobre el nivel de ingesta necesario para lograr una óptima retención de calcio durante la recuperación nutricional.

XI . BIBLIOGRAFIA

1. Adams PH, LF Hill, D Wain, C Taylor (1974): The effect of undernutrition and its relief on intestinal calcium transport in the rat. Calif Tissue Res 16:293-303
2. Ali R, JL Evans (1967): Effect of dietary calcium, buffering capacity, lactose and EDTA on pH and calcium retention from gastrointestinal segments in the growing rat. J Nutr 93:273-279
3. Ali R, JL Evans (1967): Effect of dietary composition on serum calcium and serum alkaline phosphatase activity in the growing rat. J Dairy Sci 50:1837-1839
4. Ali R, Evans JL (1971): Body composition in the growing rat as affected by dietary lactose, buffering capacity and EDTA. J Anim Sci 33:765-770
5. Allen LH (1982): Calcium bioavailability and absorption: A review. Amer J Clin Nutr 35:783-808
6. Allen LH, RS Bartlett, GD Block (1979): Reduction of renal calcium reabsorption in man by consumption of dietary protein. J Nutr 109:1345-1350
7. Allen LH, EA Oddoye, S Margen (1979): Protein-induced hypercalciuria: a longer term study. Amer J Clin Nutr 32:741-749
8. Allen LH, GD Block, RJ Wood, GF Bryce (1981): The role of insulin and parathyroid hormone in the protein-induced calciuria of man. Nutr Res 1:3-11
9. Alvarado J, FE Viteri (1970): Erythropoietic changes during recovery of protein-calorie malnutrition and its relation to lean body mass. XIII International Congress of Hematology, Munich, 1970. Abstracts, p. 300
10. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition (1978): Calcium requirements in infancy and childhood. Pediatrics 62:826-831
11. Amine EK, DM Hegsted (1971): Effect of diet on iron absorption in iron-deficient rats. J Nutr 101:927-936
12. Antonowicz I, SK Chang, RJ Grand (1974): Development and distribution of lysosomal enzymes and disaccharidases in human fetal intestine. Gastroenterology 67:51-58
13. Armbrecht HJ, RH Wasserman, MEH Bruns (1979): Effect of 1,25-(OH)₂-D₃ on intestinal calcium absorption in strontium-fed rats. Arch Biochem Biophys 192:466-473

14. Armbrecht HJ, RH Wasserman (1976): The enhancement of calcium uptake by lactose in the rat small intestine (Abstr). Fed Proc 35:761
15. Barbezat GO (1967): The exocrine pancreas and protein-calorie malnutrition. S Afr Med J 41:84
16. Barltrop D, RH Mole, A Sutton (1977): Absorption and endogenous fecal excretion of calcium by low-birth-weight infants on feeds with varying contents of calcium and phosphate. Arch Dis Child 52:41-49
17. Barnes GL, RR Townley (1973): Duodenal mucosal damage in 31 infants with gastroenteritis. Arch Dis Child 48:343-349
18. Bartolethus F (1633): Methodus in dyspnoeam sev de respirationibus Libri IV, quibus quintus pro colophone accesit de curationibus ex dogmaticorum et hermeticorum poenu depronitis. Bologna, Boloniae, pp. 400
19. Batt ER, D Schachter (1969): Developmental patterns of some intestinal transport mechanisms in newborn rats and mice. Amer J Physiol 216: 1064-1068
20. Bauer W, JC Aub (1941): Studies of calcium and phosphorus metabolism: influence of pituitary gland. J Clin Invest 20:295-301
21. Bayless TM, AD Newcomer (1980): Lactase deficiency secondary to infectious gastroenteritis. JAMA 243:691
22. Bayless TM (1981): Lactose malabsorption, milk intolerance, and symptom awareness in adults. En: Lactose digestion: Clinical and Nutritional Implications, DM Paige y TM Bayless, editores. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp. 117-123
23. Behar J, MD Kerstein (1976): Intestinal calcium absorption: differences in transport between duodenum and ileum. Amer J Physiol 230:1255-1260
24. Béhar M, Ch Rohman, D Wilson, F Viteri, SM Garn (1964): Osseous development in children with kwashiorkor. Fed Proc 23:338
25. Bergueim O (1926): Intestinal chemistry. V. Carbohydrate and calcium and phosphorus absorption. J Biol Chem 70:35-45
26. Bond JH, MD Levitt (1976): Fate of soluble carbohydrate in the colon of rat and man. J Clin Invest 57:1158-1164
27. Bonnamour AB, Escallon (1913): Decalcification et lesions osseuses chez le lapin sous l'influence du lactose en injections intraveineuses. C R Soc Biol (Paris) 74:1106
28. Bowie MD (1975): Effect of lactose-induced diarrhea on absorption of nitrogen and fat. Arch Dis Child 50:363-366

29. Bowie MD, GL Brinkman, JDL Hansen (1965): Acquired disaccharide intolerance in malnutrition. *J Pediatr* 66:1083-1091
30. Bowie MD, GO Barbezat, JDL Hansen (1967): Carbohydrate absorption in malnourished children. *Amer J Clin Nutr* 20:89-97
31. Bouvet D (1970): Influence de la nature du composé glucidique ingéré simultanément avec le ^{59}Fe sur la rétention et l'utilisation de cet élément. *C R Soc Biol (Paris)* 164:2452-2455
32. Bradfield RB, DB Jelliffe, A Ifekwunigwe (1975): Milk intolerance in malnutrition (letter). *Lancet* 2:325
33. Braham E, R Bressani (1966): Utilización del calcio del maíz tratado con cal. *Nutr Bromatol Toxicol* 5:14
34. Brand JC, JJ Miller, EA Vorbach, RA Edwards (1977): A trial of lactose hydrolyzed milk in Australian Aboriginal children. *Med J Aust* 2 (Suppl 4):10-13
35. Brasseur D, I Mandelbaum, HL Vis (1980): Effects of an episode of severe malnutrition and age on lactose absorption by recovered infants and children. *Amer J Clin Nutr* 33:177-178
36. Brine CL, FA Johnston (1955): Endogenous calcium in the feces of adult man and the amount of calcium absorbed from food. *Amer J Clin Nutr* 3:418-420
37. Brown KH, M Khatun, MG Ahmed (1981): Relationship of the xylose absorption status of children in Bangladesh to their absorption of macronutrients from local diets. *Amer J Clin Nutr* 34:1540-1547
38. Brown KH, M Khatun, L Parry, MG Ahmed (1980): Nutritional consequences of low-dose milk supplements consumed by lactose-malabsorbing children. *Amer J Clin Nutr* 33:1054-1063
39. Brünser O, A Reid, F Monckeberg (1968): Jejunal mucosa in infant malnutrition. *Amer J Clin Nutr* 21:976-983
40. Bulusu L, A Hodgkinson, BEC Nordin, M Peacock (1970): Urinary excretion of calcium and creatinine in relation to age and body weight in normal subjects and patients with renal calculus. *Clin Sci* 38:601-612
41. Bushnell PJ, HF DeLuca (1981): Lactose facilitates the intestinal absorption of lead in weanling rats. *Science* 211:61-63
42. Calloway DH, WI Chenoweth (1973): Utilization of nutrients in milk and wheat-based diets by men with adequate and reduced ability to absorb lactose. I. Energy and Nitrogen. *Amer J Clin Nutr* 26:939-951
43. Chang Y, DM Hegsted (1964): Lactose and calcium transport in gut sacs. *J Nutr* 82:297-300

44. Cicco R, DR Brown, IR Holzman (1980): Lactose (L) and glucose polymer (GP) tolerance in low birth weight infants. *J Pediatr* 96:1109-1110
45. Clark LC, HL Thompson (1949): Determination of creatine and creatinine in urine. *Clin Chem* 21:1218-1221
46. Condon JR, JR Nassim, FJC Millard, A Hilbe, EM Stainthorpe (1970): Calcium and phosphorus metabolism in relation to lactose tolerance. *Lancet* 1:1027-1029
47. Cook GC, FD Lee (1966): The jejunum after kwashiorkor. *Lancet* 2:1263-1267
48. Cramer CF (1959): Movement of radiostrontium through intestinal tract of fed or fasted rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 102:511-512
49. Cramer FC, DH Copp (1959): Progress and rate of absorption of radiostrontium through intestinal tracts of rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 102:514-517
50. Cramer FC (1965): Sites of calcium absorption and the calcium concentration of gut content in the dog. *Can J Physiol Pharmacol* 43:75-78
51. Cramer CF (1968): Effect of Ca/P ratio and pH on calcium and phosphorus absorption from dog loops in vivo. *Can J Physiol Pharmacol* 46:171-173.
52. Cuatrecasas P, DH Lockwood, JR Caldwell (1965): Lactase deficiency in the adult. *Lancet* 1:14-18
53. Charley P, P Saltman (1963): Chelation of calcium by lactose: its role in transport mechanisms. *Science* 139:1205-1208
54. Chesney RW, AJ Hamstra, HF DeLuca (1965): Rickets of prematurity. Supranormal levels of serum 1,25-dihydroxyvitamin D. *Amer J Dis Child* 135:34-37
55. Chiles C, JB Watkins, R Barr (1979): Lactose utilization in the newborn: role of colonic flora. *Pediatr Res* 13:365
56. Dahlqvist A, T Lindberg (1966): Development of the intestinal disaccharidases and alkaline phosphatase activities in the human fetus. *Clin Sci* 30:505-515
57. Davidson AGF, M Mullinger (1970): Reducing substances in neonatal stools detected by Clinitest. *Pediatrics* 46:632-635
58. Day GM, GW Chance, IC Radde, BJ Reilly, E Park, J Sheepers (1975): Growth and mineral metabolism in very low birth weight infants. II. Effects of calcium supplementation on growth and divalent cations. *Pediatr Res* 9:568-575
59. Debognie JC, AD Newcomer, DB McGill, SF Phillips (1979): Absorption of nutrients in lactase deficiency. *Dig Dis Sci* 24:225-231

60. DeLuca HF (1979): The vitamin D system in the regulation of calcium and phosphorus metabolism . WO Atwater Memorial Lecture. Nutr Rev 37: 161-193
61. DeLuca HF, HK Schnoes (1976): Metabolism and mechanism of action of vitamin D. Annu Rev Biochem 45:631-666
62. DeLuca HF (1980): Some new concepts emanating from a study of the metabolism and function of vitamin D. Nutr Rev 38:169-182
63. Doell RG, N Kretchmer (1962): Studies of small intestine during development. I. Distribution and activity of beta-galactosidase. Biochim Biophys Acta 62:353-362
64. Dowes AC, RF Oosterkamp (1980): Sugar malabsorption in healthy neonates estimated by breath hydrogen. Arch Dis Child 55:512-515
65. Dragstedt LR, SC Peacock (1923): Studies on the pathogenesis of tetany. The control and cure of parathyroid tetany by diet. Amer J Physiol 64:424-431
66. Dupuis Y, PL Fournier (1959): Effects of different carbohydrates on utilization of calcium and calcium contents of the blood of rats previously deprived of calcium. C R Acad Sci (Paris) 248:2246-2248
67. Dupuis Y, P Fournier (1963): Lactose and the absorption of calcium and strontium. En: The Transfer of Calcium and Strontium Across Biological Membranes, RH Wasserman, editor. Academic Press, N.Y., pp. 277
68. Dupuis Y, PL Fournier (1964): Comparative effects of vitamin D and lactose on exchange of calcium throughout the life of the rat. C R Acad Sci (Paris) 258:1906-2909
69. Dupuis Y, A Digaud, N Fontaine (1977): Further observations in favor of the role of alkaline phosphatase in calcium absorption. Calcif Tissue Res 22:556-560
70. Dupuis Y, A Fournier, P Fournier (1976): In-situ intestinal loop study of the carbohydrate and phosphate modulation of calcium absorption. C R Soc Biol (Paris) 170:304-309
71. Dupuis Y, A Fournier, P Fournier (1978): Inhibition of calcium absorption and conditions of its prolongation in the presence of carbohydrates. Ann Nutr Aliment 32:741-751
72. Dupuis Y, A Digaud, P Fournier (1978): Relations between intestinal alkaline phosphatase and carbohydrates with regard to calcium absorption. Arch Intl Physiol Biochim 86:543-556
73. Dupuis Y, PL Fournier (1958): The effect of Aureomycin administration on the manifestation of the biological effects of lactose. C R Acad Sci (Paris) 246:2931-2934.

74. Dutra de Oliveira JE, E Rolando (1964): Fat absorption studies in mal-nourished children. *Amer J Clin Nutr* 15:287-292
75. Eastin WC, HD Wilson, HP Schedl (1980): Intestinal resection and calcium absorption in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 163:553
76. Editorial (1979): Lactase deficiency and osteoporosis. *Lancet* 1:86
77. Evans JL, R Ali (1967): Calcium utilization and feed efficiency in the growing rat as affected by dietary calcium, buffering capacity, lactose and EDTA. *J Nutr* 92:417-424
78. FAO/OMS (1962): Necesidades de calcio. Informe Técnico N°230, Ginebra.
79. Feher JJ, RH Wasserman (1979): Calcium absorption and intestinal calcium-binding protein:quantitative relationship. *Amer J Physiol* 236:E556-E561
80. Felig P, EB Marliss, GF Cahill Jr. (1971): Metabolic response to human growth hormone during prolonged starvation. *J Clin Invest* 50:411-421
81. Ferguson A, P Guillian, DR Snodgrass (1981): Lactose tolerance in lambs with rotavirus diarrhea. *Gut* 22:114-119
82. Finlayson B (1970): Lactose and the intestinal absorption of calcium. *Invest Urol* 7:433-441
83. Flatz G, HW Rotthauwe (1973): Lactose nutrition and natural selection. *Lancet* 2:76-77
84. Fomon SJ, GM Owen, RL Jensen, LN Thomas (1963): Calcium and phosphorus balance studies with normal full-term infants fed pooled human milk or various formulas. *Amer J Clin Nutr* 12:346-357
85. Forbes GB (1976): Calcium accumulation by the human fetus. *Pediatrics* 57:976-977
86. Fournier P (1955): De l'action métabolique des glucides de structure. *C R Acad Sci (Paris)* 240:115-117
87. Fournier PL, Y Dupuis, J Bescol-Liversac (1959): Osteogenic effects of lactose. *C R Acad Sci (Paris)* 249:2836-2838
88. Fournier PL, Y Dupuis (1960): Antirachitic property of different structural compounds. *C R Acad Sci (Paris)* 250:3050-3052
89. Fournier PL, Y Dupuis (1962): Exogenous factors necessary for utilization of dietary calcium. *C R Acad Sci (Paris)* 254:3573-3575
90. Fournier PL, Y Dupuis (1963): Lactose, an essential factor, acts as an inhibitor of energy metabolism. *C R Acad Sci (Paris)* 256:2238-2241

91. Fournier PL, N Fontaine (1969): Generalization derived from varied circumstances of age, sex and nutrition on the efficiency of lactose for the utilization of alkaline earth elements in rats as measured by ^{85}Sr . C R Acad Sci (Paris) 268:562-565
92. Fournier P, A Digaud (1969): Effets chez le rat de l'ingestion simultanée de lactose et de ^{65}Zn sur l'absorption et la rétention de cet élément. C R Acad Sci (Paris) 269:2001-2003
93. Fournier PL, Y Dupuis, F Nicole (1970): Metabolism of alkaline earth elements on rats with hyperretention induced by prolonged ingestion of lactose. C R Acad Sci (Paris) 270:140-143
94. Fournier P, A Fournier (1972): Effets de l'administration de divers glucides sur l'utilisation du manganèse. C R Soc Biol (Paris) 166:802-807
95. Fournier A, A Digaud, P Fournier (1974): Augmentation chez le rat de l'absorption et de la rétention de Cobalt-58 sous l'effet d'une ingestion simultanée de lactose. C R Soc Biol (Paris) 168:244-247
96. Fournier P, Y Dupuis, A Fournier (1975): L'absorption, par le rat, du calcium de divers laits examinée en fonction de leur teneur en phosphore total et en lactose. Ann Nutr Aliment 29:421-438
97. Fournier P, Y Dupuis (1975): La modulation de l'absorption intestinale du calcium. J Physiol (Paris) 70:479-491
98. French RB, GR Cougill (1937): Immaturity of the organism as a factor determining the favorable influence of lactose on the utilization of calcium and phosphorus. J Nutr 14:383-399
99. Freund T, F Bronner (1975): Regulation of intestinal calcium-binding protein by calcium intake in the rat. Amer J Physiol 228:861-869
100. Frisancho AR, SM Garn, W Ascoli (1971): Unaltered cortical area of pregnant women. Studies of the second metacarpal bone in North and Central American populations. Invest Radiol 6:119-121
101. Frisancho AR, SM Garn, W Ascoli (1970): Unequal influence of low dietary intake on skeletal maturation during childhood and adolescence. Amer J Clin Nutr 23:1220-1227
102. Garn SM, MA Guzmán, B Wagner (1969): Subperiosteal gain and endosteal loss in protein-calorie malnutrition. Amer J Phys Anthropol 30:153-156
103. Garn SM, M Béhar, Ch Rohman, F Viteri, D Wilson (1964): Catch-up bone development during treatment of kwashiorkor. Fed Proc 23:338
104. Garn SM (1966): Malnutrition and skeletal development in the pre-school child. En: Pre-school Child Malnutrition: Primary Deterrent to Human Progress. National Academy of Sciences, Washington DC, EEUU, pp 43-62

