

Evolución epidemiológica y clínica de pacientes con neuropatía óptica epidémica cubana

Epidemiological and clinical evolution of patients with Cuban epidemic optic neuropathy

Fuentes Pelier, Damaris; Santiesteban Freixas, Rosaralis; Hodelín Tablada, Ricardo; Romero García, Lázaro Ibrahim

 Damaris Fuentes Pelier

Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso. Santiago de Cuba, Cuba, Cuba

 Rosaralis Santiesteban Freixas

Instituto de Neurología y Neurocirugía Dr. Rafael Estrada González. La Habana, Cuba, Cuba

 Ricardo Hodelín Tablada

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora. Santiago de Cuba, Cuba

 Lázaro Ibrahim Romero García

revistaacc@cademiaciencias.cu

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora., Cuba

Anales de la Academia de Ciencias de Cuba

Academia de Ciencias de Cuba, Cuba

ISSN-e: 2304-0106

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 11, núm. 3, e1077, 2021

revistaacc@academiaciencias.cu

Recepción: 05 Junio 2021

Aprobación: 24 Agosto 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/444/4442475045/>

Autor de correspondencia: revistaacc@cademiaciencias.cu

Resumen: Introducción: En el primer trimestre del año 1992 oftalmólogos de la provincia de Pinar del Río, comenzaron a notificar un número inusual de enfermos con déficit visual bilateral sin manifestaciones llamativas del fondo de ojo, entidad nosológica que se denominó neuropatía óptica epidémica cubana. El objetivo de este trabajo fue describir las características y evolución de los enfermos que fueron afectados por neuropatía óptica epidémica cubana en la provincia Santiago de Cuba, así como identificar la tendencia de la enfermedad. **Métodos:** Se desarrolló una investigación longitudinal desde enero del 2003 hasta diciembre de 2019. La población estuvo constituida por 58 unidades de análisis. Los resultados fueron presentados en forma de tablas de distribución de frecuencias simples y tablas de contingencia. **Resultados:** Las mayores tasas de incidencia con cifras de 0,5 por 100 000 habitantes correspondieron a los años 2009, 2012 y 2015. En el municipio Santiago de Cuba predominó el 84,9 % de sus afectados en áreas urbanas, en Mella esta cifra fue de 77,8 % y en San Luis 80,0 %. El intervalo de 35 a 44 años tuvo el mayor porcentaje para el sexo masculino con 47,2 %, destaca una media aritmética de 39,2, una mediana de 41 y una moda de 37. El 100,0 % de los pacientes aquejaron disminución de la visión. Como conclusión se demostró la existencia de un nuevo periodo de la neuropatía óptica epidémica cubana signado por un patrón endémico con baja incidencia y una tendencia estacionaria.

Palabras clave: *epidemia, fondo de ojo, neuritis óptica, neuropatía óptica epidémica cubana, patrón endémico.*

Abstract: Introduction: In the first quarter of 1992, ophthalmologists from Pinar del Río province began to report an unusual number of patients with bilateral visual deficit without striking manifestations in ocular fundus, an entity that was called the Cuban epidemic optic neuropathy. The objective was to describe the characteristics and evolution of patients who were affected by Cuban epidemic optic neuropathy in the Santiago de Cuba province, as well as to identify the trend of the disease. **Methods:** A longitudinal piece of research was carried out from January 2003 to December 2019. The population was composed of 58 analysis units. The results were presented in the form of simple frequency distribution tables and contingency tables. **Results:**

The highest incidence rates with figures of 0,5 per 100 000 inhabitants correspond to the years 2009, 2012 and 2015. In the municipality of Santiago de Cuba, 84,9 % of those affected occurred in urban areas; in Mella municipality, it was 77,8 % and 80.0 % in San Luis. The interval from 35 to 44 years had the highest percentage for males, 47,2 %; an arithmetic mean of 39,2, a median of 41 and a mode of 37 stand out. 100 % of the patients suffered a decrease in their vision. Conclusion: the existence of a new period of Cuban epidemic optic neuropathy was demonstrated, marked by an epidemic pattern with low incidence and a stationary trend

