

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Miguel Enríquez" Laboratorio Central de Líquido cefalorraquídeo (LABCEL)

Meningoencefalitis Eosinofílica por *Angiostrongylus Cantonensis* y variables meteorológicas

Eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis* and meteorological variables

Alberto Juan Dorta-Contreras,^I Annet Ramos-Plasencia,^{II} Bárbara Padilla-Docal,^{III} Raisa Bú-Coifú-Fanego^{IV} y Ivonne M Iglesias González^V

^ILicenciado en Bioquímica. Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor e investigador titular. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. adorta@infomed.sld.cu

^{II}Especialista en Medicina General Integral. MSc. en Enfermedades Infecciosas. Policlínico Docente "Andrés Ortiz", Cotorro. labelcel@infomed.sld.cu

^{III}Licenciada en Biología. MSc. en Enfermedades Infecciosas. Profesora e investigadora auxiliar. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. barbara.padilla@infomed.sld.cu

^{IV}Especialista en Pediatría. Máster en Enfermedades Infecciosas. Instructora e investigadora auxiliar. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. labelcel@infomed.sld.cu

^VEspecialista en Laboratorio Clínico. Instructora. Investigador agregado. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. iigonzalez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: *Angiostrongylus cantonensis* es un helminto que vive en las arterias pulmonares de dos especies de ratas: *Rattus rattus* y *Rattus norvegicus*. El hombre es un hospedero accidental que se infecta al ingerir las larvas de tercer estadio a través de vegetales o frutas mal lavados y por la ingestión de diferentes especies de moluscos, que constituyen los hospederos intermediarios.

Objetivo: caracterizar las condiciones de humedad, temperatura y lluvia caída en las zonas donde se reportaron los pacientes y su vinculación con la aparición de los casos de meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*.

Material y Métodos: se estudiaron 34 pacientes diagnosticados con esta enfermedad que fueron ingresados en el Hospital Pediátrico San Miguel del Padrón, en La Habana, Cuba, en el período de enero de 1991 hasta enero del 2014. Para la obtención de los datos correspondientes a las variables meteorológicas se acudió con la fecha de ingreso de los enfermos a los registros diarios y mensuales del Instituto de Meteorología. Se calcularon los coeficientes de correlación para cada variable

meteorológica y el número de casos y se ajustaron las rectas de regresión correspondientes.

Resultados: los enfermos se concentraron en períodos en que la humedad promedio anual osciló entre 75 y 76 %, mientras que la humedad ambiental varió entre 65 y 80 %. La probabilidad de encontrar casos enfermos es mayor entre los años con lluvia anual promedio entre 68 y más de 120 mm. Para la temperatura, la correlación fue negativa, a medida que se registra un aumento de temperatura hay una disminución del número de enfermos.

Conclusiones: el mayor número de casos de enfermos coincide con las condiciones de humedad ambiental y temperatura óptimas para el desarrollo de las larvas de tercer estadio en los caracoles.

Palabras clave: *Angiostrongylus cantonensis*, meningoencefalitis eosinofílica, humedad, temperatura, lluvia caída, correlación.

ABSTRACT

Introduction: *Angiostrongylus cantonensis* is a helminth that lives in the pulmonary arteries of two rat's species: *Rattus rattus* and *Rattus norvegicus*. Human is an accidental host that is infected by ingestion of third larvae stage in bad washed vegetables, fruit and different species of mollusks which constitute the intermitted hosts.

Objective: to characterize the humidity, temperature and rain fall in zones where were reported the patients and its relation with the eosinophilic meningoencephalitis cases by *Angiostrongylus cantonensis*.

Material and Methods: 34 patients were diagnosed with this illness. They were admitted at Hospital Pediatric San Miguel del Padrón, Havana, Cuba from January 1991 until January 2014. In order to obtain of meteorological variables data we remit to the admission patient date and dairy and monthly register of the Meteorology Institute. Were calculated the correlation coefficient for each meteorological variable and the number of cases related to the different variables and the regression lines were performed.

Results: the more quaintly of patients were grouped in periods where annual average fluctuated between 75 y 76 % and environment humidity oscillated between 65 y 80 %. The probability to find illness cases is major in the years with average annual rain between 68 and more of 120mm. An inverse correlation was observed for temperature.

Conclusions: the larger number of reported cases coincides with the best conditions of environmental humidity and temperature for the development of the third stage larvae in mollusks.

Key words: *Angiostrongylus cantonensis*, eosinophilic meningoencephalitis, humidity, temperature, rain fall, correlation.

