

COMPOSICIÓN DE REHIDRATACIÓN ORAL Y LOS MÉTODOS DE LA MISMA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con los productos de rehidratación oral para el tratamiento de mamíferos que sufren de desórdenes gastrointestinales, los cuales pueden surgir por causas nutricionales, parasitarias, priónicas, bacteriales, virales o protozoarias y producen como resultado la disminución de líquidos, la acidosis y los desequilibrios o la pérdida de electrolitos esenciales. Estas enfermedades causan síntomas clínicos que son más severos en animales jóvenes y niños, pero pueden manifestarse en adultos de cualquier especie. La deshidratación y el desequilibrio de electrolitos pueden causar la muerte.

Digestión Normal

El objetivo funcional de la digestión consiste en degradar alimentos complejos en pequeñas porciones (nutrientes) para que puedan ser absorbidos por el intestino dentro del cuerpo, donde dichos nutrientes se pueden reensamblar en moléculas complejas que son necesarias para el funcionamiento del metabolismo normal del cuerpo. Las tres clases más importantes de alimentos están constituidas por las proteínas, los carbohidratos y las grasas, los cuales se descomponen en aminoácidos, azúcares y lípidos, respectivamente. El agua y los electrolitos (que son minerales como el sodio, el potasio, el cloruro y el magnesio) también son necesarios para mantener el metabolismo normal del cuerpo. La capacidad del tracto gastrointestinal (GI) para digerir los alimentos, depende de una interacción compleja de las respuestas neuroendocrinales que causan la secreción de enzimas digestivas y controlan la motilidad de los órganos intestinales.

El primer paso de la digestión consiste en la degradación mecánica de los alimentos, que se lo logra a través de la masticación en la boca y luego por medio de los movimientos bruscos en el estómago. El estómago también sirve como un reservorio donde las enzimas digestivas se mezclan con la ingesta y hacen que los alimentos se transformen



en una pasta. Luego, la pasta pasa del estómago al intestino delgado. La absorción de los nutrientes y de los electrolitos se lleva a cabo casi en su totalidad en el intestino delgado, mientras que el intestino grueso es el principal responsable de la reabsorción del agua. Los residuos no digeribles de la ingesta se excretan en forma de heces.

En los mamíferos con un solo estómago, como los perros, los gatos, los cerdos y los seres humanos, el proceso digestivo se lleva a cabo como se describió anteriormente. En los herbívoros (como los conejos y los caballos) y en los rumiantes (como el ganado vacuno y las ovejas), la digestión normal también depende en gran medida de la actividad de la microflora (las bacterias, las levaduras y los protozoos) del rumen en los rumiantes o del intestino ciego en los caballos y los conejos. La microflora presente en estas especies puede digerir celulosa; fermentar carbohidratos para producir ácidos grasos volátiles; y convertir sustancias nitrogenadas en amoníaco, aminoácidos y proteínas. En algunos casos, la actividad de la microflora puede ser suprimida al punto en que la digestión se vuelve anormal o cesa. Una dieta incorrecta, la inanición prolongada o la inapetencia y la hiperacidez (como ocurre en la dilatación en granos) dificultan la digestión microbiana. La microflora también puede verse afectada de forma negativa por la administración oral de drogas que son antimicrobianas o que alteran de manera drástica el pH del contenido del rumen.

Gastroenteritis es un término amplio que se utiliza en medicina animal y humana para describir enfermedades del tracto GI que suelen tener como resultado vómitos y diarrea, junto con un severo impacto en la digestión y en la absorción de nutrientes. Cuando se utiliza con precisión, el término "gastritis" hace referencia a la inflamación del estómago, "enteritis" a la inflamación del intestino delgado y "colitis" a la inflamación del intestino grueso. En la práctica, los términos mencionados con anterioridad se combinan a menudo para reflejar el gran impacto de la enfermedad a lo largo del tracto GI, dando como resultado términos tales como gastroenteritis o enterocolitis. Este documento utilizará posteriormente el término "gastroenteritis" en su sentido más amplio como un sustantivo colectivo que hace referencia a las enfermedades y anomalías del tracto gastrointestinal.



Las causas de la gastroenteritis se dividen, comúnmente, en infecciosas y no infecciosas.

Las mismas se resumen en la siguiente tabla.

Las causas comunes de la gastroenteritis					
	Ganado, ovejas y cabras	Cerdos	Caballos	Perros y gatos	Humanos
Virus	Diarrea viral bovina, rotavirus, coronavirus, peste bovina, fiebre maligna Catarral, lengua azul, fiebre aftosa	Gastroenteritis transmissible, circovirus porcino tipo II, virus de la diarrea epidémica porcina, rotavirus, fiebre aftosa, estomatitis vesicular, exantema vesicular	Rotavirus, estomatitis vesicular, coronavirus	Parvovirus canino, coronavirus canino, virus de la panleucopenia felina, coronavirus de la epidemia maligna entérica felina, rotavirus canino e felino, astrovirus canino e felino	Norovirus, rotavirus
Rickettsia			<i>Neorickettsia risticii</i> (Potomac fiebre de caballo [Ehrlichiosis monocítica equina])	<i>Neorickettsia helminthoeca</i> (intoxicación por salmón en perros)	<i>R. rickettsii</i> .
Bacteria	Enterotoxigenic <i>Escherichia Coli</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Mycobacterium paratuberculosis</i> , <i>Fusobacterium necrophorum</i> , <i>Clostridium</i>	Enterotoxigenic <i>E. Coli</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> , <i>Clostridium perfringens</i> (tipos B and C), <i>Lawsonia intracelularis</i> , <i>Clostridium difficile</i>	Enterotoxigenic <i>E. Coli</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Rhodococcus equi</i> , <i>Actinobacillus equuli</i> , <i>Clostridium perfringens</i> (tipos B and C), <i>Clostridium</i>	<i>Salmonella spp</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Bacillus piliformis</i> , <i>Clostridium ssp</i> , <i>Mycobacterium ssp</i> , <i>Shigella ssp</i> ,	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , or <i>Shigella</i>



	<i>perfringens</i> (tipos B, C and D), <i>Actinobacillus lignieresii</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>		<i>difficile</i> , <i>Lawsonia intracelularis</i>	<i>E. coli</i> adherente y invasiva, <i>Brachyspira</i> spp	spp, <i>Escherichia Coli</i> , <i>Clostridium difficile</i>
Protozoos	<i>Eimeria</i> spp, <i>Cryptosporidium</i> spp	<i>Eimeria</i> spp, <i>Isospora suis</i>	<i>Eimeria</i> spp, <i>Cryptosporidium</i> spp	<i>Isospora</i> spp, <i>Sarcocystis</i> spp, <i>Besnoitia</i> spp, <i>Hammondia</i> spp, <i>Toxoplasma</i> spp, <i>Giardia</i> spp, <i>Tritrichomonas</i> spp, <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Balantidium coli</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp, <i>Neospora</i> spp	<i>Giardia</i> spp, <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp
Levaduras y hongos	<i>Candida</i> spp (ganado)	<i>Candida</i> spp	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus</i> spp, <i>Candida albicans</i> , <i>phycomycetes</i>	<i>Candida</i> spp
Algas	<i>Prototheca</i> spp	<i>Prototheca</i> spp	<i>Prototheca</i> spp	<i>Prototheca</i> spp	
Parásitos	<i>Haemonchus</i> , <i>Ostertagia</i> , <i>Trichostrongylus</i> spp, <i>Cooperia</i> spp, <i>Bunostomum</i> sp, <i>Strongyloides</i>	<i>Ascaris</i> sp, <i>Macracanthorhynchus</i> sp, <i>Oesophagostomum</i> sp, <i>Strongyloides</i> sp, <i>Trichuris</i> sp	<i>Gasterophilus</i> spp, <i>Habronema</i> spp, <i>Oxyuris</i> sp, <i>Parascaris</i> sp, <i>Strongyles</i>	<i>Spirocerca</i> lupi, <i>Physaloptera</i> spp, <i>Ollulanus</i> spp, <i>Strongyloides</i> sp,	Monogeneans, Cestodos (tênias), Nematodos (ascárides)



	sp, Nematodirus spp, Toxocara Sp, Oesophagosto mum sp, Chabertia Sp, Trichuris sp, Têneas		grandes, Strongyles pequeños, Strongyloid es sp, Têneas, Trichostron gylus sp.	Ascárides, Anquilostom as, Tricocéfalos, Acanthoceph alans Têneas, Flukes	trematodo s (flukes)
--	---	--	---	---	-------------------------

Causas infecciosas de la gastroenteritis

El tracto GI está sujeto a la infección causada por diversos agentes patógenos, que son la principal causa de pérdidas económicas debido a la enfermedad, el rendimiento insuficiente y la muerte. Como se explica en el Manual Merck de Veterinaria, que se encuentra incluido en el presente documento como referencia (reseña del sistema digestivo), la gastroenteritis puede ser causada por varios tipos de bacterias, virus y parásitos.

