

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

## Posibles factores asociados con la neuropatía epidémica en Cuba

*Dr. Antonio Pérez Rodríguez,<sup>1</sup> Dra. Amalia Isla García,<sup>2</sup> Dra. Irma Fernández,<sup>3</sup> Dr. Pedro Más Lago,<sup>4</sup> Dra. Ana Iris García Rodríguez<sup>5</sup> y Dra. Ada Rodríguez Concepción<sup>5</sup>*

### RESUMEN

A partir de los 115 enfermos atendidos por neuropatía epidémica entre el 15 de marzo al 30 de abril de 1993 en el Centro de Investigaciones Médicas Quirúrgicas (CIMEQ) de Ciudad de La Habana, fueron seleccionados aleatoriamente 114 controles en la comunidad. En el análisis univariado se encontró asociación significativa sobre todo con el hábito de fumar (razón de disparidad = 3,45 [intervalo de confianza al 95 % = 1,85-6,35]) y el consumo de grasa comestible de procedencia no certificada (razón de disparidad = 2,77 [intervalo de confianza 95 % = 1,34-5,8]). Fueron ratificados todos en el análisis de regresión logística multivariada y se encontró además asociación (razón de disparidad = 8,88 [intervalo de confianza 95 % = 2,58-30,55]) con la presencia de anticuerpos frente al virus Coxsackie A-9 cepa 47, entre los 182 individuos que tenían examen serológico. Todo parece indicar que el factor tóxico derivado del hábito de fumar, unido a deficiencias de algunos nutrientes por los cambios ocurridos en la dieta, así como el contacto con el virus aislado en 1 de los pacientes facilitaron la expresión clínica de esta enfermedad y por consiguiente en el origen de la epidemia.

**Descriptor DeCS:** NEURITIS OPTICA/epidemiología. POLINEURITIS/epidemiología; FACTORES DE RIESGO; COXSACKIE VIRUS A/aislamiento & purificación; REGRESION LOGISTICA; CUBA.

Desde finales de 1991 se presentó un incremento de enfermos de neuritis óptica en la población adulta de la provincia de Pinar del Río, la región más occidental de Cuba, cuyo ascenso se hizo más marcado durante el primer semestre de 1992, y se extendió al resto de las provincias del país durante el año 1993.

Al inicio de la epidemia, la neuritis óptica era la forma predominante de presentación y estaba caracterizada por disminución de la agudeza visual, escotoma central o cecocentral y disminución o pérdida de la visión a colores, bilateral y de evolución insidiosa en un período de 1 a 2 meses. Posteriormente comenzaron a presentarse casos de neuropatía

periférica, caracterizada por acroparestesias, dificultad para la marcha y aumento de la frecuencia urinaria, entre otras.

Todo este proceso denominado neuropatía epidémica (NE) se caracterizó también por una susceptibilidad para los 2 sexos, con un predominio masculino para la forma óptica y femenino para la periférica, un marcado riesgo para el grupo de 25 a 64 años, con una distribución geográfica heterogénea.<sup>1,2</sup>

En cuanto a la causa de las neuromielopatías, se han mencionado fundamentalmente factores tóxico-nutricionales y biológicos, aunque es de destacar que en algunos países estos procesos no han sido bien esclarecidos.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Epidemiología. Investigador Titular. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"- (IPK).

<sup>2</sup> Especialista de I Grado de Epidemiología. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ).

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Bioestadística. CIMEQ.

<sup>4</sup> Especialista de II Grado de Microbiología. Investigador Titular. IPK.

<sup>5</sup> Especialista en Medicina General Integral. Colaborador del CIMEQ.

Lo antes expuesto evidenció la necesidad de realizar estudios para contribuir al conocimiento de los factores asociados con el desarrollo de la epidemia, lo que a su vez llevaría a desarrollar acciones preventivas y de control más efectivas, así como a establecer bases para nuevas investigaciones.