Keywords: *epidemic, ocular fundus, optic neuritis, Cuban epidemic optic neuropathy, endemic pattern, endemic pattern.*

INTRODUCCIÓN

Los términos epidémico y endémico fueron utilizados ya por Hipócrates hace unos 2400 años, en la Escuela de Cos (Grecia antigua). Se refiere que el vocablo epidemia en su origen etimológico aludía a la acción de visitar; esto es, a enfermedades que se propagan durante solo algún tiempo.^(1,2) Una de las definiciones más antiguas de epidemiología es “ciencia que trata o estudia las epidemias”,⁽¹⁾ y la más corta considera que “epidemiología es comparar”.⁽¹⁾

En la Edad Media aparecieron grandes epidemias por lo que este periodo ha sido llamado etapa de las grandes epidemias, las cuales se incrementaron con el crecimiento poblacional. Otros factores que contribuyeron al aumento de las epidemias fueron: el desarrollo del comercio, las guerras, las cruzadas, las inversiones y la proliferación de las ciudades.

La conceptualización de enfermedades emergentes y reemergentes comenzó a reseñarse en la década de los 90 del siglo pasado. Las primeras se referían a entidades cuyas incidencias se habían incrementado en las dos últimas décadas o que amenazaban incrementarse en un futuro inmediato; las segundas son las que resurgieron después de haber logrado un control que proporcionó una considerable declinación de sus incidencias y que en esos momentos aumentaban considerablemente.⁽³⁾

Por esa misma época apareció en Cuba una rara enfermedad emergente⁽⁴⁾ que cursó de forma epidémica⁽⁵⁾ y que ha sido considerada, entre las epidemias del mundo que provocan déficit visual y alteraciones neurológicas, como una de las más grandes.⁽⁶⁾ Durante el primer trimestre del año 1992 oftalmólogos de la provincia de Pinar del Río, en el extremo occidental de la isla, comenzaron a notificar un número inusual de enfermos con déficit visual bilateral, sin manifestaciones llamativas del fondo de ojo, que catalogaron como neuritis óptica retrobulbar. Los primeros casos ocurrieron en adultos del sexo masculino, residentes en las zonas de los municipios tabacaleros de San Juan y Martínez, y San Luis con una elevada asociación al hábito de fumar.

Conocida en sus inicios como neuritis óptica, luego de varias discusiones, se le llamó neuropatía epidémica cubana y así se ha ganado un espacio en las publicaciones nacionales e internacionales.⁽⁷⁻¹¹⁾ Esta entidad contó de tres formas clínicas: óptica, periférica y mixta. En este artículo solo trabajamos con los pacientes afectados por las formas óptica y mixta; ambas las consideramos neuropatía óptica epidémica cubana (NOE).

NOTAS DE AUTOR

dfuentespelier@gmail.com

La NOE despertó gran interés por parte de la comunidad científica internacional, pues se enmarcaba dentro de las causas de discapacidad visual, línea priorizada de investigación por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽¹²⁾ En consecuencia, representantes destacados en la materia han participado en su estudio. Esta epidemia es reconocida como tal, después del examen y confirmación de los primeros 140 pacientes que fueron estudiados en junio de 1992, en Pinar del Río.⁽¹³⁾

Una singularidad de la epidemia fue que no se trataba de una enfermedad clásicamente conocida; su etiología, modo de propagación y tratamiento eran relativamente desconocidos y, por tanto, nuevos para los cubanos de esa época.⁽⁷⁾ Ubicada dentro del grupo de enfermedades no transmisibles, para esta epidemia se diseñó un programa por el MINSAP con control estadístico de la incidencia hasta el año 2000, y seguimiento especial en los años de la década de 1990.