Bacterianas

Salmonelosis, enterotoxemia y colibacilosis son ejemplos de enfermedades bacterianas del tracto GI. Muchos de los agentes patógenos bacterianos forman parte de la flora intestinal normal y la enfermedad se desarrolla sólo después de un evento estresante, por ejemplo, la salmonelosis en los caballos aparece luego del transporte, o la diarrea ocasionada por *Clostridium difficile* se presenta en seres humanos luego de cirugías.

Las clostridia son bacterias que forman esporas y que se encuentran de forma natural en el suelo y en el tracto intestinal de animales y humanos. Un cambio en la dieta o el estrés pueden hacer que las bacterias clostridiales, que generalmente se encuentran inactivas en los intestinos, se vuelvan dominantes; en consecuencia, aumentan en número y producen toxinas. Diferentes especies clostridiales producen toxinas que tienen diversos efectos. Por ejemplo: el botulismo y el tétanos son causadas por especies clostridiales. La *Clostridia perfringens* produce una enterotoxina que destruye las uniones estrechas entre las células endoteliales intestinales, lo que ocasiona una diarrea



severa. La *Clostridia difficile* es un miembro reconocido de la familia *Clostridia* y es la principal causa de diarrea adquirida en hospitales en seres humanos (Voth, D. E., & Ballard, J. D. (2005). Toxinas de *Clostridium difficile*: mecanismo de acción y función en la enfermedad *Clinical Microbiology Reviews*, 18(2), 247-63, que está incluido en el presente documento como referencia).

Viral

Los agentes patógenos virales que causan enfermedades del tracto GI son altamente contagiosos. Entre los virus gastrointestinales importantes en medicina veterinaria, se encuentran el rotavirus, el coronavirus, el parvovirus canino, la panleucopenia felina, la diarrea viral bovina (BVD), la gastroenteritis porcina transmisible (TGE) y el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDv). Entre los agentes patógenos virales importantes en los seres humanos, se encuentran el noravirus y el rotavirus.

Protozoarias

Los protozoos son parásitos unicelulares que infectan las células intestinales. Las infecciones ocasionadas por un número pequeño de protozoos son comunes y se observan con frecuencia durante los exámenes microscópicos fecales en pacientes sin evidencia de enfermedad. Los pacientes infectados con parásitos se consideran portadores y posibles fuentes de infección para otros animales o seres humanos susceptibles. La enfermedad es causada por la exposición e infecciones en animales jóvenes que no han estado previamente expuestos. En medicina veterinaria, las enfermedades protozoarias intestinales comunes, incluyen coccidiosis en rumiantes jóvenes, perros, gatos y aves de corral; tricomoniasis y giardiasis en perros; y hexamitiasis en aves de corral. Estas enfermedades causan enteritis o colitis y se caracterizan por la presencia de diarrea con o sin sangre y mucosidad. En seres humanos, *Giardia spp* son los protozoos más comunes. La muerte por infección protozoaria está relacionada con la deshidratación y la anemia. El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas clínicos en el paciente y en la detección de quistes protozoarios o fases móviles en las heces.



Parasitarias

Las enfermedades del GI causadas por parásitos helmintos (gusanos) no siempre se manifiestan clínicamente; no obstante, tanto las enfermedades subclínicas como las clínicas afectan la salud del paciente. Los nematodos (ascárides) son gusanos que afectan comúnmente al tracto GI de los animales. Las especies comunes incluyen trichostrongyles que infectan el estómago y los intestinos de los rumiantes; strongyles que infectan el intestino grueso de los caballos; anquilostomas que infectan el intestino delgado de los perros y los gatos; grandes ascárides que infectan el intestino delgado de los cerdos, los perros, los gatos, los caballos y las aves de corral y tricocéfalos, que infectan el intestino grueso de los perros y los cerdos. Las fases larvarias parasitarias de los moscardones (*Gasterophilus intestinalis*) infestan y se desarrollan en el estómago de los caballos. En grandes cantidades, los moscardones pueden causar dolor de estómago y síntomas de cólicos en los caballos. Los caballos afectados clínicamente muestran síntomas evidentes de la enfermedad como anemia, diarrea y delgadez extrema.

El ciclo de vida de los gusanos es de 1 a 12 meses, dependiendo del tipo de gusano y del nivel de resistencia del animal. La resistencia afecta cuánto tiempo viven los gusanos adultos y cuántas larvas sobreviven al entrar en un animal.

Grandes cantidades de gusanos en el tracto GI, pueden afectar la salud de los pacientes al causar un trastorno nutricional. El desarrollo y la migración de larvas y la alimentación de los gusanos adultos, pueden causar daños suficientes en la mucosa del estómago y en los intestinos. También interfieren en la digestión y pueden causar pérdida de sangre. La disminución de la secreción enzimática y la absorción de nutrientes dan como resultado una ineficiencia digestiva. Algunos gusanos succionan sangre y causan anemia y hemorragia. Los síntomas de la enfermedad son similares a los síntomas de la desnutrición, lo que incluye delgadez extrema, cambios en la piel y en el cabello, diarrea y anemia. Las larvas migratorias de los ascárides pueden causar daño adicional a las arterias, el hígado y los pulmones de las especies afectadas.



Los animales y las personas se infectan cuando ingieren larvas (gusanos capilares, strongyles, anquilostomas) o huevos (grandes ascárides, tricocéfalos), cuando las larvas penetran en la piel (anquilosomas) o cuando las larvas ingresan al útero o al calostro (anquilosomas, grandes ascárides).

Priones

Los priones se han asociado tradicionalmente con enfermedades neurológicas, por ejemplo, la encefalopatía espongiforme transmisible en ovejas, ganado vacuno y seres humanos. Sin embargo, recientemente se informó que un prion causaba diarrea crónica así como anomalías del sistema nervioso autónomo y neuropatía periférica (Mead S, y otros "A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy" N Engl J Med 2013; 369: 1904-1914, que está incluido en el presente documento como referencia).

Causas no infecciosas de la gastroenteritis

Las causas principales de las enfermedades no infecciosas del tracto GI en todas las especies, incluyen una sobrecarga de la dieta o alimentos no digeribles, agentes químicos o físicos, obstrucción del estómago e intestinos causada por la ingesta de cuerpos extraños o por cualquier desplazamiento físico o lesión en el tracto GI que interfiere en el flujo de la ingesta, deficiencias enzimáticas, anomalías de la mucosa que interfieren con la función normal (por ejemplo: úlceras gástricas, enfermedad inflamatoria intestinal, atrofia de las vellosidades, neoplasias) y defectos congénitos. Las manifestaciones GI, tales como el vómito y la diarrea, también pueden desarrollarse de forma secundaria a enfermedades sistémicas o metabólicas como la uremia, la enfermedad hepática y el hipoadrenocorticism.

Se observa diarrea osmótica cuando una absorción inadecuada da como resultado una colección de solutos en el lumen del intestino, lo que hace que el agua sea retenida por su actividad osmótica. Se desarrolla en cualquier condición que dé como resultado una malabsorción de nutrientes o una mala digestión o cuando un animal consume una gran



cantidad de sustancias osmóticamente activas que no se absorben, por ejemplo, un cachorro que ha comido demasiado o una comida con exceso de grasa en los seres humanos.

La malabsorción es una insuficiencia en la digestión y la absorción debido a algún defecto en las células digestivas vellosas y absorbentes, que son células maduras que cubren las vellosidades. La malabsorción intestinal también puede ser causada por cualquier defecto que afecte la capacidad de absorción, como los trastornos inflamatorios difusos (por ejemplo, la enteritis linfocítica-plasmocítica, la enteritis eosinofílica) o la neoplasia (por ejemplo: el infosarcoma). Otros ejemplos de malabsorción incluyen defectos de la secreción pancreática que resultan en mala digestión. En raras ocasiones, debido a una incapacidad para digerir lactosa (que, en grandes cantidades, tiene un efecto hiperosmótico), los animales de campo recién nacidos o los cachorros pueden tener diarrea mientras se los alimenta con leche.

En las enfermedades no infecciosas del tracto GI, por lo general sólo un animal se ve afectado a la vez. Las excepciones las constituyen las enfermedades relacionadas con la ingesta excesiva de alimentos o venenos en las cuales son comunes los brotes en el rebaño.

