

Parasitosis intestinales en pacientes con epilepsia de origen desconocido

Intestinal parasitosis found in patients with epilepsy of unknown etiology

Dr. Félix Manuel Rosado García,^I Dr. Fidel Ángel Núñez Fernández,^{II} Dra. Aniran Ruiz Espinosa,^{II} Dra. Lázara Rojas Rivero,^{II} Dr. René Andrade Machado,^{III} Dra. Kiresi Kanaobana,^{IV} Dra. Katja Polman^{IV}

^I Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. La Habana, Cuba.

^{II} Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

^{III} Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

^{IV} Instituto de Medicina Tropical de Ambéres. Bélgica.

RESUMEN

Introducción: la epilepsia es una alteración del sistema nervioso central que afecta a un estimado de 50 millones de personas en el mundo, de los cuales 85 % vive en países en desarrollo. Alrededor de 20 % de las epilepsias son de difícil control o refractarias. En Cuba no existen antecedentes de estudios acerca del comportamiento de las parasitosis intestinales en estos pacientes, por lo cual se decidió realizar la presente investigación en un grupo de pacientes con epilepsia de origen desconocido del Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana.

Objetivos: determinar la prevalencia y las manifestaciones clínicas de las parasitosis intestinales, y relacionar estas infecciones con la existencia de epilepsia refractaria a los fármacos antiepilépticos.

Métodos: se aplicó un cuestionario y se recogió una muestra de heces por cada paciente, se realizaron técnicas de diagnóstico coproparasitológico, como son el examen directo, el método de concentración de Willis y el procedimiento cuantitativo de Kato Katz.

Resultados: el 41,7 % de los pacientes con epilepsia estudiados estuvieron infectados por algún parásito o comensal; la diarrea resultó la única característica clínica que prevaleció en los individuos parasitados. La ausencia de epilepsia refractaria a los fármacos antiepilépticos estuvo asociada a una frecuencia mayor de infección con comensales o protozoos de patogenicidad discutida, que en los que tenían esta condición.

Conclusiones: se encontró una alta prevalencia de parasitosis intestinales en pacientes con epilepsia, a pesar de haber sido tomada una sola muestra fecal para cada individuo, y hubo un predominio de infecciones con protozoos sobre las de helmintos. Los resultados al comparar el grupo de pacientes con epilepsia refractaria a los fármacos antiepilépticos con los que no tenían esta condición, pudieran indicar algún efecto de estos fármacos sobre las infecciones con protozoos comensales o de patogenicidad discutida, lo cual avala la continuidad de estudios de parasitismo intestinal y su potencial influencia en la terapia antiepiléptica o viceversa.

Palabras clave: epilepsia, parasitismo intestinal, síntomas digestivos, epilepsia refractaria.

ABSTRACT

Introduction: the epilepsy is an alteration of the central nervous system (CNS) which roughly affects 50 millions of persons worldwide; almost 85 % of them live in developing countries. Approximately 20 % of epilepsies are difficult to control or they are called refractory epilepsies. Taking into account the lack of Cuban reports about the behavior of intestinal parasitic infections in these patients, it was decided to carry out this research study in a group of epileptic patients with unknown etiology, from the Institute of Neurology and Neurosurgery in Havana.

Objectives: to determine the prevalence and the clinical manifestations of intestinal parasitic infections, and the possible association of these infections with epilepsy refractory to the antiepileptic drugs.

Methods: a questionnaire was applied and one fecal sample was taken per patient. Various parasitological techniques were implemented, including direct wet mount, Willis concentration technique, and Kato Katz quantitative procedure.

Results: of the studied epileptic patients, 41.7 % were found infected by parasites or commensals, and diarrhea was the only clinical characteristic that prevailed in parasitized persons. The group of patients without epilepsy refractory to antiepileptic drugs had higher frequency of infections with commensal or protozoa with controversial pathogenicity.

