

Ciencia básica y sus aplicaciones: tres hitos en el siglo XX Con especial referencia a la Hidratación Oral

(Basic science and its applications: three milestones in the 20th
century with special reference to Oral Rehydration)

Carlos de Céspedes-Montealegre

Resumen

Tras el descubrimiento de que el transporte del sodio y el transporte de la glucosa están acoplados en el intestino delgado, de manera que la glucosa acelera la absorción de soluto y agua, destacó la hidratación oral junto con otros hitos del siglo XX como el desarrollo de la penicilina y los cultivos virales que anteceden la vacuna contra la poliomielitis; este artículo de opinión se refiere a la participación de Costa Rica en el exitoso desarrollo de un estudio de investigación aplicada sobre un problema prioritario de Salud: la hidratación oral en las diarreas provocadas por virus.

Descriptores: diarrea, rehidratación oral, rotavirus, absorción intestinal.

Abstract

Following the discovery that sodium transport and glucose transport are coupled in the small intestine, such that glucose accelerates solute and water absorption, highlighted oral hydration), along with other 20th-century milestones like the development of penicillin and viral cultures that preceded the polio vaccine; this opinion article refers to the participation of Costa Rica in the successful development of an applied research study on a priority health problem: oral rehydration in diarrhea caused by viruses.

Keywords: diarrhea, oral rehydration, rotavirus, intestinal absorption.

Fecha recibido: 06 de diciembre 2021

Fecha aprobación: 11 de marzo 2022

Afiliación Institucional:

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. Academia Nacional de Medicina de Costa Rica. San José, Costa Rica.

 0000-0002-4177-4163

Fuentes de apoyo: No hubo financiamiento

Conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

✉ cdecspedesm@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

La perenne discusión en torno a la pertinencia entre la investigación básica y la investigación aplicada, dentro de la humana tendencia a cortejar esta última, se resuelve, en definitiva y de manera razonable, al aceptarse que solo puede existir la ciencia básica y sus aplicaciones. Al respecto, y como base para orientar esta discusión, me permito transcribir dos pensamientos; el primero, del venerable Santiago Ramón y Cajal, quien refutó con fervor la falsa distinción entre investigación básica e investigación aplicada: “¿Habrà alguno tan menguado de sindéresis que no repare que ahí donde los principios o los hechos son descubiertos brotan también, por modo inmediato, las aplicaciones?”; el segundo, de David H. Freedman, en el área de la medicina, para matizar esta, por lo demás, irrefutable afirmación: “La Ciencia es

una tarea noble, pero es también una tarea de bajo rendimiento, sólo un porcentaje muy pequeño de la investigación médica, alguna vez puede dar lugar a importantes mejoras en resultados clínicos y calidad de vida; debemos estar muy conformes con ese hecho”.

El objeto de este artículo es la hidratación oral (HO) y hechos conexos, con la particular inclusión de un relato acerca de la participación de Costa Rica en su desarrollo y mi involucramiento tangencial en este tema. He tratado de documentar mis manifestaciones con referencias de revistas de prestigio internacional y, en los casos en que esto no es posible, o cuando se trata de una referencia más o menos informal o de una comunicación personal, termino la frase con tres puntos (...).

El detonante para abordar el tema es un Editorial de *The Lancet*, de 1978, donde encontramos esta atendible afirmación: “El descubrimiento de que el transporte del sodio y el transporte de la glucosa están acoplados en el intestino delgado, de manera que la glucosa acelera la absorción de soluto y agua fue potencialmente **el avance médico más importante de este siglo**”¹ (el destacado en **negrita** aquí, y en lo sucesivo, es nuestro). No se hace allí mención expresa acerca de la autoría de dicho descubrimiento; pero, ante el impacto de su aplicación como base para el desarrollo de la HO, sería de sobra acreedor al Premio Nobel. Nada más que, a primera vista, debe compartirse con otros hitos del propio siglo XX, entre los cuales escogemos aquí los casos de la penicilina y el de la vacuna contra la poliomielitis. Estos tres hitos, tienen en común representar ese “pequeño porcentaje” que señala Friedman de esfuerzos de investigación que han dado “resultados clínicos y calidad de vida”, **particularmente los tres, a millones y millones de personas**. Al mismo tiempo, estos tres avances médicos nos ilustran para comentar acerca de las acertadas asignaciones y las injustas omisiones al otorgarse el Premio Nobel de Fisiología o Medicina.

