

SECUELAS DE LA ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA EN HUMANOS:
SEGUIMIENTO EPIDEMIOLOGICO DE CUATRO AÑOS.^{1,2}

Carlos A. León,³ Ramón Jaramillo,⁴ Soffy Martínez,⁵
Fabio Fernández,⁶ Henry Téllez,⁷ Bernarda
Lasso⁸ y Rosario de Guzmán⁹

EXTRACTO

El propósito de este estudio fue la identificación de las posibles secuelas en la infección de individuos humanos con virus de encefalitis equina venezolana (EEV). Se puso énfasis especial en la exploración de los aspectos neurológicos, psicológicos y del comportamiento y particularmente en la búsqueda de una posible asociación de la enfermedad con fenómenos epilépticos, daño cerebral y deficiencia mental. Se observó y evaluó por 4 años una muestra de niños de El Carmelo (Colombia) donde se presentó una epidemia de EEV en 1967. El estudio prospectivo incluye un grupo índice de 6 niños que presentaron la forma encefalítica de EEV y cuyo diagnóstico fue confirmado por aislamiento del virus y serología. Este grupo se comparó con 4 grupos control de características demográficas similares, pero separados de acuerdo a si estuvieron enfermos en la época de la epidemia y si mostraban evidencia serológica de haber sido infectados por el virus de la EEV.

Las evaluaciones se realizaron en 3 épocas del período de seguimiento e incluyeron los siguientes procedimientos: 1) Encuesta de antecedentes personales y comportamiento. 2) Examen físico y neurológico completo. 3) Pruebas de inteligencia. 4) Examen electroencefalográfico. 5) Seguimiento de enfermedades intercurrentes. El análisis estadístico de los resultados muestra diferencias significativas entre los grupos respecto a la distribución de anomalías. Se discuten y se formula una conclusión general.

INTRODUCCION

Los primeros casos humanos de infección por virus de la encefalitis equina venezolana (EEV) contraída en 1952 bajo condiciones naturales, fueron estudiados y descritos en Colombia por Sanmartín y colaboradores¹ en 1954. La infección clínica en humanos puede presentarse como una encefalitis propiamente dicha o como una enfermedad febril sistémica². La forma encefalítica es imposible de distinguir

clínicamente de la causada por otros arbor virus. La forma sistémica se asemeja al dengue, con un comienzo súbito, malestar, escalofríos, dolores musculares, cefalea, náuseas, vómito y fiebre que dura de 1 a 4 días¹. La aparición de brotes epidémicos de la enfermedad en humanos, comprobada por aislamiento del virus y/o presencia de anticuerpos en el suero, ha ocurrido en varias regiones del hemisferio occidental: Venezuela, Trinidad, Colombia, Ecuador, Centro América, México y el sur de los Estados Unidos.

En los primeros días del mes de Agosto de 1967 se presentó un brote epizootico de EEV en la pequeña población semirural de "El Carmelo" a 30 kilómetros de Cali. En los días siguientes, un buen número de personas empezó a manifestar fiebre y otros síntomas de infección viral. Los estudios llevados a cabo por la Sección de Virus del Departamento de Microbiología de la División de Salud de la Universidad del Valle, mostraron que se trataba de una infección producida por el virus de la EEV³. La epidemia se inició alrededor de Agosto 15, llegó a un acmé en Agosto 28, y declinó gradualmente, hasta desaparecer por completo en Septiembre 15. La tasa de ataque clínico para humanos fue del 10% aproximadamente, pero los estudios serológicos mostraron una prevalencia de cerca del 27% para la población general³.

Entre las víctimas de la epidemia, figuró un grupo de 7 niños en quienes se diagnosticó la forma encefalítica de EEV. Debido a la severidad de sus síntomas, requirieron hospitalización y fueron tratados en el Hospital Universitario del Valle en Cali. En cada uno fue posible aislar virus de EEV y oportunamente el suero mostró fijación del complemento positiva y altos títulos de inhibición de la hemoaglutinación (IH) para EEV. Esta identificación permitió la posibilidad de investigar las secuelas de los casos clínicos de encefalitis propiamente dicha y compararlas con los de otros pacientes que presentaron la forma sistémica de la enfermedad.

En contraste con la gravedad de la infección de EEV en equinos, la infección en humanos se considera como

Ciencias de la Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

4. Profesor Asociado, Departamento de Psiquiatría (en la época del estudio).

5. Profesor Auxiliar, Departamento de Psiquiatría.

6. Profesor Auxiliar, Departamento de Pediatría (en la época del estudio).

7. Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina.

8. Trabajadora Social, Departamento de Psiquiatría (en la época del estudio).

9. Trabajadora Social, Departamento de Psiquiatría.

1. Esta investigación se realizó bajo los auspicios del Centro Internacional para Investigaciones Médicas (ICMR) de las Universidades de Tulane y del Valle, gracias a la donación TW-00143 del Instituto de Alergia y Enfermedades Infecciosas, Institutos Nacionales de Salud, Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América.

2. Este artículo fue publicado originalmente por los mismos autores con el título "Sequelae of Venezuelan equine encephalitis in humans: a four year follow-up" en *Internat J Epidemiol* 4: 131-140, 1975. Los autores y el Editor del *International Journal of Epidemiology*, dieron permiso para hacer esta traducción y publicarla en *Acta Médica del Valle*.

3. Profesor y Jefe del Departamento de Psiquiatría, División de

relativamente benigna^{2,4,5}, aunque su poder invasor es alto⁶. La proporción de casos neurológicos observados durante la epidemia en el norte del Estado Zulia en Venezuela en 1962, se estimó en un 6%⁷. Sin embargo, de 143 enfermos tratados en las salas pediátricas de Maracaibo, el 82% presentó "depresión sensorial" y 76% convulsiones⁸. Aunque no ha sido posible obtener detalles específicos sobre estos casos aparentemente el 9% de un total de 44 pacientes que fueron observados por un "tiempo largo", presentaron "secuelas psicomotoras", y se sugirió que otros pudieran haber presentado "síndrome parkinsoniano o epilepsia"⁸.