Enfermedades importantes que causan diarrea

Cerdos: la diarrea es la enfermedad gastrointestinal más común y, probablemente, la más importante en los cerdos, en especial en los lechones jóvenes, como se menciona en "The Pig site", que está incluido en el presente documento como referencia (<http://www.thepigsitex ni^igh^>) En algunos brotes, la diarrea es responsable de la alta morbilidad y mortalidad. En un rebaño bien controlada, debería haber menos del 3% de crías que requieran tratamiento a la vez y la mortalidad de los lechones por diarrea debería ser menor al 0,5% En brotes severos, los niveles de mortalidad pueden subir al 7% o más y en crías individuales no tratadas hasta un 100% (en TGE, puede llegar al 100% en total). Las causas comunes de diarrea en lechones se muestran en la siguiente tabla:



LAS CAUSAS COMUNES DE DIARREA EN LECHONES					
	Período inicial		Período tardío		Nivel de mortalidad
	0-3	3-7	7-14	15-21	
Agalactia	✓	✓	✓	✓	Moderado
Clostridios	✓	✓	✓		Alto
Coccidiosis		✓	✓	✓	Bajo
Colibacilosis	✓	✓	✓		Moderado
PED	✓	✓	✓	✓	Bajo
PRRS	✓	✓	✓	✓	Variable
Rotavirus			✓	✓	Bajo
TGE	✓	✓	✓	✓	Alto

Cuatro de los agentes listados en la tabla son virus, por ejemplo, la gastroenteritis transmisible (TGE, en inglés), el rotavirus, la diarrea epidémica porcina (PED, en inglés) y el síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS, en inglés). Las principales causas bacterianas incluyen la *Escherichia coli* y la *Clostridium spp.* El parásito principal es coccidio.

Terneros: disentería del ternero, es el término utilizado para describir la gastroenteritis en terneros. Esta condición es comúnmente provocada por el rotavirus y el coronavirus; no obstante otros organismos como el *Cryptosporidium* (un protozoo) también pueden ser los causantes. Independientemente de la causa, la disentería del ternero también se complica por el sobre crecimiento bacteriano de la *Escherichia coli* en aproximadamente el 30% de los casos (Constable, P. D. (2004). Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea (Uso antimicrobiano en el tratamiento de la diarrea del ternero). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(1), 8-17, que está incluido en el presente documento como referencia) El tratamiento consiste en soluciones orales de electrolitos y, en casos apropiados, antimicrobianos.

Cachorros: el parvovirus canino es la causa más importante de diarrea infecciosa en perros jóvenes. El parvovirus causa la destrucción de las células intestinales, lo que



resulta en una pérdida de líquidos y diarrea hemorrágica. Si no se trata, la tasa de mortalidad excede el 80%.

Niños: el cólera es una causa importante de diarrea aguda en seres humanos y es causado por la bacteria *Vibrio cholerae*. Se estima que el cólera afecta entre 3 y 5 millones de personas al año y causa más de 100.000 muertes. La bacteria *Vibrio cholerae* produce una toxina que hace que las células de la mucosas intestinal segreguen grandes cantidades de cloruro en el lumen intestinal, con posterior pérdida de sodio, agua y otros electrolitos (<http://www.textbookofbacteriology.net/cholera3.html>, que está incluido en el presente documento como referencia) El tratamiento de elección es la solución de rehidratación oral (<http://www.cdc.gov/cholera/enel/>, que está incluido en el presente documento como referencia).

Mecanismos fisiopatológicos de la gastroenteritis

Tanto las causas infecciosas como las no infecciosas de la gastroenteritis dan como resultado un espectro de alteraciones en la motilidad, la distensión intestinal, los vómitos, la diarrea, la pérdida de líquidos, la hipersecreción y malabsorción.

Motilidad y distensión

La motilidad de los intestinos depende de la estimulación de los sistemas nerviosos simpáticos y parasimpáticos (y por lo tanto de la actividad de las partes centrales y periféricas de estos sistemas) y también depende de la musculatura GI y sus plexos nerviosos intrínsecos. La función motora anormal por lo general se manifiesta como una disminución en la motilidad. Generalmente, la resistencia segmentada se reduce y la tasa de tránsito aumenta. Una de las principales consecuencias de la motilidad subnormal es la distensión con líquido y gas. Gran parte del líquido acumulado consiste en saliva y jugos gástricos e intestinales segregados durante la digestión normal. La distensión causa dolor y espasmo reflejo de los segmentos intestinales adyacentes. También estimula la secreción adicional de fluido en el lumen del intestino, lo que exacerba la condición. Cuando la distensión supera el punto crítico, disminuye la



capacidad de respuesta de la musculatura de la pared intestinal, desaparece el dolor inicial y se desarrolla el íleo paralítico en el que se pierde toda la tonicidad muscular del GI. Las principales consecuencias de la distensión GI son la deshidratación, el desequilibrio ácido base y electrolítico, y la insuficiencia circulatoria.

El vómito es un acto reflejo neural que produce la expulsión de alimentos y líquidos del estómago a través de la cavidad oral. Está asociado a episodios previos tales como premonición, náuseas, salivación o temblores y está acompañado por contracciones repetidas de los músculos abdominales.

La diarrea es causada por la interrupción de la transferencia continua normal de electrolitos y agua a través de la mucosa intestinal. Normalmente, la secreción (desde el torrente sanguíneo al lumen intestinal) y la absorción (desde el lumen intestinal al torrente sanguíneo) ocurren de manera simultánea. En condiciones de salud normal, el 99% del líquido resultante de la ingesta oral y las secreciones del tracto GI es reabsorbido por el intestino delgado y el colon. En los seres humanos, esta es una carga de líquido total de aproximadamente 9 de 10 litros diarios. En consecuencia, un cambio incluso del 1% en este equilibrio entre la reabsorción y la secreción puede resultar en pérdidas significativas de líquido y diarrea.

Existen tres mecanismos fisiopatológicos principales que causan diarrea. Estos incluyen el aumento de la permeabilidad, la hipersecreción y la destrucción de la vellosidad. El aumento de la permeabilidad causada por la inflamación en los intestinos puede ir acompañado de un aumento en el "tamaño del poro" en la mucosa intestinal, que permite un mayor flujo a través de la membrana ("fuga") por el gradiente de presión desde la sangre hacia lumen intestinal. Si la cantidad exudada supera la capacidad de absorción de los intestinos, se produce la diarrea. El tamaño del material que se filtra a través de la mucosa varía, dependiendo de la magnitud del aumento en el tamaño de poro. Los grandes incrementos en el tamaño del poro permiten la exudación de la proteína plasmática, dando lugar a enteropatías con pérdida de proteínas (por ejemplo, linfangiectasia en perros, paratuberculosis en bovinos, infecciones por nematodos). Mayores aumentos en el tamaño del poro dan como resultado la pérdida de glóbulos



rojos, lo que produce diarrea hemorrágica (por ejemplo, gastroenteritis hemorrágica, infección por parvovirus, infección grave por anquilostomas).

La hipersecreción es una pérdida intestinal neta de líquidos y electrolitos. La hipersecreción puede producirse debido a enterotoxinas, carga osmótica, malabsorción o destrucción de las vellosidades intestinales. La colibacilosis enterotóxica es un ejemplo de enfermedad diarreica causada por enterotoxinas. Ciertas variantes de la *Escherichia coli* bacteriana producen enterotoxina que estimula el epitelio de la cripta para secretar fluido por encima de la capacidad de absorción de los intestinos. El líquido secretado es isotónico, alcalino y libre de exudados. Las vellosidades, junto con sus capacidades digestivas y de absorción, se mantienen intactas. El hecho de que las vellosidades permanezcan intactas, consiste en la base de la terapia de rehidratación en esta enfermedad en particular porque un líquido que se administra de forma oral y que contiene glucosa, aminoácidos y sodio se absorbe incluso en la etapa de hipersecreción.

Las enfermedades virales transmisibles a menudo causan la destrucción de las vellosidades. Algunos virus epiteliotrópicos infectan y destruyen directamente las células epiteliales absorbentes de las vellosidades, por ejemplo, el coronavirus, el virus de la gastroenteritis transmisible de los lechones y el rotavirus de los terneros. El virus de la panleucopenia felina y el parvovirus canino destruyen las células de la cripta, lo que causa un impedimento en la renovación de las células de absorción vellosas y el colapso de las vellosidades; por lo tanto, la regeneración se torna un proceso más largo después de la infección parvoviral, que después de las infecciones virales del epitelio de punta vellosa (por ejemplo, el coronavirus, el rotavirus). La secreción reducida de enzimas digestivas en la superficie de las células de punta vellosa es característica en las infecciones virales epiteliotrópicas reconocidas en animales de campo.

