

INVESTIGACION DEL INISA SOBRE LA DIARREA AGUDA DEL NIÑO ESTUDIOS HOSPITALARIOS Y COMUNITARIOS EN COSTA RICA 1976-1984

Dr. Alberto Simhon* y Dr. Leonardo Mata*

INTRODUCCION

Los avances tecnológicos de las últimas dos décadas han contribuido al descubrimiento de un amplia gama de virus entéricos como los rotavirus, virus Norwalk, adenovirus entéricos (previamente denominados "no-cultivables" o "fastidiosos", partículas semejantes a parvovirus, calicivirus, astrovirus, coronavirus, y partículas pequeñas de 25-35 nm (9). Similarmente se reconoció la importancia de bacterias toxigénicas en las familias *Enterobacteriaceae* y *Vibrionaceae* y se "re-descubrieron" agentes como *Campylobacter fetus jejuni*, *Aeromonas hydrophyla* y *Yersinia enterocolitica*. A la *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* y otros protozoarios se les sumó el *Cryptosporidium* de reciente "redescubrimiento". Hace poco se demostró que estos nuevos agentes, sumados a los tradicionales (*Shigella sp.*, *Salmonella sp.*, *Escherichia coli* enteropatógena, *E. histolytica* y *G. lamblia*) se encuentran en más del 60% de los casos de diarrea aguda (11,13,26), porcentaje que contrasta con estudios previos a 1970 en que sólo se identificaba agentes infecciosos en el 20-30% de los casos. Los avances en la dilucidación de la etiología y epidemiología de la diarrea aguda serán analizados a la luz de experiencia adquirida en el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) a través de nueve años de estudios sistemáticos de las enfermedades diarreicas en Costa Rica.

Estudios hospitalarios

Se estudiaron niños en su mayoría menores de dos años de edad, provenientes del área metropolitana de San José y de otras regiones del Valle Intermontano Central de Costa Rica.

- 1. Hospital San Juan de Dios:** Durante un estudio de la flora fecal y su resistencia a antibióticos realizado entre mayo y setiembre de 1976 en el Servicio de Neonatología, ocurrió un brote de 10 casos de diarrea severa en recién nacidos entre 0 y 28 días de edad (18). En ningún caso se encontraron los agentes usuales de diarrea, incluyendo el rotavirus, pero en todos se aislaron coliformes multiresistentes a varios antibióticos, incluyendo la

* Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) Universidad de Costa Rica.

ampicilina, codificada por plásmidos trasmisibles. Estrictas medidas de higiene en el Hospital San Juan de Dios lograron controlar el brote; eventualmente se inició el alojamiento conjunto y administración de calostro a neonatos de alto riesgo, logrando virtualmente la erradicación de la diarrea neonatal temprana hasta la fecha (10). Posteriormente se aislaron cepas de *Klebsiella* en niños seriamente enfermos del Hospital Nacional de Niños, las cuales exhibían mutiresistencia trasmisible por conjunción *in vitro*. Además se pudo determinar la presencia de un plásmido de 140 megadaltons (17), el cual ha sido subsecuentemente descrito en la literatura como codificador de invasividad en miembros de la familia Enterobacteriaceae (21).

2. **Hospital Nacional de Niños:** El estudio de 50 niños hospitalizados por diarrea durante un período de un año reveló que los rotavirus, las shigellas y *E. coli* toxigénica (toxina estable) eran los agentes más frecuentes, Cuadro 1 (12). Por otro lado, se estudiaron 19 niños desnutridos entre marzo y julio de 1976, de 2 meses a 6 años de edad (4). Todos los niños excepto uno presentaban diarrea al momento del examen. Se buscaron rotavirus y adenovirus por microscopía electrónica de transmisión, así como agentes bacterianos tradicionales y parásitos intestinales. Se detectó un agente potencialmente patógeno en el 73,1% de los casos, Cuadro 1. En otra serie de 58 niños con desnutrición severa se estudió la flora duodeno-yeyunal mediante la cápsula de Beal (Enterotest), encontrándose trofozoitos de *G. lamblia* en 22 niños (37,9%), infecciones que fueron tratadas exitosamente con metronidazol. En 11 casos (19,0%) se encontraron bacterias enteropatógenas y en 7 (12,1%) se demostró sobrecrecimiento bacteriano, Cuadro 1 (6).

CUADRO 1
Agentes Entéricos en Niños Hospitalizados con Diarrea Severa
Hospital Nacional de Niños, 1976

Agente	SERVICIO		
	Lactantes N = 50	Desnutridos	
		En heces N = 19	En jugo Duodenal N = 58
Rotavirus	9 (18) *	4 (21)	— **
Adenovirus	9 (18)	4 (21)	—
<i>Shigella, Salmonella, E. coli</i>	18 (36)	6 (32)	11 (19)
<i>Giardia lamblia</i>	—	—	22 (38)
Sobrecrecimiento bacteriano ***	—	—	7 (12)
<i>Candida albicans</i> ***	—	—	1 (2)

* No. casos (%)

** No se investigó

*** $\geq 10^5$ UFC/ml

Adaptado de Mata et al., 1977; Hernández et al., 1977 y López et al., 1978.

a. **Niños del Servicio de Emergencias:** Durante 4 años (1976-1979) se estudiaron además 496 por *Escherichia coli* enterotoxigénica, al igual que *Shigella*, *Salmonella* y parásitos por métodos modernos y convencionales (13). La presencia de rotavirus y *C. fetus jejuni* se estudió en una encuesta posterior realizada entre diciembre de 1980 y junio de 1981 en 233 casos con diarrea aguda (13), y luego rutinariamente a partir de 1982 (1). Las investigaciones sobre rotavirus, *E. coli* enterotoxigénica, *Campylobacter* y otros agentes fueron las primeras de su tipo en Centroamérica y sirvieron de base para el desarrollo de la terapia de rehidratación oral en nuestro medio.

