

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE, EPIDEMIOLOGIA Y MICROBIOLOGIA

NEUROPATIA EPIDEMICA EN CUBA
UNA INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA EN LA ISLA DE LA JUVENTUD

Por lo Dres: Eduardo Zacca Peña *
 Conrado del Puerto Quintana **
 Pedro Más Bermejo ***
 Ana M. Clúa Calderín ****
 Pedro Monterrey Gutiérrez *****

Ciudad de la Habana

Junio 1993

-
- * Dr. C.M. J'Laboratorio de Metodología de la Investigación
 INHEM
- ** Dr. C.M. J'Dpto. Salud Ambiental INHEM
- *** Dr. C.M. Director INHEM
- **** Lic. Matemática Laboratorio de Metodología de la
 Investigación INHEM
- ***** Dr. C.Mat. Laboratorio de Metodología de la Investigación
 INHEM

INTRODUCCION

Las enfermedades del sistema nervioso constituyen una causa frecuente de invalidez y muerte en el trópico. Sin embargo, convergen factores económicos, geográficos y políticos en la obtención de estadísticas confiables que permitan determinar con certeza la real magnitud epidemiológica de los principales problemas de las neuropatías tropicales.

Dentro de las posibles causas de mielopatías y mieloneuropatías, se han incluido factores nutricionales, tóxicos, vasculares, tumorales e infecciosos, con la participación de bacterias, hongos, parásitos y virus. Las provocadas por carencia nutricional, ocupan una posición de particular interés e importancia. En algunos países subdesarrollados se expresan como trastornos endémicos, resultado de una dieta deficiente mantenida. En Estados Unidos y otras partes del hemisferio occidental es también común, debido a la prevalencia del alcoholismo (1), ya que éste, así como el hábito de fumar han sido señalados por su posible influencia sobre la aparición de neuropatías.

La aparición de enfermedades carenciales puede estar influida por los ejercicios físicos, el embarazo, las infecciones, los trastornos gastrointestinales y hepáticos, así como por los antagonistas de las vitaminas.

La literatura internacional refiere un número importante de sustancias químicas y medicamentos con efecto neurotóxico comprobado, que en ocasiones han sido asociados a la aparición de epidemias. La ingestión o absorción sistémica de varias sustancias, puede producir una neuropatía óptica retrobulbar bilateral. Se recogen en la literatura algunos reportes de casos asociados a digitálicos, ethambutol, hidroquinolonas halogenadas (clioquinol), isoniacida, drogas arsenicales y antimaláricas, entre otras.

Entre 1956 y 1970, una epidemia de 10.000 casos de un síndrome neurológico gastrointestinal nuevo, con neuropatía mielo-óptica subaguda ocurrió en Japón. Aunque la epidemia fue reconocida rápidamente y un equipo multidisciplinario abordó los factores etiológicos, no fue hasta 1970 que estudios retrospectivos de cohortes y casos-controles cuidadosamente realizados, implicaron a una sustancia halogenada (clioquinol) como el agente responsable y aunque se sugirió la posibilidad de que un agente viral lo causara, los estudios demostraron antecedentes de ingestión de este compuesto en el 79% de los pacientes incluidos.

En septiembre de 1970, el gobierno japonés retiró del mercado la sustancia y se observó que la epidemia finalizó. (2)

Entre las infecciones virales asociadas a mielopatías y mieloneuropatías tropicales se han señalado como posibles agentes los virus de la polio, algunos echo, arbovirus y virus coxsackie.

Los virus coxsackie están extendidos por todo el mundo, motivan enfermedades, sobre todo en verano, y son capaces de producir en el hombre cuadros clínicos muy dispares. Existen dos grupos distintos bien definidos antigénicamente, conocidos como A y B, y dentro de cada uno se han clasificado diversos tipos: en el A se reconocen 24 y en el grupo B se identifican 6. (3)

No se han encontrado relaciones antigénicas entre estos virus y otros. En este sentido se han estudiado comparativamente con los virus de la poliomielitis, encefalomiocarditis, herpes, parotiditis, coriomeningitis linfocitaria, encefalitis del caballo, virus de Newcastle, etc. (3).

Los aislamientos se han hecho casi siempre de heces y de exudados faríngeos humanos, de las aguas negras (sobre todo en época epidémica) y de las moscas (4). Se aíslan con mayor regularidad durante el verano y primera parte del otoño. También durante el verano, los niños producen anticuerpos neutralizantes y fijadores del complemento, lo que es indicio de la infección que estos virus causan en esa época del año. Entre tales niños, se encuentra una frecuencia mucho mayor de enfermedades menores febriles y agudas, que entre los niños a los que no se les encuentra anticuerpos contra los virus coxsackie. Los anticuerpos neutralizantes persisten más tiempo que los que fijan el complemento.

La exposición familiar o doméstica de las personas que habitan la misma casa, es un mecanismo importante en la adquisición de infecciones por virus coxsackie. Una vez que éste se ha introducido en una vivienda, todas las personas susceptibles generalmente se infectan, aunque no todas padecen una enfermedad que se manifieste clínicamente.

Igualmente se acepta que son muy frecuentes las infecciones no diagnosticadas, y más aún las inaparentes. La proporción de individuos sanos portadores del virus disminuye con la edad. Los anticuerpos específicos son demostrables en los niños a partir de los pocos meses; en los de 5 años se encuentra en más del 80% (4).

En un estudio realizado a 22 pacientes diagnosticados con neuropatía óptica jamaicana, se concluyó que los posibles factores involucrados en la patogénesis de la enfermedad, incluían: defectos genéticos, infección treponémica, productos tóxicos ingeridos por casi todos los pacientes, preparados a partir de plantas no específicas y ambliopía nutricional (2).

A comienzos de 1992 se reportó en diversas zonas de la provincia de Pinar del Río un número de casos de neuritis óptica retrobulbar en cifras muy por encima de las habitualmente observadas en los servicios de oftalmología, situación que no fue observada al realizar una pesquisa epidemiológica en el resto de las provincias del país en las que sólo se reportaban las cifras habituales.