105. Garrow JS, K Fletcher (1964): The total weight of mineral in the human infant. *Brit J Nutr* 18:409-412
106. Ghishan FK, JT Jenkins, MK Younoszai (1980): Maturation of calcium transport in the rat small and large intestine. *J Nutr* 110:1622-1628
107. Gleason WA, GL Lankford (1981): Intestinal calcium-binding protein in the developing rat duodenum. (Abstr.) *Pediatr Res* 15:533
108. Gomez F, R Ramos Galván, J Craviotto, S Frenk, J Vazquez Santolla, C de la Peña (1956): Fat absorption in chronic severe malnutrition in children. *Lancet* 2:121-122
109. Gordon SJ, EN Haro, IC Paes, WW Faloon (1968): Studies of malabsorption and calcium encretion induced by Neomycin sulphate. *JAMA* 204:127-134
110. Graham GG, A Cordano, RM Blizzard, DB Cheek (1969): Infantile malnutrition: changes in body composition during rehabilitation. *Pediatr Res* 3:579-589
111. Graham GG, DM Paige (1972): Nutritional implications of low intestinal lactase activity in children. En: *Intestinal Enzyme Deficiencies and their Nutritional Implications, Proceedings of a Symposium by The Swedish Nutrition Foundation*. B Borgstrom y A Dahlqvist, editores. Suecia, pp. 45-51
112. Graham GG (1975): Protein advisory group's recommendations deplored (letter). *Pediatrics* 55:295
113. Gran FC (1960): Studies on calcium and strontium metabolism in rats. *Acta Physiol Scand* 48 (Suppl-Thesis 167).
114. Greene HL, DR McCabe, GB Morenstein (1975): Protracted diarrhea and malnutrition in infancy: changes in intestinal morphology and disaccharidase activity during treatment in total parenteral nutrition and oral elemental diets. *J Pediatr* 87:695-704
115. Greenwald I, J Gross (1929): The prevention of tetany of parathyroidectomized dogs. II. Lactose containing diets. *J Biol Chem* 82:531-544
116. Greenwald E, J Samachson, H Spencer (1963): Effect of lactose on calcium metabolism in man. *J Nutr* 79:531-538
117. Gross EG (1927): The effect of lactose on calcium and phosphorus balance in dogs. *Amer J Physiol* 80:661
118. Guiraldes E, P Sanhuesa, R Palma, H Orrego (1979): Relationship between changes in lactase activity and monosaccharide uptake in the small intestine of the rat during development. *Acta Physiol Latinoam* 29: 229-237
119. Guzmán MA, Ch Rohman, M Flores, SM Garn, NS Scrimshaw (1964): Osseous growth of Guatemalan children fed a protein-calorie supplement. *Fed Proc* 23:338

120. Hainline A (1958): Hemoglobin. En: Standard Methods of Clinical Chemistry, Vol II. Academic Press, N.Y, pp. 49-60
121. Hansen JDL, HE Schendel, JA Wilkins, JF Brock (1960): Nitrogen metabolism in children with kwashiorkor receiving milk and vegetable diets. Pediatrics 25:258-282
122. Harrison HE, HC Harrison (1960): Transfer of calcium across intestinal wall in vitro. Amer J Physiol 199:265-271
123. Harrison HE, AJW Hitchman, JM Finlay, KG McNeill (1969): Calcium kinetics studies in patients with malabsorption syndrome. Gastroenterology 56:751-757
124. Harrison HE, HC Harrison (1969): Calcium transport by rat colon in vitro Amer J Physiol 217:121-125
125. Haussler MR, LA Nagode, H Rasmussen (1970): Induction of intestinal brush border alkaline phosphatase by vitamin D and identity with ATPase. Nature 228:1199-1201
126. Heaney RP, PD Saville, RR Recker (1975): Calcium absorption as a function of calcium intake. J Lab Clin Med 85:881-890
127. Heaney RP, TG Skillman (1964): Secretion and excretion of calcium by the human gastrointestinal tract. J Lab Clin Med 64:29-41
128. Henneman PH, AP Forbes, M Moladawer, EF Dempsey, EL Carroll (1960): Effects of human growth hormone in man. J Clin Invest 39:1223-1238
129. Herrington BL (1934): Some physical-chemical properties of lactose. VI. Solubility of lactose in salt solutions; isolation of a compound of lactose and calcium chloride. J Dairy Sci 17:805-814
130. Hertzog KP, F Falkner, SM Garn (1969): The genetic-determination of ossification sequence polymorphism. Amer J Phys Anthropol 30:141-144
131. Hillman LS (1979): Problems of bone mineralization in low-birth-weight infants fed soy formulas. Ross Clin Res Conf, Sarasota, Fla, pp. 93-99
132. Hintz RL, R Suskind, K Amatayakul, O Thanangkul, R Olson (1978): Plasma somatomedin and growth hormone values in children with protein-calorie malnutrition. J Pediatr 92:153-156
133. Holemans K, A Lambrechts (1955): Nitrogen metabolism and fat absorption in malnutrition and in kwashiorkor. J Nutr 56:477-494
134. Horwitz W (1975): Official Methods of Analysis, 12° edición. Association of Official Analytical Chemists, Washington DC, EEUU.
135. Howland J (1921): Prolonged intolerance to carbohydrates. Trans Amer Pediatr Soc 33:11-19

136. Huges MR, PF Brumbaugh, MR Haussler, JE Wergedal, DJ Baylink (1975): Regulation of serum 1,25-(OH)₂-D₃ by calcium and phosphorus in the rat. *Science* 190:578-582
137. Hunt LI, KL Thompson, DL Antonson, JA Vanderhoof (1981): Stimulation of calcium absorption by lactose in rats (Abstr.) *Clin Res* 29:271
138. Hylander E, K Ladefoged, S Jarnum (1980): The importance of the colon in calcium absorption following small intestinal resection. *Scand J Gastroent* 15:55-60
139. Ifekwunigwe AE (1975): Emergency treatment of large numbers of children with severe protein-calorie malnutrition. *Amer J Clin Nutr* 28:79-83
140. INCAP (1978): *Tabla de Composición de Alimentos Para Uso en América Latina*. Editorial Interamericana, Mexico.
141. Inouye T (1924): Experimental tetany and diet. *Amer J Physiol* 70:524-537
142. Ireland P, JS Fordtran (1973): Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion. *J Clin Invest* 52:2672-2681
143. Irwin MI, EW Kienholz (1973): A conspectus of research on calcium requirements of man. *J Nutr* 103:1019-1095
144. Jacobi A (1901): Milk-sugar in infant feeding. *Trans Amer Pediatr Soc* 13:150-160
145. James WPT (1968): Intestinal absorption in protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1:333-335
146. James WPT (1971): Effects of protein-calorie malnutrition on intestinal absorption. *Ann NY Acad Sci* 176:244-261
147. James WPT (1971): Jejunal disaccharidase activities in children with marasmus and with kwashiorkor. *Arch Dis Child* 46:218-220
148. Jelliffe DB (1966): *The Assessment of the Nutritional Status of the Community*. World Health Organization, Geneva, pp. 76-77
149. Johnson NE, EN Alcantara, H Linkswiler (1979): Effect of level of protein intake on urinary and fecal calcium and calcium retention of young adult males. *J Nutr* 109:1425-1430
150. Johnson RC, RE Cole, FM Ahern (1981): Genetic interpretation of racial/ethnic differences in lactose absorption and tolerance: a review. *Human Biol* 53:1-13

151. Karam J, MT Harrison, M Hartog, R Fraser (1961): Renal citrate and urinary calcium excretion - the effect of growth hormone contrasted with those of sodium and fluoroacetate. *Clin Sci* 21:265-272
152. Kerpel-Fronius E, L Jani, M Fekete (1966): Disaccharide malabsorption in different types of malnutrition. *Ann Pediatr* 206:245-257
153. Kerry K, Ch Anderson (1964): A ward test for sugar in feces. *Lancet* 1: 981-982
154. Keusch GT, FJ Troncale, B Thavaramara, P Prinyanont, PR Anderson, N Bhamarapavathi (1969): Lactase deficiency in Thailand: effect of prolonged lactose feeding. *Amer J Clin Nutr* 22:638-641
155. Kirkbright GF, M Sargent (1974): Practical techniques of atomic absorption and fluorescence spectroscopy. En: *Atomic Absorption and Fluorescence Spectroscopy*, GF Kirkbright, editor. Academic Press, NY, pp. 442-501
156. Kline OL, JA Keenan, CA Elvehjem, EB Hart (1932): Lactose in nutrition. *J Biol Chem* 98:121-131
157. Knapp EL (1947): Factors influencing the urinary excretion of calcium. I. In normal persons. *J Clin Invest* 26:182-202
158. Knudsen KB, EM Bradley, FR Lecocq, HM Bellamy, JD Welsh (1968): Effect of fasting and refeeding on the histology and disaccharidase activity of the human intestine. *Gastroenterology* 55:46-51
159. Kobayashi A, S Kawai, Y Ohbe, Y Nagashima (1975): Effects of dietary lactose and a lactase preparation on the intestinal absorption of calcium and magnesium in normal infants. *Amer J Clin Nutr* 28:681-683
160. Kocián J, I Skála, K Bakos (1973): Calcium absorption from milk and lactose-free milk in healthy subjects and patients with lactose intolerance. *Digestion* 9:317-324
161. Kosikowski FV, LE Wierzbicki (1972): Lactose hydrolysis of raw and pasteurized milk by *Saccharomyces lactis* lactase. *J Dairy Sci* 56:146-148
162. Krawitt EL, PA Stubbert, PH Ennis (1973): Calcium absorption and brush border phosphatases following dietary calcium restriction. *Amer J Physiol* 224:548-551
163. Kretchmer N (1971): Lactose and lactase -a historical perspective. *Gastroenterology* 61:805-813
164. Kretchmer N (1972): Lactose and lactase. *Sci Amer* 227 (Oct):73-78
165. Kulkarni PB (1979): Prospective study of rickets in very-low-birth-weight infants fed different formulas. *Ross Clin Res Conf*, Sarasota, Fla. pp. 85-92

166. Larson BL, VR Smith (1974): Lactation. A Comprehensive Treatise. Academic Press, NY, pp. 78
167. Launiala K (1968): The mechanism of diarrhea in congenital disaccharide malabsorption. *Acta Paediatr Scand* 57:425-432
168. Leichter J, AF Tolensky (1975): Effect of dietary lactose on the absorption of protein, fat and calcium in the post-weanling rat. *Amer J Clin Nutr* 28:238-241
169. Leicht I, C Aitken (1959): The estimation of calcium requirement: a re-examination. *Nutr Abstr Rev* 29:393-407
170. Lengemann FW, CL Comar, RH Wasserman (1957): Absorption of calcium and strontium from milk and nonmilk diets. *J Nutr* 61:571-583
171. Lengemann FW, JW Dobbins (1958): The role of bile in calcium absorption. *J Nutr* 66:45-54
172. Lengemann FW (1959): The site of action of lactose in the enhancement of calcium utilization. *J Nutr* 69:23-27
173. Lengemann FW, RH Wasserman, CL Comar (1959): Studies on the enhancement of radioCa and radioSr absorption by lactose in the rat. *J Nutr* 68:443-456
174. Lengemann FW (1961): Distribution of absorbed ^{85}Sr and ^{45}Ca as influenced by lactose. *Amer J Physiol* 200:1051-1054
175. Lengemann FW (1963): Over-all aspects of calcium and strontium absorption. En: *The Transfer of Calcium and Strontium Across Biological Membranes*, RH Wasserman, editor. Academic Press, NY, pp. 85
176. Levitt M, RM Donaldson (1970): Use of respiratory hydrogen (H_2) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J Lab Clin Med* 75:937-945
177. Lifschitz CH, EO Smith, C Garza, BL Nichols (1982): Colonic metabolism of malabsorbed lactose in breast-fed infants (Abstr.). *Amer J Clin Nutr* 35:849
178. Lifschitz F, RL Hawkins, S Diaz-Besunsen, RA Napnir (1972): Absorption of carbohydrates in malnourished rats. *J Nutr* 102:1303-1310
179. Lutwak L, L Laster, HJ Gitelman, M Fox, GD Whedon (1964): Effects of high dietary calcium and phosphorus on calcium, phosphorus, nitrogen and fat metabolism in children. *Amer J Clin Nutr* 14:76-82
180. MacLean WC, BB Fink (1980): Lactose malabsorption by premature infants: magnitude and clinical significance. *J Pediatr* 97:383-388
181. Marcus CS, FW Lengemann (1962): Use of radioyttrium to study food movement in the small intestine of the rat. *J Nutr* 76:179-182

182. Marcus CS, FW Lengemann (1962): Absorption of ^{45}Ca and ^{85}Sr from solid and liquid foods at various levels of the alimentary tract of the rat. *J Nutr* 77:155-160
183. Margen S, J-Y Chu, NA Kaufmann, DH Calloway (1974): Studies in calcium metabolism. I. The calciuretic effect of dietary protein. *Amer J Clin Nutr* 27:584-589
184. Matkovic V, K Kostial, I Simonovic, R Buzina, A Broadarec, BEC Nordin (1979): Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Amer J Clin Nutr* 32:953-963
185. Mellander O, O Olsson (1956): The influence of peptide bound calcium and phosphorus on bone calcification in rickets. *Bol Med Hosp Infant Mex* 13:243-246
186. Mills R, H Breiter, E Kampster, B McKey, M Pickens, J Outhouse (1940): The influence of lactose in calcium retention in children. *J Nutr* 20:467-476
187. Mitchell JD, JC Brand, J Halbis (1977): Weight-gain inhibition by lactose in Australian Aboriginal children. A controlled trial of normal and lactose-hydrolyzed milk. *Lancet* 1:500-502
188. Moore FD, KH Olesen, JD McMurrey, HV Parker, MR Ball, CM Boyden (1963): The body cell mass and its supporting environment. Body composition in health and disease. WB Saunders, Philadelphia, pp. 30-41
189. Morgan DB, WG Robertson (1974): The urinary excretion of calcium: an analysis of the distribution of values in relation to sex, age and calcium deprivation. *Clin Orthop* 101:254-267
190. Morrissey RL, RH Wasserman (1971): Calcium absorption and calcium-binding protein in chicks on differing calcium and phosphorus intakes. *Amer J Physiol* 220:1509-1515
191. Mykkanen HM, RH Wasserman (1980): Enhanced absorption of calcium by casein phosphopeptides in tachitic and normal chicks. *J Nutr* 110:2141-2148
192. Natelson S (1971): Techniques of Clinical Chemistry, 3^o edición. Charles Thomas, EEUU, pp. 355-357
193. Newcomer AD, DB McGill (1966): Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology* 51:481-488
194. Newcomer AD, DB McGill, PJ Thomas, AF Hofmann (1975): Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med* 293:1232-1236
195. Newcomer AD, SF Hodgson, DB McGill, PJ Thomas (1978): Lactase deficiency: prevalence in osteoporosis. *Ann Int Med* 89:218-220

196. Nicholls L, A Nimalasuriya (1939): Adaptation to a low calcium intake in reference to the calcium requirements of a tropical population. *J Nutr* 18:563-577
197. Nordin BEC, A Hodgkinson, M Peacock (1967): The measurement and the meaning of urinary calcium. *Clin Orthop* 52:293-322
198. Nordin BEC (1976): Absorption of calcium, phosphorus and magnesium. En: *Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism*, BEC Nordin, editor. Churchill Livingstone, Londres, pp. 36
199. Outhouse J, J Smith, I Towmey (1938): The relation effects of certain saccharides and of vitamin D on mineral metabolism of rats. *J Nutr* 15:257-275
200. Outhouse J, J Smith, L Merrit, FR White (1937): Comparative study of the growth-promoting and bone calcifying effects of several carbohydrates. *J Nutr* 14:579-595
201. Paige DM, GG Graham (1972): Nutritional implications of lactose malabsorption (Abstr.). *Pediatr Res* 6:329/69
202. Paige DM, E Leonardo, A Cordano, J Nakashima, B Adrianzen, GG Graham (1972): Lactose intolerance in Peruvian children: effect of age and early nutrition. *Amer J Clin Nutr* 25:297-301
203. Paige DM, TM Bayless, SS Huang, R Wexler (1975): Lactose-hydrolyzed milk. *Amer J Clin Nutr* 28:818-822
204. Paige DM, TM Bayless, ED Mellits, L Davis, WS Dellinger Jr., M Kreitner (1979): Effects of age and lactose tolerance on blood glucose rise with whole cow's and lactose-hydrolyzed milk. *J Agr Food Chem* 27: 677-680
205. Pansu D, MC Chapuy, M Milani, C Bellaton (1976): Transepithelial calcium transport enhanced by xylose and glucose in the rat jejunal ligated loop. *Calcif Tissue Res* 21:45-52
206. Pansu D, C Bellaton, F Bronner (1979): Effect of lactose on duodenal calcium-binding protein and calcium absorption. *J Nutr* 109:508-512
207. Pansu D, C Bellaton, F Bronner (1981): Effect of calcium intake on saturable and nonsaturable components of duodenal calcium transport. *Amer J Physiol* 240:G32-G37
208. Pathak RM, A Magmood, PK Dudeja (1981): Intestinal brush border membrane structure and function: effect of early postnatal undernutrition. *Pediatr Res* 15:112-114
209. Patton JS, MC Carey (1979): Watching fat digestion. *Science* 204:145-148

