

CURIOSIDADES EN MEDICINA

EL COMPLEJO CAMINO HACIA UNA SIMPLE SOLUCIÓN

DIEGO BÉRTOLA

*Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario
Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Rosario*

Ahora parece obvio: un poco de sal, algo de azúcar, una pizca de bicarbonato de sodio y potasio, mezclados con agua. Pero hace casi 50 años, era inconcebible que una solución bebible con una composición tan simple pudiera utilizarse como tratamiento fundamental para los pacientes deshidratados por el cólera.

En 1817 comenzó en Calcuta (India) la primera pandemia de cólera de la historia.¹ Durante más de un siglo, el cólera devastó comunidades remotas que a menudo tenían poco acceso al agua potable. La toxina de *Vibrio cholerae* se une con gran afinidad a la superficie apical de las células epiteliales del intestino delgado, luego sufre endocitosis y viaja al retículo endoplásmico, donde se escinde en dos cadenas polipeptídicas. Una de ellas es enzimáticamente activa y se transloca al citosol, donde activa la adenilato ciclasa regulada por proteína G. Esto aumenta las concentraciones de AMP cíclico intracelular, lo que da como resultado la secreción activa de cloruro a través de los canales reguladores de la conductancia transmembrana.² El resultado final es la secreción masiva de líquido en el intestino delgado, lo que provoca grandes pérdidas de agua, sodio, cloruro, bicarbonato y potasio. Sin un tratamiento urgente, estas pérdidas pueden provocar en cuestión de horas un *shock* hipovolémico grave, acidosis y muerte.

En 1965, el Dr. David B. Sachar comenzó a explorar los mecanismos básicos de la diarrea en el cólera. La teoría predominante que explicaba los mecanismos fisiopatogénicos del cólera en ese momento implicaba la existencia de una bomba de sodio “envenenada” por la toxina, lo que impedía la rehidratación oral en estos pacientes.³ Asumiendo esta hipótesis como correcta, solo se podían administrar soluciones de cristaloides intravenosas en un entorno controlado para contrarrestar la deshidratación. Este método de tratamiento redujo notoriamente las tasas de mortalidad, pero fue costoso, invasivo y poco accesible para miles de pacientes que ne-

cesitaban tratamiento médico inmediato, especialmente durante la temporada de monzones, cuando los suministros de agua estaban muy contaminados. Aún se sabía poco sobre los mecanismos patogénicos del cólera y del transporte de electrolitos en el intestino.

Sachar decidió someter a prueba esa teoría: una bomba de sodio disfuncional debería alterar el potencial eléctrico normal del intestino humano, algo que podría verificarse con los experimentos apropiados. Siguiendo ese razonamiento fue a Copenhague, para trabajar en el laboratorio del distinguido fisiólogo H. H. Ussing (1911-2000) y diseñar un sistema que midiera el potencial eléctrico del intestino de pacientes de cólera. Un aparato experimental conocido como Cámara de Ussing ya estaba en uso para probar las funciones de las membranas biológicas, usando epitelio de rana como modelo.⁴ Sachar aprendió las técnicas de la cámara de Ussing e ideó un método para adaptar sus principios básicos para medir el potencial eléctrico a través de la pared del intestino humano intacto en un paciente vivo. Llevó el equipo necesario para establecer su método experimental a Dhaka (Bangladesh). Efectivamente, su sistema parecía ser capaz de medir el potencial eléctrico intestinal en los pacientes de cólera.

Pero Sachar todavía quería una forma de validar su nueva metodología. Mientras hojeaba revistas médicas en la biblioteca del laboratorio, encontró un artículo que describía un experimento en el que se demostró que la glucosa, junto con el sodio, aumentaba el potencial eléctrico en el intestino de un conejo.⁵ Si la adición de glucosa al interior del intestino del paciente podía aumentar de manera similar el potencial eléctrico que estaba midiendo, esta observación reforzaría la validez de su método. Pocas semanas después, un paciente con cólera aceptó que se le infundiera una solución salina glucosada en su intestino. ¡La aguja del dispositivo de grabación inmediatamente comenzó a moverse tan alto

que casi saltó fuera del dial! ⁶ Este experimento validó simultáneamente la novedosa metodología y refutó la teoría prevalente de que una bomba de sodio alterada por la toxina impedía la rehidratación de los pacientes con cólera.

Casi de inmediato, el Dr. Norbert Hirschhorn, reconoció que esta observación podría tener profundas implicaciones terapéuticas. Si la adición de glucosa a la solución salina podía aumentar el potencial eléctrico intestinal, eso significaba que la glucosa estaba estimulando activamente la bomba de sodio para reabsorber iones e indirectamente agua, lo que impediría las pérdidas digestivas y el shock hipovolémico. Pocas semanas después del experimento fundamental de Sachar, Hirschhorn dirigió estudios clínicos históricos que demostraron que la infusión de glucosa y electrolitos equilibrados en el tracto intestinal de los pacientes con cólera reducían

drásticamente y, en algunos casos, eliminaban por completo la necesidad de líquidos intravenosos.⁷ Este preciso momento, en 1968, fue el nacimiento de la terapia de rehidratación oral (TRO).

La comprensión de los mecanismos de la diarrea colérica fue un catalizador para ensayos clínicos adicionales. Hoy en día, la TRO es una solución administrada por vía oral que produce la recuperación completa de pacientes con cólera y otras enfermedades diarreicas potencialmente mortales. La OMS estima que la TRO ha salvado más de 50 millones de vidas en las últimas cinco décadas, al reducir la complejidad y los costos del tratamiento.⁸

La simpleza suele ser una cualidad que muchas veces reconocemos en los grandes logros. No obstante, no debemos dejar de recordar que el camino hacia ellos es a menudo complejo.

Referencias

1. Lippi D, Gotuzzo E, Caini S. *Cholera*. Microbiol Spectrum 4(4):PoH-0012-2015, 2016.
2. Van den Broeck D, Horvath C, De Wolf M. *Vibrio cholerae: cholera toxin*. Int J Biochem Cell Biol 39:1771-5, 2007.
3. Phillips R. *The patho-physiology of cholera*. Bull World Health Organ 28:297-305, 1963.
4. Thomson A, Smart K, Somerville M, et al. *The Ussing chamber system for measuring intestinal permeability in health and disease*. BMC Gastroenterology 19: 98, 2019.
5. Love AHG. *The effect of glucose on cation transport*. En: Proceedings of the Cholera Research Symposium, Honolulu, HI, USA, January 1965; No. 1328. Dept. of Health, Education and Welfare, PHS: Washington, DC, USA; pp. 144-7.
6. Taylor J, Sachar D, Kinzie J, et al. *Enhancement of net sodium and water absorption in acute human cholera by intestinal glucose lavage* (abstr.) En: Symposium on cholera. Office of International Research, National Institutes of Health, Bethesda 1967; pp 191-3.
7. Hirschhorn N, Kinzie J, Sachar D, et al. *Decrease in net stool output in cholera during intestinal perfusion with glucose-containing solutions*. N Engl J Med 279: 176-81, 1968.
8. Nalin D, Cash R. *50 years of oral rehydration therapy: the solution is still simple*. Lancet 392: 536-8, 2018.