

Teniasis/Cisticercosis
por T. solium

H. H. García / S. M. Martínez M.
Editores

***Teniasis/Cisticercosis
por T. solium***

***H. H. García / S. M. Martínez M.
Editores***

Teniasis/Cisticercosis
por T. solium

Editado por:

Héctor H. García

*Departamento de Enfermedades
Transmisibles y Neuropediatría,
Instituto de Ciencias Neurológicas,
Lima, Perú.*

*Departamento de Microbiología,
Universidad Peruana Cayetano Heredia,
Lima, Perú.*

S. Manuel Martínez M.

*Jefe del Departamento de Enfermedades
Transmisibles y Neuropediatría,
Instituto de Ciencias Neurológicas,
Lima, Perú.*

*Departamento de Neurología,
Universidad Nacional Federico Villarreal
Lima, Perú*

Editorial Universo S.A.

Lima, Perú

1996

Teniasis / Cisticercosis por T. solium

©1996 - H. H. García, S. M. Martínez M.

Derechos de la primera edición cedidos al
Instituto de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de
esta publicación puede ser reproducida, almacenada
en sistema alguno, o transmitida por otro medio
—electrónico, mecánico, fotocopador, registrador, etc.—
sin previo permiso escrito de los editores.

EDITORIAL UNIVERSO S.A.

Impreso en Lima, Perú

Printed in Lima, Peru

Principales Colaboradores:

James C. Allan

Department of Biological Sciences,
University of Salford, Manchester,
England, UK.

David Botero

Instituto Colombiano de Medicina
Tropical "Antonio Roldán Betancur",
Medellín, Colombia.

Natal J. Camargo

Departamento de Saúde Comunitaria,
Universidade Federal do Parana,
Curitiba, Brasil.

Arturo Carpio

Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de Cuenca,
Cuenca, Ecuador.

Adriana Ciudad

Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes", Lima, Perú.

Ivan Cruz

Instituto Ecuatoriano de Neurociencias,
Quito, Ecuador.

Oscar H. Del Brutto

Servicio de Neurología,
Hospital "Luis Vernaza", Guayaquil,
Ecuador.

Carlton Evans

Trinity College and Addenbrooke's
Hospital, University of Cambridge,
Cambridge, England, UK.

Hermes Escalante

Departamento de Microbiología y
Parasitología, Universidad Nacional
de Trujillo, Trujillo, Perú.

Silvio Escalante

Facultad de Medicina Hipólito
Unanue, Universidad Nacional
Federico Villarreal, Lima, Perú.

Ana Flisser

Instituto Nacional de Diagnóstico y
Referencia Epidemiológicos "Manuel
Martínez Baez", México D.F., México.

Juan Franco P.

Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes", Lima, Perú.

Héctor H. García

Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes", Lima, Perú.
Universidad Peruana Cayetano
Heredia, Lima, Perú.

Michael Gemmell

Department of Clinical Veterinary
Medicine, University of Cambridge,
Cambridge, England, UK.

Robert H. Gilman

Department of International Health,
Johns Hopkins University School of
Hygiene and Public Health,
Baltimore, USA.

Armando E. Gonzalez

Departamento de Salud Pública,
Facultad de Medicina Veterinaria,
Universidad Nacional Mayor de
San Marcos, Lima, Perú.

Leslie J.S. Harrison

Center for Tropical Veterinary
Medicine, University of Edinburgh,
Scotland, UK.

Genaro Herrera

Departamento de Radiología,
Hospital Nacional Cayetano Heredia,
Lima, Perú.

S. Manuel Martínez M.

Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes", Lima, Perú.

César Náquira

Instituto de Medicina Tropical "Daniel
A. Carrión", Universidad Nacional
Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

Luis G. Palacio

§ Instituto Neurológico de Antioquia,
Medellín, Colombia.

Michael Parkhouse.

Institute for Animal Health,
Pirbright, England, UK.

Firdusi Pereda

Servicio de Neurología,
Hospital de Belén, Trujillo, Perú.

Esteban D. Rocca.

Hospital Nacional "Guillermo
Almenara Irigoyen", Lima, Perú.

Elsa Sarti

Centro de Investigación en
Enfermedades Infecciosas, Instituto
Nacional de Salud Pública,
Cuernavaca, México.

Peter M. Schantz

Division of Parasitic Diseases,
Centers for Disease Control,
Atlanta, USA.

Luis Trelles

Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes", Lima, Perú.

Victor C.W. Tsang

Immunochemistry Section and
Immunology Branch, Division of
Parasitic Diseases, Centers for Disease
Control, Atlanta, USA.

INDICE

Presentación	1
Juan Altamirano	
Prólogo	3
Silvio Escalante	
SECCIÓN I. Biología, Inmunología y Métodos Diagnósticos	
<i>Taenia solium</i> : Ciclo biológico y características.	7
César Náquira	
Aplicación de métodos de diagnóstico de cisticercosis y teniosis a estudios epidemiológicos	17
Ana Flisser, Agustín Plancarte, Guillermina Avila	
Western Blot con antígenos de fluido vesicular de la larva de <i>Taenia solium</i> para el diagnóstico de la cisticercosis.	33
Hermes Escalante	
Detection of <i>Taenia solium</i> antigens in feces.	41
James C. Allan	
The immunology of taeniasis/cysticercosis: implications for prevention and treatment.	51
Carlton Evans and The Cysticercosis Working Group in Perú	
Approaches towards a vaccine for human, porcine and bovine cysticercosis.	65
R.M.E.Parkhouse, T.Gárate, L.Benítez, P.Kirkham, S.M.Brookes, S.H.Wright, L.J.S.Harrison	
Diagnóstico por Tomografía Axial Computarizada en neurocisticercosis.	79
Genaro Herrera	
Resonancia Magnética de la cisticercosis cerebral.	85
Luis Trelles, Conrado Castro	
Anatomía patológica de la cisticercosis	93
Adriana Ciudad	

Tratamiento de la cisticercosis porcina <i>A.E.González, C.Gavidia, R.H.Gilman, H.H.García, N.Falcón, T.Bernal.</i>	109
Immunotherapy for porcine cysticercosis <i>C.A.W.Evans, A.E.Gonzalez, R.H.Gilman, M.Verástegui, H.H.García, A.Chavera, V.C.W.Tsang, J.B.Pilcher and The Cysticercosis Working Group in Perú</i>	121

SECCIÓN II. Clínica y Terapéutica.

Diagnostic criteria for human cysticercosis. <i>O.H.Del Brutto, N.H.Wadia, M.Dumas, M.Cruz, V.C.W.Tsang, P.M.Schantz</i>	133
Clasificación de la neurocisticercosis. <i>Arturo Carpio</i>	139
Clínica de la neurocisticercosis. <i>Silvio Escalante</i>	153
Cisticercosis en fase encefalítica. <i>Oscar H. Del Brutto</i>	161
Experiencias terapéuticas con praziquantel y albendazol en Colombia. <i>David Botero</i>	169
Eficacia de la dextroclorofeniramina y la dexametasona para suprimir efectos colaterales en el tratamiento de la cisticercosis del parénquima cerebral con albendazol. <i>F.Pereda, M.Sánchez, A.Vallejo, J.Portilla, J.Pretell, L.Cueva, M.Hidalgo, J.Aguilar, G.Arguelles, H.Escalante, N.Kcomt.</i>	173
Epilepsia y cisticercosis. <i>Oscar H. Del Brutto</i>	185
Efecto del tratamiento antiparasitario en el curso de la epilepsia secundaria a neurocisticercosis. <i>Arturo Carpio</i>	193
Controversias clínicas y terapéuticas en neurocisticercosis. <i>S. Manuel Martinez M.</i>	207
Tratamiento quirúrgico de la neurocisticercosis <i>Esteban D. Rocca</i>	217
Manejo quirúrgico de la hidrocefalia por cisticercosis. <i>Juan Franco P.</i>	223

