

# Ensayos clínicos de formulaciones mejoradas de sales de rehidratación oral<sup>1</sup>

La solución de sales de rehidratación oral (SRO) recomendada por la OMS es inocua y efectiva para tratar a los pacientes de todas las edades con deshidratación debida a diarrea de cualquier causa. Para poder administrar esta solución, es preciso que los pacientes puedan beber y que la deshidratación no sea grave. A menudo, el común de las gentes desconoce la relación que existe entre la diarrea y la necesidad de hidratar. El principal motivo de preocupación, a veces compartido por trabajadores de la salud, es que la diarrea cese. De ahí deriva el obstáculo que limita la aceptación de las SRO, ya que no reducen la tasa de pérdida de heces ni acortan la duración de la diarrea. En parte, estos hechos explican la continua difusión de antibióticos y "antidiarreicos" inefectivos y a menudo peligrosos. Por estas razones, se han realizado esfuerzos para desarrollar una formulación de SRO que, como la de la OMS, sea económica, inocua, efectiva, estable durante su almacenamiento prolongado, y al mismo tiempo reduzca la tasa de pérdida de heces y la duración de la diarrea. Si un producto de esta naturaleza se promueve como antidiarreico, su aceptabilidad aumentará. Por añadidura, puede contribuir a reducir la demanda de medicamentos antidiarreicos.

Para desarrollar una fórmula de SRO que reúna las características mencionadas, se han adoptado distintos enfoques y métodos de trabajo. A continuación se resumen las estrategias empleadas y los resultados de ensayos clínicos de las formulaciones experimentales de SRO, que se administraron a adultos y niños que padecían deshidratación como consecuencia del cólera u otras enfermedades diarreicas.

## Enfoques adoptados para desarrollar una formulación de sales de rehidratación oral

La efectividad de la solución de SRO de la OMS depende del transporte activo combinado del ión sodio y la glucosa a través del ribete en cepillo de las membranas de los enterocitos, seguido por la absorción pasiva de agua y otros electrolitos. Estas funciones permanecen intactas durante la diarrea de cualquier etiología.

En el intestino delgado se absorben de manera eficiente e independientemente dos tipos de solutos orgánicos, cada uno de los cuales aumenta la absorción de sodio y agua. Por un lado se encuentran algunos aminoácidos neutros (glicina, L-alanina, L-glutamina) y los dipéptidos, tripéptidos, proteínas y las proteínas hidrolizadas que contienen esos aminoácidos. Por otro, la glucosa, disacáridos (maltosa), trisacáridos (maltotriosa), mezclas de oligosacáridos (maltodextrinas) y polisacáridos (almidón del arroz y otros cereales) compuestos por glucosa.

Un método utilizado para desarrollar una formulación mejorada de SRO se fundamentó en la adición de aminoácidos neutros u otros dipéptidos a la formulación de la OMS. Inicialmente, se consideró la glicina por ser barata y poco tóxica.

<sup>1</sup> Basado en el artículo de Bhan MK, Mahalanabis D, Fontaine O y Pierce NF, "Clinical trials of improved oral rehydration salt formulations: a review", *Bulletin of the World Health Organization* 1994;72:945-955.

Más tarde, se añadió *L*-alanina, cuando se descubrió que aumentaba el transporte de sodio a través del ribete en cepillo de la membrana con mayor eficiencia que la glicina o la glicil-glicina. Recientemente se ha utilizado la *L*-glutamina, dado que aumenta la absorción de iones sodio y cloro, constituye la principal fuente de energía metabólica de la mucosa del intestino delgado e interviene en los mecanismos de reparación de las lesiones de la mucosa intestinal.

Un segundo enfoque consistió en sustituir la glucosa de las SRO por polímeros de glucosa, como las maltodextrinas o los polvos de cereal cocinados. El fundamento de este método es que dichos polímeros aumentan la cantidad de glucosa potencialmente disponible en la solución de SRO. La concentración máxima de glucosa que puede utilizarse en esa solución oscila alrededor de 2 g/L (110 mmol/L). A concentraciones más elevadas, la solución es hipertónica, lo cual puede causar diarrea osmótica. Esa concentración es suficiente para estimular la absorción del sodio y el agua de la solución de SRO. El agua y las sales secretadas a la luz intestinal no se reabsorben y la tasa de pérdida de heces permanece inalterada. Se consideraba que las formulaciones de SRO en las que la glucosa se reemplaza por cantidades crecientes de maltodextrina o polvo de arroz cocinado serían hipotónicas y, por tanto, evitarían la diarrea osmótica. No obstante, estas formulaciones aportarían suficiente glucosa para estimular la reabsorción de secreciones intestinales endógenas y reducirían consecuentemente el volumen y la duración de la diarrea.

