

# MEDIDAS PARA EL CONTROL DE LAS ENFERMEDADES DIARREICAS EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS. 6. QUIMIOPROFILAXIS<sup>1</sup>

I. de Zoysa<sup>2</sup> y R. G. Feachem<sup>2</sup>

## INTRODUCCION

La aplicación principal de los medicamentos en el control de las enfermedades diarreicas es el tratamiento de casos seleccionados, con el propósito de reducir la duración y la gravedad de la enfermedad y evitar la muerte. Además, como a veces se puede abreviar el período de excreción del agente infeccioso, se ha recomendado la quimioterapia muy extensa, o sea la administración amplia de medicamentos a enfermos y a personas infectadas asintomáticas (90), con el fin de disminuir el número de excretadores y por lo tanto las posibilidades de transmi-

sión. El tratamiento medicamentoso puede usarse también para proteger de la infección o la enfermedad a individuos no infectados. Así, con fines profilácticos se ha administrado antimicrobianos a individuos expuestos a un riesgo grave, tales como los contactos muy cercanos de pacientes conocidos o personas que viajan a zonas endémicas. En la práctica la quimioterapia muy extensa y la quimioprofilaxis individual repetida en gran escala se fusionan, ya que no siempre se identifica o se comprueba la existencia de infección.

En el presente estudio la quimioprofilaxis de la diarrea se define como la administración de medicamentos a personas expuestas a un riesgo reconocido, infectadas o no, para prevenir en ellas la diarrea y reducir las fuentes de infección. Se examina aquí la función de la quimioprofilaxis en programas nacionales de control de enfermedades diarreicas para reducir la morbilidad y la mortalidad por diarrea en niños menores de cinco años de edad. Este trabajo complementa una serie de artículos sobre posibles medidas contra la diarrea publicados en este *Boletín* (véase la nota número 1 a pie de página).

<sup>1</sup> Traducción del artículo "Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: chemoprophylaxis" *Bulletin of the World Health Organization* Vol. 63, No. 2, 1985. (©Organización Mundial de la Salud. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor.) Es el sexto artículo de una serie publicada en el *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. Los temas revisados han sido: posibles intervenciones para reducir la alta incidencia de estas enfermedades; la inmunización antisarampionosa como medida de control de estas enfermedades; programas de alimentación complementaria; fomento de la lactancia materna, y función de la educación para la higiene personal y doméstica.

<sup>2</sup> London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Inglaterra. Dirección postal: Keppel Street, London WC1E 7HT.

# EFICACIA

Para que la quimioprofilaxis sea una medida eficaz para controlar las enfermedades diarreicas es preciso:

*o bien que,*

Hipótesis 1. Una proporción considerable de la morbilidad o la mortalidad por diarrea en niños menores de cinco años afecta a los expuestos a un riesgo reconocido, como el contacto con un caso conocido.

*y que,*

Hipótesis 2. Los individuos que reciben quimioprofilaxis presentan menor morbilidad o mortalidad por diarrea o la enfermedad diarreica es en ellos menos grave, comparados con individuos por lo demás semejantes.

*o bien que,*

Hipótesis 3. La quimioprofilaxis en niños menores de cinco años expuestos a un riesgo cierto, como el contacto con un caso conocido, puede reducir en general la morbilidad o la mortalidad por diarrea o la gravedad de los casos.

La comprobación de las hipótesis 1 y 2 o de la 3 indicaría la posible eficacia de la quimioprofilaxis. Más adelante se examinan los argumentos en favor y en contra de las tres hipótesis y el grado en que las medidas quimioprofilácticas pueden reducir la morbilidad y la mortalidad por diarrea en niños menores de cinco años.

**Hipótesis 1. Una proporción considerable de la morbilidad o la mortalidad por diarrea en niños menores de cinco años afecta a los expuestos a un riesgo reconocido, como el contacto con un caso conocido.**

Varias situaciones aumentan el riesgo de sufrir diarrea en los niños menores de cinco años. A continuación se describen esas situaciones y se analiza su importancia con respecto a la morbilidad y la mortalidad globales por diarrea en dicho grupo de edad.

**Contacto con un caso conocido en la familia o en el hogar.** Se han llevado a cabo muchos estudios sobre la transmisión de enfermedades diarreicas dentro del hogar. En el cuadro 1 aparecen los datos sobre los casos e infecciones adicionales entre contactos domésticos de un caso índice conocido (en este contexto se entiende por caso índice el primer caso reconocido en el hogar). Para esos estudios se utilizaron diversos métodos. La mayor parte de ellos fueron prospectivos, con períodos de observación entre 1 y 65 días. Todos los casos índice padecían diarrea de causa conocida; en algunos estudios se analizaron solo los casos e infecciones causados por el mismo microorganismo identificado en el caso índice. En otros estudios no se llevó a cabo la vigilancia epidemiológica de contactos y se incluyeron todos los casos adicionales de diarrea.

Se tomaron en cuenta todos los casos e infecciones adicionales que se produjeron en los contactos en el hogar tras la identificación del caso índice; se incluyen, por consiguiente, casos coprimarios y secundarios. Se pone atención al riesgo de enfermedad para los contactos tras la identificación de un caso índice y se considera de poca importancia que los casos e infecciones adicionales sean resultado de la exposición a una fuente común de diseminación secundaria. En este informe se emplean las expresiones caso adicional e infección adicional en lugar de caso secundario e infección secundaria.

**CUADRO 1. Casos e infecciones adicionales entre los contactos en el hogar de casos índice de diarrea de causa conocida.**

Causa del caso índice	País	Grupos de edad de los contactos (años)	Tasa de casos (%)	Tasa de infecciones (%)	Referencia bibliográfica
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica Cepas ST/LT	Bangladesh	0-1	21	29	10
		2-4	10	23	
		Todas las edades	4	11	
Cepas ST		0-1	22	22	
		2-4	10	15	
		Todas las edades	4	10	
Todas las cepas	Tailandia	0-4	8	42	34
<i>Giardia lamblia</i>	Canadá	Todas las edades	2-5	7-13	70
	EUA	Todas las edades	17	ND <sup>a</sup>	119
Agente Norwalk	EUA	Todas las edades	30-32	ND	1
	EUA	0-4	40	ND	5
Rotavirus	Canadá	Todas las edades	19	ND	147
		Todas las edades	21	46	
	Nueva Zelandia	0-12	66	75	55
		Todas las edades	38	46	59
	Noruega	0-14	62	62	
		Todas las edades	36	44	
	Suecia	0-12	15	22	151
		Todas las edades	13	24	66
	EUA	Adultos	8	35	
	EUA	Adultos	8	55	78
EUA	Adultos	71	ND	121	
<i>Salmonella</i> spp.	EUA	Todas las edades	15	ND	119
		Todas las edades	15	ND	
	Reino Unido	0-14	24	ND	149
		Todas las edades	18	ND	124
EUA	0-4	30	48		
		Todas las edades	19	35	
<i>Shigella dysenteriae</i> Tipo 1	Bangladesh	0-4	31	31	76
		Todas las edades	13	20	77
	Bangladesh	0-4	11	11	
<i>Shigella flexneri</i>	Bangladesh	Todas las edades	4	7	75
		0-4	0	11	
	Bangladesh	Todas las edades	4	21	77
		0-4	33	50	
<i>Shigella flexneri</i> y <i>Shigella sonnei</i>	Islas Marshall	Todas las edades	13	32	144
		Todas las edades	6	ND	
EUA	EUA	0-4	68	ND	103
		Todas las edades	56	ND	111
		0-14	50	40	
		Todas las edades	36	31	

**CUADRO 1. (Continuación).**

Causa del caso índice	País	Grupos de edad de los contactos (años)	Tasa de casos (%)	Tasa de infecciones (%)	Referencia bibliográfica
<i>Shigella sonnei</i>	Reino Unido	0-7	34	45	23
		Todas las edades	16	33	
	EUA	0-4	81	ND	86
		Todas las edades	51	ND	
		0-5	45-54	ND	157
EUA	Todas las edades	27-36	ND		
<i>Shigella</i> spp.	Bangladesh	Todas las edades	46	ND	146
		0-4	24	ND	73
	Bangladesh	Todas las edades	14	ND	
		Todas las edades	14	32	71
EUA	Todas las edades	26	ND	119	
<i>Vibrio cholerae</i>	Clásico	Todas las edades	4-16	11-24	37
	El Tor	Sets países <sup>b</sup>	2-25	4-32	

<sup>a</sup> ND=no hay datos.

<sup>b</sup> Feachem (37) revisó 20 estudios de tasas de ataque de cólera entre los miembros de la familia de casos índice en Bangladesh, la India, Hong Kong, Israel, las Filipinas y Taiwán.

Las tasas de casos adicionales entre contactos en el hogar oscilaron entre 1 y 71%, y las de infección adicional entre 4 y 55%. Ambas tendieron a ser mayores en los grupos de menor edad. Una vez infectados, los niños menores de cinco años tenían más probabilidades de presentar síntomas que los de más edad y que los adultos. Además, no solo corrieron mayor riesgo de contraer la enfermedad una vez introducida esta en el hogar, sino que contribuyeron mucho a introducirla y propagarla en el hogar (10, 52, 74, 77, 95, 149, 157).

Los contactos en el hogar, por consiguiente, corren riesgo considerable de contraer diarrea una vez identificado un caso índice. El riesgo es mayor inmediatamente después de que se presenta la diarrea en el caso índice, y en lo sucesivo decrece con rapidez. En contactos en el hogar de casos de cólera comprobados, 12 a 43% de los casos adicionales fueron

identificados en el primero de los diez días de observación, y de 85 a 88% al sexto día (8, 95, 116, 139).

En los estudios referidos el hogar fue la unidad de investigación, y en general se dio por supuesto que todos los contactos pertenecían a la misma familia. Se ha informado además un aumento del riesgo de adquirir cólera, diarrea por *Escherichia coli* enterotoxigénica (ECET) y shigelosis entre las personas que viven en el mismo grupo de casas o en el mismo vecindario que el caso índice (18, 34, 61).

**Asistencia a guarderías y escuelas.** En algunos estudios de países industrializados se ha examinado el papel de estos establecimientos en la propagación de las enfermedades diarreicas. Se ha comprobado que los niños que asisten a ellos corren mayor riesgo de contraer diarrea que los que permanecen en casa (9, 25, 28). Black *et al.* (11) observaron que el riesgo mayor de sufrir diarrea aparecía dos a cuatro semanas después del ingreso en la

guardería, lo cual indica que la enfermedad se contrae por contacto con otros niños infectados o enfermos. Las investigaciones en guarderías revelan una modalidad caracterizada por brotes repetidos de la enfermedad causados por diversos agentes patógenos y a veces con altas tasas de ataque (cuadro 2). Estudios del Reino Unido, los Estados Unidos de América y el Canadá permitieron demostrar que los niños menores de cinco años que están en contacto estrecho con otros en las guarderías o escuelas constituyen un factor fundamental en la introducción de las enfermedades diarreicas en el hogar y de su propagación a otros chicos de la misma edad (9, 23, 25, 70, 119, 146, 157, 158).

No hemos encontrado estudios prospectivos como los referidos que se hayan hecho en países en desarrollo. Se ha descrito la aparición de brotes de enfermedades diarreicas en guarderías y escuelas de países como el Brasil (145) y la China (136), y es probable que dichos

establecimientos, así como los grupos informales de niños del vecindario que se reúnen para jugar, propicien situaciones de gran riesgo para los niños de cualquier parte.