SECCIÓN III. Epidemiología y control

- Taenia solium* cysticercosis/taeniosis is a potentially eradicable disease: developing a strategy for action and obstacles to overcome 227
Peter M. Schantz
- Current knowledge of the epidemiology of the family taeniidae: operational research needs in planning control of *T. solium*. 231
Michael Gemmell
- Immunoblot diagnostic test (EITB) for *Taenia solium* cysticercosis and its contribution to the definition of this under-recognized but serious public health problem. 259
Victor C.W. Tsang, Héctor H. García
- Application of an antigen-detection ELISA in the seroepidemiology of cysticercosis. 269
L.J.S.Harrison, J.A.Onyango-Abuje, E.Sciutto, R.M.E.Parkhouse
- Cysticercosis in non-endemic countries: the example of the United States 277
Peter M. Schantz
- Investigacion sobre neurocisticercosis y epilepsia en Colombia. 287
David Botero
- Prevalencia de neurocisticercosis en individuos con epilepsia en Medellín, Colombia. 291
L.G.Palacio, M.Tobón, J.L.Sánchez, M.Jiménez, I.Jiménez y el Grupo de Investigaciones Neuroepidemiológicas de Antioquia
- Epidemiología de la neurocisticercosis en Ecuador. 303
Ivan Cruz
- Epidemiología de la cisticercosis en el Perú. 313
H.H.García, R.H.Gilman, A.E.Gonzalez, V.C.W.Tsang, M.Verástegui.
- Métodos para controlar la transmisión de la cisticercosis 327
R.H.Gilman, H.H.García, A.E.González, M.Verástegui, M.Dunleavy, C.A.W. Evans y el Grupo de Trabajo en Cisticercosis en Perú
- Strategies for the control of taeniasis-cysticercosis in the State of Parana, Brazil. 341
Natal J. Camargo
- Estrategias de intervención para la prevención y el control de la taeniosis y la cisticercosis en áreas rurales de México. 347
E.Sarti, A.Flisser, P.M.Schantz, M.Bronfman, P.Wijeyaratne.



J.O. Trelles, pionero del estudio de la Cisticercosis en el Perú.

PRESENTACIÓN

La cisticercosis sigue siendo un problema de salud pública en los países en desarrollo, particularmente por la posibilidad de la infestación del sistema nervioso central y sus diversos cuadros clínicos, entre los que destaca el síndrome convulsivo. Es reconocida la elevada incidencia de epilepsia en comparación con los países desarrollados, insinuándose que la diferencia se deba en gran parte a esta etiología.

La cisticercosis tiene además diversos enfoques que incluyen el conocimiento de su ciclo biológico y los procesos inmunitarios asociados, que son de utilidad como métodos de diagnóstico, para estudios epidemiológicos y futuro manejo terapéutico. Es por ello que con gran satisfacción presentamos este libro, que resume el I Simposium Internacional en Cisticercosis, realizado en Lima, en el Instituto de Ciencias Neurológicas, en mayo de 1996, donde se reunieron expertos de reconocido prestigio internacional y amplia experiencia en esta parasitosis. Sus tres secciones serán de sumo interés para los lectores e interesados en el área.

En la primera sección se tocan aspectos de la biología, inmunología y métodos de diagnóstico, en la que destacamos la posibilidad del desarrollo de una vacuna que de llegar a demostrar su utilidad sería de gran beneficio para el control de esta parasitosis. Los aspectos clínicos y terapéuticos son tema de la segunda sección, aspectos en los cuales las controversias aún siguen siendo importantes. Finalmente, la epidemiología y el control son discutidos por expertos que con diversos enfoques también ayudarán a dar solución a este importante problema de salud pública.

Dr. Juan Altamirano

DIRECTOR GENERAL
INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

PRÓLOGO

Los organizadores del simposium recientemente realizado en el Instituto de Ciencias Neurológicas y editores de este libro, han tenido el acierto de escoger como tema una patología que es común en varios países de América Latina: la cisticercosis cerebral. El interés por el estudio de esta parasitosis se refleja en la calidad de los trabajos que se presentaron y los numerosos autores que participaron en ellos. Los trabajos demuestran la maestría de sus investigaciones, tanto en el área clínica, como en estudios por imágenes e inmunoenzimáticos.

En los hospitales y en los consultorios, gracias a los adelantos tecnológicos se diagnostica cada vez más cisticercosis cuando se investiga epilepsia u otros cuadros neurológicos, lo que nos demuestra su gran frecuencia entre nosotros, constituyendo un problema social y de salud pública. A pesar de ello los esfuerzos de las instituciones y de los gobiernos no son suficientes; su estudio corresponde más bien a esfuerzos individuales de profesionales de la salud que han encontrado en esta patología un campo apreciable para sus investigaciones.

La gravedad de la cisticercosis en el hombre se debe a su localización predominantemente encefálica. El cuadro clínico está en relación con el tipo anatómico, y con la localización y grado de infestación cuando se trata de cisticercosis de tipo quístico. En la mayoría, el cuadro gira en torno a una epilepsia, hipertensión intracraneal, a trastornos psíquicos y motores. La epilepsia es la manifestación más frecuente, sobre todo en la cisticercosis quística, y se presenta en cualquiera de los momentos evolutivos del cisticerco, pero es probable que el período de expresión clínica mayor sea el de la degeneración y muerte del parásito tal como lo señalara Mc Arthur en 1935.

Faltan estudios para precisar si hay sintomatología ligada al período de invasión de los embriones hexacantos; Costero refiere un cuadro meníngeo

intenso y muerte a los pocos días en relación con la destrucción de los parásitos en la fase de oncósfera. También es difícil determinar el tiempo que transcurre para que el embrión que se aloja en el encéfalo se exprese clínicamente. Dixon y Lipscomb señalan que el período de incubación varía de pocos meses hasta 30 años. Los pocos casos de cisticercosis del niño dan cuenta de un corto período de incubación.

A nivel cerebral la cisticercosis es de dos tipos: quístico y racemoso; el primero con escólex y localización parenquimal y/o ventricular, el segundo sin escólex y localizado en las meninges de la base del encéfalo. En la cisticercosis racemosa la mayor expresión clínica está en relación con la dilatación de las cavidades ventriculares. A propósito de la cisticercosis racemosa existen algunas interrogantes sobre su origen que necesitan ser esclarecidas. Se han planteado varias hipótesis para explicar el tipo racemoso; todas ellas se inclinan a relacionarlo con el medio en que se desarrolla, lo que explicaría su crecimiento exuberante, multilocular, a expensas del sacrificio de la cabeza de la larva, quedando en estadio de yema hueca.

Hace 25 años fueron examinados cerebros de cerdos que fueron desechados por presentar una infestación muscular masiva, y se determinó que la cisticercosis en el cerdo tiene una localización extraencefálica preferentemente, a diferencia de lo que ocurre en el hombre. Además en ese material no se encontró ningún caso de cisticercosis racemosa, lo que hace presumir que no hay cisticercosis racemosa en el cerdo.