210. Pergolizzi R, F Lifshitz, S Teichberg, RA Wapnir (1977): Interaction between dietary carbohydrates and intestinal disaccharidases in experimental diarrhea. *Amer J Clin Nutr* 30:482-489
211. Petith M, HP Schedl (1976): Duodenal and ileal adaptation to dietary calcium restriction: in vivo studies in the rat. *Amer J Physiol* 231:865-871
212. Petith M, HP Schedl (1979): Effects of semistarvation on large intestinal calcium transport: in vivo studies in the rat. *Amer J Clin Nutr* 32:1006-1010
213. Petith M, HD Wilson, HP Schedl (1979): Vitamin D dependence of in vivo calcium transport and mucosal calcium binding protein in rat large intestine. *Gastroenterology* 76:99-104
214. Picou D, GAO Alleyne, A Seakins (1965): Hydroxyproline and creatinine in infantile protein malnutrition. *Clin Sci* 29:517-523
215. Pimstone BL, W Wittmann, JDL Hansen, P Murray (1966): Growth hormone and kwashiorkor. Role of protein in growth hormone homeostasis. *Lancet* 2:779-780
216. Pimstone BL, G Barbezat, JDL Hansen, P Murray (1968): Studies on Growth hormone secretion in protein-calorie malnutrition. *Amer J Clin Nutr* 21:482-487
217. Pinnell AE, BE Northam (1978): New automated dye-binding method for serum albumin determination with bromocresol purple. *Clin Chem* 24:80-86
218. Pirk F, I Skala (1972): Functional response of the digestive tract to the ingestion of milk in subjects suffering from lactose intolerance. *Digestion* 5:89-99
219. Politzer WM (1962): Urinary calcium and inorganic phosphorus excretion in South African Bantu and white subjects. *S Afr Med J* 36:25-26
220. Pratt CWM, RA McCance (1960): Severe undernutrition in growing and adult animals. 2. Changes in the long bones of growing cockerels held at fixed weights by undernutrition. *Brit J Nutr* 14:75-84
221. Prinsloo JG, W Wittmann, PJ Pretorius, H Kruger, SA Fellingham (1969): Effect of different sugars on diarrhoea of acute kwashiorkor. *Arch Dic Child* 44:593-599
222. Raghuramulu N, V Reddy (1980): Serum 25-OH-D₃ levels in malnourished children with rickets. *Arch Dic Child* 55:285, 1980
223. Ramsay WNM (1953): The determination of iron in blood plasma or serum. *Biochem J* 53:227-231

224. Reddy BS (1972): Studies on the mechanism of calcium and magnesium absorption in germ-free rats. *Arch Biochem* 149:15-21
225. Reddy BS, RJ Pleasants, BS Wostman (1969): Effects of intestinal microflora on calcium, phosphorus and magnesium metabolism in rats. *J Nutr* 99:353-362
226. Ribovich ML, HF DeLuca (1978): Effect of dietary calcium and phosphorus on intestinal calcium absorption and vitamin D metabolism. *Arch Biochem Biophys* 188:145-156
227. Ringrose RE, JB Thompson, JD Welsh (1972): Lactose malabsorption and steatorrhea. *Dig Dis* 17:533-538
228. Ripley PH, DJ Brown (1979): Effect of an antibacterial growth promoter on the level of alkaline phosphatase (EC 3.1.3.1) in the intestinal mucosa of chicks. *Proc Nutr Soc* 38:A10-A11
229. Roberts E, AA Christman (1942): Influence of lactose and its hydrolysis products on the absorption of calcium. *J Biol Chem* 145:267-271
230. Robertson WG (1976): Urinary excretion. En: Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism, BEC Nordin, editor. Churchill Livingstone, London, pp. 113-161
231. Robinson CS, CW Duncan (1931): The effect of lactose and the acid-base value of the diet on the hydrogen ion concentration of the intestinal contents of the rat and their possible influence on calcium absorption. *J Biol Chem* 92:435-447
232. Robinson CS, CF Huffman, MF Mason (1929): The results of the ingestion of certain calcium salts and of lactose. *J Biol Chem* 84:257-267
233. Robinson W, M Béhar, F Viteri, G Arroyave, NS Scrimshaw (1957): Protein and fat balance studies in children recovering from kwashiorkor. *J Trop Pediatr* 2:217-223
234. Rodríguez-de-Curet M, CM Lugo de Rivera, R Torres-Pinedo (1970): Studies on infant diarrhea. IV. Sugar transit and absorption in small intestine after a feeding. *Gastroenterology* 59:396-403
235. Rohman C, SM Garn, MA Guzmán, M Flores, M Béhar, E Pao (1964): Osseous development of Guatemalan children on low-protein diets. *Fed Proc* 23:338
236. Rothman D, D Habte, M Latham (1980): The effect of lactose on diarrhea in the treatment of kwashiorkor. *J Trop Pediatr* 26:193-197
237. Rosenthal HL, ML Pfluke, L Jud (1958): Serum iron determinations. Corrections for the bathophenanthroline and dipyrindine procedures. *Clin Chem* 4:290-295

238. Rubino A, F Zimbalatti, S Auricchio (1964): Intestinal disaccharidase activity in adult and suckling rats. *Biochim Biophys Acta* 92:305-311
239. Rudolph N (1979): Comparison of serum chemistries and growth of low-birth-weight infants fed Isomil, Similac or Similac with iron. *Ross Clin Res Conf, Sarasota Fla*, pp. 67-76
240. Schaastma G, H De Waard (1978): Nutritional interrelationships among calcium, phosphorus and lactose (letter). *Amer J Clin Nutr* 31:4-6
241. Schaastma G, R Visser (1980): Nutritional interrelationships between calcium, phosphorus and lactose in rats. *J Nutr* 110:1101-1111
242. Schachter D, EB Dowdle, H Schenker (1960): Active transport of calcium by the small intestine of the rat. *Amer J Physiol* 198:263-268
243. Schneider RE, FE Viteri (1972): Morphological aspects of the duodeno-jejunal mucosa in protein-calorie malnourished children and during recovery. *Amer J Clin Nutr* 25:1097-1102
244. Schneider RE, FE Viteri (1974): Studies on the luminal events of lipid absorption in protein-calorie malnourished (PCM) children; its relation with nutritional recovery and diarrhea. II. Alterations in the bile acids of the duodenal content. *Amer J Clin Nutr* 27:788-796
245. Shaw JCL (1976): Evidence of defective skeletal mineralization in low-birth-weight infants. The absorption of calcium and fat. *Pediatrics* 57:16-25
246. Simoons FJ (1980): Age of onset of lactose malabsorption (letter). *Pediatrics* 66:646-648
247. Simoons FJ (1978): The geographic hypothesis and lactose malabsorption. A weighing of the evidence. *Amer J Dig Dis* 23:965-974
248. Solomons NW, FE Viteri, LH Hamilton (1977): Application of a simple gas chromatographic technique for measuring breath hydrogen. *J Lab Clin Med* 90:856-862
249. Solomons NW, FE Viteri, IH Rosenberg (1978): Development of an interval sampling hydrogen (H₂) breath test for carbohydrate malabsorption in children: evidence for a circadian pattern of breath H₂ concentration. *Pediatr Res* 12:816-823
250. Solomons NW, R García, R Schneider, FE Viteri, V Argueta von Kaernel (1979): H₂ breath test during diarrhea. *Acta Paediatr Scand* 171:172
251. Solomons NW, R García-Ibáñez, FE Viteri (1979): Reduced rate of breath hydrogen excretion with lactose tolerance tests in young children using whole milk. *Amer J Clin Nutr* 32:783-786

252. Solomons NW (1981): Diagnosis and screening techniques for lactose mal-digestion: advantages of the hydrogen breath test. En: Lactose Digestion: Clinical and Nutritional Implications, DM Paige y TM Bayless, editores. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, EEUU, pp. 91-109
253. Solomons NW, B Torún (1981): Estudios sobre procedimientos para mejorar la tolerancia de la leche en adultos con deficiencia primaria de lactasa. INCAP, Informe Anual, pp. 133-136
254. Spencer H, L Kramer, D Osis, C Norris (1978): Effect of phosphorus on the absorption of calcium and on the calcium balance in man. J Nutr 108:447-457
255. Standard KL, VG Wills, JC Waterlow (1959): Indirect indicators of muscle mass in malnourished infants. Amer J Clin Nutr 7:271-280
256. Stanfield JP, MSR Hutt, R Tunnicliffe (1965): Intestinal biopsy in kwashiorkor. Lancet 2:519-520
257. Steggerda FR, HH Mitchell (1951): The calcium balance of adult human subjects on high- and low-fat (butter) diets. J Nutr 45:201-211
258. Steichen JJ, M Ho, G Hug, RC Tsang (1980): Elevated serum 1,25-(OH)₂-vitamin D (1,25-(OH)₂-D) in rickets of prematurity. Pediatr Res 14: 581
259. Stoopler M, W Frayer, MH Alderman (1974): Prevalence and persistence of lactose malabsorption among young Jamaican Children. Amer J Clin Nutr 27:728-732
260. Stuart H, S Stevenson (1969): Growth during infancy and childhood. En: Textbook of Pediatrics, W Nelson, editor. Saunders, Phil. pp. 54-55
261. Sunshine P, N Kretchmer (1964): Studies of small intestine during development. III. Infantile diarrhea associated with intolerance to disaccharides. Pediatrics 34:38-50
262. Sunshine P, N Kretchmer (1964): Intestinal disaccharidases: absence in two species of sea lions. Science 144:850-851
263. Tantibhedhyangkul P, SA Hashim (1978): Medium-chain triglyceride feeding in premature infants: effects on calcium and magnesium absorption. Pediatrics 61:537-545
264. Tardivel S, Y Dupuis, P Fournier (1979): Effect of creatine and others phosphorylable amino compounds on the ileal absorption of Ca-45 in the rat. C R Acad Sci (Paris) 289:113-116
265. Timiras PS (1972): Gastrointestinal function. En: Developmental Physiology and Aging, PS Timiras, editor. MacMillan, N.Y., pp. 200

266. Tocalino H, R Licastro, A García-Cardo, M Williams (1972): Histological alterations of the small intestine in infants with acute diarrhea. *Acta Gastroent Latinoam* 4:129-134
267. Torres-Pinedo R (1976): Intestinal exfoliated cells in infant diarrhea: changes in cell renewal and disaccharidase activities. *Ciba Foundation Symposium* 42:193-204
268. Torún B, NW Solomons, FE Viteri (1979): Lactose malabsorption and lactose intolerance. Implications for general milk consumption. *Arch Latinoam Nutr* 29:445-494
269. Torún B, MI Cabrera-Santiago, FE Viteri (1981): Protein requirements of preschool children: obligatory losses and nitrogen balance measurements using cow's milk. *Arch Latinoam Nutr* 31:571-585
270. Underwood BA, SA Hashim, WH Sebrell (1967): Fatty acid absorption and metabolism in protein-calorie malnutrition. I. Effect of fat-free and fat-containing diets on fecal fatty acids. *Amer J Clin Nutr* 20:226-232
271. Urban E, M Pena (1976): The effect of lactose on in vivo calcium transport in the rat. *Amer J Clin Nutr* 28:431
272. Urban E, M Pena (1977): Failure of lactose and glucose to influence in vivo intestinal calcium transport in normal rats. *Digestion* 15:18-27
273. Varavithya W, A Valyasevi, S Charanchinda (1970): Lactose malabsorption in Thai infants. *J Pediatr* 78:710-715
274. Varkonyi T, G Gergely, V Varro (1974): The ultrastructure of the small intestinal mucosa in the developing human fetus. *Scand J Gastroent* 9:495-500
275. Vaughan OW, LJ Filer (1960): The enhancing action of certain carbohydrates on the intestinal absorption of calcium in the rat. *J Nutr* 71:10-14
276. Vela D (1964): Características histológicas y funcionales de la mucosa gástrica en desnutridos. Tesis Médico y Cirujano, USAC. Guatemala.
277. Viteri FE, J Alvarado (1970): The creatinine-height index: its use in the estimation of the degree of protein depletion and repletion in protein-calorie malnourished children. *Pediatrics* 46:696-706
278. Viteri FE, RE Schneider (1974): Gastrointestinal alterations in protein-calorie malnutrition. *Med Clin N Amer* 58:1487-1505
279. Viteri FE, V de Tuna, MA Guzmán (1972): Normal haematological values in the Central American population. *Brit J Haematol* 23:189-204

280. Viteri FE, C Martínez (1981): Integumental nitrogen losses of preschool children with different levels and sources of dietary protein intake. Food Nutr Bull (Suppl 5):164-168
281. Walling MW, SS Rothman (1969): Phosphate-independent, carrier-mediated active transport of calcium by rat intestine. Amer J Physiol 217: 1144-1148
282. Walling MW, SS Rothman (1973): Adaptive uptake of calcium at the duodenal brush border. Amer J Physiol 225:618-623
283. Wasserman RH, CL Comar (1959): Carbohydrates and gastrointestinal absorption of radiostrontium and radiocalcium in the rat. Proc Soc Exp Biol Med 101:314-317
284. Wasserman RH, FW Lengemann (1960): Further observations on lactose stimulation of the gastrointestinal absorption of calcium and strontium in the rat. J Nutr 70:377-384
285. Wasserman RH, AN Taylor, CL Comar (1961): Lactose and the transit of Ca and Sr across rat intestine. Fed Proc 20:292
286. Wasserman RH (1964): Lactose-stimulated intestinal absorption of calcium: a theory. Nature 201:997-999
287. Wasserman RH, AN Taylor (1969): Some aspects of intestinal absorption of calcium, with special reference to vitamin D. En: Mineral Metabolism. An Advanced Treatise, CL Comar y F Bronner, editores. Academic Press, N.Y. pp. 321
288. Wasserman RH, W Pond, ME Brindak, J Zimmer, S Raddi (1979): Calcium absorption and vitamin D-dependent calcium-binding protein in neonatal piglets fed Isomil with different carbohydrates. Ross Clin Res Conf, Sarasota, Fla. pp. 149-162
289. Wasserman RH (1979): Influence of lactose on calcium absorption. Ross Clin Res Conf, Sarasota, Fla. pp. 29-39
290. Wasserman RH, AN Taylor (1962): Intestinal pH and absorption and deposition of ^{47}Ca in the rachitic chick. Proc Soc Exp Biol Med 109:633-636
291. Wasserman RH, CL Comar, NM Nold (1956): The influence of amino acids and other organic compounds on the gastrointestinal absorption of ^{45}Ca and ^{89}Sr in the rat. J Nutr 59:371-383
292. Wasserman RH, CL Comar, JC Schooley, FW Lengemann (1957): Interrelated effects of L-lysine and other dietary factors on the gastrointestinal absorption of ^{45}Ca in the rat. J Nutr 367-376
293. Wasserman RH, VA Kallfels, CL Comar (1961): Active transport of calcium by rat duodenum in vivo. Science 133:883-885

- 294. Wenzel RH, C Rich, AC Brown, W Volwiler (1969): Absorption of calcium measured by intubation and perfusion of the intact human small intestine. *J Clin Invest* 48:1768-1775
- 295. Widdowson EM, JWT Dickerson (1964): Chemical composition of the body. En; *Mineral Metabolism. An Advanced Treatise*, CL Comar y F Bronner, editores. Academic Press. N.Y. pp. 2-207
- 296. Williams ML, CS Rose, G Morrow III, SE Sloan, LA Barness (1970): Calcium and fat absorption in neonatal period. *Amer J Clin Nutr* 23:1322-1330
- 297. Winer BJ (1971): Multifactor experiments having repeated measures of the same elements. En: *Statistical Principles in Experimental Design*, BJ Winer, editor. McGraw-Hill, N.Y. pp. 514-603
- 298. Younoszai MK, HP Schedl (1972): Intestinal calcium transport: comparison of duodenum and ileum in the rat. *Gastroenterology* 62:565-571
- 299. Younoszai MK, FK Ghishan (1979): In vivo intestinal calcium transport in infant rats: normal and growth retarded. *J Nutr* 109:572-579
- 300. Zeni SN, ML Portela, ME Río, N Piazza (1980): Interrelaciones entre calcio y proteína en desnutridos en recuperación (Abstr.). V Congreso Latinoamericano de Nutrición, Puebla, Mexico, 1980. pp. 77
- 301. Zerwekh JE (1979): Vitamin D-dependent intestinal calcium absorption. *Gastroenterology* 76:404-411
- 302. Ziegler E (1979): Calcium and phosphorus balances in term infants fed soy formulas. *Ross Clin Res Conf*, Sarasota, Fla. pp. 113-122
- 303. Zornitzer AE, F Bronner (1971): In situ studies of calcium absorption in rats. *Amer J Physiol* 220:1261-1266
- 304. Zull JE, E Czarnowska-Misztal, HF DeLuca (1965): Actinomycin inhibition of vitamin D action. *Science* 149:184-186

GRUPO -----

CUADRO 1

ESQUEMA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

73.

[illegible]

Otros	
est.	
OBS.	

CUADRO 2

PLAN DE TRATAMIENTO DIETETICO

Días de estudio	Proteína g/kg/día	Energía kJ/kg/día	Lactosa g/kg/día	Grasas* %
0 - 1	0.7	293	-	30
2 - 3	1	418	1.6	30
4 - 5	2	502	3.2	40
6 - 7	3	628	4.8	40
8 -	4	628	6.4	40

* Como % de la energía total.

CUADRO 3

ANALISIS PROXIMAL DE LECHE "PROLAC"

Proteínas	27.1 g/100 g
Grasas	20.5 "
Carbohidratos*	41.5 "
Ceniza	6.2 "
Humedad	4.7 "

*Por diferencia.