**Contacto con un caso conocido en ciertos centros de reclusión y hospitales.** En los países industrializados, en los cuales las tasas de incidencia de la diarrea son bajas en la comunidad, el riesgo de enfermedades diarreicas es elevado en centros de reclusión como asilos para niños o para retrasados mentales. Pese al empleo profiláctico y terapéutico de medicamentos y a la aplicación de técnicas de aislamiento, las enfermedades diarreicas (en especial shigelosis, giardiasis y amebiasis) siguen planteando problemas sanitarios graves a los niños de los centros de reclusión de esos países. El riesgo de infección y enfermedad es mayor en el

**CUADRO 2. Tasas de ataque en el curso de brotes de diarrea ocurridos en guarderías.**

Causa	País	Tasa de ataque (%)	Referencia bibliográfica
Astrovirus	Japón	52	80
<i>Campylobacter jejuni</i>	Bélgica	20-50	83
<i>Clostridium difficile</i>	EUA	20-58	79
<i>Giardia lamblia</i>	Canadá	20-39	70
	EUA	27-35	9
	EUA	17	119
Rotavirus	Bélgica	58-78	43
	EUA	100	121
	EUA	71	119
<i>Shigella</i> spp.	Reino Unido	51	150
	EUA	73	48
	EUA	38-51	158
	EUA	33	119
	EUA	36-50	146
Múltiple	EUA	51-57	119
	EUA	14-92	35

período inmediatamente posterior al ingreso (19, 29).

En los países industrializados están bien documentadas las características de las enfermedades diarreicas contraídas en hospitales, las cuales pueden por cierto representar un problema considerable en los países en desarrollo. En una revisión reciente de informes publicados sobre infecciones nosocomiales provenientes de países en desarrollo (159), la mayor parte de los brotes de diarrea dados a conocer se originaron en salas de cuidados de neonatos prematuros y en pabellones de pediatría. Los brotes hospitalarios pueden ser graves (115) y perturbar considerablemente los servicios destinados a los pacientes (81). Por lo menos en los países industrializados una proporción importante de las enfermedades diarreicas tratadas en hospitales puede tener origen nosocomial (100, 113, 127, 140). El agente causal suele ser el rotavirus (127), lo cual indica su importancia como causa de hospitalización de niños menores de cinco años.

**Importancia de esas situaciones de alto riesgo en relación con la morbilidad y la mortalidad globales por diarrea.** Anteriormente se describieron diversas situaciones vinculadas con un alto riesgo de sufrir diarrea, pero los elementos de juicio mencionados hasta ahora no permiten saber claramente qué proporción del total de la morbilidad y de la mortalidad por esta causa corresponde a cada situación. Son escasos los datos sobre la importancia de las situaciones de alto riesgo en la epidemiología del cólera y la shigelosis; a continuación se resumen algunos.

**Cólera.** Estudios detallados procedentes de Hong Kong, China (provincia de Taiyuán) y Filipinas indican que

en una comunidad el cólera no se propagó con facilidad —si es que llegó a propagarse— dentro de los hogares o de unos hogares a otros (44, 90, 104, 118, 148, 154, 164). Los casos registrados fueron en general esporádicos, dispersos en la comunidad, y la búsqueda de contactos permitió identificar pocos casos o infecciones adicionales. En Bangladesh, en cambio, se observó una activa transmisión dentro de los hogares y de unos hogares a otros en el mismo vecindario; la mayor parte de los casos tendieron a presentarse como brotes familiares o comunitarios breves en zonas urbanas (95) y rurales (106, 138). Un informe reciente de Tanzania (99) comprueba el papel desempeñado por un hospital en la propagación del cólera en un centro urbano.

**Shigelosis.** Datos procedentes de países industrializados señalan que los niños menores de cinco años que asisten a guarderías y escuelas pueden tener importancia fundamental como propagadores de la shigelosis a la comunidad en general, al diseminar la infección en sus propios hogares y de un hogar a otro (103, 126, 146, 150, 157, 158). En cambio, no se ha comprobado que los centros de reclusión constituyan una fuente de infección para la comunidad en general. No obstante, los casos de shigelosis en dichos centros pueden representar una proporción sustancial del total (20, 123). Los datos provenientes de países en desarrollo sobre el modo de propagación de la shigelosis de una comunidad a otra se limitan a situaciones epidémicas, en las cuales comunidades enteras experimentan repentinamente un alto riesgo de contraer enfermedades diarreicas. Se han registrado elevadas tasas de ataque y de muerte (94, 120), pero no es notable la acumulación de casos en hogares o vecindarios (47, 144).

**Conclusiones sobre la hipótesis 1.** Se han descrito varias situaciones que ex-

ponen a los niños menores de cinco años a un aumento del riesgo de diarrea. La situación mejor comprobada en los países en desarrollo es el contacto con un caso conocido en una familia u hogar. La aplicación más común de la quimioprofilaxis en los países en desarrollo es la prevención de cólera o shigelosis entre los contactos en el hogar de casos conocidos. En el presente trabajo se calcula teóricamente la proporción de casos de cólera y shigelosis que aparecen entre los contactos en el hogar de los casos conocidos, que en potencia pueden evitarse mediante la quimioprofilaxis.

Casi siempre los casos de cólera o shigelosis se identifican solo si el paciente es hospitalizado. Los cálculos correspondientes al cólera aparecen en el cuadro 3.<sup>3</sup> Datos procedentes de Bangladesh y Filipinas indican que las tasas de

hospitalización por cólera varían entre 23 y 74% (4, 6, 72, 74, 92, 105, 116, 160, 161). En el cuadro 3 se consignan tasas de hospitalización de 30 y 50% y hogares formados por 6 y por 10 personas. En muchos países en desarrollo el número promedio de integrantes de la familia es de seis, aproximadamente, en tanto que diez es el promedio de la familia ampliada más grande o de hogares que comprenden, como promedio, poco menos de dos familias. Se incluyen tres tasas de casos adicionales de cólera (5, 15 y 25%) en función de los datos que se resumen en el cuadro 1. La proporción de todos los casos de cólera que constituyen casos adicionales detectables es de 6 a 21% y de 10 a 35% para tasas de hospitalización de 30 y 50%, respectivamente.

En el cuadro 4 aparecen cálculos similares para la shigelosis.<sup>3</sup> En el sector rural de Bangladesh se informó una

<sup>1</sup> La fórmula empleada para efectuar estos cálculos puede obtenerse solicitándola a R. G. Feachem.

**CUADRO 3. Casos índice y adicionales de cólera detectables según los diferentes valores de la tasa de hospitalización, el número de personas en el hogar y la tasa de casos adicionales.**

Tasa de hospitalización (%)	Número de personas en el hogar	Tasa de casos adicionales <sup>a</sup> (%)	No. de casos índice detectables por 100 casos <sup>b</sup>	No. de casos adicionales detectables por 100 casos <sup>c</sup>	No. de casos índice más adicionales detectables por 100 casos
30	6	5	24	6	30
30	6	15	17	13	30
30	6	25	13	17	30
30	10	5	21	9	30
30	10	15	13	17	30
30	10	25	9	21	30
50	6	5	40	10	50
50	6	15	29	21	50
50	6	25	22	28	50
50	10	5	34	16	50
50	10	15	21	29	50
50	10	25	15	35	50

<sup>a</sup> Véase el cuadro 1.

<sup>b</sup> Un caso índice detectable es un enfermo hospitalizado

<sup>c</sup> Un caso adicional detectable es el que se presenta en la familia de un caso índice detectable en los 10 días siguientes a la notificación del caso índice

**CUADRO 4. Casos índice y adicionales de shigelosis detectables según los diferentes valores de la tasa de hospitalización, el número de personas en el hogar y la tasa de casos adicionales.**

Tasa de hospitalización (%)	Número de personas en el hogar	Tasa de casos adicionales <sup>a</sup> (%)	No. de casos índice detectables por 100 casos <sup>b</sup>	No. de casos adicionales detectables por 100 casos <sup>c</sup>	No. de casos índice más adicionales detectables por 100 casos
5	6	20	2,5	2,5	5,0
5	6	30	2,0	3,0	5,0
5	6	40	1,7	3,3	5,0
5	10	20	1,8	3,2	5,0
5	10	30	1,4	3,6	5,0
5	10	40	1,1	3,9	5,0
10	6	20	5,0	5,0	10,0
10	6	30	4,0	6,0	10,0
10	6	40	3,3	6,7	10,0
10	10	20	3,6	6,4	10,0
10	10	30	2,7	7,3	10,0
10	10	40	2,2	7,8	10,0

<sup>a</sup> Véase el cuadro 1.

<sup>b</sup> Un caso índice detectable es un enfermo hospitalizado

<sup>c</sup> Un caso adicional detectable es el que ocurre en el hogar de un caso índice detectable en los 10 días siguientes a la notificación del caso índice

tasa de hospitalización de 8% (13, 14) y en dicho cuadro se utilizan tasas de 5 y 10%. Se incluyen tres tasas de casos adicionales (20, 30 y 40%), sobre la base de los datos que se resumen en el cuadro 1. La proporción de todos los casos de shigelosis que son adicionales detectables es de 2,5 a 3,9% y de 5,0 a 7,8% para tasas de hospitalización de 5 y 10%, respectivamente.

La proporción del total de casos que son casos adicionales detectables, y por lo tanto potencialmente evitables mediante quimioprofilaxis, es de 6 a 35% para el cólera y de 2,5 a 7,8% para la shigelosis. Estas proporciones están correlacionadas con la tasa de casos adicionales y con la de hospitalización. Así, en cuanto a la shigelosis, si bien las tasas de casos adicionales son altas (20 a 40%), la proporción de casos adicionales detectables es baja porque también son bajas

las tasas de hospitalización (5 a 10%). Las tasas de hospitalización dependen de la gravedad de los síntomas y de los establecimientos hospitalarios que hay en la zona. Las utilizadas en los cuadros 3 y 4 se derivan principalmente de estudios en la zona de Matlab, Bangladesh. La existencia, desde mucho tiempo atrás, de un hospital especializado en enfermedades diarreicas agudas y el acceso al servicio de transporte por ambulancia en esa zona pueden ser la causa de que las tasas de hospitalización sean allí mucho más altas que en la mayor parte de las regiones rurales de los países en desarrollo.

**Hipótesis 2. Los individuos que reciben quimioprofilaxis presentan menor morbilidad o mortalidad, o bien la enfermedad diarreica es en ellos menos grave, comparados con individuos por lo demás semejantes.**

La quimioprofilaxis de la diarrea se ha recomendado en muchas situaciones: para limitar la propagación de epidemias de cólera (22, 46, 90, 98), para controlar la shigelosis en centros de reclusión, tales como asilos para retrasados mentales en los Estados Unidos (7, 49, 50, 84, 163) y para prevenir la diarrea del viajero (141). Pero no obstante lo generalizado de su empleo, se han hecho pocos estudios con sujetos testigo que evalúen su eficacia para limitar la transmisión y disminuir la morbilidad y la mortalidad por diarrea. Las pruebas al respecto provienen de tres fuentes principales:

- estudios de quimioprofilaxis en contactos en el hogar de casos de cólera;
- estudios de uso prolongado de antimicrobianos para prevenir las infecciones en niños menores de cinco años, y
- estudios de quimioprofilaxis de la diarrea del viajero.