En este primer estudio de niños con diarrea aguda atendidos en un Servicio de Emergencias se estudió la frecuencia relativa de agentes infecciosos en casos con sólo 4 días de evolución o menos, Cuadro 2 (13). Los rotavirus fueron los

CUADRO 2

Infección Sencilla y Múltiple, 345 Casos con Diarrea Aguda*
Servicio de Emergencias, Hospital Nacional de Niños, 1976 – 1979

Infección con	Número	%	% Acumulado
Un agente	179	51,9	51,9
Dos agentes	38	11,0	62,9
Tres agentes	1	0,3	63,2
Ninguno detectado	127	36,8	110,0
Rotavirus solo	119	34,5	34,5
<i>E. coli</i> TE	31	9,0	43,5
<i>Shigella</i> solo	15	4,3	47,8
<i>Salmonella</i> solo	14	4,1	51,9
Rotavirus y <i>E. coli</i> TE	13	3,8	55,7
Rotavirus y <i>Salmonella</i>	11	3,2	58,9
Rotavirus y <i>Shigella</i>	10	2,9	61,8
Rotavirus y <i>E. coli</i> TL	2	0,6	62,4
<i>Shigella</i> y <i>E. coli</i> TL	1	0,3	62,7
<i>Shigella</i> y <i>E. coli</i> TE	1	0,3	63,0
Rotavirus, <i>Shigella</i> y <i>E. coli</i> TE	1	0,3	63,3

* ≤ 4 días de evolución; < 24 meses de edad

Fuente: Mata et al, 1983.

agentes más comunmente detectados (45,3% en infección sencilla o múltiple). *E. coli* productora de toxina estable (ECET, TE) ocupó el segundo lugar (13,4%) y *Shigella* el tercero (8,1%). Se hizo además un análisis por edad en 230 casos positivos por uno de los cinco posibles agentes, Cuadro 3 (13). La distribución indicó que el 87% de los casos eran lactantes (menores de 1 año de edad). ECET, *Shigella* y *Salmonella* fueron muy raros en niños mayores de un año, contrastando con rotavirus, que aparecieron en casi el 20% de niños de esa edad. Los signos clínicos en 174 niños con diarreas "puras" (positivas por un sólo agente) aparecen en el Cuadro 4 (13). No se encontró un exceso de

CUADRO 3

Distribución Etaria, 230 Casos de Diarrea Positivos
Por Solo Uno de Cinco Posibles Agentes
Servicio de Emergencias, Hospital Nacional de Niños, 1976-1979

Edad, meses	Rotavirus N = 146	ECET, TE N = 39	<i>Shigella</i> N = 23	<i>Salmonella</i> N = 22
0- 5	58 (39,7) **	24 (61,5)	14 (60,9)	17 (77,3)
6-11	59 (40,4)	15 (38,5)	8 (34,8)	5 (22,7)
12-17	24 (16,4)	0	0	0
18-23	5 (3,4)	0	1 (4,3)	0

* No se encontraron casos de ECET, TL solo; no se investigó la presencia de *Campylobacter*, *Aeromonas* ni *Vibrio*

** Número (% en categoría etiológica)

Fuente: Mata et al., 1983.

CUADRO 4

Signos Clínicos, 174 Casos con Diarrea Positivos
Por sólo uno de los cinco posibles Agentes*, Servicio de Emergencias
Hospital Nacional de Niños, 1976-1979

	Rotavirus N= 119	ECET, TE N= 26	<i>Shigella</i> N= 15	<i>Salmonella</i> N= 14
Síntomas respiratorios	15 (13) **	0	2 (13)	2 (14)
Vómitos	91 (77)	18 (72)	10 (67)	6 (43)
Fiebre (< 37°C)	80 (67)	10 (38)	7 (47)	9 (64)

* No se encontraron casos "puros" de ECET, TL; no se investigó la presencia de *Campylobacter*, *Aeromonas* ni *Vibrio*

** Número de positivos (%)

Fuente: Mata et al., 1983.

síntomas respiratorios en la diarrea asociada a rotavirus con respecto a otros agentes. Los vómitos fueron más frecuentes en la diarrea asociada a *Salmonella*. Aproximadamente el 10% de los casos asociados a rotavirus presentaron deshidratación. En los casos de diarrea por *Shigella* los eritrocitos, leucocitos y macrófagos fecales fueron hallazgos importantes, y se detectó sangre oculta en más del 80% de los casos de shigelosis y salmonelosis (13).

Se encontraron protozoarios y nemátodos en sólo 4,9% de 511 pacientes con diarrea atendidos en el Servicio de Emergencias, principalmente *G. lamblia*; un caso estaba asociado a *S. stercoralis* y otro a *T. trichiura*. No se detectó ningún caso asociado a *E. histolytica* (13).

Durante cinco años de estudio, los rotavirus fueron endémicos oscilando en frecuencias entre 20 y 40%, Figura 1 (13), pero durante los meses fríos y secos (diciembre y enero) la frecuencia de rotavirus osciló entre 50 y 90%. Una encuesta realizada posteriormente entre diciembre de 1980 y junio de 1981, reveló la presencia de *C. fetus jejuni* en el 8% de 233 casos estudiados (13), cifra que ha sido corroborada en estudios posteriores (1).

Hacia fines de 1984 se implementó en el INISA una técnica de ELISA para la detección de adenovirus entéricos (AV-40 y AV-41). Las suspensiones fecales congeladas pertenecientes a 611 niños estudiados entre 1976 y 1979 pudieron ser investigadas por estos agentes en forma retrospectiva (24). La asociación de estos agentes con las diarreas fue baja (1,8%), en contraste con lo observado en países de clima templado.

En 1982 se iniciaron estudios sobre *Cryptosporidium* en pacientes con diarrea aguda. La frecuencia de este agente en niños atendidos en el Servicio de Emergencias ha oscilado alrededor de 5% de los pacientes estudiados, Cuadro 5 (1,11,28).

Estudios en el área rural

1. Puriscal: Desde 1979 el INISA viene realizando estudios multidisciplinarios en el Cantón de Puriscal. La observación prospectiva de niños estudiados en su ambiente natural ha permitido determinar la morbilidad infecciosa y no-infecciosa, y sus efectos sobre el crecimiento y desarrollo del niño (10). En niños provenientes de los distritos de Barbacoas, Grifo Alto y Candelarita, observados entre 1979 y 1982, la morbilidad infecciosa más común fue la enfermedad respiratoria superior (tasa de incidencia de 2,1 episodios por niño-año). El segundo lugar lo ocupó la enfermedad diarreica (0,7 episodios por niño-año) y el tercero la bronquitis (0,6 episodios por niño-año) Cuadro 6 (3). Estas tasas contrastan con las observadas en Indígenas Mayas de Guatemala las cuales son varias órdenes de magnitud más altas (7).