El tercer método es una combinación de los precedentes: los polímeros de glucosa se usan para proporcionar mayor cantidad de glucosa que las SRO de la OMS —y, con ello, una solución de menor osmolaridad—, y la glicina, con objeto de aumentar aún más la absorción de sodio y agua.

## Resultados de ensayos clínicos de formulaciones de SRO experimentales

En todos los ensayos clínicos que se han llevado a cabo para analizar la eficacia de las SRO se han utilizado cuatro formulaciones (con glicina, *L*-alanina, *L*-glutamina, y con cereales) con la misma concentración de sales que las SRO con citrato de la OMS. Todos los estudios fueron aleatorizados y, a excepción de uno en el que se utilizaron SRO con arroz, se realizaron a doble ciego. En la revisión de estos estudios se consideró que la cantidad total de heces eliminadas durante un episodio de diarrea era el resultado más útil para comparar distintas formulaciones de SRO.

**Formulaciones con glicina.** Un metanálisis de los resultados de los diversos ensayos clínicos efectuados para evaluar la eficacia de las formulaciones que contienen este aminoácido ( $n = 643$  individuos) ha revelado que su eficacia no es superior a la de las soluciones estándar de SRO de la OMS. Por el contrario, en los pacientes que recibieron la formulación con glicina, el volumen total de heces aumentó 4% (intervalo de confianza de 95%: de - 6% a 14%) y la duración de la diarrea, 3% (IC 95%: - 7% a 13%).

**Formulaciones con *L*-alanina.** Hasta la fecha se han notificado los resultados de 5 ensayos clínicos en los que se han utilizado formulaciones con este aminoácido. La formulación con glucosa y *L*-alanina fue más efectiva que la de la OMS en pacientes con cólera, y redujo el volumen total de heces 42%. En niños con diarrea no causada por cólera, si bien descendió el volumen de las heces y la duración de la diarrea,

las diferencias entre los grupos experimentales no fueron estadísticamente significativas. En los 3 ensayos restantes, se administró una formulación de SRO con menores concentraciones de *L*-alanina, y dos de ellas con menores concentraciones de glucosa. Aunque las diferencias observadas en el estudio en que se trataron adultos con diarrea de diversa etiología no se detectaron diferencias estadísticamente significativas, la solución de SRO con *L*-alanina redujo el volumen total de heces 22%. En los estudios en que se trataron niños con diarrea no causada por cólera, las formulaciones experimentales, cuya osmolaridad era menor de la osmolaridad de las SRO de la OMS, no mostraron ventajas clínicas respecto a la formulación de la OMS.

**Formulaciones con *L*-glutamina.** Recientemente, se han realizado tres ensayos clínicos con estas formulaciones. En uno se trataron adultos con cólera y en los dos restantes, niños con diarrea aguda no causada por el cólera. En cada uno de ellos se administraron formulaciones experimentales con distintas concentraciones de glutamina y glucosa. La efectividad de las SRO con este aminoácido fue similar a la de las soluciones con glicina y *L*-alanina.

**Formulaciones de SRO con cereales.** En la mayor parte de los ensayos clínicos de estas formulaciones se han utilizado SRO con arroz, y en otros, cereales como sorgo, trigo y maíz. Como muestran los resultados de un metanálisis reciente, las tasas de pérdida de heces en los pacientes con cólera tratados con SRO con arroz fueron notablemente menores que las de los pacientes que recibieron las SRO de la OMS, independientemente de su edad. Por su parte, los resultados de los ensayos clínicos con formulaciones de SRO con otros cereales fueron muy similares a los obtenidos con las SRO con arroz.