INTRODUCCIÓN

Como expresamos anteriormente el parásito *Angiostrongylus cantonensis* es un helminto que vive en las arterias pulmonares de dos especies de ratas: *Rattus rattus* y *Rattus norvegicus* y tiene como hospederos intermediarios algunas especies de

caracoles terrestres. El hombre es un hospedero accidental que se infecta al ingerir las larvas de tercer estadio en estos moluscos contaminados o a través de vegetales o frutas mal lavados.¹⁻⁴

El helminto *Angiostrongylus cantonensis* fue reportado en 1981 por primera vez en el continente americano y se ha extendido a las Islas del Caribe⁵⁻⁶ y al Norte y Sur de América.⁷⁻⁹

Se han realizado estudios que bajo condiciones experimentales tratan de imitar las condiciones propias del hábitat de los moluscos terrestres parasitados con las larvas del helminto para reproducir el ciclo de vida del parásito en el laboratorio.¹⁰⁻¹²

Sin embargo, no se han publicado estudios ecológicos que vinculen la aparición de enfermos que se han contaminado con el contacto con estos moluscos y las condiciones meteorológicas que favorecen la presencia de estos caracoles terrestres y su irrupción en la vida del hombre.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es caracterizar las condiciones de humedad, temperatura y lluvia caída en las zonas donde se reportaron los pacientes y su vinculación con la aparición de estos casos de meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo. Se estudiaron 34 niños diagnosticados con meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* y que fueron ingresados en el Hospital Pediátrico "San Miguel del Padrón", en La Habana, Cuba, entre los meses de enero de 1991 hasta enero de 2014. Los que procedían de los municipios del Sureste de la capital: Guanabacoa, Regla, Cotorro y San Miguel del Padrón.

Para la obtención de los datos correspondientes a las variables meteorológicas se acudió con la fecha de ingreso de los enfermos a los registros diarios y mensuales del Instituto de Meteorología (INSMET), pertenecientes al Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, situado en la capital cubana. Allí se obtuvieron los datos de la temperatura promedio, humedad relativa promedio y las precipitaciones promedio de La Habana por meses en el periodo donde se reportó cada caso.

Las variables meteorológicas se evaluaron a partir de la serie histórica de casos registrados. La serie histórica arrojó el número de casos por mes con independencia al año de aparición. Se agruparon los meses con igual número de casos registrados y para estos se tomaron los valores medios de temperatura o calor medio atmosférico, humedad y lluvia caída.

La variable temperatura media es el grado medio de calor atmosférico durante el período en estudio. La variable precipitación considera la lluvia que cae en un espacio de tiempo determinado y el promedio de lluvia es cantidad media de lluvia caída en el período de estudio. La humedad es el porcentaje de vapor de agua contenida en la atmósfera en el período determinado.

Generalmente estos datos se recopilan diariamente y se reportan al Instituto de Meteorología donde quedan registrados. A partir de estos datos se calcularon los valores promedio por meses de las diferentes variables empleadas en este estudio. Las variables meteorológicas siguen una distribución normal.

Una vez obtenidas todas las variables meteorológicas mensuales asociadas al momento de enfermar de cada uno de los pacientes, se agruparon y luego se correlacionaron las variables atendiendo al número de pacientes registrados en esos meses.

Se calcularon las correlaciones para cada variable meteorológica y el número de casos registrados reportados bajo las condiciones de cada variable y se ajustaron las rectas de regresión correspondientes. La información fue presentada en diagramas de dispersión. En el desarrollo de esta investigación se contó con el consentimiento tanto del Hospital Pediátrico "San Miguel del Padrón", como del INSMET para la divulgación de los resultados encontrados.

RESULTADOS

La humedad ambiental ha sido uno de los elementos importantes a tener en cuenta en el hábitat del parásito y su hospedero intermediario que son los moluscos terrestres.

Cuando valoramos la humedad ambiental existente en el momento en que ocurrió la enfermedad y lo relacionamos con la humedad promedio anual, apreciamos que los enfermos se concentraron en períodos en que la humedad promedio anual osciló entre 75 y 76 %, mientras que la humedad ambiental varó entre 65 y 80 % aproximadamente, como se puede observar en el gráfico 1.