Los estudios por imágenes han facilitado el diagnóstico, sin embargo, pueden presentarse dificultades incluso en el diagnóstico anatómico, cuando el parásito está en un grado avanzado de degeneración; algunas veces el estudio histológico puede ser necesario para determinar la etiología. Finalmente, existen casos de cisticercosis encefálica que no dan sintomatología y son hallazgos de necropsia o de los exámenes por imágenes.

El hombre que es huésped de la forma adulta o teniasis, puede adquirir a la vez la forma larvaria o quística, lo que podría deberse en algunos casos a una autoinfestación. Sin embargo, sólo una pequeña proporción de los pacientes con neurocisticercosis albergan la tenia adulta.

La cisticercosis en el niño es poco frecuente, lo que podría explicarse porque el niño está menos expuesto a las fuentes de contaminación; pero tenemos la impresión que la cisticercosis racemosa en el niño si es que existe, es rara.

Queda aún por aclarar si la presencia de la cisticercosis en diferentes períodos evolutivos en la misma pieza anatómica o la misma tomografía cerebral es el producto de una reinfestación, o es el resultado de una evolución natural al amparo de fenómenos inmunitarios. La presencia de quistes gigantes que estamos viendo en los últimos años, la observación de diferentes períodos evolutivos de los cisticercos en un mismo paciente, la escasa coincidencia de cisticercosis y teniasis, entre otras interrogantes, y sobre todo la forma racemosa de la cisticercosis, podrían ser la expresión de respuestas inmunológicas; en todo caso, necesitan explicación.

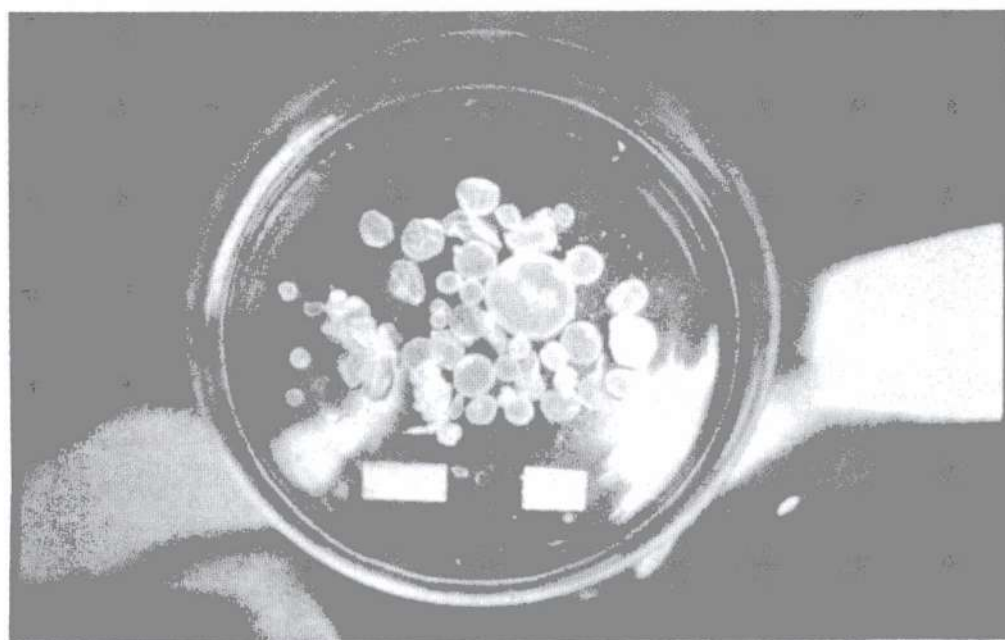
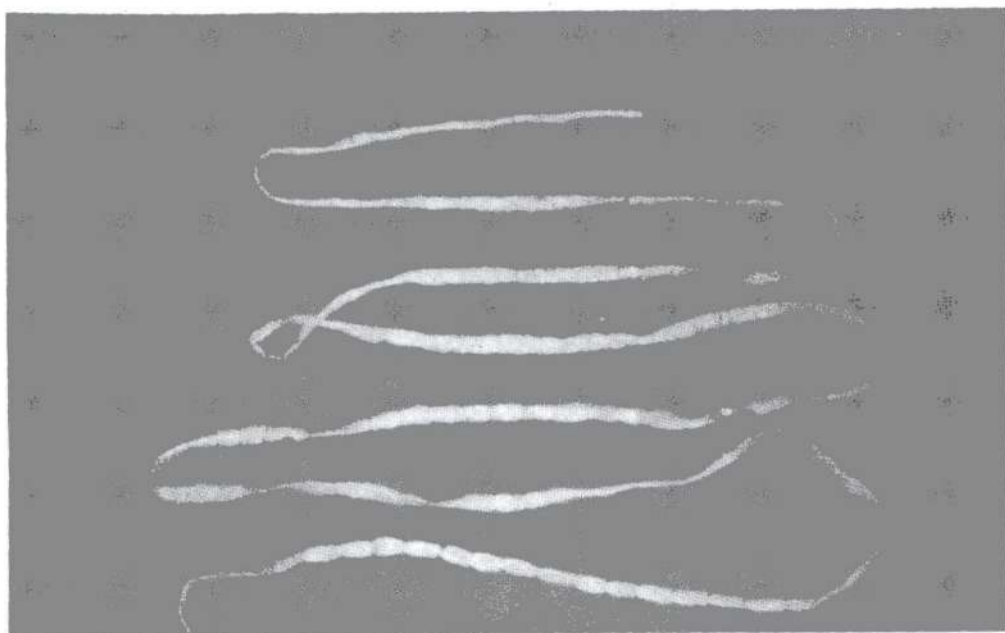
Con el uso de antihelmínticos se han conseguido éxitos en la mayoría de los casos de cisticercosis quística. Para la cisticercosis racemosa y sus complicaciones sólo queda la terapéutica quirúrgica. Por lo tanto, debemos confiar más en la profilaxia como única forma de erradicarla, tal como ha ocurrido en los países desarrollados. Los estudios epidemiológicos y los modelos de tratamiento llevados a cabo en pequeños grupos poblacionales de zonas rurales, son dignos de mención. La cisticercosis cerebral también se ve en las grandes ciudades, por lo que es necesario realizar estudios epidemiológicos no sólo en el medio rural, sino también en el medio urbano; la dinámica de transmisión podría ser diferente.

Sabemos que solo mejorando el saneamiento ambiental y con prácticas higiénicas se puede tener un efectivo control. La erradicación sólo será posible cuando se generalicen los servicios de agua potable y alcantarillado y cuando el campesino tenga condiciones económicas adecuadas para incursionar en la crianza industrializada de los cerdos.