**Ensayos clínicos recientes.** En dos ensayos recientes se intentaron disipar las dudas surgidas en los estudios precedentes relativas al efecto de la alimentación temprana, como recomienda la OMS, en la efectividad de dos soluciones de SRO: la formulación con glucosa y la solución con arroz. En total se trataron 611 niños menores de 18 meses con diarrea aguda no causada por el cólera que presentaban signos de deshidratación moderada. A esos niños se les dio arroz convencional y vegetales de 4 a 6 horas después de completar la rehidratación. En ambos estudios, el descenso del volumen total de heces, del volumen de heces a las 24 horas y de la duración de la diarrea en los pacientes a los que se administró la SRO de la OMS fue mínimo en relación con la reducción observada en los que recibieron SRO con arroz. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa, excepto la de un estudio en que la duración de la diarrea fue menor en los pacientes tratados con SRO de la OMS.

### **Estudios realizados con personas que revisten especial interés**

**Niños menores de 6 meses.** Dado que la amilasa pancreática es deficitaria en los recién nacidos y no alcanza la concentración sanguínea del adulto hasta los 5 meses de edad, es posible que la SRO con arroz sea inadecuada para los niños de este grupo de edad. En dos ensayos clínicos se comparó un grupo de niños que recibieron esta solución con otro grupo a los que se administraron las SRO de la OMS. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el volumen total de heces ni en la duración de la diarrea.

**Niños con malnutrición grave.** Estos niños también pueden padecer deficiencia de amilasa, lo cual despierta la misma duda que el caso anterior. En una reciente evaluación se trató a 150 niños con malnutrición grave y diarrea aguda no causada por el cólera con una solución de SRO con arroz. En el estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con esta solución y el de los niños que recibieron la solución de SRO de la OMS.

**Niños en alto riesgo de desarrollar malabsorción de glucosa.** En una investigación llevada a cabo en el Perú se indicó que la malabsorción de glucosa es frecuente y aumenta la proporción de fracasos de la rehidratación oral. En otro estudio se evaluó la eficacia e inocuidad de las SRO con arroz en niños con diarrea aguda no causada por el cólera, 45% de los cuales padecía este tipo de intolerancia. En el mismo no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el volumen total de heces ni en la duración de la diarrea entre el grupo tratado con SRO con arroz y el que recibió la solución de SRO de la OMS. La proporción de fracaso del tratamiento fue elevada y similar en ambos grupos. Por otro lado, los resultados de un metanálisis en que se combinaron los estudios precedentes no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de reducción del volumen de heces de ambos grupos de tratamiento.

## Formulaciones de SRO con maltodextrina

El interés por efectuar estudios sobre la eficacia de estas formulaciones surgió a raíz de los resultados esperanzadores que se obtuvieron con las SRO con arroz. Las maltodextrinas se convirtieron en una posible alternativa al polvo de arroz cocinado. Estos hechos desembocaron en la realización de cuatro ensayos clínicos para evaluar la eficacia de una formulación de SRO que contenía 50 g/L de maltodextrina hidrolizada al mínimo, como sustituto de la glucosa. En el estudio participaron niños con diarrea aguda no causada por cólera. La eficacia de esa formulación fue similar a la de las SRO de la OMS y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el volumen total de heces ni la duración de la diarrea entre ambos grupos.

## Papel de los ensayos clínicos en la evaluación de las formulaciones de SRO

La eficacia clínica de una formulación de SRO está determinada por el grado de absorción intestinal del agua y los electrolitos que contiene. Esto puede estimarse por medio de un ensayo clínico con pacientes con diarrea a los que se mide cuidadosamente la ingesta oral y la eliminación por las heces de agua y electrolitos.

La eficacia de una formulación de SRO en el intestino depende del equilibrio osmótico rápido de la solución ingerida con el fluido extracelular y de la absorción de agua y electrolitos, que está vehiculizada por moléculas orgánicas que se absorben activamente, como la glucosa y ciertos aminoácidos. Aunque los estudios experimentales de la absorción en distintos segmentos del intestino de personas o animales pueden ser útiles para sentar las directrices del diseño de los ensayos clínicos e interpretar los resultados, no permiten evaluar el efecto combinado de los

procesos mencionados sobre la absorción neta a lo largo del intestino. Por ello, no son un sustituto adecuado de los ensayos clínicos ni el instrumento idóneo para predecir sus resultados. Muchos de esos estudios se realizan con intestinos sanos y los escasos modelos disponibles de la secreción intestinal inducida por infecciones no constituyen una buena representación del amplio espectro de agentes etiológicos o procesos patogénicos que producen diarrea, para los cuales se utilizan las soluciones de SRO.