La NOE se caracterizó por una disminución de la agudeza visual (AV) bilateral, generalmente simétrica, de instalación subaguda, síntoma principal que hizo acudir a la mayoría de los pacientes al médico. Además, escotomas centrales o ce-

rococentrales bilaterales mayores al rojo y verde, y disminución de la visión de colores, con nulas o escasas alteraciones de los reflejos pupilares y del fondo de ojo. El defecto visual alcanzó su cima entre tres y treinta días, el cual era peor a la luz del día y se acompañaba de sensación de deslumbramiento, los enfermos referían ver mejor en horas del crepúsculo.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ La proporción hombre/mujer fue del 53,0 % al 47,0 %, ⁽¹³⁾ con una tasa predominante de hombres (231,9 versus 202,2 para mujeres) por cada 100 000 habitantes.⁽¹⁷⁾

En el año 2002 la NOE dejó de ser una enfermedad de declaración obligatoria según el MINSAP, sin embargo, los autores de este artículo han continuado diagnosticando casos que consideran deben darse a conocer por lo que nos planteamos como objetivo describir las características y evolución de los enfermos que fueron afectados por neuropatía óptica epidémica cubana en la provincia Santiago de Cuba, así como identificar la tendencia de la enfermedad.

MÉTODOS

Se desarrolló una investigación tipo longitudinal desde enero del 2003 hasta diciembre de 2019. La población estuvo constituida por 58 unidades de análisis. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con disposición de participar en el estudio, pacientes atendidos y diagnosticados con NOE según los criterios establecidos para la definición de caso. Los criterios de exclusión: pacientes con entidad oftalmológica asociada o general que interfiera en su evaluación, pacientes que no pudieron continuar en el estudio por trasladarse a otras provincias o fuera del país. La metodología que se aplicó en el desarrollo de esta investigación estuvo determinada por el objetivo planteado. En consecuencia, fueron utilizados los siguientes métodos de obtención del conocimiento científico del nivel teórico: análisis y síntesis, histórico-lógico, hipotético-deductivo, inducción y deducción, sistémico-estructural y funcional, y análisis documental. Del nivel empírico: observación, medición y estadístico-analítico. Se operacionalizaron las variables.

Los datos obtenidos fueron procesados de forma computarizada en Microsoft Excel. Los resultados fueron presentados en forma de tablas de distribución de frecuencias simples y tablas de contingencia. El análisis estadístico inferencial se centró en el cómputo de intervalos de confianza del 95,0 % para diferentes categorías de variables seleccionadas, además de la identificación de asociación estadísticamente significativa entre los criterios de interés seleccionados. Como medidas de resumen se aplicaron: para variables cuantitativas, medidas de tendencia central (la media aritmética, la mediana y la moda) y para variables cualitativas el porcentaje.

Los datos obtenidos fueron procesados de forma computarizada en Microsoft Excel. Los resultados fueron presentados en forma de tablas de distribución de frecuencias simples y tablas de contingencia. El análisis estadístico inferencial se centró en el cómputo de intervalos de confianza del 95,0 % para diferentes categorías

de variables seleccionadas, además de la identificación de asociación estadísticamente significativa entre los criterios de interés seleccionados. Como medidas de resumen se aplicaron: para variables cuantitativas, medidas de tendencia central (la media aritmética, la mediana y la moda) y para variables cualitativas el porcentaje. Se calcularon tasas de incidencia y medianas móviles. Todo

el análisis de los resultados se realizó con apoyo del paquete estadístico SPSS/PC en su versión 10,0.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La epidemiología es una ciencia eminentemente transdisciplinaria, en cuyo cuerpo de conocimientos se han incorporado métodos y procedimientos de otras ciencias tales como la estadística, las ciencias sociales y de la conducta, así como las ciencias médicas.⁽¹⁸⁾ Con este precepto se analizan las variables epidemiológicas. En la tabla 1 se muestra la tasa de incidencia de NOE desde el 2003 hasta el 2019. Esta tabla identifica el riesgo de contraer la enfermedad. A partir del año 2002, al dejar de ser la NOE una enfermedad de declaración obligatoria, no se han reportado nuevos casos a nivel nacional, sin embargo, esta investigación demuestra que en Santiago de Cuba han seguido apareciendo enfermos que cumplen la definición de caso, con tasas que llegan hasta 0,5 por 100 000 habitantes en los años 2009, 2012 y 2015. Con esos elementos y el análisis de las medianas móviles, se puede plantear la existencia de un nuevo periodo de la neuropatía óptica epidémica cubana en la provincia Santiago de Cuba, caracterizado por un patrón endémico con baja incidencia y una tendencia estacionaria.

