

Actualización

Condiciones actuales y miras futuras en el uso de soluciones de rehidratación oral

Dr. RAUL WAPNIR*

ARCH ARG PEDIATR / 1998 / VOL. 96: 387

INDICE

1. Estado actual de las soluciones de rehidratación oral (SRO).
2. Factores fisiológicos que influyen en la eficiencia de las SRO.
3. Interacciones entre alimentación y rehidratación.
4. Adiciones y sustituciones en las fórmulas basales.
5. Tendencias futuras.
6. Literatura citada.

1. ESTADO ACTUAL DE LAS SOLUCIONES DE REHIDRATACION ORAL

Las SRO son una de las medicaciones más efectivas y económicas disponibles en el mundo. La mortalidad debida a deshidratación e hiponatremia, especialmente en la infancia, causa un número de decesos que suma varios millones por año.^{1,2} Si son apropiadamente administradas por quienes están a cargo del cuidado de los enfermos, las SRO no sólo pueden reducir la mortalidad, sino que disminuyen la necesidad de hospitalización y terapia de rehidratación endovenosa. La única limitación, hasta ahora sólo superada parcialmente, es que la terapia de rehidratación oral (TRO) es eficaz para rehidratar y corregir el desequilibrio electrolítico, pero es generalmente menos efectiva para reducir la frecuencia de defecación. En el tratamiento de recién nacidos y niños con diarrea, tal disyuntiva aparente disminuye su aceptación y aumenta el riesgo de que el proceso de rehidratación sea prematuramente abandonado, se introduzca una alimentación inapropiada, ocurra reinfección y, en consecuencia, se mantenga

un círculo vicioso.

Las características fisiológicas del intestino delgado presentan grandes oportunidades y problemas para la intervención terapéutica. La aparición de diarrea es sinónimo de un "descarrilamiento" de la función absorptiva intestinal. Básicamente, el intestino delgado opera como un motor listo para producir un movimiento vectorial del contenido asimilable del intestino hacia el medio interno del individuo. Si el motor está mantenido en "punto muerto", o sea, en ayunas, secreción y reabsorción de fluido constituyen procesos continuos que totalizan un flujo de varios litros por día en el adulto y, proporcionalmente, menos en el lactante y el niño. La falta de alimento no interrumpe el proceso y solamente una deshidratación severa disminuye el ritmo absorptivo y secretorio. La introducción de SRO, con la resultante de un balance positivo de fluido, por encima de las pérdidas inducidas por la diarrea, también sirve para normalizar la condición proabsorptiva del intestino delgado. En ausencia de residuos no absorbibles, que no sean bacterias intestinales y el descamado normal del epitelio, el colon no funciona adecuadamente como regulador de fluido y eso contribuye a las pérdidas fecales.

Las historias de las SRO y la TRO han sido muy bien resumidas en los últimos años.³⁻⁵ A pesar de eso, hallar unanimidad en la composición de una SRO parece ser un objetivo difícil, no obstante la extensa experiencia clínica y las numerosas pruebas de varias fórmulas en lugares donde diarreas de diferente etiología son endémicas. Las razones de ese problema son comprensibles. Tratándose de lactantes y niños, las diferencias de edad, etiología, estado general de salud y circunstancias socio-económicas imponen razones por las cuales una única preparación no satisface en todos los casos.

El perfeccionamiento de la eficacia de las SRO constituye un esfuerzo persistente que ha invo-

* Departamento de Pediatría. North Shore University Hospital, New York University, School of Medicine. Manhasset, New York (EE.UU.).

lucrado a quienes están en la investigación y en el cuidado médico directo. Las contribuciones prácticamente han provenido de cada continente. Aunque la TRO no tiene el atractivo intelectual consustanciado con los avances de la genética molecular y los progresos deben medirse en pequeños pasos, hay buenas razones para predecir que pronto se darán verdaderos avances en este campo. Las razones caen en tres categorías: a) se están realizando continuos progresos para conseguir una mejor comprensión de la fisiología gastrointestinal, especialmente aclarar los mecanismos secretorios y su regulación; b) se esperan enfoques novedosos para mejorar la rehidratación y reducir las pérdidas secretorias mediante el uso de sustancias absorbibles y no absorbibles que sean incorporadas a las SRO; c) el diseño de nuevos y más simples protocolos de rehabilitación alimenticia para lactantes y niños con diarrea.

2. FACTORES FISIOLÓGICOS QUE INFLUYEN EN LA EFICIENCIA DE LAS SRO

Los factores más importantes que han sido extensamente investigados son: I) contenido de electrolitos y bases en las SRO; II) tipo y concentración de carbohidratos; III) osmolalidad. Existe una clara relación entre esos factores; eso no ha impedido que hayan sido a menudo modificados unilateralmente, sin considerar sus consecuencias.

I) Contenido en sodio

Las enormes pérdidas de cloruro de sodio que ocurren durante episodios de diarrea producidos por el *V. cholerae* requieren el uso de SRO con un contenido en sodio relativamente alto, generalmente 90 mM, que es la concentración de sodio medida en las materias fecales de individuos con cólera. En tales circunstancias, además del agregado de 20 a 30 mM en sales de potasio para compensar pérdidas en la heces o por vómito y el agregado habitual de glucosa, las SRO terminan siendo isotónicas, si no ligeramente hipertónicas, tal como la fórmula patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La acidosis también ha preocupado en la presentación de diarreas severas; por lo tanto el bicarbonato ha sido frecuentemente incluido en las fórmulas. Sin embargo, la inestabilidad de las soluciones de bicarbonato, que pueden conducir a la formación de carbonato y a una elevación excesiva del pH, ha desalentado el uso de esa sal de sodio. El citrato (tri)sódico ofrece una alternativa mejor, dado que mantiene el pH más cerca de lo fisiológico y es estable.^{6,7} No

obstante, se ha cuestionado si es realmente necesario agregar base, ya que la acidosis o una brecha aniónica anormal sólo ocurren ocasionalmente en la mayor parte de los tipos de diarrea.^{8,9}