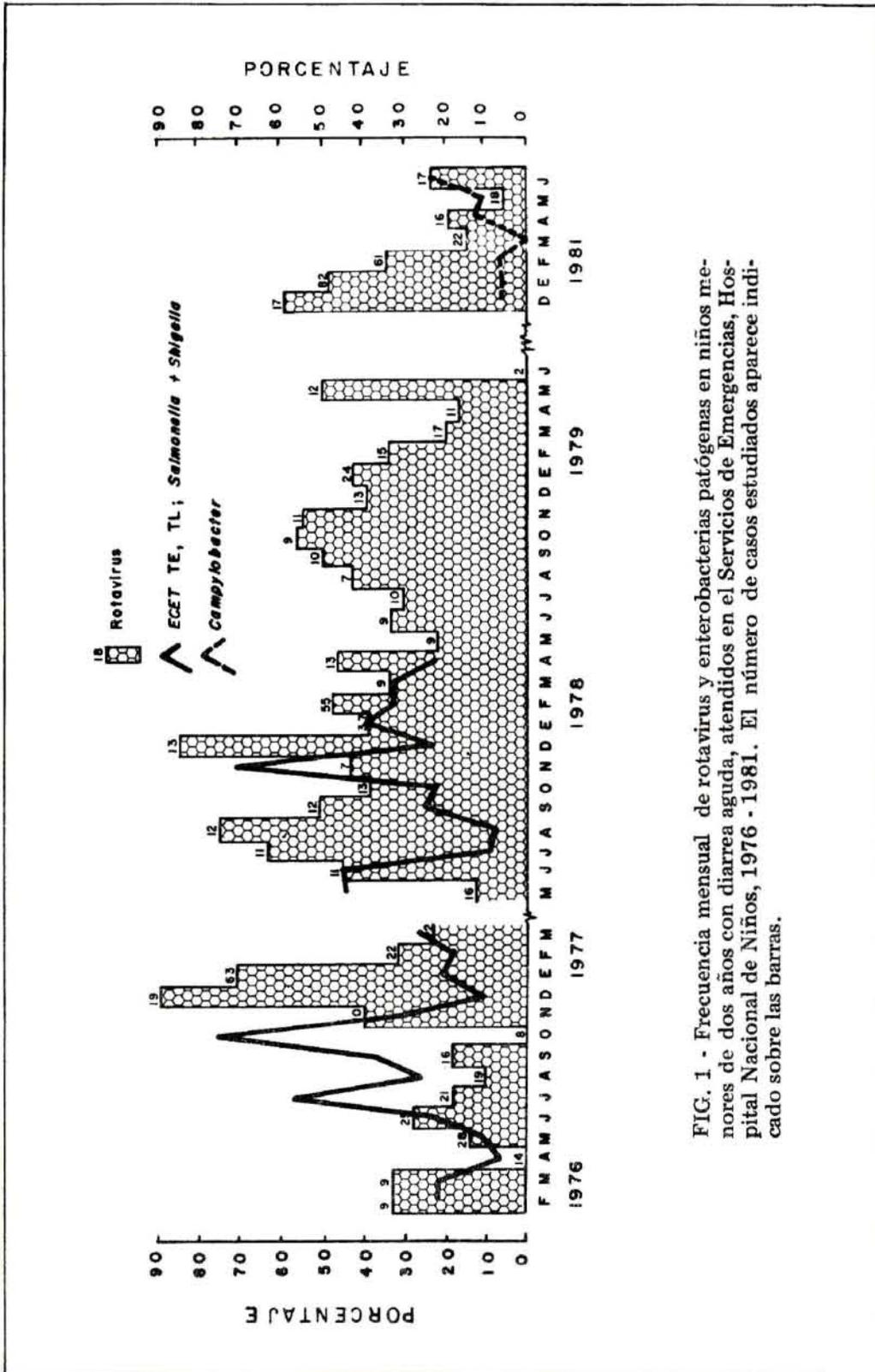


FIG. 1 - Frecuencia mensual de rotavirus y enterobacterias patógenas en niños menores de dos años con diarrea aguda, atendidos en el Servicios de Emergencias, Hospital Nacional de Niños, 1976 - 1981. El número de casos estudiados aparece indicado sobre las barras.

CUADRO 5

Cryptosporidium en Niños Diarreicos * de Areas Urbana y Rural de Costa Rica
1982–1984

	No. niños estudiados	Urbana metropolitana	No. niños estudiados	Rural Puriscal
1982	200	8 (4,0)	95	4 (4,0)
1983	302	5 (1,7)	117	4 (3,4)
1984	460	32 (7,0)	67	2 (2,9)
Total	962	45 (4,7)	280	10 (3,6)

* \leq 4 días de evolución; $<$ 24 meses de edad

Adaptado de Mata *et al.*, 1984; Urbina *et al.*, 1984; y Achí *et al.*, 1985.

CUADRO 6

Incidencia de las Cinco Principales Causas de Morbilidad Infecciosa
Niños de los Distritos de Barbaacos, Grifo Alto y Candelarita, Puriscal
1979 – 1982

Morbilidad	Número de Casos	% del total de episodios N 518	Tasa por niño—año *
Enfermedad respiratoria superior	232	44,8	2,1
Enfermedad diarreica	74	14,3	0,7
Bronquitis	70	13,5	0,6
Otitis media	32	6,2	0,3
Impétigo	29	5,6	0,3

* 110,25 niño—años observados

Adaptado de Castro *et al.*, 1982

Entre setiembre de 1979 y setiembre de 1981 se estudiaron 267 niños con diarrea aguda y 190 testigos sanos del área rural de Puriscal, para determinar la presencia de agentes etiológicos, Cuadro 7 (27). El principal agente fue rotavirus (17%), seguido de *C. fetus jejuni* (10,5%). La presencia de bacterias toxigénicas fue similar en casos y testigos (10% y 12%, respectivamente). Posteriormente se demostró la presencia de *Cryptosporidium* en 4 de 95 casos (4%) (11), cifra que fue confirmada en seguimiento de dos años adicionales, Cuadro 6 (1,28).