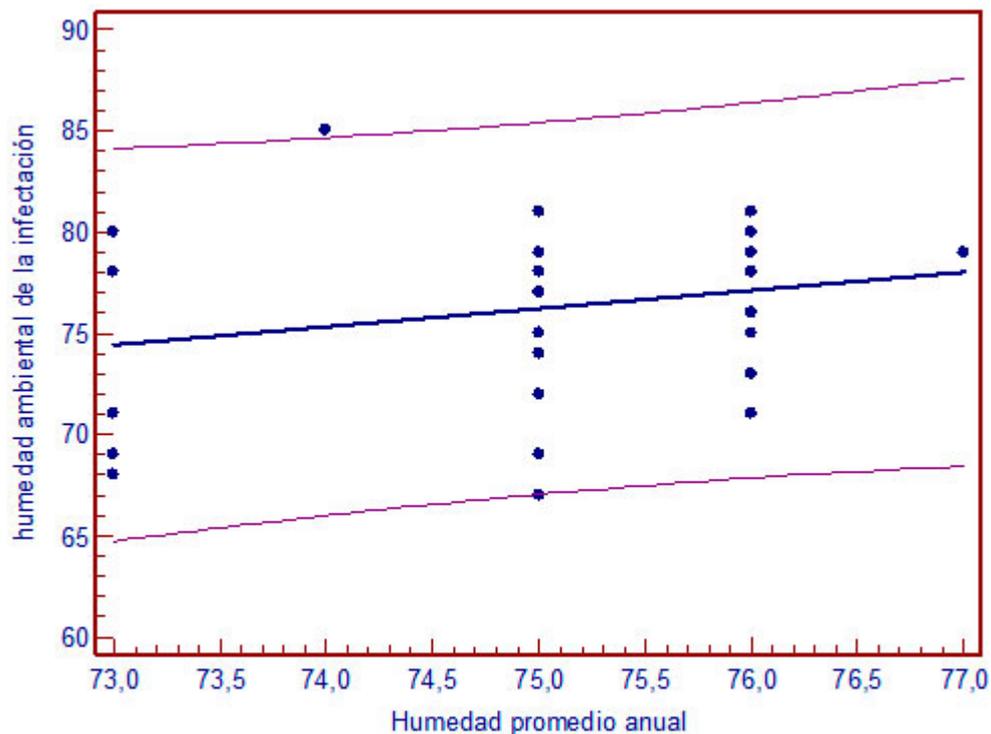


Gráfico 1. Humedad ambiental de infectación en comparación con la humedad promedio anual

El número de casos por mes fue evaluado por análisis de correlación con respecto a la humedad promedio reportadas en esos meses.

La correlación entre humedad promedio y número de casos por mes fue positiva ($r = 0,200$ $p=0,6892$), aunque de acuerdo con Morton y Hebel¹³ esta asociación es débil.

A medida que aumenta la humedad promedio mensual aumenta el número de casos con una distribución lineal lo cual se corresponde con las características del hospedero intermediario. (gráfico 2).

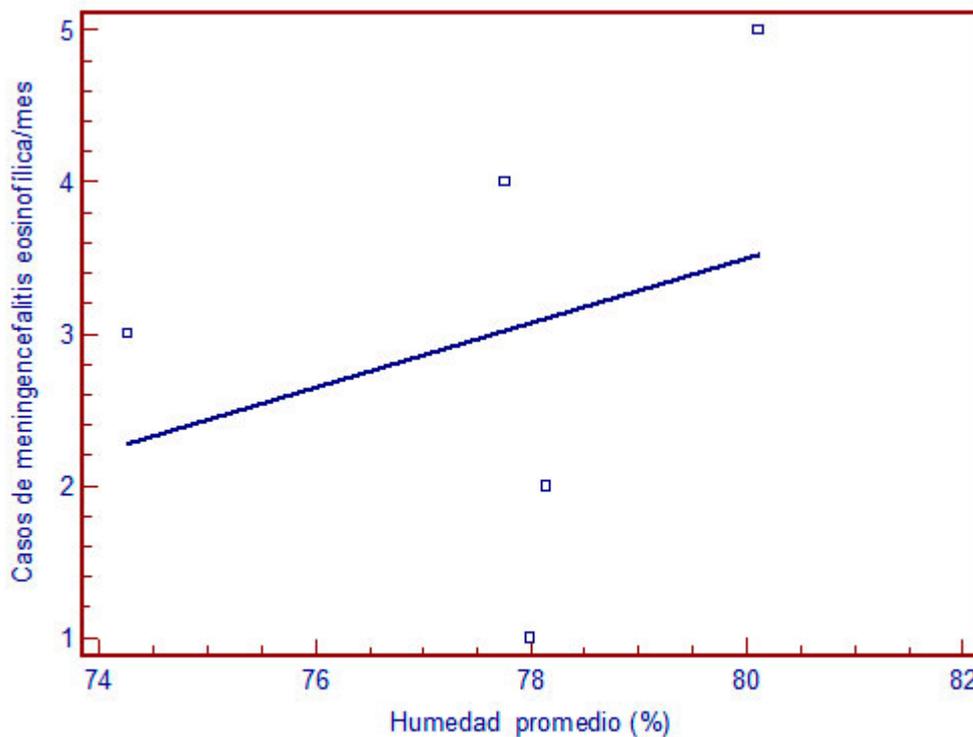


Gráfico 2. Recta de regresión lineal de humedad promedio por número de casos de meningoencefalitis eosinofílica por *A. cantonensis* por mes

Con respecto a la lluvia caída existe una tendencia, al igual que la humedad, en que la probabilidad de encontrar casos enfermos es mayor entre los años con lluvia anual promedio entre 68 y más de 120 mm, y para el momento de la infección oscilaba entre 30 y 170 mm, tal como aparece en el gráfico 3.