A continuación se analizan sucesivamente esos tres tipos de estudios.

**Quimioprofilaxis en contactos en el hogar de casos de cólera.** En cuatro estudios, uno de Bangladesh y tres de la India, se ha evaluado el efecto de la quimioprofilaxis sobre la infección en contactos en el hogar de un caso índice de cólera (24, 62, 91, 134). Se usaron diferentes métodos para analizar los datos, pero el plan fue similar en todos los estudios. Las familias de los enfermos hospitalizados por cólera fueron asignadas a algunos de los diversos grupos tratados con medicamentos o al grupo testigo. Se vigiló por medios bacteriológicos a los contactos en el hogar por un período de 10 a 15 días. Solo un estudio aportó información clínica (62); en él se expresa que todos los excretadores de *Vibrio cholerae* eran sanos. Esos estudios, por consi-

guiente, permitieron evaluar el efecto de la quimioprofilaxis sobre la duración de la excreción de *V. cholerae* en contactos infectados y sobre la transmisión del agente infeccioso dentro del hogar. No se evaluó el efecto protector de la quimioprofilaxis contra la enfermedad diarreica. Los medicamentos ensayados lograron reducir la prevalencia de infección en los días sucesivos y la proporción de contactos en el hogar infectados (cuadro 5). Estos efectos, sin embargo, fueron de corta duración; al cabo de 5 a 6 días eran semejantes las tasas de infección del grupo tratado y del grupo testigo. En el informe del único estudio (24) en el que se analizaron los datos por grupos de edad se expresa que la máxima influencia de la quimioprofilaxis se observó en niños menores de cinco años de edad y en adultos.

Se encontró un solo estudio (72) que sometió a prueba la eficacia de la quimioprofilaxis para la prevención de la diarrea en contactos cercanos de casos de cólera. En esa prueba, realizada en Bangladesh, se administraron dos dosis de tetraciclina a contactos en el hogar de enfermos hospitalizados por cólera. Se visitó a un grupo testigo similar, pero no se le suministró ningún medicamento. Todas las familias volvieron a ser visitadas al cabo de 10 a 12 días a fin de comprobar si se habían producido nuevos casos de diarrea o de hospitalización. La tasa de ataque de la diarrea en los contactos en el hogar fue semejante en el grupo de tratamiento y en el testigo (13 y 14%, respectivamente). No obstante, la aparición de casos que requirieron hospitalización fue significativamente menor en el grupo tratado (4%) que en el testigo (8%). No se verificó la presencia de *V. cholerae* en las heces de los contactos.

Los resultados de estos estudios indican que la quimioprofilaxis es

CUADRO 5. Resumen de pruebas clínicas de quimioprofilaxis en contactos en el hogar de casos de cólera.

País (lugar)	Período de seguimiento	Medicamento	Dosificación	Resultados		Referencia bibliográfica
				Proporción de contactos en el hogar que excretaban <i>V. cholerae</i> (%)	Proporción de muestras fecales de contactos en el hogar positivas para <i>V. cholerae</i> (%)	
Bangladesh (Dhaka)	10 días	Tetraciclina	4 dosis diarias x 5 días	0	—	91
			Una dosis diaria x 5 días	1	—	
			Dosis única	8	—	
India <sup>a</sup> (Calcuta)	10 días	Placebo Tetraciclina	2 dosis diarias x 3 días	—	1,5	62
			Dosis única	19 <sup>b</sup>	3	
India (Calcuta)	15 días	Placebo Sulfadoxina Tetraciclina	2 dosis diarias x 3 días	21 <sup>b</sup>	3	24
			Dosis única	42 <sup>b</sup>	7	
India (Calcuta)	10 días	Placebo Doxiciclina Placebo	Dosis única	15 <sup>c</sup>	2	134
			Dosis única	23 <sup>c</sup>	4	

<sup>a</sup> Solo en 60% de los casos se usó *V. cholerae*.

<sup>b</sup> No se incluyen los contactos infectados solo el primer día, pero sí los infectados el primer día y los días siguientes.

<sup>c</sup> No se incluyen los contactos infectados el primer día.

eficaz para reducir la prevalencia de la infección entre los contactos en el hogar de los casos de cólera. Este efecto es máximo poco después de iniciada la infección y se disipa rápidamente: al cabo de 5 ó 6 días las tasas de infección son semejantes en el grupo tratado y en el testigo. Con todo, la máxima eficacia corresponde al período de máximo riesgo de infección. Presumiblemente, el efecto observado se debe al acortamiento del período de excreción en los contactos ya infectados y a la reducción de la transmisión a otros contactos. Khan (72), por el contrario, no observó ningún efecto de la quimioprofilaxis sobre las tasas de ataque de las enfermedades diarreicas en los contactos en el hogar de los casos de cólera. La reducción de las tasas de hospitalización por diarrea en el grupo tratado se atribuye a un posible efecto sobre la gravedad de la enfermedad. En el estudio de Khan no se administró placebo, y el aumento de la tendencia a acudir al hospital a causa de la diarrea puede haberse debido a la falta de medicación en el grupo testigo. Si la diferencia es real, cabría prever una disminución concomitante de las tasas de ataque de diarrea más leve. Este asunto solo puede aclararse mediante un estudio en el que se combinen la vigilancia bacteriológica y las evaluaciones clínicas regulares.

**Empleo prolongado de antimicrobianos en niños menores de cinco años.** La administración de dosis pequeñas de antibióticos junto con el alimento constituye una práctica corriente en la cría de ganado y en la avicultura. Se ha demostrado que la adición diaria de pequeñas dosis de antibióticos de amplio espectro al alimento para animales estimula el crecimiento y previene infecciones, especialmente en animales dé-

biles criados en condiciones insalubres o mal alimentados (88, 110). El empleo prolongado de antimicrobianos en niños se ha estudiado en diversas circunstancias, por ejemplo, durante la vigilancia de ataques recurrentes de fiebre reumática (93) o en el tratamiento de deficiencias alimentarias (65). De tales estudios surgen resultados contradictorios, pero todos ellos indican que el uso prolongado de antimicrobianos a veces se acompaña de mejora del crecimiento y disminución de la morbilidad y la mortalidad, especialmente en niños desnutridos o que padecen una enfermedad crónica (122).

Se encontraron cuatro estudios con sujetos testigo que comprueban el efecto de la administración prolongada de antimicrobianos sobre la morbilidad por diarrea en niños menores de cinco años; aparecen resumidos en el cuadro 6. En los dos primeros, realizados en la India y Kenya, se da cuenta del efecto de la quimioprofilaxis sobre la recuperación de niños hospitalizados por desnutrición (87, 89). Ambos comprueban recuperación más rápida y menor incidencia de diarrea en los niños que recibieron antibióticos. En el estudio de Kenya se señala también la disminución de la duración de la diarrea. En otros dos estudios, realizados en Honduras (155) y los Estados Unidos (60), se indagó el efecto protector de la administración prolongada de antimicrobianos sobre la morbilidad por diarrea en niños de la comunidad. De ellos se desprende que la administración prolongada de antimicrobianos a niños menores de cinco años en zonas endémicas puede influir sobre la incidencia de la diarrea o su duración en ciertos grupos de edad. No se llevaron a cabo investigaciones etiológicas pormenorizadas. Por otra parte, los niños de cada grupo de edad fueron incorporados al azar a las diversas modalidades de tratamiento, por lo cual no se puede evaluar el efecto

CUADRO 6. Efecto de la quimioprofilaxis prolongada sobre la morbilidad por diarrea en niños menores de cinco años.

Pais	Población de niños estudiada	Grupos de edad	No. de niños que recibieron el medicamento	Medicamento	Duración del estudio	Resultados	Referencia bibliográfica
India	Hospitalizados, desnutridos	6 meses a 7 años	10	Clortetraciclina u oxitetraciclina	2 meses	Recuperación más rápida; menor incidencia de diarrea; disminución de la mortalidad.	87
Kenya	Hospitalizados, desnutridos	2 años (promedio)	38	Clortetraciclina	2 a 7 semanas	Aumento de peso más rápido; menor incidencia de infección intercurrente; menor frecuencia de fluctuaciones de peso o de pérdida de peso durante la infección; menor duración de la diarrea.	89
Honduras	De la comunidad (aldea)	6 meses a 6 años	54	Yodoxicloroquinolina o metronidazol	Cuatro periodos de 16 semanas	Menor incidencia de diarrea en niños de 2 años de edad o mayores.	155
EUA	Comunidad apache	1 a 42 meses	81	Sulfato de colistina	13 semanas	Aumento de la prevalencia de diarrea en niños menores de 7 meses de edad; reducción de la prevalencia en los de 7 a 30 meses de edad; ningún efecto en los de 31 a 42 meses de edad.	60

de la quimioprofilaxis sobre la transmisión de la diarrea en los hogares.

**Quimioprofilaxis de la diarrea del viajero.** Esta diarrea puede afectar a una proporción comprendida entre 10 y 60% (30, 125) de las personas que viajan de zonas de riesgo bajo a zonas de riesgo alto en las primeras semanas después del viaje. El trastorno es principalmente infeccioso, y el agente patógeno más común es *Escherichia coli* enterotoxigénica, que se identifica en 30 a 70% de los casos (30, 51, 56, 97, 125, 128, 131, 135). En el cuadro 7 se resumen los resultados de 14 pruebas con sujetos testigo acerca de la eficacia de la quimioprofilaxis sobre la diarrea del viajero. Estudios anteriores con antimicrobianos que se absorben muy poco, como neomicina y ftalilsulfatiazol (67, 68, 152, 163), revelaron moderada eficacia. Una vez que se conoció mejor la etiología de la diarrea del viajero se hicieron varias pruebas con doxiciclina. Sack *et al.* (129, 130) probaron que una sola dosis diaria de este medicamento resultó muy eficaz para prevenir la diarrea en voluntarios del Cuerpo de Paz que viajaron a Kenya y Marruecos. Se observaron los efectos protectores con respecto a la diarrea causada por ECET y otros agentes durante el período de tratamiento y en la primera semana siguiente a la cesación de este. En cambio, en el estudio de Marruecos se siguió observando a los voluntarios durante un período más extenso y más tarde se comprobó una tasa de ataque significativamente más alta en el grupo tratado que en el testigo. En un estudio efectuado en Honduras (132), la profilaxis bisemanal con doxiciclina fue solo marginal, lo que puede deberse a lo bajo de las dosis o al aumento de la prevalencia de *E. coli* resistente hallada en ese país. En otro estudio posterior hecho también en Honduras (131) se probó la eficacia de una dosis diaria de doxiciclina

para reducir las tasas de ataque de la diarrea, si bien ello no bastó para prevenir la causada por ECET resistente a dicho antimicrobiano. Asimismo, este redujo significativamente la gravedad de la diarrea en quienes la padecían. Freeman *et al.* (45) demostraron la eficacia de la administración diaria de doxiciclina a personal de la marina de guerra estadounidense que hicieron un corto viaje a un puerto de México. No se observaron episodios de diarrea aguda de rebote en el grupo tratado, luego de la partida de la zona de alto riesgo. Otros antibióticos cuya eficacia se comprobó en pruebas con sujetos testigo son eritromicina (2), mecilinamo (15), trimetoprima-sulfametoxazol y trimetoprima sola (31, 32). En los últimos dos estudios, realizados en estudiantes estadounidenses que permanecieron en México después de terminada la prueba, se observaron episodios de diarrea de rebote en la primera semana posterior a la cesación del tratamiento. Por último, se comprobó que un fármaco inespecífico, el subsalicilato de bismuto, ejercía cierto efecto protector cuando se ingería en dosis demasiado elevadas para tomarse regularmente (30).