En el segundo semestre del propio año el número de casos de la enfermedad continuó en aumento en Pinar del Río y se comenzaron a reportar en otras provincias, en forma más significativa en Ciudad de la Habana. Durante los primeros meses de 1993, la epidemia se difundió a casi todo el país. En la Isla de la Juventud, los primeros casos se reportaron en Septiembre de 1992, momento a partir del cual la epidemia se hizo manifiesta.

Existen antecedentes de aislamiento de virus coxsackie B en nuestro país en niños con meningoencefalitis. Como parte del estudio de los casos de neuropatía óptica se ha reportado el aislamiento de virus coxsackie en líquido céfalo-raquídeo y heces fecales de varios enfermos de la provincia de Pinar del

Río. También se han detectado títulos elevados de anticuerpos a virus coxsackie en donantes de sangre de 1991, que sugieren la circulación del virus en esa época.

En nuestro país se vienen realizando un conjunto de investigaciones epidemiológicas con la finalidad de encontrar claves etiológicas que permitan determinar el origen de la enfermedad y las causas de la epidemia.

La necesidad de integrar evidencias cosechadas en los diversos estudios realizados en diferentes disciplinas e instituciones sugirió la alternativa de investigar conjuntamente las hipótesis etiológicas hasta el momento resultantes en un mismo lugar con un enfoque multidisciplinario.

La Isla de la Juventud es un municipio con suficiente extensión territorial y población para obtener resultados valederos, la magnitud de la epidemia no era alta y los pacientes eran de reciente notificación, el patrón epidemiológico de ocurrencia era semejante al del inicio de la epidemia en el país en la provincia de Pinar del Río, todo lo cual la hacía el lugar ideal para la investigación.

Por todas estas razones en la última quincena de mayo de 1993 un equipo de investigadores se trasladaron a la Isla de la Juventud para desarrollar una investigación epidemiológica relativa a la evolución y curso de la epidemia en dicho lugar, los primeros resultados de dicho trabajo aparecen reportados en el presente informe.

MATERIAL Y METODO

Para el logro de los objetivos planteados fueron realizados dos estudios uno de carácter descriptivo y otro de carácter analítico; a continuación detallamos los procedimientos utilizados en cada uno de ellos.

En el estudio descriptivo como población de estudio fueron seleccionados los primeros 42 pacientes diagnosticados en el curso de la epidemia y de ellos los 28 pacientes concentrados en la ciudad de Gerona fueron escogidos para la descripción crono-espacial en dicha ciudad.

Para la descripción de la incidencia se consideró la edad y el sexo como variables de personas, la fecha de aparición de los primeros síntomas fue el principal componente cronológico y para la ubicación geográfica la dirección del enfermo transformada posteriormente al punto de corte del eje de coordenadas en un mapa de la ciudad de Gerona a escala de 1 x 200. La menor unidad geográfica utilizada fue el territorio demarcado por un consejo popular.

Para el cálculo de la incidencia se utilizó la población estimada a mitad de período para el año 1990.

Para la identificación de conglomerados crono-espaciales o "clusters", se utilizó el método de Knox. Se calcularon las distancias en espacio y en tiempo que separaban a las 378 parejas posibles.

Como se desconocían las distancias espaciales y temporales críticas se utilizaron dos combinaciones, a saber, 500 metros y 45 días y 250 metros y menos de 30 días.

El nivel de significación fijado para rechazar la hipótesis de que la agrupación de casos adyacentes fuera atribuible al azar fue de 0.05

Para visualizar los posibles conglomerados se plotearon estas distancias electrónicamente en un gráfico tridimensional y se rastreó el curso de la epidemia en la ciudad.

El estudio analítico fue diseñado sobre las bases de un estudio de casos y controles.(5)

Población de estudio y método de selección.

Del total de los 42 pacientes hasta el momento notificados se estudiaron 31 por encontrarse concentrados en los dos principales núcleos urbanos (Gerona y La Fe). Los controles en número de 68 (aproximadamente dos controles por caso) fueron seleccionados de las mismas localidades y dentro del marco de los propios consultorios de donde procedían los pacientes, manteniéndose las mismas proporciones de edad y sexo mediante un pareo por frecuencias.

La recogida del dato primario se realizó mediante la aplicación, por entrevista directa a casos y controles de un cuestionario confeccionado para ese fin, el cual exploraba las principales hipótesis etiológicas a través de 56 secciones con varios ítems cada una.

El procesamiento de los datos comenzó con la obtención de las distribuciones de frecuencias y se procedió inicialmente a hacer un análisis bivariado. Posteriormente se utilizó la técnica de estratificación para comprobar posibles efectos modificadores o de confusión.(5-6)

La medida de asociación empleada fue la razón de disparidad calculándose los intervalos de confianza al 95%. Los datos cuantitativos fueron comparados mediante análisis de varianza de clasificación simple ó la prueba de Kruskal-Wallis si no se cumplían los supuestos de normalidad u homoscedasticidad. Se emplearon también diagramas de cajas y bigotes para comparar el comportamiento general de la distribución de los datos.

RESULTADOS

Estudio descriptivo.

En todos los casos con excepción de uno, la forma clínica de la enfermedad fue la óptica. Esta excepción presentó una forma mixta es decir la combinación de trastornos oculares y manifestaciones mieloneuropáticas a predominio sensitivo.

El caso índice de la enfermedad aún cuando aparece notificado en diciembre de 1992 en realidad mostró los primeros síntomas en marzo de ese mismo año. Sin embargo no es hasta septiembre en que comienza a observarse un incremento en la aparición de nuevos casos.

En realidad la epidemia comienza a mostrar su fase ascendente en diciembre de 1992 (Figura 1) y se extiende hasta marzo de 1993. A partir de abril de este año comenzó una fase de declinación.

En relación con la edad (Figura 2) la enfermedad afectó fundamentalmente a la población de máxima potencialidad productiva, la tasa de incidencia acumulativa del grupo de 25 a 49 años fue la más elevada con cifras de 129.9 x 100 000 hab.

Hasta el momento no se habían reportado casos de la enfermedad en la población menor de 15 años.

Con relación al sexo (Figura 3), la población más afectada fue la masculina, con tasa de incidencia de 95.72 x cada 100 000 hab. El femenino alcanzó la cifra de 50.08 x 100 000 hab.