Nuestro interés principal en el presente estudio, se enfoca hacia la investigación de secuelas de la EEV en las áreas neurológica, psicológica y del comportamiento y la salud en general, pues como lo demuestran varios estudios, hay evidencia de trastornos muy severos observados como secuelas de otras formas de infección viral⁹⁻¹². En vista de estos hallazgos, es necesario explorar más cuidadosamente la posible asociación entre infecciones virales y epilepsia, trastornos neurológicos y deficiencia mental. A propósito de epilepsia, una observación bastante sugestiva es el hallazgo de diferencias significativas en la tasa de prevalencia de trastornos convulsivos en una población de reclutas venezolanos de acuerdo a su área de origen geográfico¹³. A nuestro parecer, esto sugeriría la hipótesis de una posible acción de factores ecológicos y epidemiológicos (incluyendo infecciones con EEV) como determinante de las diferencias mencionadas. En Cali, la tasa de prevalencia de la epilepsia clínica es de 5.5 por mil en la población urbana¹⁴ y esto representa el 4.5% del total de admisiones al Hospital Psiquiátrico¹⁵. Sin embargo, carecemos de datos sobre las características inmunológicas de la población de Cali con respecto a infecciones virales.

Al tiempo de planear esta investigación se pensó que un seguimiento controlado de casos, por un período suficientemente largo, podría ayudarnos a determinar si realmente existe una correlación entre la infección con virus de la EEV y la presencia subsiguiente de trastornos convulsivos, daño neurológico, déficit intelectual y alteraciones en el comportamiento y la salud en general. Por lo tanto, decidimos realizar un estudio prospectivo, durante el cual, se sometería a seguimiento y observación, una cohorte de casos, desde agosto de 1968 hasta julio de 1971: esto es, por un período de 3 años si contamos a partir de su iniciación o de 4 años, si contamos a partir de la época de aparición de la epidemia.

En resumen, el propósito esencial del estudio, fue la identificación de las posibles secuelas de la EEV en humanos, con especial interés en detectar daño cerebral, lesiones o trastornos neurológicos, epilepsia, deficiencia mental, alteraciones del comportamiento y del estado general de salud de los grupos observados.

MÉTODOS

1. Procedimientos preliminares.

La naturaleza prospectiva del estudio hizo necesario el seguimiento de una cohorte formada por un grupo índice y sus controles. El grupo índice incluyó los 7 niños que fueron diagnosticados como casos de la forma encefalítica de EEV. Puesto que todos estos niños eran menores de 10 años, la muestra para el estudio tuvo que obtenerse entre este grupo etario. A fin de conformar grupos de control adecuados, se tomaron los pasos siguientes:

a) Verificar del censo de 1967.

Durante la epidemia de 1967, el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad del Valle realizó un censo en El Carmelo y en el área rural adyacente. El censo, arrojó una población de 2.050 habitantes: 1.250 urbanos y 800 rurales³. La verificación realizada en Agosto de 1968, muestra un total de 1.801 individuos que residen en esta región y que habitaban en el lugar durante la época de la epidemia. De éstos, 581 eran niños por debajo de los 10 años de edad.

b) Encuesta sobre historia de enfermedad.

Al mismo tiempo que se verificó el censo, se realizó una encuesta sobre historia de enfermedad para todos los niños comprendidos entre 18 meses y 9 años de edad, a fin de identificar los que habían mostrado signos o síntomas de enfermedad febril en la época de la epidemia. De un total de 581 niños, 101 tenían historia de haber estado enfermos durante aquel período.

c) Encuesta serológica.

Con base en los datos anteriores, se obtuvo una muestra de 163 niños por debajo de los 10 años de edad que representa el 28% del total de 581. La muestra fue estratificada de acuerdo a zona urbana o rural y también de acuerdo a los barrios o sectores de estas zonas. Se tomó muestra de sangre de cada uno de los sujetos, y se realizaron determinaciones de IH en cada uno de los sueros*.

d) Asignación de grupos.

De acuerdo a los resultados de la encuesta serológica y de los datos obtenidos en la encuesta de historia de enfermedad, los niños se asignaron a su correspondiente grupo de la cohorte, de la manera siguiente:

Grupo A (o grupo índice): En el cual todos los miembros fueron diagnosticados como casos de la forma encefalítica, mostraron evidencia de alteraciones en el sistema nervioso central y la infección fue comprobada en el laboratorio por aislamiento del virus, reacción de fijación del complemento e IH (2 niños, 4 niñas)**.

Grupo B: Sujetos que se encontraban enfermos en la época de la epidemia y que mostraron evidencia serológica de EEV (5 niños, 7 niñas).

Grupo C: Sujetos que se encontraban enfermos en la época de la epidemia pero que no mostraron evidencia serológica de EEV (8 niños, 6 niñas).

Grupo D: Sujetos que no se encontraban enfermos en la época de la epidemia pero que mostraron evidencia serológica de EEV (1 niño, 2 niñas).

* Todos los procedimientos de laboratorio relativos a exámenes serológicos fueron llevados a cabo por la Sección de Virus del Departamento de Microbiología, División de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle, bajo la dirección del Profesor Carlos Sanmartín.

** Uno de los pacientes en el grupo original no pudo ser sometido a seguimiento debido a que su familia rehusó cooperar y más tarde se ausentó de la región. Esto redujo el grupo índice a 6 casos.

CRITERIOS	GRUPOS				
	INDICE	CONTROL			
	A	B	C	D	E
CLINICO	E.E.V., forma encefalítica	Enfermedad febril	Enfermedad febril	Sin Enfermedad	Sin Enfermedad
EVIDENCIA SEROLOGICA DE INFECCION CON E.E.V.	+	+	-	+	-
N =	6	12	14	3	14

Cuadro 1. Composición de los grupos para el estudio de secuelas de la E.E.V. El Carmelo, 1968.

Grupo E: Sujetos que ni estaban enfermos en la época de la epidemia ni mostraron evidencia serológica de EEV (6 niños, 8 niñas).

En la mayoría de los grupos de control, fue posible encontrar por lo menos un sujeto (y en ocasiones, 2) que pudiera cotejarse con el caso índice correspondiente de acuerdo a edad, sexo o ambas. Sin embargo, fue extremadamente difícil encontrar suficiente número de casos para conformar el grupo D. A pesar de un esfuerzo deliberado para sangrar a todos los 123 niños en la muestra que no tuvieron historia de enfermedad, solo 3 de ellos, presentaron serología positiva*. A causa de su tamaño tan reducido, el grupo D se excluyó del análisis de los resultados.

2. Procedimientos de evaluación.

Todos los sujetos incluidos en los grupos índice y control, se evaluaron de acuerdo a los procedimientos siguientes:

a) Encuesta socio-demográfica, de antecedentes personales y comportamiento.