En todos los estudios el medicamento se administró nada más durante las primeras semanas de residencia en la zona de alto riesgo; no se evaluaron la eficacia ni el surgimiento de resistencia a lo largo de períodos de quimioprofilaxis más extensos. La mayor parte de los estudios se efectuaron con pequeños grupos de individuos semejantes, como los de estudiantes y voluntarios del Cuerpo de Paz estadounidenses que visitaban una zona de alto riesgo. Tales personas suelen mantener contacto estrecho unas con otras; a veces comen juntas o comparten el alojamiento, situaciones que pueden

CUADRO 7. Pruebas clínicas con sujetos testigo de la quimioprophilaxis en la diarrea del viajero.

País	Grupo estudiado	Duración de la prueba	Medicamentos	Tasas de ataque de diarrea (%)		Disminución (%)	Referencia bibliográfica
				de ataque	de diarrea		
Egipto y Extremo Oriente	Turistas daneses	25 días	Mecilinamo	13	75	15	
			Placebo	53	—		
Honduras	Voluntarios del Cuerpo de Paz	3 semanas	Doxiciclina	33	NS <sup>a</sup>	132	
			Placebo	45	—		
Honduras	Voluntarios del Cuerpo de Paz	3 semanas	Doxiciclina	32	68	131	
			Placebo	100	—		
Kenya	Voluntarios del Cuerpo de Paz	3 semanas	Doxiciclina	6	86	129	
			Placebo	43	—		
México	Estudiantes de EUA	2 semanas	Clioquinol	39	NS <sup>a</sup>	67	
			Neomicina (con caolin y pectina)	20	39		
México	Estudiantes de EUA	2 semanas	Placebo	34	—		
			Neomicina	16	NS <sup>a</sup>	68	
México	Estudiantes de EUA	3 semanas	Flatisulfatiazol	12	50		
			Placebo	24	—		
México	Viajeros de EUA	Por todo el viaje (4-13 días)	Subsalicilato de bismuto	23	62	30	
			Placebo	61	—		
México	Viajeros de EUA	Por todo el viaje (4-13 días)	Eritromicina	0	100	2	
			Placebo	29	—		

México	Estudiantes de EUA	3 semanas	Trimetoprima-sulfametoxazol	16	71	31
			Placebo	55	—	
México	Estudiantes de EUA	2 semanas	Trimetoprima-sulfametoxazol	2	94	32
			Trimetoprima	14	58	
			Placebo	33	—	
México	Personal de la marina de guerra de EUA	Por toda la exposición (0.5-2.5 días)	Doxiciclina	4	81	45
			Placebo	21	—	
Marruecos	Voluntarios del Cuerpo de Paz	3 semanas	Doxiciclina	8	83	130
			Placebo	46	—	
Sri Lanka <sup>b</sup> y Kenya	Turistas suizos	2 semanas (por todo el viaje: 2-4 semanas)	Combinación <sup>c</sup>	16	58	141
			Placebo	38	—	
Varios lugares <sup>b</sup>	Personal de aerolínea británica y sus familiares	3 semanas (por todo el viaje: 2 días a más de 6 semanas)	Combinación <sup>c</sup>	12	25	152, 153
			Neomicina + sulfamidas <sup>d</sup>	19	NS <sup>a</sup>	
			Placebo	16	—	

<sup>a</sup> Diferencia no significativa en las tasas de ataque de diarrea, en comparación con el grupo testigo.

<sup>b</sup> Prueba con deficiencias en cuanto a los testigos y la supervisión

<sup>c</sup> Estreptomicina + sulfadimidina + sulfadiazina + sulfatiazol.

<sup>d</sup> Neomicina + sulfadimidina + sulfadiazina + sulfatiazol

haber facilitado la transmisión de la diarrea en los grupos estudiados; hay ciertas pruebas de que esto sucedió en uno de los estudios (68). Por otra parte, es posible que las posibilidades de transmisión se redujeran en el grupo estudiado debido a la administración de medicamentos a algunos de los integrantes. Hasta ahora no se han realizado pruebas adecuadas con sujetos testigo de la quimioprofilaxis en grandes grupos de viajeros que se dirigen a distintos lugares.

**Conclusiones de la hipótesis 2.** Se han llevado a cabo muchos estudios, pero son pocas las pruebas de que, salvo quizá en el caso de los viajeros, la quimioprofilaxis pueda reducir la morbilidad por diarrea. No se localizaron estudios que analizaran el efecto sobre la mortalidad por diarrea. Se ha comprobado que la quimioprofilaxis administrada a contactos en el hogar de un caso de cólera reduce la prevalencia de la infección en el período de transmisión más activa, pero no que influya en las tasas de ataque de diarrea. Hay ciertos indicios, empero, de que se puede reducir la gravedad de la diarrea en los contactos en el hogar tratados. Se comprobó que la administración de antibióticos de amplio espectro a niños desnutridos previene la diarrea hospitalaria, pero no ha quedado en claro la influencia de la quimioprofilaxis prolongada en los niños menores de cinco años que viven en la comunidad.

Estudios relativos a la diarrea del viajero indican que la quimioprofilaxis puede ser sumamente eficaz para reducir la incidencia de la enfermedad en viajeros adultos que efectúan breves visitas a zonas de alto riesgo, siempre y cuando se empleen los medicamentos adecuados en dosis suficientes y que el agente patógeno entérico causal (en es-

pecial ECET) sea susceptible. También puede reducirse la gravedad de la enfermedad. Con todo, es motivo de preocupación el aumento de rebote de la incidencia de la diarrea que se ha comprobado cuando los viajeros permanecen en la zona después de suspenderse la medicación.

**Hipótesis 3.** *La quimioprofilaxis en niños menores de cinco años expuestos a un riesgo reconocido, como el contacto con un caso conocido, puede reducir las tasas globales de morbilidad o mortalidad por diarrea o aminorar la gravedad de la afección.*

Para comprobar esta hipótesis sería menester realizar un estudio en virtud del cual se sometiera a quimioprofilaxis a niños menores de cinco años expuestos a alguna de las situaciones de alto riesgo mencionadas en la hipótesis 1, y en el que se vigilara el efecto de dicha medida preventiva sobre las tasas globales de diarrea. No se ha localizado ningún estudio de este género. Para comprobar la hipótesis 3 no se puede recurrir a los dos estudios mencionados en la hipótesis 2 —que revisaron el efecto sobre la morbilidad por diarrea de la administración prolongada de medicamentos a niños menores de cinco años de la comunidad— porque los integrantes de los grupos de tratamiento no se seleccionaron sobre la base de su exposición a situaciones de alto riesgo.

Para examinar la hipótesis 3, por lo tanto, hay que recurrir a cálculos teóricos sobre la reducción de las tasas de diarrea que puede deberse a la quimioprofilaxis en niños menores de cinco años expuestos a un riesgo reconocido. Tómese como ejemplo la más corriente de las situaciones de alto riesgo identificadas: el contacto en el hogar con un caso conocido de cólera o shigelosis, y calcú-

lese el efecto potencial de la quimioprofilaxis sobre la incidencia de diarreas específicas.<sup>4</sup>

Los cálculos referentes al cólera figuran en el cuadro 8. Se emplean, como anteriormente, hogares de dos tamaños (6 y 10 miembros) y tres tasas de casos adicionales (5, 15 y 25%). Para los fines de este análisis se hacen suposiciones optimistas sobre la reducción de las tasas de casos adicionales que se debe a la quimioprofilaxis, y se adoptan tres valores (20, 40 y 60%) en función de los datos resumidos en el cuadro 5. La reducción prevista de las tasas de casos adicionales debida a la quimioprofilaxis, calculada con base en tales suposiciones, oscila entre 1,2 y 16,7% para hogares de seis miembros y entre 1,9 y 20,8% para los de 10 integrantes.

En el cuadro 9 se presentan cálculos similares para la shigelosis. La reducción prevista de las tasas de incidencia debida a la quimioprofilaxis varía entre 0,5 y 4,0% y entre 0,6 y 4,7% para hogares de 6 y 10 miembros, respectivamente.

El efecto de la quimioprofilaxis sobre las tasas globales de incidencia de diarrea depende de la importancia del cólera y la shigelosis como causa de diarrea, lo cual varía mucho de un país a otro. Para el cólera podemos tomar el ejemplo extremo de Bangladesh, donde la enfermedad es endémica y le corresponde aproximadamente 0,4% del total de casos de diarrea en niños menores de cinco años (12, 14, 92, 102, 106). Si se parte de los valores entre 5 y 15%, mostrados en el cuadro 8, como cálculos de la reducción prevista de las tasas de incidencia del cólera debida a la quimioprofilaxis en contactos en el hogar de casos conocidos, la intervención reduciría en

0,02 a 0,06% las tasas globales de incidencia de diarrea en dichos grupos de edad. En los países en desarrollo corresponde a la shigelosis aproximadamente 10% del total de casos de diarrea en niños menores de cinco años (12, 14, 57, 64, 102). Se calcula que la quimioprofilaxis de contactos en el hogar de casos conocidos podría reducir en 1,5 a 3,5% las tasas globales de incidencia de diarrea en este grupo de edad.

A falta de otros datos, cabe suponer que la disminución de las tasas de mortalidad por cólera y shigelosis a causa de la quimioprofilaxis en contactos en el hogar de casos conocidos equivale a la reducción de las tasas de incidencia que aparece en los cuadros 8 y 9. En otro trabajo (27) hemos calculado que, en Bangladesh, puede corresponder al cólera 8% del total de muertes por diarrea en niños menores de cinco años. Si la quimioprofilaxis de contactos en el hogar de casos de cólera conocidos reduce en 5 a 15% las tasas de mortalidad por cólera, dicha medida permitiría, en Bangladesh, disminuir entre 0,4 y 1,2% la tasa global de mortalidad por diarrea en ese grupo de edad. En lugares donde corresponde a la shigelosis 20% de las muertes por diarrea en niños menores de cinco años (suposición especulativa pero razonable), si la quimioprofilaxis de contactos en el hogar de casos conocidos reduce en 1,5 a 3,5% la tasa de mortalidad por shigelosis, dicha medida permitiría reducir en 0,3 a 0,7% la tasa global de mortalidad por diarrea en dicho grupo de edad.

## F ACTIBILIDAD

La probable eficacia de la quimioprofilaxis en el control de las enfermedades diarreicas no debe consi-

<sup>4</sup> La fórmula empleada para efectuar estos cálculos puede obtenerse solicitándola a R. G. Feachem.