TABLA 1.
Tasas de incidencia y medianas móviles de NOE. Santiago de Cuba 2003-2019

Año	Casos	Medianas móviles	Tasa de incidencia
2003	3	--	0,3
2004	4	4	0,4
2005	4	4	0,4
2006	3	3	0,3
2007	4	4	0,3
2008	0	3	0,0
2009	5	4	0,5
2010	3	4	0,3
2011	4	4	0,4
2012	5	4	0,5
2013	4	4	0,4
2014	0	4	0,0
2015	5	4	0,5
2016	4	4	0,4
2017	3	3	0,3
2018	3	3	0,3
2019	4	--	0,4

Tasa por 100 000 habitantes

Johan Giesecke⁽¹⁹⁾ apunta que no solo el número de casos (tiempo y lugar), debe ser considerado, y que una distribución poblacional particular (tiempo, lugar y persona) puede estar evidenciando un número de casos mayor a lo esperado para ese grupo poblacional específico. De aquí la importancia de conocer la estratificación poblacional. En

el municipio Santiago de Cuba el 84,9 % de sus afectados por NOE vivían en áreas urbanas; en Mella esta cifra fue de 77,8 % y en San Luis 80,0 %. Importa destacar que, según la Oficina Nacional de Estadística e Información de la República de Cuba,⁽²⁰⁾ son estos municipios, precisamente, los tres de mayor población urbana en relación con la rural; lo anterior coincide con otros estudios publicados donde también se encontró un predominio de pacientes enfermos por NOE en las áreas urbanas.⁽⁷⁾⁽¹³⁾⁽¹⁵⁾ Los pobladores rurales se enfermaron en menor cuantía ya que no dependían enteramente de la distribución estatal y que, por lo general, tenían otras alternativas propias de alimentación que le permitieron equilibrar las necesidades.

El mayor número de casos en la población urbana ya había sido advertido en el municipio San Luis. Es interesante la situación de Mella que ya ha sido identificado como un municipio cuyo asentamiento poblacional tiene la mayor incidencia y el mayor riesgo de enfermar para otras entidades como la tuberculosis, la anemia, el bajo peso al nacer y el parasitismo intestinal. ⁽²²⁻²⁵⁾

TABLA 2.
Pacientes con NOE según municipio de residencia y estratificación urbana o rural (n = 58)

Municipio	Población urbana		Población rural	
	No. de casos	%*	No. de casos	%*
Santiago	28	84,9	5	15,1
Mella	7	77,8	2	22,2
San Luis	4	80,0	1	20,0
Contramaestre	3	100,0	0	0
Palma Soriano	2	66,7	1	33,3
Songo La Maya	1	50,0	1	50,0
III Frente	0	0	1	100,0
II Frente	0	0	1	100,0
Guamá	0	0	1	100,0

*El porcentaje fue calculado en relación al número de casos por municipio

Para estudiar enfermedades epidémicas como la NOE, se deben tener presentes los grupos de edades, pues sus características propias los hacen diferir entre sí. Marcelo Bortman, ⁽²⁶⁾ experto en estudios epidemiológicos poblacionales, ha sido concreto al explicar la importancia de conocer los diferentes grupos, debiéndose contar con la información de habitantes por grupos etarios. En consecuencia, se representa en la tabla 3 la distribución por grupos de edades y sexos. El intervalo de 35 años a 44 años tuvo el mayor porcentaje para el sexo masculino con 47,2 %; destaca una media aritmética de 39,2; una mediana de 41 y una moda de 37. Para el sexo femenino se obtuvo un porcentaje menor, diferente al de la población en cuestión, con una razón hombre/mujer = 2:0.

La mayor cantidad de casos del sexo masculino en este intervalo ha sido descrita en la mayoría de los estudios publicados. ⁽²⁷⁻³⁰⁾ Apolinaire ⁽³¹⁾ presentó predominio de varones en el intervalo entre 35 y 44 años, en su estudio las féminas fueron mayoritarias en edades de 45 años a 54 años. Santiesteban y Márquez ⁽²⁷⁾ destacan mayor cantidad de hombres por encima de 35 años. Vale destacar que esta enfermedad afecta a grupos de edades laboralmente activos lo que conlleva a una importante implicación social, son hombres y mujeres que dejan de asistir a sus labores con la consiguiente implicación económica, familiar y social.