CUADRO 7

Agentes Entéricos en 267 Niños Diarreicos y en 190 Testigos sin Diarrea
Puriscal, 1979-1981

Agente	267 Con Diarrea		190 Sin Diarrea	
	Posit. (%)	% Acum.	Posit. (%)	% Acum.
Rotavirus *	32 (12,0)		2 (1,0)	
Rotavirus + bacterias enterotoxigénicas	10 (3,7)	15,7	1 (0,5)	1,5
Rotavirus + <i>Campylobacter</i>	2 (0,7)	16,4	0	
Rotavirus + <i>Salmonella</i>	1 (0,4)	16,8	0	
Bact. enterotoxigénicas	26 (9,7)	26,5	22 (11,6)	13,1
<i>Campylobacter</i> **	24 (9,4)	35,5	4 (2,1)	15,2
<i>Campylobacter</i> + bact. enterotoxigénicas	2 (0,7)	36,2	2 (1,0)	16,2
<i>Shigella</i>	11 (4,1)	40,3	1 (0,5)	16,7
<i>Salmonella</i>	1 (0,4)	40,7	0	

* $X^2 = 19,3$; $p < 0,005$

** $X^2 = 9,0$; $p < 0,05$

Fuente: Vives et al., 1984.

Aprovechando la infraestructura del INISA en Puriscal, se inició en 1981 un estudio longitudinal para investigar los patrones de infección e inmunidad hacia rotavirus en una falange (cohorte) de 51 niños reclutados al momento de su nacimiento los cuales fueron observados semanalmente durante los primeros dos años de vida (23). Se recogieron y analizaron 4.317 muestras de heces, correspondientes al 77,1% de las semanas a riesgo esperadas. El denominador es equivalente a 919,9 niño-meses o 76,6 niño-años observados. Se documentaron 39 infecciones por rotavirus, pero sólo 5 de éstas aparecieron asociadas a diarrea, lo que refleja una patogenicidad de 12,8%, Cuadro 8 (23). Sin embargo, los rotavirus fueron endémicos durante todo el año en Puriscal, y su prevalencia fue mayor durante los meses fríos y secos del año, Cuadro 9 (23).

Se hicieron estudios al microscopio electrónico en las primeras 2.516 muestras, detectándose además de rotavirus, adenovirus, partículas semejantes a coronavirus y partículas pequeñas de 25-35 nm, Figura 2 (22). Los adenovirus tuvieron una incidencia global de 0,5 episodio por niño-año, con 2 de 21 infecciones asociadas a diarrea, Cuadro 10. La incidencia de partículas semejantes a coronavirus fue de 0,2 episodios por niño-año, pero la excreción fue asintomática en todos los casos. Además se reconocieron partículas redondas de 25-35 nm en 23 muestras, pero en vista de que no se hicieron estudios de inmuno-electronmicroscopía en estas 23 muestras, no se pudieron clasificar en grupos específicos de virus. No se encontraron partículas semejantes al virus de Norwalk, calicivirus o astrovirus.

CUADRO 8
Incidencia de Diarrea y de Diarrea asociada a Rotavirus
51 Niños del Area Rural de Puriscal, 1981-1984

Edad meses	Niño-mes observados	Diarrea (todas las causas)	Infección por rotavirus	Infección por rotavirus	Patogenicidad de rotavirus %
0- 2	97,2	3 (3,1) *	4 (4,1)	0	0
3- 5	100,9	8 (7,9)	3 (3,0)	0	0
6- 8	111,8	9 (8,0)	4 (3,6)	0	0
9-11	123,1	6 (4,9)	6 (4,9)	1 (0,8)	16,7 **
12-14	129,3	11 (8,5)	8 (6,2)	4 (3,1)	50,0
15-17	123,3	3 (2,4)	3 (2,4)	0	0
18-20	119,6	7 (5,8)	8 (6,7)	0	0
21-23	114,6	4 (3,5)	3 (2,6)	0	0
Total	919,8	51 (5,5)	39 (4,2)	5 (0,5)	12,8

* Número de episodios independientes (tasa por 100 niño-mes)

** Número de diarreas asociadas a rotavirus dividido por número de infecciones por rotavirus por 100.

Fuente: Simhon et al., 1985 a.

CUADRO 9
Variación Estacional de Rotavirus en Puriscal, 1981-1984

MES	AÑO		
	1982 N = 242,5 *	1983 N = 505,3	1984 N = 169,8
Enero	- **	9,3 ***	7,9
Febrero	12,0	13,8	11,9
Marzo	8,5	9,1	-
Abril	-	2,5	-
Mayo	-	2,1	-
Junio	-	2,5	7,6
Julio	-	4,7	-
Agosto	-	-	-
Setiembre	9,6	7,2	-
Octubre	12,0	5,3	-
Noviembre	2,9	-	-
Diciembre	2,4	12,1	-

* Niño-mes observados

** Rotavirus no detectado

*** Tasa de prevalencia por 100 niño-mes

Fuente: Simhon et al., 1985 a.