## MÉTODOS

El universo comprendió 115 adultos con NE residentes en las provincias de Ciudad de La Habana, La Habana y Pinar del Río, de éstos 29 (25,2 %) presentaban neuritis óptica; 29 (25,2 %) polineuropatía periférica y 57 (49,6 %) formas mixtas. Todos ellos con menos de 20 días de evolución, habían sido remitidos entre el 15 de marzo y el 30 de abril de 1993 con diagnósticos presuntivos para su ingreso en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) de Ciudad de La Habana. Allí fueron investigados y confirmados por los especialistas correspondientes, ya entrenados, y con los criterios diagnósticos (anexo 1) establecidos en todo el país.<sup>2,5</sup>

De forma simultánea, 114 individuos adultos no afectados por NE, con edades similares (más o menos 10 años), fueron seleccionados aleatoriamente como control entre familiares, amigos y vecinos sin aparente relación, residentes en el área del médico de la familia que atendía cada caso y que decidieron participar por su propia voluntad.

Los 229 individuos comprendidos en el estudio fueron examinados por los especialistas correspondientes en el CIMEQ, se les llenó además una encuesta epidemiológica que contenía datos de identificación, factores individuales de exposición a elementos tóxicos, infecciosos y otros factores que pudieran estar relacionados con el proceso y que fueron previamente definidos (anexo 2) y cuyos datos fueron obtenidos como resultado de la entrevista realizada por 2 médicos especialistas en Medicina General Integral con el entrenamiento necesario.

El estudio serológico pudo ser realizado a 182 individuos (100 casos y 82 controles) y consistió en una prueba de neutralización contra un virus Coxsackie A-9, cepa 47, aislada en el Laboratorio de Enterovirus del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) a partir de una muestra de líquido

cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con NE.<sup>6</sup> Se consideró positiva la dilución 1:10 o superior, y a la vez criterio de infección o exposición al agente biológico.

Se realizó la transformación logarítmica de los títulos de anticuerpos mediante el cálculo de la media geométrica de los títulos para casos y controles, respectivamente, y se estimó la diferencia entre ellas con la utilización de la prueba de hipótesis para medias del paquete MICROSTAT.

La información recopilada fue almacenada de una base de datos y procesada en el paquete Epiinfo versión 5.1, con un análisis univariado inicial y multivariado después, este último mediante el paquete de regresión logística multivariada denominado RELODI. Se consideró como medida de asociación la razón de disparidad (RD) y su intervalo de confianza (IC) con una confiabilidad del 95 %. El ajuste del modelo de regresión se realizó paso a paso, considerando las variables asociadas las que tuvieran un valor  $>1$  y con significación estadística los valores de  $Z > 1,96$ . Por último, se realizó un análisis de regresión logística multivariada con los 182 individuos (100 casos y 82 controles) a los que se le hizo el estudio serológico para evaluar la asociación del agente viral en estudio junto al resto de las variables (excluidas aquéllas con valores  $Z < 1$  en la regresión logística previa con todos los casos y controles) en la ocurrencia de la entidad.

## RESULTADOS

En el grupo de edad de 25 a 64 años se encontró el mayor número de enfermos estudiados. Referente al sexo no se encontró predominio en ninguno de ellos; en cuanto al color de piel hubo mayor frecuencia en el blanco, seguido del negro y el mestizo, no se observaron diferencias significativas para estas variables entre casos y controles (tabla 1). Por otra parte, no fue posible identificar entre los casos ninguna ocupación laboral diferente a la de los controles, aunque la mayor frecuencia para ambos grupos estuvo relacionada con labores de servicio, técnica, profesional y militar.

Al realizar el análisis univariado de las variables o factores de riesgo (tabla 2), sólo se encontró asociación significativa para el hábito de fumar ( $RD=3,45$ [IC 95 %= $1,85-6,35$ ]); el consumo en los

**TABLA 1.** Porcentaje de casos y controles según grupos etarios, sexo y color de la piel

| Grupos etarios   | Casos n=115 (%) | Controles n=114 (%) | X <sup>2</sup><br>Valor de p |
|------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|
| 15-19            | 4,3             | 0,9                 |                              |
| 20-24            | 1,7             | 3,5                 |                              |
| 25-44            | 53,9            | 54,4                |                              |
| 45-64            | 37,4            | 34,2                |                              |
| 65 y +           | 2,7             | 7,0                 |                              |
| Sexo             |                 |                     | 0,6415                       |
| Masculino        | 50,4            | 53,5                |                              |
| Femenino         | 49,6            | 46,5                |                              |
| Color de la piel |                 |                     | 0,6823                       |
| Blanca           | 62,6            | 64,0                |                              |
| Negra            | 25,2            | 21,1                |                              |
| Mestiza          | 12,2            | 14,9                |                              |