TABLA 3.
Pacientes con NOE según edad y sexo (n = 58)

Grupos de edades	Masculino		Femenino		Total	
	No. de casos	%*	No. de casos	%*	No. de casos	%
15-24 años	1	3,2	0	0,0	1	2,0
25-34 años	2	6,5	1	5,0	3	5,9
35-44 años	17	47,2	10	45,4	27	46,6
45-54 años	13	36,1	10	45,4	23	39,7
55-64 años	1	3,2	0	0,0	1	2,0
65-74 años	2	6,5	1	5,0	3	5,9
Total	36	62,0	22	38,0	58	100,0

* El porcentaje se ha calculado en base al número de pacientes según sexo

El 100,0 % de los pacientes (tabla 4) aquejaron disminución de la visión, este fue el síntoma principal que preocupaba al enfermo y lo hacía acudir a consulta. Los pacientes referían visión borrosa al mirar hacia delante; para ellos era como observar a través de un cristal empañado, algunos lo relacionaban con la necesidad de cambios de cristales. Es significativo que se trataba de un síntoma bilateral, generalmente simétrico y de instalación subaguda, entre tres y treinta días. Se coincide con Santiesteban y cols.,⁽²⁷⁾ así como con Gómez y cols.,⁽³²⁾ que lo reportaron en la totalidad de sus enfermos; por otra parte, Apolinaire⁽³¹⁾ lo describió en el 95,8 %. Nosotros esgrimimos que esta afectación guarda relación con la lesión del haz papilomacular.

TABLA 4.
Pacientes con NOE según síntomas visuales (n = 58)

Síntomas visuales	No. de casos	%	IC 95 %
Disminución de la visión	58	100,0	--
Cambio de visión intermitente	34	58,7	[45,0; 72,1]
Deslumbramiento	16	27,6	[15,2; 39,9]
Pérdida de la nitidez	13	22,4	[10,8; 34,0]
Pesantez de los ojos	11	18,9	[8,0; 29,9]
Ardor	11	18,9	[8,0; 29,9]
Lagrimo	7	12,0	[2,8; 21,3]

Otro de los síntomas fue el cambio de visión intermitente presente en el 58,7 %; IC 95 % [45,0; 72,1] de los casos, hallazgo

que solo lo hemos encontrado reportado por Gómez y cols.,⁽³²⁾ en un 38,8 %, aunque estos autores no ofrecieron explicación al respecto. Los autores de esta investigación consideran que el cambio de visión intermitente se debe ciertamente a cambios de iluminación y no fundamentalmente a modificaciones de apertura pupilar, pues en la luz se depletan los fotopigmentos que contienen los fotorreceptores y en cuanto esta disminuye en vez de depletarse se van recuperando lo que hace que la pérdida sea referida como intermitente si el enfermo entra o sale de una habitación y está más o menos expuesto a la iluminación fuerte del sol. También puede añadirse que estos pacientes mejoran la visión en el crepúsculo y en la noche, debido a que son entonces los fotorreceptores periféricos, bastones, los que realizan la función.

El 27,6 %; I.C 95 % (15,2; 39,9) de los pacientes señalaron deslumbramiento. Otros autores⁽¹³⁾ le han llamado al deslumbramiento fotofobia y así lo han recogido en sus publicaciones, por lo que puede afirmarse que los síntomas referidos varían de un autor a otro, en esta investigación se prefiere el término deslumbramiento. La fotofobia es frecuente en lesiones corneales y menos frecuente en lesiones del segmento posterior como sucede en la distrofia de conos, entidades no presentes en esta serie; así pues, apuntamos que el deslumbramiento es como debe ser referido y demuestra la participación de las capas externas de la retina en la NOE, debido posiblemente a la demora en la síntesis de fotopigmento como se ha demostrado recientemente en otros procesos de disfunción macular retiniana.^(33,34)