**CUADRO 8. Disminución de la incidencia de cólera después de aplicar quimioprofilaxis en los contactos en el hogar de los casos conocidos.**

No. de personas por hogar	Tasa de casos adicionales <sup>a</sup> (%)	Proporción del total de casos que se presentan como casos índice y adicionales detectables <sup>b</sup> (%)	Reducción de la tasa de casos adicionales causada por la quimioprofilaxis (%)	Reducción de la incidencia del cólera causada por la quimioprofilaxis (%)
6	5	30	20	1,2
6	5	30	40	2,4
6	5	30	60	3,6
6	5	50	20	2,0
6	5	50	40	4,0
6	5	50	60	6,0
6	15	30	20	2,6
6	15	30	40	5,1
6	15	30	60	7,7
6	15	50	20	4,3
6	15	50	40	8,6
6	15	50	60	12,8
6	25	30	20	3,3
6	25	30	40	6,7
6	25	30	60	10,0
6	25	50	20	5,6
6	25	50	40	11,1
6	25	50	60	16,7
10	5	30	20	1,9
10	5	30	40	3,7
10	5	30	60	5,6
10	5	50	20	3,1
10	5	50	40	6,2
10	5	50	60	9,3
10	15	30	20	3,4
10	15	30	40	6,9
10	15	30	60	10,3
10	15	50	20	5,7
10	15	50	40	11,4
10	15	50	60	17,2
10	25	30	20	4,2
10	25	30	40	8,3
10	25	30	60	12,5
10	25	50	20	6,9
10	25	50	40	13,8
10	25	50	60	20,8

<sup>a</sup> Véase el cuadro 1

<sup>b</sup> Véase el cuadro 3.

**CUADRO 9. Disminución de la incidencia de shigelosis después de aplicar quimioprofilaxis en los contactos en el hogar de los casos conocidos.**

No. de personas por hogar	Tasa de casos adicionales <sup>a</sup> (%)	Proporción de todos los casos que se presentan como casos índice y adicionales detectables <sup>b</sup> (%)	Reducción de la tasa de casos adicionales causada por la quimioprofilaxis (%)	Reducción de la incidencia de shigelosis causada por la quimioprofilaxis (%)
6	20	5	20	0,5
6	20	5	40	1,0
6	20	5	60	1,5
6	20	10	20	1,0
6	20	10	40	2,0
6	20	10	60	3,0
6	30	5	20	0,6
6	30	5	40	1,2
6	30	5	60	1,8
6	30	10	20	1,2
6	30	10	40	2,4
6	30	10	60	3,6
6	40	5	20	0,7
6	40	5	40	1,3
6	40	5	60	2,0
6	40	10	20	1,3
6	40	10	40	2,7
6	40	10	60	4,0
10	20	5	20	0,6
10	20	5	40	1,3
10	20	5	60	1,9
10	20	10	20	1,3
10	20	10	40	2,6
10	20	10	60	3,9
10	30	5	20	0,7
10	30	5	40	1,5
10	30	5	60	2,2
10	30	10	20	1,5
10	30	10	40	2,9
10	30	10	60	4,4
10	40	5	20	0,8
10	40	5	40	1,6
10	40	5	60	2,3
10	40	10	20	1,6
10	40	10	40	3,1
10	40	10	60	4,7

<sup>a</sup> Véase el cuadro 1

<sup>b</sup> Véase el cuadro 4.

derarse por separado de los efectos colaterales de los medicamentos empleados ni de los obstáculos para la aplicación generalizada de esta medida.

## El empleo de medicamentos profilácticos

No se conoce todavía ningún fármaco profiláctico universalmente inocuo y eficaz. Algunos que se empleaban mucho, como la neomicina (63, 69) y las hidroxiquinolinas halogenadas (109, 114, 133), gozan ahora de escaso favor debido a las reacciones adversas que pueden provocar. Los antimicrobianos son populares, pero ejercen acción selectiva solo contra ciertas bacterias y protozoarios. En la quimioprofilaxis de la diarrea se han empleado otros agentes, como los preparados a base de fagos (82, 107, 112) y de lactobacilos (21, 26) y el subsalicilato de bismuto (30, 53), pero su valor es probablemente escaso.

Todos los antimicrobianos provocan efectos colaterales, algunos graves, y su empleo puede estar contraindicado en ciertas personas; por ejemplo, no se recomienda la administración de tetraciclinas a niños ni a embarazadas o mujeres que están dando el pecho, pues producen manchas dentales (156). Los antimicrobianos también pueden acrecentar la susceptibilidad del huésped a ciertos agentes patógenos entéricos (16, 96) y alterar la actividad de las enzimas pancreáticas (17) y el metabolismo de los ácidos biliares (58). Lo que mayor preocupación causa, sin embargo, es que el uso de antimicrobianos crea una situación ventajosa para el desarrollo de cepas microbianas resistentes y favorece su propagación (36, 85, 101, 108, 142, 162). Existe también la posibilidad de que el surgimiento de la resistencia se vincule con aumento de la virulencia o de la con-

tagiosidad de ciertas cepas (33, 117, 137, 143, 165). Por último, los antimicrobianos pueden encubrir otras infecciones bacterianas y complicar el tratamiento. No puede recomendarse su empleo generalizado si no se vigilan sus efectos colaterales.

## Puesta en práctica

La aplicación de la quimioprofilaxis en contactos familiares de casos conocidos de cólera y shigelosis requiere la correcta identificación de los casos índice y luego la administración de medicamentos a los contactos familiares. En circunstancias normales lo más probable es que solo los casos de diarrea hospitalizados sean investigados y correctamente diagnosticados. Como se expuso antes, las tasas de hospitalización varían mucho de una zona a otra y suelen ser más bajas que las empleadas en nuestros cálculos. Es preciso identificar cuanto antes los brotes de enfermedades diarreicas que requieran el aumento de las medidas de control, pero los sistemas de notificación basados en los datos ordinarios recopilados en establecimientos de salud no son muy precisos (54) y no siempre se cuenta con los servicios de laboratorio que hacen falta para diagnosticar con precisión la causa y para hacer pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos (47, 94). Una vez reconocido el caso índice de cólera o shigelosis hay que localizar a los miembros de la familia bajo riesgo, a fin de suministrarles medicamentos. El tiempo es un factor decisivo, ya que la tasa de casos adicionales entre los contactos en el hogar alcanza su valor máximo el primer día de observación y de ahí en adelante disminuye con rapidez, según los estudios registrados en el cuadro 1. La distribución de los medicamentos puede ser una tarea complicada, sobre todo en las zonas rurales y cuando se utiliza un esquema de dosis múltiples.

En suma, la detección de los casos, la rápida ubicación de los contactos y la distribución de los medicamentos requieren destrezas y recursos que son escasos en los países en desarrollo. La empresa puede ser especialmente ardua en situaciones epidémicas, en las cuales es muy elevado el número de contactos que deben ser tratados. En tales casos, aplicar la quimioprofilaxis llevaría a desatender otras medidas más eficaces.

## COSTOS

No se han comprobado los costos de la quimioprofilaxis, los cuales abarcan estos cuatro grandes rubros:

□ Costo de los medicamentos. La compra de fármacos impone una carga considerable al presupuesto de salud de la mayor parte de los gobiernos. Los costos difieren ampliamente de un medicamento a otro, e incluso tratándose del mismo producto, de acuerdo con el precio unitario, la cantidad requerida, el preparado elegido y los sistemas de adquisición y distribución empleados.

□ Costo de la vigilancia (incluida la de laboratorio). Es difícil determinarlo porque pocos sistemas de registro de gastos de salud consignan tales rubros por separado. Este costo debe combinarse con los de otras medidas.

□ Costos de distribución de los medicamentos, incluidas mano de obra y organización.

□ Costo de los efectos colaterales. Incluye los gastos de tratamiento de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos empleados en la quimioprofilaxis y el aumento de costos causado por el remplazo de los fármacos que dejan de ser útiles por la aparición de resistencia microbiana.

## CONCLUSIONES

Hay pocas pruebas de que la quimioprofilaxis sea eficaz para reducir la morbilidad y la mortalidad por diarrea. La aplicación más común de esta medida en los países en desarrollo consiste en prevenir el cólera o la shigelosis en ciertos grupos expuestos a alto riesgo, como los contactos en el hogar de casos conocidos. Con base en suposiciones optimistas se ha calculado que, en teoría, la quimioprofilaxis de contactos en el hogar de casos conocidos de diarrea en Bangladesh podría reducir en 0,02 a 0,06% las tasas globales de incidencia de diarrea, y en 0,4 a 1,2% las tasas de mortalidad por diarrea en el grupo de menores de cinco años. La quimioprofilaxis de contactos en el hogar de casos conocidos de shigelosis permitiría reducir en 0,15 a 0,35% las tasas de incidencia de diarrea, y en 0,3 a 0,7% las tasas de mortalidad por diarrea en el mismo grupo de edad.

La correcta identificación de los casos índice de cólera y shigelosis, seguida de la rápida distribución de medicamentos a los contactos en el hogar, requiere destrezas y recursos que son escasos en los países en desarrollo. Todos los fármacos que actualmente se emplean producen efectos colaterales que deben vigilarse con todo cuidado. La quimioprofilaxis puede contribuir a la aparición generalizada y a la propagación de resistencia antimicrobiana. No se han comprobado los costos de la quimioprofilaxis, pero probablemente son elevados, y quizá no produzcan beneficios a largo plazo. Los elementos de juicio con que se cuenta indican, por consiguiente, que la quimioprofilaxis no es factible en muchas circunstancias y que, aun en el caso de que sea aplicada con resultados satisfactorios, no es una medida costea-ble para los programas nacionales de control de enfermedades diarreicas.

## RESUMEN

El riesgo de contraer diarrea se acrecienta en los niños menores de cinco años en diversas situaciones. La situación mejor conocida en los países en desarrollo es el contacto con casos de diarrea en la familia o en el hogar. En esos países la aplicación más común de la quimioprofilaxis es la prevención del cólera o la shigelosis en los contactos en el hogar de casos conocidos. Salvo quizá en los viajeros, hay escasas pruebas de que la quimioprofilaxis reduzca la morbilidad y la mortalidad por diarrea. Cálculos teóricos que aparecen en este trabajo (basados en suposiciones optimistas) indican que en Bangladesh la quimioprofilaxis de los contactos en el hogar de casos de cólera conocidos permitiría reducir en 0,02 a 0,06% las tasas de incidencia global de la diarrea, y en 0,4 a 1,2% las tasas de mortalidad por diarrea en los niños menores de cinco años. En el mismo grupo de edad la quimioprofilaxis administrada a los contactos en el hogar de casos de shigelosis conocidos permitiría reducir las tasas globales de incidencia de diarrea en 0,15 a 0,35%, y las de mortalidad por diarrea en 0,3 a 0,7%. La identificación correcta de casos índice de cólera y shigelosis y la rápida distribución de medicamentos a los contactos en el hogar exigen destrezas y recursos que escasean en los países en desarrollo. La quimioprofilaxis puede contribuir al surgimiento y a la difusión generalizada de resistencia antimicrobiana. De los elementos de juicio con que se cuenta se deduce que la quimioprofilaxis no es factible en muchas circunstancias y que, aun en el caso de que se logre aplicarla bien, no constituye una medida costeable para los programas nacionales de control de las enfermedades diarreicas. □

## AGRADECIMIENTO

Agradecemos a D. Barua, P. F. Beales, D. Blum, B. Cvjetanovic, H. G. Dam, R. C. Hogan, M. H. Merson, H. Mosley, S. C. Pal y Y. Watanabe las críticas constructivas a los primeros borradores del presente informe. Gracias también a J. Seaman, del *Save the Children Fund*, del Reino Unido, por su apoyo y aliento. Reconocemos la eficiente ayuda secretarial, bibliográfica y editorial prestada por Alison Hinchley y Susanne O'Driscoll.

