

Pronóstico de la diarrea por rotavirus

Felipe Mota-Hernández, MC, M en C,⁽¹⁾ Claudia Gutiérrez-Camacho, MC,⁽¹⁾ Sofía Villa-Contreras, MC, M en C, MSP,⁽²⁾ Juan Calva-Mercado, MC, M en C y E,⁽³⁾ Carlos F. Arias, QFB, MD en IBB,⁽⁴⁾ Luis Padilla-Noriega, LIBB, M en C, D en B,^(4,5) Héctor Guiscafré-Gallardo, MC, M en C.⁽²⁾

Mota-Hernández F, Gutiérrez-Camacho C, Villa-Contreras S, Calva-Mercado J, Arias CF, Padilla-Noriega L, Guiscafré-Gallardo H. Pronóstico de la diarrea por rotavirus. *Salud Publica Mex* 2001;43:524-528.

El texto completo en inglés de este artículo está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Resumen

Objetivo. Comparar la gravedad de la diarrea por rotavirus (RV) y por no rotavirus. **Material y métodos.** Estudio transversal en 520 lactantes con diarrea aguda, efectuado entre octubre de 1994 y marzo de 1995 en siete centros del primer nivel de atención en cinco estados de México. El diagnóstico de RV se realizó con ensayo inmunoenzimático o por electroforesis. El análisis se hizo a través de medidas de tendencia central. Los resultados se presentan como promedio y desviación estándar o mediana o variación. **Resultados.** Se aisló RV en 264 lactantes (50.7%) con predominio en varones de 6 meses a un año. Las manifestaciones clínicas fueron significativamente diferentes entre el grupo rotavirus positivo y el grupo rotavirus negativo en mediana de evacuaciones por 24 horas, frecuencia de vómitos, temperatura > 38° C, deshidratación y calificación de gravedad, respectivamente. **Conclusiones.** Estos resultados mostraron peor pronóstico por mayor gravedad de la diarrea por RV en lactantes, con relación a otra etiología. El texto completo en inglés de este artículo está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Palabras clave: diarrea infantil; rotavirus; deshidratación; México

Mota-Hernández F, Gutiérrez-Camacho C, Villa-Contreras S, Calva-Mercado J, Arias CF, Padilla-Noriega L, Guiscafré-Gallardo H. Prognosis of rotavirus diarrhea. *Salud Publica Mex* 2001;43:524-528.

The English version of this paper is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Abstract

Objective. To compare the severity of rotavirus diarrhea (RV) and non-rotavirus diarrhea. **Material and Methods.** Between October 1994 and March 1995, a cross-sectional study was performed in 520 infants with acute diarrhea, at seven primary care level centers in five states of Mexico. Diagnosis of RV was done through immunoenzymatic assay or electrophoresis. Central tendency measures were used for data analysis. Results were presented as means and standard deviations, or median and variation. **Results.** RV was isolated from 264 children; most of them were males aged 6 months to 1 year. Differences in clinical manifestations were statistically significant between the rotavirus-positive group and the rotavirus-negative group, in the following variables: median number of stools/24 hours; frequency of vomiting; temperature > 38°C; dehydration; and clinical severity scoring. **Conclusions.** These results showed a poorer prognosis and a higher severity of rotavirus diarrhea, as compared to non-rotavirus diarrhea in infants. The English version of this paper is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Key words: infantile diarrhea; rotavirus; dehydration; Mexico

- (1) Departamento de Medicina Comunitaria e Hidratación Oral, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- (2) Instituto Mexicano del Seguro Social.
- (3) Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México.
- (4) Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuernavaca, Morelos, México.
- (5) Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ciencias Biológicas, México.