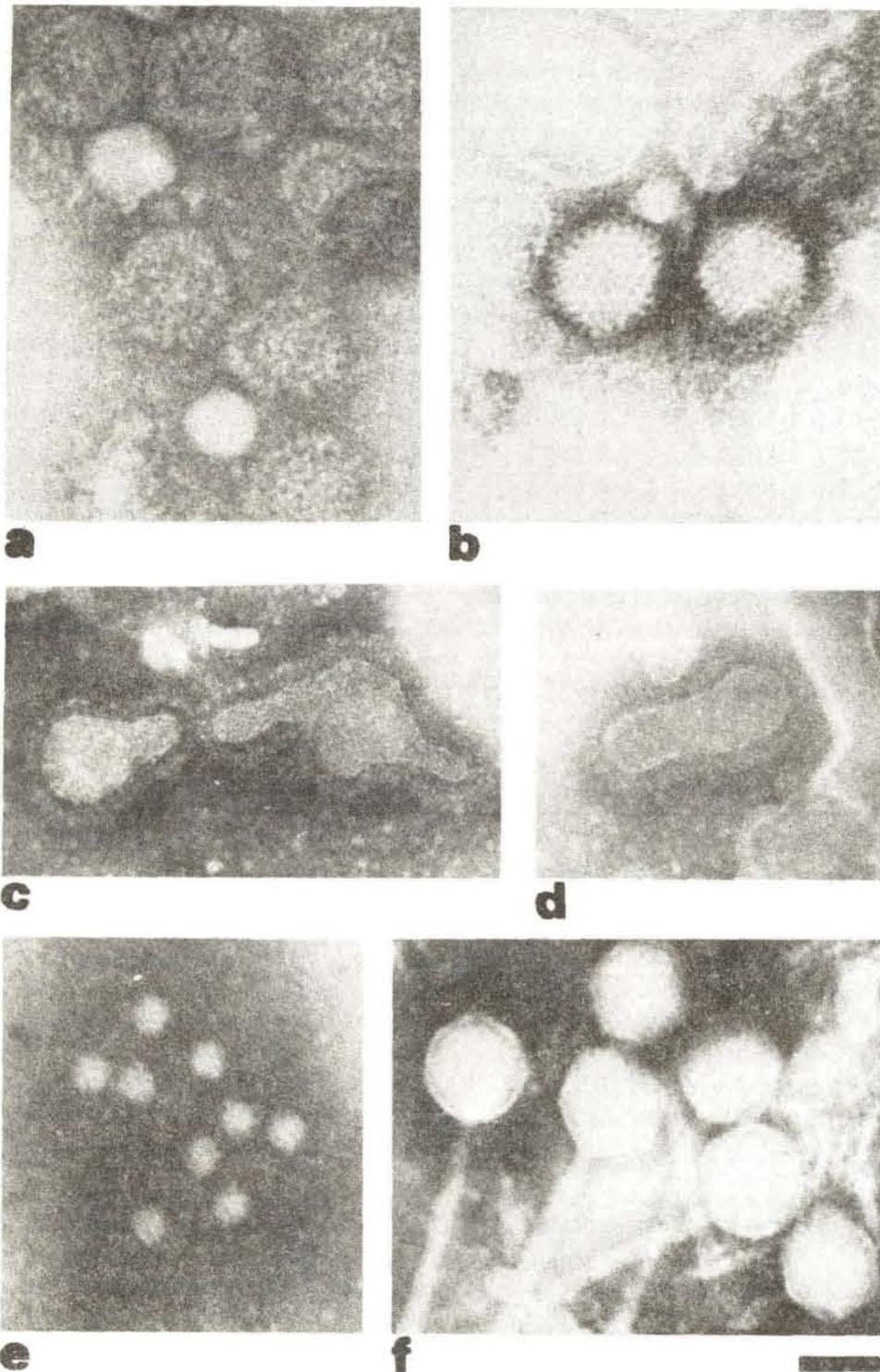


FIG. 2 - Partículas virales excretadas en las heces de niños del área rural de Puriscal, 1981 - 1983. a) rotavirus; b) adenovirus; c) y d) partículas semejantes a coronavirus; e) partículas pequeñas de 25 - 35 nm; f) bacteriófagos. La barra mide 50 nm, excepto en c) y d) en que mide 100 nm.

CUADRO 10

Incidencia de Diarreas y de Rotavirus, Adenovirus
y partículas semejantes a Coronavirus
51 Niños del Area Rural, Puriscal, 1981–1983

Años de edad	Niños-años observados	Diarrea total	Rotavirus *	Adenovirus **	Partículas semejantes coronavirus
< 1	35,5	26 (0,7) ***	17 (0,5)	18 (0,5)	4 (0,1)
1	9,9	6 (0,6)	7 (0,7)	3 (0,3)	7 (6,7)
Total	45,4	32 (0,7)	24 (0,5)	21 (0,5)	11 (0,2)

* 3 de 24 infecciones asociadas a diarrea

** 2 de 21 infecciones asociadas a diarrea

*** Número de episodios independientes (tasa de incidencia por niño-año)

Fuente: Simhon y Mata, 1985.

2. **Amerindios:** Desde 1979, científicos de la Escuela de Biología y del INISA vienen realizando estudios de genética poblacional, estado nutricional y salud de las poblaciones amerindias de Costa Rica (2). Estas encuestas se han realizado durante los meses secos del año debido a lo difícil de su acceso. Se visitaron comunidades de los grupos lingüísticos Guaymí, Cabécar, Bribri y Boruca y en 284 niños y adultos de ellos se investigaron rotavirus (25) y otros agentes de diarrea (20), Cuadro 11. No se detectaron rotavirus en ninguna comunidad, excepto en Boruca en donde se documentaron 3 infecciones asintomáticas en una misma familia (25). *Entamoeba histolytica* y *Trichuris* fueron comunes en Gaymies y Borucas, revelando condiciones apropiadas para la trasmisión de esos parásitos (20).

Epidemiología molecular de rotavirus

Los patrones electroforéticos del ARN del genoma de rotavirus en geles poliacrilamídicos indican que constan de 11 segmentos de doble hebra, distribuidos en cuatro regiones, Figura 3. La movilidad relativa de las bandas define los electroferotipos, que sirven para identificar cuáles prevalecen en una comunidad y cuáles persisten en forma predominante a través del tiempo. Tanto en niños con diarrea del área metropolitana, como en niños de Puriscal, se observó que en un momento dado sólo un número pequeño de electroferotipos prevalece, dando paso eventualmente a un nuevo electroferotipo que predomina durante varios meses (23,24). Por otro lado, el patrón de migración de los segmentos 10 y 11 (Figura 3) revela a simple vista el subgrupo anti-

génico del virus. Tanto en niños del área metropolitana como de Puriscal se observó una predominancia del subgrupo 2 (patrón electroforético "largo"), Figura 3 (23,24).

Patofisiología y tratamiento de la diarrea

En 1977 investigadores de la Universidad de Maryland, Hospital Nacional de Niños e INISA se abocaron al estudio de la terapia de la diarrea mediante la rehidratación por vía oral. Había mucho interés en conocer si la solución oral de sales y azúcar recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para tratar casos de cólera (16), era eficaz en la rehidratación de niños con diarrea por rotavirus.