Se diseñó un cuestionario para obtener datos sobre las características demográficas y socio-económicas de la familia, así como también información pertinente a los antecedentes de cada niño en particular: factores prenatales, nacimiento, desarrollo motor e intelectual, antecedentes clínicos y características del comportamiento antes y después de la epidemia. Para explorar la presencia de trastornos del comportamiento se usó un cuestionario de 40 preguntas. El cuestionario fue construido sobre la base de las quejas más frecuentes presentadas por madres de familia acerca de sus niños cuando los traen a la consulta externa. Incluye preguntas relativas a lenguaje, hábitos alimenticios, sueño, aprendizaje, hábitos higiénicos, comportamiento social, juego, actividades sexuales, reacciones de temor, rabia, irritabilidad, agresión y varios síntomas de trastorno mental. También se incluye una sección para el comportamiento escolar. El cuestionario fue sometido a una prueba de factibilidad con 10 familias independientes y luego se

* Este hallazgo indica que la información suministrada por los familiares acerca de la ausencia de enfermedad durante el periodo epidémico, fue una información confiable.

administró de manera uniforme y sistemática por la misma trabajadora social en los años 1968, 1969 y 1971.

b) Examen físico

Cada niño fue sometido a un examen físico completo, que incluyó una cuidadosa evaluación neurológica y fue realizado por neurólogos calificados, uno de los cuales examinó los casos en las dos primeras ocasiones (1968, 1969) y el otro en la tercera (1972).

Tanto para esta evaluación, como para las pruebas de inteligencia y el electroencefalograma, el examinador se mantuvo a "ciegas" con respecto a si los niños pertenecían a los grupos índice o control y los sujetos se presentaron al examen en orden aleatorio en cada ocasión.

c) Pruebas de inteligencia.

Para este propósito, los niños mayores de 5 años, fueron sometidos a la prueba de la escala de inteligencia para niños de Wechsler (WISC)¹⁶. Los niños menores de 5 años, fueron sometidos a la prueba de Brunet-Lezine¹⁷. Todas las pruebas fueron administradas por la misma psicóloga clínica, en el Centro de Salud El Carmelo (1968, 1969 y 1971).

d) Electroencefalograma.

El estudio se realizó en la Sección de Electroencefalografía del Hospital Psiquiátrico, en Cali (en 1969, 1970 y 1972) donde cada sujeto fue sometido a un electroencefalograma en vigilia, en sueño y bajo hiperventilación y estimulación fótica. Todos los trazados fueron leídos por el mismo médico electroencefalografista y evaluados de acuerdo a criterios standard establecidos previamente para este propósito.

e) Seguimiento del estado general de salud.

A partir de noviembre de 1968, una enfermera auxiliar, que desempeñaba las funciones de asistente de campo, realizó visitas quincenales a cada una de las familias de los niños incluidos en el estudio, a fin de evaluar sus estados de salud y recoger información acerca de enfermedades intercurrentes. Se mantuvo un registro de todas las enfermedades, quejas y medidas terapéuticas utilizadas. Se estimuló a las madres a buscar ayuda en el Centro de Salud local cada vez que fuera necesario. La presencia de ciertos trastornos, (tales como convulsiones) era comunicada de inmediato al director del proyecto por la enfermera auxiliar. Este procedimiento se continuó de manera ininterrumpida por 3 años.

3. Períodos de evaluación.

Las evaluaciones fueron planeadas para realizarse en 3 períodos diferentes. La primera, o evaluación de base, se realizó durante los meses de Agosto y Septiembre de 1968, un año después de la iniciación de la epidemia de 1967. La segunda se realizó en el período comprendido entre Agosto y Octubre de 1969 y la tercera en Septiembre y Octubre de 1971. La mayoría de los exámenes se incluyeron dentro de estos períodos, con la excepción de los electroencefalogramas (que se realizaron en Marzo y Abril de 1969, Abril y Mayo de 1970 y Abril y Mayo de 1972 respectivamente) y el tercer examen neurológico (que se hizo en Marzo de 1972).

RESULTADOS

1. Antecedentes y características básicas.

Los grupos se compararon en relación con diversas variables demográficas, socioeconómicas y clínicas, referentes tanto al período previo a la ocurrencia de la epidemia, como a la condición presente de los sujetos cuando fueron evaluadas por primera vez en 1968. Del conjunto de datos obtenidos, los siguientes pueden considerarse como relevantes:

a) No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto a edad y sexo, puesto que se hizo un esfuerzo deliberado para cotejar los casos tan estrechamente como fuera posible. Sin embargo sólo se logró un emparejamiento completo respecto a edad, pues la proporción de sexo de 3 niños a 4 niñas observadas originalmente en el grupo índice, no pudo replicarse en el grupo C, donde en efecto, aparece invertida.

b) El número promedio de miembros de la familia fue 6.6 para el grupo A; 7.3 para el grupo B; 8.5 para el grupo C y 6.9 para el grupo E, con un promedio general de 7.35 y sin diferencias significativas entre los grupos.

c) El ingreso mensual promedio per-capita, fue de 88.00* pesos colombianos para el grupo A; 79 para el grupo B; 130 para el grupo C y 140 para el grupo E, con un promedio general de 109 pesos. Hay una diferencia significativa entre el ingreso mensual per-capita de las familias cuyos niños sufrieron de EEV (grupos A y B) y las de aquellos que no fueron afectados por el trastorno (grupos C y E) ($t: 2.21$ 0.05 p 0.01). Las deficiencias observadas en las características físicas de la vivienda familiar se distribuyeron de manera uniforme entre los grupos.

d) No se encontró diferencia significativa entre los grupos en relación a sus antecedentes patológicos (trastornos experimentados por las madres durante el embarazo,

* 20 pesos colombianos: 1 U.S. dollar, en la época del estudio.

complicación del parto, problemas del recién nacido, evidencia de trastornos genéticos, enfermedades transmisibles durante la infancia, inmunizaciones recibidas y trastornos en el desarrollo psicomotor). Sin embargo, cabe anotar que el Grupo C, muestra un puntaje más alto que los otros en la mayoría de estas variables.

e) Por medio del cuestionario sobre historia de la enfermedad, se obtuvo una interesante información acerca de las características de los trastornos experimentados por los niños durante la epidemia de 1967. Se estableció que todos los niños en el grupo A, sufrieron de convulsiones, en contraste con 7 de 12 en el grupo B y 3 de 14 en el grupo C. Episodios de pérdida de la conciencia, ocurrieron en 6 de los 7 niños del grupo A, en 3 de los 12 del grupo B y en 2 de los 14 del grupo C. El número promedio de síntomas y signos de alteración del sistema nervioso central fue 8.7 para el grupo A, 3.6 para el grupo B y 3.5 para el grupo C. El número promedio de días de enfermedad, fue 12.1 para el grupo A, 10.6 para el grupo B y 8.1 para el grupo C. En resumen, observamos una gradiente definida en la severidad de características clínicas del episodio, con un claro descenso que va del grupo A hacia el C.

