

Estudio de transmisión familiar en pacientes con Cólera en Lima 1991.

Familial transmisión study in cholera-patients in Lima 1991.

GOTUZZO Eduardo¹, SEAS Carlos¹, CABEZAS César¹, CARRILLO Carlos, RUIZ Rosa¹.

¹Hospital Nacional Cayetano Heredia. Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt" Universidad Peruana Cayetano Heredia.

SUMMARY

Between March and May 1991 and using clinical criteria, relatives of 102 index cases with cholera (the first persons with the disease who presented diarrhea and isolated *Vibrio cholerae* 01 in feces) were evaluated for epidemiological characteristics within the families. 54% (55/102) of the family groups had secondary cases (members of the group loose stools and watery rice characteristics). These were 91 out of 543 exposed (16,8%) 70% of the secondary cases correspond to persons under 30 years of age, 87% acquired the disease during the first 7 days post index cases and 48% were hospitalized. It was established that risk factors to acquire the disease within the family groups were, people with no appropriate hygienic conditions (21,4% vs 13,1%, $p<0.025$), contact with men index cases (19,6% vs 12,1%, $p<0.025$) and being women between 15 and 29 years old (20,8% vs 10,3%, $p<0.05$).

KEY WORDS: *Vibrio cholerae*, Cholera, Family Groups.

RESUMEN

Entre marzo y mayo de 1991, fueron evaluados clínicamente los familiares de 102 individuos con diarrea y aislamiento de *Vibrio cholerae* 01 en las heces, que fueron los primeros en presentar la enfermedad en el seno familiar, con la finalidad de evaluar las características epidemiológicas del cólera dentro de las familias. El 54% (55/102) de las familias presentaron casos secundarios (familiares con diarrea acuosa severa y shock o con diarrea como "agua de lavado de arroz") siendo éstos 91, de un total de 543 familiares expuestos (16,8%). El 70% de los casos secundarios fueron menores de 30 años, el 87% adquirieron la enfermedad en los primeros 7 días después de los índices y el 48% fueron hospitalizados. Se reconoció como factores de riesgo para adquirir el cólera dentro de la familia, cuando se carecía de condiciones higiénicas apropiadas (21,4% vs 13,1%, $p<0.025$) y el ser mujer entre los 15 y 29 años de edad (20,8% vs 10,3% $p<0.05$).

PALABRAS CLAVE: *Vibrio cholerae*, Cólera, Transmisión familiar.

INTRODUCCIÓN

Con la aparición del cólera a fines de enero en la costa de nuestro país, 202,904 pacientes han sido afectados hasta mediados de mayo (1) y el 39% de ellos han sido hospitalizados (2). Los médicos que atendían a estos enfermos observaban que poco tiempo después de hospitalizarlos un familiar del mismo era conducido a la emergencia para evaluación por cólera, elevando la sospecha de transmisión domiciliaria. La transmisión del cólera entre grupos cerrado está claramente reconocida (3); alimentos (4), agua (5) y aún transmisión persona a persona (6) motivan la diseminación de la enfermedad, sin embargo pocos estudios familiar intradomiciliaria (7,8).

Con la finalidad de evaluar las características del cólera entre familias expuestas, realizamos este estudio prospectivo en la zona norte de Lima entre los meses de marzo y mayo de 1991.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se definió como caso índice con cólera al primer miembro de la familia con diarrea producida por *Vibrio cholerae* 01. Los casos índices varones fueron incluidos entre los participantes en un protocolo de estudio con antimicrobianos en cólera severo que se desarrolló entre los meses de marzo y abril de 1991 en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Nacional Cayetano Heredia y los casos índices mujeres fueron incluidos de la sala de Emergencia del mencionado hospital. Un mes después de identificado el caso índice se realizó una visita domiciliaria por un investigador de campo con experiencia mayor de 5 años en encuestas sobre diarrea aguda. Se incluyó en el interrogatorio a todos los familiares con residencia permanente, miembros de hogares con 2 o más moradores, que habitaban la misma vivienda que los casos índices. Durante la visita se preguntó acerca de la ocurrencia de diarrea entre los miembros de la familia, definiéndose como caso secundario con cólera si las deposiciones eran como "agua de lavado de arroz" o presentaba deshidratación severa con shock.

Se obtuvo información sobre tiempo de aparición de la diarrea en relación al caso índice, duración de ésta y tratamiento recibido, condiciones socio-económicas que incluían: vivienda, servicio de agua, desagüe, luz, recojo de basura, eliminación de excretas y ocupación. El estudio se realizó entre marzo y mayo de 1991. Para buscar factores de riesgo dentro de la familia se calculó la tasa de ataque secundario, que consiste en dividir el número de enfermos entre expuestos, expresando el cociente en porcentaje. Para las comparaciones entre grupos se usó Chi cuadrado, con corrección de Yates en caso necesario (9).