Al considerar los aspectos de distribución espacial se estimaron las tasas de incidencia por consejos populares (Figura 4), observando que las mayores tasas ocurrieron en cuatro territorios contiguos.

La combinación descriptiva crono-espacial representada gráficamente en forma tridimensional y con la adición de un rastreo por ploteo (Figura 5) identificó la existencia de pequeñas agrupaciones espaciales y temporales en el curso de la epidemia en la ciudad de Nueva Gerona. Sin embargo, por el método de Knox no se pudo rechazar la hipótesis de que las agrupaciones observadas fueran debidas al azar.

ESTUDIO ANALITICO

Después de analizar las 56 secciones con sus respectivos items (tablas 1 y 2, diagramas 1-4) se arribó a los siguientes resultados:

Situación Económica. Se observó un mayor riesgo de sufrir la enfermedad cuando las personas no tenían vínculo laboral (amas de casa, estudiantes, jubilados, etc). En este caso se estimó una razón de disparidad de 2,63 significativa al 0.1.

Contacto laboral con sustancias tóxicas. No se encontró asociación significativa con ninguna de las sustancias tóxicas dependientes del ambiente laboral.

Contacto en el vecindario con sustancias tóxicas. En ninguno de los encuestados se reportó este tipo de exposición.

Conviventes y contactos. No se encontraron asociaciones significativas.

Consumo de infusiones y cocimientos. No se reportaron asociaciones significativas.

Consumo y almacenamiento de conservas caseras. No se reportaron asociaciones significativas en ningún caso.

Uso de artículos de aseo personal. No se reportaron asociaciones significativas.

Medicamentos y medicina verde. No se reportaron asociaciones significativas.

Antecedentes patológicos personales. No se reportaron asociaciones significativas.

Saneamiento básico. Aunque no se encontraron asociaciones significativas, la disposición de excretas compartida con otras viviendas mostró una razón de disparidad de 3.21.

Reducción del peso corporal. En promedio hubo una mayor pérdida de peso reportada entre los caso (11,0 vs 6,3 libras) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La razón de disparidad (tampoco significativa) fue estimada en 1,88.

Índice de masa corporal. Se estimó la razón de disparidad de estar en sobrepeso (índice de masa corporal mayor de 25) en 0,30 ($p < 0,05$).

Actividad física habitual. No se reportaron asociaciones de significativas.

Regularidad y frecuencia en el consumo de alimentos. No se reportaron asociaciones ni diferencias significativas.

Hábitos tóxicos. Por ser estos hábitos los que resultaron de mayor relevancia en la investigación a continuación se detallan los hallazgos más importantes.

Hábito de fumar. Entre los casos se encontró un 80,6% de fumadores mientras que en los controles fumaban un 50,0%. La razón de disparidad se estimó en 4.17 (significativa al 0,01). Se comprobó también un efecto de dosis-respuesta entre los fumadores de cigarrillos con un aumento del riesgo en la medida que aumentaba el consumo de cigarrillos diarios (significativo al 0,05).

Ingestión de bebidas alcohólicas. Entre los casos se observó un 48,4% que ingerían bebidas alcohólicas al menos una vez a la semana. Entre los controles esto ocurrió sólo en el 20,6%. También fue mucho mayor el reporte de bebedores excesivos entre los casos (32,3%) que entre los controles (7,4%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

La razón de disparidad de beber al menos una vez a la semana y la presencia de la enfermedad fue de 3,82 (significativa al 0,05).

Al comparar las medias de ingestión semanal de ron industrial o casero, se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) reportándose el consumo medio de más de una botella entre los casos mientras que los controles como media no superaban el cuarto de botella. La ingestión de lo otros tipos de bebidas alcohólicas fue muy baja tanto en casos como en controles.

Al analizar el efecto conjunto de beber y fumar se puso de manifiesto una acción sinérgica entre estos factores y la presencia de la enfermedad que se refleja en lo siguiente:

- La razón de disparidad de beber y fumar se estimó en 9,45 ($p < 0,01$).
- La razón de disparidad entre fumar y beber en forma excesiva se estimó en 15 ($p < 0,05$).
- La razón de disparidad entre fumar y beber moderadamente fue 3,2 (no significativa).

- La razón de disparidad entre fumar y no beber fue de 2,37 (no significativa).
- La razón de disparidad de beber (entre los fumadores) fue de 4,14 ($p < 0,05$).
- La razón de disparidad de beber (entre no fumadores) fue de 1,08 (no significativa)

DISCUSION

Resultaría una simple trivialidad suponer que una enfermedad por muy bien definida que esté, tiene que tener un patrón clínico-epidemiológico común para distintos países o para distintas regiones dentro de un mismo país, sin embargo el comportamiento clínico epidemiológico de la neuropatía epidémica en la Isla de la Juventud resultó similar al encontrado al inicio de la epidemia en la provincia de Pinar del Río a pesar de las diferencias geográficas, demográficas y de desarrollo socioeconómico que existen entre ambas regiones.

En relación con las características clínicas de los casos la forma predominante en la Isla fue la neuropatía óptica, solo un caso presentó manifestaciones mieloneuropáticas de tipo sensitivas.

No pudo comprobarse la existencia de agregaciones espacio-temporales, ni se encontraron asociaciones significativas en la presencia de conviventes y contactos enfermos, lo que a todas luces debilita la posible trasmisibilidad de la enfermedad.

En relación con la hipótesis tóxico-metabólica los resultados apuntan hacia que los individuos de máxima susceptibilidad son aquellos que manifiestan un consumo exagerado de tabaco y alcohol y descuidan sus hábitos dietéticos.

CONCLUSIONES

La enfermedad se manifestó fundamentalmente de la forma óptica, afectando principalmente la población de 25 a 49 años y con un franco predominio del sexo masculino.

No fue demostrable la existencia de agrupaciones en espacio-tiempo, aunque la enfermedad se concentró en cuatro Consejos Populares contiguos de la Ciudad de Gerona.