Fecha de recibido: 14 de noviembre de 2000 • Fecha de aprobado: 23 de mayo de 2001

Solicitud de sobretiros: Dr. Felipe Mota Hernández, Departamento de Investigación en Medicina Comunitaria e Hidratación Oral, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dr. Márquez 162, 06720 México, D.F. México.
Correo electrónico: fmota@ssa.gob.mx

Las enfermedades diarreicas son una de las causas más comunes de morbilidad y mortalidad en niños de países de desarrollo y son responsables de tres a cinco millones de muertes al año.¹ El rotavirus humano del grupo A es la causa más frecuente de diarrea aguda que puede conducir a deshidratación grave y que potencialmente puede poner en peligro la vida de niños menores de dos años de edad.²

Los rotavirus juegan un papel importante en las gastroenteritis graves, aún con medidas avanzadas de higiene, por lo cual, existe gran interés para continuar desarrollando vacunas efectivas y seguras que podrían evitar la muerte anual de cerca de 800 000 niños.³ La mortalidad debida a las infecciones por rotavirus es muy superior en países en desarrollo, comparada con la de países desarrollados; la frecuencia de infección por estos virus es muy similar en ambos tipos de países.⁴

Virtualmente todos los niños experimentan una o más infecciones por rotavirus durante los primeros dos años de vida.^{5,6} En el ámbito mundial,⁷⁻⁹ y particularmente en México,¹⁰⁻¹² existen pocos estudios que comparen la sintomatología de las diarreas rotavirus positivas con las negativas, por lo que se consideró conveniente ampliar el conocimiento sobre estos aspectos.

El objetivo principal del presente estudio fue comparar la intensidad de las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de la diarrea en dos grupos de niños lactantes con diarrea, con base en la detección de rotavirus.

Material y métodos

Se efectuó un estudio prospectivo transversal comparativo, como parte de un macroproyecto del Grupo Mexicano de Investigación sobre Infecciones Gastrointestinales, en 520 niños menores de dos años de edad, de ambos sexos, con diarrea aguda, por rotavirus positivo (264) o rotavirus negativo (256), que tenían menos de 72 horas de haber iniciado la diarrea. El estudio se efectuó en niños que demandaron atención médica por diarrea, en siete centros de atención médica primaria localizados en cinco estados de la República Mexicana (uno en el norte, dos en el sur y cuatro en el centro del país), durante el periodo epidémico de diarrea por rotavirus,¹¹⁻¹⁵ octubre de 1994 a marzo de 1995. Se definió como diarrea¹⁶ tres o más evacuaciones pastosas o líquidas durante un periodo de 24 horas, y que no correspondieran a su patrón habitual. En todos los casos se solicitó el consentimiento por escrito de los padres o tutores para incluir al niño en el estudio.

El diagnóstico primario de rotavirus, para conformar los grupos de comparación, se hizo en muestra fresca de heces en cada uno de los centros participantes, mediante una prueba enzimo-inmunológica rápida, utilizando un equipo comercial (Immuno Card, Meridian Diagnostics Inc) o por electroforesis del RNA genómico viral, seguido de tinción con nitrato de plata.¹⁹ El primer método se usó en 140 casos y el segundo en 145. Las muestras de heces positivas para rotavirus, provenientes de niños sintomáticos y asintomáticos, se guardaron en congelación a -20° C, hasta su envío, en cajas refrigerantes, al laboratorio del Instituto de Biotecnología, donde se confirmó su positividad con un segundo ensayo inmunoenzimático (Dako Corporation), considerado como el estándar de referencia en el diagnóstico de rotavirus.²⁰ La proporción de casos positivos no confirmados fue de 2.85 y 11%, respectivamente.

La información clínica de los 520 niños se consignó en un formato especial en el cual se incluyó el patrón habitual de evacuaciones de dos días antes del inicio de la diarrea y durante el episodio diarreico: líquidas, pastosas o formadas, con o sin moco y sangre, así como la presencia y características de la fiebre y los vómitos según el caso, consignados por la madre y además verificados por el médico consultante el día de la visita, y el plan terapéutico utilizado de acuerdo con el estado de hidratación del paciente.^{16,17} Se registró asimismo el peso corporal al ingreso al estudio, y al hidratarse, en cada caso, para determinar la intensidad de la deshidratación y de la desnutrición, así como su desenlace final (vivo o muerto); se compararon las características clínicas y epidemiológicas de los niños con diarrea, rotavirus positivo y rotavirus negativo.