La lluvia caída, con respecto al número de pacientes que enfermaron por mes, arrojó una distribución lineal y la correlación entre ambas variables fue positiva ($r= 0,800$ $p=0,1096$). Como se aprecia la correlación más fuerte¹³ encontrada con estas variables meteorológicas, se establece entre el número de casos/mes y la lluvia caída, lo cual guarda estrecha relación con el ciclo de vida del agente biológico involucrado. Esto puede observarse en el gráfico 4.

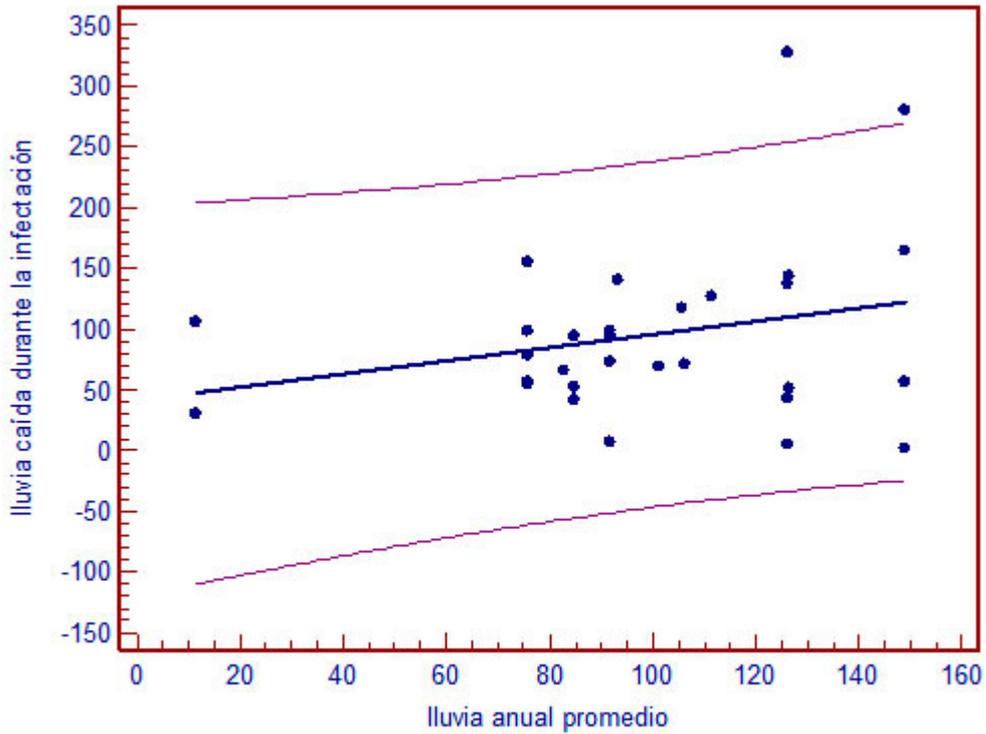


Gráfico 3. Cantidad de lluvia caída durante la infección en comparación con la lluvia anual promedio