Muchos clínicos han propuesto una SRO "polivalente" que tenga una concentración intermedia de sodio, tal que la haga adecuada para el tratamiento del cólera, así como de diarreas de otras etiologías, sin el riesgo potencial de hipernatremia. A este respecto ha habido una divergencia notoria entre los usuarios de SRO en países del primer mundo y las sociedades en desarrollo. En aquéllos, la mayoría de los que usan SRO optan por preparados comerciales listos para usar que contienen de 45 a 75 mM de sodio y 20 a 30 mM de potasio. Mientras tanto, el objetivo de la mayoría de las pruebas experimentales en el tercer mundo se han concentrado en fórmulas que contienen 60 a 90 mM de sodio.^{10,11} No es sorprendente que, más recientemente, un valor de compromiso: 75 mM resulte una opción interesante que pueda servir, quizás, como fórmula universal.¹²

II) Tipo y concentración de carbohidrato

Después de tres décadas de pruebas y fracasos, las opciones prácticas en la selección de carbohidratos para SRO se han reducido a dos: el uso de glucosa pura, o de algún tipo de polímero de la glucosa, obtenido de la hidrólisis parcial del almidón. La segunda opción no excluye la presencia de una cantidad limitada de glucosa libre producida durante la hidrólisis química o enzimática del almidón. Otra de las posibilidades, como el uso de la sacarosa (azúcar común) que es generalmente más barata que la glucosa y es universalmente usada, tiene la desventaja de requerir un proceso de hidrólisis por la mucosa intestinal antes de ser absorbida; sin embargo, ese mecanismo enzimático puede estar afectado durante crisis gastrointestinales. La liberación de fructosa durante la hidrólisis de la sacarosa no da ventajas especiales, como se discutirá más adelante. No obstante, en folletos para trabajadores de la salud o madres distribuidos en muchos países en desarrollo, donde las realidades sociales imponen el uso del azúcar común, se suelen dar indicaciones para usar medidas fáciles de comprender, como cucharadas o cucharaditas para preparar SRO caseras y previniendo sobre los peligros de agregar demasiados sólidos en el preparado. La cantidad de azúcar recomendada es de 18 gramos por litro, junto con 3 gramos de sal por litro. Lamentablemente, la mayoría de los usuarios domésticos no tienen manera de pesar esas cantidades y dispen-

sar sólidos como medidas de volumen produce resultados frecuentemente erróneos. Además, la consistencia de los cristales de azúcar y sal es variable e introduce una fuente de error imprevisible, aunque es más fácil igualar los volúmenes finales de las SRO caseras con el uso de botellas plásticas de un litro. Un aspecto menos discutido, pero no menos importante, de las SRO preparadas en zonas rurales es la cuestión sanitaria. Agua contaminada o que no ha sido hervida, utensilios sucios e higiene personal cuestionable dan lugar a un peligro obvio de infección y reinfección, especialmente con lactantes y niños. He aquí donde salud pública y medicina se cruzan en un punto crítico.

Jarabes ricos en glucosa y fructosa, una mercadería de bajo precio usada muy extensamente en bebidas refrescantes, generalmente se comercializa en forma líquida y es inadecuada para la preparación de paquetitos sellados de componentes secos, indispensables para su distribución. La absorción de fructosa en el intestino delgado se efectúa por el mismo transportador de la glucosa (SGLT1), pero es varias veces más lenta que para la glucosa. La fructosa puede ser también captada por otro transportador (SGLT5), que posiblemente no sea plenamente funcional en el recién nacido o sea inoperante durante episodios de diarrea.¹³ Almidones parcialmente hidrolizados o modificados que la industria de la alimentación en países desarrollados produce a bajo precio, y que son muy utilizados en varios tipos de alimentos preparados, no han sido aún probados extensamente en la clínica.

Debe hacerse una categoría especial con los potajes o atoles obtenidos de cereales cocidos o vegetales ricos en almidón.^{14,15} Aunque sean ampliamente usados por poblaciones de muchos países en desarrollo como antidiarreicos, su composición escapa al análisis y, por lo tanto, resulta difícil juzgar su relación con otros ingredientes de las SRO, tal como sales, ni determinar a priori la osmolalidad de esos preparados. Un enfoque intermedio, aplicable en lugares donde se consiguen cereales precocidos para lactantes consiste en mezclar media taza de esos productos con dos tazas de agua y un cuarto de cucharadita de sal. Se calcula que esta fórmula provee unos 60 gramos por litro de carbohidrato y 50 mM de sodio.¹⁶ Es crucial medir la sal con la mayor exactitud posible, si bien esta receta deja un margen amplio de seguridad en materia de concentración de sodio.

La digestión enzimática de trigo produce un producto alto en proteínas que, cuando se usa como sustituto de la glucosa en una SRO se puede

comparar favorablemente con preparados de polvo de arroz, especialmente para pacientes con cólera.¹⁷ Una versión comercial que contiene un hidrolizado por amilasa de arroz ha sido probada exitosamente.¹⁸ Un número considerable de preparados que incluyen arroz como fuente de carbohidrato han sido estudiados en esta década. Son generalmente fórmulas patentadas que contienen una variedad de polímeros de la glucosa. Si se incluyen en las SRO a razón de 30 a 50 gramos por litro como reemplazo de la glucosa, producen una bebida de relativa baja osmolalidad. Se ha probado que una sustancia presente en el arroz, de mediano peso molecular (<1,5 kDa), posee propiedades antisecretorias que inhiben la pérdida de cloruros a través de las células de las criptas.¹⁹ Esta es otra de las razones por la cual los derivados del arroz son los más populares ingredientes de las fórmulas basadas en hidratos de carbono que no sean glucosa.