Conclusions: a high frequency of intestinal parasitic was observed in epileptic patients although just one sample was taken per person, and the protozoal infections prevailed over the helminthic infections. The comparison of the results from the group of patients with refractory epilepsy to antiepileptic drugs and the group without this condition may indicate a possible effect of this treatment over infections with commensal protozoa or of controversial pathogenicity. All this supports the continuity of studies about intestinal parasitic infection and their potential influence on antiepileptic treatment or vice versa.

Key words: epilepsy, intestinal parasitism, digestive symptoms, refractory epilepsy.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una alteración del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por un incremento y sincronización anormal de la actividad eléctrica neuronal, que se

puede manifestar por episodios recurrentes, espontáneos, intensos e impredecibles, a los cuales se conoce como crisis epilépticas o "ictus".¹

Se estima que unos 50 millones de personas en el mundo padecen epilepsia, y de ellas 85 % vive en regiones tropicales o en vías de desarrollo,² donde precisamente habita la mayor parte de la población mundial.³ La prevalencia de epilepsia en Cuba fluctúa entre 3,3 y 9 por cada mil habitantes, con una tasa promedio de prevalencia de aproximadamente 6,1 por cada mil habitantes, y de acuerdo con estas cifras, se calcula que deben existir alrededor de 60 mil pacientes con epilepsia.⁴

Ante un paciente con epilepsia, los esfuerzos se centran en el control de las crisis y para ello se utilizan recursos técnicos novedosos y fármacos anticonvulsivantes variados de demostrada efectividad. De esta forma, es posible el control del fenómeno ictal en alrededor de 80 % de los casos; 20 % restante es el denominado como epilepsias de difícil control, refractarias o intratables, para las cuales se emplean otros recursos terapéuticos.^{5,6}

A partir de la hipótesis fisiopatológica de que algunos parásitos intestinales pueden tener la capacidad biológica de interferir en la absorción de los medicamentos,⁷ se ha planteado que su presencia pudiera contribuir a que la epilepsia sea refractaria a los fármacos antiepilépticos (FAE).⁸

El conocimiento cada vez más profundo del papel de los parásitos intestinales y su relación en el control de la epilepsia, pudiera convertirse en una de las herramientas importantes en el enfoque de este desorden neurológico; sobre todo en países en desarrollo, donde el parasitismo intestinal es endémico y no siempre es posible medir las concentraciones séricas de los FAE.

Al tener en cuenta todo lo anterior, la escases de reportes a nivel internacional y la ausencia de estos en Cuba, se decidió realizar la presente investigación en un grupo de pacientes con epilepsia de origen desconocido del Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana, para determinar la prevalencia y las características clínicas de las parasitosis intestinales, y relacionar estas infecciones con la existencia de epilepsia refractaria a los FAE.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal entre abril y noviembre de 2010. El universo de trabajo estuvo constituido por todos los pacientes con epilepsia de origen desconocido, que acudieran a la consulta en ese período. Para considerar los pacientes con epilepsia se utilizaron los criterios de la comisión de clasificación y terminología de las epilepsias y síndromes epilépticos de la Liga Internacional Contra la Epilepsia de 2001 (por sus siglas en inglés, *ILAE*, 2001).⁴

Se consideraron pacientes con epilepsia refractaria a los FAE a aquellos que sus crisis no se controlaban a pesar del uso de estos y con presencia de los criterios siguientes: a) diagnóstico confirmado de las crisis epilépticas con la exclusión de otros procesos que puedan simular una epilepsia; b) relativa frecuencia de las crisis; c) falta de eficacia de dos FAE en monoterapia o de una combinación de dos FAE; y d) tiempo de tratamiento lo suficientemente prolongado para demostrar que no es eficaz (se consideró un período de al menos 9 meses).⁴

A la totalidad de los pacientes incluidos se les aplicó un cuestionario y se les recogió su voluntariedad para ser incluidos con el llenado de sus consentimientos informados.