## **Eficacia de las formulaciones de SRO modificadas en el cólera**

Como se colige de los resultados presentados, la eficacia de las formulaciones de SRO depende de la causa de la diarrea, no de la edad de los pacientes. La eficacia de las formulaciones con aminoácidos o con arroz fue más elevada que la de las soluciones de la OMS, tanto en niños como en adultos con cólera. Se obtuvieron mejorías clínicas con soluciones hipo o hipertónicas respecto a la solución de la OMS. Los mejores resultados observados con las soluciones que contienen aminoácidos indican que el efecto estimulador de la absorción de los aminoácidos añadidos a las soluciones de SRO excede las consecuencias potencialmente adversas de la hipertonicidad, que inicialmente produciría un flujo de agua desde la sangre hacia la luz intestinal, un aumento del volumen de líquido luminal —si la solución de SRO y el agua añadida no se absorben— y un aumento del volumen de heces.

Por el contrario, la mejoría clínica obtenida con las soluciones de SRO con arroz probablemente se deba a su hiposmolaridad, que aumentaría la absorción de agua y liberaría más glucosa que las soluciones de la OMS sin aplicar un “castigo osmótico”. Asimismo, queda abierta la posibilidad de que los aminoácidos liberados durante la digestión de las proteínas del polvo de arroz también contribuyan a la eficacia de las soluciones de SRO que contienen este cereal.

## **Eficacia de las formulaciones de SRO modificadas en la diarrea no causada por el cólera**

Los estudios realizados en niños con diarrea aguda no causada por el cólera difieren marcadamente de cuantos se han realizado con niños y adultos con cólera. Las soluciones con aminoácidos no ejercen ningún efecto beneficioso, y las soluciones con arroz solo presentan ventajas muy modestas en relación con las SRO de la OMS. Esas ventajas se desvanecieron cuando se instauró una dieta con cereales inmediatamente después de finalizar la rehidratación. La eficacia de la solución con arroz en lactantes, niños con malnutrición grave y en aquellos en que la prevalencia de malabsorción de glucosa era elevada fue muy similar a la de la solución de la OMS. La solución con maltodextrina no aportó beneficio alguno al compararla con la de la OMS.

Es probable que los efectos patogénicos de los agentes causantes de diarrea no relacionada con el cólera en los niños pequeños impidan que estas soluciones tengan mayor eficacia que la de la OMS. La explicación más plausible de este hecho es que la descomposición de las moléculas de polisacáridos o de proteínas, la absorción de la glucosa o de los aminoácidos o ambas, estuvieran parcialmente dañadas en los niños estudiados. Por añadidura, es interesante recordar que el tránsito intestinal rápido no parece limitar en los estudios realizados la efectividad de las so-

luciones de SRO, habida cuenta de que dicho tránsito está acelerado en los enfermos de cólera.

## Propuesta para utilizar formulaciones modificadas de SRO

A continuación, se enumeran las conclusiones y recomendaciones sobre el uso de formulaciones modificadas de SRO.

- La efectividad de la solución de SRO con arroz (50 g/L) es superior a la de la solución de la OMS en los pacientes de cólera y, por ello, debe recomendarse cuando pueda prepararse y usarse.
- La efectividad de esa solución y la de la OMS son similares para rehidratar niños con diarrea aguda no causada por el cólera, cuando la alimentación se reanuda inmediatamente después de la rehidratación. También son igualmente efectivas para los niños pequeños, los que padecen malnutrición grave y los que se encuentran en alto riesgo de desarrollar malabsorción de la glucosa. Por tanto, no hay motivos para recomendar la sustitución de la glucosa por arroz precocinado en la formulación de SRO de la OMS. Este cambio es muy costoso y no presenta ventaja alguna, excepto en los pacientes con cólera.
- Las formulaciones de SRO con maltodextrina (50 g/L) y la de la OMS tienen la misma efectividad en el tratamiento de niños con diarrea aguda no causada por el cólera. Por consiguiente, no debe recomendarse la sustitución de la glucosa por maltodextrina en la formulación indicada por la OMS.
- Las formulaciones de SRO con aminoácidos no se recomiendan para los pacientes de cólera o con diarrea no causada por el cólera, dado que son más costosas y no aportan ningún beneficio adicional en relación con las de la OMS en los niños con diarrea no causada por el cólera ni respecto a las SRO con arroz en los pacientes de cólera.