CUADRO 4
COMPOSICION DE LAS DIETAS

<u>Días de estudio</u>	<u>g/l de dieta</u>			
	<u>Leche en polvo^a</u>	<u>Azúcar</u>	<u>Almidón^b</u>	<u>Aceite</u>
0 - 1 ^c	8.3	101.2	15.0	23.3
2 - 3	34.6	141.2	15.0	23.0
4 - 5	69.3	151.3	20.0	19.3
6 - 7	103.8	157.3	10.0	35.7
8 - 45	138.4	147.5	-	25.3

a Prolac^R

b Maizena^R

c Los días 0 y 1 se usará caseína en vez de leche en polvo

CUADRO 5
SUPLEMENTOS VITAMINICOS POR DIA

<u>Vitamina</u>	<u>Cantidad</u>
A	5.000 U
C	40 mg
D	1.000 U
E	1.36 U
B ₁	3 mg
B ₂	3 mg
B ₆	1 mg
B ₁₂	1 ug
A. Nicotínico	20 mg
A. Pantoténico	2.5 mg

CUADRO 6CARACTERISTICAS DE LOS NIÑOS ADMITIDOS AL ESTUDIO $(\bar{X} \pm D.E.)$

	GRUPO I			GRUPO H		
a) <u>Datos antropométricos:</u>						
Edad, meses	23	±	6	21	±	6
Talla, cm	74.6	±	3.2	75.6	±	3.5
Edad-talla, meses	11.5	±	2.4	12.4	±	2.8
Peso, Kg	6.87	±	0.91	7.13	±	1.02
Peso para talla, % adec.	71	±	8	71	±	7
Diámetro corregido brazo, mm	28	±	3	29	±	3
Circunferencia pierna, cm	13.7	±	1.3	13.9	±	1.5
Panículo adiposo, mm	3.4	±	1.8	3.1	±	1.1
b) <u>Datos Bioquímicos:</u>						
Indice creatinina-talla	0.63	±	0.16	0.65	±	0.12
Proteínas plasmáticas, g/dl	4.2	±	0.6	4.4	±	0.6
Albumina sérica, g/dl	2.3	±	0.8	2.2	±	0.5
Hemoglobina, g/dl	9.8	±	0.7	9.5	±	2.0
Hierro sérico, µg/dl	55	±	19	58	±	19
TIBC, µg/dl	128	±	42	125	±	30
Saturación de transferrina, %	49	±	24	50	±	18
c) <u>Datos clínicos:</u>						
Severidad del edema ^a	2.0	±	0.9	2.1	±	0.9

^a : Edema maleolar y/o = 1; edema en miembros = 2; edema en escroto = 3
 pretibial inferiores

CUADRO 7FUNCION GASTROINTESTINAL DURANTE LOS 3 PRIMEROS DIAS DE INTERNACION

	GRUPO I	GRUPO H
No. de niños con:		
Diarrea	8 ^a	4 ^a
Prueba de lactulosa positiva	5	4
Heces con pH $\leq$ 5	5	4
Sust. reductoras en heces:		
a) Trazas	2	4
b) + a +++	7	4
Características de las heces:		
evacuaciones/día	4.0 $\pm$ 0.9 ^b	2.8 $\pm$ 1.2 ^b
anormales, %	87 $\pm$ 20 ^a	68 $\pm$ 32 ^a
peso, g/día	243 $\pm$ 174	172 $\pm$ 108

^a p < 0.05, prueba de χ^2

^b p < 0.05, prueba de t

CUADRO 8

RECUPERACION NUTRICIONAL

	GRUPO I		GRUPO H	
	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
a) <u>Datos antropométricos:</u>				
Talla, cm	74.6 $\pm$ 3.2	76.3 $\pm$ 3.1	75.6 $\pm$ 3.5	77.3 $\pm$ 3.4
Peso, Kg	6.87 $\pm$ 0.91	9.14 $\pm$ 1.20	7.13 $\pm$ 1.02	9.62 $\pm$ 1.34
Peso para talla, % adec.	70 $\pm$ 8	89 $\pm$ 8	71 $\pm$ 7	92 $\pm$ 8
Diámetro corregido brazo, mm	28 $\pm$ 3	32 $\pm$ 2	29 $\pm$ 3	35 $\pm$ 3
Panículo adiposo, mm	3.4 $\pm$ 1.6	6.4 $\pm$ 2.1	3.1 $\pm$ 1.2	6.0 $\pm$ 1.6
b) <u>Datos bioquímicos:</u>				
Índice creatinina-talla	0.63 $\pm$ 0.16	1.04 $\pm$ 0.14	0.65 $\pm$ 0.12	1.09 $\pm$ 0.15
Proteínas plasmáticas, g/dl	4.2 $\pm$ 0.6	7.1 $\pm$ 0.3	4.4 $\pm$ 0.6	7.1 $\pm$ 0.5
Albumina sérica, g/dl	2.3 $\pm$ 0.8	5.4 $\pm$ 0.4	2.2 $\pm$ 0.5	5.2 $\pm$ 0.8
Hemoglobina, g/dl	9.8 $\pm$ 0.7	10.6 $\pm$ 1.4	9.5 $\pm$ 2.0	10.6 $\pm$ 0.8
TIBC, ug/dl	128 $\pm$ 42	347 $\pm$ 21	125 $\pm$ 30	349 $\pm$ 44

CUADRO 9

ABSORCION DE ENERGIA

(kJ/kg/día, $\bar{X} \pm D.E.$)

No.	Balance	Grupo	Ingesta	Energía Fecal	Absorción aparente, %
1		I	461.9 $\pm$ 47.7	53.6 $\pm$ 25.9	88 $\pm$ 6
		H	476.1 $\pm$ 42.3	40.2 $\pm$ 18.0	92 $\pm$ 4
2		I	641.0 $\pm$ 28.9	51.5 $\pm$ 25.5	92 $\pm$ 4
		H	640.6 $\pm$ 31.8	29.3 $\pm$ 9.6	94 $\pm$ 2
3		I	625.5 $\pm$ 18.4	38.1 $\pm$ 17.2	94 $\pm$ 3
		H	632.2 $\pm$ 10.5	43.5 $\pm$ 15.1	93 $\pm$ 2
4		I	632.6 $\pm$ 9.6	38.9 $\pm$ 16.7	94 $\pm$ 3
		H	629.3 $\pm$ 28.9	44.4 $\pm$ 18.0	93 $\pm$ 3
5		I	634.7 $\pm$ 10.5	33.5 $\pm$ 18.8	95 $\pm$ 4
		H	627.6 $\pm$ 20.1	37.7 $\pm$ 19.9	94 $\pm$ 3
6		H	635.1 $\pm$ 13.4	29.3 $\pm$ 8.8	95 $\pm$ 1

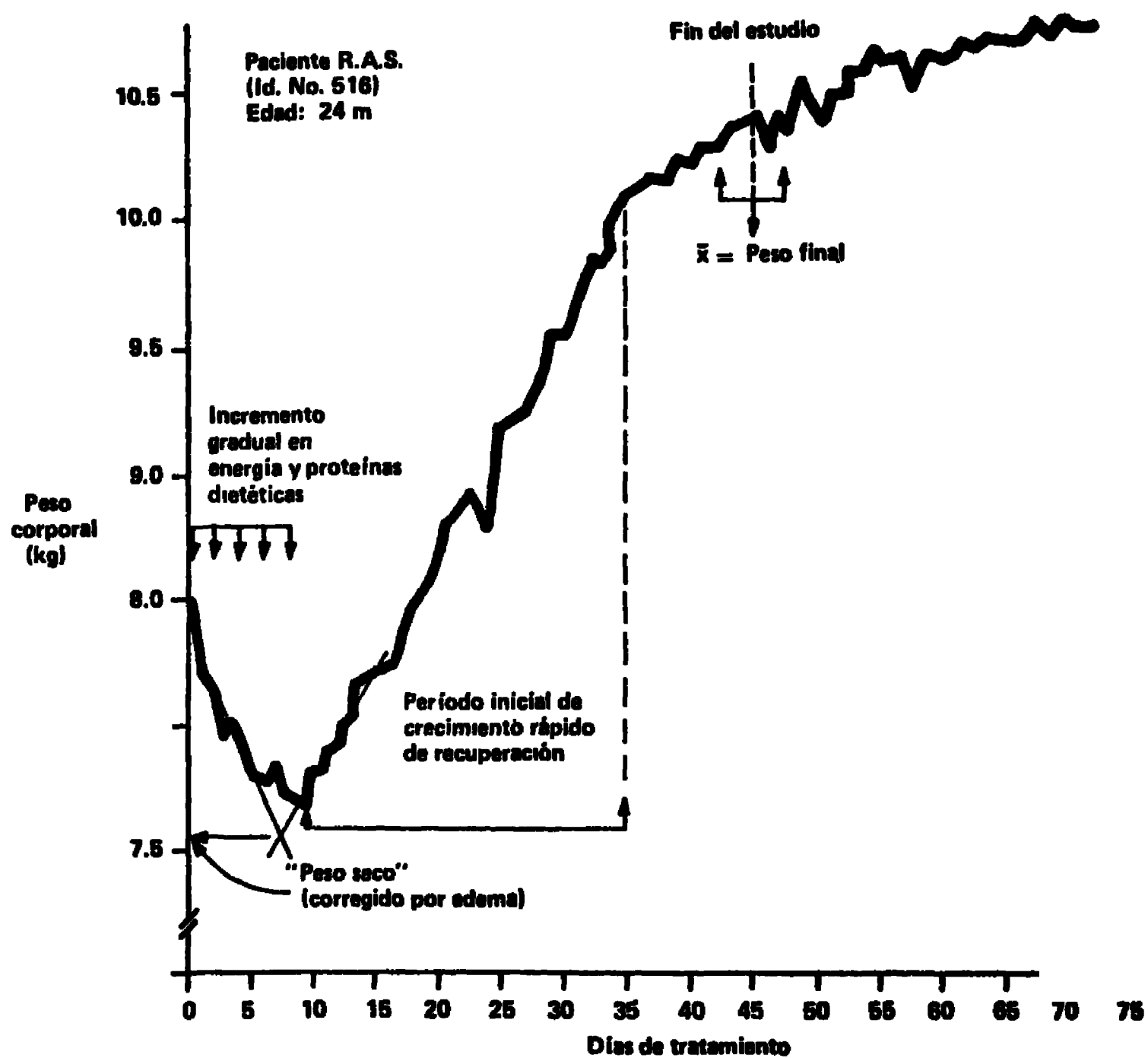
CUADRO 10BALANCE DE NITROGENO(mg/Kg/d, $\bar{X} \pm$ D.E.)

No.	Balance	Grupo	Ingesta	Fecal	Urinario	Retención real	Digestibilidad real, %
1		I	230 $\pm$ 28	50 $\pm$ 19	47 $\pm$ 12	125 $\pm$ 41	86 $\pm$ 10
		H	243 $\pm$ 26	42 $\pm$ 11	52 $\pm$ 13	141 $\pm$ 35	91 $\pm$ 5
2		I	616 $\pm$ 33	83 $\pm$ 41	191 $\pm$ 34	328 $\pm$ 42	90 $\pm$ 6
		H	614 $\pm$ 30	70 $\pm$ 22	180 $\pm$ 32	350 $\pm$ 56	92 $\pm$ 4
3		I	603 $\pm$ 24	68 $\pm$ 35	255 $\pm$ 70	266 $\pm$ 46	92 $\pm$ 6
		H	616 $\pm$ 48	77 $\pm$ 23	242 $\pm$ 35	283 $\pm$ 62	91 $\pm$ 3
4		I	615 $\pm$ 13	75 $\pm$ 31	291 $\pm$ 51	236 $\pm$ 58	91 $\pm$ 5
		H	610 $\pm$ 14	77 $\pm$ 38	255 $\pm$ 46	259 $\pm$ 67	91 $\pm$ 6
5		I	610 $\pm$ 12	63 $\pm$ 42	277 $\pm$ 69	256 $\pm$ 93	93 $\pm$ 6
		H	593 $\pm$ 28	66 $\pm$ 36	251 $\pm$ 31	262 $\pm$ 49	92 $\pm$ 6
6		H	610 $\pm$ 24	51 $\pm$ 24	248 $\pm$ 50	298 $\pm$ 49	95 $\pm$ 4

CUADRO 11BALANCE DE CALCIO(mg/Kg/d, $\bar{X} \pm$ D.E.)

<u>No.</u>	<u>Balance</u>	<u>Grupo</u>	<u>Ingesta</u>	<u>Fecal</u>	<u>Urinario</u>	<u>Retención aparente</u>	<u>Absorción aparente, %</u>
1		I	87 $\pm$ 16	49 $\pm$ 13	2.6 $\pm$ 2.1	36 $\pm$ 16	43 $\pm$ 15
		H	86 $\pm$ 13	47 $\pm$ 10	2.2 $\pm$ 1.5	37 $\pm$ 16	45 $\pm$ 13
2		I	148 $\pm$ 10	94 $\pm$ 19	4.0 $\pm$ 2.5	55 $\pm$ 16	40 $\pm$ 5
		H	147 $\pm$ 29	85 $\pm$ 29	3.2 $\pm$ 2.3	59 $\pm$ 33	42 $\pm$ 17
3		I	143 $\pm$ 6	90 $\pm$ 23	4.1 $\pm$ 2.8	49 $\pm$ 22	37 $\pm$ 16
		H	144 $\pm$ 10	98 $\pm$ 18	3.6 $\pm$ 3.1	41 $\pm$ 16	31 $\pm$ 12
4		I	146 $\pm$ 10	99 $\pm$ 24	5.0 $\pm$ 3.4	42 $\pm$ 17	33 $\pm$ 13
		H	141 $\pm$ 4	89 $\pm$ 30	3.4 $\pm$ 2.3	49 $\pm$ 33	37 $\pm$ 22
5		I	151 $\pm$ 14	79 $\pm$ 37	4.6 $\pm$ 2.9	68 $\pm$ 45	47 $\pm$ 27
		H	143 $\pm$ 10	75 $\pm$ 19	3.8 $\pm$ 2.9	64 $\pm$ 21	47 $\pm$ 14
6		H	145 $\pm$ 8	69 $\pm$ 19	2.9 $\pm$ 2.2	73 $\pm$ 20	52 $\pm$ 13

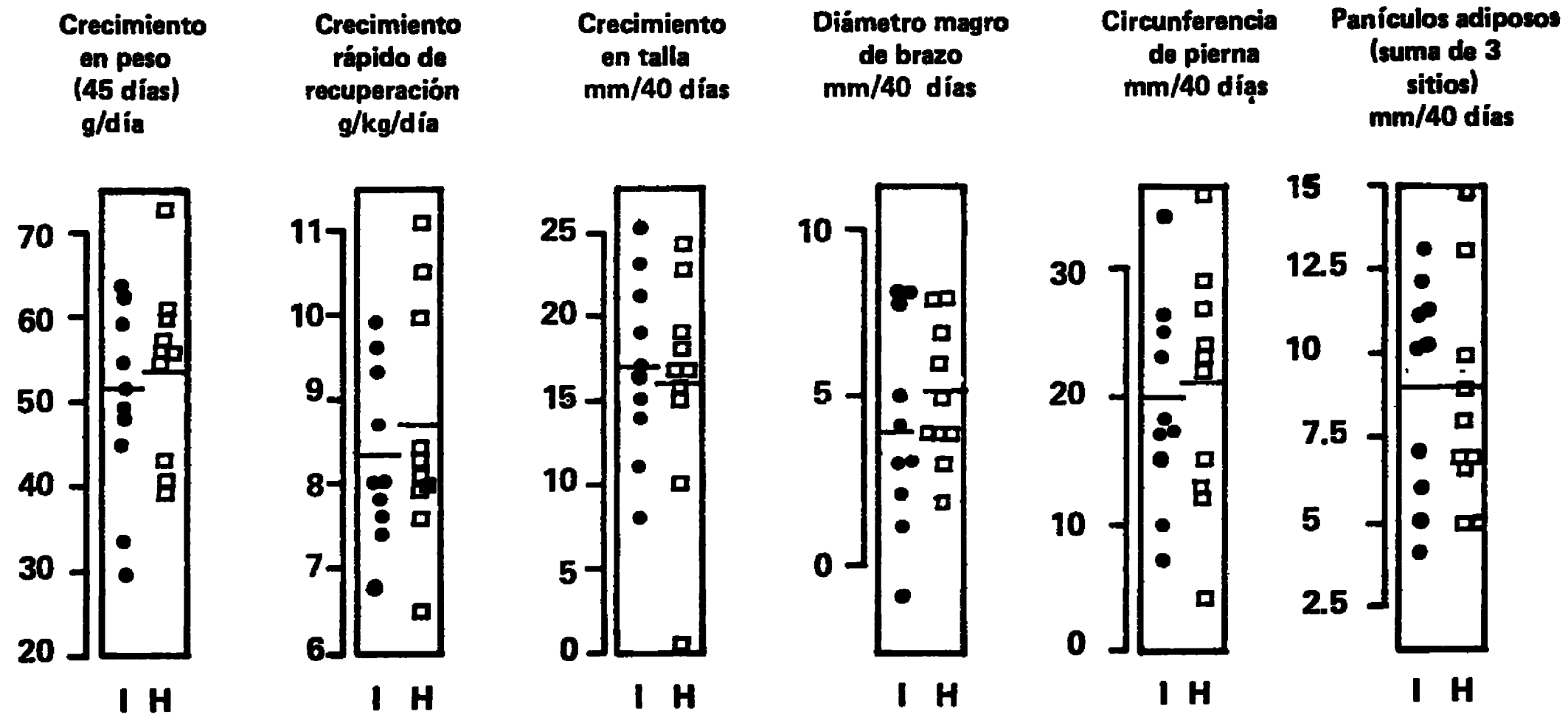
FIGURA 1

CALCULO DEL PESO SECO Y DE LA VELOCIDAD DE GANANCIA
DE PESO

Incap 82-41

FIGURA 2

TRATAMIENTO DE D.P.E. SEVERA CON LECHE INTACTA (I) O HIDROLIZADA (H)
Crecimiento y cambios antropométricos durante el tratamiento dietético.