últimos 3 meses de grasa no ofertada por el estado, por lo que se consideró como no certificada (RD=2,77 [IC95 %=1,34-5,8]); el consumo habitual durante al menos 3 meses en el último año de algunos medicamentos (RD=1,99[IC 95 %=1,13-3,51]); y la presencia de vectores en la vivienda (RD=2,53[IC 95 %=1,25-5,0]), referidos con mayor frecuencia las moscas y mosquitos. La serología positiva contra el virus Coxsackie A-9, cepa 47 (IPK) estuvo también significativamente asociada (RD=4,61[IC 95 %=1,61-13,19]). Respecto al consumo de medicamentos no se encontró ninguno nuevo ni uso excesivo de alguno de ellos que difiera de los controles (tabla 3).

La existencia de una enfermedad previa (3 meses antes del inicio de los síntomas para los casos o 3 me-

ses antes de realizar la encuesta para los controles) no evidenció asociación, al igual que el antecedente de contacto con enfermos de NE.

No se encontraron diferencias significativas entre casos y controles en cuanto al consumo de infusiones o cocimientos de diferentes tipos de plantas (caña santa, tilo, hojas de naranja, etcétera).

Al realizar el análisis mediante la regresión logística multivariada para las variables o factores más relevantes (tabla 4), una vez más encontramos asociación con el hábito de fumar (RD=2,99[IC 95 %=1,57-5,69]), el consumo de grasa comestible adquirida fuera de la distribución estatal (RD=3,30[IC 95 %=1,55-7,03]) y los vectores en el domicilio (RD=2,82 [IC 95 %=1,38-5,76]).

En la tabla 5 se presentan los resultados de los títulos de anticuerpos neutralizantes de casos y controles contra el virus Coxsackie A-9 cepa 47 (IPK), con la mayor proporción de sueros negativos en el grupo control así como la mayor proporción de títulos elevados (>1:80) en el grupo de enfermos. Por otra parte, la media geométrica del título de anticuerpos fue 35,9 entre los enfermos contra 20,8 entre los controles; diferencia estadísticamente significativa (T=2,4878, p=6,882E-03).

Se observó además, una fuerte asociación con la serología positiva (RD=8,88[IC 95 %=2,58-30,55]), y se mantuvo la relación con el hábito de fumar (RD=2,73 [IC 95 %=1,11-6,71]) y la presencia de vectores (RD=5,17[IC 95 %=2,37-11,3]) cuando se realizó el análisis de regresión logística (tabla 6).

**TABLA 2.** Análisis univariado de factores asociados

| Factores                                  | Casos n=115 (No.) | Controles n=114 (No.) | Razón de disparidad (IC 95 %) | Valor de p |
|---|-------------------|-----------------------|-------------------------------|------------|
| Hábito de fumar                           | 85                | 54                    | 3,45(1,85-6,35)               | 0,00001    |
| Plaguicida                                | 9                 | 11                    | 0,80(0,29-2,19)               | 0,6251     |
| Consumo de bebidas alcohólicas            | 24                | 28                    | 0,81(0,41-1,58)               | 0,5049     |
| Consumo de café                           | 89                | 75                    | 1,78(0,95-3,35)               | 0,0515     |
| Consumo de infusión                       | 72                | 82                    | 0,65(0,36-1,19)               | 0,1328     |
| Consumo de grasa de origen no certificado | 34                | 15                    | 2,77(1,34-5,80)               | 0,0024     |
| Consumo de medicamentos                   | 65                | 45                    | 1,99(1,13-3,51)               | 0,0098     |
| Enfermedades previas                      | 27                | 16                    | 1,86(0,89-3,92)               | 0,0721     |
| Vectores                                  | 96                | 76                    | 2,53(1,25-5,00)               | 0,0032     |
| Animales domésticos                       | 48                | 50                    | 0,92(0,52-1,60)               | 0,7457     |
| Contacto previo con NE                    | 17                | 27                    | 0,56(0,27-1,16)               | 0,0873     |
| Serología positiva                        | 95 (N=100)        | 66 (N=82)             | 4,61(1,61-13,19)              | 0,0022     |