Toma de muestra fecal

Se entregó a cada paciente, padre o encargado del paciente, un frasco plástico limpio y seco, con tapa de presión y sin solución preservante. Las muestras se tomaron por defecación espontánea y se explicó, a todos los pacientes, que debían evitar que las heces se contaminaran con algún elemento del exterior u orina.

Cada frasco se rotuló con el mismo código del cuestionario correspondiente.

Cada muestra se entregó y analizó en el Laboratorio Nacional de Referencia de Parasitismo Intestinal del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK).

Se explicó a los pacientes que si ocurría la expulsión de algún ejemplar adulto, algún proglótide o elemento parecido, lo transportara, inmerso en agua, en un recipiente con tapa, con sus datos generales al Laboratorio Nacional de Referencia de Parasitismo Intestinal del IPK.

Análisis de las muestras

Se procesaron mediante las técnicas de examen directo, método de concentración de Willis y el procedimiento cuantitativo de Kato Katz.⁹

Análisis de los resultados

Para el análisis de los resultados se usaron pruebas de proporciones para comparar los porcentajes; y la prueba exacta de Fisher cuando el número de casos analizados fue escaso. Se crearon tablas de contingencia con el fin de hacer el análisis de regresión logística para medir la fuerza de asociación de algunas variables epidemiológicas y se empleó el cálculo de las razones de prevalencia (RP).

En las variables cuantitativas se determinaron los parámetros estadísticos descriptivos para cada variable y se expresaron los valores de tendencia central y medidas de dispersión.

En todos los casos las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando el valor de p fue menor que 0,05. Todos los análisis se desarrollaron empleando los paquetes de programas para análisis estadísticos *GraphPad Prism* versión 5.00 para *Windows*, *EPIINFO*, versión 6.04 y *EPIDAT* 3.1 para el análisis epidemiológico de datos tabulados.

RESULTADOS

Al analizar la distribución según grupos de edades, sexo y color de piel en los 120 pacientes con epilepsia analizados que fueron incorporados al estudio (tabla 1), se encontró que la proporción de pacientes del sexo femenino fue mayor que la de masculinos ($p < 0,01$). Hubo diferencias entre los grupos de color de piel ($p < 0,01$), con el grupo de individuos de color de piel blanca como el que mayor frecuencia tuvo. Finalmente, también se encontraron diferencias en los porcentajes de los

diferentes grupos de edades, porque la mayoría de ellos (83,33 %) quedaron incluidos en el grupo de 21 a 59 años de edad.

Tabla 1. Distribución según grupo de edad, sexo y color de piel de los 120 pacientes con epilepsia de origen desconocido

Parámetro a evaluar	No. (%)	Valor de p
Sexo		
Masculino	50 (41,7)	p= 0,009823
Femenino	70 (58,3)	
Color de la piel		
Negra	16 (13,3)	p= 0,00000+
Blanca	61 (50,8)	
Mestiza	43 (35,8)	
Edad (años)		
10-20 años	6 (5,0)	p= 0,00000+
21-59 años	100 (83,3)	
60 y más	14 (11,7)	
Media (± DE)	42,28 (± 14,1)	
Mediana	42	
Intervalo	14-77	

El 41,7 % de los pacientes con epilepsia estudiados se le encontró infección con algún parásito o comensal. No fue frecuente la infección por helmintos, a diferencia de los protozoarios donde 40,8 % de los pacientes tuvo positividad a este grupo parasitario, con *Blastocystis* spp. como el más prevalente con 28,3 % (tabla 2).

Al comparar las manifestaciones clínicas digestivas en los pacientes con epilepsia infectados con parásitos patógenos con los que no lo estaban, solo la diarrea alcanzó diferencias significativas, al ser encontrada más frecuentemente en los parasitados ($p < 0,05$). El resto de las manifestaciones clínicas tuvo frecuencias similares en ambos grupos ($p > 0,05$) (tabla 3).

