

### Resumen

En el presente artículo se exponen las razones fisiopatológicas y las posibles ventajas de la utilización de sales de rehidratación oral de osmolaridad reducida para el tratamiento de las diarreas en relación a la solución estándar. Las mismas tienen la propiedad de respetar la relación molar entre sodio y glucosa necesaria para un cotransporte eficiente, pero a su vez tienen la particularidad de ofrecer una menor osmolaridad al tracto gastrointestinal que las SRO originales. Aunque no sin controversia, los ensayos clínicos en general demostraron menos vómitos, menores pérdidas fecales, menor duración de enfermedad y menor necesidad de suplementación intravenosa al utilizarlas. Se resumen también las nuevas recomendaciones vigentes de la OMS y UNICEF, que promueven el uso de las SRO de osmolaridad reducida y la mayor investigación de las mismas, especialmente en los casos de cólera.

Gaete A. Sales de Rehidratación Oral ¿Es Tiempo de Cambiar la Fórmula? Evid. actual. práct. ambul. 2004;7:182-183

### Introducción

Las enfermedades diarreicas son responsables de gran morbimortalidad en países en desarrollo. Se estima que en menores de cinco años se producen anualmente unos 1.500 millones de episodios de diarrea y entre 1.5 y 2.5 millones de muertes; esta cantidad es inaceptablemente elevada, pero sustancialmente menor que los 5 millones de muertes de hace 20 años atrás.<sup>1-5</sup>

Uno de los factores de capital importancia en la reducción de la mortalidad citada fue el uso masivo de las Sales de Rehidratación Oral (SRO) en el tratamiento de las enfermedades diarreicas preconizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En las últimas décadas se han hecho intentos por desarrollar una solución con menor contenido de sodio y menor osmolaridad que tuviese los mismos beneficios clínicos y una mejor tolerancia. A continuación se explican los motivos fisiopatológicos.

### Fisiopatología

La terapéutica en la diarrea aguda está destinada a replecionar el organismo con el agua y los electrolitos perdidos (etapa de rehidratación); para posteriormente centrarse en el mantenimiento del balance hidroelectrolítico posterior a dicha hidratación (etapa de mantenimiento). Este proceso será exitoso de ser capaz de alcanzar o incluso sobrepasar las pérdidas originadas por el agente infeccioso. Las SRO actúan sobre el cotransporte sodio-glucosa, que permanece inalterado y favorece la reabsorción de agua y sales a través del epitelio gastrointestinal.<sup>6-8</sup>

La concentración de sodio de las SRO estándar de 90 mEq/L ha sido cuestionada por ser demasiado elevada en relación con la magnitud de la depleción que se produce en general en los casos de diarrea viral o con bajas pérdidas de materia fecal; razón por la cual se explica, al menos en parte, la baja aceptación de las sales de OMS en países desarrollados en relación con la aparición de casos de hiponatremia.<sup>9</sup>

En los últimos años se realizaron esfuerzos para disminuir las pérdidas de materia fecal en las deposiciones que incluyeron el agregado de otras sustancias para el cotransporte de sodio como aminoácidos (glicina, alanina, glutamina) o la sustitución de la glucosa por carbohidratos complejos. Uno de estos intentos incluye a las soluciones de rehidratación oral de osmolaridad reducida, con concentraciones de sodio de 60-75 mEq/L y de glucosa de 75-90 mEq/L. Las mismas tienen la propiedad de respetar la relación 1:1 molar entre sodio y glucosa necesaria para un cotransporte eficiente, pero a su vez tienen la particularidad de ofrecer una menor osmolaridad al tracto gastrointestinal que las SRO originales. En la tabla se observan las fórmulas comparativas de ambas SRO.

Los ensayos clínicos demostraron, aunque no de manera unánime, que los niños tratados con sales de osmolaridad reducida experimentaron menos vómitos, menores pérdidas fecales, menor duración de enfermedad y menor necesidad de suplementación con fluidos intravenosos que aquellos tratados con sales convencionales.<sup>10-14</sup>

Tabla. Fórmulas comparativas de ambos tipos d SRO

Componente	SRO-OMS Estándar (1975)	SRO-OMS de osmolaridad reducida (2002)
Glucosa, mmol/L	111	75
Sodio, mEq/L	90	75
Potasio, mEq/L	20	20
Cloro, meq/L	80	65
Citrato, mmol/L	10	10
Osmolaridad, mOsm/L	311	245

### Ventajas atribuidas a las SRO de osmolaridad reducida

Se llevaron adelante una serie de ensayos clínicos controlados destinados a evaluar la efectividad y perfil de seguridad de ambos tipos de SRO.

