

# Distribución Espacial de la Enfermedad Charcot-Marie-Tooth en Costa Rica, 1990-2003

# Spatial Distribution of the Charcot-Marie-Tooth Disease in Costa Rica, 1990-2003

Roger E. Bonilla<sup>1</sup> y Alejandro Leal<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro Centroamericano de Población, Universidad de Costa Rica. rebonill@ccp.ucr.ac.cr

<sup>2</sup> Escuela de Biología y Programa de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica. alejandro.leal@ucr.ac.cr

Recibido 10 Noviembre 2008/Revisado 14 Febrero 2009/Aprobado 05 mayo 2009

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la distribución espacial como indicador de la incidencia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth por los egresos hospitalarios reportados en Costa Rica entre el período 1990-2003.

**Métodos:** Se aplicó un rastreo estadístico espacial de la incidencia de la enfermedad y se evaluó la significancia estadística de los conglomerados con excesos de casos.

**Resultados:** El exceso de casos observados de la enfermedad en la zona de Naranjo fue estadísticamente significativo (56 versus 26.3  $p < 0.05$ ). Otras regiones en donde se presenta exceso significativo de casos de CMT, son: Tibás (33 versus 13.5), Alajuela Centro (20 versus 6), Turrialba centro (16 versus 4.5), Golfito (18 versus 5.6) y Puntarenas centro (9 versus 1.5).

**Discusión:** Se propone este rastreo estadístico espacial como herramienta en el proceso de toma de decisiones para disminuir la incidencia de la enfermedad, así como atender adecuadamente a los afectados por CMT y sus familias, pues el método identificó regiones críticas o conglomerados (clusters) en donde es necesario dirigir los esfuerzos para la evaluación de la incidencia de la enfermedad.

## PALABRAS CLAVE:

Distribución Espacial de la Población, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, incidencia. (fuente: DeCS, BIREME).

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the spatial distribution of Charcot-Marie-Tooth disease as indicator of incidence in Costa Rica between 1990-2003.

**Methods:** A spatial statistical scan was performed for the CMT incidence. We evaluated the statistical significance of high rate clusters.

**Results:** The excess of observed cases of the disease in the area of Naranjo was statistically significant (56 vs. 26.3  $p < 0.05$ ). Other regions showing significant excess of cases of CMT are: Tibás (33 vs. 13.5), Alajuela Centro (20 vs. 6), Turrialba Centro (16 vs. 4.5), Golfito (18 vs. 5.6) and Puntarenas Centro (9 vs. 1.5).

**Discussion:** Spatial statistical scan is proposed as a tool in the decision making process in order to reduce the incidence of the disease and respond appropriately to those affected by CMT and their families. The method identifies clusters where it is necessary to focus efforts in evaluating the incidence of the disease.

## KEY WORDS:

Spatial distribution, Charcot-Marie-Tooth Disease, incidence. (source: MeSH, NLM).

Para evitar la expansión de enfermedades transmisibles se requieren políticas de salud pública basadas en datos de incidencia confiables, que permitan medir el efecto de dichas políticas a través del tiempo. Para medir esta incidencia, tradicionalmente, se realiza un análisis comparativo de las tasas estandarizadas entre regiones, sin embargo, este tipo de comparaciones es deficiente por tres razones. En primer lugar, la incidencia de una enfermedad puede estar determinada por elementos espaciales (geografía) que hacen que análisis comparativo univariado sea limitado. En segundo lugar, en tal comparación, las fronteras espaciales de un área geográfica están definidas con base en un conjunto de casos observados, generando un sesgo de preselección en el análisis estadístico. Finalmente, las fronteras espaciales muchas veces son arbitrarias, definidas a partir de criterios político-administrativos, que tienen poco que ver con eventos epidemiológicos. Un conglomerado (1) es una región geográfica en donde el número de casos reportados de una enfermedad (indicador de la incidencia) es significativamente mayor a los casos esperados. La idea es evaluar la incidencia en dichos conglomerados críticos. Se propone el uso del rastreo estadístico espacial (2,3) para el análisis de la incidencia de las enfermedades en el espacio, en este caso, de una neuropatía periférica hereditaria.