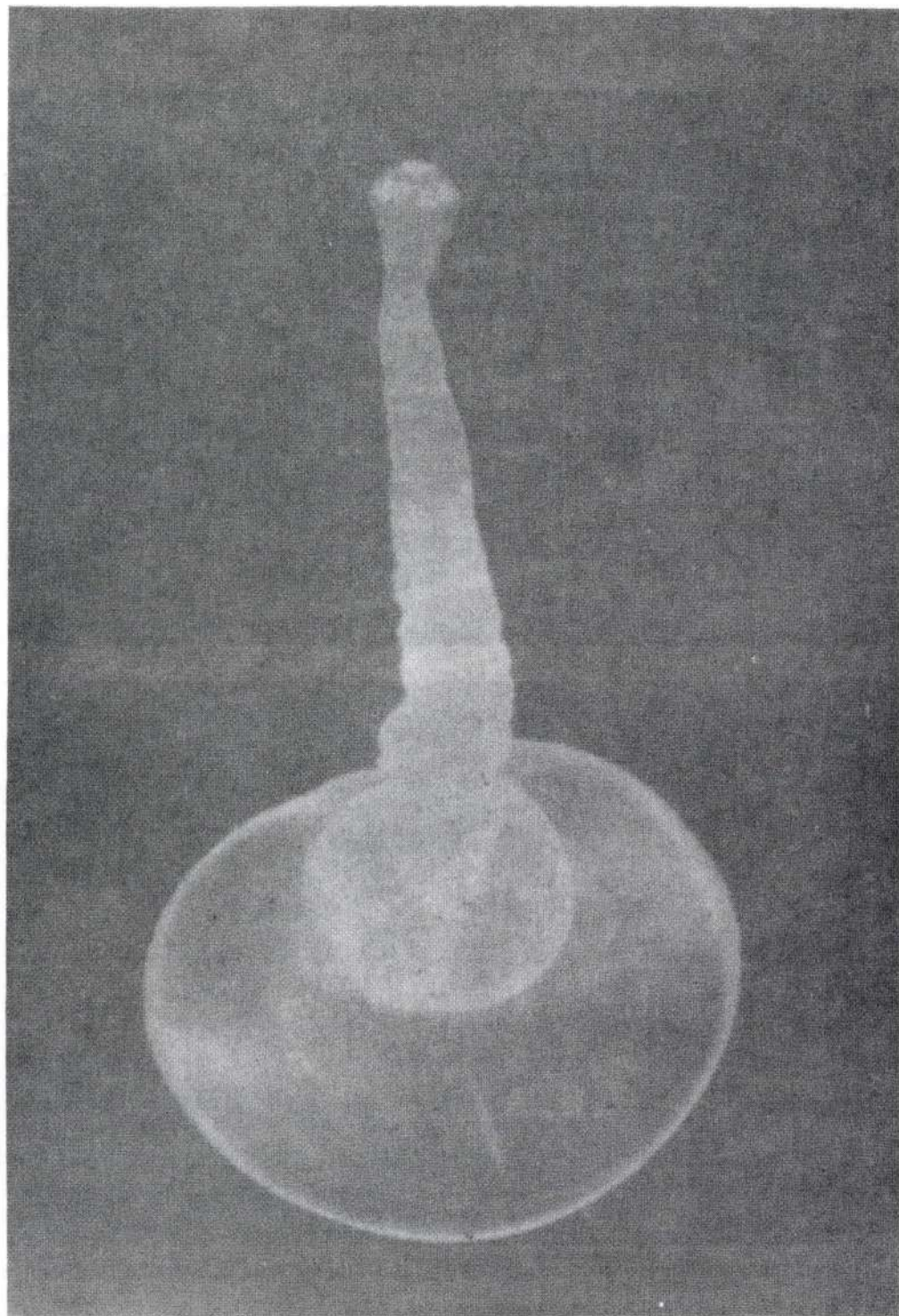
Silvio Escalante

Sección I

Biología, Inmunología y Métodos Diagnósticos



Arriba: tenia adulta. *Abajo:* cisticercos extraídos de sistema ventricular humano.



Cisticerco en evaginación.

TAENIA SOLIUM: CICLO BIOLÓGICO Y CARACTERÍSTICAS

César Náquira ¹

Taenia solium es un céstodo que en su ciclo biológico presenta dos formas evolutivas: la adulta, que tiene por hábitat el intestino delgado del hombre, y la larva o cisticerco, que se encuentra usualmente en la musculatura del cerdo.

El adulto presenta un cuerpo aplanado y acintado, pudiendo alcanzar hasta ocho metros de longitud. *T. solium* es hermafrodita, no posee cavidad celómica ni aparato digestivo, por lo que la nutrición se realiza a través de la superficie. El sistema excretor está constituido por canales que se localizan lateral y longitudinalmente en los proglótidos y se conectan con los canales del vecino; en el último proglótido quedan abiertos al exterior. Los poros genitales de cada proglótido se ubican en el borde lateral a una altura media. Se le distinguen tres porciones: la cabeza, el cuello y el cuerpo o estróbila.

Cabeza o escólex.- Es de forma globular, de un milímetro de diámetro, provista de un rostelo con doble corona de ganchos (grandes de 160 a 180 μm , y pequeños de 110 a 140 μm), dispuestos en forma alterna; y de cuatro ventosas, constituyendo, ganchos y ventosas, sus órganos de fijación a la mucosa intestinal (Figura 1).



Figura 1. Escólex de *Taenia solium*.

¹ Sección de Parasitología, Instituto de Medicina Tropical "Daniel A. Carrión", Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú; División de Parasitología, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

Cuello.- Es corto y delgado, de cinco a 10 mm de longitud, y constituye la porción de mayor actividad biosintética, pues a partir del cuello se van a ir formando los proglótidos inmaduros.

Cuerpo o estróbila.- Es la porción más larga del parásito y está formado por cientos de proglótidos o anillos de las siguientes clases:

Proglótidos inmaduros. Son de mayor diámetro transversal que longitudinal, y en ellos se distingue un esbozo de aparato genital.

Proglótidos maduros. Continúan a los inmaduros, son de forma cuadrangular, y en ellos se distingue el aparato genital femenino con ovario trilobulado, y el masculino con más de 100 masas testiculares.

Proglótidos grávidos. Son rectangulares, con ligero predominio del diámetro longitudinal. Habiéndose atrofiado la mayor parte de los aparatos genitales masculino y femenino, sólo se aprecia el útero con decenas de miles de huevos. El útero tiene una forma arboriforme, en la que el tronco está dispuesto a lo largo del proglótido y de él salen ramas primarias hasta en número de 12, y de ellas, ramas dendríticas (Figura 2).

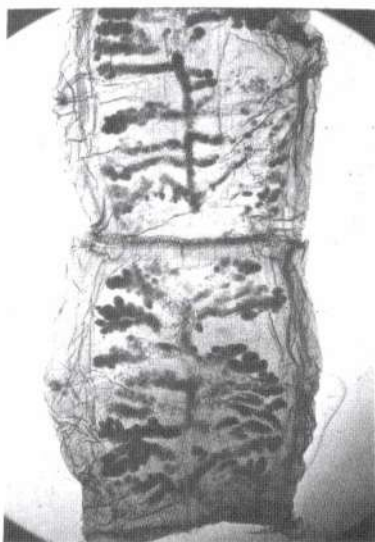


Figura 2. Proglótido grávido de *Taenia solium*.

FISIOLOGÍA

T. solium carece de tubo digestivo y la nutrición se realiza a través de la superficie del cuerpo, la cual presenta microvellosidades que aumentan la superficie del parásito y favorecen el intercambio metabólico de la tenia con el

medio intestinal. Los productos de excreción se eliminan a través de los tubos excretorios, cuyas aperturas al exterior se encuentran en el último proglótido grávido de la estróbila. El alimento lo obtiene la tenia del intestino, y los productos excretados y secretados que elimina la tenia al exterior, con las heces, son útiles por que contienen fracciones antigénicas (coproantígenos) que son usados para el inmunodiagnóstico mediante la preparación de anticuerpos específicos y su uso en técnicas de adecuada sensibilidad como ELISA. Generalmente hay una sola tenia adulta, pero pueden haber varias, en especial si hay el hábito de ingerir carne cruda de cerdo, como ocurre en algunas comunidades.

CICLO EVOLUTIVO

El hombre es el único hospedero definitivo, albergando la tenia adulta, y el cerdo el hospedero intermediario usual, albergando la forma larvaria. El hombre puede ser hospedero intermediario accidental.

