

## ETIOLOGIA DE LA DIARREA INFANTIL Y TERAPIA DE REHIDRATACION ORAL EN EL NORDESTE DE BRASIL<sup>1</sup>

Michael McLean,<sup>2</sup> Robert Brennan,<sup>3</sup> James M. Hughes,<sup>4</sup>  
Oksana M. Korzeniowski,<sup>5</sup> Maria Auxiliadora de Souza,<sup>6</sup> J. Galba  
Araujo,<sup>7</sup> Tarcisio M. Benevides<sup>8</sup> y Richard L. Guerrant<sup>9</sup>

*La diarrea aguda es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el nordeste de Brasil. El estudio aquí reseñado documenta la presencia de E. Coli enterotoxigeno y rotavirus en niños con diarrea en un centro de rehidratación del nordeste del Brasil y demuestra la aceptabilidad de la terapia de rehidratación oral con glucosa y electrolitos administrada por las madres.*

### Introducción

La diarrea aguda infantil es la principal causa de morbilidad y mortalidad en muchas partes del mundo, en particular en el nordeste de Brasil (1). El tratamiento de la diarrea con una rehidratación adecuada puede salvar muchas vidas.

En años recientes, se ha demostrado que la terapia oral con glucosa y electrolitos es muy eficaz para rehidratar a pacientes con diarrea causada por *Vibrio cholerae* o *Escherichia coli* enterotoxigeno (2, 3). Este tratamiento aprovecha el conocimiento de que el efecto secretor de la toxina del cólera deja intacta la absorción, facilitada por la glucosa, de iones de sodio y agua (4-6) y que la enterotoxina termolábil (TL) de *E. coli* se comporta de manera similar (7, 8).

La terapia oral con glucosa y electrolitos también ha resultado eficaz para tratar a niños con diarrea por rotavirus (9). No obstante, aún se debate cuál es la composición óptima en sodio de los líquidos de rehidratación oral para lactantes y niños pequeños, declarándose algunos autores a favor de 90 miliequivalentes de sodio por litro de líquido, como la solución recomendada por la Organización Mundial de la Salud (10, 11), mientras que otros prefieren 30 miliequivalentes de sodio por litro (12) para tratar las diarreas en las que no interviene la enterotoxina. Otros han aplicado en Centro América la fórmula re-

<sup>1</sup> Actividad desarrollada en el Centro de Rehidratção Marieta Cals, Fortaleza, Brasil, y en el Centro Médico de la Universidad de Virginia, Charlottesville, Virginia, EUA. Dirección postal: Dr. Guerrant, University of Virginia Hospital, Box 485, Charlottesville, Virginia 22908. Se publica en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. 15, No. 4, 1981.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina, Universidad Vanderbilt, Nashville, Tennessee, EUA.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina, Hospital de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EUA.

<sup>4</sup> Actividad de Vigilancia, Programa de Infecciones Hospitalarias, División de Enfermedades Bacterianas, Centro de Enfermedades Infecciosas, Centros para el Control de Enfermedades, Atlanta, Georgia, EUA.

<sup>5</sup> Facultad de Medicina de Pensylvania, Filadelfia, Pensylvania, EUA.

<sup>6</sup> Universidade Federal de Ceará, Fortaleza, Brasil.

<sup>7</sup> Maternidade Escola Assis Chateaubriand, Universidade Federal de Ceará, Fortaleza, Brasil.

<sup>8</sup> Centro de Rehidratção Marieta Cals, Fortaleza, Brasil.

<sup>9</sup> Hospital de la Universidad de Virginia, Charlottesville, Virginia, EUA.

comendada por la OMS agregándole agua en un proporción de 2 a 1 (13).

Aunque no se han registrado casos de cólera en Brasil, la investigación sobre la diarrea en el sur de Brasil ha mostrado que el 50% de los casos estudiados estaban asociados con *E. coli* que produce una enterotoxina termolábil (TL) coleroide (14). La finalidad del estudio aquí reseñado era determinar la etiología de casos de diarrea aguda tratados en un centro de rehidratación en el nordeste de Brasil durante la temporada de máxima incidencia de la diarrea, y evaluar la aceptabilidad y eficacia de la solución oral de glucosa y electrolitos recomendada por la OMS para niños que ingresan en centros de rehidratación con diarrea aguda.

## Métodos

El estudio se hizo en el Centro de Rehidratação Marieta Cals desde el 8 de marzo al 24 de abril de 1978. Este centro, financiado por la Fundação de Saúde do Estado do Ceará (FUSEC), está ubicado en Fortaleza, Ceará, ciudad de 1,2 millones de habitantes. Los niños tratados en el centro por diarrea provienen sobre todo de los estratos socioeconómicos bajos de la ciudad. Aproximadamente el 90% de las familias afectadas no tienen agua corriente, la mayoría tienen a lo sumo letrinas de pozo y en un promedio de 3,6 cuartos vive un promedio de 6,4 personas (incluidos 2,2 niños). En el centro se pide a las madres que permanezcan a la cabecera de sus hijos.

Se consideró susceptibles de ser incluidos en el estudio a los niños de tres o más meses de edad que ingresaron en el centro por diarrea aguda. Se definió la diarrea aguda como dos o más deposiciones líquidas diarias durante un período de uno a siete días. Las heces líquidas de todos estos pacientes correspondían a la forma de sus recipientes. Los niños que habían tomado antibióticos durante la semana anterior

quedaron excluidos del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado de las madres de todos los niños admitidos en el estudio.