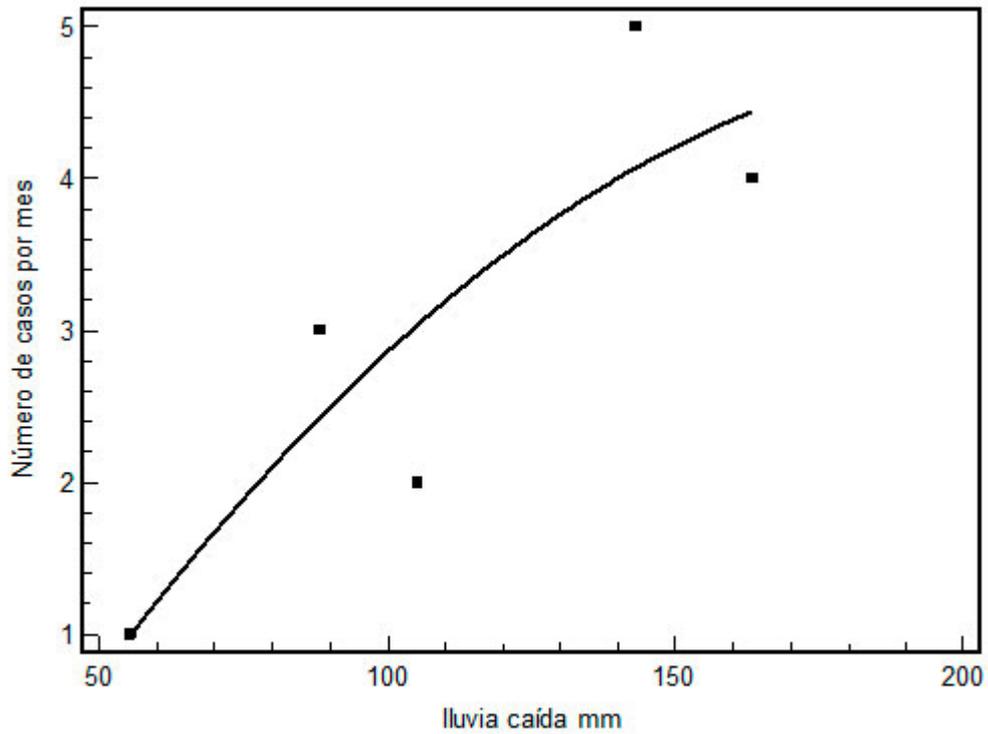


Gráfico 4. Recta de regresión lineal de la variable lluvia caída promedio por número de casos de meningocelitis eosinofílica por *A. cantonensis* por mes

Para el caso de la temperatura la correlación fue negativa ($r = -0.6605$ $p = 0,225$), o sea, que a medida que se registra un aumento de temperatura hay una disminución del número de enfermos, aunque en las temperaturas extremas se reporta un mínimo de enfermos. Esta asociación es moderada 13.

Para nuestros efectos, al hacer la gráfica de probabilidad con 95% de predicción, los pacientes se agrupan en un rango de temperatura en infectación entre 22 y 28 grados centígrados y la temperatura anual promedio entre 24,9 y 25,2 grados centígrados, como se aprecia en el gráfico 5.

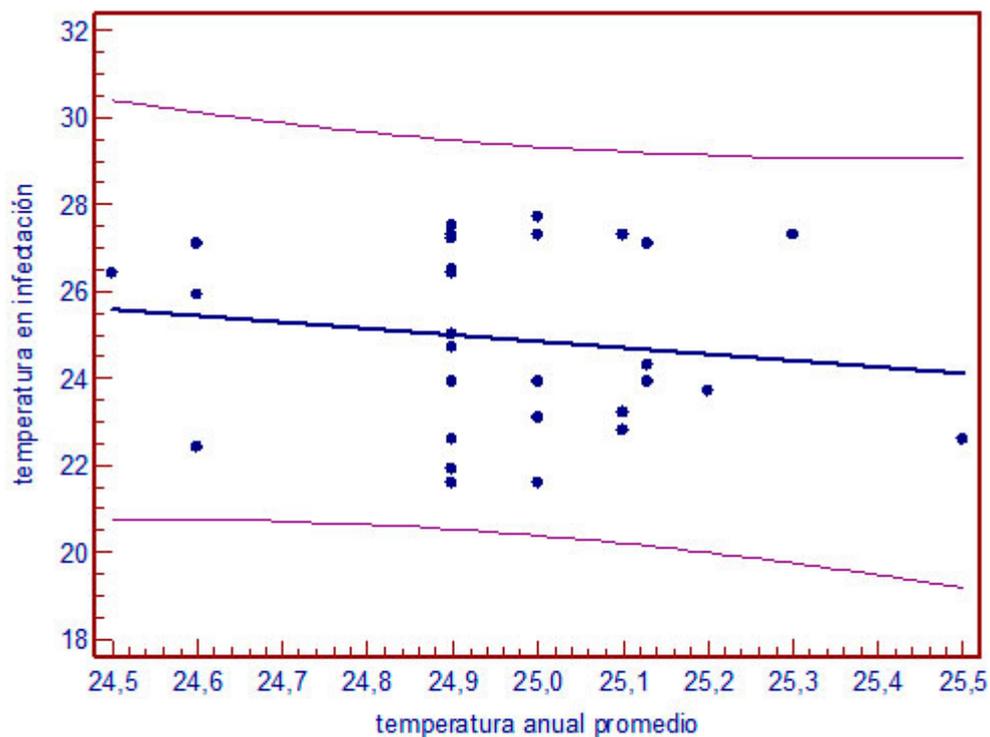


Gráfico 5. Relación entre la temperatura de infectación en comparación con la temperatura anual correspondiente

En la curva de regresión que aparece en el gráfico 6, podemos observar que la curva de temperatura se ajusta mejor a una distribución exponencial, mientras la distribución de la humedad y la lluvia caída se ajustaba a una distribución lineal.