### **Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en Costa Rica**

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es una neuropatía sensorial y motora hereditaria con una incidencia, reconocida en varias partes del mundo, de 1 en 2 500 individuos (4).

Los síntomas ocurren en la edad adulta avanzada e incluyen principalmente una pérdida de la movilidad y del control motor de los músculos distales, así como deformidades en las extremidades, al estar afectados los nervios del sistema periférico, ya sea en su capa de mielina, en el tipo desmielinizante de la enfermedad (CMT-tipo I), en el axón mismo del nervio, en el tipo axonal de la enfermedad (CMT-tipo II),

o con afectación tanto de la mielina como del axón, tipo intermedio (5-8).

En Costa Rica se ha podido realizar la caracterización genética en varios genes candidatos para un cierto número de familias, identificando incluso mutaciones desconocidas y un locus nuevo de la enfermedad.

Sin embargo, existe una carencia de información en cuanto a incidencia y distribución de esta enfermedad en el territorio nacional.

El presente estudio tiene como objetivo la realización de un rastreo estadístico espacial, mediante el uso de datos digitalizados de egresos hospitalarios, para el análisis de la incidencia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en el territorio costarricense.

### **MATERIALES Y METODOS**

#### **Rastreo estadístico espacial.**

Un rastreo estadístico espacial se usará para estimar la incidencia de la enfermedad de CMT en Costa Rica en el período 1990-2003. El método está ampliamente explicado (2) y consiste en crear una especie de ventana cilíndrica con una base circular correspondiente a un área geográfica. La base está centrada alrededor de muchos posibles centroides ubicados en toda el área de estudio. El radio del centroide varía continuamente de tamaño. La ventana se mueve en el tiempo, de tal forma que para cada ubicación de la ventana, se incluye un área geográfica posible. De esta forma, se genera un número infinito de ventanas cilíndricas de diferente tamaño que se cruzan entre sí y que cubren toda el área de estudio. Cada cilindro refleja un posible conglomerado.

Se asume que los casos (9) tienen una distribución de Poisson. El modelo probabilístico discreto se ajusta más cuando el número de casos comparado con la población en riesgo es muy pequeño, lo que genera probabilidades de baja ocurrencia (riesgo). Suponiendo riesgo constante en el tiempo (hipótesis nula), se contrasta dicha suposición con que el riesgo es diferente dentro y fuera de al menos uno de los cilindros (hipótesis alternativa). Para cada cilindro, el número de casos de la enfermedad

dentro y fuera del cilindro es contabilizado junto con el número esperado de casos estimado según el modelo, reflejando la población en riesgo. Con base a estos números, se calcula la verosimilitud dentro de cada cilindro. El cilindro con la máxima verosimilitud y que contiene más casos de lo esperado se denomina conglomerado más probable (2).

La significancia del aumento de casos observados por encima del número esperado es evaluada con simulaciones de Monte Carlo al nivel de significancia del 5%.

*Aplicación en la distribución de la enfermedad Charcot-Marie-Tooth en Costa Rica.*

Los casos de CMT para cada distrito y la estimación de población para cada distrito y año fueron obtenidos de la base de datos de los egresos hospitalarios y población del Centro Centroamericano de Población (9,10), así como las coordenadas geográficas del centroide poblacional del distrito (2). Para cada egreso hospitalario, se obtuvo el año y el distrito de residencia y se seleccionaron los casos de CMT según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud, Novena y Décima Revisión [CIE09 y CIE-10] códigos 356.1 y G60.0.

Los cálculos fueron realizados con el programa SaTScan versión 3.0.5. (3). En una Pentium PC de 2.80 GHz, el programa tomó cerca de 5 minutos para realizar 9999 simulaciones de Monte Carlo.

**RESULTADOS**

De 1990 al 2003 se reportaron 518 casos de CMT. La incidencia de hospitalizaciones a nivel nacional en el período 1990-2003 fue de 1 caso por cada 100 mil habitantes.

En esta investigación, el conglomerado más probable está ubicado en la zona de Naranjo (Tabla 1 y Figura 1). Este conglomerado es estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ). En la zona de Naranjo se reportan 56 casos de CMT en el período, cuando lo esperado era de 26.3 casos. La zona de Naranjo incluye comunidades como Naranjo, Palmares, Grecia y alrededores.