Entre los factores de riesgo estudiados, solo uno (vivir en zona rural) tuvo una mayor frecuencia entre los parasitados (70 %), con una considerable probabilidad de tener parasitosis intestinales con respecto a los pacientes con epilepsia que vivían en zona urbana (RP= 1,94; IC al 95 %: 1,31-2,86; $p < 0,01$) (datos no mostrados).

En la presente investigación, la ausencia de epilepsia refractaria estuvo asociada a una frecuencia mayor de infección con comensales o protozoos de patogenicidad discutida que en los que tenían esta condición (OR= 2,55. IC al 95 %: 1,08-5,96; $p < 0,05$). Eso no ocurrió con las infecciones por parásitos patógenos intestinales, ni cuando se buscó la posible asociación en los que estaban infectados en general por patógenos o comensales (tabla 4).

Tabla 2. Prevalencia de parasitosis intestinales en pacientes con epilepsia de origen desconocido

Especies	Total (n= 120)	
	No.	(%)
Protozoos		
<i>Blastocystis</i> spp. ***	34	(28,3)
<i>Endolimax nana</i> ****	14	(11,6)
<i>Entamoeba coli</i> ****	7	(5,8)
<i>Entamoeba histolytica/E. dispar</i>	6	(5,0)
<i>Giardia lamblia</i>	2	(1,6)
Total de infectados con protozoos	49	(40,8)
Helmintos		
<i>Trichuris trichiura</i>	1	(0,8)
Total de infectados con helmintos	1	(0,8)
Total de infectados	50	(41,7)

Patogenicidad discutida, *Comensales.

Tabla 3. Pacientes con epilepsia de origen desconocido según manifestaciones clínicas digestivas

Manifestaciones clínicas	Parasitados* (n= 9)		No parasitados (n= 111)		Valor de p
	No.	(%)	No.	(%)	
Flatulencia	8	(88,8)	60	(54,0)	p= 0,093232
Constipación	4	(44,4)	55	(49,5)	p= 0,958553
Dolor abdominal	6	(66,6)	40	(36,0)	p= 0,143925
Pérdida de peso	4	(44,4)	46	(41,4)	p= 0,860490
Diarreas	6	(66,6)	32	(28,8)	p= 0,048336***
Náuseas	4	(44,4)	41	(36,9)	p= 0,928695
Prurito anal	3	(33,3)	21	(18,9)	p= 0,544169
Anorexia	2	(22,2)	43	(38,7)	p= 0,531045
Vómitos	1	(11,1)	12	(10,8)	-
Eliminación de elementos parásitos	1	(11,1)	3	(2,7)	-

*Con protozoos patogénicos o helmintos, *** p < 0,05.

Tabla 4. Relación entre la epilepsia refractaria a los fármacos antiepilépticos y las infecciones por diferentes grupos parásitos intestinales

Epilepsia refractaria a los fármacos antiepilépticos	Tipo de Infección					
	Con patógenos, más comensales, o de patogenicidad discutida		Con patógenos		Con comensales o de patogenicidad discutida	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Ausente (n= 78)	2 (2,6)	76 (97,4)	4 (5,1)	74 (94,9)	32 (41,0)	46 (59,0)
Presente (n= 42)	2 (4,8)	40 (95,2)	1 (2,4)	41 (97,6)	9 (21,4)	33 (78,6)
OR (IC a 95 %)	0,53 (0,09-3,1)		2,22 (0,32-15,14)		2,55 (1,08-5,96)	
Valor de p	p= 0,44		p= 0,43		p= 0,04	

DISCUSIÓN

Las técnicas de diagnóstico parasitológico en heces son aún las de elección para la detección de las parasitosis intestinales por su bajo costo y alta sensibilidad, a pesar de que se conocen otras técnicas avanzadas de diagnóstico.¹⁰