Incap 82-78

FIGURA 3
ALBUMINA Y PROTEINAS TOTALES EN PLASMA

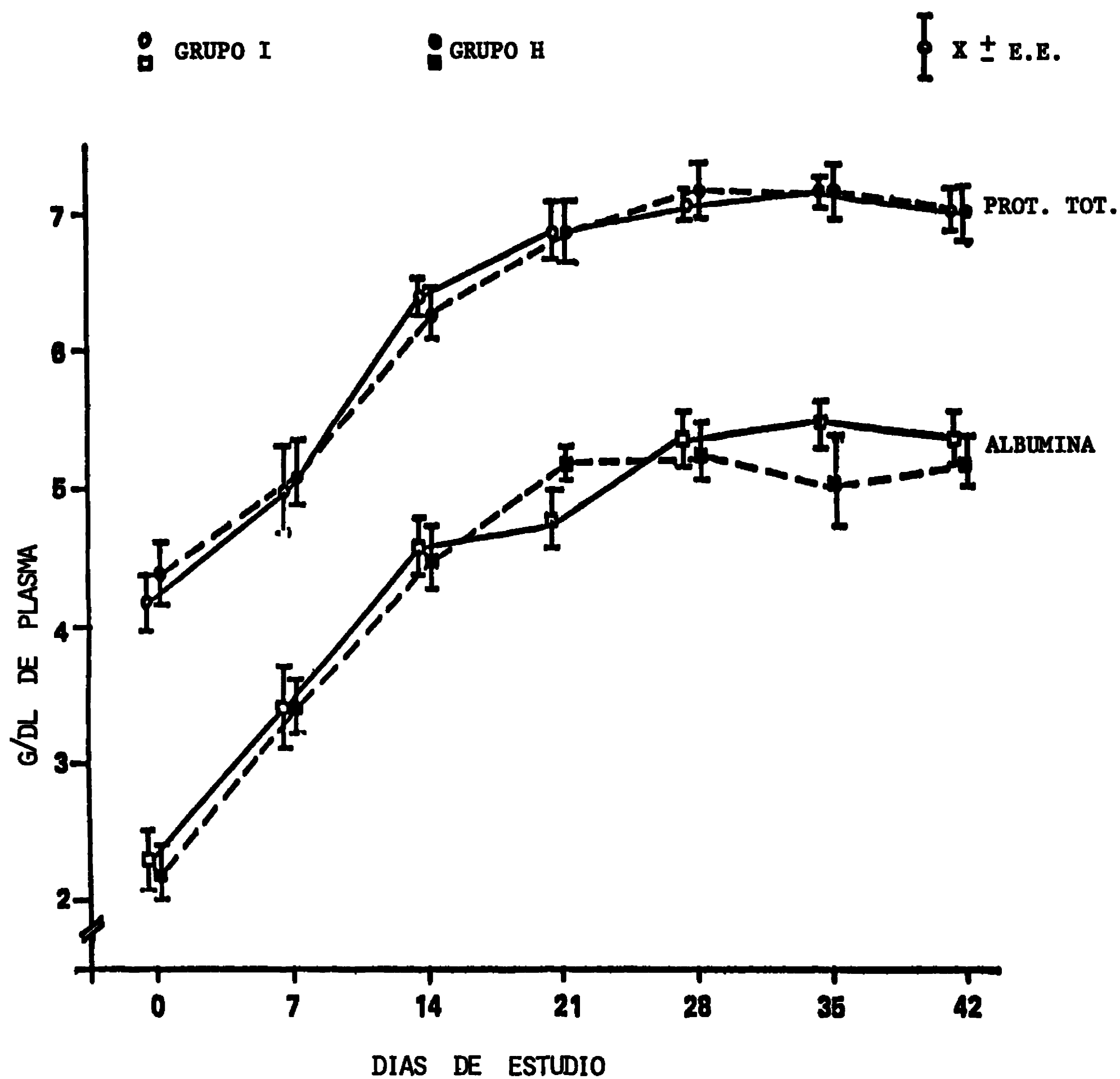


FIGURA 4
RETENCION ACUMULATIVA DE CALCIO

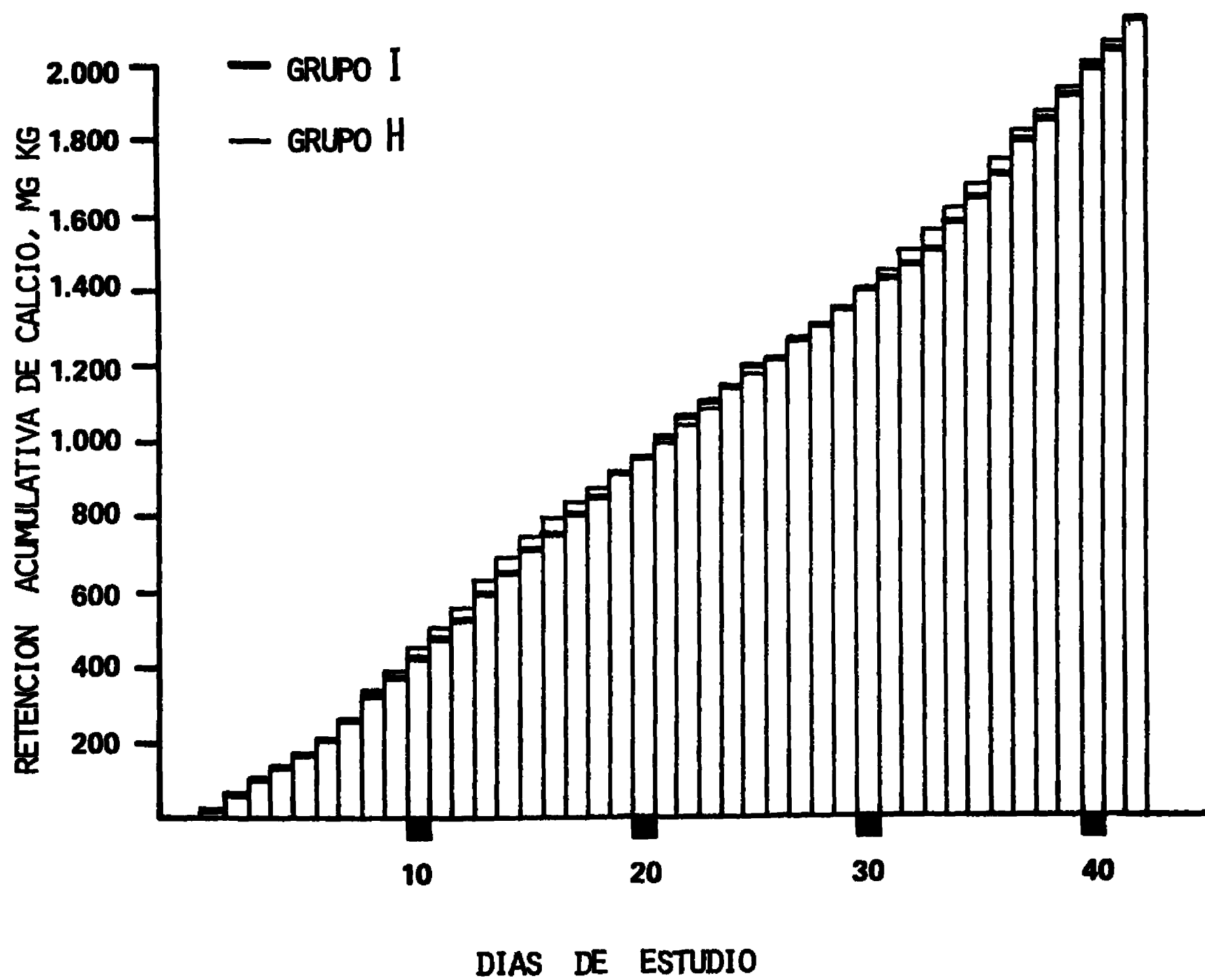
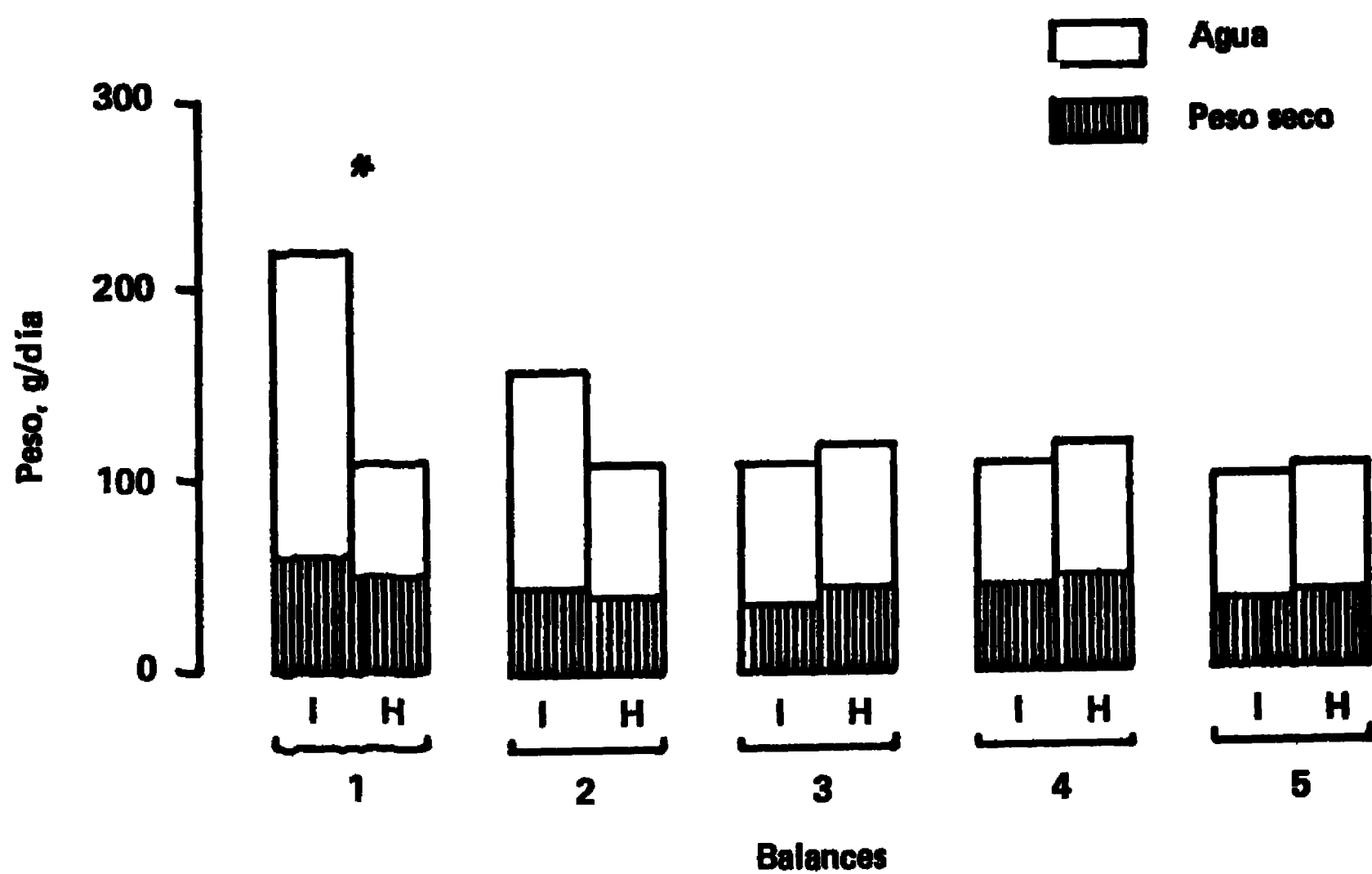


FIGURA 5

PESO DE HECES DURANTE PERIODOS DE BALANCE



* Grupos difieren, prueba de t: $p < 0.025$.

Incap 82-332

FIGURA 6

CONCENTRACION DE H_2 EN AIRE ESPIRADO EN MUESTRAS OBTENIDAS EN AYUNAS

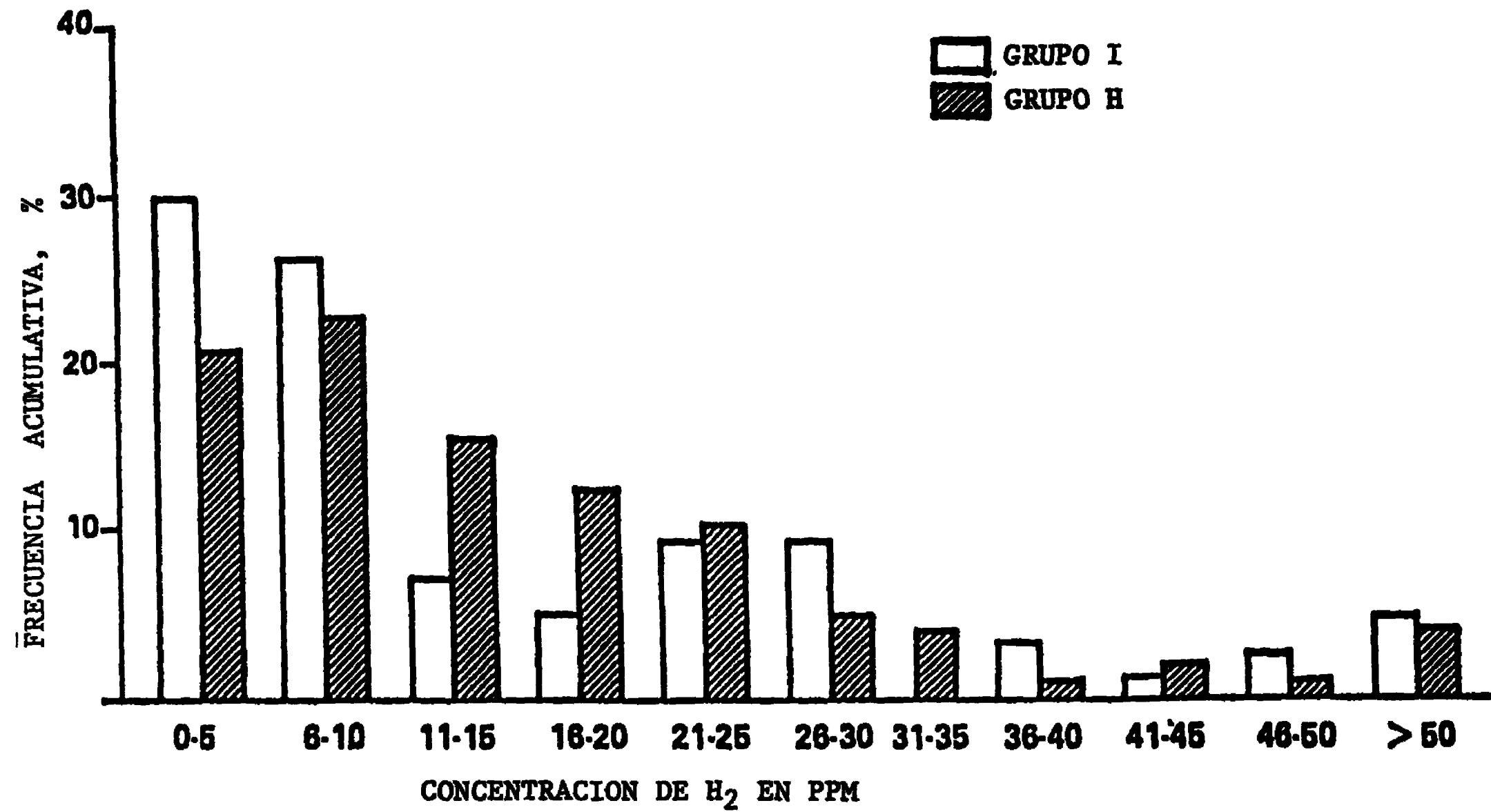


FIGURA 7

DISTRIBUCION DE LOS NIVELES DE H_2 EN AIRE ESPIRADO EN MUESTRAS POSTPRANDIALES

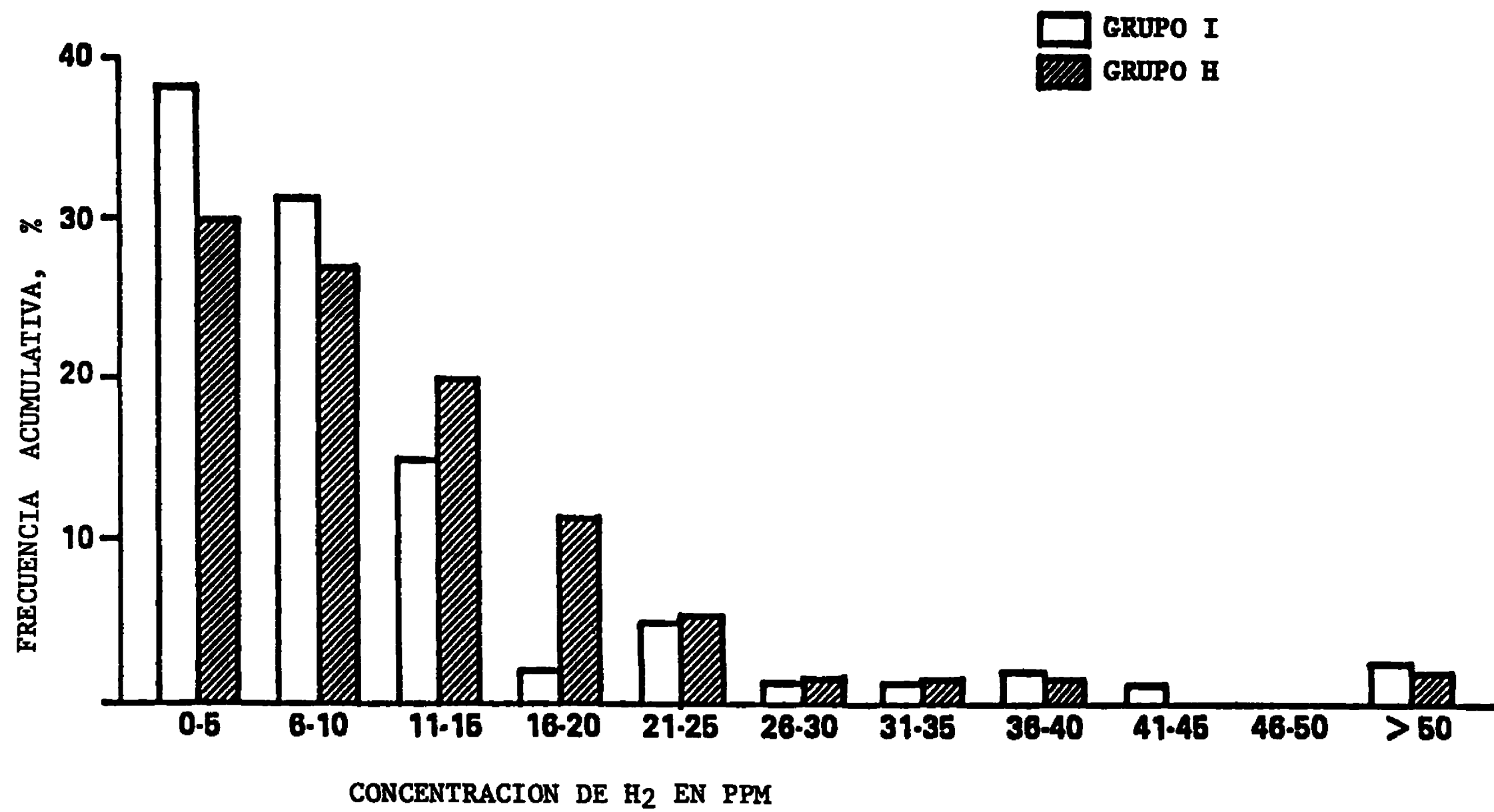


FIGURA 8

TRATAMIENTO DE D.P.E. SEVERA CON LECHE INTACTA O HIDROLIZADA

Incrementos máximos en la concentración de hidrógeno en aire espirado durante tres horas después del desayuno.