Los huevos, eliminados en las heces del individuo parasitado con la forma adulta de la *Taenia solium* libres o dentro de los proglótidos grávidos, contienen un embrión hexacanto, que está provisto de seis ganchos (Figura 3). Morfológicamente estos huevos son indistinguibles de los de *Taenia saginata*. Estos huevos, al ser ingeridos por los cerdos, son sometidos en el tubo digestivo del animal a la acción de los jugos digestivos con la consiguiente liberación de los embriones hexacantos que se adhieren a la mucosa y luego penetran en la pared intestinal para alcanzar los vasos

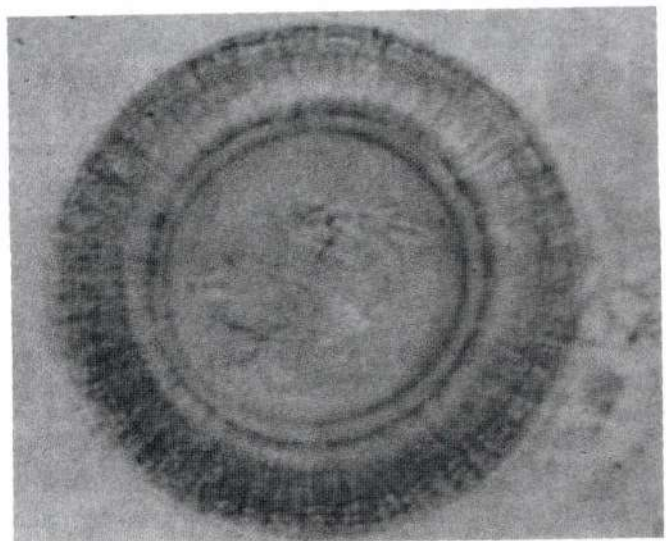


Figura 3. Huevo de *Taenia solium*

sanguíneos. Por esta vía, los embriones alcanzan la circulación general llegando a diversos órganos y tejidos, siendo de mayor importancia para el ciclo evolutivo su localización en la musculatura del cerdo, donde se desarrollará la larva o cisticerco.

El cisticerco es el estadio larval de *T. solium*; fue denominado *Cysticercus cellulosae* por Rudolphi en 1803, por su predilección por el tejido conjuntivo.

La morfología del cisticerco corresponde generalmente a una vesícula, pero en ocasiones en el cerebro esta morfología puede variar a formas irregulares que adoptan la forma de un racimo. El estado de infección por cisticercos se denomina cisticercosis, humana o porcina.

CISTICERCOSIS HUMANA

El hombre puede ingerir huevos de *T. solium* con alimento contaminado. Se considera que el mecanismo más probable de infección sea el contacto con personas parasitadas con la tenia y con malos hábitos higiénicos, que permitirían la contaminación de sus manos con huevos, y la posibilidad a su vez de contaminar los alimentos de su grupo familiar. También pueden ingerirse huevos que contaminen vegetales de tallo corto y/o agua de consumo, especialmente donde hay pobre saneamiento ambiental y el hábito de la defecación a campo abierto.

Se aduce también que en las personas infectadas con la tenia se puede producir antiperistaltismo intestinal por alguna causa, como en el vómito, con lo que los proglótidos o huevos pueden alcanzar el estómago y por acción de los jugos gástricos sobre los proglótidos o la cubierta de los huevos, permitir la liberación de los embriones hexacantos, su penetración a la mucosa intestinal y seguir el curso conocido, produciendo una *autoinfección interna*; corroboraría esta posibilidad la circunstancia de que personas con cisticercosis tienen o han tenido tenias en porcentajes de alrededor del 6%.

La localización de los cisticercos en los tejidos del hombre es variada, desde la localización subcutánea, relativamente benigna, hasta la localización ocular y la del sistema nervioso central de evolución maligna.

Cisticerco vesicular. Se trata de vesículas de 0.5 a 1.5 cm de diámetro, de paredes translúcidas, de forma redondeada o ligeramente oval. Están llenas de líquido y contienen un escólex invaginado provisto de doble hilera de

ganchos y cuatro ventosas, el que se puede ver como un pequeño gránulo excéntrico, sólido. El cisticerco se observa rodeado por una capa delgada de tejido fibroso que lo separa del tejido circundante. La microscopía electrónica muestra que su superficie no es lisa, sino que posee estructuras similares a microvilli.

Cisticerco racemoso. Tiene el aspecto de una vesícula grande, lobulada, similar a un racimo de uvas, pudiendo medir hasta 10 cm y contener varios mililitros de líquido. Se le observa generalmente en las cavidades ventriculares y en las cisternas de la base del cráneo. Solo histológicamente es posible demostrar el escólex.



Figura 4. Cisticercosis racemosa. (Foto: Dra. A. Ciudad, reproducida con autorización).

Cisticerco intermedio.¹ Son vesículas grandes, de dos a 10 cm, que pueden aparecer segmentadas o emitiendo una o varias evaginaciones, que podrían representar los estadios iniciales de la transformación de la forma vesicular a la racemosa. Lo característico sería que el escólex es claramente visible.

TENIOSIS HUMANA POR *TAENIA SOLIUM*

Epidemiología.

El hombre adquiere la forma adulta de *T. solium* por ingerir carne de cerdo insuficientemente cocida y que contiene el cisticerco o larva de la tenia.

En nuestro país la crianza del cerdo es común, y por lo general se hace en malas condiciones de higiene que permiten su acceso a todo tipo de desechos orgánicos, incluyendo las heces humanas. Desafortunadamente en las zonas rurales, donde hay ausencia de letrinas, el ambiente está contaminado con heces humanas. En las áreas del país donde se crían y comercializan cerdos en mayor proporción, más del 1% de la población humana es portadora de *T. solium* o *T. saginata*,² y el porcentaje de cerdos con cisticercosis supera el 20%.³

Clínica

Las personas portadoras de *T. solium* presentan poca o ninguna sintomatología digestiva,⁴ no se ha podido demostrar relación entre la presencia del parásito e hiporexia o baja de peso. El estado general no suele estar afectado. Algunas personas suelen eliminar trozos de estróbila en las heces; menos frecuente es la eliminación espontánea de proglótidos por el ano. Es importante recordar que concomitantemente con la tenia en el intestino, puede haber cisticercosis en diversos tejidos, principalmente en el sistema nervioso, por lo que si hay síntomas neurológicos debe ampliarse el estudio del paciente.

Diagnóstico

El diagnóstico parasitológico directo se basa en el hallazgo de proglótidos de la tenia en las heces, o si son eliminados espontáneamente. El estudio morfológico de los proglótidos, en especial del dibujo arboriforme del útero y el número de 12 o menos ramas primarias del árbol principal confirman el diagnóstico.

El hallazgo de huevos de *Taenia* en las heces indica infección por *T. solium* o *T. saginata*, por la similitud morfológica; sin embargo, se han desarrollado anticuerpos específicos contra huevos de *T. solium* a los que se les ha conjugado con fluoresceína, lo cual permite, bajo el microscopio de fluorescencia, la identificación del parásito.

La eliminación por las heces de los productos de excreción/secreción de la tenia, con capacidad antigénica, ha sido utilizada para la preparación de anticuerpos específicos que permiten, por diversos métodos inmunológicos como ELISA, detectar estos *coproantígenos* y hacer así el diagnóstico indirecto del parásito.

Tratamiento

Las drogas más eficaces son la niclosamida o clorosalicilamida y el praziquantel.