**TABLA 3.** Casos y controles según el consumo de drogas

| Drogas                  | Casos<br>(No.) | Controles<br>(No.) |
|-------------------------|----------------|--------------------|
| Metronidazol            | 11             | 4                  |
| Indometacina            | 16             | 14                 |
| Meprobamato             | 7              | 3                  |
| Sulfa                   | 4              | 3                  |
| Diazepan                | 6              | 5                  |
| PPG (ateromixol)        | 5              | 10                 |
| Ácido acetil salicílico | 5              | 2                  |

**TABLA 4.** Factores asociados con la regresión logística múltiple

| Factores                                  | Valores de Z | Razón de disparidad<br>(IC 95 %) |
|---|--------------|----------------------------------|
| Hábito de fumar                           | 3,332727     | 2,99(1,57-5,69)                  |
| Consumo de café                           | 1,000454     | 1,44(0,70-2,92)                  |
| Consumo de infusiones                     | -2,030893    | 0,52(0,28-0,98)                  |
| Consumo de medicamentos                   | 1,789117     | 1,71(0,94-3,10)                  |
| Consumo de grasa de origen no certificado | 3,096950     | 3,30(1,55-7,03)                  |
| Enfermedades previas                      | 0,722889     | 1,32(0,62-2,82)                  |
| Contactos con pacientes de NE             | -0,957482    | 0,68(0,32-1,48)                  |
| Vectores                                  | 2,833105     | 2,82(1,38-5,76)                  |

**TABLA 5.** Distribución de casos y controles según el estudio de anticuerpos neutralizantes contra el virus Coxsackie A-9 (47 strain)

| Títulos de anticuerpos neutralizantes | Casos |       | Controles |       | Total |       |
|---------------------------------------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|
|                                       | No.   | %     | No.       | %     | No.   | %     |
| <10                                   | 5     | 5,0   | 16        | 19,6  | 21    | 11,6  |
| 10                                    | 14    | 14,0  | 8         | 9,7   | 22    | 12,1  |
| 20                                    | 27    | 27,0  | 18        | 21,9  | 45    | 24,7  |
| 40                                    | 20    | 20,0  | 14        | 17,1  | 34    | 18,7  |
| 80                                    | 13    | 13,0  | 14        | 17,1  | 27    | 14,8  |
| 160                                   | 10    | 10,0  | 8         | 9,7   | 18    | 9,9   |
| 320                                   | 11    | 11,0  | 4         | 4,9   | 15    | 8,2   |
| Total                                 | 100   | 100,0 | 82        | 100,0 | 182   | 100,0 |

**TABLA 6.** Factores asociados con la regresión logística múltiple, se incluye prueba serológica\*

| Factores                                  | Valores de Z | Razón de disparidad<br>(IC 95 %) |
|---|--------------|----------------------------------|
| Hábito de fumar                           | 2,12198      | 2,27(1,06-4,87)                  |
| Consumo de café                           | 1,085135     | 1,59(0,68-3,69)                  |
| Consumo de infusiones                     | -1,820544    | 0,49(0,24-1,05)                  |
| Consumo de medicamentos                   | 1,718865     | 1,82(0,91-3,64)                  |
| Consumo de grasa de origen no certificado | 2,193603     | 2,73(1,11-6,71)                  |
| Vectores                                  | 4,130548     | 5,17(2,37-11,30)                 |
| Serología+                                | 3,463935     | 8,88(2,58-30,55)                 |

\*Casos = 100. Controles = 82.

## DISCUSIÓN

Los brotes epidémicos de neuromielopatía tropical se han descrito en el Caribe desde hace más de 100 años.<sup>7</sup> En la presente epidemia la dinámica de presentación fue, en los inicios, de una neuritis óptica, más tarde algunas de ellas acompañadas de manifestaciones periféricas, y finalmente se presentaron también enfermos con neuropatía periférica sólo; en nuestro país no existían antecedentes de un proceso similar de tal magnitud.