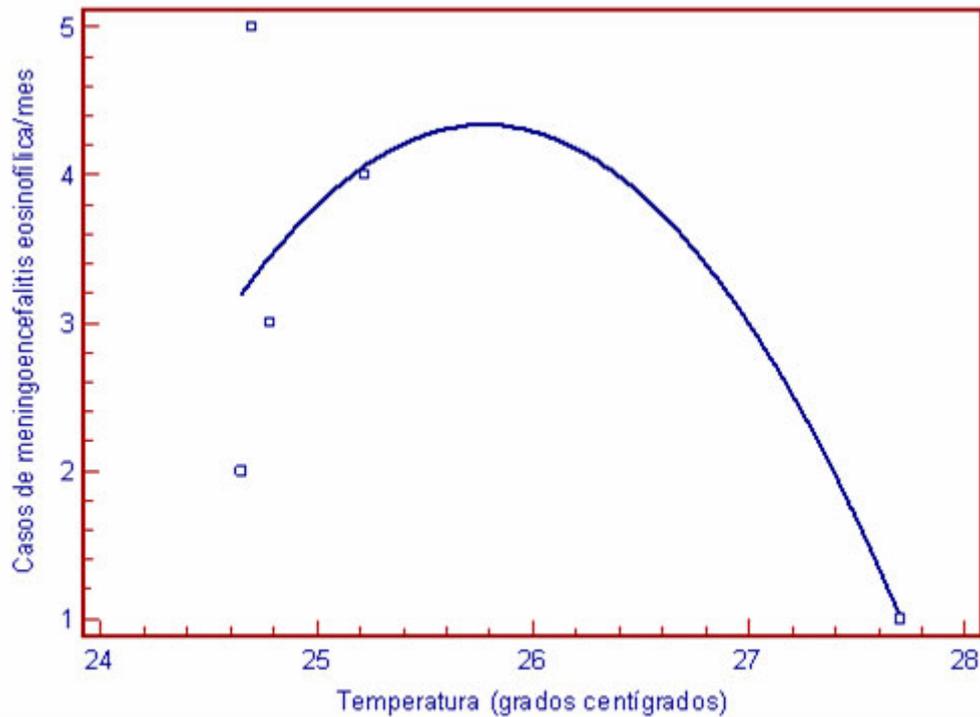


Gráfico 6. Curva de regresión lineal de la variable lluvia caída promedio por número de casos de meningoencefalitis eosinofílica por *A. cantonensis* por mes

DISCUSIÓN

La observación empírica establecida en los últimos 35 años en Cuba de que en los períodos lluviosos era más probable la aparición de casos de meningoencefalitis eosinofílica por *A. cantonensis* determinó la necesidad del presente estudio. Estudiar la hipótesis sobre la posible influencia conjunta de las precarias condiciones epidemiológicas y las condiciones climáticas basadas en variables meteorológicas como humedad, lluvia caída y temperatura llevó a la realización de esta investigación. Todos los pacientes estudiados vivían en condiciones higiénico-sanitarias desfavorables y estas se mantenían de manera invariable en todo el período estudiado. Por eso se desestimaron estas condiciones como variables a ser introducidas en este estudio y que por demás son harto conocidas como factores de riesgo para las parasitosis humanas.¹¹⁻¹²

Las condiciones favorables a la aparición de la meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* se ajustan al ciclo de vida del parásito y se centran en las condiciones de vida del hospedero intermediario que son los moluscos terrestres.

Para la serie histórica que se estudia y que corresponden con niños que habitan en un medio favorable a la presencia de patios de tierra y áreas poco urbanizadas la presencia visible de los moluscos terrestres determinan en una buena medida la aparición de enfermos. Esto se debe a que en Cuba no existe tradición de ingestión de moluscos terrestres crudos como sucede, por ejemplo, en Ecuador^{9,14} y otros países andinos.

Los casos que enferman en Cuba se deben a contacto accidental con los moluscos terrestres infectados con las larvas del parásito y por tanto es de imaginar que las condiciones que propicien la visualización de estos moluscos va a ser un factor decisivo en la aparición de la enfermedad, además de las condiciones propias del crecimiento y propagación de las larvas en estos hospederos intermediarios y los hospederos definitivos que son las ratas.