## REFERENCIAS

- 1 Adler, J. L. y Zickl, R. Winter vomiting disease. *J Infect Dis* 119:668-673, 1969.
- 2 Andremont, A. y Tancrede, C. Reduction of the aerobic Gram-negative bacterial flora of the gastrointestinal tract and prevention of traveller's diarrhea using oral erythromycin. *Ann Microbiol* 132B:419-427, 1981.
- 3 Ashworth, A. y Feachem, R. G. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: prevention of low birthweight. *Bull WHO* 63(1):165-186, 1985.
- 4 Azurin, J. C. *et al.* A controlled field trial of the effectiveness of cholera and cholera El Tor vaccines in the Philippines. *Bull WHO* 37:793-727, 1967.
- 5 Baron, R. C. *et al.* Norwalk gastrointestinal illness. An outbreak associated with swimming in a recreational lake and secondary person-to-person transmission. *Am J Epidemiol* 115:163-172, 1982.
- 6 Bart, K. J. *et al.* Seroepidemiologic studies during a simultaneous epidemic of infection with El Tor Ogawa and classical Inaba *Vibrio cholerae*. *J Infect Dis* 121:S17-S24, 1970.
- 7 Belinson, L. y Bellack, S. Use of combined furazolidone and tetracycline in controlling institutional shigellosis. *Illinois Med J* 135:701-704, 1969.

- 8 Bencenson, A. S. *et al.* Person-to-person transmission of cholera. In: *Proceedings of the Cholera Research Symposium*. Honolulu, US Department of Health, Education and Welfare, 1965, pp. 332-336.
- 9 Black, R. E. *et al.* Giardiasis in day-care centers: evidence of person-to-person transmission. *Pediatrics* 60:486-491, 1977.
- 10 Black, R. E. *et al.* Enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: acquired immunity and transmission in an endemic area. *Bull WHO* 59:263-268, 1981.
- 11 Black, R. E. *et al.* Handwashing to prevent diarrhea in day-care centers. *Am J Epidemiol* 113:445-451, 1981.
- 12 Black, R. E. *et al.* Incidence and severity of rotaviruses and *Escherichia coli* diarrhoea in rural Bangladesh: implications for vaccine development. *Lancet* 1:141-143, 1981.
- 13 Black, R. E. *et al.* Longitudinal studies of infectious diseases and physical growth of children in rural Bangladesh. 1. Patterns of morbidity. *Am J Epidemiol* 115:305-314, 1982.
- 14 Black, R. E. *et al.* Longitudinal studies of infectious diseases and physical growth of children in rural Bangladesh. 2. Incidence of diarrhea and association with known pathogens. *Am J Epidemiol* 115:315-324, 1982.
- 15 Black, F. T. *et al.* Mecillinam, a new prophylactic for travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 15:189-193, 1983.
- 16 Bohnhoff, M. y Miller, C. P. Enhanced susceptibility to *Salmonella* infection in streptomycin-treated mice. *J Infect Dis* 111:117-127, 1962.
- 17 Borgström, A. *et al.* Elevated fecal levels of endogenous pancreatic endopeptidases after antibiotic treatment. *Scand J Gastroenterol* 12:525-529, 1977.
- 18 Boyce, J. M. *et al.* Patterns of *Shigella* infection in families in rural Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* 31:1015-1020, 1982.
- 19 Brown, E. H. *Giardia lamblia*: the incidence and results of infestation of children in residential nurseries. *Arch Dis Child* 23:119-128, 1948.
- 20 Centros para el Control de Enfermedades. *Shigella* surveillance. Report no. 39:4, 1977.
- 21 Clements, M. L. *et al.* *Lactobacillus* prophylaxis for diarrhea due to enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 20:104-108, 1981.
- 22 Cohen, J. *et al.* Epidemiological aspects of cholera El Tor outbreak in a non-endemic area. *Lancet* 2:86-89, 1971.
- 23 Davies, J. B. M. Symptomless carriers in home contacts in Sonne dysentery. *Br Med J* 2:191-192, 1952.
- 24 Deb, B. C. *et al.* Effect of sulfadoxine on transmission of *Vibrio cholerae* infection among family contacts of cholera patients in Calcutta. *Bull WHO* 54:171-175, 1976.
- 25 Dingle, J. H. *et al.* *Illness in the home. A study of 25,000 illnesses in a group of Cleveland families*. Cleveland, Press of Western Reserve University, 1964, pp. 1-32, 188-218.
- 26 De Dios Pozo-Olano, J. *et al.* Effect of lactobacilli preparation on traveler's diarrhea. A randomized, double blind clinical trial. *Gastroenterology* 74:829-830, 1978.
- 27 De Zoysa, I. y Feachem, R. G. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: rotavirus and cholera immunization. *Bull WHO* 63(3):569-583, 1985.
- 28 Doyle, A. Incidence of illness in early group and family day-care. *Pediatrics* 58:607-613, 1976.
- 29 DuPont, H. L. *et al.* Shigellosis in custodial institutions. *Am J Epidemiol* 92:172-179, 1970.
- 30 DuPont, H. L. *et al.* Prevention of travelers' diarrhea (emporiatic enteritis). Prophylactic administration of subsalicylate bismuth. *JAMA* 243:237-241, 1980.
- 31 DuPont, H. L. *et al.* Prevention of travelers' diarrhea with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Rev Infect Dis* 4:533-539, 1982.
- 32 DuPont, H. L. *et al.* Prevention of travelers' diarrhea with trimethoprim-sulfamethoxazole and trimethoprim alone. *Gastroenterology* 84:75-80, 1983.
- 33 Echeverria, P. *et al.* Antimicrobial resistance and enterotoxin production among isolates of *Escherichia coli* in the Far East. *Lancet* 2:589-592, 1978.
- 34 Echeverria, P. *et al.* Identification by DNA hybridisation of enterotoxigenic *Escherichia*

*coli* in homes of children with diarrhoea. *Lancet* 1:63-65, 1984.

- 35 Ekanem, E. E. *et al.* Transmission dynamics of enteric bacteria in day-care centers. *Am J Epidemiol* 118:562-572, 1983.
- 36 Farrar, W. E., Jr. Antibiotic resistance in intestinal bacteria. *Clin Gastroenterol* 8:803-826, 1979.
- 37 Feachem, R. G. Environmental aspects of cholera epidemiology. III. Transmission and control. *Trop Dis Bull* 79:1-47, 1982.
- 38 Feachem, R. G. Medidas para el control de las enfermedades diarreicas en niños menores de cinco años. 3. Programas de alimentación complementaria. *Bol Of Sanit Panam* 99(4):363-380, 1985.
- 39 Feachem, R. G. Medidas para el control de las enfermedades diarreicas en niños menores de cinco años. 5. Fomento de la higiene personal y doméstica. *Bol Of Sanit Panam* 99(6):571-585, 1985.
- 40 Feachem, R. G. y Koblinsky, M. A. Medidas para el control de las enfermedades diarreicas en niños menores de cinco años. 2. Inmunización antisarampionosa. *Bol Of Sanit Panam* 99(3):217-234, 1985.
- 41 Feachem, R. G. y Koblinsky, M. A. Medidas para el control de las enfermedades diarreicas en niños menores de cinco años. 4. Fomento de la lactancia materna. *Bol Of Sanit Panam* 99(5):464-497, 1985.
- 42 Feachem, R. G., Hogan, R. C. y Merson, M. H. Control de las enfermedades diarreicas. 1. Análisis de posibles intervenciones para reducir su alta incidencia. *Bol Of Sanit Panam* 99(2):173-178, 1985.
- 43 Fonteyne, J. *et al.* Recurrent rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1:983, 1978.
- 44 Forbes, G. I. *et al.* Cholera case investigation and the detection and treatment of cholera carriers in Hong Kong. *Bull WHO* 39:381-388, 1968.
- 45 Freeman, L. D. *et al.* Brief prophylaxis with doxycycline for the prevention of travelers' diarrhea. *Gastroenterology* 84:276-280, 1983.
- 46 Gangarosa, E. J. *et al.* Search for a mass chemotherapeutic drug for cholera control. A study of vibrio excretion following single and multiple dose treatment. *Bull WHO* 35:669-674, 1966.
- 47 Gangarosa, E. J. *et al.* Epidemic Shiga bacillus dysentery in Central America. II. Epidemiologic studies in 1969. *J Infect Dis* 122:181-190, 1970.
- 48 Gehlbach, S. H. *et al.* Spread of disease by fecal-oral route in day nurseries. *Health Serv Rep* 88:320-322, 1973.
- 49 Gerstmann, P. E. y LaVeck, G. D. Shigellosis: mass drug therapy in an institutional setting. *Am J Public Health* 53:266-273, 1963.
- 50 Gholz, L. M. y Arons, W. L. Prophylaxis and therapy of amebiasis and shigellosis with iodochlorhydroxyquin. *Am J Trop Med Hyg* 13:396-401, 1964.
- 51 Gorbach, S. L. *et al.* Travelers' diarrhea and toxigenic *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 292:933-936, 1975.
- 52 Gordon, J. E. *et al.* Acute diarrhoeal disease in less developed countries. 2. Patterns of epidemiological behaviour in rural Guatemalan villages. *Bull WHO* 31:9-20, 1964.
- 53 Graham, D. Y. *et al.* Double-blind comparison of bismuth subsalicylate and placebo in the prevention and treatment of enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced diarrhea in volunteers. *Gastroenterology* 85:1017-1022, 1983.
- 54 Grainger, C. R. Some aspects of an epidemic of gastroenteritis in the Seychelles. *J Trop Med Hyg* 84:219-225, 1981.
- 55 Grimwood, K. *et al.* Spread of rotavirus within families: a community based study. *Br Med J* 287:575-577, 1983.
- 56 Guerrant, R. L. *et al.* Turista among members of the Yale Glee Club in Latin America. *Am J Trop Med Hyg* 29:895-900, 1980.
- 57 Guerrant, R. L. *et al.* Prospective study of diarrheal illnesses in northeastern Brazil: patterns of disease, nutritional impact, etiologies, and risk factors. *J Infect Dis* 148:986-997, 1983.
- 58 Gustafsson, B. E. *et al.* Prolonged induction of germfree bile acid pattern in conventional rats by antibiotics. *Acta Med Scand* 201:155-160, 1977.
- 59 Haug, K. W. *et al.* Rotavirus infections in families. A clinical and virological study. *Scand J Infect Dis* 10:265-269, 1978.