Para la calificación numérica de gravedad se utilizó la escala propuesta por Ruuska y Vesikari,¹⁸ con dos modificaciones: 1. Para evaluar la intensidad de la deshidratación, en lugar de usar porcentajes se consideraron tres grupos: no deshidratados, deshidratados y en estado de choque, de acuerdo con la clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud,¹⁶ con puntaje similar y 2. Se omitió el parámetro relacionado con el tratamiento, ya que en el presente estudio todos los casos se trataron como ambulatorios en servicios de rehidratación de primer nivel de atención y ninguno fue hospitalizado, siendo, por lo tanto, la calificación máxima posible de 18, en lugar de 20 de la escala de Ruuska y Vesikari.¹⁸

Análisis de datos. Se hizo un análisis para describir la población y mostrar su distribución a través de medidas de tendencia central, según presencia o no de rotavirus. El análisis estadístico se realizó mediante el

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows. Los resultados se presentan en promedios y desviaciones estándar, o medianas y variación, según el caso.²¹

Resultados

De los 520 niños estudiados con diarrea, la mitad de ellos (n= 264) fue rotavirus positivo y la otra mitad (n= 256) rotavirus negativo. En ambos grupos predominó el sexo masculino (60%). El grupo de edad en el que predominó la diarrea por rotavirus fue el de seis meses a un año, en tanto que en los menores de seis meses la diarrea por no rotavirus fue más frecuente ($p<0.001$).

La mediana del número de evacuaciones en 24 horas fue de 7 en diarrea por rotavirus y de 5 en diarrea por no rotavirus ($p<0.01$). Trece pacientes presentaron sangre en las evacuaciones, siete fueron rotavirus positivo y seis negativo (p no significativa). Cursaron con vómito 80% del grupo rotavirus positivo y 58% del grupo rotavirus negativo ($p<0.01$). La mediana del número de vómitos en 24 horas en el primer grupo fue de 4, y en el segundo de 3 ($p<0.04$). En 157 de los 264 pacientes del grupo rotavirus positivo (59%) y en 93 de los 256 del grupo negativo (36%), se registró fiebre promedio mayor de 38.°C ($p<0.01$). Otras características de la diarrea, el vómito y la temperatura, se muestran en el cuadro I.

Se hizo diagnóstico de deshidratación en 113 pacientes rotavirus positivo (43%) y en 66 (26%) rotavirus negativo ($p<0.01$); en cuatro casos del primer grupo, y en uno del segundo, la deshidratación fue grave con choque hipovolémico. Los casos con estado de choque mostraron mayor intensidad de las evacuaciones diarreicas y/o de los vómitos; ningún paciente con choque tenía desnutrición grave. Estos niños se trataron en el mismo servicio de rehidratación de primer nivel de atención, con hidratación intravenosa inicial y oral final.¹⁷ El resto de los pacientes se hidrataron por vía oral. Todos los casos, incluidos los que cursaron con choque, evolucionaron satisfactoriamente; no hubo fallecimientos.

Al correlacionar la presencia de fiebre y deshidratación, se observó que 68 (25%) de los 271 pacientes con temperatura promedio menor de 38°C, mostraron deshidratación, lo mismo que 111 (44%); $p(0.01)$ de los 250 con fiebre promedio mayor o igual a 38°C.

En cuatro de los 264 pacientes rotavirus positivos (1.5%) y en 14 de los 256 pacientes rotavirus negativo (5.4%) se observó desnutrición de tercer grado ($p<0.01$), de acuerdo con la clasificación de Gómez;²² en el primer grupo, 48.5%, y en el segundo grupo, 40.2%, eran eutróficos ($p<0.05$). Los desnutridos de tercer grado mostraron tendencia a menor intensidad de diarrea, vómitos y fiebre en ambos grupos, pero las diferencias no fueron significativas con relación al resto de los casos. Ninguno presentó estado de choque.