En Cuba no existen reportes acerca del comportamiento de las parasitosis intestinales en pacientes con epilepsia, lo que limita establecer comparaciones; aun así, la frecuencia de parasitismo intestinal se catalogó como alta si se tiene en cuenta que el estudio se realizó mediante la toma de una sola muestra fecal. Tal y como plantearon *Cartwright* y *Pérez*, el examen seriado de heces incrementa significativamente el número de casos positivos con enteroparásitos.^{11,12}

Taenia solium y *Schistosoma* spp., son parásitos intestinales que en determinadas condiciones se asocian a la epilepsia en países endémicos de esas parasitosis.² Sin embargo, en esa investigación estas especies no se encontraron, resultado que no sorprendió porque en otras investigaciones en el país, aunque en población general, se demuestra que *Taenia* spp. no es un parásito frecuente^{13,14} y las infecciones con *Schistosoma* spp. nunca han sido reportadas en Cuba.¹⁵

Con respecto a las manifestaciones clínicas digestivas, no hubo diferencias entre los parasitados y los que no lo estaban, con excepción de la diarrea. Las infecciones intestinales parasitarias pueden ser responsables de 20 al 25 % de las diarreas infecciosas¹⁶ y se ha descrito en infecciones por *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*.^{16,17} Es de destacar que para este último análisis se tuvo en cuenta solo los parásitos intestinales considerados como patógenos, y no se incluyeron las infecciones con *Blastocystis* spp., que fue el protozoo más frecuente encontrado, del cual se discute sobre su patogenicidad, porque algunos lo califican en determinadas condiciones, como agente etiológico de cuadros entéricos.^{12,18,19}

Se ha señalado que por razones ecológicas, epidemiológicas, sociales, sanitarias y hasta económicas las poblaciones rurales pueden ser más susceptibles de tener parasitosis intestinales.²⁰ El presente estudio así lo confirma, de la misma forma

que otras investigaciones realizadas en este tipo de comunidades en Cuba y Venezuela.^{20,21}

Los pacientes con epilepsia refractaria a los FAE, son individuos sujetos a dosis máximas de medicamentos⁴ o se les indica la politerapia;⁶ en la presente casuística, 35,8 % de los pacientes tuvo esta condición, muy superior a los valores esperados por la literatura.⁵ Estos resultados pudieran explicarse por tratarse de pacientes con epilepsia sin un diagnóstico etiológico definido, por lo que un enfoque terapéutico efectivo en ellos, suele ser aún más complejo.

Resulta interesante el hallazgo de que la ausencia de epilepsia refractaria a los FAE estuvo asociada a una frecuencia mayor de infección con comensales o protozoos de patogenicidad discutida, que en los que tenían esta condición. Es decir que en el grupo de pacientes con epilepsia refractaria a los FAE estas infecciones resultaron menos frecuentes, lo que pudiera indicar algún efecto de los FAE que usan estos pacientes a dosis mayores o en combinación, sobre las infecciones con estas especies de protozoos.

No se puede olvidar en estos pacientes, la posibilidad de presentación de reacciones adversas digestivas por el uso de terapias anticonvulsivantes,²² lo que puede motivar la ingestión de sustancias como bario, antiácidos y laxantes oleosos, la mayoría consideradas un obstáculo para el diagnóstico parasitario,⁹ sin duda, un factor a tener en cuenta en la obtención de posibles resultados falsos negativos.