No estar vinculado oficialmente a una actividad laboral estuvo asociada con una probabilidad aumentada de enfermar, se detectó un efecto combinado de fumar y beber con acción sinérgica sobre la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Victor, M.: Polineuropatía debido a carencia nutricional y alcoholismo. Peripheral Neuropathy. Volumen I. Second Edition, 1984.
- 2.- Neil, R. Miller, M.D.: Walsh and Hoyt's. Clinical Neuro-Ophthalmology. Fourth Edition, 1982.
- 3.- Pons, Pedro. Patología y Clínica Médicas. Tomo VI. Enfermedades Infecciosas Alérgicas, profesionales y por agentes físicos e intoxicaciones, 1969.
- 4.- Jawetz, E y cols.: Manual de Microbiología Médica. Editorial Manual Moderno, S.A. Novena Edición, 1981.
- 5.- Schlesselman J.J. Case control Studies New York Oxford university Press 1982.
- 6.- Fleiss, J. Statistical Methods for rates and proportions, 1980, John Wiley and Sons.

TABLA 1
NEUROPATIA EPIDEMICA EN LA ISLA DE LA JUVENTUD
PRIMEROS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

VARIABLES	RAZON DE DISPARIDAD	NIVEL DE SIGNIFICACION
SITUACION ECONOMICA	2,63	*
PLAGUICIDAS	1,81	NS
METALES	1,77	NS
DISOLVENTES ORGANICOS	1,14	NS
INFUSIONES	1,04	NS
ALIMENTOS DE PROCEDENCIA NO OFICIAL		
LECHE EN POLVO	0,34	NS
HARINAS	2,28	NS
ARTICULOS DE ASEO PERSONAL		
JABON CASERO	3,10	NS
PASTA INDUSTRIAL	4,00	NS
PASTA (JABON CASERO)	2,23	NS
PASTA (DETERGENTE)	2,23	NS
MEDICINA VERDE	1,96	NS
DIARREA AGUDA	2,09	NS
FIEBRE AGNOGENICA	2,23	NS
DISP.EXCRETA (USO COMUN)	3,21	NS
REDUCCION DE PESO	1,88	NS
SOBREPESO	0,30	**
ACTIVIDAD FISICA	1,36	NS

* p < 0,1

** p < 0,05

*** p < 0,01

NS. No significativa

TABLA 2
 NEUROPATIA EPIDEMICA EN LA ISLA DE LA JUVENTUD
 PRIMEROS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA
 ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

VARIABLES	RAZON DE DISPARIDAD	NIVEL DE SIGNIFICACION
FUMAR vs NO FUMAR	4,17	***
FUMAR LIGERO vs NO FUMAR	3,27	*
FUMAR MODERADO vs NO FUMAR	2,86	*
FUMAR EN EXCESO vs NO FUMAR	3,60	*
BEBER vs NO BEBER	3,82	**
BEBER vs NO BEBER (EN FUMADORES)	4,14	**
BEBER vs NO BEBER (EN NO FUMADORES)	1,08	NS
BEBER Y FUMAR vs NO BEBER NI FUMAR	9,45	***
FUMAR vs NO FUMAR (EN BEBEDORES EXCESIVOS)	15,00	**
FUMAR vs NO FUMAR (EN BEBEDORES MODERADOS)	3,20	NS
FUMAR vs NO FUMAR (EN NO BEBEDORES)	2,37	NS