Penicilina. No vamos a repetir aquí la fascinante historia de su descubrimiento y aplicación. Recordar que Alexander Fleming, en 1928, supuestamente por casualidad, encontró la propiedad antibiótica del hongo *penicillium* y, no obstante que de inmediato entendió su potencial para la medicina, de manera inexplicable (¿falta de recursos?), no se afanó en buscar su aplicación; no fue sino hasta unos 10 años después que Howard Florey y Ernst Chain lo hicieron. Con justicia, los tres recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1945

“por el descubrimiento de la penicilina y su efecto curativo en varias enfermedades infecciosas”.

Poliomielitis. John Enders, Thomas Weller y Frederick Robbins recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1954 “por su descubrimiento de la capacidad de los virus de la poliomielitis para vivir en cultivos de varios tipos de tejidos”. En principio, salvo escasas excepciones, el premio Nobel en Fisiología o Medicina se ha otorgado por descubrimientos básicos, aunque su aplicación a la clínica no se vislumbra cercana. Aquí, fiel a su tradición, el Comité Nobel reconoció el descubrimiento básico para el desarrollo de la vacuna, aun antes de que Jonas Salk, en 1955, y Albert Sabin, en 1961, lograran la aplicación de las vacunas parenteral y oral, respectivamente. Es pertinente aquí la comparación con el caso de la penicilina, en el que, de manera natural, se incluyeron en el preciado galardón a quienes lograron pasar del descubrimiento básico a la aplicación clínica. Salk y Sabin fueron nominados en 1960 para el Premio Nobel, pero no fueron aceptados y jamás volvieron a ser nominados de nuevo. Los estatutos de la Fundación Nobel advierten que el Premio no puede otorgarse de forma póstuma.

Hidratación Oral. La paternidad del descubrimiento del cotransporte de la glucosa y el sodio en el intestino delgado se le atribuye a Robert K. Crane. Al respecto, y por la solidez de la fuente, es oportuno señalar lo expresado por Peter D. Mitchell al recibir, en 1978, el Premio Nobel de Química “por su contribución a comprender la transferencia de la energía biológica por medio de la formulación de la teoría quimiosmótica”, y en referencia a dos publicaciones pioneras de Halvor N. Christensen de 1958² y 1959,³ y una de Robert K. Crane de 1961⁴: “Particular significado tuvo por lo tanto mi atención a las sugerencias de Christensen y de Crane, de que el transporte de aminoácidos y azúcares a través de las membranas plasmáticas de células animales podría estar acoplado a la translocación de iones K^+ o Na^+ en dirección opuesta o en la misma dirección, respectivamente, por medio de acarreadores específicos en la membrana”.⁵ Es interesante que Mitchell se inspirara en Christensen y Crane para el desarrollo de su teoría revolucionaria acerca del mecanismo de la síntesis del ATP y del transporte activo de iones y sustratos en la mitocondria*.

* Mi tesis doctoral en Bioquímica, en México, aportó evidencia adicional a la teoría quimiosmótica de Mitchell. Para mi orgullo no disimulado, su publicación⁶ junto con otras dos en el laboratorio de Christensen,^{7,8} relacionadas en parte con el cotransporte Na^+ /aminoácidos, fueron la base para que se me aceptara, con relativa precocidad, directamente como *Senior Member* de la rigurosa *Biophysical Society* de los USA.