Si bien es cierto que este cuadro clínico pudiera tener un origen tóxico, carencial, metabólico, infeccioso o combinación de ellos, la identificación de la causa fundamental o necesaria no siempre es fácil de determinar, por lo que en ocasiones se requiere de un trabajo investigativo prolongado. Hemos aprobado así algunos de los factores considerados como riesgos de un fenómeno multicausal complejo.

Todo parece indicar que el hábito de fumar ha sido un factor influyente en el proceso, más aún cuando existen reportes que han demostrado que el cianuro, la nicotina y otros elementos procedentes de la combustión del cigarro en condiciones de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> son tóxicos importantes en la ambliopía tabáquica.<sup>2</sup>

El consumo de grasa no ofertada por la venta estatal, fue obtenida a partir de la compra a personas con crianza de animales como el puerco, no se encontró adulteración o producción ilegal de ésta. Este hecho indirectamente nos sugiere la carencia de este producto entre los enfermos, lo que lleva a la necesidad de su compra en forma significativa. No descartamos la posibilidad del consumo de otros productos ingeridos que pudieran ser tóxicos o que en sustitución de otros impliquen una carencia nutricional, y es así como se identificó un incremento en el consumo de infusiones o cocimientos, como un elemento nuevo incorporado en la dieta dada las circunstancias económicas especiales en que estaba sometido el país. Es de esta manera como algunos autores<sup>9</sup> han sugerido que la brusca deficiencia del complejo vitamínico B, acompañado de la carencia de ciertos aminoácidos esenciales, junto al incremento del consumo de azúcar de caña, dieron origen a la epidemia.

Es importante recordar, aunque no es nuestra situación, que la intoxicación crónica por cianuro como consecuencia del exceso de consumo de casa-

be y otros alimentos embutidos cianogénicos han sido responsabilizados con brotes de mieloneuropatía, particularmente ocurridos en África.<sup>10,11</sup>

Respecto al consumo de medicamentos no fue posible demostrar el uso de productos nuevos, ni excesos en el consumo, que nos pudieran establecer una asociación con la enfermedad.

La falta de relación con enfermedades previas, sobre todo de causa infecciosa, no permite sustentar la hipótesis del agente biológico como causa fundamental, más aún cuando la referencia de contacto previo con enfermos de NE fue poco frecuente. No obstante, no puede ser descartada totalmente la participación de un agente biológico, por la evidencia de aislamiento de 4 cepas de Enterovirus correspondientes al grupo Coxsackie. Además, se ha observado en el LCR de otros pacientes con cuadros clínicos de la enfermedad, un efecto citopático ligero que no progresa y que se plantea que sea un posible agente viral aún no bien esclarecido.<sup>12</sup> Un dato más a destacar es que el 30 % de nuestros enfermos refirieron fiebre al inicio de los síntomas, aspecto que apoya todavía más nuestra hipótesis de un posible agente infeccioso asociado con el desenlace del proceso objeto de estudio.

Debe tenerse en cuenta que muchos agentes biológicos, entre ellos los Enterovirus, tienen una diversidad de órganos diana, así como un espectro clínico amplio con predominio de formas de infección inaparentes o subclínicas, lo cual explicaría la falta de referencia de contactos con otros enfermos o en el hecho que algunos controles infectaran pero no tuvieran manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En Japón, alrededor de 1960, ocurrió una epidemia de neuropatía mielo-óptica subaguda conocida como SMON (*subacute-mielo optic neuropathy*), donde se estudió también una posible causa infecciosa y en la que algunos investigadores aislaron el virus Echo tipo 21 (*Shingu* y otros); otros el Coxsackie A (*Miyahara*) y otros un agente con efecto citopático ligero (*Inoue* y otros), todo lo cual no pudo ser sostenido por no confirmarse en diferentes laboratorios, motivo por lo que se estableció finalmente el uso de un medicamento (clioquinol) como la posible causa de aquella epidemia.<sup>13</sup> Es importante reiterar que *Inoue* y otros detectaron un efecto citopático en células BAT-6 a partir de muestras procedentes de 5 pacientes en Okayama, así como de 8 pacientes

en Osaka y en 23 casos en Hokkaido durante la epidemia ocurrida en Japón.<sup>14</sup>