Todos los niños afectados fueron primero examinados por un médico del centro, quien prescribió una terapia inicial para los participantes en el estudio según el procedimiento habitual en el centro. Los incluidos en el grupo de estudio no recibieron al principio otra medicación que líquidos parenterales. Se obtuvo de la madre el historial de cada niño. Entre otros datos, se preguntó el día en que comenzó la diarrea, el número de deposiciones diarias, la presencia o ausencia de fiebre, si había habido vómitos (incluyendo el número de veces durante las últimas 24 horas), la presencia o ausencia de anorexia o sed, cuándo orinó la última vez y el número y características de las heces (en particular la forma, el color y la presencia de sangre o mucosidad). Se registraron el peso y los signos vitales del paciente, así como otros signos físicos significativos.

Se evaluó el estado de hidratación del paciente basándose en las alteraciones ortostáticas de la presión sanguínea y del ritmo cardiaco, disminución de la turgencia cutánea, ojos hundidos o decrecimiento de la tensión ocular (determinada por palpación), sequedad de las membranas mucosas, depresión de la fontanela y alteración del estado de conciencia (a cada paciente se le asignó una puntuación de 0-4 según su estado fuese normal, irritable, letárgico, de estupor o comatoso). Según la evaluación del médico, la deshidratación se registraba como leve (estimada en menos del 5%), moderada (5-10%) o grave (más del 10%). Estas categorías estaban asociadas con los siguientes signos físicos: leve (ausencia de signos); moderada (membranas mucosas secas, ligera disminución de la turgencia cutánea, ojos hundidos o fontanela deprimida), y grave (disminución mayor de la turgencia cutánea y letargia).

Los líquidos administrados inicialmente por vía intravenosa consistían en solución

salina normal o glucosa al 5% con solución salina; se completaba el tratamiento con KCl y NaHCO<sub>3</sub> cuando el médico del centro lo consideraba necesario. Se mantenía la terapia intravenosa hasta que uno de los investigadores observaba signos objetivos de mejoría (es decir, ganancia de peso, mayor grado de conciencia o micción). Entonces se asignó a los pacientes, al azar, a un grupo de tratamiento oral o a otro para el que se mantenía el tratamiento intravenoso.

### Tratamiento

Para los pacientes asignados al grupo de tratamiento intravenoso se mantuvieron las pautas prescritas por los médicos del centro. En los pacientes asignados al grupo de tratamiento oral se interrumpió la terapia intravenosa y se comenzó a administrarles la solución de rehidratación oral recomendada por la OMS que contenía los ingredientes siguientes por litro de agua:

|                  |                     |
|------------------|---------------------|
| Na               | 90 miliequivalentes |
| Cl               | 80 miliequivalentes |
| HCO <sub>3</sub> | 30 miliequivalentes |
| K                | 20 miliequivalentes |
| Glucosa          | 110 milimoles       |

El líquido intravenoso se administró a los pacientes del grupo correspondiente hasta terminar la terapia prescrita. La solución oral se administró *ad libitum* hasta el alta del paciente. Los pacientes no recibieron agua aparte de la solución, ni fueron amamantados mientras duró el estudio. Todos los pacientes fueron estrechamente vigilados por sus madres (quienes administraron el líquido a los del grupo de tratamiento oral) así como por el personal del centro y por los investigadores.

Los pacientes del grupo de tratamiento intravenoso fueron dados de alta por las enfermeras del centro cuando terminó la terapia prescrita (práctica usual en el

centro). Los pacientes del grupo de tratamiento oral fueron dados de alta por un médico o enfermera del centro cuando el médico o la enfermera juzgaron que estaban prestos. Así, los investigadores no influyeron en el tiempo de hospitalización de cada paciente, aunque sí examinaban el estado del paciente cuando era dado de alta. Todos los niños fueron examinados y pesados de nuevo por los investigadores antes de abandonar el centro, ordinariamente después de que se adoptó la decisión de darles de alta.

Se consideró exitosa la terapia oral cuando disminuyeron los signos de deshidratación, mejoró el estado de conciencia del paciente, y hubo micción y ganancia de peso. Se consideró que había fracasado el tratamiento cuando había rechazo a beber la solución oral, el volumen ingerido de la solución oral no era superior al volumen emitido de heces y orina, la pérdida de peso durante la terapia oral era más del 2,5% del peso al ingresar y persistían los vómitos. Cuando esto sucedía, se suspendía la terapia oral y se reanudaba la terapia intravenosa bajo la dirección de los médicos del centro.

### Examen de las heces

Se recogieron muestras de heces y se examinó inmediatamente si tenían leucocitos (15). Además, se examinó si contenían parásitos una preparación húmeda de solución salina y una preparación teñida con yodo de Lugol y se colocó una muestra en solución salina hipertónica para concentrar los huevos y quistes por flotación (16). Se practicaron pruebas Hemocult® para detectar la sangre oculta.

Entre las pruebas de enterobacteriología que se practicaron sistemáticamente estaban la inoculación de agar de MacConkey para detectar coliformes, agar de xilosa-lisina-deoxicolato o de salmonelas-shigelas para detectar salmonelas y shigelas y agar

de tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa para detectar vibriones. También se inoculó caldo gramnegativo para detectar salmonelas y shigelas antes de proceder a un cultivo secundario en agar de MacConkey y en agar de xilosa-lisina-deoxicolato o de salmonelas-shigelas; se inoculó y refrigeró a 4°C solución salina amortiguada con fosfato para seleccionar ciertas especies antes del cultivo secundario en agar de MacConkey a temperatura ambiente al cabo de dos y de cuatro semanas. Se identificaron los organismos aislados aplicando técnicas estandarizadas (17).

Se aplicó a diversas cepas la prueba de las células de ovario de hámster chino para comprobar si producían TL (18) y la

prueba con ratones lactantes para comprobar si producían enterotoxina termoestable (TE) (19). También se practicaron pruebas con cuatro o más organismos fermentadores de lactosa para examinar la eventual existencia de procesos de invasión (20). Se probó la sensibilidad a los antibióticos de *E. coli* enterotoxígeno y de *Shigella* sp por el método de difusión en disco de Kirby-Bauer (21).