Pruebas efectuadas durante 7 semanas de tratamiento dietético. Los resultados corresponden únicamente a los pacientes que aumentaron su hidrógeno espirado después de una dosis oral de 6.4 gramos de lactulosa

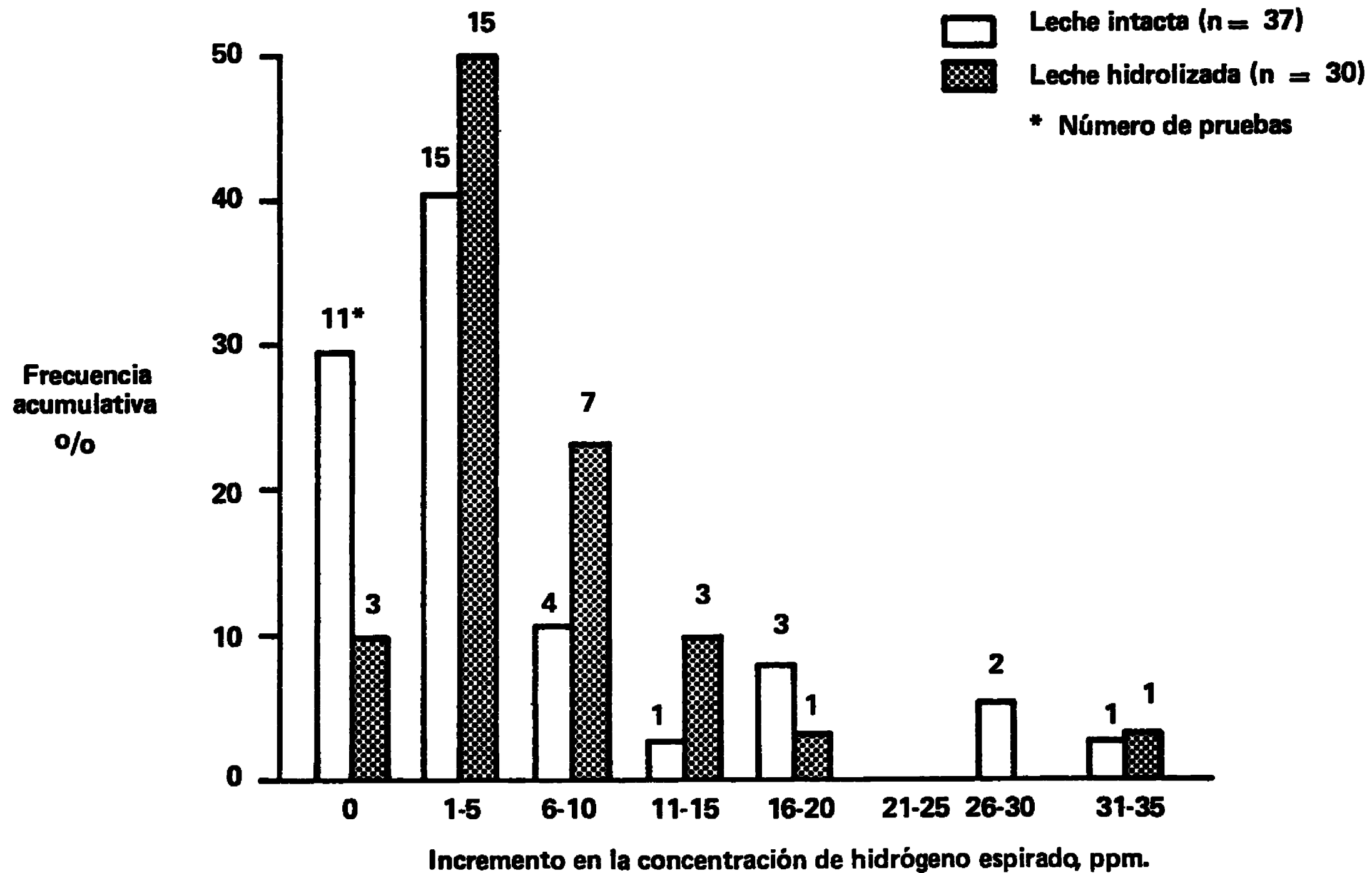
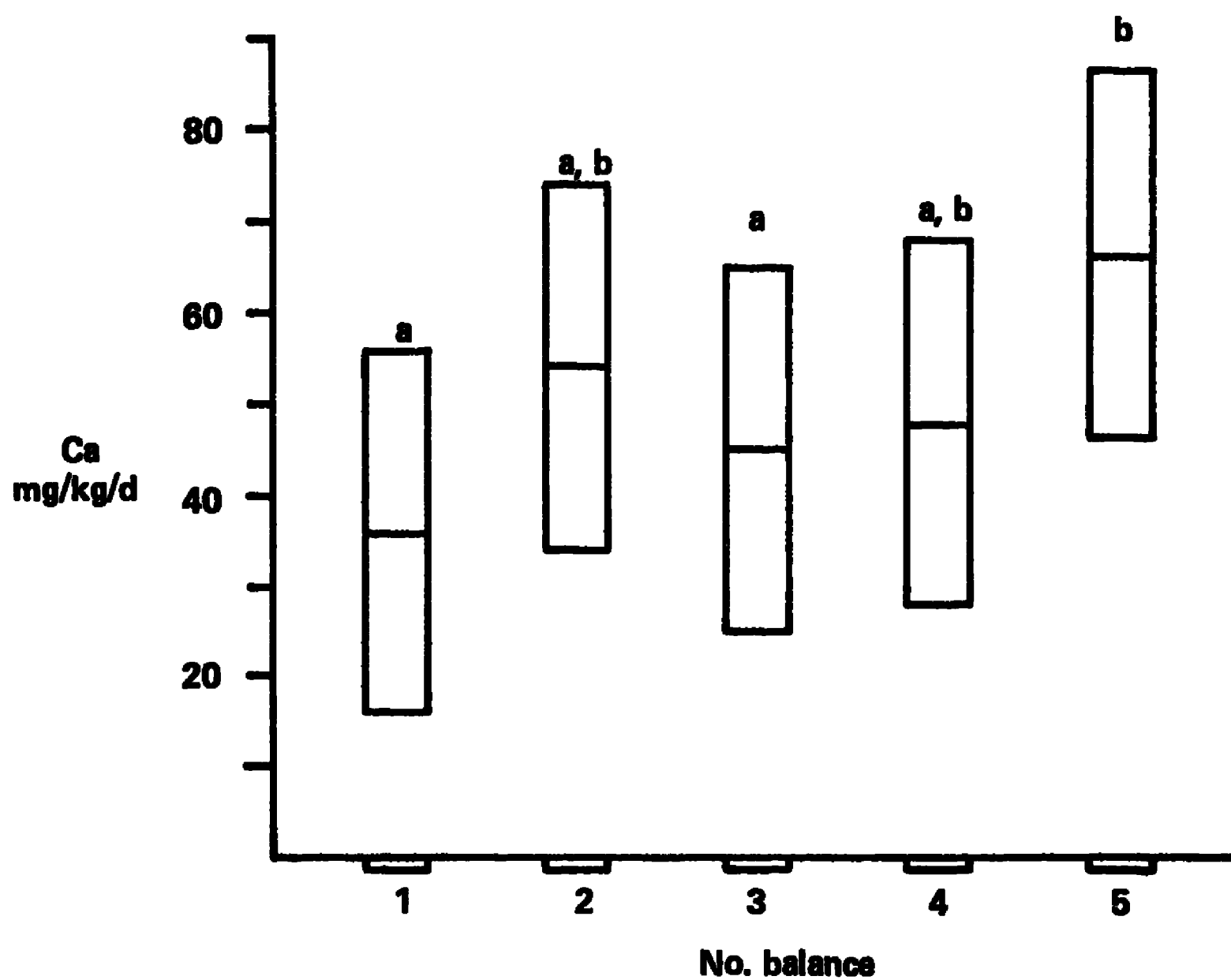


FIGURA 9

BALANCE DE CALCIO DURANTE LA RECUPERACION NUTRICIONAL

$\bar{x} \pm$ diferencia significativa de Tukey
(Grupos con distinta letra son diferentes)