La cronología de las publicaciones citadas por Mitchell deja en duda, no obstante, la afirmación del propio Crane en una entrevista acerca de su paternidad del fenómeno del cotransporte, no sólo de la glucosa, sino de iones/sustratos en general... Halvor N. Christensen fue mi tutor de Bioquímica en la Universidad de Michigan; es anecdótico que en una ocasión me manifestó que Crane, cuando se enteró de su trabajo con los aminoácidos, se apresuró a probar el sistema con la glucosa... Curiosamente, sin embargo, Christensen se resistía a que su papel de pionero en el cotransporte -al menos del sodio con los aminoácidos de acuerdo con lo expresado por Mitchell- y el eventual descubrimiento más básico en el desarrollo de la HO, se ventilara de modo público, porque en “su momento esa discusión le produjo un desgaste extenuante, que preferiría no recordar”...

En una publicación incisiva y comprehensiva (salvo inadvertidas, pero importantes omisiones en las que incurre, a nuestro juicio) acerca de la historia del desarrollo de la HO, Joshua N. Ruxin⁹ presenta de forma cruda la lucha por la paternidad de los descubrimientos básicos potencialmente relevantes para la HO. Como ejemplo, comenta en un pie de página, que aunque otros investigadores estudiaron previamente el cotransporte de glucosa y sodio en el intestino (lo que debilita la afirmación adicional de Crane arriba de haber sido el primero...), es, precisamente, al mismo Robert K. Crane a quien se cita con mayor frecuencia en las discusiones sobre la base fisiológica para el desarrollo de la HO. Si bien se refiere a algunos trabajos relacionados con el cotransporte aminoácidos/Na⁺, no cita del todo a Christensen.

La pugna por la paternidad del desarrollo y logro efectivo de la HO se presenta con una crudeza quizás aún mayor. El escenario natural estuvo constituido por los centros de estudio del cólera en Dacca, Bangladesh y Calcuta, India, en los 60. De hecho, el estudio de David R. Nalin, reportado en *The Lancet* en 1968, se cita como “el primer estudio mostrando que una solución oral de glucosa y electrolitos era efectiva para reemplazar pérdidas de agua y electrolitos en el cólera”.¹⁰ Así, en la historia que hemos tomado como referencia, es aparente el liderazgo posterior de Nalin en el desarrollo de la HO. Ruxin destaca que la afirmación de que “el hallazgo de Crane y otros fue predecesor directo de la HO ignora los cruciales estudios de balance metabólico y el brillante salto realizado por Nalin a alcanzar un régimen práctico”.⁹ En esta misma

publicación,⁹ el propio Nalin se refirió al respecto al expresar que “verdaderamente no había un puente entre el trabajo *in vitro* y el trabajo *in vivo*. Estos tipos de investigación fueron como «noche y día», y se necesitaba un gran impulso de fe, para aplicar un principio demostrado solamente en un tejido animal sano a un paciente humano con diarrea”. Como conclusión, Ruxin considera apropiado referirse formalmente al trabajo primigenio de Nalin en Dacca¹⁰ como el “**descubrimiento**” de la HO⁹ (las comillas son del original lo destacado sigue siendo nuestro), con lo cual estoy totalmente de acuerdo y considero que debe ser reconocido de forma preeminente (ver conclusión al final de este ensayo).

Costa Rica. En 1977, se presentó la oportunidad de realizar un estudio sobre HO en el Hospital Nacional de Niños “Carlos Sáenz Herrera” en colaboración con el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), de la Universidad de Costa Rica, patrocinado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). El investigador principal fue el propio David R. Nalin, profesor de la Universidad de Maryland. La oportunidad de participar en un estudio de investigación aplicada, sobre un problema prioritario de Salud Pública, me cautivó. El jefe de Nalin, Myron L. Levine, coautor a distancia del trabajo, al conocer mi antecedente de “cotransportista”, me manifestó que mi participación podría ser útil como respaldo teórico para el estudio; sin embargo, no se sabrá cuál de los dos era el menos convencido de que mi participación se justificara por eso; más bien mi papel fue fundamentalmente de *sherpa* de Nalin para que el estudio encontrara camino en un ambiente extraño para él.