2. Examen neurológico.

De acuerdo a lo programado cada niño recibió un examen completo físico y neurológico en 3 ocasiones, en los años 1968, 1969, y 1972.

Como puede apreciarse en el Cuadro 2, el tipo de anomalía más frecuente fue la disartría, seguida por trastornos motores y reflejos patológicos. La categoría "otros" incluye varios trastornos, tales como defecto auditivo, estrabismo, hiperquinesia y retardo psicomotor. La proporción de hallazgos anormales respecto al conjunto de observaciones en cada grupo se distribuye de manera desuniforme así: 7:18 en el grupo A; 11:36 en el grupo B y 10:42 en el grupo E. Una comparación estadística de estas proporciones muestra que las diferencias siguen una tenden-

NUMERO DE OBSERVACIONES:	GRUPOS							
	A		B		C		E	
	N	%	N	%	N	%	N	%
TRASTORNOS								
DISARTRIA	2	11.1	3	8.3	5	11.9	3	7.1
TRASTORNOS MOTORES	3	16.6	3	8.3	3	7.1		
REFLEJOS PATOLOGICOS			3	8.3	2	4.7	1	2.3
OTROS	2	11.1	2	5.5			2	4.7
	7	39.0	11	30.4	10	23.7	6	14.1

* No se incluyen "hiporreflexia" ni "hiperreflexia".

Cuadro 2. Distribución de trastornos neurológicos* observados en 4 grupos de niños en El Carmelo, durante 3 exámenes consecutivos (1968, 1969, 1972).

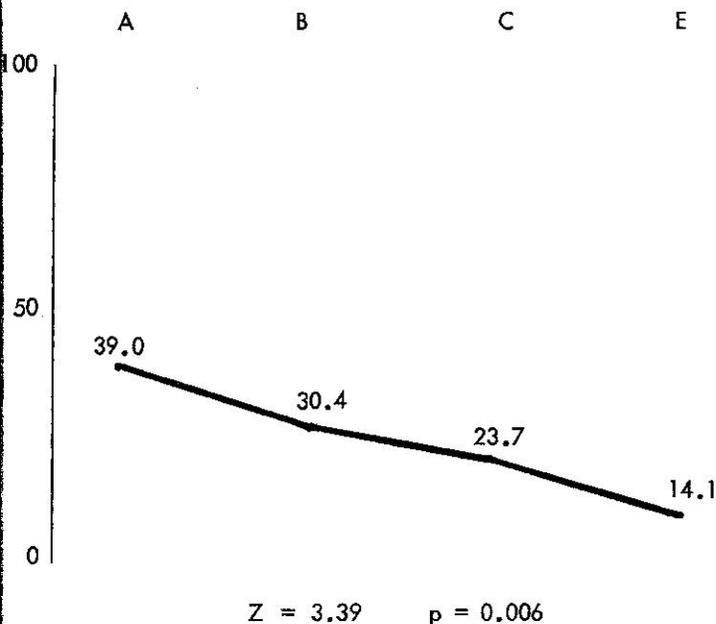


Figura 1. Distribución proporcional de trastornos neurológicos observados en 4 grupos de niños de "El Carmelo", durante 3 exámenes consecutivos (1968, 1969, 1972).

cia linear significativa ($z:3.39$, $p:0.006$)* con la concentración más alta de anomalías en el grupo A y la más baja en el grupo E. (Gráfica 1).

Las diferencias en estatura y peso entre los 4 grupos, no fueron significativas.

3. Pruebas de inteligencia.

Como se anotó previamente, los sujetos recibieron la prueba de la escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC) o la prueba de Brunet-Lezine, de acuerdo a su edad. La correlación entre las 2 pruebas es muy alta (r de Pearson:0.83).

La distribución de puntajes del cociente intelectual (CI) correspondiente a las 3 observaciones, tiene un rango que va de 46 a 117, con un puntaje promedio general de 73.70.

Para el grupo A, el promedio fue 71.81; para el grupo B, 70.56; para el grupo C, 74.73; para el grupo E, 77.70. La diferencia entre los grupos es estadísticamente, significativa (análisis de varianza 3, 130 G.L., $F:94.43$ $p < 0.01$).

Tal vez más importante que lo anterior, la proporción de casos ubicados en el cuartil superior de la distribución de puntajes (CI por encima de 82), difiere sustancialmente en los 4 grupos. Esta proporción fue de 6.2% para el grupo A; 13.8% para el grupo B; 22% para el grupo C y 36.5% para el grupo E. La diferencia de proporciones es estadísticamente

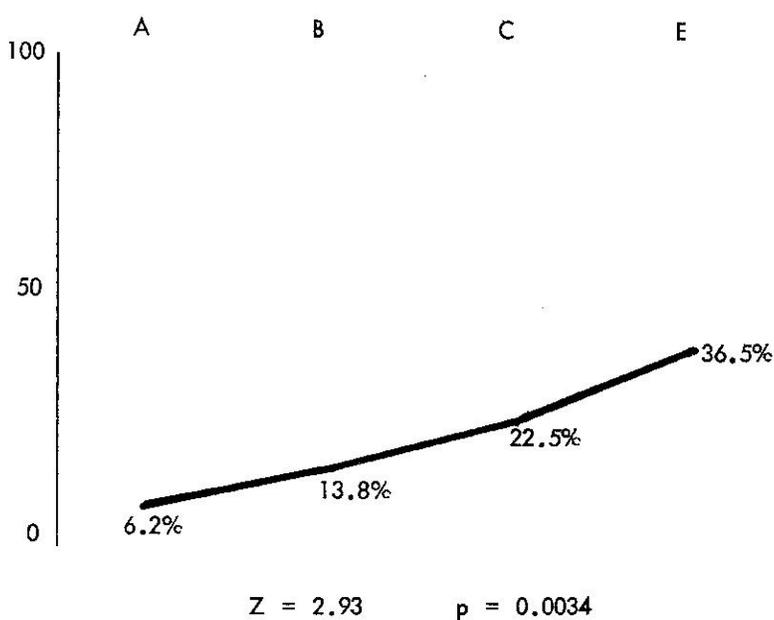


Figura 2. Proporción de casos incluidos en el cuartil superior (por encima de 82) de la distribución de puntajes promedio obtenidos en 4 grupos de niños de "El Carmelo" en 3 pruebas consecutivas (1968, 1969, 1971).

significativa y muestra una tendencia linear ($z:2.93$, $p:0.0034$), con la concentración mayor de puntajes altos de CI en el grupo E y la más baja en el grupo A. (Gráfica 2).