Hallazgos clínicos de la enfermedad GI

Los síntomas de la enfermedad GI incluyen salivación excesiva, constipación o heces escasas, vómito, regurgitación, hemorragia del tracto GI, dolor abdominal y distensión, tenesmo, trauma y deshidratación, pérdida de peso y rendimiento insuficiente. El vómito



es más común en seres humanos y animales que tienen un sólo estómago. Los caballos, los conejos y los rumiantes no vomitan. La diarrea líquida en gran volumen generalmente se asocia con la hipersecreción (por ejemplo, en colibacilosis enterotoxigénica en terneros recién nacidos) o con efectos malabsortivos (osmóticos). La sangre y los fibrinos en las heces indican una enteritis fibrinonecrótica y hemorrágica del intestino delgado o grueso, por ejemplo, la diarrea viral bovina, la coccidiosis, la salmonelosis o la disentería porcina. La distensión abdominal puede ser el resultado de la acumulación de gas, líquido o ingesta. Cuando se pierden grandes cantidades de líquido por vómitos o diarrea, se observan grados variables de deshidratación y desequilibrio ácido base y electrolítico, que pueden desencadenar traumas e incluso la muerte.

Tratamiento y control de la gastroenteritis

El objetivo principal, siempre que sea posible, consiste en la eliminación de la causa de la enfermedad o la fuente de la infección. La eliminación de la causa primaria puede incluir antimicrobianos, coccidiostáticos, agentes antimicóticos, antihelmínticos, antídotos para venenos o corrección quirúrgica de desplazamientos. En situaciones de epidemia tales como la disentería porcina y el cólera en los seres humanos, es posible que se necesite una desinfección masiva y la creación de fuentes de agua limpia.

Luego de eliminar la causa o la fuente, el tratamiento es de apoyo y sintomático, y su objetivo consiste en aliviar el dolor, corregir las anomalías de líquidos y electrolitos y proporcionar el soporte nutricional que pueda tolerar el paciente.

El reemplazo de líquido y electrolitos es necesario cuando se produce la deshidratación y el desequilibrio electrolítico y de ácido base, como ocurre con la diarrea, los vómitos persistentes, la obstrucción intestinal o la torsión del estómago, en los que se pierden grandes cantidades de líquido y electrolitos. Se puede administrar una solución de glucosa y electrolitos si la diarrea no es severa y las náuseas y vómitos son mínimos. La diarrea severa requiere el reemplazo de líquidos y electrolitos para corregir la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y la acidosis. Los líquidos orales y parenterales (intravenosos) a veces se administran simultáneamente cuando el agua y



los electrolitos se deben sustituir en cantidades masivas. Los líquidos intravenosos que contienen moléculas precursoras de cloruro de sodio, potasio, glucosa y bicarbonato, tales como lactato y acetato, se administran a menudo a pacientes individuales, pero su uso se excluye en situaciones de rebaño de animales de campo y en algunas situaciones epidémicas humanas.

La corrección de la motilidad excesiva o deprimida parece ser una opción lógica, pero a menudo la naturaleza y el grado de motilidad anormal son inciertos; además, es probable que los fármacos disponibles no proporcionen resultados consistentes. Hay poca evidencia clínica que recomiende el uso rutinario de fármacos anticolinérgicos u opioides para retardar el tránsito intestinal. Retardar el tránsito intestinal puede ser contraproducente para el mecanismo de defensa de la diarrea, que actúa para evacuar los organismos nocivos y sus toxinas. En general, es probable que la administración de los fármacos anticolinérgicos solo esté justificada para el alivio sintomático a corto plazo del dolor y del tenesmo asociado con enfermedades inflamatorias del colon y del recto. En algunos trastornos de la motilidad gástrica o colónica, pueden ser útiles los fármacos procinéticos (por ejemplo, la metoclopramida, la eritromicina).

Es posible que se requiera el alivio de la distensión por medio de la atención medica a través de una sonda gástrica (como en el caso de la distensión en los rumiantes) o de manera quirúrgica (como en el caso de la obstrucción intestinal aguda, o la torsión del abomaso en los rumiantes o del estómago en animales monogástricos). El tracto GI se puede distender con gas, líquido o ingesta a cualquier nivel debido a una obstrucción física o funcional.

El alivio del dolor abdominal mediante la administración de analgésicos debe hacerse cuando el dolor afecta de forma reflexiva a otros sistemas corporales (por ejemplo: cuando se presenta colapso cardiovascular) o cuando hace que el animal se lastime por roces, patadas, o por lanzarse al piso. Se debe hacer un seguimiento regular de los animales tratados con analgésicos para asegurar que el alivio del dolor no proporcione una falsa sensación de seguridad; la lesión puede empeorar progresivamente mientras el animal está bajo la influencia del analgésico. La reconstitución de la flora ruminal se



debe hacer en situaciones en las que la flora puede verse seriamente reducida (por ejemplo, en la anorexia prolongada o la indigestión aguda). La transfaunación (transferencia de líquido ruminal) implica la administración oral de contenido ruminal de un animal sano que contiene bacterias del rumen, protozoos y ácidos grasos volátiles.

TÉCNICAS ANTERIORES

Los principios de la terapia de rehidratación oral se basan en el suministro de nutrientes simples que pueden ser absorbidos directamente por las células que recubren el intestino delgado, conocidas como enterocitos. Los enterocitos son responsables de absorber los productos finales de la digestión, que fue realizada por el estómago y las enzimas liberadas del páncreas y del intestino delgado. La digestión descompone las tres categorías principales de nutrientes - hidratos de carbono, proteínas y grasas - en sus moléculas constitutivas, es decir, azúcares, aminoácidos y lípidos.

El objetivo de la digestión es transformar los alimentos ingeridos en pequeñas moléculas para que puedan ser absorbidas fácilmente por los enterocitos. Sin embargo, los enterocitos no son capaces de absorber nada de mayor tamaño que las cadenas peptídicas de hasta cuatro aminoácidos, y preferiblemente aminoácidos individuales (Textbook of Medical Physiology, Boron and Boulpaep, incluido en el presente documento como referencia). Estos aminoácidos individuales son transportados al torrente sanguíneo y circulan por resto del cuerpo, donde se vuelven a transformar en proteínas. Del mismo modo, sólo las moléculas individuales de azúcar (monosacáridos) como la glucosa, la fructosa y la galactosa pueden ser absorbidas por el enterocito y entrar en el torrente sanguíneo para ser utilizadas como energía por las células del cuerpo. El transporte de aminoácidos y moléculas de azúcar al enterocito depende de las moléculas transportadoras especializadas que están integradas a la pared celular del enterocito. Estas moléculas transportadoras deben disponer de una cierta concentración de sodio para poder cumplir su tarea. En reconocimiento de estas limitaciones fisiológicas, las soluciones de la terapia de rehidratación oral contienen, por lo general, azúcares muy simples (normalmente glucosa), aminoácidos individuales o bien péptidos de sólo dos o tres aminoácidos. La mayoría de las soluciones de terapia de rehidratación oral contienen



poco o nada de grasa, ya que las dietas ricas en grasas son poco toleradas en casos de vómitos y diarrea. Las soluciones de terapia de rehidratación oral también son generalmente isotónicas, con una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsm / L. Esto asegura que las soluciones de terapia de rehidratación oral se absorban de manera rápida sin generar más sodio o pérdida de agua. Debido a que la disminución de electrolitos también es una característica de la diarrea aguda, la mayoría de las soluciones de rehidratación oral además contienen cantidades de sodio y potasio, así como niveles variables de otros electrolitos.

Siguiendo las tendencias de la medicina humana, la medicina veterinaria ha desarrollado productos de terapia de rehidratación oral para su uso en animales grandes y pequeños. Estos productos normalmente se administran en forma de polvo y pueden contener agentes antiaglomerantes tales como citrato de sodio o ácido cítrico que disminuyen la palatabilidad. Estas presentaciones deben ser reconstruidas por los propietarios o personal veterinario y se debe tener cuidado de mezclarlos correctamente. Lo ideal es que estas presentaciones se reconstituyan con agua hervida, pero a menudo se utiliza agua sin hervir. Además, generalmente se utiliza agua del grifo que puede contener cloro u otras impurezas. Estas prácticas pueden ocasionar que el producto acuoso reconstituido se contamine o tenga propiedades electrolíticas no deseables y alteradas. Algunos productos veterinarios de terapia de rehidratación oral conocidos con anterioridad, contienen citrato de sodio o ácido cítrico.