La experiencia, el involucrarme estrechamente y hombro a hombro con Nalin en el arranque, el progreso y la culminación exitosa del proyecto, fue memorable. Este estudio en nuestro país entrañaba una pregunta crucial ¿la HO era efectiva también en diarreas provocadas por virus?. El éxito de la HO estaba demostrado en diarreas de origen bacteriano; particularmente se había descartado que la toxina producida por el *Vibrio cholerae* inhibiría directamente el mecanismo del cotransporte glucosa/Na⁺. Por otro lado, estudios en cerditos mostraban que en las diarreas producidas por virus, en especial el rotavirus, la HO no era tan efectiva; se suponía que por daño a la mucosa intestinal. Hasta donde

se comentaba entonces, era la primera vez que se intentaba la HO en niños en un estudio doble ciego. Y, aunque un trabajo paralelo en Dacca mostraba, al mismo tiempo, resultados similares, los nuestros aportaron **evidencia inequívoca, por primera vez en el mundo**, de que **la HO era también efectiva en diarreas de origen viral en niños**, incluso también en las provocadas por el **rotavirus**.¹¹

Es extraño que en la historia de la HO mencionada no se destaque, como merecía, este descubrimiento trascendental, es más, ni siquiera se cita en el artículo de Ruxin, siendo que nuestros resultados proporcionaron **la suficiente confianza para utilizar de primera entrada la hidratación oral, *urbi et orbi*, aun antes de conocerse el agente etiológico**. Dentro de este mismo proyecto en Costa Rica, seguidamente logramos otro descubrimiento de potencial importancia práctica: la sacarosa, aunque con un efecto ligeramente inferior al de la glucosa, pero no significativo, era efectiva en mantener una rehidratación satisfactoria.¹² Esto abría la posibilidad, en casos extremos, en zonas apartadas, de intentar una rehidratación con “puñitos” de azúcar y sal, a sabiendas de que la efectividad y ausencia de efectos secundarios dependen estrictamente de las cantidades y proporciones de los componentes del

suero oral, establecidas por medio de investigaciones clínicas rigurosas.

A raíz de estos estudios, se declaró al Hospital Nacional de Niños como Centro Regional de la OPS en HO. Poco tiempo después, el Dr. Daniel Pizarro Torres le dio continuidad a este impulso de la HO en el Hospital Nacional de Niños y, en un inicio, ya ido Nalin, el Dr. Pizarro, con su proverbial ética, me informaba sobre sus protocolos antes de iniciarlos. Muy pronto, le expresé con agradecimiento que, por otros intereses y circunstancias, yo me bajaba de ese tren y que continuara sin mi participación, con lo que a la postre han sido sus valiosos trabajos -con proyección internacional- sobre diversas aplicaciones de la HO, algunos en colaboración con el propio Nalin a la distancia geográfica¹³ (Cuadro de texto 1).

Christensen y Crane eran PhDs en Bioquímica. En general, los investigadores en ciencias biomédicas básicas -aun aquellos con el título de médico -todos en fiero competencia, “no se permiten distraerse” en considerar proyecciones de sus descubrimientos hacia la medicina. Nalin, médico con entrenamiento en medicina interna, expresó que los investigadores en ciencia básica “ven con indiferencia las aplicaciones clínicas de su trabajo”, **en clara alusión al propio Crane**⁹ (Cuadro de texto 2).

Cuadro 1. Detour ¿Cerrado de forma definitiva?