Dado que los carbohidratos son la fuente exclusiva de energía en las SRO, con excepción de los aminoácidos, que serán discutidos más adelante, podría resultar intuitivamente atrayente aumentar el contenido de carbohidratos para proveer más energía al paciente extenuado por la diarrea. En el pasado se han usado SRO con hasta 50 gramos por litro de glucosa (278 mM). Sin embargo, semejante concentración no sólo introduce un desequilibrio en el apareamiento de sodio con glucosa, cuya proporción molecular debe ser •1, sino también, si la capacidad absorbente de glucosa es excedida, pueden ocurrir efectos perjudiciales osmóticos e interrupción de la peristalsis. Una cantidad excesiva de azúcares es definitivamente contraindicada en el tratamiento de la diarrea.²⁰ Esa es la razón principal por la que bebidas gasificadas y jugos de frutas, que contienen mucho carbohidrato y poco sodio, son inapropiados como SRO improvisada. Las versiones dietéticas de las bebidas más populares tienen poca concentración de los edulcorantes artificiales, o sea que no son muy distintas al agua potable.

III) Osmolalidad

Este es un factor físicoquímico a menudo ignorado, que es de la mayor importancia para determinar la eficacia de una SRO.²¹ El papel predominante que posee la osmolalidad en la determinación de la velocidad de absorción de agua y electrolitos ha sido convincentemente demostrada en trabajos conducidos en animales de laboratorio^{22,23} y seres humanos.²⁴ Tanto es así que recientemente se ha postulado que la baja osmolalidad sea la clave en la eficacia de una

SRO.²⁵

El aparato gastrointestinal intacto es capaz de tolerar fluidos con un rango muy grande de osmolalidades y contenido de solutos, sea mediante la secreción de electrolitos o de agua para alcanzar isotonicidad antes del proceso de absorción propiamente dicho. Pero no se puede dar por contado tal capacidad en el lactante o niño con diarrea, que puede estar parcialmente desnutrido o deshidratado antes de empezar a recibir una SRO. Si tal es el caso, la carga fisiológica de diluir una solución hipertónica en la parte superior del intestino puede exceder la capacidad del paciente y causar una diarrea osmótica o agravar una situación preexistente. Como primera aproximación, soluciones isotónicas presentan las menores demandas fisiológicas al aparato gastrointestinal del enfermo con diarrea ya que no requieren el eflujo de agua o de electrolitos para producir un equilibrio osmótico. Las soluciones hipotónicas son también ventajosas, ya que la rápida absorción de agua tenderá a normalizar la osmolalidad del contenido del lumen intestinal con el del fluido extracelular. Por lo tanto, el contenido de solutos en las SRO deberá ser apropiadamente ajustado de modo que la osmolalidad final caiga dentro de límites apropiados. Los argumentos acerca de la concentración de electrolitos y carbohidratos discutidos precedentemente son aplicables en cuanto a la osmolalidad. La mayoría de los niños con diarreas que no sean cólera corren mayor riesgo de deshidratación que de hiponatremia; en consecuencia, la aceleración de la absorción de fluido resulta más importante que una preocupación por pérdidas de sodio en las heces. El enfoque más obvio para reemplazar pérdidas de líquido es la reducción en la osmolalidad de las SRO o de las bebidas que se administren. Hasta qué punto y a expensas de qué solutos de esas fórmulas es la cuestión.

Las soluciones hipotónicas están ganando aceptación en los ámbitos médicos mundiales dado que su eficacia ha sido fehacientemente demostrada. Un número de estudios experimentales y clínicos han evidenciado las ventajas de SRO con baja osmolalidad comparada con la SRO tipo de la OMS que es ligeramente hipertónica.^{11,26-30} Aquellas soluciones tienen en común la reducción de sodio de 90 mM a un valor entre 45 y 75 mM, así como la reducción en la concentración de glucosa de 111 mM ($\pm 20,0$ gramos por litro) o 144 mM ($\pm 25,9$ gramos por litro) a 75 o 90 mM (13,5 a 16,2 gramos por litro). De acuerdo con lo presentado anteriormente, algunas preparaciones están exclusivamente basadas en

productos de hidrólisis de almidón.

3. INTERACCIONES ENTRE ALIMENTACION Y REHIDRATAACION

El valor nutritivo y calórico de las SRO es limitado. La fórmula recomendada por la OMS tiene sólo 80 kCal/litro. Aparte de su carencia de proteínas y grasas, este contenido energético es insuficiente para el lactante y el niño, quienes necesitan reponer no solamente fluidos y electrolitos sino también satisfacer sus necesidades metabólicas básicas. Por lo tanto, no puede posponerse mucho la realimentación del enfermo, quien a menudo suele estar desnutrido aun antes del episodio diarreico.³¹ Se ha llegado progresivamente a un acuerdo en cuanto a cómo proceder con la rehabilitación nutritiva de lactantes y niños con diarrea. Si es posible que reciban leche materna, no hay razón para suspenderla, aun en plena diarrea y durante el uso de las SRO.³² Esto tiene una firme base fisiológica y también ayuda a mantener la producción de leche en la madre. El antiguo concepto de "descanso intestinal" ha sido desacreditado³³ y existen claras razones para continuar la alimentación enteral durante el episodio diarreico.³⁴ Si amamantar es imposible, es aconsejable un régimen de SRO y preparados lácteos en forma alternada. Alimentos accesibles en medios rurales o de bajo nivel socio-económico pueden ser igualmente eficaces.³⁵ Leche de vaca entera o diluida puede ser aceptable, especialmente si el lactante no está severamente deshidratado. Sin embargo, un meta-análisis que evaluó 29 pruebas separadas puso en evidencia que fórmulas sin lactosa eran mejor toleradas que las que contenían este carbohidrato.³⁶ La edad del enfermo es también importante. Si bien una dieta irrestricta puede ser riesgosa, mantener una proporción de alimentos normales tiene el beneficio adicional de producir efectos tróficos, que son importantes para la regeneración de la mucosa intestinal y su función normal.

Por lo tanto, hay un vínculo estrecho entre rehidratación y retorno a una dieta normal. Se ha propuesto que "el mejor régimen de realimentación es uno que sea nutritivamente adecuado y que cause la menor pérdida de fluidos y electrolitos".³⁷ El ritmo al cual la realimentación es tolerada depende también de la edad del enfermo. Después de los nueve meses de edad, la tolerancia al paso de la rehidratación a la alimentación es mayor que en lactantes menores.³⁸ Una opción menos usada para ir de rehidratación a realimentación es el uso de SRO con mayor contenido energético. Este objeti-

vo es más difícil de lograr si se quieren mantener los principios esenciales aplicables a la optimización de SRO. Si la diarrea persiste, la arquitectura de las vellosidades se alterará, con pérdida de disacaridasas e intolerancia a la lactosa y la sacarosa. Sin embargo, el lactante bien nutrido con gastroenteritis aguda es generalmente capaz de tolerar productos con lactosa sin grandes problemas.