Estos resultados avalan la continuidad de estudios de parasitismo intestinal y su potencial influencia en la terapia antiepiléptica o viceversa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sampieri A, Morales-Ramírez A, Calderón-Guzmán D, Carmona-Aparicio L. Últimos avances en la clasificación de las crisis epilépticas. *Acta Pediatr Mex.* 2011;32(2):122-4.
2. Carod-Artal. Causas tropicales de epilepsia. *Rev Neurol.* 2009;49(9):475-82.
3. Bloom DE. 7 billion and counting. *Science.* 2011;333(6042):562-9.
4. Maya CM. Epilepsia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 62, 372-3.
5. Fabelo JR, Martín L, Iglesias S. La aceptación de la enfermedad y la adhesión al tratamiento en pacientes con epilepsia. *Rev Cubana Salud Pública.* 2011;37(1):3-11.
6. Valdivia Álvarez I, Borges GA. Epilepsia de difícil control en Pediatría. Nuevas drogas Antiepilépticas. *Rev Cubana Pediatr.* 2005[citado 20 Abril 2012];77(3-4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol77_3_05/ped08305.htm
7. Eslava JA, Salgado I, Quintero RA. Parasitismo intestinal y absorción de anticonvulsivantes. *Repert Med Cir.* 2007;16(4):181-4.
8. Eslava JA. ¿Influye el parasitismo intestinal sobre la absorción de anticonvulsivantes? *Univ Méd.* 1984;26(4):261-2.
9. Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas. 4^{ta} ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003. p. 455-83.
10. Ferrer E. Teniasis/cisticercosis: del diagnóstico convencional al diagnóstico molecular. *SALUS.* 2007;11(1):57-61.

11. Cartwright CP. Utility of multiple- stool- specimen ova and parasite examinations in a high- prevalence setting. J Clin Microbiol. 1999;37(8):2408-11.
12. Pérez M. Prevalencia de *Blastocystis hominis* según estaciones de año en escolares de Ciudad de La Habana [Tesis de Especialista de I Grado en Microbiología]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2009.
13. Rojas L, Núñez F, Aguiar PH, Silva LC, Álvarez D, Martínez R, et al. Segunda encuesta nacional de infecciones parasitarias intestinales en Cuba, 2009. Rev Cubana de Med Trop. 2012;64(1):15-21.
14. Herrera R, Córdoba Y, Ageitus A. Parasitismo intestinal en adultos: área de salud San Andrés, Holguín, diciembre 1999 a diciembre 2002. Correo Científico Médico de Holguín 2004[citado 20 Abril 2012];8(1). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no81/n81ori4.htm>
15. Vázquez A, González C, Sánchez J, Menéndez AA. Distribución y características ecológicas de moluscos fluviales de interés médico en la provincia Santiago de Cuba. Rev Cubana Med Trop. 2011;63(1):58-63.
16. Baldi F, Bianco MA, Nardone G, Pilotto A, Zamparo E. Enfermedades diarreicas agudas. World J Gastroenterol. 2009;15(27):3341-8.
17. Campos JM, Sánchez V, Villalba José D'A. *Entamoeba histolytica* y su relación huésped-parásito. Enf Inf Microbiol. 2011;31(2):63-70.
18. Tan KSW. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. Clin Microbiol Rev. 2008;21(4): 639-65.
19. Salinas JL, Vildozola H. Infección por *Blastocystis*. Rev Gastroenterol Perú. 2007;27(3):264-74.
20. Escobedo AA, Cañete R, Núñez FA. Intestinal protozoan and helminth infections in the Municipality San Juan y Martínez, Pinar del Río, Cuba. Trop Doct. 2007;37(4):236-8.
21. Devera R, Angulo V, Amaro E, Finali M, Franceschi G, Blanco Y, et al. Parásitos intestinales en habitantes de una comunidad rural del Estado Bolívar, Venezuela. Rev Biomed. 2006;17(4):259-68.
22. Ministerio de Salud Pública. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 72-91.

Recibido: 3 de mayo de 2012.
Aprobado: 30 de enero de 2013.

Félix Manuel Rosado García. Subdirección de Salud ambiental. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM). Infanta # 1158 e/ Clavel y Llinás. Centro Habana. La Habana, Cuba. CP 10300. Fax: (537)866 2404. Teléf.: 537-8705531-34 ext. 143. Correos electrónicos: felixmrg@infomed.sld.cu, felix@inhem.sld.cu