4. Electroencefalograma.

A pesar de serias dificultades, se pudo obtener por lo menos un registro standard completo en cada uno de los casos en vigilia como en sueño, (incluyendo hiperventilación, fotoestimulación y sueño con barbitúricos). Para indicar el grado de anomalía del registro electroencefalográfico, se usó un sistema de puntaje de 0 a 4, así: 0:definitivamente normal, 1:probablemente normal, 2:dudoso, 3:probablemente anormal, 4:definitivamente anormal.

Se obtuvo un puntaje promedio para cada grupo utilizando el cómputo de las 3 evaluaciones, con los resultados siguientes: para el grupo A, 2.17; para el grupo B, 1.14; para el grupo C, 1.62 y para el grupo E, 1.17. La diferencia en el grado de anomalía exhibida por los registros es significativa estadísticamente (análisis de varianza 3, 134 G.L., $F:3.32$, $0.05 > p > 0.01$). La proporción de trazados anormales es del 39% para el grupo A; del 14% para el grupo B; del 19% para el grupo C y del 7% para el grupo E configurándose así una tendencia linear significativa ($z:3.61$, $p:0.0004$) que indica una concentración de registros patológicos en el grupo A. (Gráfica 3).

5. Trastornos del comportamiento.

Cuando se administró por primera vez el cuestionario sobre trastornos del comportamiento en 1968, las madres fueron interrogadas en cada caso cómo se comportaba el niño antes de la epidemia en 1967 y cómo se comporta ahora. Para el

* Tanto para este caso como para todos los otros donde se empleó el análisis de las tendencias, se usó la "prueba para una tendencia linear en las proporciones", descrita en *Statistical Methods*, de Snedecor y Cochran pp. 246-248¹⁸.

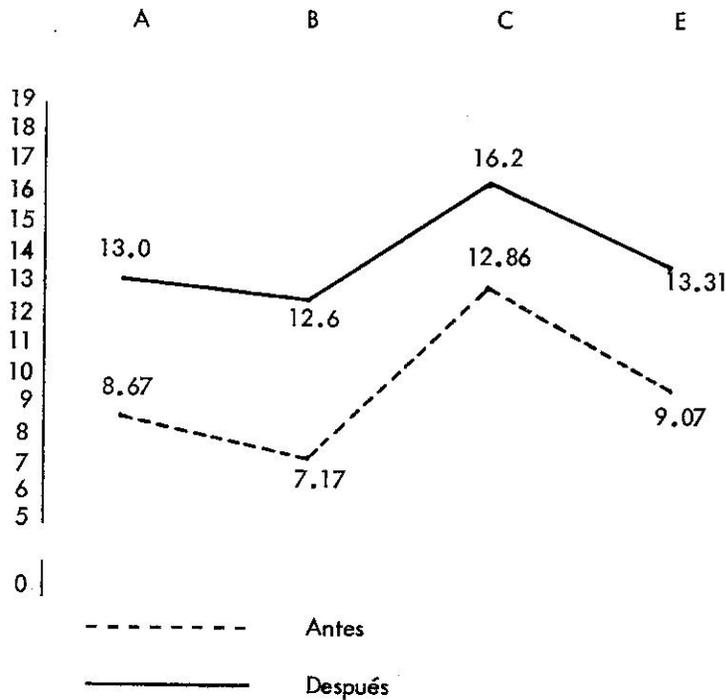


Figura 3. Proporción de casos con electroencefalogramas "Definitivamente anormales" encontrados en 4 grupos de niños de "El Carmelo" (1968-1971).

análisis de los resultados, se obtuvo el promedio de cada grupo antes de la epidemia y el promedio del conjunto de las 3 observaciones después de la epidemia.

Se observan notables diferencias entre los grupos respecto al promedio de los trastornos del comportamiento, con un claro predominio de los disturbios en el grupo C (Gráfica 4). Al análisis estadístico, estas diferencias, resultaron ser significativas para la época anterior a la epidemia (análisis de varianza: 3.42, G.L., F:3.11 0.05 p 0.01), pero no para el período posterior a la epidemia.

Confrontados por este inusitado hallazgo, iniciamos la búsqueda de una explicación y finalmente resolvimos que las diferencias podían explicarse sobre la base de las diferencias de sexo en los grupos. En efecto, la proporción de niños a niñas, está invertida en el grupo C (8 niños, 6 niñas) y aunque no existe una diferencia significativa de la distribución de sexos cuando se consideran todos los grupos, la presencia en el grupo C de más niños que niñas, probablemente causó un incremento en el número de disturbios del comportamiento en este grupo.

Con un análisis de varianza de 2 entradas, utilizando los grupos A, B, C y E como columnas y los dos sexos como filas, la significancia para la diferencia entre los grupos desaparece, y subsiste una diferencia significativa de trastornos para los 2 sexos en todos los grupos. (Cuadro 3). Esta diferencia está presente tanto en la época anterior a la epidemia (análisis de varianza 4 GL, F:43.80 p<0.01), como en el período posterior a la epidemia, (análisis de varianza, 4 GL, F:78.76 p<0.01).

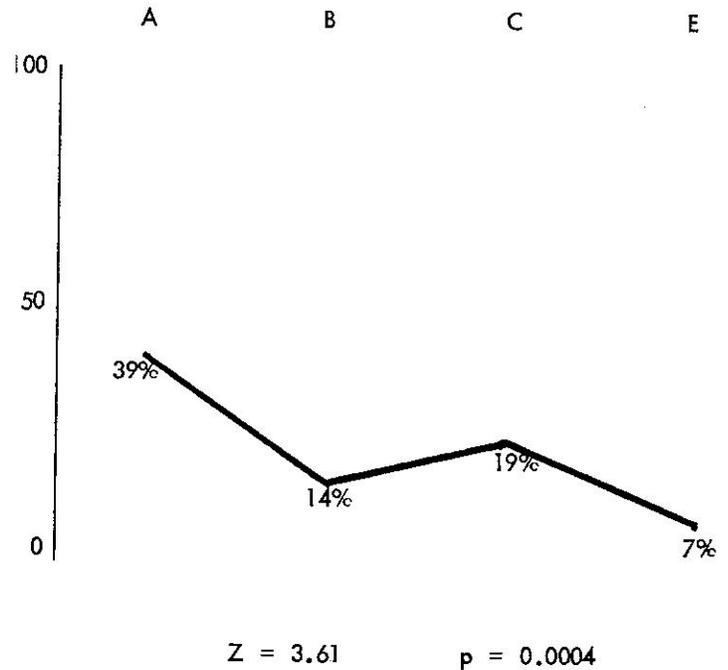


Figura 4. Número promedio de trastornos del comportamiento observado en 4 grupos de niños de "El Carmelo", antes de la epidemia de EEV y durante los 3 años subsiguientes (1968-1971).