Es paradójico, aunque comprensible, que los carbohidratos complejos son mejor digeridos que los monosacáridos o disacáridos (glucosa, sacarosa o lactosa). Eso es debido a que las amilasas salivares y linguales retienen su actividad hidrolítica más allá del estómago y permiten la digestión de almidones naturales o parcialmente modificados. La necesidad de mantener un balance entre las necesidades energéticas del lactante y su capacidad digestiva durante la fase activa de la enfermedad requiere un control continuo. Una vez que la diarrea ha disminuido o cesado, es más seguro ofrecer alimentos sólidos ricos en carbohidratos. Como se mencionó anteriormente, la introducción de productos fácilmente digeribles y de alto valor nutritivo en las SRO ha tomado frecuentemente la forma de hidrolizados de proteína¹⁷ o alguna versión de almidón parcialmente hidrolizado, especialmente los derivados del arroz.^{18,39} El contenido proteico de este último es mínimo, al contrario de los hidrolizados de proteína y de los digeridos enzimáticos de trigo. La intolerancia a proteínas de la leche ha sido intensamente investigada, ya que ha habido preocupación ante posibles reacciones alérgicas. Fórmulas con proteínas de soja han tenido aparente éxito,⁴⁰ aunque no son una panacea por su posible antigenicidad. Por lo tanto, su uso indiscriminado ha sido desalentado.^{37,38}

4. ADICIONES Y SUSTITUCIONES EN LAS FORMULAS BASALES

a. Las "super" SRO

Una vez que las SRO fueron aceptadas como tratamiento simple y eficaz de diarreas de variado origen etiológico, varios grupos de investigadores comenzaron a explorar la posibilidad de preparar fórmulas aun más efectivas. Los esfuerzos realizados en los últimos quince años, por encima de las variantes con distintas concentraciones de sales o la sustitución de glucosa por otros azúcares simples, se han dirigido a la creación de las así llamadas "super" SRO.⁴¹ Sin embargo, el agregado de solutos que incrementen la absorción de agua y reemplacen pérdidas de sodio más rápidamente se ha visto constreñido por las restricciones fisiológicas del intestino y las leyes fisicoquímicas que regulan el movimiento de líquidos a través de membranas.

lógicas del intestino y las leyes fisicoquímicas que regulan el movimiento de líquidos a través de membranas.

b. Aminoácidos

1. *Glicina*. Ya hace tiempo que se ha demostrado que varios aminoácidos requieren sodio para su transporte a través de epitelios. Transportadores específicos de ciertos aminoácidos se ligan con uno o dos átomos de sodio por molécula de aminoácido. No obstante, estos requisitos varían de acuerdo al tipo de membrana involucrada y los resultados obtenidos en estudios clásicos, como por ejemplo con la cámara de Ussing, no pueden ser extrapolados al intestino delgado. Los primeros intentos con aminoácidos fueron llevados a cabo con glicina, el más simple y económico de aquéllos y el único que no es ópticamente activo, o sea, que no tiene un carbono asimétrico. También tiene la ventaja de ser un poco dulce. El agregado de 60 a 111 mM de glicina a una SRO tipo, con la cantidad habitual de sodio y glucosa, dio lugar a soluciones hipertónicas que no fueron efectivas como agentes rehidratantes ni en animales de laboratorio ni en seres humanos.⁴²⁻⁴⁵ También se documentó que la alta concentración de glicina no era totalmente metabolizada y que excedía el umbral renal produciendo glicinuria.⁴⁶ Lo más fundamental es que la glicina no requiere sodio indefectiblemente para cruzar la membrana intestinal; por lo tanto, falla la base conceptual de su agregado. Tal como se mencionará más adelante, pruebas clínicas han finalmente disipado la esperanza de que éste sea un enfoque exitoso y de bajo costo para mejorar las SRO.
2. *L-alanina*. En contraste con la glicina, la L-alanina es el aminoácido de tres carbonos más simple, ópticamente activo. Este sí requiere sodio para cruzar la mayoría de las membranas celulares. La L-alanina ha sido puesta a prueba bajo una cantidad de concentraciones y variedad de solutos, tanto en presencia de diferentes cantidades de sodio y glucosa, en animales de laboratorio,^{47,48} como en pruebas clínicas.⁴⁹⁻⁵¹ En muchas de esas condiciones, la L-alanina mejora la absorción de agua y sodio. Algunos de esos resultados, sin embargo, revelan que la L-alanina puede competir con la glucosa en el sodio que ambas requieren para su transporte, o sea que si se quiere evitar la necesidad de un eflujo de sodio al espacio luminal, es necesario balancear las cantidades de L-alanina y glucosa. Si la absorción de L-alanina ocurre a expensas

de la absorción de glucosa, ese trueque puede ser desventajoso, ya que el contenido energético de la L-alanina es aproximadamente la mitad del de la glucosa y, a igualdad de peso, la carga osmótica de este aminoácido es el doble que el de la glucosa.