Las composiciones anteriores (técnica anterior) para el tratamiento de la gastroenteritis grave y la diarrea, se han centrado en la administración oral de electrolitos esenciales, azúcar y agua. El desarrollador original de este enfoque fue la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Mahalanabis, D., Choudhuri, A. B., Bagchi, N. G., Bhattacharya, A. K., & Simpson, T. W. (1973). Oral Fluid Therapy of Cholera among Bangladesh Refugees. The Johns Hopkins Medical Journal, 79(5), 473-479., que está incluido en el presente documento como referencia), que introdujo una solución electrolítica isotónica oral para el tratamiento del cólera en humanos. Esta fórmula también se considera apropiada para el tratamiento de gastroenteritis en muchas especies y se usa particularmente en perros



y gatos. (Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary, que está incluido en el presente documento como referencia).

Actualmente, la formula de la OMS para la terapia de rehidratación oral es ampliamente aceptada (monografías: Dosage forms: Specific monographs: Sales perorales ad rehydratation - Oral rehydration salts - The International Pharmacopaeia, 4th supplement, 2014 <http://apps.who.int/p/hiat/ei34/p/docf/>, que en el presente documento como referencia) e incluye los siguientes ingredientes:

Cloruro de sodio	NaCl	2,6g
Citrato de trisodio dihidratado	$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$	2,9g
Cloruro de potasio	KCl	1,5g
Glucosa anhidra	$C_6H_{12}O_6$	13,5g

En esta formulación, la glucosa es el único carbohidrato y el único ingrediente que constituye una fuente de energía metabolizable.

La solicitud de patente WO 1997042943 A 1 proporciona una composición de rehidratación oral que incluye una composición que se prepara en agua en el punto de uso como una formulación de rehidratación oral, cuya composición incluye glutamina, la cual es eficaz para potenciar la absorción nutricional y una mezcla apropiada de una fuente de energía metabolizable, electrolitos, precursores de bicarbonato y metales alcalinos, particularmente sodio, con una concentración de sodio de aproximadamente 120 milimoles por litro (mmol/ l) de formulación final.

La solicitud de patente CA2137469 A 1 proporciona una composición para el tratamiento del ganado que sufre de trastornos tales como falta de líquidos, acidosis y desequilibrios o pérdida de electrolitos esenciales, que se prepara en agua en el punto de uso como formulación de rehidratación oral, comprende una mezcla íntima de una fuente de energía, electrolitos y precursores de bicarbonato, cuyos precursores se proporcionan como aniones de ácido carboxílico fisiológicamente aceptables, con los correspondientes



caciones fisiológicamente aceptables, que incluye sodio, con un rendimiento de bicarbonato superior a 30 milimoles / litro (mmol/l) de formulación final y la concentración de sodio superior a 80 mmol/l de formulación final.

La patente nº US5489440A proporciona un método para producir una solución de rehidratación oral a base de harina de arroz mejorada, que utiliza las enzimas celulosa y proteasa. La solución de rehidratación oral de la invención presenta baja viscosidad, baja osmolalidad y se puede ingerir a través de la tetina de un biberón. El producto de rehidratación oral también puede secarse en forma de polvo antes de envasarse y reconstituirse en el momento de su uso. El producto está diseñado para tratar a las personas con diarrea severa provocada por el cólera u otras causas.

Aunque se han patentado muchas versiones de las fórmulas de rehidratación oral, hace tiempo que existe la necesidad de contar con una fórmula completa y más extensa para tratar a seres humanos y animales durante el período de la enfermedad. La nueva fórmula debe partir de la base de una comprensión más profunda de la fisiología celular. Durante los últimos cuarenta años, la rehidratación oral se ha centrado en el suministro de sales simples, azúcares y agua, bajo el supuesto de que la sustitución de los mismos resultará en una mejor supervivencia para los pacientes que las necesitan. La supervivencia en seres humanos ha mejorado indudablemente (Victoria CG, Bryce J, Fontaine O, Monasch R (2000) Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy. Bull World Health Organ 78: 1246-55, que está incluido en el presente documento como referencia) pero la receta para la rehidratación oral no ha cambiado en gran medida en la actualidad (clinical management of acute diarrhea, WHO/FCH/CAH/04.7, que está incluido en el presente documento como referencia).

La investigación ha demostrado que los enterocitos en realidad requieren y utilizan aminoácidos particulares, en lugar de glucosa, con el fin de mantener su propia función celular e integridad. Esta patente intenta describir un método para proporcionar, no sólo hidratación para seres humanos y animales, sino también el sustrato energético requerido por los enterocitos con el fin de preservar la funcionalidad enteral.



SUMARIO DE LA INVENCION

Una composición de rehidratación oral que incluye lo siguiente: 1-ácido glutámico en una proporción de aproximadamente 0,01% a 0,40% m/m y glutamato monosódico en una proporción de aproximadamente 0,05% a 0,80% m/m; aproximadamente 1,50% m/m de monohidrato de glucosa; aproximadamente 0,20% m/m de cloruro de sodio; aproximadamente 0,15% m/m de cloruro de potasio; aproximadamente 0,35% m/m de glicina; aproximadamente 0,30% m/m de citrato de trisodio; aproximadamente 0,15% m/m de fosfato dihidrógeno sódico; aproximadamente 0,10% m/m de goma xantana; 85% de extracto de glucósido de esteviol en una proporción de aproximadamente 0,01% a 0,03% m/m; aproximadamente 0,20% m/m de ácido cítrico monohidratado; suero hidrolizado en una proporción de aproximadamente 0,15% a 1,00% m/m; aproximadamente 1,00% de trigo hidrolizado; compuesto de cereales como fuente de proteína; compuesto de cofactores enzimáticos; incluye un monosacárido.

La composición de rehidratación oral se adapta para satisfacer las preferencias de sabor de las diferentes especies de individuos.

La composición de rehidratación oral es un compuesto listo para usarse. Se puede elaborar como un concentrado en polvo que se diluye en agua. También existen presentaciones en forma de gel, aerosol, tableta de rápida disolución y otras preparaciones. La principal característica es que siempre se presenta como una fórmula oral lista para usar.

La composición de rehidratación oral de cualquiera de los ejemplos 1 a 5.

La composición de rehidratación oral puede ser una solución hipertónica, hipotónica o isotónica comparable con la isotonicidad de una solución de cloruro de sodio del 0,9%.

Un método para prevenir la deshidratación comprende los siguientes pasos: preparación de una solución de rehidratación oral; administración de dicha solución de rehidratación oral al individuo; donde dicha composición consta de 1-ácido glutámico en un rango de



alrededor del 0,01% al 0,40% m/m y glutamato monosódico en un rango de alrededor del 0,05% al 0,80% m/m.

El individuo en el procedimiento es un ser humano o un animal.

El individuo en el procedimiento sufre de diarrea.

DESCRIPCIÓN

Esta invención se relaciona con los productos de rehidratación oral para el tratamiento de mamíferos que sufren de desórdenes gastrointestinales, los cuales pueden surgir por causas nutricionales, parasitarias, priónicas, bacteriales, virales o protozoarias y producen como resultado la disminución de líquidos, la acidosis y los desequilibrios o la pérdida de electrolitos esenciales. Estos problemas generalmente se presentan en animales inmaduros como cerdos, terneros, corderos, potrillos y cachorros; pero de hecho, pueden presentarse en pacientes de cualquier edad y especie, incluyendo seres humanos. Aunque el principal objetivo de esta invención consiste en aplicarse al tratamiento de cerdos, terneros, corderos, potrillos y perros con diarrea, y la descripción de la misma se detallará aquí, se reconoce, sin embargo, que otros animales, incluidos los seres humanos, también pueden sufrir de condicionales anormales que conducen a una deshidratación similar, a la acidosis, y a la pérdida de electrolitos para las cuales se puede utilizar este producto.

La característica principal de esta invención es apoyar los procesos metabólicos y los requisitos de energía de los electrolitos, y otras células intestinales. Los electrolitos sirven como un puente entre el lumen del intestino delgado y el torrente sanguíneo que brinda nutrientes al resto del cuerpo. Sin embargo, los mismos electrolitos requieren nutrientes con los que logran sus propios procesos, y las investigaciones han demostrado que los electrolitos pueden preferir ciertos aminoácidos como fuente de combustible, en lugar de los monosacáridos.