Debemos insistir en que la determinación causal de la neuritis óptica ha sido y es un problema la mayoría de las veces, y por ello recordamos las series de Benedict, Carroll y Otradovec en la que se plantean múltiples causas, entre ellas la infecciosa.<sup>15</sup>

En el supuesto de que un Enterovirus como el que estudiamos estuviese asociado con la ocurrencia de este brote, explicaría también la asociación encontrada con vectores, pues podría ser un indicador indirecto de la situación higiénico sanitaria existente en el medio donde residen los enfermos o expresión de una transmisión mecánica de este virus. En ambas situaciones debe ser comprensible la asociación encontrada, al hacer el análisis de los 100 casos y los 82 controles que poseen estudio serológico, a la cepa 47 del virus Coxsackie A-9, ya que constituyó un factor fuertemente asociado con la ocurrencia de la enfermedad junto al hábito de fumar, importante componente tóxico ya descrito. Estas evidencias se reafirman más aún, al identificar títulos de medias geométricas de anticuerpos neutralizantes contra el virus en estudio, superiores de forma significativa con los casos (35,9) respecto a los controles (20,8).

No fue posible hacer estudios de sueros pares para demostrar la seroconversión porque los enfermos estudiados tenían alrededor de 20 d de evolución precisamente dado el cuadro lento o subagudo de presentación.

La repercusión de agentes infecciosos, asociados incluso con manifestaciones crónicas del sistema nervioso está dada por el hecho de que a 4 pacientes en Houston; 3 de ellos con esclerosis múltiple y 1 con esclerosis lateral amiotrófica, les fue detectada la presencia de un virus en el líquido cefalorraquídeo, los que a su vez tenían anticuerpos neutralizantes contra el agente aislado y cuya característica antigénica evidenció una relación con el virus Inoue identificado en Japón.<sup>16</sup>

Nuestros resultados serológicos fueron más alentadores que los de *Kono* y otros, ya que en sus estudios de prueba de neutralización realizados con la cepa Sato de cultivo BAT-6, los títulos fueron negativos a una dilución 1:4 tanto para enfermos como para sanos, en contraposición a lo observado por *Kimura* y otros, que identificaron positividad de títulos de anticuerpos 1:5 a 1:10 en 13 de los 15 pacientes con SMON ocurrido en Japón.<sup>17</sup>

Todo parece indicar que el factor tóxico derivado del hábito de fumar, unido a posibles deficiencias de algunos nutrientes ocurridos por cambios en la dieta, propiciaron condiciones en el huésped que, ante la agresión de un agente biológico, es decir el virus Cocksackie A-9 aislado, facilitaron la expresión

clínica de esta enfermedad y por tanto, en el origen de la epidemia.

Nuestros resultados aunque no son definitivos, sustentan una hipótesis para futuras investigaciones, y permiten además ,adoptar algunas medidas de prevención y control inmediatas.

#### ANEXO 1. Criterios para la definición de las diferentes formas clínicas de neuropatía epidémica

##### 1. Evaluación de síntomas periféricos para confirmar el diagnóstico de la forma periférica

Criterios mayores:

- 1.1 Síntomas sensitivos periféricos de tipo irritativo tales como: hormigueo, calambres, entumecimiento, sensación de calor.
- 1.2 Alteración de la sensibilidad demostrada por disminución de la percepción de la vibración del diapason de 128 ciclos, del algodón y del alfiler, en forma predominantemente distal (dedos de las manos y de los pies).
- 1.3 Alteración de los reflejos osteotendinosos de los miembros inferiores en forma bilateral y generalmente simétrica, con disminución o ausencia de los reflejos aquileanos con o sin hiperreflexia de rotulianos.

Criterios menores:

- 1.4 Alteraciones de la micción con urgencia miccional, nicturia, polaquiuria, incontinencia, poliuria.
- 1.5 Alteraciones neurovegetativas tales como frialdad, calor o sudoración de manos y pies, palpitaciones, taquicardia.
- 1.6 Otros: presencia de hipoacusia, disfagia, disfonía, ataxia sensorial, constipación, diarrea, impotencia sexual, irritabilidad, alteraciones del sueño.