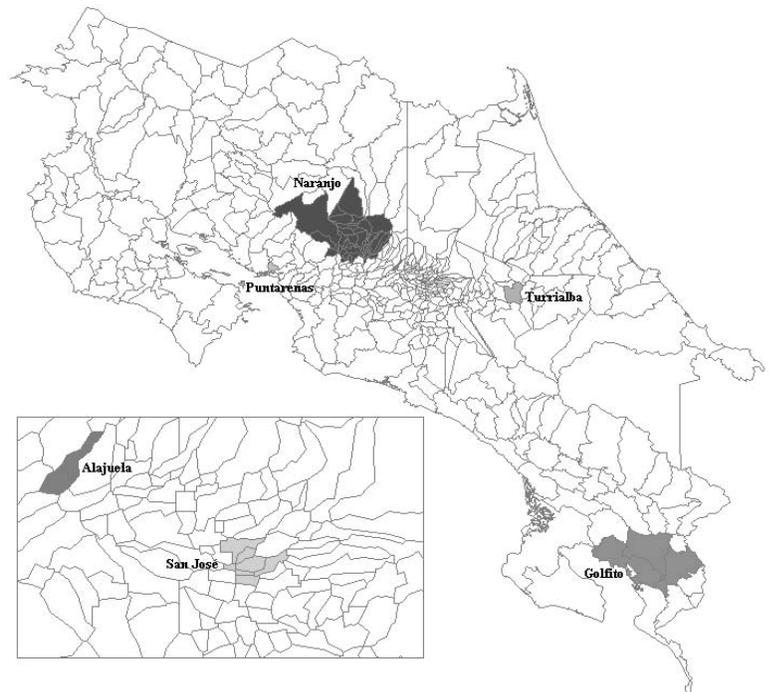
**Tabla 1. Análisis Geográfico de la Incidencia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth usando Análisis Espacial: Costa Rica 1990-2003**

Conglomerados	Casos		Incidencia (100 mil hab.)	Log-radio máxima verosimilitud	P <sup>a</sup>
	Observados	Esperados			
Más probable: Zona de Naranjo	56	26.3	2.1	13.6	0.00
Secundario: Tibás	33	13.5	2.5	10.4	0.01
Secundario: Alajuela Centro	20	6.0	3.3	10.2	0.01
Secundario: Turrialba Centro	16	4.5	3.6	9.0	0.04
Secundario: Golfito	118	5.6	3.2	8.8	0.04
Secundario: Puntarenas Centro	9	1.5	6.0	8.7	0.05

<sup>a</sup>Valor-p simulado, calculado con 9999 simulaciones de Monte Carlo.

**Figura 1. Conglomerados (clusters) significativos de Incidencia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth usando Análisis Espacial: Costa Rica 1990-2003.**

El segundo conglomerado en nivel de importancia



es Tibás con 33 casos reportados en el período en donde 13.5 son los casos esperados. Al 5%, el conglomerado es significativo. Este conglomerado comprende las siguientes comunidades: San Juan, Cinco Esquinas, Llorente, León XIII y alrededores.

El tercer conglomerado es Alajuela Centro. Esta zona reporta 20 casos, en donde 6.0 son los esperados. El conglomerado es significativo al

5% ( $p < 0.05$ ). Dentro de esta zona se incluyen la ciudad de Alajuela y alrededores.

Turrialba Centro, Golfito y Puntarenas Centro (Tabla 1) son otros tres conglomerados significativos ( $p < 0.05$ ). Los casos observados de CMT son 16, 18 y 9 respectivamente y 4.5, 5.6 y 1.5 son los valores esperados.

## DISCUSION

Los datos muestran que la incidencia de la enfermedad CMT no es un proceso al azar, si no que más bien está localizado en determinadas regiones geográficas. En el estudio, se identificó un conglomerado principal y cinco conglomerados secundarios en donde los casos de la enfermedad de CMT son superiores a los casos esperados.