Un ensayo clínico realizado con 300 pacientes adultos con cólera que recibieron SRO de osmolaridad reducida no mostró diferencias en las pérdidas fecales, duración de la diarrea o necesidad de rehidratación intravenosa. Sí hubo un aumento en la incidencia de hiponatremia (sodio sérico menor a 130 mEq/L) en el grupo de SRO de osmolaridad reducida (Odds Ratio\* 2,1; IC 95% 1,1-4,1). La diferencia media entre ambos grupos de tratamiento fue de 1.2 mEq/L, y ninguno de los pacientes con hiponatremia tuvo síntomas.<sup>13</sup>

Otro ensayo multicéntrico realizado en 675 niños de entre 1 y 24 meses con diarrea aguda (excluida cólera) mostró una reducción en la necesidad de utilización de rehidratación intravenosa en el grupo de SRO de osmolaridad reducida (10 vs. 15%; OR 0,6; IC95% 0,4-1,0), aunque no en las pérdidas fecales o vómitos. La diferencia en la incidencia de hiponatremia no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos (11% vs. 9%; OR 1,3; IC95% 0,2-2,2).<sup>14</sup>

Un meta-análisis de 15 ensayos clínicos que involucró a 2400 niños encontró menor necesidad de utilización de rehidratación intravenosa (OR combinado\* 0,61; IC95% 0,47-0,81), menor pérdida por vómitos (OR combinado 0,71; IC95% 0,55-0,92) y por pérdidas fecales (diferencia de medias estandarizada\* -0,21; IC95% -0,31 a -0,12). La diferencia en la incidencia de hiponatremia no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos de pacientes (OR combinado 1,45; IC95% 0,93-2,26).<sup>12</sup>

### Cuestionamiento a las SRO de osmolaridad reducida

Como se señalara anteriormente, la fórmula original de las SRO tiene un contenido de sodio de 90 mEq/L. Habitualmente un paciente adulto con cólera tiene pérdidas fecales que oscilan entre los 120-140 mEq/L, razón por la cual si en muchas oportunidades no es suficiente el suministro de sodio en la formulación clásica, existen dudas de que las SRO con contenido reducido de sodio (75 mEq/L) puedan incluso agravar tal situación, ya que proporcionan una solución con menor contenido de solutos. Uno de los estudios comentado más arriba,<sup>13</sup> que evaluó en forma aleatorizada y a doble ciego a 300 adultos con cólera encontró mayor incidencia de hiponatremia, aunque asintomática, en la rama de SRO reducida que en la rama de SRO habitual. No hubo diferencias en duración o volumen de la diarrea, en vómitos o en la necesidad de utilización de fluidos intravenosos.

Más cuestionamientos se hicieron al meta-análisis comentado, que incluyó a 15 ensayos clínicos que compararon ambos tipos de soluciones, en tanto la reducción reportada en las pérdidas fecales fue

cercana a cero en ocho de doce ensayos analizados. Más aún, sólo tres de los ensayos del meta-análisis incluyeron niños con cólera. Finalmente, ninguno de los ensayos estratificó\* a los pacientes en cuanto a la magnitud de las pérdidas fecales previas a la aleatorización, lo cual podría explicar la variabilidad entre los resultados de los distintos estudios.

Otra observación hecha a los estudios es que todos fueron realizados con episodios incidentes de diarrea aguda. Dicha situación podría originar y/o agravar la hiponatremia en aquellos pacientes con episodios repetidos de diarrea (especialmente en desnutridos). Tal eventualidad es importante de ser investigada, fundamentalmente en países como el nuestro, en donde las infecciones recurrentes son frecuentes.