- 60 Hirschhorn, N. *et al.* Attempted prevention of diarrheal disease in Apache children with a nonabsorbable broad-spectrum antimicrobial. *Am J Trop Med Hyg* 24:320-325, 1975.
- 61 Hughes, J. M. *et al.* Epidemiology of El Tor cholera in rural Bangladesh: importance of surface water in transmission. *Bull WHO* 60:395-404, 1982.
- 62 Joint ICMR-GWB-WHO Cholera Study Group. Effect of tetracycline on cholera carriers in households of cholera patients. *Bull WHO* 45:451-455, 1971.
- 63 Jacobson, E. D. y Faloon, W. W. Malabsorptive effects of neomycin in commonly used doses. *JAMA* 175:187-190, 1961.
- 64 Joe, L. K. *et al.* Diarrhoea among infants in a crowded area of Djakarta, Indonesia. A longitudinal study from birth to two years. *Bull WHO* 34:197-210, 1966.
- 65 Jolliffe, N. *et al.* Effects of chlortetracycline on weight gain of Italian children aged 6 to 10 on diets relatively low in animal protein. In: *Antibiotics annual 1955-1956*. (Proceedings of the Third Annual Symposium on Antibiotics, Washington, D. C., 2 a 4 de noviembre de 1955, pp. 19-26.)
- 66 Kapikian, A. Z. *et al.* Human reovirus-like agent as the major pathogen associated with "winter" gastroenteritis in hospitalized infants and young children. *N Engl J Med* 294:965-972, 1976.
- 67 Kean, B. H. y Waters, S. R. The diarrhea of travelers. III. Drug prophylaxis in Mexico. *N Engl J Med* 261:71-74, 1959.
- 68 Kean, B. H. *et al.* The diarrhea of travelers. V. Prophylaxis with phthalylsulfathiazole and neomycin sulphate. *JAMA* 180:367-371, 1962.
- 69 Keusch, G. T. *et al.* Neomycin-induced malabsorption in a tropical population. *Gastroenterology* 58:197-202, 1970.
- 70 Keystone, J. S. *et al.* Person-to-person transmission of *Giardia lamblia* in day-care nurseries. *Can Med Assoc J* 119:241-248, 1978.
- 71 Khan, M. U. Interruption of shigellosis by handwashing. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 76:164-168, 1982.
- 72 Khan, M. U. Efficacy of short course antibiotic prophylaxis in controlling cholera in contacts during epidemic. *J Trop Med Hyg* 85:27-29, 1982.
- 73 Khan, M. U. y Mosley, W. H. The significance of *Shigella* as a cause of diarrhea in a low economic urban community in Dacca. *East Pak Med J* 12:45-51, 1968.
- 74 Khan, M. y Shahidullah, M. Cholera due to the El Tor biotype equals the classical biotype in severity and attack rates. *J Trop Med Hyg* 83:35-39, 1980.
- 75 Khan, M. y Shahidullah, M. Contrasting epidemiology of *Shigella dysenteriae* and *Shigella flexneri*, Dacca. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84:528-533, 1980.
- 76 Khan, M. *et al.* Epidemiology of *Shigella dysenteriae*, type I infections, in Dacca urban area. *Trop Geogr Med* 31:213-223, 1979.
- 77 Khan, M. U. *et al.* Changes in the trend of shigellosis in Dhaka: family study on secondary infection, clinical manifestation and sensitivity pattern: 1980. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78:151-156, 1984.
- 78 Kim, H. W. *et al.* Human reovirus-like agent infection. Occurrence in adult contacts of pediatric patients with gastroenteritis. *JAMA* 238:404-407, 1977.
- 79 Kim, K. *et al.* Outbreaks of diarrhea associated with *Clostridium difficile* and its toxin in day-care centers: evidence of person-to-person spread. *J Pediatr* 102:376-382, 1983.
- 80 Konno, T. *et al.* Astrovirus-associated epidemic gastroenteritis in Japan. *J Med Virol* 9:11-17, 1982.
- 81 Kumarasinghe, G. *et al.* An outbreak of *Salmonella muenchen* infection in a specialist paediatric hospital. *J Hosp Infect* 3:341-344, 1982.
- 82 Editorial. Phage therapy. *Lancet* 2:1287-1288, 1983.
- 83 Lauwers, S. *et al.* Campylobacter enteritis in Brussels. *Lancet* 1:604-605, 1978.
- 84 LaVeck, G. D. *et al.* Sulfadimethoxine in the treatment and prevention of epidemic shigellosis. *Antibiot Med Clin Ther* 7:119-124, 1960.
- 85 Levy, S. B. Microbial resistance to antibiotics. An evolving and persistent problem *Lancet* 2:83-88, 1982.
- 86 Levy, S. B. *et al.* Epidemic shigellosis in Minnesota 1973. *Minn Med* 58:405-412, 1973.

- 87 Lewis, R. A. *et al.* Antibiotic dietary supplements in the therapy of childhood protein malnutrition. *Am J Trop Med Hyg* 5:483-496, 1956.
- 88 Luckey, T. D. Antibiotics in nutrition. In: Goldberg, H. S. (ed.) *Antibiotics: their chemistry and nonmedical uses*. Princeton, D. van Nostrand Company, 1959; capítulo 3, pp. 174-321.
- 89 MacDougall, L. G. The effect of aureomycin on undernourished African children. *J Trop Pediatr* 3:74-81, 1957.
- 90 MacKenzie, D. J. M. Cholera and its control. *Proceedings of the cholera research symposium*, Washington, D.C., 1965, pp. 341-346.
- 91 McCormack, W. M. *et al.* Tetracycline prophylaxis in families of cholera patients. *Bull WHO* 38:787-792, 1968.
- 92 McCormack, W. M. *et al.* Endemic cholera in rural East Pakistan. *Am J Epidemiol* 89:393-404, 1969.
- 93 McVay, L. V., Jr. y Sprunt, D. H. Aureomycin in the prophylaxis of rheumatic fever. *N Engl J Med* 249:387-393, 1953.
- 94 Malengreau, M. *et al.* Outbreak of *Shigella* dysentery in Eastern Zaire, 1980-1982. *Ann Soc Belg Med Trop* 63:59-67, 1983.
- 95 Martin, A. R. *et al.* Epidemiologic analysis of endemic cholera in urban East Pakistan, 1964-1966. *Am J Epidemiol* 89:572-582, 1969.
- 96 Mentzing, L. O. y Ringertz, O. *Salmonella* infection of tourists. 2. Prophylaxis against salmonellosis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 74:405-413, 1968.
- 97 Merson, M. H. *et al.* Travelers' diarrhea in Mexico. A prospective study of physicians and family members attending a congress. *N Engl J Med* 294:1299-1305, 1976.
- 98 Mhalu, F. S. The problem of resistance to antimicrobial agents in the treatment and prevention of cholera. In: T. Holme, *et al.* (eds.) *Acute enteric infections in children*. Amsterdam, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1981, pp. 123-126.
- 99 Mhalu, F. S. *et al.* Hospital outbreaks of cholera transmitted through close person-to-person contact. *Lancet* 2:82-84, 1984.
- 100 Middleton, P. J. *et al.* Viruses associated with acute gastroenteritis in young children. *Am J Dis Child* 131:733-737, 1977.
- 101 Moller, J. K. *et al.* Changing patterns of plasmid-mediated drug resistance during tetracycline therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 11:388-391, 1977.
- 102 Mosley, W. H. y Khan, M. Cholera epidemiology—some environmental aspects. *Prog Water Technol* 11:309-316, 1979.
- 103 Mosley, W. H. *et al.* Epidemiologic and sociologic features of a large urban outbreak of shigellosis. *JAMA* 182:1307-1311, 1962.
- 104 Mosley, W. H. *et al.* Studies of cholera El Tor in the Philippines. 4. Transmission of infection among neighbourhood and community contacts of cholera patients. *Bull WHO* 33:651-660, 1965.
- 105 Mosley, W. H. *et al.* The relationship of vibriocidal antibody titre to susceptibility to cholera in family contacts of cholera patients. *Bull WHO* 38:777-785, 1968.
- 106 Mosley, W. H. *et al.* An epidemiological assessment of cholera control programs in rural East Pakistan. *Int J Epidemiol* 1:5-11, 1972.
- 107 Mulczyk, M. y Slopek, S. Use of a new phage preparation in prophylaxis and treatment of shigellosis. *Acta Microbiol Acad Sci Hung* 21:115-119, 1974.
- 108 Murray, B. E. *et al.* Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim-sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 306:130-134, 1982.
- 109 Nakae, K. *et al.* Relation between subacute myelo optic neuropathy (S.M.O.N.) and clioquinol: nationwide survey. *Lancet* 1:171-173, 1973.
- 110 National Academy of Sciences. *The use of drugs in animal feeds. Proceedings of a symposium*. Washington, DC, 1969 (National Academy of Sciences Publ. No. 1679).
- 111 Nelson, J. D. *et al.* Endemic shigellosis: a study of fifty households. *Am J Epidemiol* 86:683-689, 1967.
- 112 Editorial. Viruses that can fight diarrhoea. *New Sci* 100:414-415, 1983.
- 113 Noone, C. y Banatvala, J. E. Hospital acquired rotaviral gastroenteritis in a general paediatric unit. *J Hosp Infect* 4:297-299, 1983.

- 114 Oakley, G. P., Jr. The neurotoxicity of the halogenated hydroxyquinolines: a commentary. *JAMA* 225:395-397, 1973.
- 115 Olarte, J. *et al.* Resistance of *Shigella dysenteriae* type I to ampicillin and other antimicrobial agents: strains isolated during a dysentery outbreak in a hospital in Mexico City. *J Infect Dis* 133:572-575, 1976.
- 116 Oseasohn, R. *et al.* Clinical and bacteriological findings among families of cholera patients. *Lancet* 1:340-342, 1966.
- 117 Panhorra, B. R. y Agarwal, K. C. Plasmids carrying genes for enterotoxin production and drug resistance in *Escherichia coli* of human origin. *Indian J Med Research* 74:652-655, 1981.
- 118 Philippines Cholera Committee. Study on the transmission of El Tor cholera during an outbreak in Can-Itom community in the Philippines. *Bull WHO* 43:413-419, 1970.
- 119 Pickering, L. K. *et al.* Diarrhea caused by *Shigella*, rotavirus, and *Giardia* in day-care centers: prospective study. *J Pediatr* 99:51-56, 1981.
- 120 Rahaman, M. M. *et al.* An outbreak of dysentery caused by *Shigella dysenteriae* type I on a coral island in the Bay of Bengal. *J Infect Dis* 132:15-19, 1975.
- 121 Rodriguez, W. J. *et al.* Common exposure outbreak of gastroenteritis due to type 2 rotavirus with high secondary attack rate within families. *J Infect Dis* 140:353-357, 1979.
- 122 Rosenberg, I. H. *et al.* Infant and child enteritis-malabsorption-malnutrition: the potential of limited studies with low-dose antibiotic feeding. *Am J Clin Nutr* 27:304-309, 1974.
- 123 Rosenberg, M. L. *et al.* Shigellosis in the United States: ten-year review of nationwide surveillance, 1964-1973. *Am J Epidemiol* 104:543-551, 1976.
- 124 Rosenstein, B. J. Salmonellosis in infants and children: epidemiologic and therapeutic considerations. *J Pediatr* 70:1-7, 1967.
- 125 Rowe, B. *et al.* An investigation of travellers' diarrhoea. *Lancet* 1:1-5, 1970.
- 126 Ruckarby, G. A. *et al.* An outbreak of bacillary dysentery. *Med J Aust* 47:81-85, 1960.
- 127 Ryder, R. W. *et al.* Reovirus-like agent as a cause of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 90:698-702, 1977.
- 128 Sack, D. A. *et al.* Enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhea of travelers: a prospective study of American Peace Corps volunteers. *Johns Hopkins Med J* 141:63-70, 1977.
- 129 Sack, D. A. *et al.* Prophylactic doxycycline for travelers' diarrhea. Results of a prospective double-blind study of Peace Corps volunteers in Kenya. *N Engl J Med* 298:758-763, 1978.
- 130 Sack, R. B. *et al.* Prophylactic doxycycline for travelers' diarrhea. Results of a prospective double-blind study of Peace Corps volunteers in Morocco. *Gastroenterology* 76:1368-1373, 1979.
- 131 Sack, R. B. *et al.* Doxycycline prophylaxis of travelers' diarrhea in Honduras, an area where resistance to doxycycline is common among enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Am J Trop Med Hyg* 33:460-466, 1984.
- 132 Santosham, M. *et al.* Biweekly prophylactic doxycycline for travelers' diarrhea. *J Infect Dis* 143:598-602, 1981.
- 133 Schultz, M. G. Entero-vioform for preventing travelers' diarrhea. *JAMA* 220:273-274, 1972.
- 134 Sen Gupta, P. G. *et al.* Effect of doxycycline on transmission of *Vibrio cholerae* infection among family contacts of cholera patients in Calcutta. *Bull WHO* 56:323-326, 1978.
- 135 Shore, E. G. *et al.* Enterotoxin-producing *Escherichia coli* and diarrheal disease in adult travelers: a prospective study. *J Infect Dis* 129:577-582, 1974.
- 136 Shu-Cheng, D. Shigellosis in children in China. In: *Shigellosis: a continuing global problem*. Dhaka, International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh, 1983. (Special publication No. 20, pp. 14-25.)
- 137 Silva, M. L. M. *et al.* Plasmid coding for drug resistance and production of heat-labile and heat-stable toxins harbored by an *Escherichia coli* strain of human origin. *Infect Immun* 39:970-973, 1983.
- 138 Sommer, A. y Mosley, W. H. Ineffectiveness of cholera vaccination as an epidemic control measure. *Lancet* 1:1232-1235, 1973.
- 139 Sommer, A. *et al.* Efficacy of vaccination of