* p < 0,1

** p < 0,05

*** p < 0,01

NS No significativa

DIAGRAMA 1.- CONSUMO DIARIO DE CIGARRILLOS

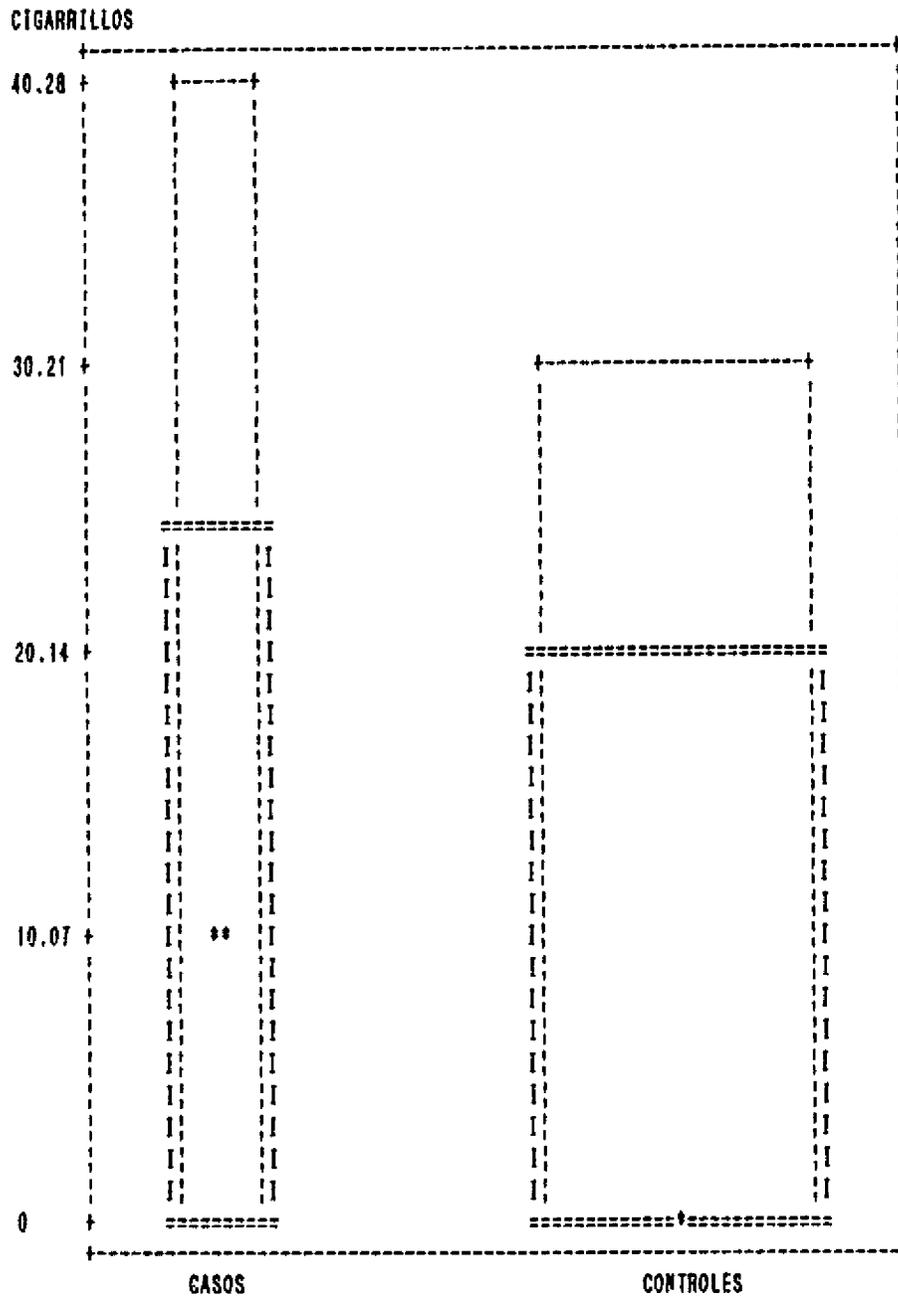


DIAGRAMA ANALITICO	CONSUMO DIARIO DE CIGARRILLOS					
	N	-95%	= Q1(X)	= Me(X)	= Q2(X)	+95%
CASOS	31	0	0	10	24	40
CONTROLES	68	0	0	0	20	30

DIAGRAMA 2.- CONSUMO SEMANAL DE RON CASERO

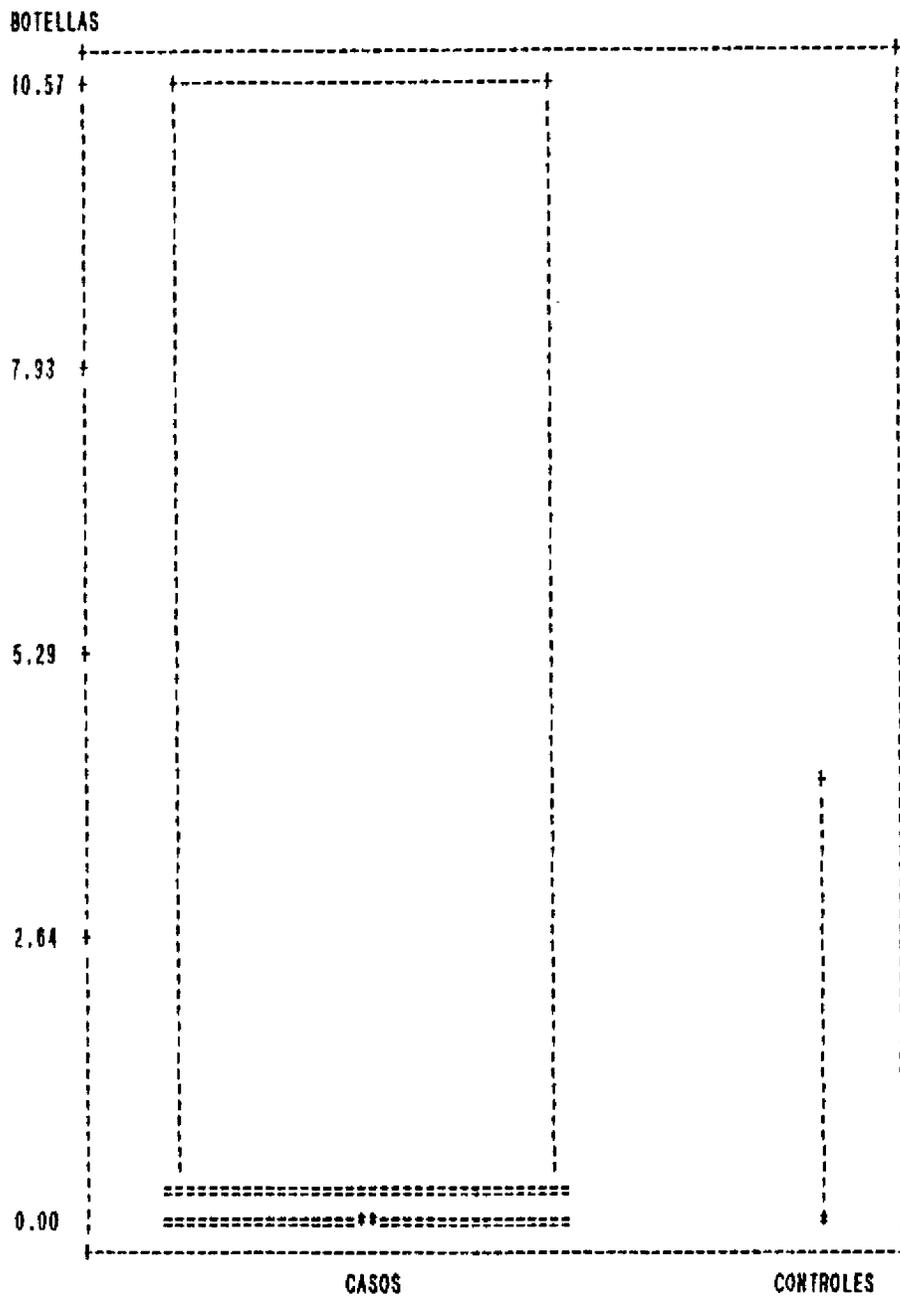


DIAGRAMA ANALITICO	CONSUMO SEMANAL DE RON CASERO (BOTELLAS)					
	N	-95%	= Q1(X)	= Mo(X)	= Q2(X)	+95%
CASOS	31	.00000	.00000	.00000	.20000	10.5000
CONTROLES	68	.00000	.00000	.00000	.00000	4.0000