Cuadro I
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE 520 PACIENTES CON DIARREA SEGÚN ETIOLOGÍA. MÉXICO, 1994-1995

Manifestaciones clínicas	Rotavirus positivo* n= 264	Rotavirus negativo* n= 256	Total n= 520	p
Diarrea				
Mediana de evacuaciones/24 h	7 (1-19)	5(1-20)		<0.01
Máximo de evacuaciones/24 h Mdn	10(1-30)	7(1-40)		<0.01
Días de duración Mdn	4(1-12)	4(1-1)		NS
Vómito (n%)	210 80%	19 58%	359	<0.01
Mediana de vómitos/24 h	4(1-28)	3(1-20)		0.04
Máximo no. de vómitos/24 h Mdn	5(1-30)	4(1-20)		<0.01
Días de duración Mdn	3(1-17)	2(1-7)		NS
Temperatura >38°C (n%)	157 59%	93 36%	250	<0.01
Mediana de temperatura	38.8 (38.2-40)	38.5 (38.1-40)		NS
Días de duración Mdn	(1-3)	1(1-3)		NS
Deshidratación (n%)	113 43	66 26	179	<0.01
Calificación de gravedad*	11.1±3.1	8.3±3.8		<0.01

n= número de pacientes

Mdn= mediana

()= variación

* Promedio ± desviación estándar

La calificación numérica de gravedad fue de 11.1 ± 3.1 para el grupo de pacientes rotavirus positivo y de 8.3 ± 3.8 para los pacientes rotavirus negativo ($p < 0.01$). En el primer grupo, los recién nacidos (cuatro casos) calificaron con 8.25 ± 3.7 y los desnutridos graves (cuatro casos) con 8.75 ± 2.9 , sin diferencias estadísticamente significativas con relación al resto de los pacientes rotavirus positivo.

Discusión

Tal como se ha informado,¹⁷ los resultados del presente estudio confirmaron la mayor intensidad y gravedad de la diarrea por rotavirus en lactantes, con relación a la diarrea de otra etiología. A diferencia de lo observado en informes previos,^{3,7,22} en la presente serie no se observó ningún fallecimiento. Puesto que la mayoría de las muertes son ocasionadas por deshidratación o sus complicaciones, es posible suponer que con los recursos terapéuticos actuales, basados en la hidratación oral, se estén reduciendo las relacionadas con diarrea por rotavirus, tal como ha sugerido Holliday.²³

La efectividad de la hidratación oral para prevenir y tratar la deshidratación por diarrea¹⁶ ha permitido cuestionar el costo-beneficio de la aplicación de la vacuna contra rotavirus.²⁴ Esto, aunado a la recomendación de la Academia Americana de Pediatría de suspender la aplicación de la vacuna tetravalente, dada su asociación con invaginación intestinal,²⁵ le da más peso al uso de la hidratación oral para evitar las muertes por deshidratación en diarrea por rotavirus. La aparente contradicción de comparar una medida preventiva contra una terapéutica en realidad no existe, ya que la vacuna, al igual que la terapia de hidratación oral, es efectiva para evitar la deshidratación grave y la muerte, no tanto la enfermedad.²⁶

La mayor frecuencia de infecciones sintomáticas por rotavirus fue entre los seis y los 11 meses de edad, siendo más frecuentes las diarreas por no rotavirus en los menores de seis meses. Hallazgos semejantes han sido informados en otros estudios,^{7,27-30} en los que se ha reportado mayor frecuencia de diarrea por rotavirus en menores de seis meses;^{10,11} la metodología ha sido diferente y por lo tanto no comparable con la presente investigación. Estudios prospectivos han demostrado que entre 15 y 40% de los niños menores de un año sufren infecciones sintomáticas por rotavirus, mientras que otro 5% a 20% de los niños experimentan infecciones clínicas durante el segundo año de vida.²⁷

El síndrome diarreico por rotavirus se caracterizó por la presencia de síntomas y signos de mayor intensidad que en los pacientes con diarrea por no rotavirus, lo cual se reflejó en calificación de gravedad más

alta (11.1 vs 8.3). Ruuska y Vesikari¹⁸ encontraron esta misma diferencia, con calificación semejante para rotavirus (11.0 ± 3.7) y más baja para la diarrea por no rotavirus (5.6 ± 3.2).