En la diarrea por rotavirus ocurre descamación rápida de los enterocitos, quedando parches desnudos en la mucosa y un borde en cepillo atrofiado o ausente. Esto, sumado a que en lechones infectados con rotavirus, la actividad de disacaridasa y co-transporte de la glucosa eran bajos, hacía que se dudara sobre la eficacia de la rehidratación oral en las diarreas por rotavirus. Sin embargo, los estudios realizados en Costa Rica demostraron que pacientes diarreicos con rotavirus se rehidrataban maravillosamente con la fórmula, y que tanto la glucosa como la sacarosa eran efectivas (15). Asimismo la rehidratación de neonatos fue eficaz, incluso cuando había acidosis, hiponatremia e hipernatremia y se demostró además que era posible educar a las madres sobre la técnica adecuada para rehidratar al niño directamente en una Sala de Emergencias (19).

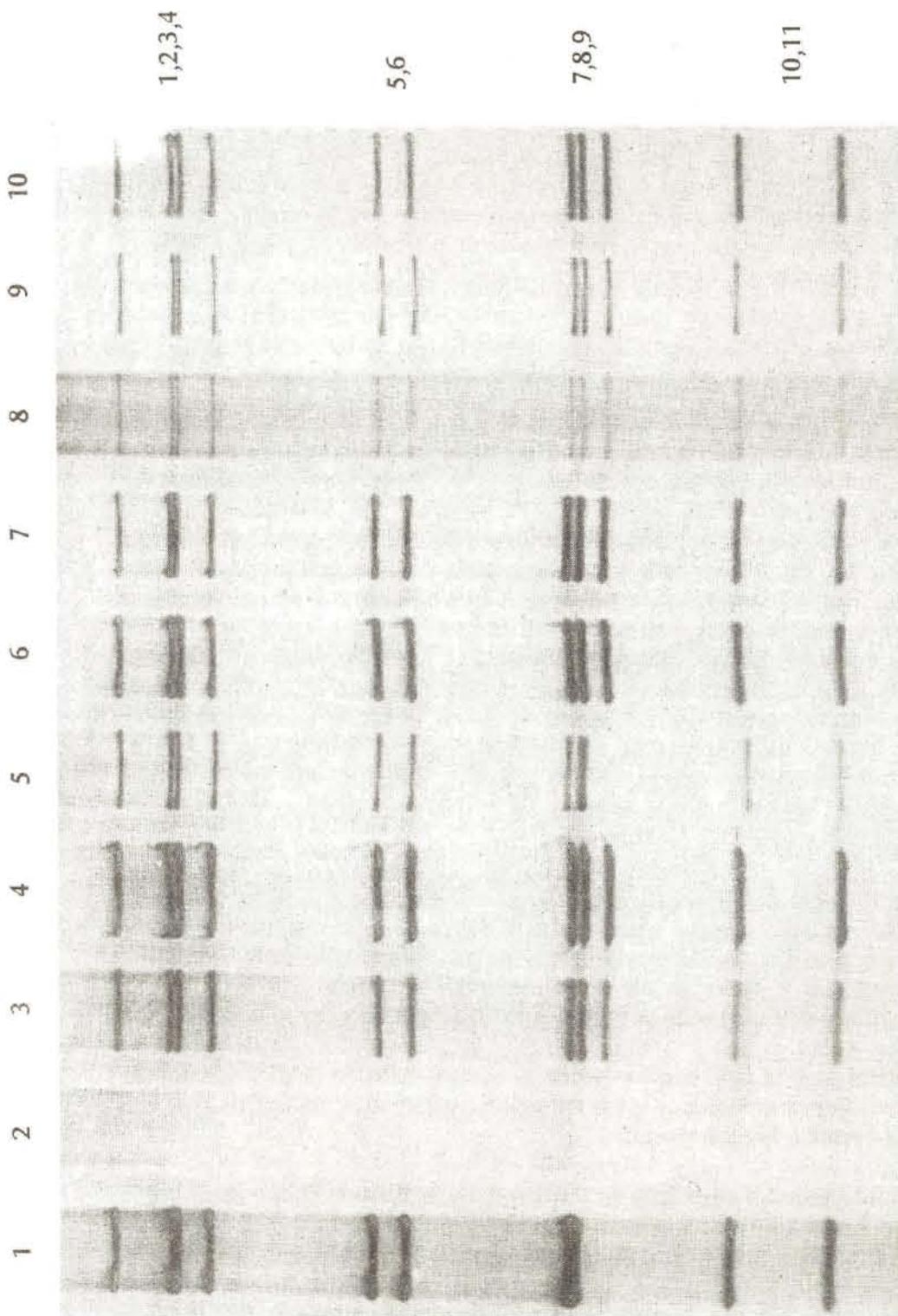
CUADRO 11
Frecuencia Porcentual de Agentes Etiológicos de Diarrea
En Amerindios de Costa Rica, 1980-1984

Agente	Abrojo (guaymf) N = 68	Ujarrás (cabécar) N = 48	Amubri y Cabragra (bribri) N = 118	Boruca (boruca) N = 50
Rotavirus	0	0	0	6
<i>Cryptosporidium</i>	—*	0	0	0
<i>Entamoeba histolytica</i>	29	2	6	16
<i>Giardia lamblia</i>	3	6	18	28
<i>Strongyloides</i>	1	0	0	0
<i>Trichuris</i> **	34	0	3	10

* No se investigó

** Las diferencias en la frecuencia de este helminto podrían explicarse por existir atención primaria de la salud en Ujarrás y Amubril.

Adaptado de Salas *et al.*, 1985 y Simhon *et al.*, 1985 c.



ANODO

FIG. 3 - Electroforesis en gel de poliacrilamida de ARN viral de rotavirus excretados por niños con diarrea, Servicio de Emergencias, Hospital Nacional de Niños, 1979. Se corrieron 10 muestras, cada una en una pista (parte superior), a 20 mA/h durante 10 h. La migración fue anódica (hacia abajo). Los 11 segmentos genómicos de ARN de doble hélice se distribuyeron en 4 regiones como se indica a la derecha del gel. Las diferencias de movilidad (variabilidad) definen arbitrariamente los electroferotipos. Algunas bandas, teñidas con plata son mezclas de segmentos, que no se separaron bajo las condiciones usadas. En este gel las diferencias en movilidad en la región de la tripieta 7,8,9 definen tres electroferotipos: a) cepa en pista No. 1; b) cepa en pista No. 5; c) cepas en pistas Nos. 3,4,6,7,8,9,10.