De acuerdo a estos datos, es evidente que los niños tienden a exhibir mayores disturbios en el comportamiento que las niñas, en todos los grupos y en ambas épocas. Un análisis de la diferencia en el número promedio de trastornos del comportamiento entre el período anterior y el posterior a la enfermedad, dentro de cada grupo, muestra diferencias estadísticamente significativas para todos los grupos, con excepción del C. El incremento en el número de trastornos, detectado en el período de 3 años, indicaría que la mayoría de los grupos se afecta significativamente por el transcurso del tiempo: cuando los sujetos aumentan su edad, presentan correlativamente mayor número de problemas del comportamiento y en los varones esto ocurre en una proporción significativamente más alta que en las niñas. Por otra parte, no se evidencia una correlación demostrable entre los problemas del comportamiento y el hecho de haber sufrido de EEV.

6. Seguimiento del estado general de salud.

Las visitas hechas por la enfermera auxiliar a cada una de las familias, cada 15 días, aportaron los siguientes resultados:

El número promedio de veces que por año los sujetos estuvieron enfermos a lo largo del período de 3 años, fue diferente para los 4 grupos (Gráfica 5). El promedio para el grupo A fue 9.56; para el grupo B, 6.42; para el grupo C, 7.07; y para el grupo E, 6.43. La diferencia es significativa estadísticamente (análisis de varianza 3, 134 GL, F:3.05 0.05 p 0.01). Al igual que lo observado con la presencia de características patológicas, el número de veces que los sujetos estuvieron enfermos, predomina en el grupo A.

ANTES DE LA EPIDEMIA DE 1967					DURANTE EL PERIODO 1968-1971				
SEXO	GRUPOS				SEXO	GRUPOS			
	A	B	C	E		A	B	C	D
Masculino	11.3	10.8	15.0	10.7	Masculino	15.1	13.8	18.3	15.2
Femenino	6.0	4.6	10.0	7.9	Femenino	11.9	11.3	12.9	11.9

ANALISIS DE VARIANZA:	Filas: F=43.80	p < 0.01	Columnas: F= 8.17	N.S.	ANALISIS DE VARIANZA:	Filas: F=78.76	p < 0.01	Columnas: F= 4.13	N.S.
-----------------------	----------------	----------	-------------------	------	-----------------------	----------------	----------	-------------------	------

Cuadro 3. Número promedio de trastornos del comportamiento observados en 4 grupos de niños de El Carmelo, distribuidos de acuerdo a sexo.

Los diversos tipos de enfermedad, se distribuyeron de manera uniforme entre los grupos, siendo las enfermedades de los aparatos respiratorio y gastrointestinal las que encabezan la lista. La distribución de trastornos del sistema nervioso central, mostró alguna diferencia entre los grupos, pero sin llegar a ser significativa estadísticamente. Sin embargo, la forma como se distribuyeron las convulsiones de tipo gran mal, fue sorprendente. Durante el período 1968-1969 no se presentaron convulsiones en ninguno de los sujetos. Durante el período 1969-1970, un niño del grupo A presentó 2 episodios convulsivos; un niño del grupo C, un episodio y un niño del grupo E, un episodio. Se estableció que estos 2 últimos, sufrían de un proceso febril, debido a

infección respiratoria, cuando presentaron las convulsiones, mientras que el niño del grupo A se hallaba completamente afebril en el momento de presentar los episodios convulsivos. Durante el período 1970-1971, 3 de los 6 niños del grupo A presentaron un total de 22 episodios convulsivos. El niño que convulsionó durante el período 1970 estuvo entre estos 3 y en una ocasión, en el año 1971, entró en status epiléptico. Durante el período 1970-1971 no se presentaron convulsiones en ningún otro grupo. Una evidencia adicional respecto a la naturaleza de los episodios convulsivos, la constituye el hecho de que el electroencefalograma de los 3 niños en el grupo A se calificó como "definitivamente anormal" en 7 de las 9 observaciones realizadas durante el período 1969-1972. El electroencefalograma de los niños en los grupos C y E que presentaron convulsiones durante 1969 y 1970, nunca presentó anomalías.

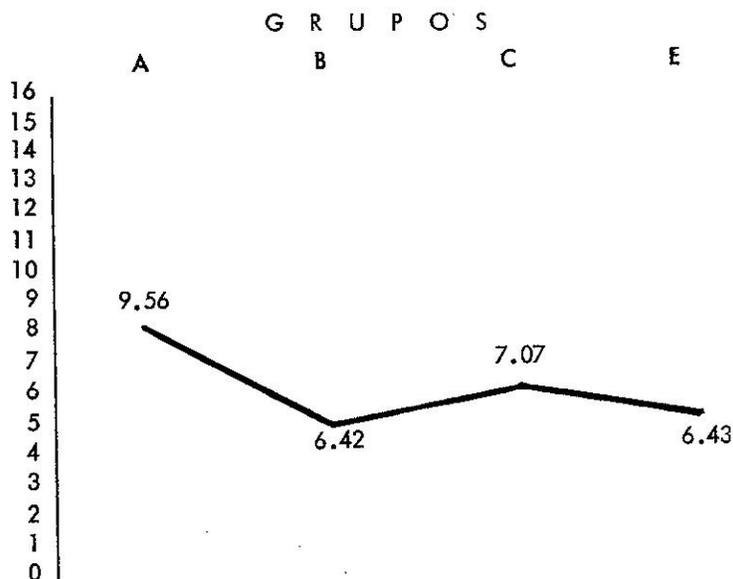


Figura 5. Número promedio de veces por año que los niños de 4 grupos de "El Carmelo" estuvieron enfermos durante el período 1968-1971.