La niclosamida es un polvo amarillento, no soluble en agua y poco absorbible a nivel intestinal. Es un tenífugo que produce parálisis del parásito por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, y su desprendimiento de la pared intestinal y posterior eliminación, a veces fragmentado por la acción enzimática intestinal. Es conveniente extremar las medidas de precaución para conseguir la eliminación de toda la tenia, lo que se consigue administrando un laxante y examinando todo el contenido de las heces eliminadas. La dosis que se recomienda es de dos gramos por vía oral (cuatro tabletas de 500 mg, masticables, que se dan en dos horas, en ayunas).

El praziquantel es un derivado isoquinolínico-piperazina, tenicida que se absorbe a nivel intestinal. El mecanismo de acción parece ser principalmente a nivel de la membrana superficial del parásito, alterando el intercambio metabólico del mismo y produciendo así la muerte de la tenia y su eliminación. La dosis que se recomienda es de 10 mg/kg de peso, en dosis única.

Profilaxis

Individual.- La teniosis por *T. solium* se evita o previene ingiriendo carne de cerdo suficientemente cocida, y la cisticercosis ingiriendo vegetales o frutas de tallo corto cocidos o bien lavadas, así como lavándose las manos antes de ingerir alimento y después de defecar. Desafortunadamente, el manipulador de alimento con malos hábitos higiénicos e infectado por *T. solium* puede contaminar el alimento crudo o cocido de su grupo familiar o clientela. La educación sanitaria es primordial en la profilaxis de la teniosis/cisticercosis.

Colectiva.- El problema teniosis/cisticercosis para ser controlado o erradicado precisa de la educación sanitaria a todo nivel, que permita a todos los miembros de la comunidad, incluyendo las autoridades, conocer la epidemiología de esta zoonosis para orientar acciones que eviten la defecación en campo abierto, la crianza de cerdos en forma antihigiénica y su acceso a heces humanas; así como la falta de control veterinario o sanitario de la matanza de cerdos, y el consumo humano de carne infectada.

RESUMEN

Taenia solium es un céstodo que en su ciclo biológico presenta dos formas evolutivas: la adulta, que tiene por hábitat el intestino delgado del hombre, y la larva o cisticerco, que se encuentra usualmente en la musculatura del cerdo. El hombre puede ser hospedero intermediario accidental. Es hermafrodita, no posee cavidad celómica ni aparato digestivo, por lo que la nutrición se realiza a través de la superficie. Los huevos, eliminados en las heces del individuo parasitado con la forma adulta, contienen un embrión hexacanto, que está provisto de seis ganchos, y son morfológicamente indistinguibles de los de *Taenia saginata*. Estos huevos, al ser ingeridos por los cerdos, son sometidos en el tubo digestivo del animal a la acción de los jugos digestivos con la consiguiente liberación de los embriones hexacantos que se adhieren a la mucosa y luego penetran en la pared intestinal para alcanzar los vasos sanguíneos, luego de lo cual se distribuyen en los diversos tejidos dando lugar a la forma quística (cisticercosis). La teniosis se adquiere al ingerir carne de cerdo insuficientemente cocida, infectada con la forma larvaria, y causa poca o ninguna sintomatología. El diagnóstico de teniosis intestinal se hace por microscopía directa o detección de coproantígenos en heces. El tratamiento se realiza con niclosamida (clorosalicilamida) o praziquantel. La profilaxis, individual y/o colectiva, involucra medidas de higiene, saneamiento y educación sanitaria.

SUMMARY

The life cycle of the cestode *Taenia solium* involves two stages: the adult tapeworm, living in the human small intestine, and the larvae or cysticerci, usually located in the muscle of pigs. Man may also behave as an accidental intermediate host. *T. solium* is hermaphrodite and does not have a digestive system, and absorbs nutrients through its surface. The eggs, excreted in the stools of tapeworm carriers, contain each an hexacanth embryo, and are identical to those of *Taenia saginata*. The eggs, after being ingested by the pig, are exposed in the stomach and small intestine to the action of digestive secretions, liberating the embryos, that adhere to the mucous and then penetrate the intestinal wall to reach the circulatory system and be distributed in diverse organs developing the larval form (cysticercosis). Taeniosis is acquired by ingestion of poorly cooked pork infected with cysticerci, and may be silent or cause mild digestive symptoms. The diagnosis of intestinal taeniosis is made by direct microscopy or coproantigen detection in stools. Treatment may be

done with niclosamide or praziquantel. Prophylaxis, individual and/or colective, involves hygiene, sanitation, and health education.

REFERENCIAS

1. Rabiela MT, Rivas A, Flisser A. Morphological types of *Taenia solium* cysticerci. *Parasitology Today* 1989; 5: 357-9.
2. Instituto Nacional de Salud. *I and II Seminars on Intestinal Parasitosis in Peru*. World Health Organization, 1984. (Monografía).
3. Gonzalez AE, Cama V, Gilman RH, Tsang VC, Pilcher JB, Chavera A, *et al.* Prevalence and comparison of serologic assays, necropsy, and tongue examination for the diagnosis of porcine cysticercosis in Perú. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 43: 194-9.
4. Botero D, Restrepo M. Parasitosis intestinales por céstodos (Teniasis). En: Botero D, Restrepo M. *Parasitosis Humanas*. Medellín: CAB, 1984.

APLICACIÓN DE MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE CISTICERCOSIS Y TENIOSIS A ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS.

*Ana Flisser, Agustín Plancarte, Guillermina Ávila*¹

La cisticercosis humana es una parasitosis debida a la larva del céstodo *Taenia solium*. Se adquiere después de ingerir huevos liberados por el parásito adulto, también llamado tenia o solitaria, que se aloja en el intestino delgado. La teniosis, en cambio, se adquiere después de ingerir carne de cerdo que contenga cisticercos vivos. Los cisticercos se desarrollan principalmente en el sistema nervioso central, en los ojos, en el tejido subcutáneo graso y en el músculo esquelético.¹ En América Latina las principales enfermedades asociadas a estos parásitos son la neurocisticercosis y la oftalmo-cisticercosis, mientras que en Asia la cisticercosis muscular y la subcutánea son causas de enfermedad con la misma o con mayor frecuencia que las anteriores.^{2,3} La cisticercosis humana se considera un problema de salud pública en varios países en vías de desarrollo, debido a su alta frecuencia, al costo médico de tratar a los enfermos y al daño a la salud que esta parasitosis ocasiona, especialmente cuando se presenta en adultos jóvenes cuya vida productiva se deteriora.⁴ La neurocisticercosis presenta un gran pleomorfismo clínico; los principales signos y síntomas son las crisis convulsivas, la presión endocraneal aumentada, el dolor de cabeza y la alteración del estado mental.⁵ Por consiguiente, es difícil realizar un diagnóstico con base en esta información. Como alternativa a los métodos de gabinete, las técnicas inmunológicas son útiles para apoyar el diagnóstico clínico de neurocisticercosis.

INMUNODIAGNÓSTICO DE LA CISTICERCOSIS.

Desde principios de este siglo se han empleado métodos inmunológicos para el diagnóstico de la neurocisticercosis. La técnica de la fijación del complemento se estandarizó en Brasil en 1911⁶ y se volvió muy popular en

¹ Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. (Publicado en la Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, Vol. 37, N°2, Abril-Junio 1994).

México después de que Nieto estudió 5,000 pacientes psiquiátricos y obtuvo 0.6% de posibilidad global en muestras de líquidos cefalorraquídeos (LCR).^{7,8} Es interesante señalar que el primer caso de neurocisticercosis descrito en México fue un enfermo psiquiátrico.⁹ La prueba de la fijación del complemento es relativamente complicada ya que es necesario estandarizar frecuentemente varios reactivos, además no es específica en suero, por lo que únicamente se puede emplear LCR, exceptuando las muestras que tienen actividad anticomplementaria.