## Recomendaciones

De acuerdo con la evidencia clínica disponible, la OMS y UNICEF convinieron en 2001 que:

- Las SRO de osmolaridad reducida son más efectivas en niños con diarrea aguda no colérica que la solución estándar. Los datos son más limitados en niños con diarrea aguda por cólera, aunque las SRO de osmolaridad reducida también parecerían efectivas.

- Los adultos con cólera no tuvieron resultados clínicos diferentes entre los tratados con ambos tipos de soluciones. Hubo algo más de episodios de hiponatremia asintomática transitorios en los tratados con SRO de osmolaridad reducida.

- Se recomienda el uso de SRO de osmolaridad reducida a nivel mundial a la vez que se insta a realizar estudios de control de efectos adversos, específicamente hiponatremia sintomática, en especial en regiones en donde el cólera es endémico.<sup>15</sup>

## Conclusiones

Varios ensayos clínicos establecieron la aparente superioridad de las SRO de osmolaridad reducida en el manejo de la diarrea aguda en niños.

Queda por definir con mayor claridad la seguridad de SRO de osmolaridad reducida en el manejo de pacientes con cólera, en especial adultos. La provisión de un 17% menos de sodio a pacientes con diarrea causada por el vibrión colérico podría provocar un aumento en el balance negativo de este catión, aunque se postula que este déficit sería corregido una vez que la dieta normal sea reinstaurada. La evidencia hasta el presente no ha demostrado que los episodios de hiponatremia transitoria, que también pueden ocurrir con las SRO clásicas, tengan consecuencias adversas en los pacientes con cólera.<sup>16</sup>

Las SRO de osmolaridad reducida tienen el potencial de reducir la cantidad de muertes en pacientes pediátricos con diarrea no colérica debido a la disminución en la utilización de rehidratación intravenosa suplementaria, aunque dicho beneficio no fue demostrado en los pacientes con diarrea por cólera, los ensayos clínicos demuestran que sería, al menos, tan efectiva como la solución estándar.

\* ver glosario

**Dr. Alfredo Gaete** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva Hospital Italiano de Buenos Aires ]

## Referencias

1. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet*. 2003;361:2226-2234.
2. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*. 2003;81:197-204.
3. Parashar U, Hummelman E, Bresee J, Miller M, Glass R. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:565-572.
4. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(RR-16):1-16.
5. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull World Health Organ*. 1982; 60:605-613.
6. Mahalanabis D, Choudri A, Bagchi N, et al. Oral fluid therapy of cholera among Bangladesh refugees. *Johns Hopkins Med J*. 1973;132:197-205.
7. Hirschhorn N, Cash R, Woodward W, Spivey G. Oral therapy of Apache children with acute infectious diarrhea. *Lancet*. 1972;1:15-18.
8. Santosham M, Daum RS, Dillman L, et al. Oral rehydration therapy of infantile diarrhea: a controlled study of well-nourished children hospitalized in the United States and Panama. *N Engl J Med*. 1982;306:1070-1076.
9. Fayad IM, Hirschhorn N, Abu-Zikry M, Kamel M. Hypermatraemia surveillanceduring a national diarrhoeal diseases control project in Egypt. *Lancet*. 1992;339:389-393.
10. el-Mougi M, el-Akkad N, Hendawi A, et al. Is a low-osmolarity ORS solution more efficacious than standard WHOORS solution? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19:83-86.
11. Santosham M, Fayad I, Abu Zikri M, et al. 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.
12. Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *BMJ*. 2001; 323:81-85.
13. Alam NH, Majumder RN, Fuchs GJ; CHOICE Study group. Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolarity in adults with cholera: a randomised double-blind clinical trial. *Lancet*. 1999; 354:296-299.
14. CHOICE Study Group. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a reduced osmolarity oral rehydration salts solution in children with acute watery diarrhea. *Pediatrics*. 2001; 107:613-618.
15. World Health Organization. Reduced Osmolarity Oral Rehydration Salts (ORS) Formulation. New York, NY: UNICEF House; July 18, 2001 2001. WHO/FCH/CAH/01.22.
16. Nalin D, Hirschhorn N, Greenough W, Fuchs G, Cash R. Clinical Concerns About Reduced-Osmolarity Oral Rehydration Solution. *JAMA*, June 2, 2004-Vol 291, Nro.21.