DIAGRAMA 3.- CONSUMO SEMANAL DE RON INDUSTRIAL

BOTELLAS

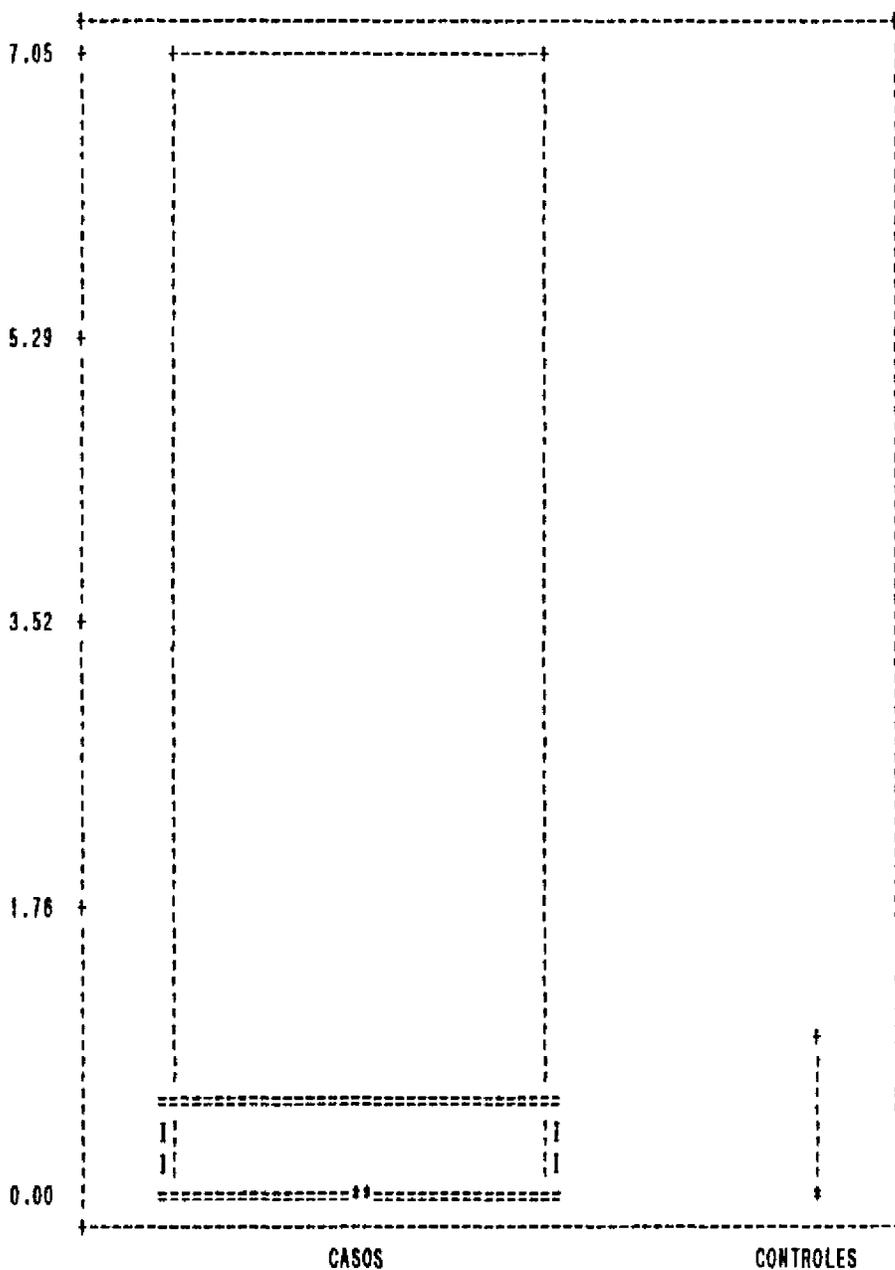


DIAGRAMA ANALITICO	CONSUMO SEMANAL DE RON INDUSTRIAL (BOTELLAS)					
	N	"-95%"	Q1(X)	Me(X)	Q2(X)	"+95%"
CASOS	31	.00000	.00000	.00000	.50000	7.00000
CONTROLES	68	.00000	.00000	.00000	.00000	1.00000