Con el propósito de facilitar el inmunodiagnóstico, caracterizar la respuesta inmune y aplicar estas pruebas a estudios seroepidemiológicos, hemos evaluado diversas técnicas en el laboratorio a lo largo de dos décadas. Inicialmente se estandarizó la inmunoelectroforesis (IEF), técnica que se basa en la separación de los componentes proteicos de la mezcla antigénica según su carga eléctrica y la reacción posterior con anticuerpos en un medio semisólido, de tal manera que cada reacción antígeno-anticuerpo precipita formando un arco. Esta técnica permitió identificar al antígeno B como el más frecuentemente reconocido por los anticuerpos séricos de los enfermos con neurocisticercosis y a otras siete bandas antigénicas con diferentes movilidades electroforéticas y de menor frecuencia de reconocimiento (Figura 1).¹⁰

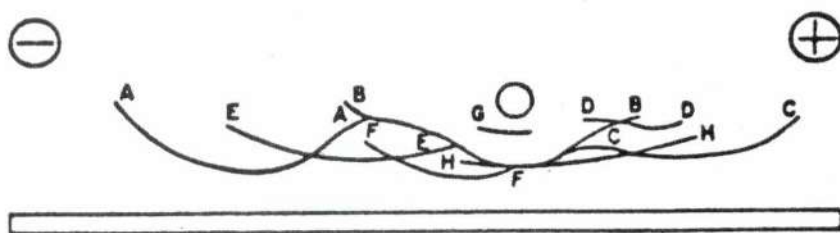


Figura 1. Diagrama del patrón de arcos de precipitación formados en inmunoelectroforesis entre un extracto crudo de cisticercos y los sueros de enfermos con neurocisticercosis.¹⁰ El porcentaje de frecuencia de reconocimiento de cada antígeno fue B-84%, A-47%, E-35%, C-30%, D-25%, G-22%, H-22% y F-14%. Reproducida con la autorización de *Clin Exp Immunol*.

Las principales ventajas de la IEF son que la técnica es sencilla, emplea un extracto crudo de cisticercos de fácil obtención y permite reconocer reacciones cruzadas,^{11,12} sin embargo, es poco sensible, por lo que no se puede emplear LCR y sólo se detecta anticuerpos séricos en el 44% de los enfermos con neurocisticercosis (Tabla 1).^{10,13}

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los métodos de inmunodiagnóstico empleados en el laboratorio

Técnica	Muestra	Positivos/Total	Especificidad de la prueba
IEF	Suero	52/119 (44%)	Extracto crudo. Se ven de una a ocho bandas de precipitación específicas.
ELISA	Suero	91/113 (80%)	Extracto crudo da reacciones cruzadas con varios parásitos. AgB sólo cruza con platelmintos
	LCR	119/132 (90%)	
	Saliva	23/28 (82%)	
EIT	Suero	21/21 (100%)	Se detectan de una a siete glicoproteínas específicas de <i>T. solium</i> : GP50, 42-39, 24, 21, 18, 14 y 13.
	LCR	37/38 (97%)	
	Saliva	19/27 (70%)	
INMUNOPUNTO	Suero	8/9 (89%)	Se realiza con GP-24, que es un antígeno específico de <i>T. solium</i>
	LCR	14/16 (87%)	

En 1972, Engvall y Perlmann desarrollaron un ensayo basado en la captura de los anticuerpos por medio de un antígeno adsorbido a una fase sólida; la presencia de anticuerpos se revela después de incubar esta reacción con anticuerpo dirigido contra inmunoglobulina G humana acoplado a una enzima y, posteriormente, con un sustrato cuyo producto es colorido.¹⁴ Esta técnica se conoce como ELISA, por sus siglas en inglés "Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay". Debido a la alta sensibilidad del ELISA se consideró inicialmente que era necesario emplearlo con antígenos puros.¹⁴ Para nuestra suerte, serendípicamente el grupo de Cañedo, Laclette y Guerra obtuvo el antígeno B con 95 % de pureza,¹⁵ su primera utilización fue en un ELISA. Los resultados obtenidos al emplear el antígeno B y un extracto crudo en ELISA se muestran en la Figura 2.

Como se puede ver, la sensibilidad fue similar con ambos antígenos y la especificidad, al emplear como controles muestras de LCR de enfermos neurológicos o de sueros de individuos sanos, indicó que ambos antígenos permiten discernir claramente a los pacientes con neurocisticercosis.¹⁶ Con esta técnica fue posible detectar anticuerpos en LCR aún con mayor eficiencia que en el suero (Tabla 1). A partir de su implementación en nuestro laboratorio, el ELISA se realiza para el diagnóstico de cisticercosis como servicio gratuito a la comunidad médica de México. En vista de que con ambos tipos de antígeno se obtienen buenos resultados, se continuó con el ELISA empleando el extracto crudo, ya que partiendo del mismo número de

cisticercos se obtiene mucha mayor cantidad del producto final de lo que se obtiene al purificar antígeno B. La desventaja más notable del ELISA es que no es útil para valorar muestras de población abierta, ya que cuando se ensayaron sueros de enfermos con otras parasitosis se obtuvieron reacciones cruzadas (Tabla 2).¹⁶

Figura 2. Valores de absorbancia del ELISA obtenidos en un espectrofotómetro para pozos a 405 nm con las muestras de enfermos con neurocisticercosis (NC) y las muestras de control (C) frente al antígeno B (primeras cuatro columnas) y al extracto crudo (últimas cuatro columnas). En las primeras dos columnas del antígeno B y del extracto crudo, las muestras empleadas fueron sueros, mientras que en las otras dos fueron líquidos cefalorraquídeos.¹⁶ Reproducida con autorización de *J Clin Microbiol*.

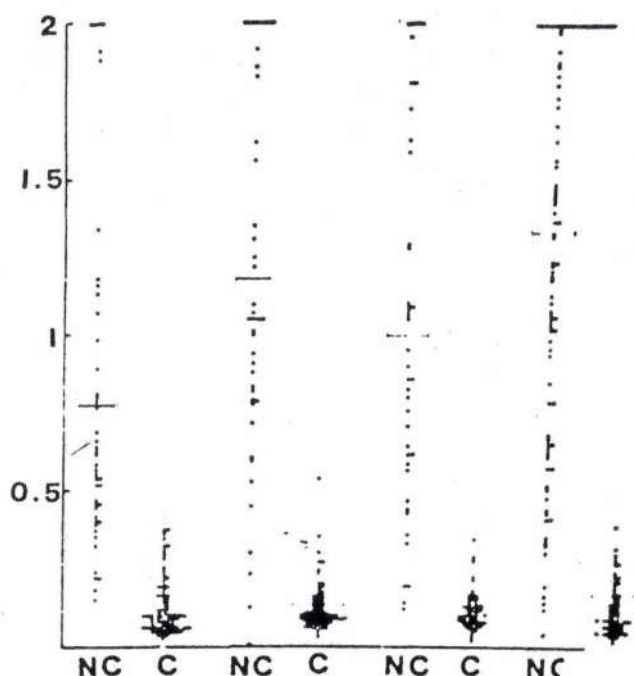


Tabla 2. Número de reacciones cruzadas encontradas en el ELISA para cisticercosis con sueros de enfermos con otras parasitosis.