Se diluyeron heces al 1:5 en solución salina amortiguada con fosfato y se examinó la presencia en ellas de rotavirus mediante la prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas (ELISA) (22). Se registraron resultados positivos mediante bloqueo con anticuerpos de cobayo antirrotavirus humano (23).

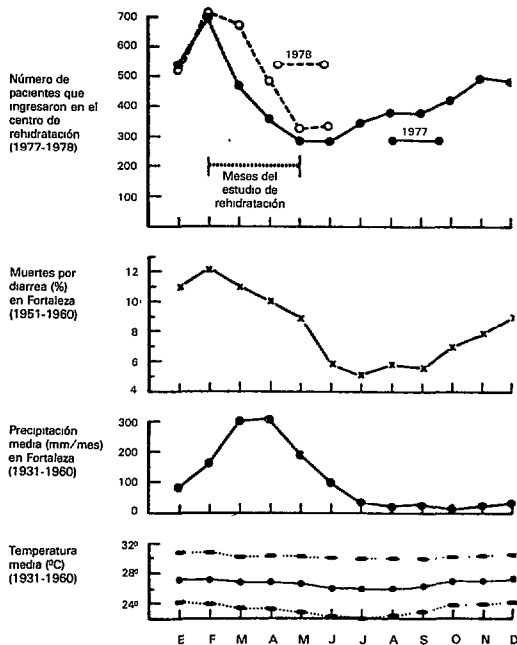
También se recogieron muestras fecales de 13 niños testigo que se examinaron en un ambulatorio de Fortaleza por razones distintas de la diarrea. Estas muestras se analizaron en la forma antes descrita para comprobar la presencia de bacterias enterotoxígenas o patógenas, parásitos y rotavirus. Ninguno de estos 13 niños había sufrido diarrea ni tomado antibióticos en las dos semanas precedentes.

## Resultados

Como muestra la figura 1, durante el período de enero de 1977 a junio de 1978 el máximo de ingresos por diarrea en el centro ocurrió en enero-marzo de ambos años. Estos máximos son comparables con los registrados por este centro entre 1967 y 1969 (24), cuando los ingresos culminaron en febrero-mayo. En conjunto, la variación estacional fue más acusada en los niños menores de dos años de edad con deshidratación moderada o grave.

Otros puntos que resaltan en la figura 1 son los siguientes: esos máximos estacionales se produjeron poco antes del período de máxima pluviosidad; están en correlación con el período de máxima mortalidad por

**FIGURA 1—**Datos mensuales sobre ingresos en el centro de rehidratación en 1977-1978, mortalidad en Fortaleza por diarrea en 1951-1960, precipitación media (mm al mes) en 1931-1960 y temperaturas medias mensuales (con los promedios de las temperaturas máximas y mínimas) en 1931-1960. Los datos sobre precipitación fueron facilitados amablemente por la Fundação Instituto Brasileiro de Geografia y Estatística, Ceará.



**CUADRO 1—Comparación de los datos iniciales obtenidos de los 53 niños del estudio que recibieron terapia intravenosa de mantenimiento y terapia oral de mantenimiento.**

|   | Grupo de<br>tratamiento<br>intravenoso<br>(N = 24) | Grupo de<br>tratamiento<br>oral<br>(N = 29) |
|---|--|---|
| Edad:                                     |  |   |
| Edad media                                | 10 meses   | 8 meses                                     |
| Margen de edad                            | 3-36 meses   | 3-84 meses                                  |
| Proporción de niños por niñas             | 13:11  | 11:18                                       |
| Duración de la enfermedad al<br>ingresar: |  |   |
| Duración media                            | 3,7 días   | 3,2 días                                    |
| Margen de duración                        | 12 horas-7 días                                    | 12 horas-7 días                             |
| Número de deposiciones diarias:           |  |   |
| Promedio                                  | 4,3  | 4,5   |
| Margen                                    | 3-7  | 2-10  |
| PMN * fecales presentes:                  | 8/24<br>(33%)                                      | 6/29<br>(21%)                               |
| Grado de deshidratación:                  |  |   |
| Leve                                      | 12   | 13  |
| Moderada                                  | 12   | 15  |
| Grave                                     | 0  | 1   |

\* Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos.

diarrea en Fortaleza entre 1951 y 1960 (25), y no guardan correlación con variaciones importantes de la temperatura porque la variación estacional de ésta es pequeña en la ciudad.

Había 24 niños en el grupo de tratamiento intravenoso y 29 en el de tratamiento oral (cuadro 1). En total, su edad oscilaba entre los tres meses y los siete años, con un promedio de 10 y de ocho meses en el grupo de tratamiento intravenoso y en el de tratamiento oral, respectivamente. Veintitrés pacientes (el 70%) tenían menos de un año, perteneciendo a esta categoría de edad el 62% del grupo de tratamiento intravenoso y el 76% del grupo de tratamiento oral; el 19% tenía de uno a dos años de edad; todos los niños, excepto uno, tenían menos de cinco años. Aunque había relativamente menos varones en el grupo de tratamiento oral, la distribución por sexos en ambos grupos no

era significativamente diferente. En ambos grupos, las enfermedades eran de gravedad y duración comparables, y los leucocitos fecales presentaban frecuencias comparables.