Con miras a iniciar campañas de rehidratación oral (por las propias madres) a nivel comunitario, el INISA demostró que era necesario modificar la fórmula de la OMS para un litro porque en Costa Rica los envases para medir este volumen no son populares. Se determinó que el envase más comúnmente usado era el del chupón de 8 onzas, y se prepararon sobrecitos conteniendo las sales y azúcar en cantidades equivalentes para un volumen final de 8 onzas (8). Posteriormente, investigaciones del INISA en Puriscal demostraron que era posible transferir la tecnología de la rehidratación oral a madres del área rural para rehidratación directamente en el hogar (5), y actualmente la Caja Costarricense de Seguro Social distribuye millones de los sobrecitos (SUE-RORAL) en todo el país. No cabe duda que esta intervención ha contribuido a la disminución de casos que requieren atención hospitalaria y también a la mortalidad por diarreas en el país (8).

COMENTARIO

En Costa Rica se redujo la mortalidad por diarrea de 400 por 100.000 habitantes a 7 por 100.000 en el término de seis décadas (8). Las diarreas en lactantes y niños de corta edad ya no figuran entre las 10 principales causas de muerte en pacientes del Hospital Nacional de Niños (14). Esta fantástica transición es atribuible a intervenciones holísticas y mejoras de tipo ambiental, educacional, económico, social y médico. También se ha logrado grandes avances en el conocimiento de la etiología y epidemiología de la diarrea aguda en los últimos años. Las investigaciones del INISA establecieron que los rotavirus causan casi la mitad de las diarreas agudas que se atienden en el Servicio de Emergencias del Hospital Nacional de Niños (13). La estacionalidad marcada de los rotavirus, el hacinamiento, el destete precoz son determinantes de su alta patogenicidad durante los meses fríos y secos del año, cuando alcanzan niveles epidémicos. El aumento de diarreas por bacterias enterotoxigénicas, bacterias convencionales y parásitos (ECET TE, *Campylobacter*, *Shigella*, *Cryptosporidium*), generalmente ocurre en los meses cálidos y húmedos, generalmente con el inicio de las lluvias (13).

En el ambiente rural de Costa Rica, a juzgar por Puriscal, la baja patogenicidad de rotavirus, adenovirus y partículas semejantes a coronavirus parece estar relacionada con dosis infectantes muy bajas, con el marcado ruralismo, la mayor incidencia y observación de la lactancia materna y la muy buena higiene personal y ambiental de la población rural en el momento actual.

La rehidratación por vía oral es efectiva en el tratamiento de la deshidratación por agentes virales, bacterianos y parasitarios, incluyendo neonatos con acidosis, hiponatremia e hipernatremia.

No cabe duda que nuevos agentes de diarrea (virus, bacterias, toxinas, parásitos, y quizás hasta clamidias, micoplasmas o viroides) serán descubiertos en el futuro próximo (9). Sin embargo, el enfoque para el control y prevención de diarreas (de cualquier etiología) debe ser holístico, enfatizándose aquellas intervenciones que mejoren la atención primaria de la salud con sus compo-

nentes: educación en salud, promoción de la lactancia materna, inmunizaciones, rehidratación oral y el saneamiento ambiental.

RESUMEN

Actualmente es posible detectar agentes entéricos potencialmente patógenos en más del 70% de los casos con diarrea aguda que requieren atención médica. Los rotavirus son responsables de casi la mitad de los casos, seguidos en importancia por ECET (toxina estable), *Campylobacter*, *Shigella* y *Cryptosporidium*. La rehidratación por vía oral con solución de sales y azúcar es eficaz para rehidratar niños con diarrea de cualquier etiología. El hacinamiento, destete precoz y malas condiciones de higiene personal y ambiental son determinantes de la patogenicidad de rotavirus y otros agentes entéricos. En Puriscal la patogenicidad es baja debido al ruralismo, lactancia materna prolongada y buena higiene. En amerindios los rotavirus tampoco son frecuentes porque el ruralismo y la lactancia materna interfieren con la transmisión del virus. El enfoque holístico es el indicado para controlar y prevenir la enfermedad diarreica de cualquier etiología, debiéndose reforzar programas de atención primaria de la salud, educación en salud y de saneamiento ambiental.

SUMMARY

It is now possible to detect potencial enteropathogens in over 70% of cases of acute diarrhea which require medical attention. Rotaviruses are responsible for about half of the cases, followed in importance by ETEC (Stable toxin), *Campylobacter*, *Shigella* and *Cryptosporidium*. Oral rehydration with salts and sugar solutions is effective in rehydration of children with acute diarrhea of any etiology. Crowded conditions, premature weaning, and deficient personal and environmental hygiene are important determinants of the pathogenicity of rotaviruses and other enteric agents. In Puriscal pathogenicity is low due to rural conditions, prolonged breast feeding and good hygiene. In Amerindians rotaviruses are also infrequent because rural conditions and breast feeding interfere with virus transmission. The holistic approach is the recommended one for control and prevention of diarrheal disease (all causes). Programs of primary health care, education in health and environmental sanitation should be stressed.

Ete estudio recibió apoyo financiero de la Organización Mundial de la Salud, USAID (Préstamo 515-T-026), la British Overseas Development Agency, el Centre for International Development del Canadá, el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT), y la Universidad de Costa Rica.