DISCUSION

Cada una de las 5 áreas de evaluación, aportó varios hallazgos muy sugestivos, que los comentaremos siguiendo el mismo orden de presentación usado en el capítulo de resultados.

Aunque las condiciones demográficas para los grupos son bastante similares, hay una diferencia estadística entre el ingreso per-capita mensual de las familias cuyos hijos pertenecen a los grupos A y B al compararlo con el de los grupos C y E. Esto, parecería indicar que ciertas características ligadas a factores económicos (tales como estado nutricional), pudieron haber influido sobre la distribución de los trastornos.

Los resultados de los exámenes neurológicos, muestran una concentración de trastornos en el grupo A y señalan la presencia de una asociación entre disturbios neurológicos y antecedentes de infección de EEV. Este hallazgo junto con el informe acerca de numerosos trastornos del sistema nervioso central tales como convulsiones y pérdida de la conciencia experimentadas por los miembros del grupo A, en el momento de la epidemia, demuestran que la EEV dista mucho de ser la enfermedad benigna que se suponía ser, al menos en la forma encefalítica.

A fin de explorar el papel de la edad en el desarrollo de las lesiones o secuelas, analizamos la distribución de hallazgos en cada una de las evaluaciones de acuerdo a la edad del sujeto en la época de la epidemia. Habiendo establecido que la edad mediana para los niños incluidos en la muestra fue 28 meses, comparamos la proporción de hallazgos patológicos o los puntajes promedio por encima y por debajo de la mediana y encontramos que las diferencias no son estadísticamente significativas. Sin embargo, parece existir una tendencia a exhibir mayor patología entre los sujetos más jóvenes. En general, la asociación de mayor daño del sistema nervioso central con menor edad en la época de la injuria, es un asunto controvertible. Estudio de seguimiento a lo largo plazo en otros trastornos virales^{11,12} muestran que las secuelas son más frecuentes y severas cuando el trastorno ocurre en la primera infancia que cuando se presenta en la niñez o en la edad adulta. Un estudio sobre los efectos de la EEV en fetos humanos¹⁹, es muy sugestivo de la existencia de una asociación entre mayor daño cerebral y menor edad en la época de la infección.

Los resultados de las pruebas de inteligencia se prestan a varias especulaciones. Es sorprendente observar el nivel tan bajo del CI para todos los grupos. Sin embargo, ni el WISC ni la prueba de Brunet-Lezine se han estandarizado para Colombia y carecemos de datos acerca del rango, distribución y normas para la población colombiana. Por lo tanto, los puntajes obtenidos por nuestros sujetos, no deben considerarse estrictamente como puntajes de CI y bajo ningún concepto pueden utilizarse para comparación con otras poblaciones. También puede arguirse que aunque los promedios de los puntajes para los 4 grupos difieran estadísticamente y la proporción de puntajes en el cuartil superior muestre una tendencia significativa en su distribución, las diferencias pueden tener poco valor práctico, en el sentido de que 6 puntos de diferencia en el puntaje, difícilmente reflejarían la habilidad del sujeto para aprender, trabajar, y funcionar. Informes independientes, suministrados por maestros de escuela de "El Carmelo", describen a todos los niños como uniformemente lentos y difíciles de enseñar, lo cual daría apoyo adicional a la validez de los puntajes bajos obtenidos en las pruebas. De todas maneras, la diferencia estadística en los puntajes entre los 4 grupos y el hallazgo de una tendencia que muestra la concentración de puntajes bajos en el grupo A, indican que existe una asociación entre haber sufrido de EEV y obtener puntajes bajos en las pruebas.

El resultado de los exámenes electroencefalográficos, muestra una diferencia estadísticamente significativa en el grado de anormalidad de los registros de los 4 grupos y también una tendencia significativa a la concentración de anormalidades en el grupo A. Más bien que analizar los registros de cada año separadamente, decidimos juntar las 3 observaciones a fin de aumentar el número total de observaciones. Al así hacerlo, también tuvimos en cuenta que los cambios electroencefalográficos no aparecen de inmediato después de una infección. En un estudio de 250 niños con encefalitis producida por diversos tipos de virus, se observó que algunos pacientes desarrollaban anormalidades del EEG después de períodos variables de 4 meses a 3 años²⁰. El mismo estudio, mostró que infecciones virales que no parecían haber afectado el cerebro (sarampión, paperas, rubeola, etc.) causaban diversas anormalidades, que se manifiestan a partir de un año o más, después de la infección.

En cuanto a la confiabilidad de las observaciones del EEG

en nuestro estudio, debe informarse que una muestra estratificada de 30 registros incluyendo todos los grados de anormalidad (0, 1, 2, 3, 4) fue presentada a un examinador independiente, para que la evaluara, de acuerdo a los criterios establecidos. La correlación fue muy alta (r de Pearson:0.92) y por lo tanto, aceptamos esta evaluación con entera confianza. Siendo esto así, debe preocuparnos la alta proporción de EEGs definitivamente anormales, no sólo en los grupos A, B sino también en el C, (cuyos miembros no tienen evidencia serológica de haber contraído EEV). Estos hallazgos sugieren que en todos los grupos observados el nivel de prevalencia de epilepsia y trastornos similares, puede ser mucho más alto que en la población general en otros sitios^{11,19}. Lo cual unido a la impresión de que los niños de "El Carmelo" tienen, en general, un nivel de inteligencia bajo podría hacernos pensar en la existencia en esta región de un factor nocivo para el sistema nervioso e independiente de la EEV. Hipotéticamente podríamos señalar la posibilidad del abuso de pesticidas en la zona, como factor potencial cuyo estudio sería conveniente emprender.

Como se explicó al describir los resultados, encontramos que los trastornos del comportamiento varían significativamente de acuerdo al sexo y no muestran diferencias significativas entre los grupos. El número promedio de trastornos es consistentemente más alto para los varones que para las niñas en todos los grupos. Este hallazgo, nos llevó a analizar las diferencias de acuerdo al sexo en todas las variables (inteligencia, EEG, salud), pero no encontramos diferencias significativas en ninguna de ellas.

El número promedio de veces por año que los niños estuvieron enfermos durante el período de seguimiento, también mostró diferencia significativa entre los grupos, con el promedio más alto en el grupo A y el más bajo en el grupo E. De los hallazgos relativos el tipo de trastornos presente con mayor frecuencia, el más prominente es la ocurrencia de varios episodios convulsivos de tipo gran mal en 3 miembros del grupo A. Uno de estos niños entró en status epiléptico a pesar de hallarse (lo mismo que los otros 2) bajo medicación anticonvulsiva desde cuando presentó el primer episodio. Todos estos 3 niños presentan un EEG "definitivamente anormal", lo cual confirma la naturaleza clínica de las convulsiones. Sin embargo, la recíproca no es verdadera puesto que hay varios niños en otros grupos con EEG "definitivamente anormales" quienes nunca presentaron convulsiones ni ninguna otra forma de crisis epilépticas.