Aparte de la diarrea, los principales signos y síntomas presentes en ambos grupos eran fiebre y vómitos (cuadro 2). La mayoría de los pacientes habían perdido el apetito y la mayor parte parecían tener sed. Aproximadamente el 40% de los pacientes tenían fiebre al ingresar, en general baja. La frecuencia de los signos y síntomas enumerados, así como el grado de deshidratación, eran comparables en ambos grupos. La gravedad media específica del suero era de 1,026 con una desviación típica de  $\pm 0,002$  para ambos grupos; el hematócrito medio al ingresar era de  $36,4 \pm 4,0$  y de  $36,9 \pm 4,0\%$  en el grupo de tratamiento intravenoso y en el de tratamiento oral, respectivamente.

**CUADRO 2—Signos y síntomas de enfermedad en el momento de asignar a los niños a los grupos de rehidratación intravenosa u oral.**

|   | Grupo de<br>tratamiento<br>intravenoso<br>% | Grupo de<br>tratamiento<br>oral<br>% |
|---|---|--------------------------------------|
| <b>Síntomas:</b>  |   |                                      |
| Fiebre  | 67  | 65                                   |
| Vómitos   | 33  | 37                                   |
| Sangre en las heces   | 21  | 14                                   |
| Anorexia  | 58  | 82                                   |
| Sed   | 96  | 93                                   |
| <b>Signos:</b>  |   |                                      |
| Hipotensión ortostática<br>(descenso de la presión sanguínea<br>sistólica >10mm Hg en posición<br>vertical) | 6   | 8                                    |
| Fiebre (>37,5°C axilar)   | 35  | 41                                   |
| Descenso de la turgencia cutánea  | 38  | 28                                   |
| Disminución de la tensión ocular  | 8   | 17                                   |
| Sequedad de las membranas<br>mucosas  | 25  | 24                                   |
| Depresión de la fontanela   | 60  | 54                                   |
| <b>Alteración del estado de<br/>de conciencia:</b>  |   |                                      |
| Irritable   | 17  | 25                                   |
| Letárgico   | 17  | 0                                    |
| Estupor   | 0   | 0                                    |
| Comatoso  | 0   | 4                                    |
| Diuresis la mañana del ingreso  | 45  | 61                                   |

Se examinaron las heces de 37 pacientes (cuadro 3) y en las del 27% se identificó *E. coli* enterotoxígeno; se encontró *E. coli* productor de TE en el 21,6% y *E. coli* productor de TL en el restante 5,4%. No se encontraron cepas que produjesen simultáneamente TL y TE. Las heces de dos pacientes contenían *Salmonella enteritidis*; además, una muestra de heces contenía *Shigella dysenteriae*, dos contenían *Shigella flexneri* y una contenía trofozoitos y quistes móviles de *Giardia lamblia*. Contenían rotavirus las heces de cuatro pacientes (10,8%). Tres pacientes tenían *E. coli* productor de TE en asociación con otros agentes patógenos (rotavirus en dos casos y *Salmonella* en uno). Diez pacientes (27%), entre ellos uno con *Salmonella*,

otro con *Shigella* y otro con rotavirus, tenían leucocitos fecales. Entre los 13 niños testigo sin diarrea, dos estaban infectados con *E. coli* productor de TL, uno con *Shigella boydii* y otro con rotavirus. En ninguno de los niños testigo se encontraron salmonelas ni *E. coli* productor de TE.

De las 10 cepas de *E. coli* enterotoxígeno aisladas en diferentes pacientes, ocho eran resistentes a la tetraciclina, nueve a las sulfamidas y ocho a la ampicilina. Cinco de estas cepas presentaban el cuadro clásico de resistencia al cloranfenicol, a la tetraciclina, a las sulfamidas y a la estreptomina. Mientras que las tres especies de *Shigella* aisladas eran resistentes a la tetraciclina y a las sulfamidas, ninguna lo era a la ampicilina.

**CUADRO 3—Agentes etiológicos potenciales aislados de las heces de 37 niños.**

|                                       | Grupo de tratamiento intravenoso | Grupo de tratamiento oral | Total |      |
|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|-------|------|
|                                       |                                  |                           | No.   | %    |
| Número de niños con heces cultivadas: | 16                               | 21                        | 37    |      |
| Organismos aislados:                  |                                  |                           |       |      |
| <i>E. coli</i> enterotoxigeno:        |                                  |                           |       |      |
| <i>E. coli</i> productor de TE        | 5 <sup>a, b</sup>                | 3 <sup>b</sup>            | 8     | 21,6 |
| <i>E. coli</i> productor de TL        | 1                                | 1                         | 2     | 5,4  |
| <i>Salmonella</i> sp                  | 1 <sup>a</sup>                   | 1                         | 2     | 5,4  |
| <i>Shigella</i> sp                    | 1                                | 2                         | 3     | 8,1  |
| <i>Giardia lamblia</i>                | 0                                | 1                         | 1     | 2,7  |
| Rotavirus                             | 2 <sup>b</sup>                   | 2 <sup>b</sup>            | 4     | 10,8 |

<sup>a</sup> Las heces de un paciente contenían simultáneamente *E. coli* productor de TE y *Salmonella* sp.

<sup>b</sup> Las heces de un paciente del grupo de tratamiento intravenoso y de otro del grupo de tratamiento oral contenían simultáneamente *E. coli* productor de TE y rotavirus.

La producción de heces, la frecuencia del pulso y la presión sanguínea eran comparables durante el período inicial de tratamiento y estudio en los grupos de tratamiento oral y de tratamiento intravenoso. Durante el período inicial de rehidratación no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a duración de la terapia, cantidad de líquido administrado, modificación del peso o nivel de conciencia (cuadro 4). Sin embargo, durante el período siguiente de estudio hubo diferencias muy significativas en la duración de la terapia y en el total del líquido ingerido. Concretamente, el grupo de tratamiento oral necesitó menos líquido (237 ml frente a 545 ml) y una terapia menos prolongada que el grupo de tratamiento intravenoso. Como el peso medio (desviación típica  $\pm 1$ ) era de  $8,10 \pm 2,3$  kg en el grupo de tratamiento intravenoso y de  $7,33 \pm 2,0$  kg en el de tratamiento oral, la cantidad media de líquido necesario por kilogramo de peso fue de 67,3 ml en el grupo de tratamiento intravenoso y de 32,3 ml en el de tratamiento oral. El cambio de peso no fue significativamente diferente en uno y otro grupo.