Incap 82-292

FIGURA 10

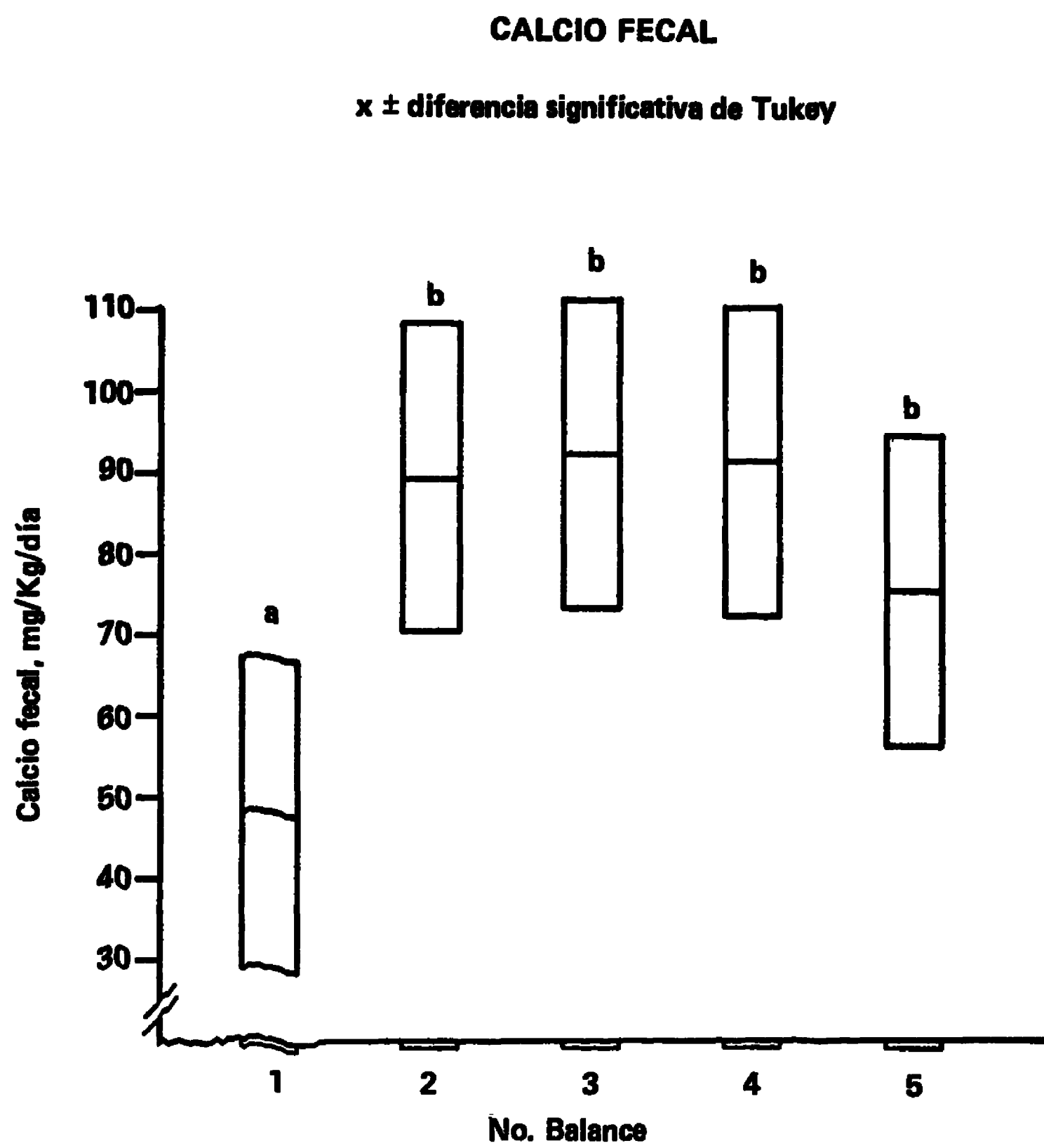


FIGURA 11

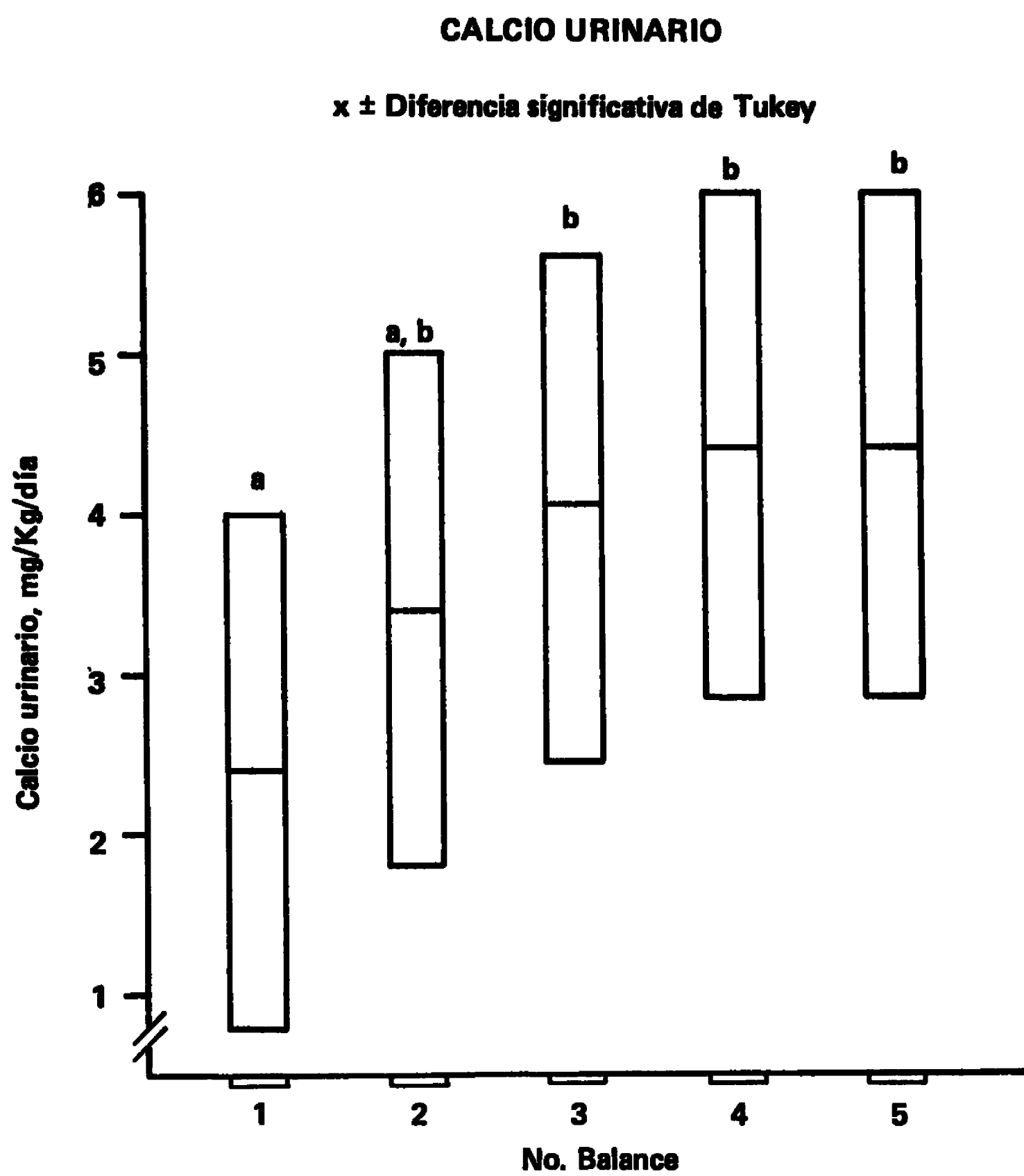


FIGURA 12

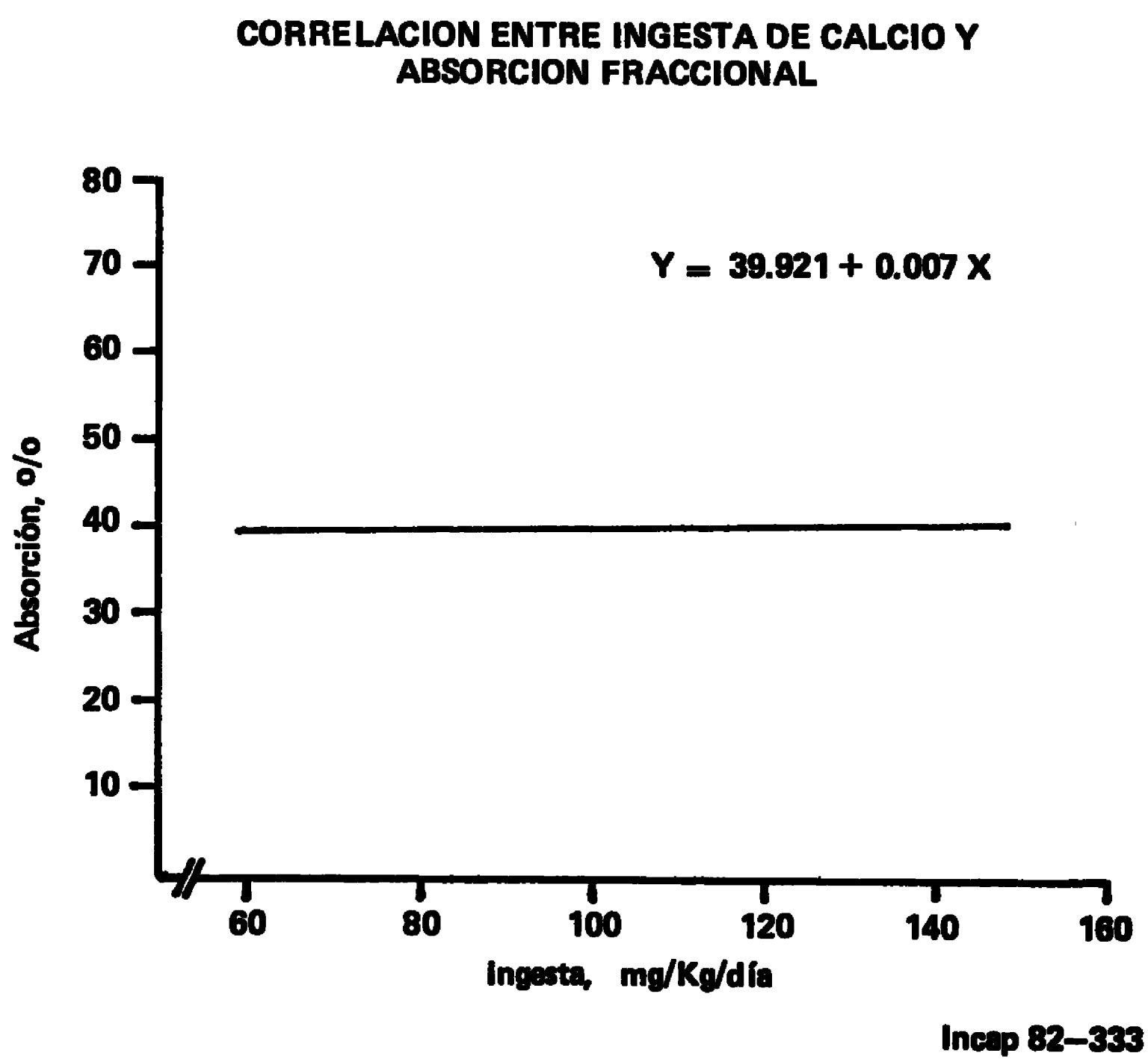
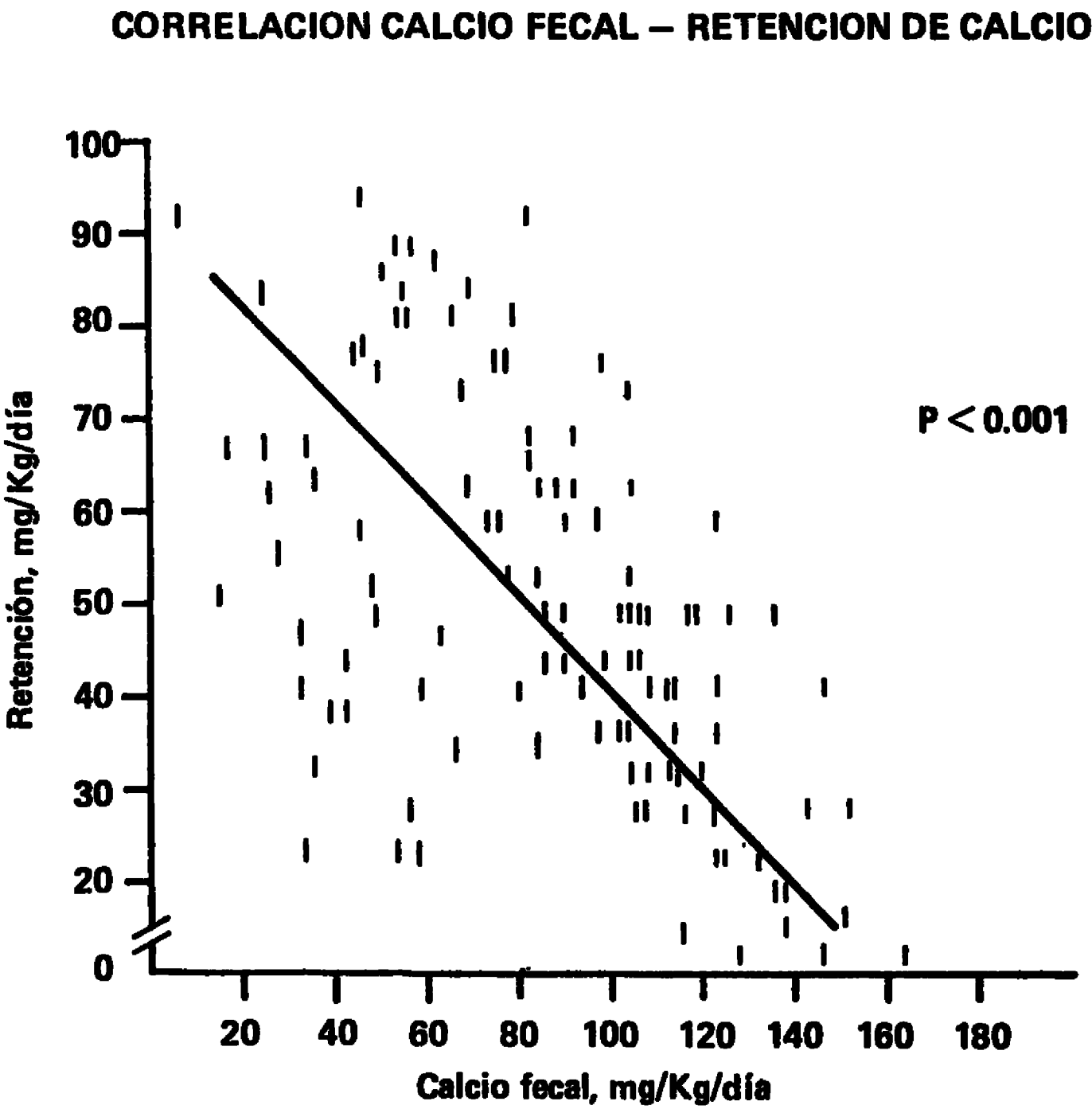


FIGURA 13



incap 82-318

**RETENCION Y EFICIENCIA DE LA ABSORCION DE CALCIO A
DISTINTAS INGESTAS EN NIÑOS DESNUTRIDOS**

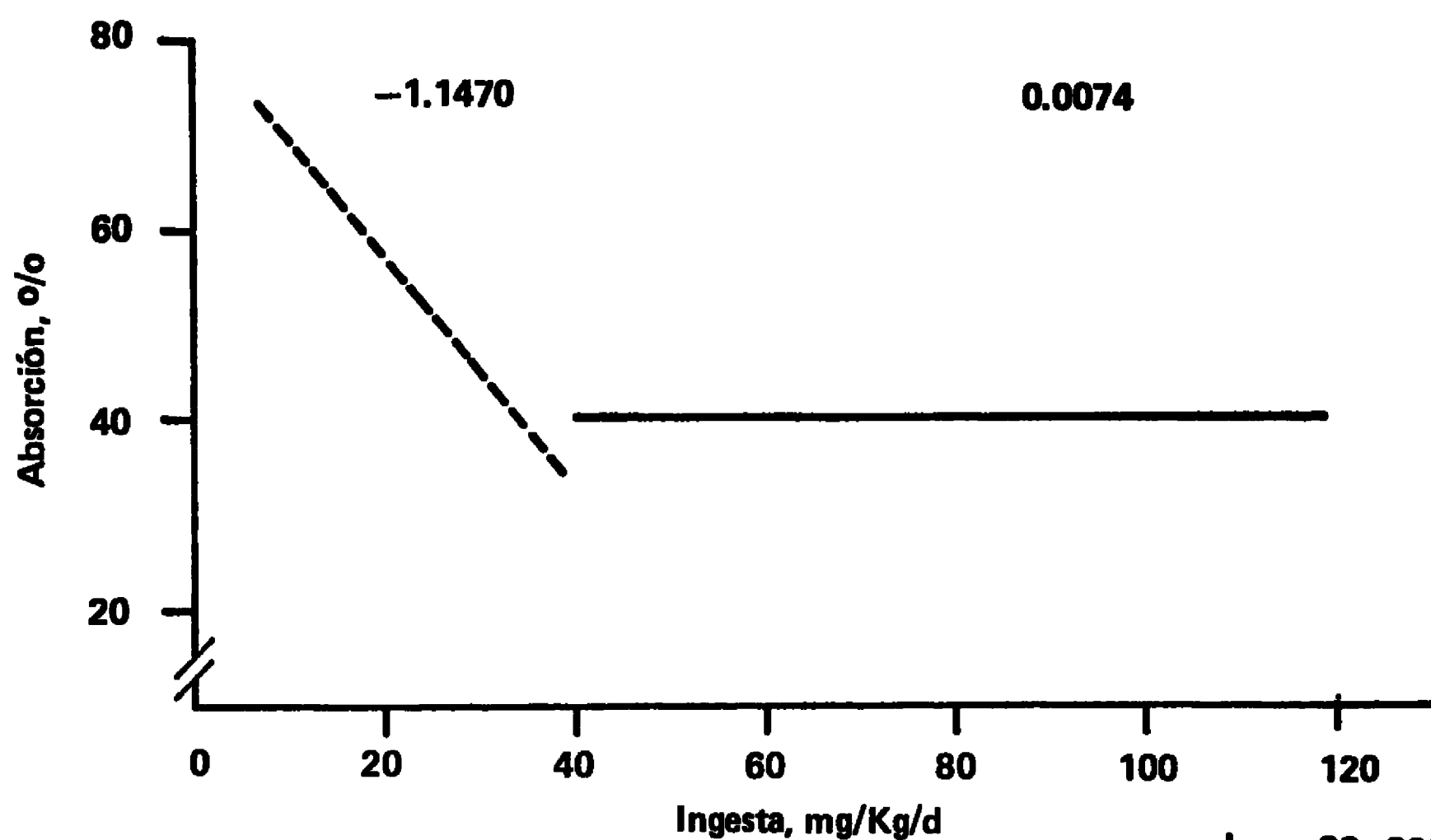
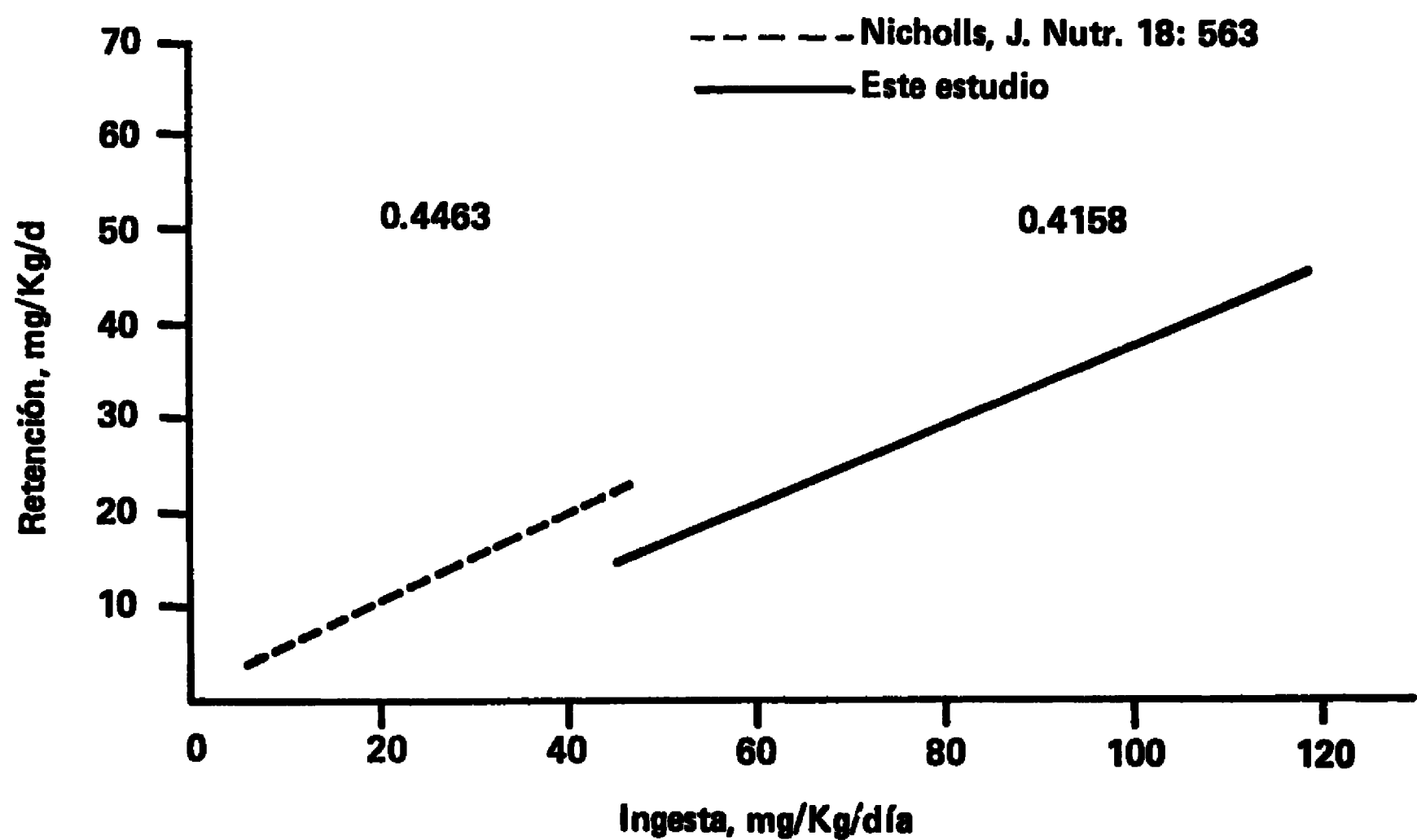


FIGURA 15

RETENCION DE CALCIO A DISTINTAS EDADES

(Leitch y Aitken, 1959)