Los pacientes sufrieron la enfermedad cuando la humedad promedio anual oscilaba entre 75 y 76 % y la humedad ambiental variaba entre los 65 y aproximadamente 80 %, elevada al tener en cuenta los parámetros proporcionados y avalados por el INSMET.

A medida que aumenta la humedad y la lluvia caída se comprueba que el número de casos por mes aumenta, lo cual además de avalar la experiencia empírica del personal que ha trabajado durante 30 años atendiendo estas áreas de salud, se corresponde con los hábitos de vida de los hospederos intermediarios que afloran bajo condiciones de aumento de la humedad ambiental y con la lluvia.¹⁵

La alta humedad relativa favorece las condiciones óptimas para la vida y el desarrollo del hospedero intermediario que se suma a un hábitat precario, por el deterioro intenso de la higiene ambiental que favoreció el aumento de la población de ratas, fuente permanente de larvas infectivas del helminto.^{16-17.}

El comportamiento de la lluvia caída es similar a la de la humedad. La probabilidad de encontrar casos enfermos es mayor en los residentes en zonas con lluvia anual promedio entre 68 y más de 120 mm y que para el momento de la infección oscilaba entre 30 y 170 mm.

Cuando hay condiciones propicias de humedad y lluvia de acuerdo con los parámetros que oscilan en los rangos encontrados se favorece la aparición en la superficie de mayor número de moluscos terrestres y por tanto el contacto con la población infantil, con el consiguiente aumento del número de enfermos.

*The terrestrial snails infected by larvae are nocturnal and become active under high-humidity conditions.*¹⁸⁻²⁰

En cuanto a la temperatura resulta notablemente interesante como la distribución que se ajusta a una distribución gaussiana, lo cual permite conocer que en condiciones extremas de temperatura disminuye el número de casos por mes. Esto se puede traducir que para nuestra serie histórica existe una temperatura óptima de alrededor de 25,8 grados centígrados para la aparición de un mayor número de casos. Esta temperatura es similar a la óptima encontrada a nivel experimental cuando se trabaja el ciclo del parásito bajo condiciones de laboratorio.¹⁸⁻²⁰

Un clásico que ha evaluado la temperatura para el desarrollo de una especie de caracol *Biomphalaria glabrata* infectada con *Angiostrongylus cantonensis* considera que la temperatura óptima para la infección es de 26 grados centígrados.²¹ La temperatura ha sido considerada como el principal factor predictivo para la distribución potencial del parásito.²²

Si esta observación se relaciona con el hábitat de las distintas especies de moluscos terrestres descritos en Cuba como hospederos intermediarios de la enfermedad concuerda que los moluscos terrestres son altamente sensibles a estas temperaturas extremas y se protegen de estas.²² Al hacerse menos visibles es más probable que los niños no encuentren estas especies en los terrenos anexos a sus casas y escuelas y no los utilicen en sus juegos o irrumpen en sus hogares, y puedan contaminar

diferentes superficies del hogar como cunas, corrales, pisos y juguetes y los alimentos y frutas que se consuman sin ser previamente lavadas o en las manos de los propios infantes.

En relación con la temperatura llama la atención que la relación entre temperatura en el momento de la infectación tiene una tendencia negativa con relación a la temperatura anual promedio.

Esto podría deberse a que a temperaturas más altas los moluscos no salen a la superficie y por tanto es menos probable que los niños se pongan en contacto con el hospedero intermediario infectado con larvas de *A.cantonensis*.

CONCLUSIONES

Las variables humedad, temperatura y lluvia caída inciden de manera importante en la aparición de los pacientes y su vinculación con la aparición de los casos de meningoencefalitis eosinofílica. El mayor número de casos de enfermos coincide con las condiciones de humedad ambiental y temperatura óptimas para el desarrollo de las larvas de tercer estadio en los caracoles.

RECOMENDACIONES

Continuar evaluando las variables meteorológicas asociadas a los lugares de residencia de los nuevos casos que se reportan a partir de la entrada a Cuba de la especie *Achatinafulica* que se conoce también como caracol gigante africano, ya que en los lugares de América Latina y Norteamérica donde esta especie invasora ha sido introducida produce un aumento del número de enfermos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Padilla-Docal B, Iglesias-González I, Bu-Coifiu-Fanego R, Socarrás Hernández CA, Dorta-Contreras AJ. Review: Intrathecal Activation as a Typical Immune Response within the Central Nervous System in Angiostrongyliasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2013; 88(2): 230-235.
2. Li H, Feng X, Jin-Bao G, Xiao-Guang C. Case report: a severe eosinophilic meningoencephalitis caused by infection of *Angiostrongylus cantonensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 79: 568-570.
3. Wang QP, Lai DH, Zhu XQ. Human angiostrongyliasis. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8: 621-630.
4. Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ. Different intrathecal immunoglobulins synthesis patterns in human host indicate different strains of *Angiostrongylus cantonensis*. *Medical Hypotheses.* 2012; 79: 311-312.