DIAGRAMA 4.- INDICE DE MASA CORPORAL

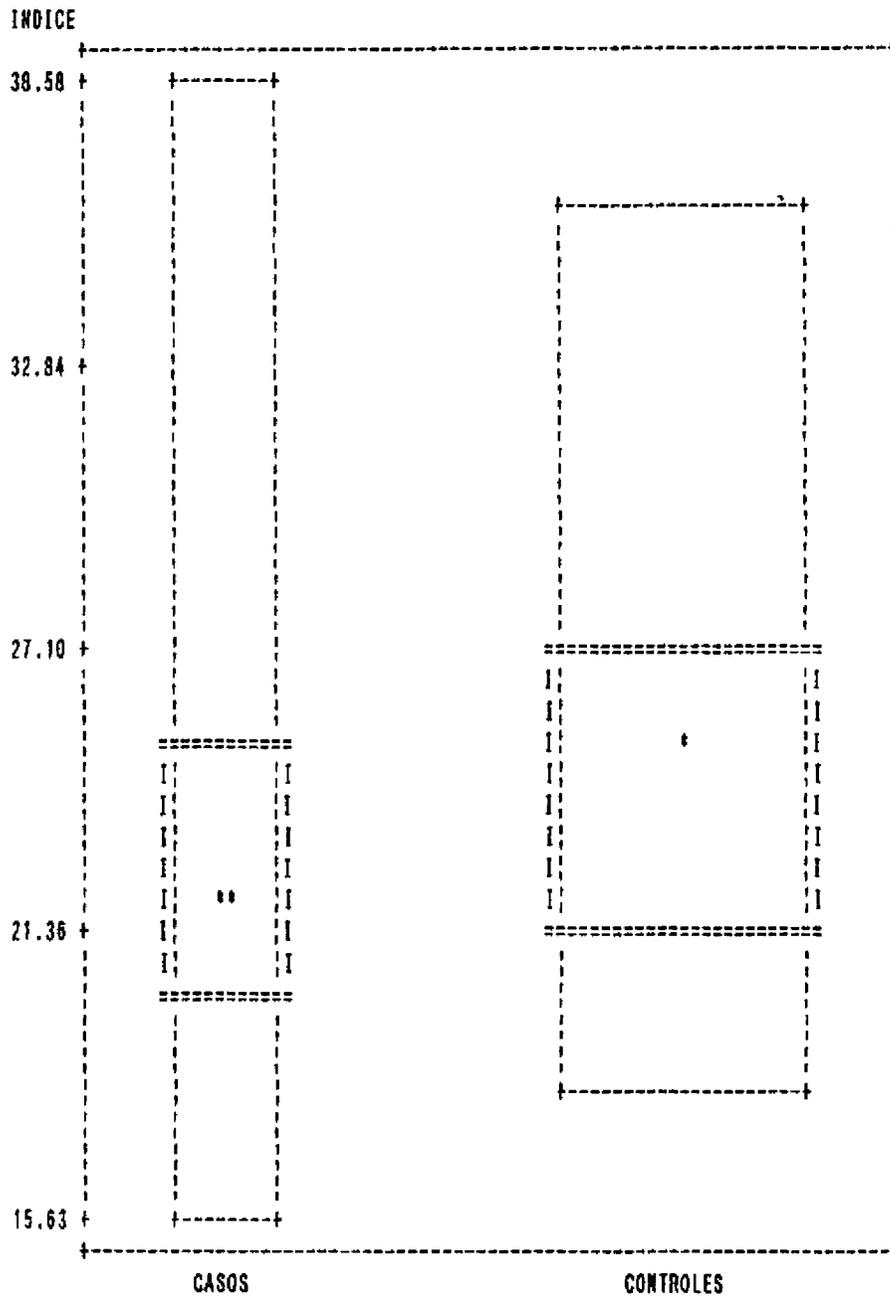


DIAGRAMA ANALITICO	INDICE DE MASA CORPORAL					
	N	-95%	Q1(X)	Mo(X)	Q2(X)	+95%
CASOS	31	15.6250	20.2020	21.9713	25.2994	38.4228
CONTROLES	65	18.4240	21.8775	25.4581	27.0552	38.0000