La aceptación generalizada de la HO en el mundo se retardó por la suposición de que durante la diarrea debía dejarse descansar el intestino, por lo que la hidratación vía parenteral era lo apropiado. Al irse inclinando la evidencia hacia el lado opuesto, la introducción temprana de la alimentación oral iba tomando fuerza y, con base en esto, se me ocurrió elaborar un protocolo en que se incluía la caseína en la fórmula del suero oral, junto con la glucosa. La base lógica para esta propuesta era: 1) la caseína, después de su digestión, proporciona aminoácidos y dipéptidos que complementarían a la glucosa en la absorción de sodio y agua por medio de múltiples acarreadores adicionales, 2) al ser la caseína una proteína de alto valor nutritivo, se reforzaría y adelantaría en parte la recuperación nutricional del paciente. Dentro de este razonamiento se imponía, con un enfoque experimental más práctico, probar primero aminoácidos y péptidos aislados. De hecho, sin ninguna influencia de mi parte, se probaron en diversos estudios -notablemente el realizado por el propio Dr. Daniel Pizarro y su grupo en colaboración con Levine¹⁷- los aminoácidos glicina y alanina, así como el dipéptido glicilglicina junto con la glucosa, y aunque mostraban un efecto positivo, este no era muy superior al de la glucosa sola. Así, por razones prácticas, se siguió utilizando convenientemente a nivel mundial la solución oral solo con la glucosa como cotransportadora del sodio. El protocolo de la caseína (que había sido aprobado por el CEC del Hospital Nacional de Niños), aunque atractivo teóricamente (¿solo para mí?), se pospuso indefinidamente. Quedaría pendiente observar si la caseína entera tendría un efecto superior al de los limitados aminoácidos aislados en la absorción de sodio y agua y en la recuperación nutricional del paciente. Es más, la observación reciente de la capacidad antimicrobiana de péptidos derivados de la caseína, es estimulante para no abandonar la consideración de esta proteína o sus derivados, en la terapia de las diarreas por HO¹⁹.

Cuadro 2. Básico y clínico

Una excepción difícil de encontrar es el caso de Christensen quien, de manera concomitante con su investigación básica de primera línea, tenía intereses médicos paralelos. De hecho, en lo que podría considerarse otro puente entre ciencia básica y clínica, estaba el mutuo interés de Christensen y del suscrito, a la larga en relación con el cotransporte aminoácidos/Na⁺, de estudiar en modelos animales mecanismos de transporte que pudieran llevar a mejor entender la fisiopatología y en última instancia a orientar el manejo terapéutico de algunas enfermedades metabólicas hereditarias, estudios realizados que no cabe comentar aquí.^{14,15,16} Es curioso, sin embargo, que Christensen nunca intentó la conexión de sus descubrimientos básicos, aparentemente propicios para aplicarlos al desarrollo de la HO. Por ejemplo, cuando le manifesté mi propuesta, esperando una crítica, inclusive destructiva, pero relacionada con el mecanismo involucrado, el único comentario de mi tutor fue: “la caseína retarda el vaciamiento gástrico”.

En conclusión, de estos tres hitos, solo en el del caso de la Penicilina se honró justamente a la “Medicina” al reconocerse la aplicación clínica de ese hallazgo. En el caso de la poliomielitis, la fuerte influencia de un miembro del Comité Nobel y autoridad reconocida en Suecia en el estudio del virus de la Polio, Sven Gard, justificó su rechazo a honrar con el Premio la nominación de Salk y Sabin, para lo cual se citaron los estatutos de la Fundación Nobel, y se comentó que “el Premio está para darse por logros de naturaleza primaria y no por aplicaciones de trabajo derivado de los logros de aquellos que ya habían sido galardonados con el Premio”.¹⁸ Entonces, diríamos nosotros irónicamente con airada inconformidad, que la nominación de este Premio quede como: “Premio Nobel de Fisiología”.