RESULTADOS

Durante el período del estudio fueron incluidos 102 casos índices, 65 varones y 37 mujeres, pertenecientes a grupos de bajo ingreso económico. Entre las 102 familias entrevistadas se evaluaron 543 familiares identificándose 91 casos secundarios, 42 varones y 49 mujeres. La tasa de ataque secundario (TAS) fue de 16,8% (91/543). La edad promedio fue de 24.9 ± 19.3 años, el 70% (64/91) fueron menores de 30 años y el 36% (33/91) menores de 15 años. El 87% (79/91) de los casos secundarios se presentaron en el lapso de los primeros 7 días después del caso índice, 10% (9/91)

durante la segunda semana y 3% (3/91) durante la tercera semana. Para 14 casos secundarios se tuvo información precisa sobre el tiempo de aparición de la diarrea en relación a los casos índices, en promedio fue de 3.6 días. El 61% (56/91) de los casos secundarios fueron atendidos en los Servicios de Salud del Cono Norte de Lima, 48% (44/91) fueron hospitalizados y 13% (12/91) fueron atendidos en Centros de Salud. No recibieron atención 31% (28/91), sólo un paciente fue atendido por médico privado y 6 (7%) en farmacias o curanderos.

De 44 pacientes hospitalizados, 21 (47%) recibieron hidratación endovenosa, todos los pacientes recibieron hidratación oral. Un total de 44 pacientes recibieron antibióticos, 52% recibieron tetraciclinas, 43% cotrimazol y 5% cloranfenicol. No se registró mortalidad.

El 54% de las familias entrevistadas presentaron casos secundarios (55/102). El promedio de expuestos por familias fue de 5.3 (543/102). La TAS general por edad y sexo se presenta en la Tabla N°1. La TAS para varones fue 15,4% (42/272) vs. 18,1% (49/271) para mujeres, no observándose diferencia estadística, como tampoco en la TAS por grupo de edades.

Tabla No 1. Tasa de ataque secundario por edad y sexo.

EDAD	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
< 5 años	6/32 (18.8%)	4/24 (16.7%)	10/56 (17.9%)
5-14	14/77 (18.2%)	9/65 (13.9%)	23/142 (16.2%)
15-29	9/87 (10.3%)*	22/106 (20.8%)*	31/193 (16.1%)
30-44	6/41 (14.6%)	9/41 (21.9%)	15/82 (18.3%)
45-59	6/24 (25.0%)	3/28 (10.7%)	9/52 (17.3%)
> 60	1/11 (9.1%)	2/7 (28.6%)	3/18 (16.7%)
TOTAL	42/272 (15.4%)	49/271 (18.1%)	91/543 (16.8%)

* p < 0.05

Cuando se asocia edad y sexo, la TAS para mujeres ente 15 y 29 años fue mayor que la TAS para varones de la misma edad; 20,8% vs. 10,3%, p<0.05. No se observó diferencia en la TAS por número de miembros en la familia, 18,3% (22/120) vs. 16,3% (69/423) para menores y mayores de 5 miembros respectivamente. Las familias con pobres condiciones higiénicas (ausencia de agua potable y desagüe) y socioeconómicas (vivienda precaria, ocupación inestable) tuvieron TAS significativamente mayores que aquellos con buena condición, 21,4% vs. 13,1% respectivamente, p<0.025, (tabla N°2).

Tabla No 2. Tasa de ataque secundario por condiciones higienicas

	CONDICIONES HIGIENICAS		TOTAL
	ADECUADAS	INADECUADAS	
ENFERMOS	40	51	91
EXPUESTOS	306	238	543
TASA(%)	13.1	21.4	16.8

p < 0.025

En relación a las características del caso índice: cuando éste fue varón la TAS fue significativamente mayor que cuando fue mujer, 19,6%(66/336) vs. 12.1% (25/207) respectivamente, $p < 0.025$ (tabla N°3).

Tabla No 3. Tasa de ataque secundario por sexo del caso índice

NUMERO	VARON	MUJER	TOTAL
ENFERMOS	66	25	91
EXPUESTOS	336	207	543
TASA (%)	19.6	12.1	16.8

$p < 0.025$

No se observó diferencia en la TAS por edad del caso índice pero si por parentesco; observando que la TAS cuando el caso índice fue la madre era significativamente menor que para el resto del parentesco $p < 0.05$, (tabla N°4). En relación con el tratamiento que recibieron los casos índices y su efecto sobre la TAS, solo se consideraron los casos índices varones debido a que en ellos suministramos el antibiótico bajo supervisión médica por participar en un estudio con quinolonas y tetraciclinas en cólera (E. Gotuzzo, comunicación personal). La tabla N°5 muestra estas TAS. No hubo diferencia entre ellas a pesar de que las quinolonas redujeron rápidamente la excreción fecal de *vibrio cholerae* 01 en los casos índices.