El progreso hacia un grado normal de conciencia fue significativamente mayor entre los miembros del grupo de rehidratación oral. Los del grupo de tratamiento intravenoso también expulsaron más orina (calculada haciendo una estimación aproximada del número de micciones y del volumen evacuado) durante su período de terapia, en general más prolongado. Los miembros del grupo de tratamiento oral bebieron suficiente líquido para mantener su peso o aumentarlo ligeramente, mejorar su grado de conciencia y evacuar orina antes de su alta, por lo común más temprana. Sólo uno de los 29 pacientes incluidos en este grupo no pudo tolerar la terapia oral por causa de vómitos. No se observaron complicaciones del tratamiento.

## Discusión

Este estudio indica que *E. coli* enterotoxigeno y los rotavirus se presentan en asociación con la diarrea entre niños de Fortaleza durante la estación de máxima incidencia de la diarrea. También demuestra que una solución oral a base de glucosa y

**CUADRO 4—Comparación de los resultados obtenidos administrando a los dos grupos del estudio inicialmente terapia intravenosa y a continuación terapia oral (o intravenosa) de mantenimiento. (Los números son valores medios más o menos el error típico de la media; los valores de p se obtuvieron aplicando la prueba de Student.)**

|   | Período inicial de rehidratación |                           |                  | Período de mantenimiento         |                           |                  |
|---|----------------------------------|---------------------------|------------------|----------------------------------|---------------------------|------------------|
|   | Grupo de tratamiento intravenoso | Grupo de tratamiento oral | p                | Grupo de tratamiento intravenoso | Grupo de tratamiento oral | p                |
| Duración del tratamiento (horas)                      | 2,7 ± 1,1                        | 2,8 ± 0,2                 | No significativo | 8,6 ± 1,3                        | 3,8 ± 0,3                 | <,001            |
| Líquido total administrado (ml/paciente)              | 199 ± 18                         | 236 ± 22                  | No significativo | 545 ± 58                         | 237 ± 22                  | <,001            |
| Ganancia de peso (en % del peso corporal al ingresar) | 0,88 ± ,50%                      | 1,09 ± ,23%               | No significativo | 0,69 ± ,55%                      | 0,65 ± ,42%               | No significativo |
| Estado de conciencia (mejoría en puntuación)          | 0,02 ± ,11                       | 0,04 ± ,37                | No significativo | 0 ± ,7                           | 0,7 ± ,5                  | <,01             |

electrolitos que contenga 90 miliequivalentes por litro de ión sódico constituye una terapia eficaz en la inmensa mayoría de esos casos, después de un tratamiento inicial de rehidratación intravenosa. Mientras que en las zonas meridionales templadas de Brasil predominaba *E. coli* productor de TL (14), en la zona tropical de Fortaleza el principal patógeno bacteriano era *E. coli* productor de TE; este último se ha confirmado recientemente en actividades de vigilancia de la comunidad (26). La resistencia múltiple a los antibióticos era frecuente en los pacientes estudiados en el centro de rehidratación; también eran resistentes a la tetraciclina y a la ampicilina el 80% de los aislamientos enterotoxígenos.

La terapia de rehidratación oral era factible y bien aceptada. También ahorró cantidades apreciables de líquidos intravenosos y fue bien aplicada por las madres de los pacientes.

La posibilidad de que el grupo de tratamiento intravenoso haya recibido más líquido del necesario viene sugerida por la observación de que la ganancia de peso fue comparable en los dos grupos a pesar de que se administró más líquido al grupo de terapia intravenosa. La diferencia podría

atribuirse a la mayor producción de orina por los miembros de este grupo durante un período de tratamiento relativamente más prolongado. La utilidad de la rehidratación oral no fue reducida significativamente por náuseas, vómitos o distensión abdominal, ni hubo manifestaciones clínicas de deshidratación hipertónica ni de otros desequilibrios electrolíticos graves.

La atención individual necesaria para la administración eficaz de líquidos de rehidratación oral a niños pequeños constituye un problema logístico. Mientras que esto puede exigir mucho tiempo a médicos o enfermeras, este estudio indica que se puede muy bien encomendar a las madres la administración del líquido. El constante estímulo materno tal vez haya contribuido a que mejorase más rápidamente el estado mental de los niños en el grupo de tratamiento oral. La administración de líquido por las madres bajo supervisión tuvo también la ventaja indirecta de que éstas aprendieron a reconocer los signos de empeoramiento de la deshidratación o de complicaciones terapéuticas, al tiempo que reforzó la confianza en su capacidad para tratar a sus hijos.

Como la mayoría de los niños con diarrea aguda sufren deshidratación leve o



moderada, y como los pacientes de estos grupos no necesitan terapia intravenosa de mantenimiento, la rehidratación oral (especialmente si se comienza pronto) puede evitar la necesidad de la terapia intravenosa en la mayoría de estos pacientes. No obstante, será preciso investigar más detalladamente la rehidratación oral en el medio en que se hizo el estudio para evaluar su potencial para el tratamiento inicial de las enfermedades diarreicas agudas, su utilidad para el tratamiento precoz en la comunidad y su repercusión sobre el estado nutricional de los niños tratados.