BIBLIOGRAFIA

1. Achí M.R., L. Mata M. Vives, D. Pizarro & A. Urbina. Aspectos clínico epidemiológicos de la Criptosporidiosis en Costa Rica. Rev. Méd. Hosp. Nal. Niños Costa Rica. En prensa, 1985.
2. Barrantes, R. & J. Azofeifa. Biodemografía de varias poblaciones indígenas de Costa Rica. Vínculos. En prensa, 1985.
3. Castro, B., P. Jiménez, L. Mata, M. Vives & M.E. García. Estudio de Puriscal IV. Morbilidad infecciosa del niño. Rev. Méd. Hosp. Nal. Niños, Costa Rica 17: 49, 1982.
4. Hernández, F., L. Mata, M.E. López & C. Lizano. Rotavirus en niños con desnutrición severa. Bol. Méd. Hosp. Infant. México 34: 993, 1977.
5. Jiménez, P., L. Mata, M.E. García & W. Vargas. Estudio de Puriscal VI. Transferencia de la tecnología de la rehidratación oral del hospital al hogar rural. Rev. Méd. Hosp. Nal. Niños Costa Rica 17: 71, 1982.
6. López, M.E., L. Mata, C. Lizano & F. Gamboa. Infección duodeno-yeyunal en el niño con desnutrición energético-proteínica. Rev. Méd. Hosp. Nal. Niños Costa Rica 13: 53, 1978.
7. Mata, L.J. The Children of Santa Maria Cauqué: a Prospective Study of Health and Growth. Cambridge, MIT Press, 1978.
8. Mata, L. Evolution of diarrhoeal diseases and malnutrition in Costa Rica. The role of interventions. Assignment Children 61/62: 195, 1983.
9. Mata, L. & A. Simhon. Colitis y enteritis infecciosa del hombre. Adel. Microbiol. Enf. Infec. 1: 1, 1982.
10. Mata, L., M.A. Allen, P. Jiménez, M.E. García, W. Vargas, M.E. Rodríguez & C. Valerín. Promotion of breast feeding, health and growth among hospital-born neonates, and among infants of a rural area in Costa Rica. En: Diarrhea and malnutrition. Interactions, mechanisms and interventions. L. S. Chen y N. Scrimshaw (editores), Plenum Press, Nueva York, p. 177, 1983.
11. Mata, L., H. Bolaños, D. Pizarro & M. Vives. Cryptosporidiosis in children from some highland Costa Rican rural and urban areas. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 33: 24, 1984.
12. Mata, L., C. Lizano, F. Hernández, E. Mohs, L. Herrero, M.E. Peñaranda, E. Gamboa & J. León. Agentes infecciosos en la diarrea del niño hospitalizado en Costa Rica. Bol. Méd. Hosp. Infant. México 34: 955, 1977.
13. Mata, L., A. Simhon, R. Padilla, M.M. Gamboa, G. Vargas, F. Hernández, E. Mohs & C. Lizano. Diarrhea associated with rotaviruses, enterotoxigenic Escherichia coli, Campylobacter, and other agents in Costa Rican children, 1976-1981. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 32: 146, 1983.
14. Mohs, E. Infections diseases and health in Costa Rica: the development of a new paradigm. Pediat. Infect. Dis. 1: 212, 1982.
15. Nalín, D.R., M.M. Levine, L. Mata, C. de Céspedes, W. Vargas, C. Lizano, A.R. Loría, A. Simhon & E. Mohs. Comparison of sucrose with glucose in oral therapy of infant diarrhoea Lancet 2: 277, 1978.
16. Organización Mundial de la Salud. Diarrhoeal diseases control programme. Report of a WHO/UNICEF consultation on the national production, packaging, and distribution of oral rehydration salts (ORS), Bangkok, 33 pp., 1979.

17. Peñaranda, M.E. Plásmidos de virulencia de Enterobacteriaceae: biología, epidemiología y significación en Salud. Tesis, Sistema de Estudios de Posgrado, Univ. de Costa Rica, 151 pp. 1978.
18. Peñaranda, M.E., L. Mata, A. Trejos & J.R. Araya. Brote de diarrea y resistencia bacteriana a la ampicilina en neonatos. Bol. Méd. Hosp. Infant. México 34: 971, 1977.
19. Pizarro, D., G. Posada, L. Mata, D. Nalin & E. Mohs. Oral rehydration of neonates with dehydrating diarrhoeas. Lancet 2: 1209, 1979.
20. Salas, P., L. Mata, M. Vives & R. Barrantes. Prevalencia de helmintos intestinales en comunidades amerindias de Costa Rica, 1980-1984. Memorias del Primer Simposio sobre Amerindios de Costa Rica. En prensa, 1985.
21. Silva, R.M., M.R.F. Toledo & L.R. Trabulsi. Correlation of invasiveness with plasmid in enteroinvasive strains of *Escherichia coli*. J. Infect. Dis. 146: 706, 1982.
22. Simhon, A. & L. Mata. Electron microscopy of fecal rotaviruses, adenoviruses, coronavirus like particles, and small round viruses in a cohort of Costa Rican rural children. Enviado a Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1985.
23. Simhon, A., L. Mata, M. Vives, L. Rivera, S. Vargas, G. Ramírez, L. Lizano, G. Catarinella & J. Azofeifa. Low endemicity and low pathogenicity of rotaviruses among rural Costa Rican children. Enviado a J. Infect. Dis., 1985 a.
24. Simhon, A., L. Mata, G. Wadell, S. Vargas, G. Catarinella, J. Quesada & J. Azofeifa. Rotavirus electropherotypes, search for pararotaviruses and detection of enteric adenoviruses (Ad-40 and Ad-41) in Costa Rican children with diarrhoea. Enviado a J. Med. Virol., 1985 b.
25. Simhon, A., P. Salas, L. Mata & R. Barrantes. Endemicidad de rotavirus en amerindios y no amerindios de Costa Rica, y en indígenas de Guatemala. Memorias del Primer Simposio sobre Amerindios de Costa Rica. En prensa. 1985 c.
26. Stoll, B.J., R.I. Glass, M.I. Huq, M.U. Khan, J.E. Holt & H. Banu Surveillance of patients attending a diarrhoeal disease hospital in Bangladesh. Brit. Med. J. 285, 1185, 1982.
27. Vives, M., L. Mata, B. Castro, M. E. García, P. Jiménez & A. Simhon Diarrea por *Campylobacter* y otros agentes infecciosos en niños del área rural de Costa Rica. Rev. Biol. Trop. 32: 137, 1984.
28. Urbina, A., L. Mata & D. Pizarro. *Cryptosporidium* en niños de Costa Rica: Cuadro clínico, variación estacional y tratamiento. Acta Méd. Cost. Costa Rica 27: 198, 1984.