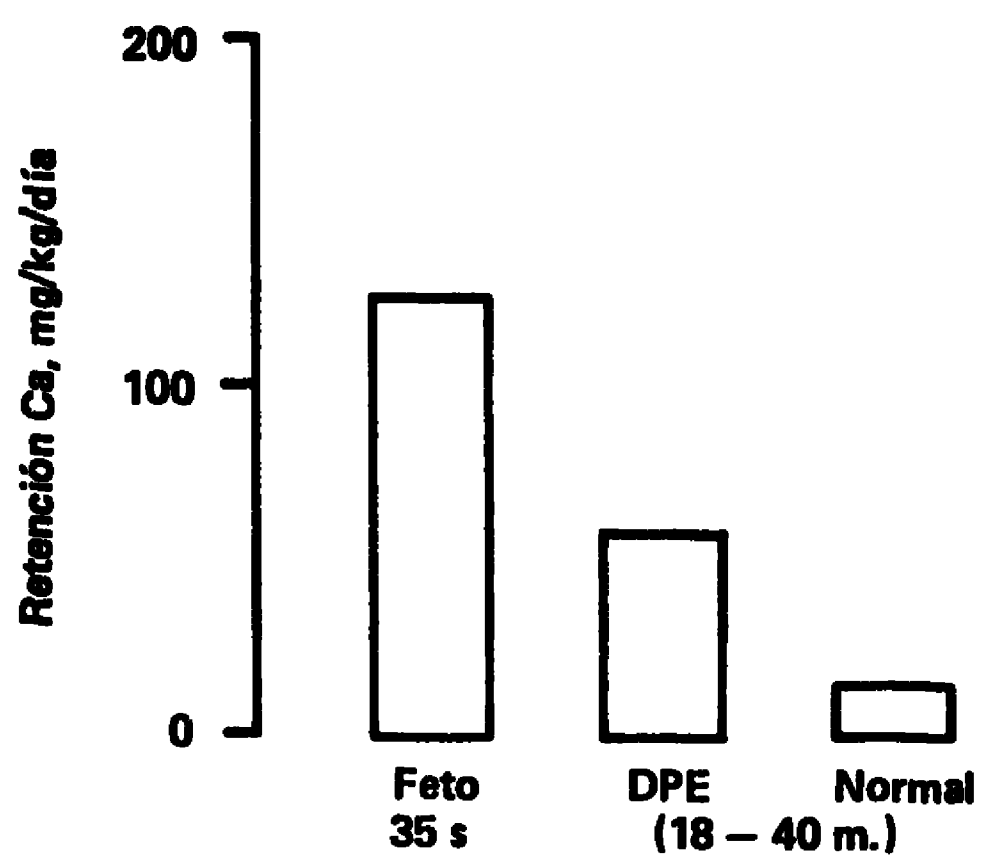
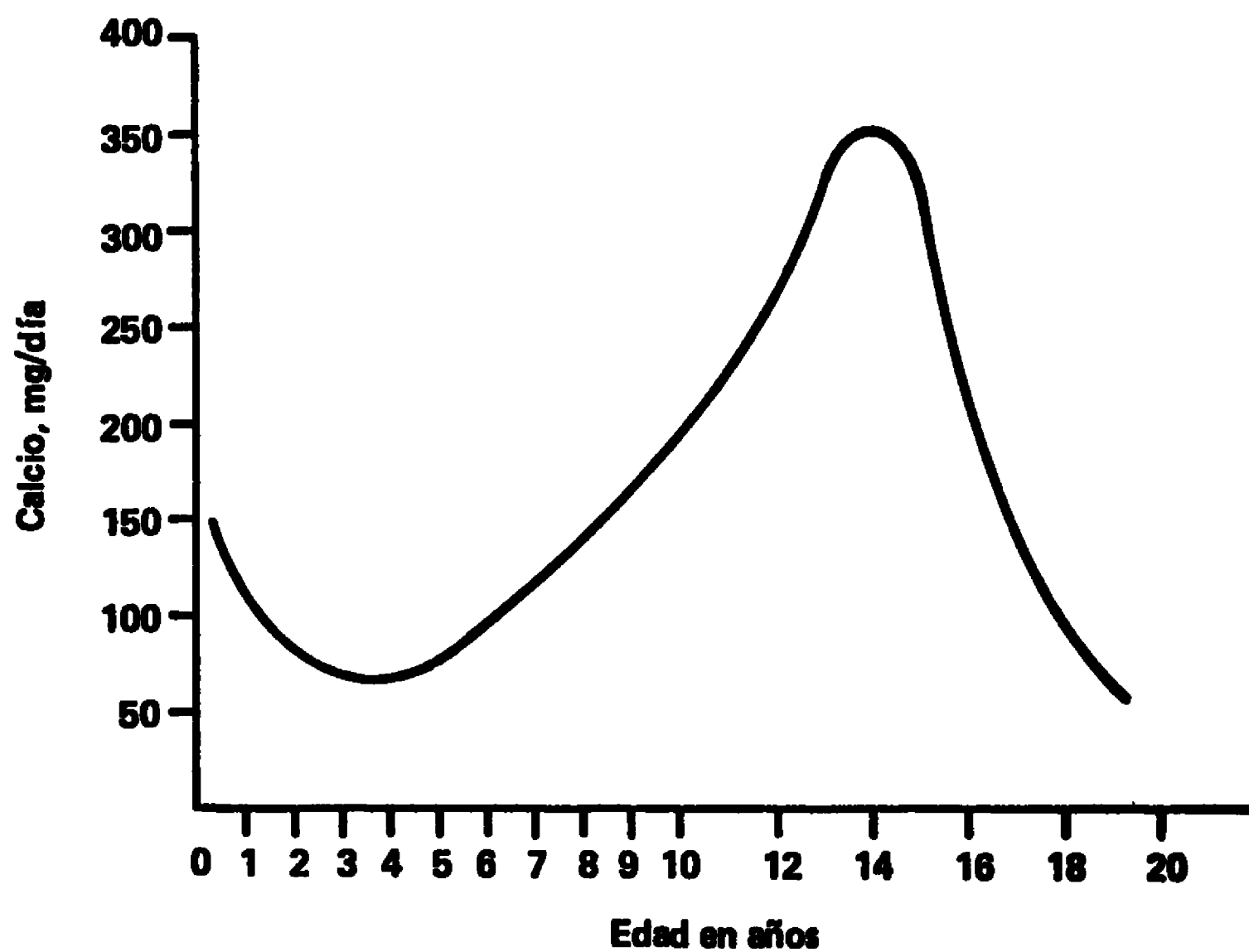


FIGURA 16

ESTIMACION DEL CALCIO CORPORAL DURANTE LA RECUPERACION NUTRICIONAL

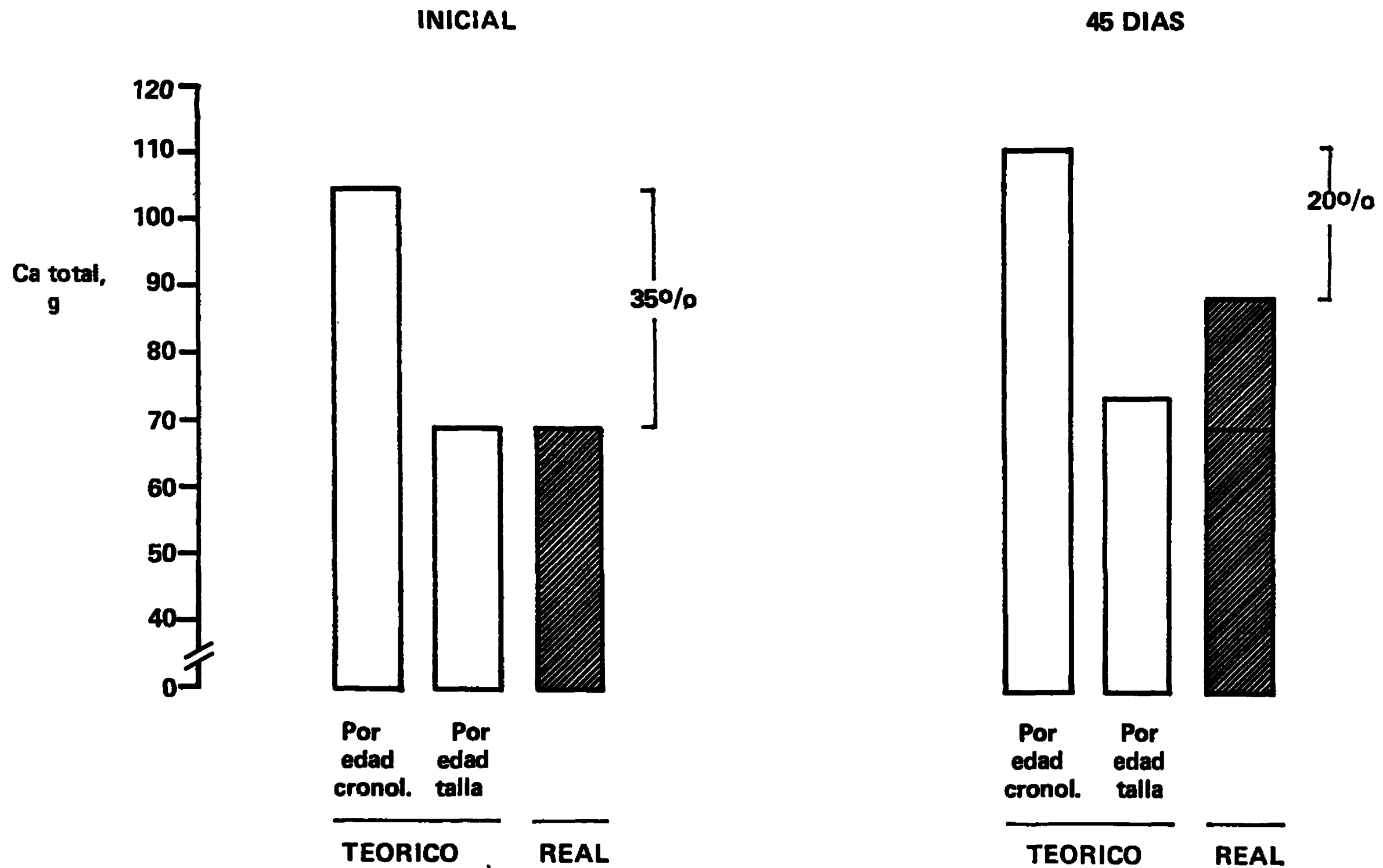
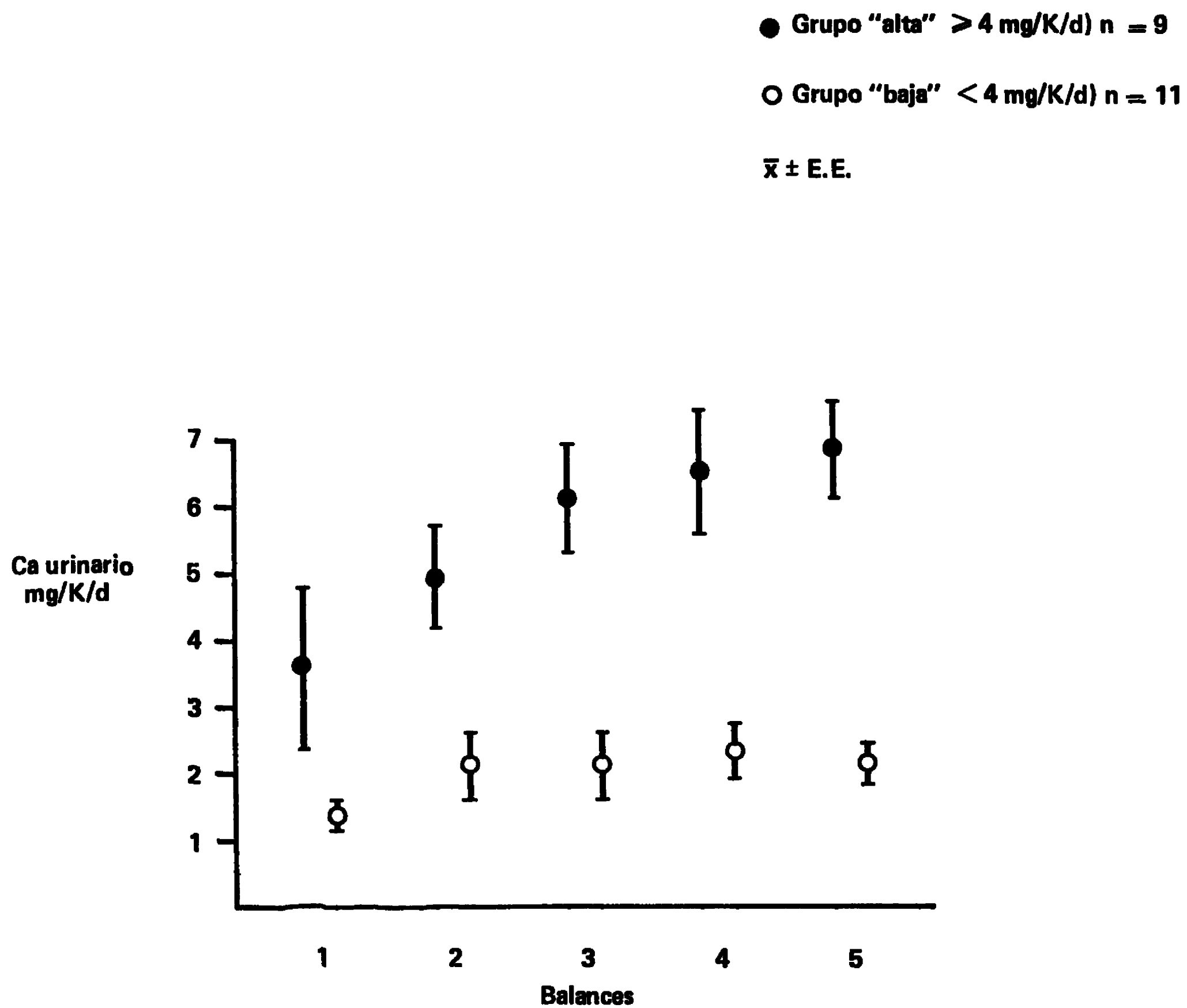
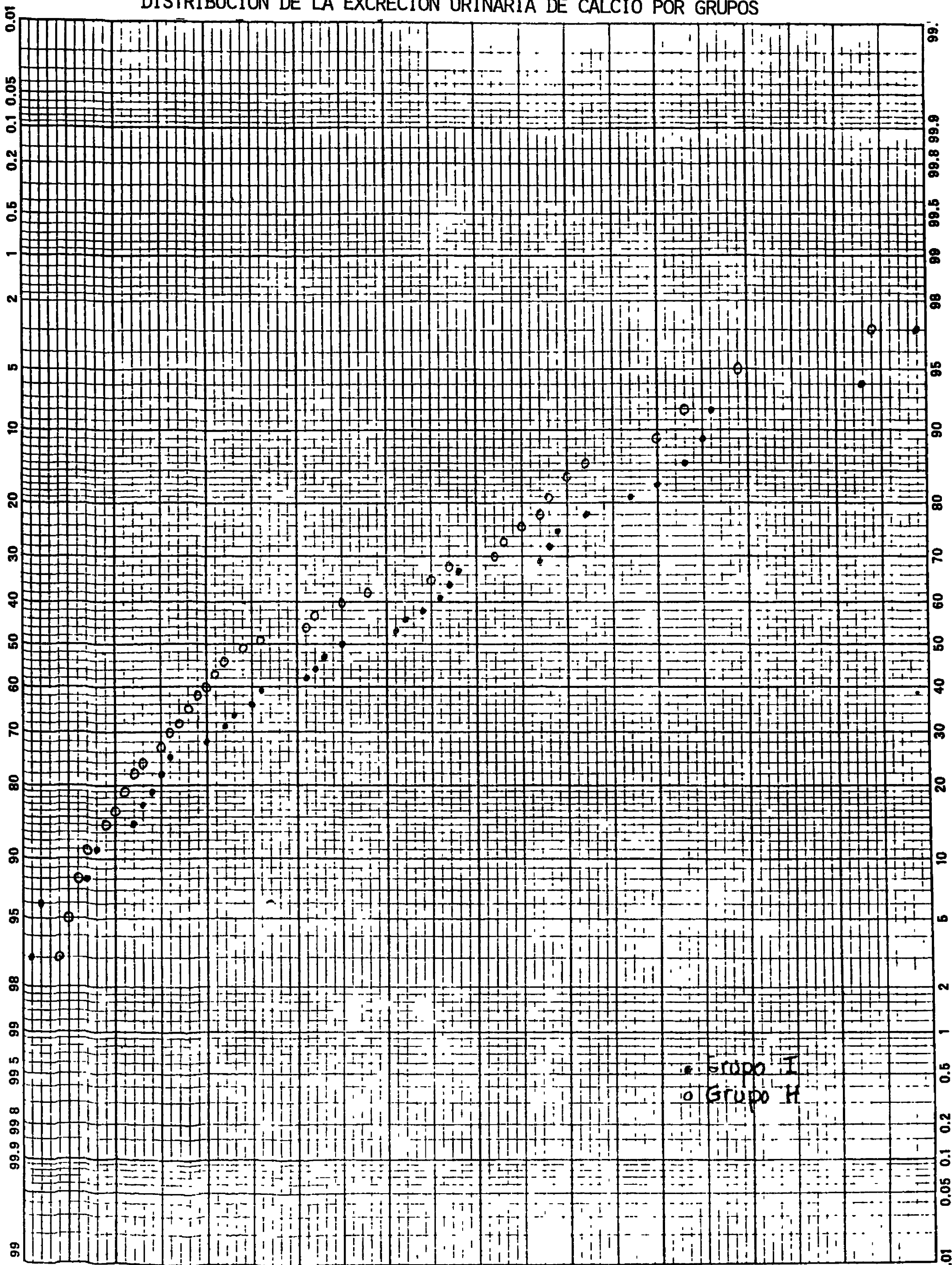


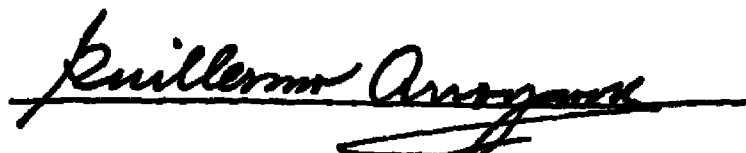
FIGURA 17**EXCRECION URINARIA DE CALCIO**

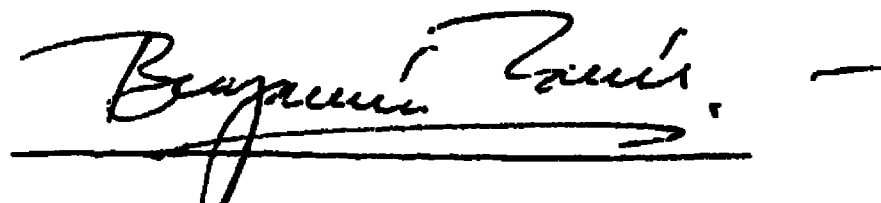
DISTRIBUCION DE LA EXCRECION URINARIA DE CALCIO POR GRUPOS



COMITE DE TESIS:


Benjamín Caballero


Dr. Guillermo Arroyave


Dr. Benjamín Torún


Lic. Rafael Flores


Dr. Oscar Pineda

DECANO, FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA:


Dr. José Héctor Aguilar