Varias pruebas clínicas han sido llevadas a cabo desde 1989 con fórmulas en las cuales L-alanina ha sido incluida. Los mejores resultados fueron obtenidos con un preparado que tenía 111 mM de glucosa (20 gramos por litro) y 90 mM de L-alanina (8 gramos por litro) en adultos con cólera o infección enterotoxigénica de *E. coli*. Esta SRO hipertónica redujo las materias fecales en un promedio de 42%, aunque la duración de los episodios diarreicos no fue reducida.⁴⁹ Otros estudios fueron aun menos exitosos.¹⁰

3. *L-glutamina*. En la última década ha habido un interés sostenido en el papel de este aminoácido en la función intestinal. Los resultados obtenidos mediante diferencias de concentración arteriovenosas demostraron que había una captación neta de L-glutamina de la circulación esplénica (*splachnic bed*) por la mucosa intestinal.^{52,53} La glutaminasa, presente en las mitocondrias de los enterocitos, convierte a la L-glutamina en ácido glutámico, liberando amoníaco. El ácido glutámico eventualmente entra en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. La L-glutamina es normalmente sintetizada en el hígado, aunque muchos otros órganos, incluso el cerebro, corazón y pulmones poseen la sintetasa necesaria para formar L-glutamina. La mucosa intestinal toma una cantidad considerable de L-glutamina de la circulación esplénica, tanto es así que se ha demostrado en animales que puede haber un déficit de ese aminoácido, por lo cual se lo ha puesto en la categoría de los aminoácidos "condicionalmente esenciales".⁵⁴ Eso significa que la L-glutamina puede estar siendo sintetizada en cantidades suficientes para las necesidades de los tejidos que dependen de ella, pero que en condiciones patológicas su producción puede ser insuficiente. El aparato gastrointestinal, como uno de los usuarios mayores, puede resultar especialmente deficitario. Por lo tanto, un aumento en la disponibilidad de L-glutamina es un enfoque lógico en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales graves y para la nutrición parenteral, así como en los casos de sepsis intestinal, síndrome de intestino acortado y en la alimentación de prematuros.⁵⁴

La lógica de incluir L-glutamina en las SRO es clara. No obstante, este aminoácido es inestable en solución y es relativamente caro. En condiciones experimentales, L-glutamina produce un aumento de la absorción de agua y electrólitos en cerdos recién nacidos⁵⁵ y en enteritis porcina atribuible a rotavirus.⁵⁶ Lamentablemente, las pruebas clínicas llevadas a cabo han sido desalentadoras, tanto en adultos con cólera, como en lactantes y niños con diarreas de diferente etiología.^{10,57} La concentración de L-glutamina en esos estudios fue de 90 o 50 mM, mientras que la de sodio fue mantenida en 90 mM. La primera de esas soluciones era hipertónica (380 mOsm/kg), mientras que la otra era isotónica.

El problema de la falta de estabilidad de L-glutamina en solución puede ser resuelto con el uso de un dipéptido, L-alanil-glutamina. Este compuesto sintético es estable y podría ser apropiado para su agregado en preparados para alimentación parenteral, además de las SRO, ya que tiene efectos tróficos en el íleon y el colon.⁵⁸ Sin embargo, su alto costo y la inseguridad de que se justifique plenamente el agregado de la L-glutamina ponen en duda sus perspectivas prácticas como un aditivo para las SRO.

4. *L-arginina*. Este es un aminoácido no esencial, conocido desde hace tiempo por sus múltiples efectos biológicos.⁵⁹ Su importancia se hizo aun más precisa al demostrarse que era el precursor del óxido nítrico (NO), una molécula gaseosa con múltiples funciones en todos los sistemas biológicos. En cuanto al aparato gastrointestinal, el NO modula el transporte de agua y electrólitos.⁶⁰ Compuestos químicamente análogos a la L-arginina producen secreción, que puede ser prevenida por la infusión simultánea de L-arginina. Inicialmente, hubo informes encontrados respecto de la producción de NO por L-arginina y los efectos resultantes en la función intestinal. Ahora está claro que concentraciones elevadas del aminoácido (20 mM) inducen secreción.⁶¹ Esto fue confirmado más recientemente;⁶² pero cuando la L-arginina fue perfundida a baja concentración (1-2 mM) se notó un claro efecto proabsortivo. Estos resultados significan que el NO puede actuar sea como vasodilatador o como vasoconstrictor. Es aún prematuro predecir si estos datos experimentales serán aplicables al mejoramiento de las SRO.

c) *Cinc como coadyuvante en la rehabilitación de pacientes con diarrea*

La pérdida de elementos minerales esenciales durante la diarrea, especialmente en lactantes y niños, ha sido firmemente establecida.⁶³ La vinculación entre diarrea crónica y desnutrición³¹ es particularmente válida en los primeros años de vida. Se ha demostrado que la permeabilidad intestinal está afectada por la deficiencia de cinc y que un suplemento de 5 mg/kg por día puede mejorarla,⁶⁴ aunque aun una dosis mayor no basta para controlar las pérdidas entéricas de material proteico.⁶⁵ Más recientemente se ha publicado que un suplemento diario de 20 mg de cinc mejora la velocidad de recuperación y disminuye el número de episodios de diarrea que duren más de una semana.⁶⁶ Muchos niños en estas circunstancias tienen una tasa de crecimiento por debajo de lo normal, una muestra típica de deficiencia de cinc. En este grupo de niños es donde la suplementación de cinc causa un efecto más dramático. No hay, hasta ahora, fórmulas de SRO que contengan cinc en solución, ni tampoco hay datos que demuestren una mejora en la función intestinal celular como efecto de un contacto directo con cinc. Las sales de cinc son generalmente amargas, lo cual no hace atractiva su inclusión. Además, se debe recordar que muchos aminoácidos que han sido sugeridos como aditivos de las SRO complejan el cinc y pueden aumentar las pérdidas de este elemento por la orina.⁶⁷

Recientemente se han propuesto dos mecanismos para explicar la relación entre deficiencia de cinc y diarrea. La sintasa del NO se expresa más en el intestino de ratas deficientes en cinc, especialmente después de su inducción mediante una interleuquina (IL-1 α),⁶⁸ lo cual se conecta al tema discutido con la L-arginina. También se ha publicado que la deficiencia de cinc conduce a la sobreexpresión de uroguanilina, un péptido relacionado al receptor celular de la toxina termoestable de *E. coli*.⁶⁹ Las imprevistas ramificaciones de este tema son índice elocuente de que hay mucho aún por aclarar en la patofisiología de la diarrea.