## Resumen

Las enfermedades diarreicas agudas son la causa principal de morbilidad y mortalidad entre los lactantes y niños del nordeste de Brasil. Sin embargo, se conoce mal su etiología o si la terapia de rehidratación oral con glucosa y electrolitos es eficaz en ese contexto. El estudio aquí reseñado pretendía determinar las causas de diarrea aguda durante la estación de incidencia máxima entre los niños ingresados en un centro de rehidratación de Fortaleza, capital del estado de Ceará, y apreciar la eficacia y aceptabilidad de la terapia de rehidratación oral.

Los pacientes incluidos en este estudio tenían de dos meses a siete años de edad. A todos se aplicó inicialmente la rehidratación intravenosa y luego se distribuyeron aleatoriamente entre un grupo de rehidratación oral y otro para el que se mantenía la rehidratación intravenosa. (A 29 niños se aplicó la rehidratación oral y para 24 se mantuvo la rehidratación intravenosa.) El líquido administrado por vía oral, el recomendado por la Organización Mundial de la Salud, contenía 90 miliequivalentes (meq) de sodio, 80 meq de cloro, 30 meq de bicarbonato, 20 meq de potasio y 110 mmol de glucosa por litro de agua. La solución fue preparada por los investigadores

y administrada en el centro de rehidratación por las madres de los pacientes bajo estrecha supervisión. Durante el período relativamente breve de terapia oral de mantenimiento no tomaron los niños agua adicional ni leche materna.

Esta terapia de rehidratación oral fue bien tolerada por 28 de los 29 pacientes. En conjunto, el grupo de tratamiento oral necesitó menos líquido y un período menor de tratamiento que el grupo de terapia intravenosa. También fue mayor por término medio la mejoría de su estado de conciencia.

En cuanto a las causas de estos casos de diarrea aguda, los agentes etiológicos aislados con más frecuencia fueron *E. coli* productor de enterotoxina termoestable (TE), que se encontró en las heces de ocho de los niños estudiados. Se encontraron rotavirus en las heces de cuatro, y dos tenían simultáneamente rotavirus y *E. coli* productor de TE. En tres niños se aislaron especies de *Shigella*, en dos *E. coli* productor de enterotoxina termolábil (TL), especies de *Salmonella* en dos y quistes de *Giardia lamblia* en uno. La distribución de los agentes patógenos era comparable en ambos grupos de tratamiento. Muchos de los patógenos bacterianos aislados eran resistentes a los medicamentos antimicrobianos habituales.

Este estudio indica que *E. coli* enterotóxico y los rotavirus son los más frecuentes agentes patógenos reconocidos de la diarrea aguda entre los lactantes y niños pequeños durante la estación de máxima incidencia diarreica en Fortaleza, Brasil. También muestra que la terapia de rehidratación oral con glucosa y electrolitos es aceptable y eficaz cuando se administra en las condiciones existentes en este estudio. ■

## Agradecimiento

Este trabajo fue financiado por la Fundación Kellogg y en virtud del contrato NO1-

AI-4-2548 de los Institutos Nacionales de Salud. Los autores desean agradecer la ayuda técnica y de secretaría que han recibido de Marie de Fatima Daniel Lima, Sheila Wood, Linda Halterman y Leigh A. Patrick, así como las valiosas sugerencias de los doctores Mi-

riam Vasconcelos y José Nogueira Paes. La División de Medicina Geográfica de la Universidad de Virginia, donde se llevó a cabo parte de este trabajo, está financiada parcialmente por la Fundación Rockefeller.

## REFERENCIAS

1. Puffer, R. R. y Serrano, C. V. *Características de la mortalidad en la niñez*. Washington, D.C., Organización Panamericana de la Salud, 1973. (Publicación Científica 262.)
2. Editorial. *Lancet* 1:79, 1975.
3. Palmer, D. L., Koster, F. T., Islam, A. F., Rahman, A. S. y Sack, R. B. Comparison of sucrose and glucose in the oral electrolyte therapy of cholera and other severe diarrheas. *N Engl J Med* 297:1107-1110, 1977.
4. Hirschhorn, N., Kinzie, J. L., Sachar, D. B. *et al.* Decrease in net stool output in cholera during intestinal perfusion with glucose-containing solutions. *N Engl J Med* 279:176-181, 1968.
5. Nalin, D. R., Cash, R. A., Islam, R. *et al.* Oral maintenance therapy for cholera in adults. *Lancet* 2:370-373, 1968.
6. Pierce, N. F., Sack, R. B., Mitra, R. C. *et al.* Replacement of water and electrolyte losses in cholera by an oral glucose-electrolyte solution. *Ann Int Med* 70:1173-1181, 1969.
7. Evans, D. J., Jr., Chen, L. C., Curlin, G. T. *et al.* Stimulation of adenyl cyclase by *Escherichia coli* enterotoxin. *Nature (New Biol)* 236:137-138, 1972.
8. Guerrant, R. L., Ganguly, Y., Casper, A. G. *et al.* Effect of *Escherichia coli* on fluid transport across canine small bowel: Mechanism and time course with enterotoxin and whole bacterial cells. *J Clin Invest* 52:1707-1714, 1973.
9. Sack, D. A., *et al.* Oral hydration in rotavirus diarrhea: A double blind comparison of sucrose with glucose-electrolyte solution. *Lancet* 8084:280, 1978.
10. Hirschhorn, N. Letter: Treatment of diarrheal dehydration. *Am J Clin Nutr* 31:1967-1970, 1978.
11. Sack, R. B. *et al.* The current status of oral therapy in the treatment of acute diarrheal illness. *N Am J Clin Nutr* 31:2252, 1978.
12. Nichols, L. y Soriano, H. A. A critique of oral therapy of dehydration due to diarrheal syndromes. *Am J Clin Nutr* 30:1457, 1977.
13. Nalin, D. R. *et al.* Comparison of sucrose with glucose in oral therapy of infant diarrhoea. *Lancet* 2:277, 1978.
14. Guerrant, R. L., Moore, R. A., Kirschenfeld, P. M. *et al.* Role of toxigenic and invasive bacteria in acute diarrhea of childhood. *N Engl J Med* 293:567-572, 1975.
15. Harris, J. C., Dupont, H. L. y Hornick, R. B. Fecal leukocytes in diarrheal illness. *Ann Intern Med* 76:697-703, 1972.
16. Brown, H. W. *Basic Clinical Parasitology*. 4 ed. New York, Appleton Century Crofts, 1975. p. 335.
17. Edwards, P. R. y Ewing, W. H. *Identification of Enterobacteriaceae*. 3 ed. Minneapolis, Burgess, 1972.
18. Guerrant, R. L., Brunton, L. L., Schanaitman, T. C. *et al.* Cyclic adenosine monophosphate and alteration of Chinese hamster ovary cell morphology: A rapid, sensitive *in vitro* assay for the enterotoxins of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*. *Infect Immun* 10:320-327, 1974.
19. Giannella, R. A. Suckling mouse model for detection of heat-stable *Escherichia coli* enterotoxin: Characteristics of the model. *Infect Immun* 14:95-99, 1976.
20. Sereny, B. Experimental Shigella keratoconjunctivitis: A preliminary report. *Acta Microbiol Acad Sci Hung* 2:293-296, 1955.
21. Bauer, A. W., Kirby, W. M., Sherris, J. C. *et al.* Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 45:493, 1966.
22. Yolken, R. H., Kim, H. W., Clem, T. *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