La asociación encontrada entre fiebre y deshidratación pudiera ser explicada en ambos sentidos: la fiebre contribuye a la aparición de deshidratación o la deshidratación, *per se*, incrementa la temperatura corporal; se requieren otros estudios para aclarar esta posible interrelación.

Una de las limitaciones de la presente investigación fue la de no haber realizado estudios microbiológicos, para demostrar asociación de rotavirus con otros enteropatógenos, que pudieran explicar la presencia de sangre en las evacuaciones en algunos de los casos incluidos en el estudio.

Nuestros resultados mostraron menor frecuencia de desnutrición grave en el grupo de pacientes con diarrea por rotavirus (4 casos) que en el de diarrea por no rotavirus (14 casos), dando la impresión de que la desnutrición no tiene relación con esta etiología de la diarrea. Dagan R y colaboradores⁶ detectaron rotavirus en niños con diarrea, en proporción similar en desnutridos y bien nutridos.

Por otra parte, tanto en los desnutridos de tercer grado como en los recién nacidos con diarrea por rotavirus, la diarrea no fue más grave comparada con el resto de los casos rotavirus positivos; sin embargo, el escaso número de pacientes con estas características hace que estos hallazgos requieran ser verificados con otros estudios. Bern C. y colaboradores⁷ encontraron, en comparación con los sobrevivientes, mayor frecuencia de desnutrición en 12 casos que fallecieron por diarrea por rotavirus.

En conclusión, la intensidad de la diarrea en niños con rotavirus es mayor que cuando no se detectan rotavirus. Parece justificado continuar investigando una nueva vacuna contra rotavirus que sea inmunogénica y segura.

Referencias

1. Glass RI, Lew JF, Gangarosa RE, LeBaron ChW, Ho MS. Estimates of morbidity and mortality rates for diarrhoeal diseases in American children. *J Pediatr* 1991;118:527-533.
2. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, Jin S, Smith JC, Woods Pa *et al*. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: Surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 1):S5-S11.
3. DeZoysa I, Feachem RG. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: Rotavirus and cholera immunization. *Bull World Health Organ* 1985;63:569-583.
4. Kapikian AZ, Flores J, Hoshino Y, Glass RI, Midthun K, Gorziglia M *et al*. Rotavirus: The major etiologic agent of severe infantile diarrhea may be