El paciente debe reunir 3 criterios mayores o bien 2 criterios mayores y al menos uno de los criterios menores (siempre debe estar presente el criterio 1.1).

##### 2. Evaluación de los síntomas visuales para el diagnóstico de la forma óptica

Criterios mayores:

- 2.1 Disminución de la agudeza visual (de 0,8 o menor)
- 2.2 Alteraciones de la visión de color: falla de 2 o más de las primeras 8 láminas de la prueba de Ishihara, edición de 1992.
- 2.3 Escotoma bilateral, absoluto o relativo (al rojo o al verde) de tipo central dentro de los 10<sup>o</sup> centrales de visión o de tipo cecocentral.
- 2.4 Alteración de la prueba de sensibilidad de visión de contraste con la carta de Vistech (menos de 18).
- 2.5 Defecto bilateral de la capa de fibras ópticas (cuña en el haz maculopapilar), el cual aparece generalmente después de 1 mes de evolución.

Criterios menores:

- 2.6 Palidez del sector temporal de la papila óptica en pacientes con más de 1 mes de evolución.
- 2.7 Fotofobia, ardor ocular, versiones laterales en rueda dentada.

El diagnóstico se confirma con la presencia de al menos 4 de los criterios mayores. Los criterios menores no son necesarios para el diagnóstico pero su presencia refuerza la certeza diagnóstica.

##### 3. Evaluación de pacientes con síntomas visuales y periféricos

Los síntomas visuales y sensitivos deben evaluarse por separado como arriba se indica. Si el paciente cumple los requerimientos diagnósticos para las 2 formas clínicas, el caso se clasificará como forma mixta.

#### ANEXO 2. Definiciones de variables o factores de riesgo

| Variables                                 | Definiciones   |
|---|--|
| Ocupación                                 | Categoría ocupacional durante los 3 últimos meses  |
| Color de la piel                          | Color de la piel de los individuos   |
| Plaguicida                                | Expuestos a plaguicida en el último año  |
| Hábito de fumar                           | Hábito de fumar (al menos 5 cigarros por día) más de 1 mes previo  |
| Consumo de bebidas alcohólicas            | Consumo de bebidas alcohólicas al menos 3 o más veces por semana en los últimos 3 meses                      |
| Consumo de café                           | Consumo de al menos 1 taza de café diaria, más de 1 mes previo   |
| Consumo de infusiones o cocimientos       | Cocción de plantas, raíces u hojas para tomar (1 vaso diario) en los últimos 3 meses                         |
| Consumo de drogas o medicamentos          | Consumo diario al menos 3 meses durante el último año  |
| Consumo de jabón de origen no certificado | Cuando el jabón de baño fue adquirido por otros medios que no fue la establecida por el estado               |
| Consumo de grasa de origen no certificado | Cuando en los últimos 3 meses se adquirió la grasa para consumo de una fuente de venta no oficial del estado |

## ANEXO 1. Continuación

| Variables               | Definiciones   |
|-------------------------|--|
| Contactos previos de NE | Contacto personal o directo con pacientes de neuropatía epidémica en los últimos 3 meses |
| Animales                | Presencia de gatos, perros, aves y otros animales domésticos en la casa                  |
| Vectores                | Presencia de mosquitos, cucarachas, moscas y roedores en la casa o domicilio             |
| Enfermedades previas    | Cualquier enfermedad infecciosa padecida 3 meses previos                                 |
| Vacunas                 | Si fue vacunado o inyectado con otras sustancias o medicamentos en el último año         |
| Viajes previos          | Si la persona realizó un viaje al extranjero durante el último año                       |
| Serología positiva      | Títulos mayores de 1:10 de anticuerpos neutralizantes                                    |

## SUMMARY

Of the 115 patients who suffered from epidemic neuropathy and received attention from March 16 to April 30, 1993, at the Center for Medical and Surgical Research (CMSR), in Havana City, 114 controls were selected at random in the community. In the univariate analysis it was found a significant association mainly with the smoking habit (odds ratio = 3.45 [95 % confidence interval 1.85 to 6.35]) and with the consumption of edible fat of uncerfified procedence (odds ratio = 2.77 [95 % confidence interval 1.34 to 5.8]). All were ratified in the multivariate logistical regression analysis. Association (odds ratio = 8.8 [95 % confidence interval 2.58 to 30.55] with the presence of antibodies against the Coxsackie virus A-9 strain 47 was also found among the 182 individuals who had serological test. It seems that the toxic factor derived from the smoking habit, together with the deficiency of some nutrients due to the changes occurred in the diet, as well as the contact with the isolated virus in one of the patients facilitated the clinical expression of this disease and therefore in the origin of the epidemics.