Tabla No 4. Tasa de ataque secundario por parentesco del caso índice

	PADRE	MADRE	HIJO	OTRO	TOTAL
ENFERMO	36	13	21	22	91
EXPUESTO	162	142	124	115	543
TASA(%)	21.6 *	9.2 *	16.9	19.1	16.9

* $p < 0.05$

Tabla No 5. Tasa de ataque secundario por tratamiento del caso índice

NUMERO	TETRA n=20	NORX1 n=15	NORX3 n=2	LOME n=10	TOTAL n=65
ENFERMOS	14	17	26	9	66
EXPUESTOS	101	73	111	51	336
TASA (%)	13.9	23.2	23.4	17.8	19.9

TETRA: Tetraciclina
NORX1: Norfloxacinna una dosis

NORX3: Norfloxacinna tres dosis
LOME: Lomefloxacinna

DISCUSIÓN

La transmisión de cólera entre los miembros de una familia es un hecho reconocido en la literatura (3). Aunque existen pocos estudios que directamente evalúan las características de la enfermedad en el seno familiar, varias lecciones pueden aprenderse de ellos al comparar la experiencia en zonas endémicas con aquellas de reciente

adquisición de la enfermedad. El patrón en todas las epidemias ha demostrado que son los contactos de casos sintomáticos de cólera los que presentan el mayor riesgo a enfermar (7). OSEASOHN (8), estudió 92 pacientes índices y su contacto en Dacca y halló que el 53% de las familias presentaban casos secundarios. CORMACK (10) en el mismo lugar 3 años después, observó un 56,5% de familias con casos secundarios. Estos resultados son comparables con los observados por nosotros (54%) en una zona aún epidémica para cólera. Ambos autores reconocieron que entre el 80% y 97% de los casos secundarios desarrollaron la enfermedad en los primeros 7 días después de los índices, nosotros observamos un 87%. La proporción de pacientes secundarios que se hospitalizaban depende de la severidad de la enfermedad y oscila entre cifras tan bajas como 8% (19) a 57% (8).

La serie muestra un 48%, ligeramente más alta que 39% cifra nacional (2).

TAS cercanas a 20% han sido reportadas en Dacca y Filipinas en situaciones endémicas y epidémicas respectivamente (8,11). En ambos casos sin embargo la TAS para los casos sintomáticos con confirmación microbiológica fue de 10% (7,12). El porcentaje de contactos colonizados es 3 veces mayor que el de sintomáticos (12) y por evaluación serológica el 15 a 20% de contactos no infectados presentan un aumento de anticuerpos vibriocidas y antitóxicos (13). Cuando la definición de casos secundarios es solamente clínica, como en nuestra serie, la TAS es más alta debido a la inclusión de casos leves producidos por otros agentes.

Durante la epidemia en el Perú en el Perú, el 79% de pacientes con diarrea aguda y deshidratación leve tuvieron cólera (14) y en nuestro Instituto, en individuos con cólera severo observamos un 97% de correlación entre parámetros clínicos y confirmación microbiológica. Ambos datos apoyan el concepto que durante los meses que duró el estudio, la mayoría de casos con diarrea aguda fueron producidos por cólera.

Khan (15) en una evaluación de profilaxis antibiótica con tetraciclina en contactos de casos índices observó que el grupo que recibió placebo presentó una TAS de 14,5% comparable a 16,8% observada por nosotros con criterios de definición similares TAS similares por edad y sexo con características de zonas con recientes adquisición (3) como las observadas en nuestra serie. Los resultados son, sin embargo, diferentes a los observados en zonas endémicas, donde niños menores de 5 años son los más afectados (8). El hallazgo de TAS para mujeres entre los 15 y 29 años sugiere que pese a una TAS global para ese grupo de edad no diferente al resto, son las mujeres y especialmente las madres de familias las más predisuestas, como se observa en zonas con mayor experiencia con cólera (8). El tamaño de la familia no es factor de riesgo para adquirir cólera (8) y en nuestra serie las TAS no son diferentes en relación con el número de integrantes.