La presente invención busca proporcionar un producto de rehidratación oral mejorado.



La fórmula de nutrición microenteral de estas invenciones está específicamente diseñada para brindar pequeñas cantidades de agua, electrolitos y nutrientes de fácil absorción (glucosa, aminoácidos y pequeños péptidos) directamente al tracto gastrointestinal. Es de fácil digestión y rápida absorción.

La fórmula está diseñada para desempeñar dos roles importantes para los animales:

1. Nutrir las células de los enterocitos que recubren el intestino durante los periodos de vómitos y diarrea, estas células crean la mucosa que proporciona la barrera protectora del intestino (evita que las bacterias malas ingresen en el flujo sanguíneo y afecten otras partes del cuerpo) y, además, los enterocitos son las células de absorción que extraen la nutrición que necesita el cuerpo. Sin la nutrición directa (que sucede a menudo durante el vómito/diarrea, cuando el animal no se alimenta) estas células se mueren/se atrofian rápidamente. Otras fórmulas disponibles tienden a ofrecer solo la sustitución de electrolitos para aplacar la deshidratación, o son suplementos de leche/dieta completos que aportan aminoácidos, pero tienen un alto contenido graso y proteico para que el intestino los tolere durante los periodos de gastroenteritis.
2. Proporcionar soporte de rehidratación de rápida acción, mediante una fórmula isotónica de sabor agradable, que se absorbe rápidamente y que brinda los electrolitos y líquidos esenciales que el cuerpo necesita para su recuperación y también con un agradable sabor ligeramente ácido/ dulce que hace que los animales beban más líquidos por más tiempo. Se sabe que el agua pura corta antes el mecanismo de la sed, lo que reduce la ingesta de líquido. Agregar sabor (edulcorante u otro) mantiene el mecanismo de la sed, lo que hace que el animal consuma más líquidos por más tiempo.

En consecuencia, uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos y un monosacárido. La fórmula puede incluir o no citrato de sodio o ácido cítrico. Lo ideal



es que la fórmula incluya un potenciador de sabor para aquellas especies que distinguen sabores agradables.

Uno de los objetivos principales de esta invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos, un potenciador de sabor para aquellas especies que distinguen sabores agradables y una fuente de azúcar. La fórmula puede incluir o no citrato de sodio o ácido cítrico. Lo ideal es que la fórmula incluya una fuente de proteínas.

Otro objetivo de esta invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos, un monosacárido, con o sin citrato de sodio o ácido cítrico presente. De preferencia, la fórmula líquida de rehidratación oral debe incluir un potenciador de sabor y/o una fuente de proteínas.

Uno de los objetivos principales de esta invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos, un potenciador de sabor para aquellas especies que distinguen sabores agradables y una fuente de azúcar. La fórmula puede incluir o no citrato de sodio o ácido cítrico. Lo ideal es que la fórmula incluya glutamato de aminoácido.

Uno de los objetivos principales de esta invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos, un potenciador de sabor para aquellas especies que distinguen sabores agradables y una fuente de azúcar. La fórmula puede incluir o no citrato de sodio o ácido cítrico. Lo ideal es que la fórmula incluya glutamato de aminoácido.

Uno de los objetivos principales de esta invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos, un potenciador de sabor para aquellas especies que distinguen sabores agradables y una fuente de azúcar. La fórmula puede incluir o no citrato de sodio o ácido cítrico. Lo ideal es que la fórmula incluya cofactores enzimáticos como zinc o magnesio.



Otro objetivo de esta invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de un grupo compuesto por: L-Ácido Glutámico, y sus sales como Glutamatos, L-Glutamina, L-Arginina, carnitina, taurina, alfaetoglutarato y leucina y cualquier combinación de las mismas.

Además, se incluyen en esta invención concentrados de proteína animal y vegetal que son naturalmente ricos en ácido glutámico, como los derivados del trigo, el suero de leche, el maíz, el arroz, la cebada, la soja, el maní, las semillas de girasol y otros granos, como así también las semillas oleaginosas.

Para los concentrados de proteína animal pueden utilizarse la proteína de la leche, del suero, de la clara de huevo, del plasma de la sangre y otras fuentes de proteína animal.

Se pueden utilizar ambas formas de concentrados de proteína animal y vegetal, y de preferencia en su forma químicamente o enzimáticamente hidrolizada, ya que de esta manera la absorción es más eficiente.

En consecuencia, uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos y un monosacárido. La fórmula puede incluir o no citrato de sodio o ácido cítrico. Lo ideal es que la fórmula incluya una fuente de proteína hidrolizada de suero o trigo.

Uno de los objetivos principales de esta invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos, un potenciador de sabor para aquellas especies que distinguen sabores agradables y una fuente de azúcar. La fórmula puede incluir o no citrato de sodio o ácido cítrico. Lo ideal es que la fórmula incluya un mejorador de sabor. De acordarse con preferencia, el potenciador es un endulzante como el extracto de glucósido de esteviol.

Otro objetivo de esta invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos, un monosacárido, con o sin citrato de sodio o ácido cítrico presente. De preferencia, la fórmula líquida de rehidratación oral debe incluir un potenciador de sabor y/o una fuente de proteínas.



Uno de los objetivos principales de esta invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos, un potenciador de sabor para aquellas especies que distinguen sabores agradables y una fuente de azúcar. La fórmula puede incluir o no citrato de sodio o ácido cítrico. Lo ideal es que la fórmula incluya glutamato de aminoácido.

Uno de los objetivos principales de esta invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos, un potenciador de sabor para aquellas especies que distinguen sabores agradables y una fuente de azúcar. La fórmula puede incluir o no citrato de sodio o ácido cítrico. Lo ideal es que la fórmula incluya glutamato de aminoácido.

Uno de los objetivos principales de esta invención es proporcionar una fórmula de rehidratación líquida de administración oral que contenga agua, electrolitos, un potenciador de sabor para aquellas especies que distinguen sabores agradables y una fuente de azúcar. La fórmula puede incluir o no citrato de sodio o ácido cítrico. Lo ideal es que la fórmula incluya cofactores enzimáticos como zinc o magnesio.

De preferencia, la fórmula de rehidratación líquida oral debe ser una solución isotónica. Lo ideal es que sea una fórmula isotónica equilibrada con electrolitos. La composición de electrolitos de la solución se adapta, de forma ideal, para satisfacer a animales como cerdos, terneros, corderos, potrillos, cachorros y seres humanos, a los cuales se les administra la fórmula en uso.

En otro aspecto de preferencia, la fórmula de rehidratación líquida oral se proporciona como una mezcla en polvo para ser disuelta en agua o agregada a los alimentos.

En otro aspecto de preferencia, la fórmula de rehidratación líquida oral se proporciona como una solución lista para usarse, que se elabora preferentemente en contenedores a granel, lista para ser administrada a los sistemas dispensadores de agua.



En otro aspecto de preferencia, la fórmula de rehidratación líquida oral se proporciona como una mezcla líquida concentrada para ser disuelta en agua.

El término "potenciador de sabor" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier material de grado alimenticio que tenga un sabor agradable para los animales, como los cerdos, los terneros, los corderos, los potrillos, los cachorros y los seres humanos a los cuales se les administra la fórmula en uso.

Se pueden utilizar diferentes potenciadores del sabor sin sabor a carne y/o fuentes de proteínas, que incluyen extracto de suero o trigo, o hidrolizados de suero o trigo, proteína hidrolizada de suero y suero o trigo liofilizado.

De acordarse con preferencia, a la fuente de proteínas se le realiza un tratamiento previo para reducir al menos una parte de la proteína presente a aminoácidos y/o péptidos individuales de hasta alrededor de 10 aminoácidos, preferentemente a cuatro aminoácidos o menos.

En el caso de los animales enfermos, es importante alentarlos a que tomen líquido, y la fórmula de rehidratación líquida oral de la invención está diseñada para mejorar la ingesta de líquidos al suministrar una bebida equilibrada de electrolitos isotónica líquida sabrosa para el animal debido a que contiene un saborizante que le agrada. El potenciador de sabor también es una fuente de proteína y, por lo tanto, proporciona proteína al animal enfermo de manera aceptable y agradable al paladar.

Debido a que la fuente de proteína está destinada a suministrar aminoácidos y péptidos de fácil digestión y absorción para un animal enfermo que recibe la fórmula de rehidratación líquida oral de la invención, la fuente de proteína es carne o extracto de carne seleccionada para que sea sabrosa para un animal necesitado, con el fin de que este consuma la fórmula. Además, es recomendable seleccionar la fuente de proteínas para que se complementen las necesidades nutricionales del animal que la recibe. Por ejemplo, se ha demostrado que el hígado de pollo es adecuado para los cerdos porque



es una fuente rica de aminoácidos esenciales y condicionalmente esenciales, que los cerdos necesitan en su dieta.