- controllable by a "Jennerian" approach to vaccination. *J Infect Dis* 1986;153:815-822.
5. Padilla-Noriega L, Méndez-Toss M, Menchaca G, Contreras JF, Romero-Guido P, Puerto FI *et al.* Antigenic and genomic diversity of human rotavirus VP4 in two consecutive epidemic seasons in Mexico. *J Clin Microbiol* 1998;36:1688-1692.
6. Dagan R, Bar-David Y, Sarov B, Katz M, Kassis I, Greenberg D *et al.* Rotavirus diarrhea in Jewish and Bedouin children in the Negev region of Israel: Epidemiology, clinical aspects and possible role of malnutrition in severity of illness. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:314-321.
7. Bern C, Unicomb L, Gentsch JR, Banul N, Yunus M, Sack B *et al.* Rotavirus diarrhea in Bangladeshi children: Correlation of disease severity with serotypes. *J Clin Microbiol* 1992;30:3234-3238.
8. Ruuska T, Vesikari T. A prospective study of acute diarrhoea in Finnish children from birth to 2 1/2 years of age. *Acta Paed Scand* 1991;80:500-507.
9. Sufian M, Assouli E, Banjar Z, Mohammed, Zamakhchari FT. Rotavirus infection in children in Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 1992;46(3):272-277.
10. Mesa F, Lajo, Alonso F, Bosque C, Seguido E, Ladrón de Guevara C. Rotavirus infection clinical characteristics and time of elimination of the rotavirus antigen in the feces. *Enf Infect Microbiol Clin* 1996;14:106-110.
11. Velázquez FR, Calva JJ, Guerrero ML, Mass D, Glass RI, Pickering LK *et al.* Cohort study of rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:54-61.
12. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Ardythe L, Carter-Campbell S *et al.* Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022-1028.
13. Padilla-Noriega L, Arias CF, López S, Puerto F, Snodgrass DR, Taniguchi K *et al.* Diversity of rotavirus serotypes in Mexican Infants with gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1990;28:1114-1119.
14. Espejo RT, Calderón E, González N, Salomón A, Martuscelli A, Romero P. Presence of two distinct types of rotavirus in infants and young children hospitalized with acute gastroenteritis in Mexico City 1977. *J Infect Dis* 1979;139:474-477.
15. Veav, Moe C, Monroe SS. Annual rotavirus epidemic patterns in North America. Results of a 5-year retrospective survey of 88 centers in Canada, Mexico, and the United States. Rotavirus Study Group. *JAMA* 1990;264:983-988.
16. World Health Organization. A manual for the treatment of diarrhea for use by physicians and other senior health workers. Ginebra: World Health Organization 1990;WHO/CDD/SER80.2. Rev 2.
17. Gutiérrez CC, Posadas TNML, Mota HF. Hidratación mixta en lactantes con choque hipovolémico por diarrea. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51:379-384.
18. Ruuska T, Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: Use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis* 1990;22:259-267.
19. Herring AJ, Inglis NF, Ojeh CK, Snodgrass DR, Menzies JD. Rapid diagnosis of rotavirus infection by direct detection of viral nucleic acid in silver stained polyacrylamide gels. *J Clin Microbiol* 1982;16:473-477.
20. Flewett TH, Arias CF, Avendaño LF, Ghafoor A, Mathan MM, Mendis L *et al.* Comparative evaluation of the WHO and DAKOPATTS enzyme-linked immunoassay kits for rotavirus detection. *Bull World Health Organ* 1989;67:369-374.
21. Gehlbach SH. Interpretation risk. Chapter eleven. En: Gehlbach SH. Interpreting the medical literature. 3^{er} ed. USA: McGraw Hill, 1993:7p-201-212.
22. Gómez F. Desnutrición. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1946;3:543-551.
23. Holliday M. The evolution of therapy for dehydration: Should deficit therapy still be taught? *Pediatrics* 1996;98:171-177.
24. José MV, Bobadilla JR. Epidemiological model of diarrhoeal diseases and its application in prevention and control. *Vaccine* 1994;12:109-116.
25. Abramson JS, Baker CJ, Fisher MC, Gerber MA, Meissner HC, Murray DL *et al.* Possible-association of intussusception with rotavirus vaccination. *Pediatrics* 1999;104:575.
26. Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, Bernstein DI, Pichichero ME, Zito ET. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines-report of the National Multicenter Trial. *Pediatrics* 1996;97:7-13.
27. Huilan S, Zhen LG, Mathew MM, Olarte J, Espejo R, Maung UK *et al.* Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: A multicentre study in five countries. *Bull World Health Organ* 1991;69:549-555.
28. Bhan MK, Judy FL, Sunil S, Bimal K D, Gentsch JR, Glass RI. Protection conferred by neonatal rotavirus infection against subsequent rotavirus diarrhea. *J Infect Dis* 1993;168:282-287.
29. Adah MI, Rohwedder A, Olaleye OD, Durojaiye OA, Werchau H. Serotype of Nigerian rotavirus strains. *Trop Med Int Health* 1997;2:363-370.
30. Espinoza F, Paniagua M, Hallander H, Hedlund KO, Svensson L. Prevalence and characteristics of severe rotavirus infections in Nicaragua children. *Ann Trop Paediatr* 1997;17:25-32.