d) *Fibras solubles*

Hay muchos datos experimentales respecto de los posibles beneficios que fibras solubles pudieran aportar a las SRO. Factores reológicos, tales como la viscosidad de las soluciones, fueron inicialmente considerados como la vía por la cual se

puede mejorar la absorción de agua y electrólitos. Esta fue la situación con la carboximetilcelulosa (CMC),^{70,71} pero resultados negativos obtenidos con otros agentes que aumentan la viscosidad, como la goma guar y los vínculos complejos que se establecieron entre la constitución química y la efectividad de la CMC y otras celulosas modificadas dieron pie a la reflexión. La goma arábica (GA), una fibra soluble que no aumenta la viscosidad pero que tiene propiedades emulsificantes, ha dado resultados positivos en animales de laboratorio. La GA no sólo mejora la absorción de agua y electrólitos en ratas normales,⁷² sino que lo hace en modelos experimentales de diarrea osmótica y secretoria, así como en animales desnutridos.⁷³ Queda aún por elucidar qué papel podrá tener una fibra soluble como aditivo para las SRO. La GA es económicamente accesible y su uso está firmemente establecido en las industrias de la alimentación y farmacéutica. En cuanto a su mecanismo de acción, es posible que la GA no sólo actúe en el medio contiguo a la zona de absorción, como agente físico, sino que también tenga un efecto trófico sobre hormonas gastrointestinales, especialmente el péptido YY, que es liberado a la circulación portal cuando pectina o GA, entre otros estimulantes, se perfunden por el colon de la rata.⁷⁴

5. TENDENCIAS FUTURAS

Los investigadores en este campo de actividades siguen esforzándose en introducir nuevas fórmulas para las SRO, con la esperanza de que sean más efectivas y más aceptables para los usuarios, que nada saben de problemas fisiológicos, pero que quieren ver a sus niños libres de diarrea lo más pronto posible. Si se considera que varios millones de seres humanos, niños especialmente, mueren anualmente de enfermedades gastrointestinales asociadas con diarrea y que este flagelo no respeta tampoco a los países industrializados,⁷⁵ se explica entonces que, además del problema sanitario que hace a la contaminación orofecal, se busquen nuevas soluciones, aunque sean paliativas. Siguiendo la recapitulación presentada, es posible que mejores tratamientos con SRO sean posibles en los albores del siglo venidero con nuevos avances en la inducción de factores tróficos, la regulación de la síntesis de NO, una mejor comprensión de las alteraciones que ocurren en las hormonas gastrointestinales y en las propiedades físicoquímicas de las SRO. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhea. A review of active surveillance data. *Bull WHO* 1982; 60:605-613.
2. Bern C, Martines J, de Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull WHO* 1992; 70:705-714.
3. Elliott EJ, Watson AJM, Walker-Smith JA, Farthing MJG. Search for the ideal oral rehydration solution: studies in a model of secretory diarrhea. *Gut* 1991; 32:1314-1320.
4. Avery ME, Snyder JD. Oral therapy for acute diarrhea. *New Engl J Med* 1990; 323:891-894.
5. Farthing MJG. History and rationale of oral rehydration and recent developments in formulating an optimal solution. *Drugs* 1988; 36:80-90.
6. Islam MR, Samadi AR, Ahmed SM, Bardhan PK, Ali A. Oral rehydration therapy: efficacy of sodium citrate equals to sodium bicarbonate for correction of acidosis in diarrhoea. *Gut* 1984; 25:900-904.
7. Hoffman SL, Simanjuntak CH, Moechtar MA, Punhjabi NH, Kumala S, Silalahi P, Sutopo B, Kuncoro YS, Soriano M, Plowe C, Paleologo FP, Edman DC, Laughlin LW. Rehydration and maintenance therapy of cholera patients in Jakarta: Citrate-based versus bicarbonate-based oral rehydration salt solution. *J Infect Dis* 1985; 152:1159-1165.
8. Elliott EJ, Watson AJ, Walker-Smith JA. Effect of bicarbonate on efficacy of oral rehydration therapy: studies in an experimental model of secretory diarrhea. *Gut* 1988; 29:1052-1057.
9. Sarker SA, Mahalanabis D. The presence of bicarbonate in oral rehydration solution does not influence fluid absorption in cholera. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:242-245.
10. Bhan MK, Mahalanabis D, Fontaine O, Pierce NF. Clinical trials of improved oral rehydration salt formulations: a review. *Bull WHO* 1994; 72:945-955.
11. Bhan MK, Chea Woo E, Fontaine O, Maulen-Radovan I, Pierce NF, Ribeiro Jr H. Multicentre evaluation of reduced-osmolarity oral rehydration salts solution. *Lancet* 1995; 345:282-285.
12. Santosham M, Fayad I, Abu Zikri M, Hussein A, Amponsah A, Duggan C, Hashem M, El Sady N, Abu Zikri M, Fontaine O. A double-blind clinical trial comparing World Health Organization oral rehydration solution with a reduced osmolarity solution containing equal amounts of sodium and glucose. *J Pediatr* 1996; 128:45-51.
13. Shirazi-Beechey SP. Glucose transporters in the control of metabolism. *Proc Nutr Soc* 1996; 55:167-178.
14. Kenya PR, Odongo HW, Oundo G, Waswa K, Muttunga J, Molla AM, Nath SK, Molla A, Greenough WB III, Juma R, Were BN. Cereal based oral rehydration solutions. *Arch Dis Childh* 1989; 64:1032-1035.
15. Ibañez S, Leon L, Funez F, Puentes R, Gallo A. Realimentación con crema de zanahoria de lactantes con diarrea aguda y deshidratación. *Rev Chil Pediatr* 1979; 50:5-9.
16. Meyers A. Modern management of acute diarrhea and dehydration in children. *Am Fam Phys* 1995; 51:1103-1115.
17. Alam AN, Sarker SA, Molla AM, Rahaman MM, Greenough WB III. Hydrolysed wheat based oral rehydration solution for acute diarrhea. *Arch Dis Childh* 1987; 62:440-444.
18. Lebenthal E, Khin-Maung-U, Khin-Myat-Tun, Tin-Nu-Swe, Thein-Thein-Myint, Jirapinyo P, Visitsuntorn N, Ismail R, Bakri A, Firmansyah A, Sunoto S, Shin K, Takita H. High-calorie, rice-derived, short-chain, glucose polymer-based oral rehydration solution in acute watery diarrhea. *Acta Paediatr* 1995; 84:165-172.
19. Macleod RJ, Bennett HPJ, Hamilton JR. Inhibition of intestinal secretion by rice. *Lancet* 1995; 346:90-92.
20. Meeuwse GW. High sugar worse than high sodium in oral rehydration solutions. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:161-166.
21. Miller DL, Hamburger SA, Schedl HP. Effect of osmotic gradients on water and solute transport: in vivo studies in rat duodenum and ileum. *Am J Physiol* 1979; 237:E389-E396.
22. Wapnir RA, Lifshitz F. Osmolality and solute concentration-their relationship with oral hydration solution effectiveness: an experimental assessment. *Pediatr Res* 1985; 19:894-898.
23. Cunha Ferreira RMC, Elliott EJ, Watson AJM, Brennan E, Walker-Smith JA, Farthing MJG. Dominant role for osmolality in the efficacy of glucose and glycine-containing oral rehydration solutions: studies in a rat model of secretory diarrhea. *Acta Paediatr* 1992; 81:46-50.
24. Gisolfi CV, Summers RW, Schedl HP, Bleiler TL. Intestinal water absorption from select carbohydrate solutions in humans. *J Appl Physiol* 1992; 73:2142-2150.
25. Thillainayagam AV, Hunt JB, Farthing MJ. Enhancing clinical efficacy of oral rehydration therapy: is low osmolality the key? *Gastroenterology* 1998; 114:197-210.
26. Cohen MB, Mezoff AG, Laney J DW, Bezerra JA, Beane BM, Drazner D, Baker R, Moran JR. Use of a single solution for oral rehydration and maintenance therapy of infants with diarrhea and mild to moderate dehydration. *Pediatrics* 1995; 95:639-645.
27. Micetic-Turk D. Evaluation of five oral rehydration solutions for children with diarrhea. *J Pediatr Gastro Nutr* 1995; 20:358-361.
28. El-Mougi M, El-Akkad N, Hendawi A, Hassan M, Amer A, Fontaine O, Pierce NF. Is a low-osmolarity ORS solution more efficacious than standard WHO ORS solution? *J Pediatr Gastro Nutr* 1994; 19:83-86.
29. Elliott EJ, Walker-Smith JA, Farthing MJG, Hunt J. Clinical experience with a hypotonic oral rehydration solution for treatment of pediatric gastroenteritis in the United Kingdom. *Clin Therapeut* 1990; 12:86-94.
30. Duffau G, Emilfork M, Calderón. Evaluación de dos fórmulas para hidratación oral en el síndrome diarreico agudo con