- for detection of human reovirus-like agent of infantile gastroenteritis. *Lancet* 2:263-267, 1977.
23. Yolke, R., Wyatt, R. G. y Kapikian, A. Z. Letter: ELISA for rotavirus. *Lancet* 2:819, 1977.
  24. Vasconcelos, M. y Paiva, A. S. Estudo dos casos de desidratação no Centro de Reidratação de Fortaleza durante o ano de 1969. *Jornal de Pediatria* 37:156-162, 1972.
  25. Rouquayrol, M. Z. Diarréias infantis em Fortaleza. In: *Docente Livre da Cadeira de Higiene e Legislação Farmaceutica*. Fortaleza, Brazil, Universitária do Ceará, 1969.
  26. Guerrant, R. L., Araujo, J. G., Hughes, J. M., de Souza, M. A., Brenna, R. y McLean, M. Resultados preliminares de estudo epidemiológico de gastroenterite em zona rural. In: *Publicação da Comissão Executiva do XI Congresso Internacional de Nutrição, Rio de Janeiro, August 27-September 1, 1978*. Resumen 459.

### Etiology of childhood diarrhea and oral rehydration therapy in northeastern Brazil (Summary)

Acute diarrheal diseases are the leading cause of morbidity and mortality among infants and children in northeast Brazil. However, little is known about their etiology or whether oral glucose-electrolyte rehydration therapy is effective in this setting. The study reported here was designed to determine the causes of acute diarrhea during the peak season among children admitted to a rehydration center in Fortaleza, the capital of Ceará State, and to gauge the efficacy and acceptability of oral rehydration therapy.

Patients admitted to this study were between two months and seven years of age. All received intravenous rehydration fluids initially and were then selected at random to receive either oral rehydration or additional intravenous rehydration. (A total of 29 received oral rehydration and 24 received continued intravenous rehydration.) The oral fluid formula used, being that recommended by the World Health Organization, contained 90 milliequivalents (meq) of sodium, 80 meq of chloride, 30 meq of bicarbonate, 20 meq of potassium, and 110 mmol of glucose per liter of water. The solution was prepared by the investigators and administered by the patients' mothers under close supervision at the rehydration center. No additional free water or breast milk was given during the relatively short period of oral maintenance therapy.

This oral fluid therapy was well-tolerated by 28 of the 29 patients. Overall, members of the

oral treatment group required significantly less fluid and less treatment time than the intravenous group. They also showed a greater average improvement in their state of consciousness than did members of the intravenous group.

Regarding causes of these acute diarrhea cases, the most common etiologic agents isolated were *E. coli* producing heat-stable (ST) enterotoxin; these were found in stools from eight of the study children. Rotaviruses were found in stools from four of the children, and two children had both rotaviruses and ST-producing *E. coli*. *Shigella* species were isolated from three children, *E. coli* producing heat-labile (LT) enterotoxin were isolated from two, *Salmonella* species were isolated from two, and *Giardia lamblia* cysts were demonstrated in one. The distribution of pathogens was comparable in both treatment groups. Many of the bacterial pathogens isolated were resistant to common antimicrobial drugs.

This study points to enterotoxigenic *E. coli* and rotaviruses as the most common recognized pathogens infecting infants and small children with acute diarrhea during the peak diarrhea season in Fortaleza, Brazil. It also shows that oral glucose-electrolyte rehydration therapy is acceptable and efficacious when administered under the conditions prevailing in this study.

## Etiologia da diarreia infantil e terapia de rehidratação oral no nordeste do Brasil (Resumo)

As doenças diarreicas agudas são a principal causa da morbidade e mortalidade entre lactentes e crianças no nordeste do Brasil. No entanto pouco se sabe sobre a sua etiologia ou se a terapia de rehidratação oral com glicose e electr olitos dá resultados efetivos nesses casos. O estudo aqui descrito foi planejado para determinar as causas da diarreia aguda durante os períodos pico entre crianças recebidas num centro de rehidrata o em Fortaleza, capital do estado do Ceará e julgar a eficácia e aceitabilidade da terapia oral de rehidrata o.