De preferencia, el azúcar es un monoscárido como la glucosa, la fructosa o la galactosa.

Como el citrato de sodio y el ácido cítrico tienen un sabor que, en particular, no es agradable para los perros, es ideal omitirlos de la fórmula de rehidratación líquida oral para el tipo específico de animales. Su función como conservante es innecesaria en la formulación del líquido de la presente invención ya que los productos para uso veterinario de rehidratación oral de la técnica anterior se suministraron en forma de polvo y tuvieron que ser reconstruidos utilizando agua cuando fuera necesario. Tales productos, como se mencionó anteriormente, siempre incluían citrato de sodio o ácido cítrico. Se ha descubierto que el citrato de sodio y el ácido cítrico se pueden omitir sin comprometer las propiedades benéficas de la fórmula, y que al omitirlos se obtiene la ventaja de reproducir la misma de manera que sea más agradable al paladar de este tipo de animales. De este modo, se puede evitar el uso del citrato de sodio, del ácido cítrico y/o sus sales en la presente invención. También es importante enfatizar que la mera exclusión del citrato de sodio o del ácido cítrico no hace que el producto de rehidratación oral sea agradable al paladar de los perros. Es importante encontrar la combinación correcta de ingredientes para cada tipo de animal.

Aunque la fórmula de rehidratación líquida oral de la presente invención contiene ingredientes de origen biológico, se puede formular de acuerdo con la metodología de los Análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP por sus siglas en inglés) utilizada en la elaboración de alimentos y que cumple con las normas de la Unión Europea. La vida útil se mejora mediante tecnología ya conocida, como la pasteurización o la esterilización. Existen algunas preparaciones posibles. Una es un polvo concentrado que comprende una etapa de dilución en agua, la otra se prepara como líquido listo para usarse en una botella. También existen presentaciones en forma de gel, aerosol, tableta de rápida disolución y otras preparaciones. La principal característica es que siempre se presenta como una fórmula oral lista para usar. La fórmula de rehidratación líquida oral de la invención se puede embotellar en botellas de cualquier tamaño, y se ofrecen



diferentes tamaños ya que la cantidad necesaria para los animales pequeños es muy diferente a la necesaria para los animales más grandes.

El sabor agradable de la rehidratación líquida oral formulada de acuerdo con la invención ha demostrado ser aceptable, ya sea para uso clínico como para pruebas de alimentación del fabricante. Durante dos días de prueba de palatabilidad en 30 perros, el 96% de los perros prefirieron la fórmula de rehidratación líquida oral que contiene hígado de pollo sin citrato de sodio o ácido cítrico como primera opción en comparación con un producto en polvo reconstituido. En esta prueba, la formulación particular de acuerdo con la invención que se utilizó fue la fórmula presentada en el ejemplo 2 a continuación, usando el potenciador de sabor particular especificado en el ejemplo 3. El producto de referencia fue un producto de la técnica anterior del siguiente compuesto que incluye ácido cítrico y citrato de potasio.

De acordarse con preferencia particular, la fuente de proteínas puede provenir de una fuente vegetal, en lugar de una fuente animal. Los componentes de las plantas como los cereales (arroz, suero o trigo) se pueden utilizar como fuente de proteínas donde no se requiere el "sabor a carne".

Fórmulas de la técnica anterior

Pig Site (que se incorpora en el presente documento como referencia) proporciona la siguiente fórmula:

Ingrediente	en %
Glucosa	67.50
Cloruro de sodio	14.30
Glicina	10.40
Dihidrogenofosfato de potasio	6.80
Ácido cítrico	0.80
Citrato de potasio	0.20



DeLaval Pty Ltd (que se incorpora en el presente documento como referencia) describe la siguiente terapia de rehidratación para la disentería en terneros:

Ingrediente	en %
Dextrosa	> 80.00
Cloruro de sodio	< 10.00
Bicarbonato de sodio	< 10.00

La aplicación de la patente WO 1997042943 A 1 que se incorpora en el presente documento como referencia) proporciona las siguientes fórmulas:

Ingrediente	en %
Citrato de sodio dihidratado	4.68
Acetato de sodio trihidratado	3.91
Propanoato de Sodio	2.29
Cloruro de sodio	5.58
Cloruro de potasio	3.55
Dihidrogenofosfato De Potasio	1.62
Dextrosa	75.23
Amarillo anaranjado	0.10
Dióxido de silicio	3.00

Ingrediente	en %
Citrato de sodio	5.89
Acetato de sodio	3.27



Propanoato de Sodio	1.15
Cloruro de sodio	2.82
Cloruro de potasio	1.76
Dihidrogenofosfato de potasio	1.62
dextrosa	81.97
amarillo anaranjado	0.06
dióxido de silicio	3.01

Terapia de rehidratación oral en enfermedad gastrointestinal

Mientras que puede parecer contraproducente administrar productos entéricos a pacientes que sufren de gastroenteritis, se demostró que esto es exactamente lo que funciona en la medicina para los seres humanos. La gastroenteritis posee varias etiologías en animales de campo. La mayoría son virales, aunque algunos pacientes desarrollan gastroenteritis por razones desconocidas. La indiscreción alimenticia además es muy común. El parvovirus es una forma grave de gastroenteritis particularmente en los perros. Las células que recubren el tracto intestinal son atacadas de forma directa por el parvovirus, lo que causa inflamación, absorción subnormal de nutrientes y hemorragias. El parvovirus también causa náuseas graves y diarrea secretoria. Muchos veterinarios se resisten a alimentar pacientes con vómitos, especialmente aquellos con parvovirus. Sin embargo, en un estudio bien diseñado de 30 cachorros con parvovirus con menos de 24 semanas, Mohr y otros demostraron un rápido retorno de apetito, una recuperación más rápida de peso y una mejor integridad de las paredes intestinales en cachorros que recibieron nutrición entérica temprana mediante un tubo nasoesofágico, comparado con aquellos alimentados con alimentos enlatados bajos en grasa (Mohr y otros, Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. J Vet Intern Med. 2003 Nov-Dec; 17(6):791-8., que está incluido en el presente documento como referencia).

En otro estudio bien diseñado de lechones, Kansagra y otros demostraron que la falta de nutrición entérica conlleva a la atrofia del intestino, específicamente a la atrofia de la



mucosa. El estudio mostró una disminución notable en la masa yeyunal (34,8%), altura del vello (44,4%), y área del vello (56,1%) de lechones alimentados con alimentos no entéricos en comparación con los controles. Sin embargo, en el íleon, solo la masa del tejido (33,9%), la proteína y el contenido de ADN se redujeron por la falta de nutrición entérica, mientras que la altura y el área del vello no fueron afectados. Estos descubrimientos no son necesariamente novedosos y destacan el hecho de que la mucosa proximal es más susceptible a la falta de nutrientes ENT que el intestino distal (Kansagra y otros., Total parenteral nutrition adversely affects gut barrier function in neonatal piglets. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. Dic 2003; 285(6):GI 162-70 - que se incorpora en el presente documento como referencia).

Un tercer tipo de problema gastrointestinal que es común en los pacientes pequeños es la recuperación posoperatoria luego de una cirugía gastrointestinal. Nuevamente, las recomendaciones siempre fueron no alimentar al paciente por al menos 24 horas luego de la cirugía y, a veces, por un mayor tiempo. Los pacientes que han atravesado recientemente una cirugía intestinal se encuentran particularmente en riesgo de padecer desórdenes de la motilidad intestinal, principalmente en el íleo. Sin embargo, la presencia de alimentos dentro del intestino promueve la motilidad normal y estimula la perfusión de mucosa, que acelera la sanación (Chan DL, Gastrointestinal dysfunction in the critical patient. 2007. British small animal veterinary association, Birmingham England - que se incorpora en el presente documento como referencia).

La fórmula de rehidratación líquida oral de la presente intervención es ideal para tratar las afecciones mencionadas. Debido a la presencia de un saborizante que es agradable al paladar de los animales, también es más probable que el animal enfermo la ingiera de forma voluntaria, y debido a la presencia de aminoácidos específicos basados en glutamato.

Como la fórmula de rehidratación líquida oral de la presente intervención se elabora como un polvo concentrado y además como una premezcla, se puede utilizar fácilmente en el establecimiento agrícola con los animales que no se sienten bien, pero no se encuentran lo suficientemente enfermos como para necesitar cuidados clínicos. Es



igualmente útil para los animales que se recuperan después del cuidado en una clínica o incluso para los pacientes humanos que se recuperan en sus hogares.