Llama la atención que el 22,4 %; IC 95 % (10,8; 34,0) dos casos refirieron pérdida de la nitidez de los objetos; que se categoriza así, pues no era la disminución de la visión cerca descrita frecuentemente sobre todo en la presbicia, se trata más bien de una deficiencia en la calidad de imagen tanto de cerca como de lejos. Este síntoma solo lo hemos encontrado publicado por Batista y Serrano en 1997,⁽³⁰⁾ aunque estos investigadores lo señalan en un trabajo que cuenta la experiencia médica pero no aplicado a una casuística. Vale señalar que en esta serie que investigamos fue referido mayormente por profesionales y obreros que no estaban en edades de presbicia ni tenían otros defectos refractivos y necesitaban de la visión de cerca para realizar sus labores habituales, por ejemplo: relojeros, periodistas, informáticos y otros. Todos estos pacientes tenían disminuido el test de sensibilidad al contraste por debajo de 18 puntos. Así pues, consideramos que esta es la explicación a

la pérdida de la nitidez e insistimos en la necesidad de reforzar el método clínico e interrogar adecuadamente a los enfermos en la búsqueda de este síntoma.

El clásico dolor a los movimientos oculares referido en las neuritis, ⁽²⁴⁾ no fue señalado por los enfermos estudiados en la epidemia cubana; sí se describió pesantez en los ojos, presente en nuestros casos en el 18,9 %; I.C 95 % (8,0; 29,9), Santiesteban ⁽¹³⁾ lo señaló en un 30,0 %. Menos frecuentes fueron el lagrimeo y el ardor, lo cual coincide con otras series. ^(9,13) El escozor descrito en el 26,4 % de los casos de Santiesteban ⁽¹³⁾ y el 62,4 % de los enfermos estudiados por Apolinaire ⁽³¹⁾ no fue referido por ninguno de los pacientes de nuestra serie. Este síntoma pudiera ser debido a trastornos conjuntivales por déficit de vitamina A, que si se acentúa puede llevar a la xeroftalmía, con daño visible en la córnea, lo que no fue reportado en ninguna de las series publicadas, aunque no se hicieron estudios al respecto.

En las características del fondo de ojo (tabla 5) destacó la hiperemia con dilatación de pequeños vasos papilares presente en la mitad de los casos. Este estado de hiperemia que involucra a los vasos capilares papilares es lo que se puede ver en estadios iniciales de la enfermedad, su mayor frecuencia se relaciona con que estos 58 casos fueron diagnosticados precozmente a diferencia de otro grupo de pacientes estudiados por los propios investigadores donde predominó la pérdida temporal en forma de cuña con pérdida de fibras del haz papilomacular.

TABLA 5.
Pacientes con NOE según características del fondo de ojo (n = 58)

Características del fondo de ojo	No. de casos	%	IC 95 %
Hiperemia con dilatación de pequeños vasos peripapilares	29	50,0	[36,2; 63,7]
Normal	17	29,3	[16,7; 41,8]
Palidez temporal en forma de cuña con pérdida de fibras del haz papilomacular	12	20,6	[9,4; 31,9]

Actualmente la adquisición del nuevo equipamiento de línea en los Centros Oftalmológicos del país ha proporcionado a los oftalmólogos, herramientas fundamentales -como el oftalmoscopio con luz halógena- que contribuyen a mejorar la calidad de la evaluación del fondo de ojo y por tanto del diagnóstico. El fondo de ojo fue normal en 17 pacientes para un 29,3 % (16,7; 41,8). En la muestra estudiada por Delfino y cols.,³⁶ el 33,0 % fue referido como normal; en esa casuística predominó la palidez temporal en forma de cuña con pérdida del fascículo papilomacular. Esta pérdida del fascículo papilomacular también predominó en el 25,0 % de 358 casos estudiados en Pinar del Río ⁽¹³⁾ durante el primer año de la epide-

mia cuando había menos experiencia para detectar los sutiles cambios que se presentan en esta estructura ocular.