- deshidratación del lactate. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1982; 39:729-736.
31. Gracey M. Diarrhea and malnutrition: a challenge for pediatricians. *J Pediatr Gastro Nutr* 1996; 22:6-16.
 32. Santosham M, Duggan C, Brown KH, Greenough WB, III. Management of acute diarrhea. In: Wyllie R, Hyams JS (eds), Philadelphia. *Pediatric Gastrointestinal disease*. W B Saunders, 1993, 1157-1166.
 33. Lifshitz F, Ribeiro HDC, Silverberg M. Childhood infectious diarrhea. In: Silverberg M, Daum F (eds). *Textbook of Pediatric Gastroenterology*. 2nd ed, Boca Raton, Year Book Medical Publishers, 1988, 284-329.
 34. Duggan C, Nurko S. "Feeding the gut": The scientific basis for continued enteral nutrition during acute diarrhea. *J Pediatr* 1997; 131:801-808.
 35. Schroeder DG, Torún, Bartlett AV, Miracle-McMahill H. Dietary management of acute diarrhea with local foods in a Guatemalan rural community. *Acta Paediatr* 1997; 86:1155-1161.
 36. Brown KH, Peerson JM, Fontaine O. Use of nonhuman milk in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 1994; 93:17-27.
 37. Lifshitz CH, Shulman RJ. Nutritional therapy for infants with diarrhea. *Nutr Rev* 1990; 48:329-338.
 38. Lifshitz F, Maggioni A. The nutritional management of acute diarrhea in young infants. *J Pediatr Gastro Nutr* 1994; 19:148-150.
 39. Molina S, Vettorazzi C, Peerson JM, Solomons NW, Brown KH. Clinical trial of glucose-oral rehydration solution (ORS), rice dextrin-ORS, and rice flour-ORS for the management of children with acute diarrhea and mild or moderate dehydration. *Pediatrics* 1995; 95:191-197.
 40. Brown K, Perez F, Peerson J, et al. Effect of dietary fiber (soy polysaccharide) on the severity, duration and nutritional outcome of acute, water diarrhea in children. *Pediatrics* 1993; 92:241-247.
 41. Mahalanabis D, Patra FC. In search of a super oral rehydration solution: can optimum use of organic solute-mediated sodium absorption lead to the development of an absorption promoting drug? *J Diar Dis Res* 1983; 1:76-81.
 42. Nalin DR, Cash RA, Rahman M, Yunus MD. Effect of glycine and glucose on sodium and water absorption in patients with cholera. *Gut* 1970; 11:768-772.
 43. Patra FC, Mahalanabis D, Jalan KN, Sen A, Banerjee P. In search of a super solution: controlled trial of glycine-glucose ORS in infantile diarrhoea. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73:18-21.
 44. Santosham M, Burns BA, Reid R, Letson GW, Duncan B, Powlesland JA, Foster S, Garrett S, Croll L, Wai NN, Marshall WN, Almeida-Hill J, Sack RBH. Glycine-based oral rehydration solution: reassessment of safety and efficacy. *J Pediatr* 1986; 109:795-801.
 45. Vesikari T, Isolauri E. Glycine supplemented oral rehydration solutions for diarrhoea. *Arch Dis Childh* 1986; 61:372-376.
 46. Vesikari T, Isolauri E, Marnela K-M. Glycinuria following administration of glycine-supplemented oral rehydration solution in rotavirus diarrhoea. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77:165-166.
 47. Wapnir RA, Zdanowicz M, Teichberg S, Lifshitz F. Oral hydration solutions in experimental osmotic diarrhea: enhancement by alanine and other amino acids and oligopeptides. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:84-90.
 48. Wapnir RA, Zdanowicz MM, Teichberg S, Lifshitz F. Alanine stimulation of water and sodium absorption in a model of secretory diarrhea. *J Pediatr Gastro Nutr* 1990; 10:213-221.
 49. Patra FC, Sack DA, Alam AN, Mazumder RN. Oral rehydration formula containing alanine and glucose for treatment of diarrhoea: a controlled trial. *Brit Med J* 1989; 298:1353-1356.
 50. Ribeiro HDC, Lifshitz F. Alanine-based oral rehydration therapy for infants with acute diarrhea. *J Pediatr* 1991; 118:S86-S91.17
 51. Sarker SA, Majid N, Mahalanabis D. Alanine- and glucose-based hypo-osmolar oral rehydration solution in infants with persistent diarrhea: a controlled trial. *Acta Paediatr* 1995; 84:775-780.
 52. Windmueller HG. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol* 1982; 53:201-237.
 53. Souba WW. Intestinal glutamine metabolism and nutrition. *J Nutr Biochem* 1993; 4:2-9.
 54. Van der Hulst RRWJ, Von Meyenfeldt MF, Soeters PB. Glutamine: an essential amino acid for the gut. *Nutrition* 1996; 12:S78-S81.
 55. Rhoads JM, Keku EO, Bennett LE, Quinn J, Lecce JG. Development of L-glutamine-stimulated sodium absorption in neonatal piglet jejunum. *Am J Physiol* 1990; 258:G99-107.
 56. Rhoads JM, Keku EO, Quinn J, Woosley J, Lecce J. L-glutamine stimulates jejunal sodium and chloride absorption in pig-rotavirus enteritis. *Gastroenterology* 1991; 100:683-699.
 57. Ribeiro H Jr, Ribeiro T, Mattos A, Palmeira C, Fernandez D, Sant'Ana I, Rodrigues I, Bendicho MT, Fontaine O. Treatment of acute diarrhea with oral rehydration solutions containing glutamine. *J Amer Coll Nutr* 1994; 13:251-255.
 58. Scheppach W, Loges C, Bartram P, Christl SU, Richter F, Dusel G, Stehle P, Fuerst P, Kasper H. Effect of free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon. *Gastroenterology* 1994; 107:429-434.
 59. Cynober L, LeBoucher J, Vasson M-P. Arginine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1995; 6:402-403.
 60. Barry MK, Aloisi JD, Pickering SP, Yeo CJ. Nitric oxide modulates water and electrolyte transport in the ileum. *Ann Surg* 1994; 219:382-388.
 61. Mourad FH, O'Donnell LJD, Andre EA, Bearcroft CP, Owen RA, Clark ML, Farthing MJG. L-arginine, nitric oxide, and intestinal secretion: studies in rat jejunum in vivo. *Gut* 1996; 39:539-544.
 62. Wapnir RA, Wingertzahn MA, Teichberg S. L-arginine in low concentration improves rat intestinal water and sodium absorption from oral rehydration solutions. *Gut* 1997; 40:602-607.
 63. Castillo-Duran C, Vial P, Uauy R. Trace mineral balance during acute diarrhea in infants. *J Pediatr* 1988; 113:452-457.
 64. Roy SK, Behrens RH, Haider R, Akramuzzaman SM, Mahalanabis D, Wahed MA, Tomkins AM. Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladeshi children with acute diarrhea and persistent diarrhea syndrome. *J Pediatr Gastro Nutr* 1992; 15:289-296.
 65. Alam AN, Sarker SA, Wahed MA, Khatun M, Rahaman MM. Enteric protein loss and intestinal permeability changes in children during acute shigellosis and after recovery: effect of zinc supplementation. *Gut* 1994; 35:1707-1711.
 66. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *New Engl J Med* 1995; 333:839-844.
 67. Ruz M, Solomons NW. Fecal excretion of endogenous zinc during oral rehydration therapy for acute diarrhea: Nutritional implications. *J Tr Elem Exp Med* 1995; 7:89-100.
 68. Cui L, Takagi Y, Wasa M, Liboshi Y, Khan J, Nezu R, Okada A. Induction of nitric oxide synthase in rat intestine by interleukin-1 α may explain diarrhea associated with zinc deficiency. *J Nutr* 1997; 127:1729-1736.