Os doentes objeto do estudo encontravam-se na faixa etária de entre dois meses e sete anos. Inicialmente todos receberam tratamento intravenoso de líquidos para a rehidrata o e logo passaram por uma escolha aleatória para receberem rehidrata o oral ou rehidrata o intravenosa adicional (aplicou-se rehidrata o oral a 29 e rehidrata o intravenosa contínua a 24). A fórmula do líquido para a aplica o via oral foi a recomendada pela Organiza o Mundial da Saúde e continha 90 miliequivalentes (meq) de sódio, 80 meq de cloro, 30 meq de bicarbonato, 20 meq de potássio e 110 mmol de glicose por litro de  gua. A soluço foi preparada pelos pesquisadores e aplicada pelas mães das crianças doentes no próprio centro de rehidrata o e sob estrita vigilância. Durante o período relativamente breve da terapia oral de sustentac o os doentes não receberam água nem leite materno.

Essa terapia líquida oral foi bem tolerada por 28 dos 29 pacientes. Globalmente

considerados, os membros do grupo de tratamento oral, de maneira significativa necessitaram menos líquidos e menor tempo de tratamento que o grupo de tratamento intravenoso. Em média geral o primeiro grupo também mostrou melhoria no referente ao estado de consciência.

No concernente às causas desses casos de diarreia aguda, os agentes etiológicos mais comuns isolados, foram *E. coli*, que produz enterotoxina termoestável (TE), achado nas fezes de oito das crianças parte do estudo. Acharam-se rotavírus nas fezes de quatro das crianças e outras duas tinham tanto rotavírus como *E. coli*, produtor de TE. Isolaram-se espécies de *Shigella* de tr s crianças; em duas delas, *E. coli*, produtor de enterotoxina termolábil (TL); de outras duas, espécies de *Salmonella*, e acharam-se quistos de *Giardia lamblia* nas fezes de uma criança. A distribui o de agentes patógenos foi comparável nos dois grupos de tratamento. Muitos dos patógenos bacterianos isolados eram resistentes aos medicamentos antimicrobianos usuais.

Este estudo ressalta que o *E. coli* enterotoxig no e os rotavírus são os agentes patógenos mais freqüentemente reconhecidos que infeccionam os lactentes e as crianças causando diarreia aguda durante a época pico da doença em Fortaleza, Ceará, Brasil. Também mostra que a terapia de rehidrata o oral com glicose e electr olitos   aceitável e eficaz quando se usa sob as condi oes descritas neste estudo.

## Etiologie de la diarrhée infantile et thérapeutique de réhydratation orale au nord-est du Brésil (Résumé)

Les maladies diarrhéiques aiguës constituent la cause principale de morbidité et de mortalité parmi les nourrissons et enfants du nord-est du Brésil. Cependant on connait mal leur étiologie et l'on ne sait pas assez si la thérapeutique de réhydratation orale avec glucose et électrolytes est efficace dans ce contexte. L'étude présentée ici avait été conçue

dans le but de déterminer les causes de diarrhée aiguë, pendant la saison d'incidence maxima, chez les enfants admis dans un centre de réhydratation de Fortaleza, capitale de l'état de Ceará, et d'évaluer l'efficacité et l'acceptabilité de la thérapeutique de réhydratation orale.

Les patients participant à cette étude

avaient de deux mois à sept ans d'âge. Au début, ils reçurent tous des liquides de réhydratation par voie intraveineuse; ils furent distribués, ensuite, au hasard, en un groupe de réhydratation orale et un autre où on continua la réhydratation par voie intraveineuse. On pratiqua pour 29 enfants la réhydratation orale et l'on maintint la réhydratation par voie intraveineuse pour 24 enfants. Le liquide administré par voie orale, recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé, contenait 90 milli-équivalents (meq) de sodium, 80 meq de chlorure, 30 meq de bicarbonate, 20 meq de potassium et 110 mmol de glucose par litre d'eau. La solution fut préparée par les chercheurs et administrée au centre de réhydratation par les mères des patients sous contrôle strict. Pendant la période relativement brève de thérapeutique orale de maintien les enfants ne reçurent pas d'eau supplémentaire, ni de lait maternel.

Cette thérapeutique de réhydratation orale fut bien tolérée par 28 des 29 malades. Dans l'ensemble, le groupe traité par voie orale eut besoin de moins de liquide et d'une période plus courte de traitement que le groupe de thérapeutique par voie intraveineuse. L'amélioration de l'état de conscience fut meilleure, en moyenne, dans le premier groupe que pour les membres du groupe intraveineux.

Quant aux causes de ces cas de diarrhée aiguë, les agents étiologiques le plus fréquemment isolés furent *E. coli* producteur d'entéro-toxines thermostables (TE), que l'on trouva dans les selles de huit des enfants étudiés; on décela des rotavirus dans les selles de quatre enfants, et deux d'entre eux avaient simultanément des rotavirus et *E. coli* producteur de TE. On isola chez trois enfants des espèces de *Shigella*, et chez deux enfants *E. coli* producteur d'entéro-toxine thermolabile (TL), des espèces de *Salmonella* furent isolées chez deux enfants et l'on observa chez un enfant des kystes de *Giardia lamblia*. La répartition des agents pathogènes était comparable dans les deux groupes de traitement. Beaucoup des pathogènes bactériens isolés étaient résistants aux médicaments anti-microbiens habituels.

Cette étude indique que *E. coli* entérotoxigène et les rotavirus sont reconnus comme les agents pathogènes les plus fréquents de la diarrhée aiguë parmi les nourrissons et les enfants en bas âge, pendant la saison d'incidence maxima, à Fortaleza, Brésil. Elle montre aussi que la thérapeutique de réhydratation orale avec glucose et électrolytes est acceptable et efficace quand elle est administrée dans les conditions qui sont celles de cette étude.