NEUROPATIA EPIDEMICA INCIDENCIA SEGUN MESES ISLA DE LA JUVENTUD 1992-1993

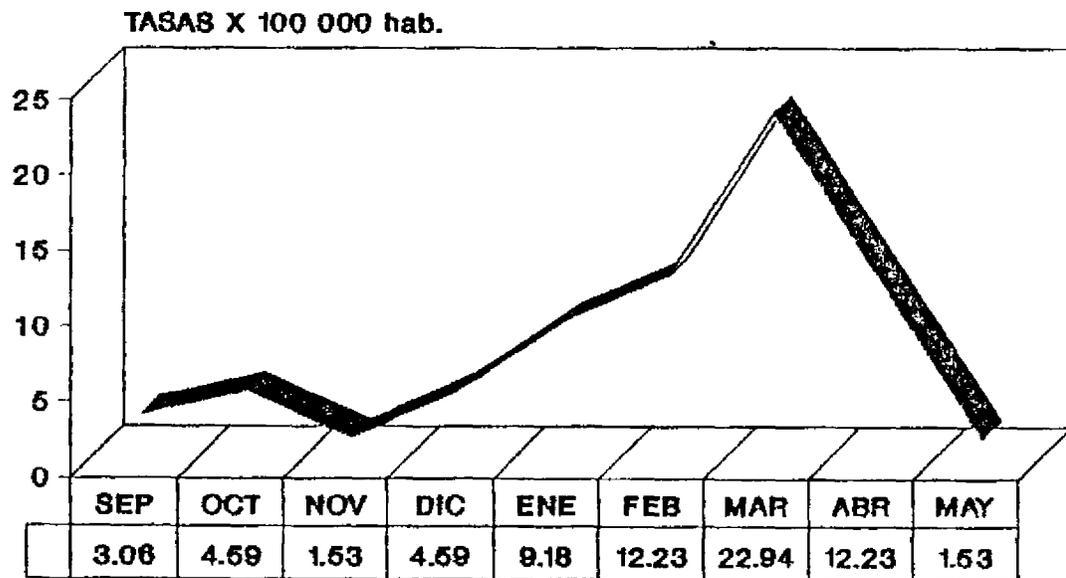


FIGURA 1

NEUROPATIA EPIDEMICA INCIDENCIA SEGUN EDAD ISLA DE LA JUVENTUD 1992- 1993

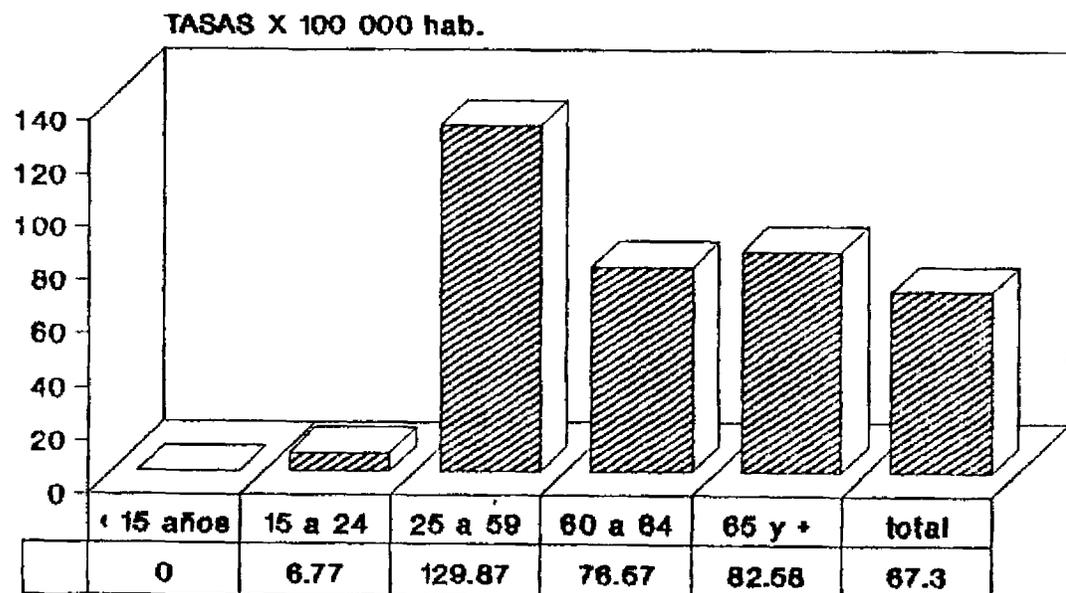


FIGURA 2

NEUROPATIA EPIDEMICA INCIDENCIA SEGUN SEXO ISLA DE LA JUVENTUD 1992-1993

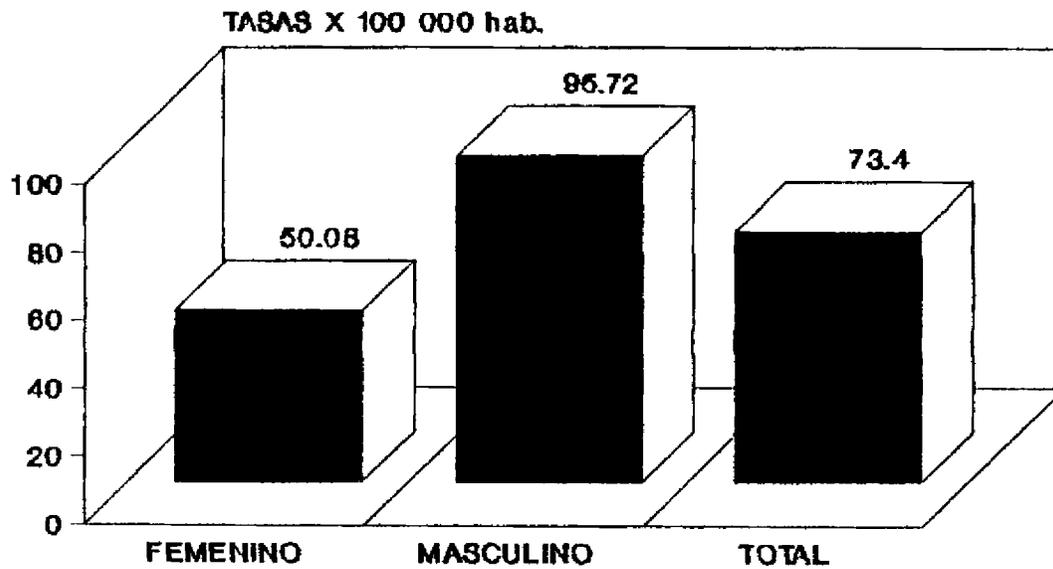


FIGURA 3

NEUROPATIA EPIDEMICA INCIDENCIA SEGUN CONSEJOS POPULARES ISLA DE LA JUVENTUD 1992-1993

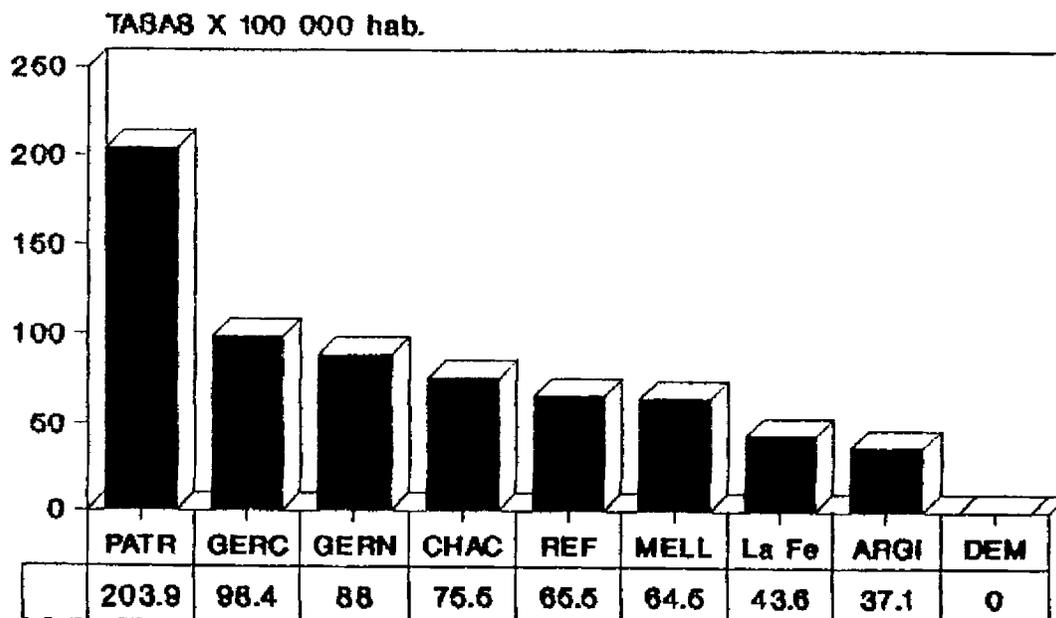


FIGURA 4

DISTRIBUCION CRONO-ESPACIAL
NEUROPATIA EPIDEMICA
ISLA DE LA JUVENTUD. 1993

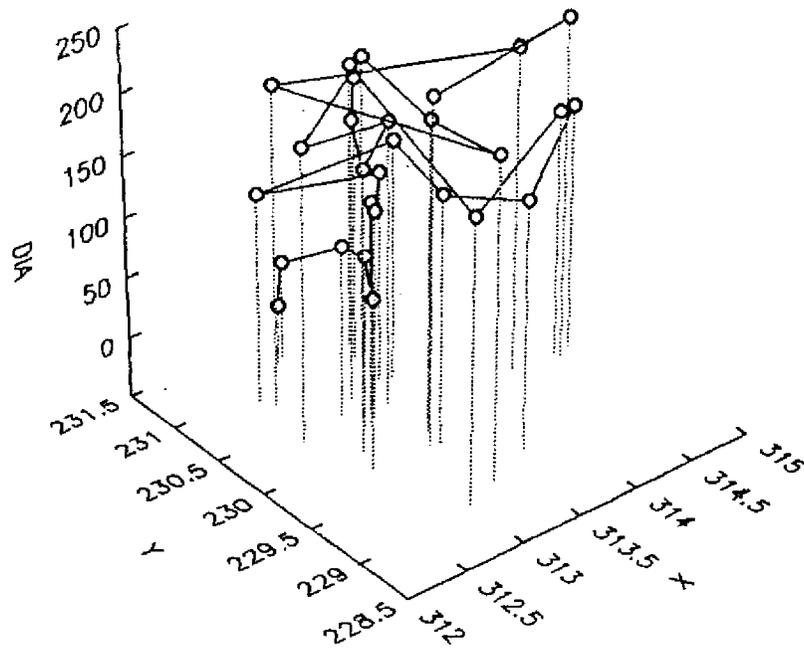


FIGURA 5