69. Blanchard PK, Cousins RJ. Upregulation of rat intestinal uroguanylin mRNA by dietary zinc restriction. *Am J Physiol* 1997; 272:G972-G978.
70. Go JT, Harper RG, Sia CG, Teichberg S, Wapnir RA. Oral rehydration solutions: increased water and sodium absorption by addition of a viscosity-enhancing agent in a rat model of chronic osmotic diarrhea. *J Pediatr Gastro Nutr* 1994; 19:410-416.
71. Go JT, Sia CG, Harper RG, Wapnir RA. Oral rehydration solutions (ORS): enhancement by a soluble fiber. *J Amer Coll Nutr* 1994; 13:364-368.
72. Wapnir RA, Teichberg S, Go JT, Wingertzahn MA, Harper RG. Oral rehydration solutions: enhanced sodium absorption with gum arabic. *J Amer Coll Nutr* 1996; 15:377-382.
73. Wapnir RA, Wingertzahn MA, Moyses J, Teichberg S. Gum arabic promotes rat jejunal sodium and water absorption from oral rehydration solutions in two models of diarrhea. *Gastroenterology* 1997; 112:1979-1985.
74. Plaisancié P, Dumoulin V, Chayrille J-V, Cuber J-C. Luminal peptide YY-releasing factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *J Endocrin* 1996; 151:421-429.
75. Santosham M, Keenan EM, Tulloch J, Broun D, Glass R. Oral rehydration therapy for diarrhea: An example of reverse transfer of technology. *Pediatrics* 1997; 100:1-3.