El término "aproximadamente" se refiere en el presente documento al valor que es un 25% menor o mayor que la medida definida.

Ejemplo 1

Administración de la terapia de rehidratación oral

El líquido de la terapia de rehidratación oral de la presente invención puede administrarse de forma inicial en una proporción de aproximadamente 0,5 ml/kg cada 2 horas, de forma oral con una jeringa en caso de ser necesario. Esta es una pequeña cantidad que raramente provoca vómitos. Si no provoca el vómito, la cantidad puede incrementarse al 50% cada 8 o 12 horas. Para los gatos y perros pequeños, se pueden utilizar cubetas de hielo para congelar pequeños bloques de la fórmula de rehidratación líquida oral y luego administrarlos cuando sea necesario. Una vez que el paciente comienza a aceptar el líquido, se puede incrementar la cantidad de forma rápida y se pueden introducir más alimentos densos en calorías.

La terapia de rehidratación oral también se utiliza en tratamientos ambulatorios de diversas afecciones. La terapia de rehidratación oral se puede utilizar como parte de un plan de control dietético para pacientes con gastroenteritis leve, particularmente si es un producto muy sabroso como la fórmula de rehidratación líquida oral de la presente invención. En muchos de estos pacientes, un corto periodo de ayuno combinado con pequeñas cantidades de ingesta de líquido es suficiente para aliviar los síntomas.

Los propietarios y el personal no especializado pueden aprender fácilmente a administrar la fórmula de rehidratación líquida oral de la presente invención, ya que no se requieren habilidades especiales.



Ejemplo 2

A continuación se presenta un ejemplo de una fuente de proteína hidrolizada de trigo de la fórmula de rehidratación líquida oral según la invención:

Ingrediente	en %
Agua	96.27
Glucosa monohidrato	1.50
Cloruro de sodio	0.26
Cloruro de potasio	0.15
Glicina	0.40
Citrato de trisodio	0.29
Goma xantana	0.05
Proteína de trigo hidrolizado	1.00
L-ácido glutámico	0.04
Glutamato monosódico	0.04

Concentrado de la fórmula del ejemplo 2.

Un concentrado se puede preparar de la siguiente manera:

Ingrediente	en %
Agua	62.70
Glucosa monohidrato	15.00
Cloruro de sodio	2.60
Cloruro de potasio	1.50
Glicina	4.00
Citrato trisódico	2.90
Goma xantana	0.50



Proteínas hidrolizadas del trigo	10.00
L-ácido glutámico	0.40
Glutamato monosódico	0.40

El concentrado se mezcla y se guarda a temperatura ambiente por al menos 5 minutos. El pH más común es de aproximadamente 3,8 a 3,7 a 20°C luego de la dilución IOx, para su uso. Para diluir y usar, se agregan 10ml de concentrado en 90ml de agua y se mezcla.

Ejemplo 3

Fórmula de rehidratación líquida oral para cerdos, terneros y corderos.

A continuación se presenta un ejemplo de una fuente de proteína hidrolizada de trigo de la fórmula de rehidratación líquida oral según la invención:

Ingrediente	en %
Agua	96.26
Glucosa monohidrato	1.50
Cloruro de sodio	0.26
Cloruro de potasio	0.15
Glicina	0.40
Dihidrogenofosfato de sodio	0.10
Goma xantana	0.05
Proteínas hidrolizadas del trigo	1.00
L-ácido glutámico	0.04
Glutamato monosódico	0.04

Concentrado de la fórmula del ejemplo 3



Un concentrado se puede preparar de la siguiente manera:

Ingrediente	en %
Agua	62.60
Glucosa monohidrato	15.00
Cloruro de sodio	2.60
Cloruro de potasio	1.50
Glicina	4.00
Dihidrogenofosfato de sodio	1.00
Goma xantana	0.50
Proteínas hidrolizadas del trigo	10.00
L-ácido glutámico	4.00
Glutamato Monosódico	0.40

El concentrado se mezcla y se guarda a temperatura ambiente por al menos 5 minutos. El pH más común es de aproximadamente 3,8 a 3,7 a 20°C luego de la dilución IOx, para su uso. Para diluir y usar, se agregan 10ml de concentrado en 90ml de agua y se mezcla.

Ejemplo 4

Fórmula de rehidratación líquida oral para cerdos, terneros y corderos.

A continuación se presenta un ejemplo de una fuente de proteína hidrolizada de trigo de la fórmula de rehidratación líquida oral según la invención:

Ingrediente	en %
Agua	97.00
Glucosa monohidrato	1.45



Cloruro de sodio	0.26
Cloruro de potasio	0.15
Glicina	0.30
Dihidrogenofosfato de sodio	0.10
Goma xantana	0.10
Proteínas hidrolizadas del trigo	0.15
L-ácido glutámico	0.04
Glutamato monosódico	0.25
85% de extracto de glucósidos de esteviol	0.001

Una fórmula en polvo del ejemplo 4

La fórmula en polvo se elaboraría como seguimiento

Ingrediente	en %
Agua	97.00
Glucosa monohidrato	48.33
Cloruro de sodio	8.67
Cloruro de potasio	5.00
Glicina	10.00
Dihidrogenofosfato de sodio	3.33
Goma xantana	3.33
Proteínas hidrolizadas del trigo	5.00
L-ácido glutámico	1.33
Glutamato monosódico	8.30



85% de extracto de glucósidos de esteviol	0.033
---	-------

El polvo se mezcla y se guarda a temperatura ambiente por al menos 5 minutos. El pH más común es de aproximadamente 3,8 a 4,0 a 20°C luego de la dilución de 3,0 partes de polvo con 97,0 partes de agua. Para diluir y usar, se agregan 468 gr de polvo en 4 galones estadounidenses (15,14 litros) de agua y se mezcla.

Ejemplo 5

Fórmula de rehidratación líquida oral para cerdos, terneros y corderos.

A continuación se presenta otro ejemplo de una fuente de proteína hidrolizada de suero de la fórmula de rehidratación líquida oral según la invención:

Ingrediente	en %
Agua	97.00
Glucosa monohidrato	1.44
Cloruro de sodio	0.26
Cloruro de potasio	0.15
Glicina	0.30
Dihidrogenofosfato de sodio	0.10
Goma xantana	0.10
Monohidrato de ácido cítrico	0.20
Proteínas hidrolizadas del trigo	0.15
L-ácido glutámico	0.04
Glutamato monosódico	0.25
85% de extracto de glucósidos de esteviol	0.01



Polvo de la fórmula del ejemplo 5

Un polvo se puede preparar de la siguiente manera:

Ingrediente	en %
Agua	97.00
Glucosa monohidrato	48.03
Cloruro de sodio	8.67
Cloruro de potasio	5.00
Glicina	10.00
Dihidrogenofosfato de sodio	3.33
Goma xantana	3.33
Monohidrato de ácido cítrico	6.67
Proteínas hidrolizadas de trigo	5.00
L-ácido glutámico	1.33
Glutamato monosódico	8.30
85% de extracto de glucósidos de esteviol	0.33

El polvo se mezcla y se guarda a temperatura ambiente por al menos 5 minutos. El pH más común es de aproximadamente 3,8 a 4,0 a 20°C luego de la dilución de 3,0 partes de polvo con 97,0 partes de agua. Para diluir y usar, se agregan 468 gr de polvo en 4 galones estadounidenses (15,14 litros) de agua y se mezcla.

La terapia de rehidratación oral ocupa un lugar importante en el manejo de pacientes veterinarios. La fórmula de rehidratación líquida oral de la presente invención se puede utilizar como un tratamiento de soporte inicial en cualquier animal anoréxico o con vómitos y también junto con líquidos intravenosos. La terapia de rehidratación oral se



puede continuar hasta que se pueda hacer una transición hacia alimentos más complejos. La terapia de rehidratación oral que utiliza la fórmula de rehidratación líquida oral de la presente invención permite que el cuerpo obtenga nutrientes y electrolitos esenciales sin sobrecargar el proceso digestivo. Es probable que esta fórmula de rehidratación líquida oral, la cual es muy sabrosa y nutritiva para los pacientes veterinarios, sea mejor aceptada y tolerada.

Se debe comprender que la invención no está limitada a un detalle específico descrito anteriormente, que solo se brinda a modo de ejemplo y que se pueden producir diversas modificaciones y alteraciones sin apartarse del campo de aplicación de la invención.