Se ha conocido que en lugares con pobres condiciones sanitarias el riesgo de adquirir la enfermedad es sustancialmente mayor (16); nuestra serie demuestra como en zonas de bajos recursos económicos con deficientes condiciones sanitarias son los que presentan el mayor riesgo. En zonas endémicas con costumbres musulmanas (8) las TAS para todos los grupos de edad, especialmente para niñas menores de 5 años son más altas cuando el caso índice es una mujer. La enfermedad resulta principalmente del acarreo de agua contaminada y de la preparación de alimentos. En nuestra serie, en una zona epidémica, la TAS son mayores cuando el caso índice es un varón, que probablemente

adquirió la enfermedad fuera del domicilio con transmisión posterior en el seno de la familia.

La adquisición temprana de la enfermedad entre los contactos y el porcentaje importante de casos secundarios hacen necesaria una política de prevención. Mientras que el desarrollo de una vacuna segura y efectiva está en camino (17), el uso de profilaxis con antimicrobianos ha demostrado resultados variables (15) complicando con la aparición de resistencia.

Las nuevas quinolonas por sus propiedades farmacológicas (19) y por producir la negativización precoz de los coprocultivos (E.Gotuzzo, comunicación personal) ofrecerían una alternativa para disminuir la transmisión intrafamiliar, pero estudios posteriores son requeridos para demostrarlo.

En conclusión, usando criterios clínicos en la definición de casos secundarios, el 16,8% de los contactos familiares de casos índices con cólera desarrollaron la enfermedad en los siguientes 7 días después que ellos.

Entre los contactos el riesgo para enfermar es mayor cuando la familia cuenta con pobres condiciones sanitarias y el padre es el caso índice.

Correspondencia:

Dr. Eduardo Gotuzzo. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt". Av Honorio Delgado s/n Lima 31, Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPS. Boletín Epidemiológico. 1991; 12(1): 1-7.
2. Seminario L. López A. Vásquez E. Rodríguez M. Epidemia de cólera en el Perú. Rev Peruana de Epidemiol. 1991; 4: 8-42.
3. Greenough W. *Vibrio cholerae* in Mandell G. Bennet J. Principles and practice of infectious diseases New York Wiley; 1208-18.
4. Gangarosa E. Mosley W. Epidemiology and surveillance of Cholera. in BARUA D. BURROWS W. (eds) CHOLERA Philadelphia, Saunders. 1975; 381-403.
5. Morris G. *Vibrio* and aeromonas. In Infectious Diarrhea Gorbach S. (ed) Boston. Blackwell. 1986; 101-24.
6. Goh K. Teo SH. Lam S. Ling M. Person to person transmission of cholera in psychiatric Hospital J. of infection 1990; 20: 193-200.
7. Mosley W. Alvero M. Joseph P. Studies of Cholera El Tor in the philippines: Transmission of infection among neighborhood and community contacts of cholera patients Bull WHO 1965; 33: 651.
8. Oseashon R. Ahmad S. Islam M. Rahman A. Clinical and bacteriological findings among families of cholera patients Lancet 1966; 1: 340-2.
9. Snecdor G. Cochran NW. Statistical Methods. Fifth Edition, Iowa 1967. The Iowa State University Press.
10. Mc Cormack W. Chowdhury A. Jahangir N. Faridud A. Mosley W. Tetracycline prophylaxi in families of cholera patients. Bull. WHO 1968; 787-92.
11. Sommer A. KHAN m. Mosley W. Efficacy of vaccination of contacts of cholera cases. Lancet 1973; 1: 230-2.

12. Glass R. Svennerholm A. Hhan M. Huda SH. Imdadul Huq M. Holmgren J. Seroepidemiological studies of El Tor levels with protection. 1985; 151: 236-42.
13. Mc. Commack E. Islam M. Fariwuddin M. Mosley W. A community study of apparent cholera infections. Am J Epidemiol 1969; 89: 658-64.
14. Boletín epidemiológico OMS. 1991; 1(2).
15. Khan M. Efficacy of short course antibiotic prophylaxis in controlling cholera in contacts during epidemic J. Trop Med and Hyg 1982; 85: 27-9.
16. Goodgame R. Greenough W. Cholera in Africa. A message to the west. Ann Intern Med 1975; 82: 101.
17. Levine M. Vaccines-Enteric Infectious. Lancet 1990; 335: 958-61
18. Mahlu F. Mmari P. Ijumba J. Rapid emergence of El Tor *Vibrio cholerae* resistant to antimicrobial agents during six first months of fourth cholera epidemic in Tanzania. Lancet 1979; 1: 345-7.
19. Hooper D. Wolfson J. Fluoroquinolones antimicrobial agents. New Engl J Med 1990; 324: 384-94.