CONCLUSIONES

Se demostró la existencia de un nuevo periodo de la neuropatía óptica epidémica cubana signado por un patrón endémico con baja incidencia y una tendencia estacionaria. Los municipios Santiago, Mella y San Luis fueron los más afectados con predominio de su población urbana. Las variables epidemiológicas edad y sexo se presentaron en formas similares a las reportadas por otros autores en distintas regiones del país. La disminución de la visión y el cambio de visión intermitente fueron los atributos fundamentales que caracterizaron la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nájera E: Discusión. En: Buck C, Llopis A, Nájera E, Terris M. El desafío de la epidemiología. Problemas y lecturas seleccionadas. Organización Panamericana de la Salud. Publicación científica No. 505. Reimpresión La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008:3p.
2. Hipócrates: Aires, aguas y lugares. En: Buck C, Llopis A, Nájera E, Terris M. El desafío de la epidemiología. Problemas y lecturas seleccionadas. Organización Panamericana de la Salud. Publicación científica No. 505. Reimpresión La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008:18-9p.
3. Valdés García L, Carbonell García I, Delgado Bustillo J, Santín Peña M. Enfermedades emergentes y reemergentes. Ministerio de Salud Pública: Ciudad de La Habana; 1998:15-32p.
4. González Ochoa E: Vigilancia de salud en Cuba. Alternativas de organización. En: Toledo Curbelo GJ. Fundamentos de Salud Pública 2. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013:644-80p.
5. Santiesteban Freixas R, Columbié Garbey Y, Bory Vargas N. Enfermedades epidémicas y exóticas que afectan la función visual. En: Santiesteban Freixas R. Oftalmología pediátrica. Segunda edición. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018:494-509p. [artículo en línea]. [consultado 13 de may de 2021]. Disponible
6. Román GC. An epidemic in Cuba of optic neuropathy, sensorineural deafness, peripheral sensory neuropathy and dorsolateral myeloneuropathy. *J Neurol Sci* 1994; 127:11-28.
7. Espinosa Brito AD, Orduñez García PO. Nuevas reflexiones sobre las determinantes de la epidemia de neuropatía en Cuba. *Rev Finlay* 1993;7(1-4):1-103.
8. Feibel RM, Arch J. Cuban Epidemic Optic Neuropathy (1991- 1993) and José Saramago's Novel Blindness (1995). *Am J Ophthalmol* 2018;193:19-27.
9. Román GC. Cuban Blindness: Diary of a Mysterious Epidemic Neuropathy. San Diego: Academic Press Elsevier Science & Technology Books; 2016:23-39.
10. González-Quevedo A, Santiesteban-Freixas R, Eells JT, Lima L, Sadun AA. Cuban epidemic neuropathy: insights into the toxic-nutritional hypothesis through international collaboration. *MEDICC Rev* 2018;20:27-31.
11. Mills C. In the eye of the Cuban epidemic neuropathy storm: Rosaralis Santiesteban MD PhD. *MEDICC Rev* 2011;13:10-5.
12. Organización Mundial de la Salud. Salud ocular universal: un plan de acción mundial para 2014-2019. [artículo en línea]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013. [consultado 30 de may de 2021].
13. Santiesteban Freixas R. Endemias y epidemias de neuropatía en Cuba. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1997:15- 50p.
14. Thylefors B. La epidemia de neuropatía en Cuba. En: Almirall Hernández P, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, Cabrera Hernández A, Calcagno Tey E, et al. eds. Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1995:289-95p.
15. Santiesteban Freixas R, Márquez Fernández M. Características oftalmológicas y neurofisiológicas de la neuropatía epidémica. En: Almirall Hernández P, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, Cabrera Hernández A, Calcagno Tey E, et al. eds. Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1995:35-45p.
16. Noya Chaveco ME, Moya González N. Roca Goderich. Temas de Medicina Interna. 5ta edición. Tomo II. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017:448-9p.
17. Llanos G. La epidemia de neuropatía en Cuba. En: Almirall Hernández P, Antelo Pérez J, Ballester Santovenia J, Borrajero Martínez I, Cabrera Hernández A, Calcagno Tey E, et al. eds. Neuropatía epidémica en Cuba 1992-1994. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1995:308-13p.
18. Más Bermejo P. Epidemiología y salud pública en Cuba: estrategia en el control de enfermedades. *Rev Cubana Salud Pública* 2016;42(2). [artículo en línea]. [consultado 29 de may de 2021]. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/697/597>
19. Giesecke, J. Modern Infectious Disease Epidemiology. New York: Oxford University Press, Inc.; 1994:34-9.