Como conclusión general, observamos que los grupos estudiados muestran diferencias significativas en sus puntajes promedio o en las proporciones de casos patológicos en 4 de las 5 variables evaluadas, lo cual indica que el grupo de niños que contrajo la EEV y presentó la variedad encefalítica del trastorno (grupo índice) sufre en proporción estadísticamente significativa de un mayor número de secuelas que los otros grupos. Desde el punto de vista clínico la diferencia es particularmente notable con respecto a epilepsia, que se presentó en una proporción inusitada entre los niños del grupo índice. Estos hallazgos justifican una exploración más intensiva y estudios confirmatorios usando muestras más numerosas para dilucidar el papel de la EEV en la producción de epilepsia y otros trastornos del sistema nervioso central.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a los doctores Carlos Sanmartín, Alvaro Dueñas y otros miembros de la Sección de Virus del Departamento de Microbiología, División de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle, por su valiosa ayuda en todos los aspectos relacionados con los exámenes serológicos de los casos. Igualmente agradecemos al doctor Guillermo Llanos del Departamento de Medicina Social por su contribución al análisis estadístico de los resultados.

SUMMARY

The purpose of this study was the identification of possible sequelae of the infection of human individuals with virus of Venezuelan equine encephalitis (VEE). Special emphasis was laid on exploring neurological, psychological and behavioural aspects and particularly on the search for a possible association of the disease with epileptic phenomena, brain damage and/or mental deficiency.

A four-year period of observation was conducted on a sample of children from El Carmelo (Colombia) where epidemic of VEE took place in 1967. A group of seven children who presented the encephalitic type of the illness and were hospitalized with symptoms of CNS involvement and a confirmed diagnosis of VEE constituted the index group. This group was compared with four control groups of children with matched demographic characteristics but separated according to whether they were ill at the time of the epidemic and whether they presented serological evidence of having been infected with VEE Virus.

Evaluations were conducted at three points in time during the follow-up period and the included the following procedures: (1) Survey on personal background and behaviour (through a standard questionnaire dealing with all areas of functioning); (2) Complete paediatric examination, including a careful neurological check-up; (3) Psychological examination according to standard techniques, with the patient awake, asleep and under photic stimulation; (5) Bi-weekly home visits to keep a record on intercurrent illness through shows significant differences between the groups in regard to the distribution of abnormalities.

REFERENCIAS

1. Sanmartín-Barberi, C., Groot, H. y Osorno-Mesa, E.: "Human epidemic in Colombia caused by the Venezuelan equine encephalomyelitis virus". *Am J Trop Med Hyg* 3: 283-293, 1954.
2. Casals, J. y Clarke, D. H.: "Arboviruses; Group A" in Horsfall, F. L. y Tamm, I. *Viral and Rickettsial infections of Man*. J. B. Lippincot Co. Philadelphia, 1965.
3. Sanmartín, C., Mackenzie, R. B., Trapido, H., Barreto, P., Mullenax, C. H., Gutiérrez E. y Lesmes C.: "Encefalitis equina venezolana en Colombia". *Boletín Oficina Sanitaria Panamericana* 74: 108-137, 1973.
4. Koprowski, H.: "Counterpart of human viral disease in animals" p. 370. *Annals NY Aca SC* 70: 369-382, 1958.
5. Tigertt, W. D., Crosby, W. H., Berge, T. O., Howie, D. L. y Kress, S.: "The virus of VEE as an antineoplastic agent in man". *Cancer* 15: 628-635, 1962.
6. Koprowski, H. y Cox, H. R.: "Human laboratory infection with Venezuelan equine encephalomyelitis virus". *New Engl J Med* 236: 647-654, 1958.
7. Avilán Rovira, J.: "El brote de encefalitis equina venezolana al norte del Estado Zulia a fines de 1962". *Rev Venez San Asist Soc* 29: 231-321, 1964.
8. Castillo, C. E.: "Informe sobre una reciente epidemia de encefalitis equina venezolana en la zona norte del Estado Zulia". *Rev Venez San Asist Soc* 29: 325-348, 1964.
9. Von Economo, C.: *Encephalitis lethargica-its sequelae and treatment*. Oxford University Press, London, 1931.
10. Fotherhill, L. D.: "Equine encephalomyelitis" in Cecil R. L. y Loeb, R. F. *Textbook of Medicina* p. 75. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1950.
11. Finley, K. H., Fitzgerald, L. H. y Ritchter, R. W. Western encephal and cerebral autogenesis. *Arch Neurol* 16: 140-145, 1967.
12. Earnest, M. P.: Neurological, intellectual and psychological sequelae following western encephalitis. *Neurology* 21: 969-974, 1971.
13. Rísquez, F.: "Contribución al estudio de los convulsivantes en Venezuela". Ponencia presentada al 4o. Congreso Nacional de Siquiatría, Cúcuta-San Cristóbal. Agosto, 1964.
14. León, C. A.: "Prevalencia de trastornos mentales en un sector urbano de Cali". *Rev Col Psiquiat* 1: 535-548, 1967.
15. Zambrano, E.: "Análisis estadístico de la población hospitalaria del Hospital San Isidro de Cali". *Rev Col Psiquiat* 1: 549-557, 1967.
16. Wechsler, O.: *Wechsler intelligence scale for children*. Psychological Corporation, New York, 1949.
17. Brunet, O. y Lezina, I.: *Desarrollo psicológico de la primera infancia*. Ediciones Troquel, Buenos Aires, 1964.
18. Snedecor, G. W. y Cochran, W. G.: *Statistical methods* (6th Edition). p. 247, Iowa State University, Ames, Iowa, 1967.
19. Wergler, F.: "Neurosis cerebral masiva del feto en casos de encefalitis equina venezolana. *Investigación Clínica* 21: 13-31, 1967.
20. Gibbs, F. A. y Gibbs, E. L.: *Atlas of electroencephalography* Vol. III, Chapter 9 Addison-Wesley, Reading Mass, 1964.
21. Kurland, L. T.: "The incidence and prevalence of convulsive disorders in a small urban community". *Epilepsia* 1: 143-151, 1959.