- family contacts of cholera cases. *Lancet* 1:1230-1232, 1973.
- 140 Spratt, H. C. *et al.* Nosocomial infantile gastroenteritis associated with minirovirus and calicivirus. *J Pediatr* 93:922-926, 1978.
- 141 Steffen, R. y Gsell, O. Prophylaxis of traveller's diarrhoea. *J Trop Med Hyg* 84:239-242, 1981.
- 142 Stenderup, J. *et al.* Changes in serotype and resistance pattern of the intestinal *Escherichia coli* flora during travel. Results from a trial of mecillinam as a prophylactic against travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 15:367-373, 1983.
- 143 Stieglitz, H. *et al.* Linkage of heat-stable enterotoxin activity and ampicillin resistance in a plasmid isolated from an *Escherichia coli* strain of human origin. *Infect Immun* 30:617-620, 1980.
- 144 Storch, G. A. *et al.* Shigellosis in the Marshall Islands: epidemiologic aspects of an outbreak. *Am J Trop Med Hyg* 29:456-463, 1980.
- 145 Suttmoller, F. *et al.* An outbreak of gastroenteritis caused by both rotavirus and *Shigella sonnei* in a private school in Rio de Janeiro. *J Hyg* 88:285-293, 1982.
- 146 Tacket, C. O. y Cohen, M. L. Shigellosis in day care centers: use of plasmid analysis to assess control measures. *Pediatr Infect Dis* 2:127-130, 1983.
- 147 Tallet, S. *et al.* Clinical, laboratory, and epidemiologic features of a viral gastroenteritis in infants and children. *Pediatrics* 60:217-222, 1977.
- 148 Tamayo, J. F. *et al.* Studies of cholera El Tor in the Philippines. 3. Transmission of infection among household contacts of cholera patients. *Bull WHO* 33:645-649, 1965.
- 149 Thomas, M. E. M. y Mogford, H. E. Salmonellosis in general practice. Observations of cases and their households in Enfield. *J Hyg* 71:663-671, 1970.
- 150 Thomas, M. E. M. y Tillett, H. E. Sonne dysentery in day schools and nurseries: an eighteen-year study in Edmonton. *J Hyg* 71:593-602, 1973.
- 151 Tufvesson, B. *et al.* Family infections by reo-like virus. Comparison of antibody titres by complement fixation and immunoelectroosmophoresis. *Scand J Infect Dis* 9:257-261, 1977.
- 152 Turner, A. C. Traveller's diarrhoea: a survey of symptoms, occurrence, and possible prophylaxis. *Br Med J* 4:653-654, 1967.
- 153 Turner, A. C. Traveller's diarrhoea. *Br Med J* 5:118, 1968.
- 154 Van de Linde, P. A. M. y Forbes, G. I. Observations on the spread of cholera in Hong Kong, 1961-63. *Bull WHO* 32:515-530, 1965.
- 155 Villarejos, V. M. *et al.* Chemoprophylaxis of diarrhea. *Am J Trop Med Hyg* 20:602-607, 1971.
- 156 Wallman, I. S. y Hilton, H. B. Teeth pigmented by tetracycline. *Lancet* 1:827-829, 1962.
- 157 Weissman, J. B. *et al.* The role of preschool children and day-care centers in the spread of shigellosis in urban communities. *J Pediatr* 84:797-802, 1974.
- 158 Weissman, J. B. *et al.* Shigellosis in day-care centres. *Lancet* 1:88-90, 1975.
- 159 Western, K. A. *et al.* Hospital infection control—an international perspective. *Infect Control* 3:453-455, 1982.
- 160 Woodward, W. E. y Mosley, W. H. The spectrum of cholera in rural Bangladesh. II. Comparison of El Tor Ogawa and classical Inaba infection. *Am J Epidemiol* 96:342-351, 1972.
- 161 Woodward, W. E. *et al.* The spectrum of cholera in rural East Pakistan. I. Correlation of bacteriologic and serologic results. *J Infect Dis* 121:S10-S16, 1970.
- 162 OMS, Comité de expertos. Antimicrobial resistance. *Bull WHO* 61:383-394, 1983.
- 163 Yannet, H. *et al.* The use of sulfaguanidine for prophylaxis in Sonne bacillary dysentery, and in the control of the carrier state. *Yale J Biol Med* 16:443-450, 1944.
- 164 Yen, C. H. A recent study of cholera with reference to an outbreak in Taiwan in 1962. *Bull WHO* 30:811-825, 1964.
- 165 Yoh, M. *et al.* Effects of lincomycin and tetracycline on production and properties of enterotoxins of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 42:778-782, 1983.

# SUMMARY

## MEASURES FOR THE CONTROL OF DIARRHEAL DISEASE IN CHILDREN UNDER FIVE.

### 6. CHEMOPROPHYLAXIS

A number of situations place young children at increased risk of diarrhea. Among these, the best documented in developing countries is contact with a diarrhea case in a family or household. The most common application of chemoprophylaxis in developing countries is to prevent cholera or shigellosis among household contacts of known cases. There is little evidence that chemoprophylaxis is effective in reducing diarrhea morbidity and mortality, except perhaps in travellers. Theoretical calculations in this paper (based on optimistic assumptions) suggest that chemoprophylaxis of household contacts of known cholera cases in Bangladesh might reduce overall diarrhea incidence rates in children under 5 years of age by 0,02–0,06% and diarrhea mortality rates by 0,4–1,2%. Chemoprophylaxis of household contacts of known shigellosis cases might reduce overall diarrhea incidence by 0,15–0,35% and diarrhea mortality rates by 0,3–0,7% in the same age group. The correct identification of index cases of cholera and shigellosis, followed by the rapid distribution of drugs to their household contacts, requires skills and resources that are scarce in the developing countries. Chemoprophylaxis can contribute to the widespread emergence and dissemination of antimicrobial resistance. The available evidence suggests that chemoprophylaxis is not feasible in many settings and that, even if successfully implemented, it is not a cost-effective intervention for national diarrheal diseases control programs.

# RESUMO

## MEDIDAS PARA O CONTROLE DAS ENFERMIDADES DIARRÉICAS EM MENORES DE CINCO ANOS.

### 6. QUIMIOPROFILAXIA

Nos menores de cinco anos o risco de contrair diarreia aumenta em diversas situações. A situação mais conhecida nos países em desenvolvimento é o contato com casos de diarreia na família ou no domicílio. Nesses países a aplicação mais comum da quimioprofilaxia é a prevenção da cólera ou shigelose nos contatos domiciliares de casos conhecidos. Com a provável exceção dos viajantes, há escassas provas de que a quimioprofilaxia reduza a morbidade e mortalidade por diarreia.

Os cálculos teóricos que aparecem nesse trabalho (baseados em hipóteses otimistas) indicam que em Bangladesh a quimioprofilaxia dos contatos domiciliares de casos de cólera conhecidos permitiria reduzir em 0,02 a 0,06% as taxas de incidência global de diarreia em menores de cinco anos. No mesmo grupo etário, a quimioprofilaxia administrada aos contatos domiciliares de casos de shigelose conhecidos permitiria reduzir as taxas globais de incidência de diarreia em 0,15 a 0,35%, e as de mortalidade por diarreia em 0,3 a 0,7%. A identificação correta de casos de cólera e shigelose e a rápida distribuição de medicamentos aos contatos domiciliares exigem habilidades e recursos que são escassos nos países em desenvolvimento. A quimioprofilaxia pode contribuir para o surgimento e difusão generalizada de resistência antimicrobiana. Com base nesse elementos, pode-se concluir que a quimioprofilaxia nem sempre é viável e que, mesmo sendo bem aplicada, não constitui uma medida rendável para os programas nacionais de controle das enfermidades diarreicas.

# RÉSUMÉ

## INTERVENTIONS POUR LA LUTTE CONTRE LES MALADIES DIARRHÉIQUES CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE CINQ ANS. 6. CHIMIOPROPHYLAXIE

Cet article est le sixième d'une série passant en revue les interventions possibles en vue de réduire la morbidité et la mortalité par diarrhée parmi les enfants de moins de 5 ans dans les pays en développement. Un certain nombre de situations font courir aux jeunes enfants un risque accru de diarrhée. Parmi celles-ci la mieux étudiée dans les pays en développement est le contact avec un cas connu dans la famille ou le ménage. L'application la plus fréquente de la chimioprophylaxie dans ces pays vise à prévenir le choléra ou les shigelloses parmi les contacts de cas connus dans les ménages. Il ne semble pas que la chimioprophylaxie puisse réduire efficacement la morbidité et la mortalité par diarrhée, sauf peut-être chez les voyageurs. D'après les calculs théoriques du présent article (fondés sur des hypothèses optimistes), la chimioprophylaxie appliquée à des contacts dans les ménages comptant des cas connus, au Bangladesh, pourrait réduire de 0,02–0,06% les taux d'incidence globaux de la

diarrhée et de 0,4–1,2% les taux de mortalité par diarrhée chez les enfants de moins de 5 ans. En ce qui concerne les shigelloses, la chimioprophylaxie administrée à des contacts de cas connus dans des ménages pourrait réduire de 0,15–0,35% les taux d'incidence globaux de la diarrhée et de 0,3–0,7% les taux de mortalité par diarrhée dans le même groupe d'âge.

Le dépistage correct des cas initiaux de choléra et de shigellose suivi d'une distribution rapide de médicaments à leurs contacts dans les ménages demande des compétences et des ressources qui sont rares dans les pays en développement. Tous les médicaments actuellement en usage présentent des effets secondaires qui doivent être minutieusement surveillés. En outre, point capital, la chimioprophylaxie peut contribuer à l'apparition et à la dissémination de la résistance aux antimicrobiens sur une grande échelle. On ne connaît pas les coûts de la chimioprophylaxie, mais ils sont probablement élevés et l'on ne peut en attendre d'avantages à long terme. D'après les données existantes, la chimioprophylaxie est donc irréalisable dans de nombreuses circonstances et, même si elle est appliquée avec succès, ce n'est pas une intervention rentable pour les programmes nationaux de lutte contre les maladies diarrhéiques.