20. Oficina Nacional de Estadística e Información de la República de Cuba. [artículo en línea]. [consultado 30 de may de 2021]. Disponible en: <http://www.one.cu/publicaciones/cepde/cpv2012/elcolordelapielcenso2012/005%203%20ca-racter%c3%8dsticas%20d>
21. Romero García LI, Bacardí Zapata P, Paez Candelaria Y, Gondres Legró K, Bandera Jiménez DC. Morbilidad por tuberculosis: aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos. Santiago de Cuba. 2007-2011. MEDISAN 2016;20(10):4081-90.
22. Pérez Betancourt YG, González Polanco L, Morales Pérez R, Torres Vega Y. Estratificación de territorios basada en indicadores de salud sobre el Sistema de Información Geográfica QGIS. Revista Cubana de Ciencias Informáticas [artículo en línea] 2016 [consultado 30 de may de 2021]. (10):163-74.
23. Mayet Comerón T, Torres Barandela E, Salgado Castillo A, Alonso Berenguer I. Educación para la percepción del riesgo de contaminación ambiental por el recurso agua. Su situación en el municipio de Mella. Maestro y Sociedad [artículo en línea]. 2016 [consultado 29 de may de 2021];13(4). Disponible en: <https://revistas.uo.edu.cu/index.php/MyS/article/viewFile/1612/1582>
24. Oficina Nacional de Estadísticas e Información (ONEI). Anuario estadístico Santiago de Cuba, Mella 2016. Edición 2017.
25. Bortman M. Corredores o canales endémicos y su elaboración usando planillas de cálculo. Rev Panam Salud Pública/ Pan AmJ Public Health [artículo en línea]. 1999 [consultado 29 de may de 2021];5(1):1-8. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpsp/1999.v5n1/1-8/es/>
26. Hernández Almeida E. Curso clínico y factores pronósticos de la neuropatía epidémica. Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo. [artículo en línea]. 2005 [consultado 30 de may de 2021]. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/228/1/Hernandez_Almeida.pdf
27. Espinosa Brito AD, Álvarez Li FC, Martínez de Villiers L, Orduñez García PO. Marcadores de riesgo para neuropatía epidémica. Estudio a partir de los primeros 181 casos ingresados. Rev Finlay 1993;7(1-4):119-29.
28. García Alcolea EE. La neuropatía óptica epidémica cubana. Rev Mex Oftalmol 2008;82(6):391-96.
29. Batista R, Serrano C. Atención al paciente con neuropatía epidémica. Consideraciones sobre el diagnóstico y sobre el seguimiento. Rev Cub Med Gral Integr. [artículo en línea]. 1997 [consultado 30 de may de 2021];13(3):238-48. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol13_3_97/mgi08397.htm
30. Apolinaire Pennini JJ. Neuromielopatía epidémica cubana. Consideraciones sobre los primeros 433 casos reportados en la provincia de Cienfuegos. Enero 1992 a marzo de 1993. Rev Finlay 1993;7(1-4):104-18.
31. Gómez N, Rodríguez H, Pérez J, Tellería A, Nassiff A, Márquez M, et al. Caracterización clínica de la neuropatía epidémica cubana. Rev Neurol 1997;25(148):1848-52.
32. Carelli V, La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Optic neuropathies: the tip of the neurodegeneration iceberg. Hum Mol Genet 2017;26(R2):139-50.
33. Rowe FJ, Rowlands A. Comparison of Diagnostic Accuracy between Octopus 900 and Goldmann Kinetic Visual Fields. Biomed Res Int 2014;23(10):1155-58.
34. Delfino Legrá RJ, Beauge Valeriano B, Gámez Toirac Y, Legrá Matos NL, Delfino Rodríguez D. Neuropatía óptica epidémica en Guantánamo. Nuestra experiencia. Rev Inf Cient. [artículo en línea]. 2011 [consultado 31 de may de 2021];72(4):1-12. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/701/1661>