5. Leone Sebastiano, De Marco Michele, Ghirga Piero, *et al.* Eosinophilic meningitis in a returned traveller from Santo Domingo: case report and review. *J Travel Med.* 2007; 14:407-10.
6. Raccurt C, Balaise J, Durette-Desset MC. Présenced *Angiostrongylus cantonensis* en Haïti. *Trop Med Intern Health.* 2003; 8:423-6.
7. Graeff Texeira C. Expansion of *Achatina fulica* in Brazil and potential increased risk for angiostrongyliasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007; 8:743-4.
8. Pincay T, García L, Narváez E, *et al.* Angiostrongiliasis due to *Parastrongylus (Angiostrongylus) cantonensis* in Ecuador. First report in South America. *Trop Med Internat Health.* 2009; 14 (Suppl 2):37.
9. Padilla-Docal B, Dorta-Contreras AJ, Moreira Juan M, *et al.* Comparison of major immunoglobulins intrathecal synthesis patterns in Ecuadorian and Cuban patients with Angiostrongyliasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84: 406-10.
10. Praphathip E, Phaik EL, Hongman Z, *et al.* Molecular differentiation and phylogenetic relationships of three *Angiostrongylus* species and *Angiostrongylus cantonensis* geographical isolates based on a 66-kDa protein gene of *A. cantonensis* (Nematoda: Angiostrongylidae). *Exp Parasitol.* 2010.
11. Himsforth CG, Parsons KL, Jardine C, Patrick DM. Rats, cities, people, and pathogens: A systematic review and narrative synthesis of literature regarding the ecology of rat-associated zoonoses in urban centers. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* 2013; 13: 349-359.
12. Wang QP, Wu ZD, Wei J, Owen RL, Lun ZR. Human *angiostrongylus cantonensis*: An update. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2012; 31: 389-395.
13. Morton RF, Hebel J.R. Bioestadística y epidemiología. 3ª Ed., México: Interamericana; 1993.
14. Dorta-Contreras AJ, Padilla-Docal B, Moreira J. Neuroimmunological findings of *Angiostrongylus cantonensis* meningitis in Ecuadorian patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011; 69: 466-499.
15. Morgan ER, Jefferies R, Krajewski M, Ward P, Shaw SE. Canine pulmonary angiostrongylosis: the influence of climate on parasite distribution. *Parasitol Int.* 2009; 58(4):406-10.
16. Foronda P, López-González M, Miquel J, Torres J, Segovia M, Abreu-Acosta N, *et al.* Finding of *Parastrongylus cantonensis* (Chen, 1935) in *Rattus rattus* in Tenerife, Canary Islands (Spain). *Acta Trop.* 2010; 114(2):123-7.
17. Tesana S, Srisawangwong T, Sithithaworn P, Laha T, Andrews R. Prevalence and intensity of infection with third stage larvae of *Angiostrongylus cantonensis* in mollusks from Northeast Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80(6):983-7.
18. Meyer Willerer AO, Santos Soto A. temperature and light intensity affecting Egg production and growth performance of the apple snail *Pomacea patula*. *Avances en Investigación Agropecuaria.* 2006; 10: 41-58.

19. Zhang RL, Gao ST, Geng YJ, Huang DN, Chen MX, Liu JP, et al. Study on the epidemiological characteristics and natural infectious focus of *Angiostrongylus cantonensis* in Shenzhen area of Zhujiang Delta in China]. [Article in Chinese] Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2008; 29: 573-6.
20. Lv S, Zhou XN, Zhang Y, Liu HX, Zhu D, et al. The effect of temperature on the development of *Angiostrongylus cantonensis* (Chen 1935) in *Pomacea canaliculata* (Lamarck 1822). Parasitol Res. 2006; 99: 583-587.
21. Yousif F, Lämmler G. The effect of some biological and physical factors on infection of *Biomphalaria glabrata* with *Angiostrongylus cantonensis*. Parasitenk. 1975; 47: 191-201.
22. Lv S, Zhang Y, Liu H-X, Hu L, Yang K, et al. Invasive Snails and an Emerging Infectious Disease: Results from the First National Survey on *Angiostrongylus cantonensis* in China. PLoS Negl Trop Dis. 2009; 3(2): e368.

Recibido: 27 de Febrero de 2015.

Aprobado: 31 de Agosto de 2015.