**Subject headings:** NEURITIS, OPTIC/epidemiology; POLYNEURITIS/epidemiology; RISK FACTORS; COXSACKIE VIRUSES A/isolation & purification; LOGISTIC REGRESSION; CUBA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ramírez A, Rodríguez R, Marrero A, Mesa G, Galindo MA, Íñiguez L. Neuropatía epidémica cubana. Breve reseña epidemiológica. *Bol Epidemiol IPK* 1993;(1):1-4.
- Cuba. Ministry of Public Health. International notes: Epidemic neuropathy. Cuba 1991-1994. *MMWR* 1994;43(10):183-92.
- Schoenberg BS. Clinical neuroepidemiology in developing countries. *Neuroepidemiology* 1982;1:137-42.
- Román GC, Spencer PS, Schoenberg BS. Tropical myeloneuropathies: the hidden endemias. *Neurology* 1985;35:1158-70.
- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Criterios de diagnóstico clínico de neuropatía epidémica. *Bol Epidemiol IPK* 1993;(1):5-7.
- Más Lago P, Rodríguez MP, Guzmán MG, Álvarez M, Mazio V, Ancheta O, et al. Resultados preliminares de laboratorio virológico en estudio de casos de neuropatía epidémica en Cuba. *Bol Epidemiol IPK* 1993;(1):7-8.

- Scott HH. An investigation into an acute outbreak of central neuritis. *An Trop Med Parasitol* 1918;12:109-96.
- Oku H, Fukushima K, Miyata M, Wakakura M, Ishikama S. Cyanide with vitamin B<sub>12</sub> deficiency as the cause of experimental tobacco amblyopia. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1991;95(2):158-64.
- Román GC. Epidemic neuropathy in Cuba: a plea to end the United States economic embargo on a humanitarian basis. *Neurology* 1994;44:1784-6.
- Tylleskar T, Banea M, Bikangi N, Fresco L, Persson L.A, Rosling H. Epidemiological evidence from Zaire for a dietary etiology of Konzo, an upper motor neuron disease *Bull World Health Organ* 1991;69:581-9.
- Mozambique Ministry of Health. Mantakassa: an epidemic of spastic paraparesis associated with chronic cyanide intoxication in a cassava staple area of Mozambique. 1. Epidemiology and clinical and laboratory findings in patients. *Bull World Health Organ* 1984;62:477-84.
- Más Lago P, Pelegrino JL, Guzmán M, Capó V, Rodríguez L, Rodríguez P, et al. Neuropatía epidémica cubana. Parte I. Aislamiento viral. *Rev Cubana Med Trop* 1995;47(1):11-5.
- Kono R. Introductory review of subacute myelo-optico-neuropathy (SMOM) and its studies done by the SOMN research commission. *Jpn J Med Science Biol* 1975;28:1-21.
- Kono R, Keizo Y. History of etiological studies. So called Inoue virus. En: History and review of SMON research. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare Research Grant, 1989;33-9.
- Hayreh SS. Neuritis óptica. Etiología. En: Tratado de neuro-oftalmología. Barcelona: Jims, 1985:415-31.
- Melnick J.L, Seidel E, Inoue YK, Nishibe Y. Isolation of virus from the spinal fluid of three patients multiple sclerosis and one with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1982;1(10):830-3.
- Tagaya I. Summarized report of research works by the members of the virology subsection. Microbiology section. *Jpn J Med Sci Biol* 1975;28:197-202.

Recibido: 15 de abril de 1996. Aprobado: 2 de septiembre de 1997.  
Dr. Antonio Pérez Rodríguez. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Apartado 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba.