

# Estudio de casos y controles de la neuropatía óptica epidémica de Cuba, 1993

Pedro Más Bermejo,<sup>1</sup> Conrado del Puerto Quintana,<sup>1</sup>  
Carlos Barceló Pérez,<sup>1</sup> Enrique Molina Esquivel<sup>1</sup>  
y Regla Cañas Pérez<sup>1</sup>

*El objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo de la neuropatía óptica epidémica que ocurrió en Cuba en 1992 y 1993, así como formular una hipótesis etiológica. El diseño empleado fue de casos y controles apareados según la edad, el sexo y la zona de residencia, en el que participaron pacientes de 15 y más años de edad diagnosticados en abril de 1993. Mediante un cuestionario de 52 apartados se obtuvo información sobre las características sociodemográficas, los hábitos tóxicos y alimentarios y la exposición a sustancias tóxicas ambientales de los casos y los controles. Los casos fueron seleccionados mediante un muestreo sistemático de todas las provincias del país. La enfermedad se diagnosticó de acuerdo con criterios mayores y menores. Los primeros fueron disminución de la agudeza visual, alteración de la visión de los colores, escotomas y cuñas en el haz máculopapilar. Como criterios menores se emplearon la palidez de la papila óptica, fotofobia, etc. Los controles se seleccionaron de los registros de población de las áreas de atención primaria. El tamaño de la muestra fue de 551 pares de casos y controles apareados. Las personas más afectadas fueron los residentes en zonas urbanas de 25 a 64 años de edad. No se encontraron pruebas que respalden la transmisión biológica de la enfermedad, ni tóxicos ambientales como factores causales. Mediante la construcción de modelos logísticos se observó que la irregularidad alimentaria (intervalo de confianza de 95% de la razón de productos cruzados o IC95% RPC: 2,43–3,63), el hábito de fumar (IC95% RPC: 2,60–3,13) y la ingestión adicional de azúcar (IC95% RPC: 1,74–2,52) pueden ser factores de riesgo de la enfermedad. A pesar de las limitaciones del estudio, es posible respaldar la hipótesis de que la etiopatogenia de la epidemia podría ser de naturaleza tóxico-nutricional. Según esta hipótesis, las deficiencias alimentarias podrían ser responsables de una alteración notable de los mecanismos de detoxificación metabólica, lo cual aumentaría la susceptibilidad del individuo al efecto de alguna noxa.*

Todavía se desconoce la etiología de algunas neuropatías descritas en zonas tropicales y países en desarrollo (1, 2). La etiología de la neuritis óptica retrobulbar y de las polimieloneuropatías periféricas tropicales parece ser de naturaleza multicausal (3). Estas entidades pueden adquirir características epidémicas por deficiencias nutricionales e hipovitaminosis (4, 5). También se ha atribuido una etiología tóxico-nutricional a algunos trastornos que padecen los pacientes de alcoholismo, a la ambliopía tabáquica (6) y

a los desencadenados por una dieta de alto contenido en cianuro (7, 8).

Por otra parte, en la etiología de las neuropatías se ha señalado el posible papel causal que podrían desempeñar las infecciones por enterovirus (9) y otros virus (10). En la etiopatogenia de las neuropatías cuya aparición estuvo precedida por infecciones y vacunaciones se ha sugerido como mecanismo causal la transferencia pasiva de anticuerpos a través de la barrera hematoencefálica (11, 12). La presencia de agrupaciones espaciales de los casos sirve de fundamento a la hipótesis de la existencia de algún factor etiológico exógeno presente en ciertas áreas geográficas (13).

Desde principios de 1992, se notificó en Cuba un número inesperadamente elevado

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM). Dirección postal: Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Avenida Infanta No. 1158 entre Llinás y Clavel, La Habana, Cuba.

de casos de neuropatía óptica, que afectó principalmente a hombres. El cuadro se caracterizó por una disminución subaguda y progresiva de la agudeza visual (acompañada de escotomas centrales o cecocentrales bilaterales y simétricos), más marcada a los colores rojo y verde, con palidez temporal de la papila y defectos en las fibras ópticas del haz papilomacular de aparición más tardía. Posteriormente aparecieron, cada vez con más frecuencia, manifestaciones de polineuropatía periférica distal, como síntomas sensitivos de tipo irritativo, alteraciones de la sensibilidad y de los reflejos osteotendinosos bilaterales y simétricos de las extremidades inferiores, y cuadros clínicos mixtos (14).

El objetivo de esta investigación fue identificar factores de riesgo que permitieran formular una hipótesis etiológica de la epidemia de neuropatía óptica en Cuba.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en todas las provincias del país. Los participantes fueron enfermos afectados por la neuropatía con manifestaciones ópticas, de 15 y más años de edad, que habían sido diagnosticados por personal especializado en abril de 1993, mes en que se registró un aumento notable de los casos notificados. Las manifestaciones clínicas de estos casos no diferían de las de los notificados en meses precedentes (véanse los criterios para el diagnóstico de casos en el anexo 1).

Los casos se seleccionaron por muestreo aleatorio sistemático, para garantizar que la probabilidad de selección de todos los diagnosticados en el país durante el período de estudio fuera la misma. Los controles se seleccionaron de los registros de población correspondientes a las áreas de atención primaria de salud. Cada caso se apareó con un control según el sexo, la edad ( $\pm 5$  años) y el lugar de residencia. Además, como criterio de inclusión, los controles no debían presentar manifestaciones de la enfermedad, lo cual se corroboró en los centros de diagnóstico que participaron en el estudio. En el proceso de selección se emplearon los mismos criterios diagnósticos y se realizaron las mismas prue-

bas diagnósticas (refracción, agudeza visual, campimetría y prueba de Ishihara) a los casos y los controles. Asimismo, se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes en el estudio.

Para calcular el tamaño de muestra necesario, se consideraron un nivel de significación estadística de 0,05, una potencia de 80%, una frecuencia de exposición de los controles de 90%, y el interés por detectar una razón de productos cruzados (RPC, en inglés *odds ratio*) mayor o igual a 1,8 (15). El tamaño de muestra resultante fue 500 pares de casos y controles, lo que permite obtener, como mínimo, 73 pares discordantes (15). En total se estudiaron 551 pares. Esta cifra representa 50% de los enfermos confirmados durante el período estudiado.

Como instrumento de medida se utilizó un cuestionario de 52 preguntas, que fue diseñado especialmente para esta investigación. Algunas de las preguntas incluidas hacían referencia a los 12 meses precedentes al diagnóstico de los casos y al examen físico de los controles. Los apartados del cuestionario fueron los siguientes: 1) características socio-demográficas: zona de residencia (urbana o rural), edad, sexo, actividad laboral, centro de trabajo o estudio; 2) hábitos tóxicos (café, tabaco y alcohol); 3) exposición a plaguicidas u otros tóxicos ambientales en el centro de trabajo, la escuela y la vivienda o su entorno; 4) hábitos alimentarios (consumo habitual de proteínas, grasas, carbohidratos, etc.); 5) nuevos alimentos incorporados a la dieta antes del comienzo de la enfermedad; 6) irregularidad en la frecuencia de las comidas (número de veces a la semana que no se tomaba desayuno, almuerzo o cena); 7) consumo adicional de azúcar sola o en otras formas fuera de las comidas habituales; 8) antecedentes patológicos recientes (3 meses anteriores al comienzo de la enfermedad), y 9) existencia de pacientes de neuropatía entre las personas que vivían en el mismo hogar.

Para validar la información obtenida se supervisaron los datos primarios y 20% de las encuestas. Las bases de datos se cargaron por duplicado y, posteriormente, se compararon los ficheros.

El análisis de la información se estructuró en dos etapas. La primera consistió en la estimación de las razones de productos cruzados (RPC) apareadas de las variables individuales y sus respectivos intervalos de confianza de 95% (IC95%). En la segunda, se realizó el análisis multivariante, en el que se incluyeron todas aquellas variables asociadas estadísticamente ( $P < 0,05$ ) con la variable de resultado o desenlace (caso o control), así como las posibles interacciones estadísticas.

Para averiguar la existencia de asociaciones entre posibles factores de riesgo, se emplearon la prueba de ji cuadrado, para el análisis de datos independientes, y la de McNemar, para el de datos apareados. En ambas pruebas se utilizó un nivel de significación estadística de 0,05.

La construcción de los modelos multivariantes se realizó del siguiente modo. Una vez identificadas las variables asociadas con la de resultado (caso o control) y sobre la base de criterios de expertos, se construyeron índices ordinales para reflejar los distintos grados de exposición a los factores de riesgo. Los índices fueron los siguientes: intensidad del hábito de fumar (tres niveles), frecuencia de ingestión de bebidas alcohólicas (dos niveles), irregularidad en la frecuencia de consumo de alimentos (tres niveles) y magnitud de la ingestión adicional de azúcar (tres niveles) (anexo II). Asimismo, se incluyeron como variables independientes dicotómicas de los modelos la presencia de convivientes enfermos, así como la exposición referida a plaguicidas, aunque para este último factor no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa.

La edad, el sexo y el lugar de residencia se consideraron variables de confusión potenciales y, por ello, se controlaron en el diseño mediante apareamiento, en tanto que la intensidad del hábito de fumar y del consumo de bebidas alcohólicas, la irregularidad alimentaria, el consumo adicional de azúcar y la presencia o no de convivientes enfermos, se ajustaron por medio de modelos logísticos multivariados.

Para averiguar si la magnitud de las RPC aumentaba con la intensidad de la exposición

al factor de riesgo, se realizó un análisis de tendencias lineales para los diferentes índices mediante una extensión de la prueba de Mantel (15).

Las relaciones múltiples entre los índices seleccionados y la presencia de la enfermedad se analizaron con la técnica de segmentación (16). Este método permite clasificar a los casos y los controles según los factores de riesgo considerados (16).

Constatadas las relaciones entre las variables, se construyeron modelos de regresión logística, cuyas variables independientes fueron los índices antes citados. En los modelos también se incluyeron los términos de interacción entre las variables. El criterio para seleccionar las variables que debían incluirse en los modelos fue el grado de significación estadística de los correspondientes coeficientes de regresión logística (alfa = 0,05). El análisis de la bondad del ajuste de los modelos se basó en la razón de verosimilitud, cuya significación estadística se evaluó mediante la prueba de ji cuadrado (17).

Dado que la variabilidad del binomio salud-enfermedad y la gradación de los distintos factores de riesgo constituyen un campo de variación multidimensional, se intentó esclarecer su estructura simple. Con este propósito, se llevó a cabo un análisis factorial de correspondencias múltiples, ya que esta técnica permite reducir dicha dimensionalidad (18).

Para explorar las relaciones entre el índice de consumo adicional de azúcar (variable dependiente) y el índice de irregularidad alimentaria (variable independiente) en casos y controles separadamente, se construyeron modelos log-lineales. También se construyó otro modelo log-lineal para analizar la presencia o ausencia de la enfermedad (variable dependiente) en función del índice de irregularidad alimentaria para distintos niveles del índice de ingestión de azúcar (variables independientes). Mediante un tercer modelo log-lineal, se analizó la presencia o ausencia de la enfermedad en función de las interacciones de los índices de ingestión de azúcar e irregularidad alimentaria. La bondad del ajuste de estos modelos se evaluó con

la prueba de ji cuadrado de Pearson y la razón de verosimilitud.

## RESULTADOS

El análisis de frecuencias de las variables independientes muestra un marcado contraste entre los casos y los controles respecto al hábito de fumar, la irregularidad alimentaria y la ingestión adicional de azúcar. Los porcentajes de consumo de ron y de la presencia de convivientes enfermos fueron bajos en ambos grupos. En relación con el resto de las variables no se aprecian diferencias marcadas (cuadro 1).

El análisis condicionado bivariado de los posibles factores de riesgo confirmó la existencia de una asociación entre las variables de resultado y las siguientes: hábito de fumar, irregularidad en la frecuencia semanal del desayuno, el almuerzo y la cena, ingestión adicional de azúcar fuera de las comidas habituales, consumo de ron y la presencia de convivientes enfermos. Así, por ejemplo, considerando solo los pares de individuos (casos y sus respectivos controles) en que la exposición al hábito de fumar estuvo presente en uno de ellos y no en el otro, la enfermedad resultó 3,42 veces más frecuente en los fumadores que en los no fumadores. No se

detectó ninguna influencia de la exposición referida a plaguicidas u otros tóxicos ambientales ni de la realización de ejercicios físicos (cuadro 2).

La estratificación según la intensidad del consumo de tabaco permitió detectar una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de la enfermedad y el hábito de fumar, fundamentalmente en el grupo de fumadores de moderada y alta intensidad (consumidores de 10 o más cigarrillos al día), la mayoría de los cuales eran hombres (cuadro 3).

En relación con el consumo de bebidas alcohólicas, se observó una asociación moderada (RPC = 3,0) para el grupo considerado como bebedores excesivos según los criterios de Marconi (19).

Según los resultados de los análisis de tendencia lineal de las RPC, en tres de las variables objeto de estudio se observó un gradiente estadísticamente significativo en función de la intensidad de la exposición (cuadro 4).

La alimentación irregular se asoció con el índice de ingestión adicional de azúcar para explicar la enfermedad. Bajo condiciones de alimentación regular, el hecho de no fumar se relacionó con la ausencia de la enfermedad (figura 1).

**CUADRO 1. Comparación de 551 casos y controles en relación con variables no empleadas en el apareamiento. Estudio epidemiológico de la forma óptica de la neuropatía epidémica. Cuba, 1993**

Variable		Casos (%)	Controles (%)
Hábito de fumar	(Sf)	72,2	48,8
No desayuno habitual		77,2	56,3
Desayuno irregular	>3 veces/semana	64,9	41,0
No almuerzo habitual		48,2	30,3
No cena habitual		18,1	10,1
Dulces en comidas	>6 veces/semana	58,5	42,4
Azúcar adicional	(Sf)	66,7	46,9
Azúcar adicional	>5 veces/semana	42,3	22,5
Consumo de ron	>3 veces/semana	6,5	2,2
Convivientes enfermos	(Sf)	5,1	2,6
Convivientes fumadores	(Sf)	48,3	47,1
Fumadores en el trabajo	(Sf)	61,6	60,6
Ejercicio físico	(Sf)	22,9	26,3
Consumo de café	(Sf)	88,8	83,4
Consumo de té	(Sf)	47,7	43,3
Exposición a plaguicidas	(Sf)	15,1	12,7
Fumigación en el hogar	(Sf)	22,8	24,1

**CUADRO 2. Principales variables evaluadas en la identificación de factores de riesgo. Análisis apareado. Estudio epidemiológico de la forma óptica de la neuropatía epidémica. Cuba, 1993**

Variable	Criterio	RPC		IC95%	P
Hábito de fumar	Si/No	3,42	2,48	4,71	< 0,001
Desayuno habitual	No/Sí	2,69	2,00	3,61	< 0,001
Desayuno irregular	>3 veces/semana	3,16	2,34	4,27	< 0,001
Almuerzo habitual	No/Sí	2,31	1,74	3,07	< 0,001
Cena habitual	No/Sí	1,90	1,30	2,78	< 0,001
Dulces en comidas	>6 veces/semana	2,22	1,67	2,97	< 0,001
Azúcar adicional	Si/No	2,39	1,76	3,24	< 0,001
Azúcar adicional	>5 veces/semana	2,72	1,98	3,72	< 0,001
Consumo de ron	>3 veces/semana	3,00	1,47	6,14	< 0,003
Convivientes enfermos	Si/No	2,57	1,39	4,77	< 0,003
Convivientes fumadores	Si/No	1,25	0,94	1,65	0,136
Fumadores en el trabajo	Si/No	1,18	0,89	1,56	0,281
Ejercicios físicos	Si/No	0,87	0,63	1,19	0,421
Consumo de café	Si/No	1,45	0,99	2,14	0,067
Consumo de té	Si/No	1,18	0,88	1,58	0,300
Exposición a plaguicidas	Si/No	1,26	0,87	1,83	0,259
Fumigación del hogar	Si/No	0,90	0,66	1,24	0,573

RPC = razón de productos cruzados.

IC95% = intervalo de confianza de 95%

**CUADRO 3. Razones de productos cruzados (RPC) e intervalos de confianza de 95% (IC95%) del hábito de fumar. Estudio epidemiológico de la forma óptica de la neuropatía epidémica. Cuba, 1993**

Hábito de fumar	RPC	IC95%
Ligero	2,5	1,0-6,1
Moderado	4,9	2,5-9,3
Alto	3,1	1,6-6,2

En el modelo logístico de hábitos tóxicos, constituido por las variables independientes hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas, esta última variable y su término de interacción correspondiente no fueron estadísticamente significativos. Tampoco se detectó una asociación de la variable de resultado con la exposición referida a plaguicidas y la presencia de convivientes enfermos. En el modelo que incluyó los índices alimentarios (correspondientes a las variables independientes irregularidad en la ingestión de alimentos y consumo adicional de azúcar) estas variables fueron estadísticamente significativas. Ningún término de interacción fue significativo. Por consiguiente, ambas variables se pueden considerar

predictores del desenlace, es decir, de la enfermedad.

El modelo más explicativo fue el que incluyó el hábito de fumar, la irregularidad en el consumo de alimentos y la ingestión adicional de azúcar. En el modelo aditivo, estas variables fueron estadísticamente significativas. Por su parte, los términos de interacción de primer orden (hábito de fumar e irregularidad en el consumo de alimentos, hábito de fumar e ingestión adicional de azúcar, irregularidad en el consumo de alimentos e ingestión adicional de azúcar) y el de segundo orden (hábito de fumar, más irregularidad en el consumo de alimentos e ingestión adicional de azúcar) se excluyeron porque no fueron estadísticamente significativos. El ajuste del modelo completo (con todos los índices) confirmó el resultado antes alcanzado por el método inductivo (cuadro 5).

La estratificación por grupos de edad reveló variaciones de la fuerza de asociación de los factores de riesgo y la variable de resultado. En los grupos extremos (15-24 y 65 o más años) la asociación más fuerte correspondió a la irregularidad en la frecuencia de consumo de alimentos, seguida por la ingestión adicional de azúcar y el hábito de fumar. En el grupo de 25 a 44 años se observó la

**CUADRO 4. Análisis de tendencias lineales de las proporciones. Estudio epidemiológico de la forma óptica de la neuropatía epidémica. Cuba, 1993**

Grado de exposición	Factores de estratificación	
	Azúcar RPC	Tabaquismo RPC
No exposición	1,00	1,00
Ligero	2,42	2,23
Moderado	3,31	3,08
Intenso	4,89	6,37
Ji cuadrado	54,42	47,10
$P = < 0,0001$		

*Índice de hábito de fumar*

Grado de exposición	Factores de estratificación	
	Irregularidad alimentaria RPC	Azúcar RPC
No exposición	1,00	1,00
Ligero	2,49	2,53
Moderado	2,51	2,77
Intenso	2,27	2,34
Ji cuadrado	21,68	35,82
$P = < 0,0001$		

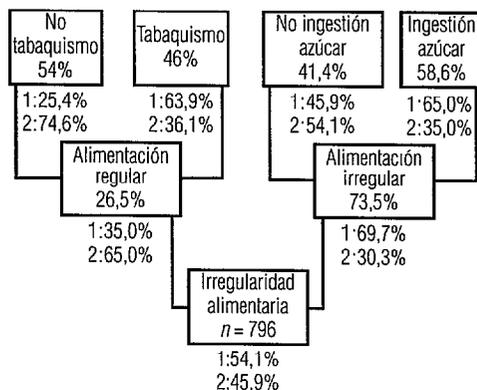
*Índice de consumo de azúcar*

Grado de exposición	Factores de estratificación	
	Irregularidad alimentaria RPC	Tabaquismo RPC
No exposición	1,00	1,00
Ligero	1,85	1,69
Moderado	2,37	2,27
Intenso	2,59	2,97
Ji cuadrado	32,48	34,26
$P = < 0,0001$		

RPC = razón de productos cruzados.

asociación más fuerte con la ingestión adicional de azúcar, seguida del hábito de fumar y la irregularidad en el consumo de alimentos. En el grupo de 45 a 64 años la asociación más fuerte fue el hábito de fumar, seguida por la ingestión adicional de azúcar y por la irregularidad en el consumo de alimentos. Estos resultados pueden estar influidos por la proporción más elevada de mujeres menores de 44 años y por la prevalencia más alta del hábito de fumar en los hombres de 45 a 64 años en la muestra estudiada.

**FIGURA 1. Dendrograma de las variables de exposición. Estudio nacional de casos y controles de la neuropatía epidémica. Cuba, 1993**



1:casos  
2:controles

La irregularidad moderada o intensa del consumo de alimentos fue más frecuente en el grupo de enfermos de más edad y la irregularidad ligera, en los más jóvenes.

Los resultados de los modelos logísticos se ilustran mediante el empleo del análisis factorial, que se usó para mostrar la relación de la exposición a los factores de riesgo con la variable de resultado. Con 30% de la varianza explicada, se pudieron observar dos subregiones: la primera constituida por los enfermos asociados a las exposiciones moderadas e intensas a los diferentes factores de riesgo (parte superior del gráfico), y la segunda integrada por los individuos sanos asociados a la ausencia de exposición (parte inferior del gráfico). Estos grupos constatan de forma descriptiva que la salud se vincula con la no exposición a estos factores, y la enfermedad, con la exposición moderada o intensa (figura 2).

El ajuste de los modelos log-lineales permitió observar, de modo más patente en el grupo de los casos, cierta dependencia entre los índices de ingestión de azúcar y la irregularidad en el consumo de alimentos, en el que la mayor irregularidad alimentaria se asoció con un aumento del índice de ingestión de azúcar. Estos dos índices de conjunto

**CUADRO 5. Resultados del modelo de regresión logística condicional del estudio de casos y controles de la forma óptica de la neuropatía epidémica. Cuba, 1993**

Variable	RPC	IC95%	$\beta$ i	P	EE ( $\beta$ i)
<i>Irregularidad alimentaria</i>					
Ligera	2,43	1,62–3,64	0,8890	$<1.10^{-4}$	0,2053
Moderada	3,32	2,17–5,01	1,1987	$<1.10^{-4}$	0,2166
Intensa	3,63	1,42–9,26	1,2891	$7.10^{-3}$	0,4779
<i>Hábito de fumar</i>					
Ligero	2,60	1,64–4,13	0,9569	$<1.10^{-4}$	0,2349
Moderado	3,13	2,05–4,80	1,1425	$<1.10^{-4}$	0,2170
Intenso	2,36	1,45–3,82	0,8569	$5.10^{-4}$	0,2465
<i>Ingestión adicional de azúcar</i>					
Ligera	1,74	1,17–2,58	0,5518	$6,3.10^{-3}$	0,2020
Moderada	2,52	1,65–3,86	0,9254	$<1.10^{-4}$	0,2169
Intensa	2,26	1,20–4,28	0,8159	$1,2.10^{-2}$	0,3255

Razón de verosimilitud =  $\chi^2 = 141,9027$  (9);  $P < 1,10^{-40}$

RPC = razón de productos cruzados

IC95% = intervalo de confianza de 95%.

EE ( $\beta$ i) = error estándar de  $\beta$ i.

resultaron ser predictores adecuados de la variable de resultado. Así, la acentuada irregularidad alimentaria y la frecuencia más elevada de ingestión de azúcar podrían permitir predecir la aparición de la enfermedad. El modelo que incluye el término de interacción

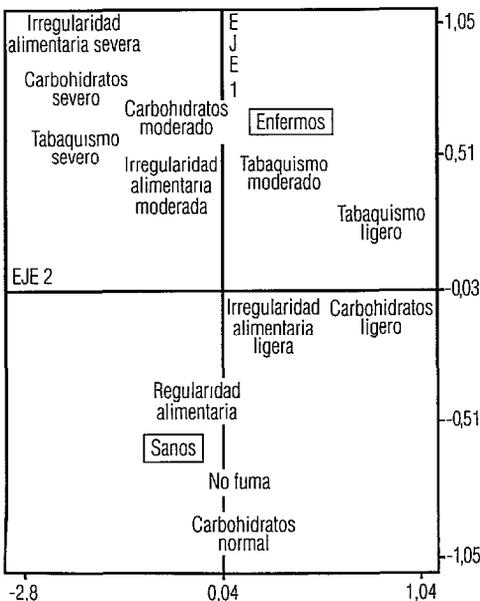
no fue un predictor adecuado de la variable de resultado, si bien la bondad de ajuste de los modelos que excluyen términos de interacción fue satisfactoria (cuadro 6).

## DISCUSIÓN

Al analizar las limitaciones de este estudio debe mencionarse que, si bien las encuestas no se realizaron a ciegas, los encuestadores y encuestados no disponían de información pública sobre las hipótesis etiológicas de la epidemia. La amplia cobertura temática de las preguntas no permitía identificar áreas de interés particulares. Los posibles sesgos de información se eludieron al realizar el estudio piloto de la encuesta. Asimismo, se valoró y excluyó la posible distorsión de los datos que podría introducir la intromisión en la intimidad o en la esfera moral del encuestado. A los participantes se les garantizó que la información que proporcionarían no sería utilizada para otros fines que los puramente médicos.

Las exploraciones clínicas se realizaron de mismo modo y con la misma intensidad en los casos y en los controles. Los especialistas desconocían de antemano la procedencia de la persona que debían examinar. Por otra parte, como la posibilidad de que un sujeto aparentemente sano estuviera enfermo depende de la prevalencia (en 1993 la prevalen-

**FIGURA 2. Espacio de variación de la salud y los factores de exposición. Estudio nacional de casos y controles de la neuropatía epidémica. Cuba, 1993**



**CUADRO 6. Bondad del ajuste de los modelos log-lineales con las variables del estudio de casos y controles de la forma óptica de la neuropatía epidémica. Cuba, 1993**

Modelo	Variables tabuladas	$\chi^2$	g.l.	P	RV	P
1	<i>controles</i> Índice de ingestión de azúcar vs Índice de irregularidad alimentaria	19,19	9	0,024	18,39	0,031
2	<i>casos</i> Índice de ingestión de azúcar vs índice de irregularidad alimentaria	22,51	9	0,007	22,97	0,006
3	<i>casos + controles</i> Presencia de enfermedad Índice de irregularidad alimentaria Índice de ingestión de azúcar	174,78	24	<0,001	158,88	<0,001
4	Modelo 3 con términos de interacción	2,02	9	0,991	2,24	0,987

$\chi^2$  = Ji cuadrado de Pearson.

g l = grados de libertad.

RV = razón de verosimilitud Ji cuadrado.

cia de neuropatía óptica y periférica era de 4,6/1 000), la probabilidad de introducir sesgos de clasificación errónea (considerar control a una persona enferma) es menor de 1% (20). La imprecisión en el conocimiento de la etiología de la afección y, por ende, de su período de latencia o incubación, podría explicar este tipo de sesgo. No obstante, dada su amplia difusión a lo largo del país, en el diseño de la investigación se supuso un alto porcentaje de controles expuestos en la población.

El apareamiento según el lugar de residencia podría introducir un sesgo de selección, explicado por la posible exposición común al agente etiológico, lo cual sesgaría la RPC hacia la unidad.

Se considera que en este estudio no se introdujo ningún sesgo de vigilancia que pudiera sesgar las RPC por encima de 1,0, ya que las personas diagnosticadas se encontraban bajo una vigilancia médica idéntica a la de los controles. Tampoco se supone que se haya introducido un sesgo de diagnóstico, que subestime la RPC por debajo de 1,0, dado que con los casos se emplearon los mismos procedimientos diagnósticos que con los controles. Tampoco se cree que los resultados puedan ser explicados por sesgos de selección. Por otro lado, los posibles sesgos de memoria y de recuerdo, que pudieran mermar la validez

de algunas respuestas a las preguntas de la encuesta, fueron analizados por los autores. En relación con la alimentación, cabe decir que en Cuba existe un control estatal de los suministros alimentarios por territorio y las fuentes alternativas son limitadas. La forma de interrogar a los encuestados sobre la exposición a sustancias tóxicas tampoco induce a pensar en la introducción de este tipo de sesgo. El resto de preguntas de la encuesta descarta la posibilidad de que se hayan introducido los sesgos mencionados. El sesgo del entrevistador se minimizó desde el estudio piloto y el de prevaricación se descartó por la forma como se diseñó la encuesta. Se descarta asimismo la posibilidad de haber introducido un sesgo de susceptibilidad, dadas las condiciones y los estilos de vida uniformes de la población cubana.

En relación con la epidemia de neuropatía es preciso destacar los siguientes hallazgos. El grupo de edad más afectado fue el de 25 a 64 años. La incidencia de la enfermedad en los menores de 15 años fue muy baja, y los casos predominaron en las zonas urbanas. Muchos pacientes perdieron peso (21). Por otra parte, no se detectó ninguna asociación entre la variable de resultado y la exposición a plaguicidas o a otros tóxicos ambientales. Por el contrario, los tres factores de riesgo

más notables, que se asociaron de forma aditiva y con un gradiente de respuesta proporcional a la magnitud de la exposición, fueron, en orden decreciente, la irregularidad en la frecuencia del consumo de alimentos, el hábito de fumar y el consumo adicional de azúcar.

No se obtuvo ninguna prueba que permita respaldar una etiología infecciosa de la enfermedad, ya que la proporción de convivientes enfermos en los adultos fue baja (2,3%) e incluso menor a la detectada en estudios descriptivos realizados en menores de 15 años (4,4%) y en jóvenes de 15 a 24 años (4,3%). Ello refleja un comportamiento inverso al observado en la epidemia, es decir, un aumento de la morbilidad con la edad (21).

La influencia de uno o varios tóxicos ambientales (excluyendo los presentes en el humo de tabaco) no se puso de manifiesto; tampoco es probable la presencia de un agente tóxico en la dieta habitual, ya que en este caso la enfermedad hubiera afectado a muchos miembros de una misma familia y no de forma esporádica.

La frecuencia del hábito de fumar en los casos con formas ópticas de la enfermedad (cuya incidencia fue más elevada en los hombres), comparada con los porcentajes de tabaquismo según el sexo en la población adulta cubana (49,3% en el masculino y 24,5% en el femenino) (22), ponen de manifiesto su importancia como factor de riesgo en esta forma clínica.

Los índices dirigidos a identificar factores de riesgo no permiten medir o evaluar el factor de riesgo completamente en todos los casos. Esta es la situación, por ejemplo, del índice de ingestión adicional de azúcar, que solo hace referencia a las frecuencias de distintas formas de consumo, y del índice de irregularidad alimentaria, que refleja la frecuencia semanal de ausencia de desayuno, almuerzo o cena.

En general, la encuesta no permite cuantificar el aporte de nutrientes de la dieta. Esta limitación pone en duda el significado del hallazgo: ¿hubo un aumento en la cantidad de azúcar ingerida por los enfermos respecto a los sanos o una redistribución del azúcar in-

gerido? Si se acepta que la irregularidad alimentaria reduce la ingestión de nutrientes, la dependencia observada entre irregularidad alimentaria y frecuencia de ingestión de azúcar podría interpretarse como un intento de compensar las carencias de otros nutrientes con el alimento disponible. Ello supone aceptar tácitamente que los enfermos estaban recibiendo un aporte calórico adicional. Incluso en este caso, no queda claro si este aporte logra compensar las deficiencias, lo cual obligaría a efectuar un estudio nutricional complementario. Por tanto, este alimento particular no debe tener forzosamente un significado especial en la etiología de la enfermedad.

Sin embargo, la irregularidad, la limitación y la poca variedad en la oferta de alimentos podrían ocasionar desequilibrios dietéticos. El resultado de las asociaciones estadísticas entre la presencia de la enfermedad y la irregularidad en la frecuencia del consumo de alimentos y la ingestión adicional de azúcar sustenta una hipótesis que contempla el aporte relativo y proporcionalmente excesivo de carbohidratos, con respecto a otros nutrientes (como proteínas y grasas), como el principal factor de riesgo de la enfermedad (6). Ello podría ser responsable de una afectación de los mecanismos de detoxificación metabólica, que aumentaría la vulnerabilidad del organismo a la acción de cualquier tóxico endógeno o exógeno, tal como puede ocurrir con el cianuro presente en el humo del tabaco (23).

## REFERENCIAS

1. Schoenberg BS. Clinical neuroepidemiology in developing countries. *Neuroepidemiol* 1982;1: 137-142.
2. Román GC, Román LN, Spencer PS, et al. Tropical spastic paraparesis: a neuroepidemiological study in Colombia. *Ann Neurol* 1985;17:361-365.
3. Román GC, Spencer PS, Schoenberg BS. Tropical myeloneuropathies: the hidden endemias. *Neurology* 1985;35:1158-1170.
4. Spillane JD, Scott GI, Wales MD, Edin MB. Obscure neuropathy in the middle east. *Lancet* 1945; 249:261-264.
5. Ocampo G, Yambao CV, Mañagas PJ. Epidemic retrobulbar neuritis in the Philippines during the

- Japanese occupation. *Am J Ophthalmol* 1947;30:698-704.
6. Víctor M. Enfermedades del sistema nervioso debidas a deficiencias de la nutrición. En: Adams R, Víctor M. *Principios de neurología*. La Habana: Instituto Cubano del Libro; 1984:819-844.
  7. Osuntokun BO, Adeuja AOG, Aladetoyinbo A. Free-cyanide levels in tropical ataxic neuropathy. *Lancet* 1970;2:372-373.
  8. Organización Mundial de la Salud. *Investigación de brotes de enfermedades ambientales*. Ginebra: OMS; 1993:39. (Serie Epidemiología Ambiental y Ocupacional.)
  9. Iroegbu GV. Seroepidemiological evidence of widespread enteroviral infection in Anambra state, Nigeria. *Arch Pathol Environm Microbiol* 1990;49:63-69.
  10. Inoue YK, Nishibe Y, Melnick JL. Classification of Inoue-Melnick virus into three antigenic types. *J Clin Microbiol* 1984;20:118-119.
  11. Kline LB, Margulles SL, Oh SJ. Optic neuritis and myelitis following rubella vaccination. *Arch Neurol* 1982;39:443-444.
  12. Topaloglu H, Berker M, Kansu T. Optic neuritis and myelitis after booster tetanus toxoid vaccination. *Lancet* 1992;399:178-179.
  13. Wirkstrom J. The epidemiology of optic neuritis in Finland. *Acta Neurol Scandinav* 1975;52:195-206.
  14. Ramírez A, Rodríguez R, Marrero A, Mesa G, Más Lago P, Llop A. Neuropatía epidémica: breve reseña epidemiológica. *IPK Bol Epidemiol* 1991;1:15.
  15. Schlesselman, JJ. *Case control studies*. New York: Oxford University Press; 1986.
  16. Everitt BS. *Cluster analysis*. 2ª ed. London: Heineman Education Books, Ltd; 1980.
  17. Campos-Filho N, Franco EL. A microcomputer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood methods. *Am J Epidemiol* 1989;129:439-444.
  18. Linares G, Acosta L, Sistachs V. *Estadística multivariada*. La Habana: Editorial de la Facultad de Matemática Cibernética de La Habana; 1986:320.
  19. Horwitz J, Marconi J, Adis G. *Bases para una epidemiología del alcoholismo en América Latina*. Buenos Aires: Acta; 1967:53.
  20. Ramírez Márquez A, Más Bermejo P, Mesa Ridel G, Hadad J, Marrero Figueroa A, Zacca Peña E. Neuropatía epidémica ocurrida en Cuba. Síntesis de los principales aspectos y manejo de la epidemia. En: *Memorias del Taller Internacional de Neuropatía Epidémica*. La Habana; 1994.
  21. Más Bermejo P, Barceló C, Molina E, Del Puerto C, Monterrey P, Cañas R, et al. *Análisis epidemiológico de la neuropatía epidémica en Cuba*. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Grupo de Investigación Epidemiológica; 1993.
  22. Suárez, N, Varona P. *Situación del tabaquismo en Cuba: Encuesta Nacional de Tabaquismo*. La Habana: Instituto Cubano de Investigación y Orientación de la Demanda Interna; 1990.
  23. Foulds WS, Pettigrew AR. Bases bioquímicas en las ambliopías del nervio óptico de origen tóxico. En: Perkins ES, Hill DW. *Fundamentos científicos de oftalmología*. La Habana: Edición Revolucionaria; 1983:66.

## ANEXO I. Criterios de evaluación de los síntomas visuales para el diagnóstico de neuropatía óptica

### Criterios mayores

1. Disminución de la agudeza visual (de 0,8 o menor).
2. Alteraciones de la visión de color: errores en dos o más de las primeras ocho láminas de la prueba de Ishihara (edición de 1992)
3. Escotoma bilateral, absoluto o relativo (al rojo o al verde) de tipo central dentro de los 10 centrales de visión, o de tipo cecocentral.
4. Alteración de la prueba de sensibilidad de la visión de contraste con la carta de Vistech (menos de 18).
5. Defecto bilateral de la capa de fibras ópticas (cuña en el haz máculo-papilar), el cual aparece generalmente después de un mes de evolución.

### Criterios menores

6. Palidez del sector temporal de la papila óptica en enfermos con más de un mes de evolución.
7. Fotofobia, ardor ocular, visiones laterales en rueda dentada.

El diagnóstico se confirma ante la presencia, como mínimo, de cuatro criterios mayores. Los criterios menores no son necesarios para establecer el diagnóstico, pero su presencia refuerza la certeza diagnóstica.

## ANEXO II. Criterios para la construcción de los índices de factores de riesgo

### Índice de intensidad del hábito de fumar (criterio nacional)

Hábito de fumar	Criterio	Índice
Cigarrillos	No fuma	0
	Hasta 10 cigarrillos/día	1
	De 11 a 20 cigarrillos/día	2
	Más de 20 cigarrillos/día	3
Cigarros	No fuma	0
	Fuma 1 ó 2 tabacos/día	1
	Fuma 3 ó 4 tabacos/día	2
	Fuma 5 o más tabacos/día	3

### Índice de alcoholismo (criterio de Marconi)

Se valoró por la ingestión de ron de acuerdo con el siguiente criterio:

Criterio	Índice
No bebe (menos de una vez/semana)	0
Bebe 1 a 3 veces/semana y hasta 6 tragos	1
Mayor frecuencia o número de tragos	2

### Índice de irregularidad alimentaria (criterio nacional)

	Criterio	Puntos
Desayuno	Regularidad	0
	No desayuna de 1 a 3 veces/semana	1
	No desayuna más de 3 veces/semana	2
Almuerzo	Regularidad	0
	No almuerza de 1 a 3 veces/semana	2
	No almuerza más de 3 veces/semana	4
Cena	Regularidad	0
	No cena de 1 a 3 veces/semana	2
	No cena más de 3 veces/semana	4

## ANEXO II. (Continuación)

Si el total de puntos se incluye en los siguientes rangos, el índice se califica como:

Puntos	Índice
0	0
> 0 y < 3	1
≥ 3 y < 7	2
≥ 7 y ≤ 10	3

### Índice de ingestión de azúcar (criterio nacional)

Se establece por la frecuencia de ingestión de azúcar, de acuerdo con el siguiente criterio:

	Criterio	Puntos
Ingestión adicional de azúcar	Menos de 7 veces/semana	0
	Siete o más veces/semana	1
Bebidas con azúcar	Menos de 7 veces/semana	0
	Siete o más veces/semana	1
Ingestión de dulces en las comidas	Menos de 7 veces/semana	0
	Siete o más veces/semana	1

Si el total de puntos se incluye en los siguientes rangos, el índice se califica como:

Puntos	Índice
0	0
1	1
2	2
3	3

## ABSTRACT

### Case-control study of epidemic optic neuropathy in Cuba, 1993

The purpose of this study was to identify the risk factors for epidemic optic neuropathy, which occurred in Cuba in 1992 and 1993, as well as to formulate a hypothesis about its etiology. The study sample consisted of 551 pairs of cases and controls matched for age, sex, and area of residence. The cases were patients aged 15 years and over who were diagnosed in April 1993. Diagnosis was made in accordance with major criteria (diminished visual acuity, alteration in color vision, scotomata, and changes in the papillo-macular tract) and minor criteria (pallor of the optic disk, photophobia, and others). Cases were selected through systematic sampling of all the country's provinces. The controls were selected from the population registers of the primary care

districts. By means of a 52-section questionnaire, information was obtained from the cases and controls about their sociodemographic characteristics, drug and food habits, and exposure to toxic environmental substances.

The population group most affected was that of persons 25 to 64 years of age who lived in urban areas. No evidence was found to support biological transmission of the disease, nor were any environmental toxins discovered to be causal agents. Construction of logistic models showed an irregular diet (95% confidence interval of the odds ratio [95% CI OR]: 2.43–3.63), smoking (95% CI OR: 2.60–3.13), and elevated ingestion of sugar (95% CI OR: 1.74–2.52) to be risk factors for the disease. Despite the study's limitations, it supports the hypothesis that the epidemic's pathogenesis is toxic-nutritional. According to this hypothesis, nutritional deficiencies could be responsible for a marked alteration in metabolic detoxification mechanisms, which would increase susceptibility to a noxious agent.