En el caso del cotransporte glucosa/Na⁺ y la HO, nunca ha habido del todo ni siquiera nominaciones al Premio Nobel; con base en la manifestación documentada de Mitchell, y en lo justamente planteado en el *Lancet Editorial* citado al principio de este ensayo, así como para lograr congruencia con lo aquí analizado, nos permitimos manifestar que el Premio Nobel de Fisiología o Medicina debería haberse asignado a Halvor N. Christensen y a Robert K. Crane (a quien nunca conocí, ni de vista), y a David R. Nalin, en la actualidad el único sobreviviente de los tres.

Referencias

1. Water with sugar and salt. Editorial. The Lancet 1978.ii.300.
2. Riggs, T. R., Walker, L. M. & Christensen, H. N. J Biol. Chem 1958; 233:1479-1484
3. Oxender, D. L. & Christensen, H. N. J. Biol. Chem 1959; 234:2321-2324.
4. Crane RK, Miller D, Sr Bihler, I. In membrane transport and metabolism (Kleinzeller, A. & Kotyk A. eds) Academic Press, New York 1961: 439-449.
5. The Ninth Sir Hans Krebs Lecture. Mitchell PD. Eur J Biochem. 1979;95:1-20.
6. Estrada-OS, de Céspedes C, Calderón E. Accumulation of calcium and phosphate stimulated by carboxylic antibiotics into mitochondria. J Bioenergetics 1972; 3: 361-375.
7. Christensen HN, de Céspedes C, Handlogten E, Ronquist G. Energization of amino acid transport studied for the Ehrlich cell. Biochim Biophys Acta 1973; 300: 487-522.
8. de Céspedes C, Christensen HN. Complexity in valinomycin effects on amino acid transport. Biochim Biophys Acta 1973; 339: 139-145.
9. Ruxin JN. Magic bullet: The history of oral rehydration therapy. Medical history 1994;38:363-397.
10. Nalin DR, Cash RA, Islam R, Molla M, Phillips RA. Oral maintenance therapy for cholera in adults. Lancet 1968;2:370-373.
11. Nalin D, Levine M, Mata L, de Céspedes C, Vargas W, Lizano C, Loría AR, Simhon A, Mohs E. Oral rehydration and maintenance of children with rotavirus and bacterial diarrheas. Bull Wld Health Org 1979; 57: 435-459.
12. Nalin D, Levine M, Mata L, de Céspedes C, Vargas W, Lizano C, Loría AR, Simhon A, Mohs E. Comparison

- of sucrose with glucose in oral therapy of infant diarrheas. *Lancet* 1978; 2: 277-279.
13. Pizarro D, Posada G, Mata L, Nalin DR, Mohs E. Oral rehydration of neonates with dehydrating diarrheas. *Lancet* 1979;2:1209-1210.
 14. de Cespedes C, Thoene JG, Lowler K, Christensen HN. Evidence for inhibition of exodus of small neutral amino acids in non-brain tissues of hyperphenylalaninemic rats. *J Inherit Metab Dis* 1989; 12: 166-180.
 15. de Cespedes C, Thoene JG, Lowler K, Christensen HN. Leucine and tissue distribution of bulky and small neutral amino acids in rats: Dissociation between transport and insulin-mediated effects. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15: 145-154.
 16. de Céspedes C. Maple syrup urine disease: Membrane amino acid transport in non-brain tissues revisited. *Mol Genet Metab* 2013; 108: 201-202 (Letter).
 17. Pizarro D, Levine MM, Posada G, Sandi L. Comparison of glucose/electrolyte and glucose/glycine/electrolyte oral rehydration solutions in hospitalized children with diarrhea in Costa Rica *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:411-416.
 18. Norrby E, Prusiner SB. Polio and Nobel Prizes: Looking back 50 years. *Ann Neurol* 2007;61:385-395
 19. Zhao Q, Shi Y, Wang X, Huang A Characterization of a novel antimicrobial peptide from buffalo casein hydrolysate based on live bacteria adsorption. *J. Dairy Sci.* 103:11116–11128