### Limitaciones del estudio

En este estudio, la incidencia es estimada con los egresos hospitalarios relacionados con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. No obstante, una mayoría de los pacientes con CMT nunca son hospitalizados. Además, podrían darse casos de diagnóstico erróneo: tanto afectados con CMT que no se les clasifica así, como supuestos afectados con CMT que se diagnostican con otra enfermedad. Por estas razones, los datos aquí presentados son indicativos de qué partes del país tienen abundancia de casos, pero no es un dato de incidencia de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth exacto.

Otro elemento que podría restar validez a los resultados obtenidos es que la cantidad de casos de CMT encontradas en la zona de Naranjo puede deberse al tamaño del conglomerado. El área geográfica es de dicho conglomerado es de aproximadamente 1,200 km. Este problema surge debido a que la información de la incidencia de la enfermedad de CMT está disponible por unidades geográficas administrativas (distritos) y no por unidades más pequeñas (segmentos o viviendas). Esto provoca que haya una probabilidad muy alta de que los conglomerados significativos al 5% sean grandes, sin embargo no es posible desagregar la base de datos a

niveles más bajos que el del distrito.

Las tasas de incidencia no fueron estandarizadas por características demográficas como el sexo ó la edad. Tampoco se incorporó un componente estacional. Esto se hizo porque según el conocimiento que se tiene de la enfermedad de CMT, al ser un desorden hereditario, no se espera que este asociado con características demográficas.

Es necesario realizar más investigaciones para determinar qué variables al nivel de distritos podría estar asociadas a las tasas de incidencia de CMT (endogeneidad).

### Aportes de la investigación

Este trabajo contribuye a presentar evidencia que el rastreo estadístico espacial es una herramienta útil en el proceso de toma de decisiones. El método complementa los análisis estadísticos tradicionales para decidir en qué regiones críticas o conglomerados (clusters) merece priorizar los esfuerzos para el estudio de la enfermedad de CMT en Costa Rica. En futuros estudios se podría intentar identificar subconglomerados de alta incidencia en las regiones con mayor número de casos, así como otros factores relacionados con la incidencia de esta enfermedad hereditaria.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer al Centro Centroamericano de Población (CCP) por el apoyo tecnológico suministrado y a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica (proyecto 111-A4-334), así como al CONICIT (FV-049-07) por su apoyo en la presente investigación. A Andrés E. Sáenz por leer y comentar el manuscrito.

### BIBLIOGRAFIA

1. Kulldorff M, Athas W, Feuer E, Miller B, Key C. Evaluating Cluster Alarms: A Space-Time Scan Statistic and Brain Cancer in Los Alamos, New Mexico. *American Journal of Public Health* 1998; 88:1377-1380.
2. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and*

Methods 1997; 26:1481-1496.

3. Kulldorff M. Information Management Services Inc. SaTScan v. 3.0.5: Software for the Spatial and Space-Time Scan Statistics. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute 2002. USA.

4. Reilly M, Hanna M. Genetic Neuromuscular Disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2002; 73: ii12.

5. Leal A, Morera B, Del Valle G, Heuss D, Kayser C, Berghoff M et al. A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q33.3. *Am J Hum Genet* 2001; 68:269-274.

6. Leal A, Berghoff C, Berghoff M, Del Valle G, Contreras C, Montoya O et al. Charcot-Marie-Tooth disease: a novel Tyr145Ser mutation in the myelin protein zero (MPZ, P0) gene causes different phenotypes in homozygous and heterozygous carriers within one family. *Neurogenetics* 2003; 4(4):191-197.

7. Leal A. Genetics of Hereditary Motor and Sensory Neuropathy and the Costa Rican Contribution. *Rev Biol Trop* 2004; 52(3):475-483.

8. Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turansky C, Hinderer SR, Gerbern J, Kamholz J, Shy ME. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 2000; 123(7): 1516-1527. Egresos Hospitalarios de Costa Rica. Disponible en: <http://censos.ccp.ucr.ac.cr>. Consultado Agosto del 2007.

9. Egresos Hospitalarios de Costa Rica. Disponible en: <http://censos.ccp.ucr.ac.cr>. Consultado Agosto del 2007.

10. Proyecciones Distritales de la Población de Costa Rica. Disponible en: <http://censos.ccp.ucr.ac.cr>. Consultado Agosto del 2007.