Nº de muestras	Parasitosis	Extracto crudo	Antígeno B
5	Hidatidosis	4	3
5	Estrongiloidosis	5	0
5	Triquinosis	4	0
5	Filariosis	1	0
5	Larva migrans	0	0

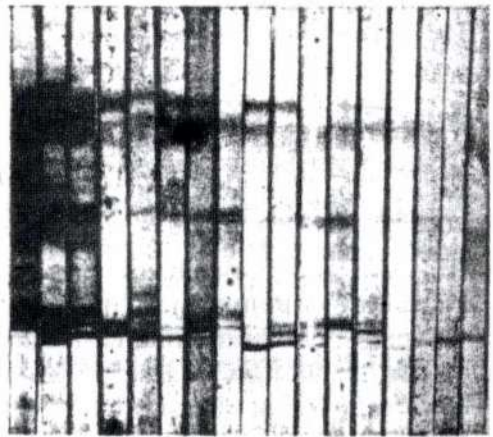
La inmunoelectrotransferencia (IET), mejor conocida como “Western Blot”, permitió superar el problema de la actividad cruzada sin afectar la sensibilidad. Este método emplea una fracción enriquecida de glicoproteínas

que se obtiene al purificar un extracto crudo de cisticercos por cromatografía con lentil lectina. Las glicoproteínas de esta fracción se separan por electroforesis en acrilamida y se transfieren a una membrana de nitrocelulosa, la cual se corta en tiras de tres milímetros de ancho. Cada tira se incuba con una muestra de suero o LCR y, por un ensayo inmunoenzimático similar al ELISA, se revelan de una a siete bandas específicas para cisticercosis humana (Figura 3).^{17,18}

Figura 3. Patrón de bandas obtenidas por IET en las reacciones con muestras de saliva de enfermos con neurocisticercosis frente a una fracción antigénica de cisticercos enriquecida en glicoproteínas (GP).¹⁸ Los números indican los pesos moleculares de cada una de las siete GPs específicas para *Taenia solium*. Reproducida con la autorización de *Royal Soc Trop Med Hyg*.

GP 50 —
GP 42-39 —

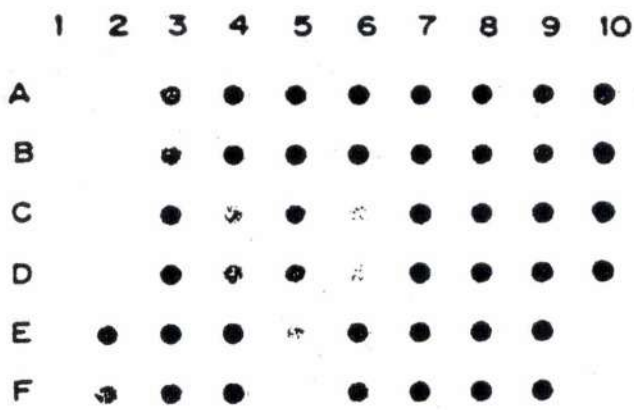
GP 24 —
GP 21 —
GP 18 —
GP 14 —
GP 13 —



Como se puede ver en la Tabla 1, la sensibilidad y la especificidad de la IET para cisticercosis son muy cercanas al 100%, lo que indica que esta técnica es ideal para el diagnóstico, excepto por la dificultad metodológica que implica.

Con el propósito de disminuir la complejidad del método de IET, se purificó por electroforesis una de las glicoproteínas más frecuentemente reconocidas por muestras de los enfermos, la GP24. Se colocaron gotas de este antígeno por medio de vacío sobre una membrana de nitrocelulosa y cada gota se hizo reaccionar con una muestra de suero y LCR empleando el aparato de "dot-blot"; nuevamente, la reacción se reveló por un ensayo inmunoenzimático.¹⁹ Este inmunopunto conservó la sensibilidad y la especificidad de la IET (Tabla 1); sería ideal obtener esta GP24 por medio de las técnicas de DNA recombinante o de péptidos sintéticos. Mientras tanto usamos IET, además del ELISA, para apoyar el diagnóstico clínico de neurocisticercosis.

Figura 4. Resultado de la técnica de inmunopunto en la que se colocaron gotas de GP24 sobre una membrana de nitrocelulosa. En la columna 1 la reacción fue con muestras controles de suero y líquido cefalorraquídeo y en las demás columnas se colocaron por duplicado en sentido vertical muestras de sueros y LCR de enfermos con neurocisticercosis.¹⁹ Reproducida con la autorización de *Int J Parasitol.*

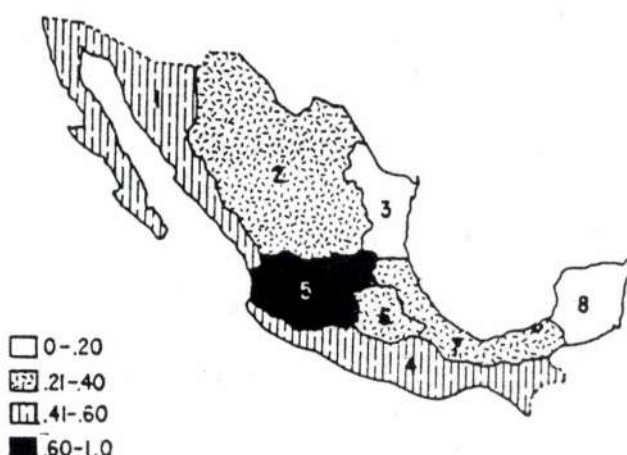


EPIDEMIOLOGÍA DE LA *TAENIA SOLIUM*.

La cisticercosis humana es una enfermedad relacionada con el subdesarrollo. Existe en países que no tienen infraestructura sanitaria ni higiene apropiadas y en países con educación para la salud incipiente. La neurocisticercosis existía en Alemania a principios de este siglo y fue erradicada con educación y con infraestructura sanitaria adecuadas.²⁰ El alerta actual de la neurocisticercosis en America Latina, Asia y África fue provocado por los estudios de autopsia y casos clínicos de hospitales generales y neurológicos. En México los parásitos fueron la causa de la muerte en el 13% de las autopsias con neurocisticercosis.²¹ Por otro lado, entre el 40% y el 80% fueron hallazgos casuales de la autopsia.^{22,23} En hospitales neurológicos el 11% de los casos son debidos a neurocisticercosis.⁴ Probablemente la información más impresionante sobre la epidemiología de esta enfermedad surgió en 1978 en la población de Ekari de Nueva Guinea Occidental, en donde la enfermedad era desconocida antes de la obtención de cerdos con cisticercosis como regalo del gobierno de Java. Alrededor del 20% de la población adquirió cisticercosis. La enfermedad se detectó por una epidemia de quemaduras graves debidas a crisis convulsivas que se presentaban mientras la gente dormía alrededor de fogatas.²⁴

En el primer estudio seroepidemiológico de cisticercosis realizado en México, que empleó hemaglutinación pasiva con muestras de pobladores del Estado de Oaxaca, se encontró 3.2% de personas con anticuerpos anticisticerco.²⁵ Posteriormente se aplicó la IEF a 3,000 muestras de sueros obtenidos en el Estado de Chiapas y se observó que en poblaciones con menor número de habitantes había mayor frecuencia de individuos con anticuerpos anticisticerco.²⁶ La IEF también se empleó para analizar aproximadamente 20,000 muestras colectadas durante la primera encuesta serológica nacional

Figura 5. Mapa de la República Mexicana dividido en zonas geoeconómicas en las que se muestra la frecuencia porcentual de individuos con anticuerpos séricos anticisticerco.²⁷ Reproducida con autorización de *Academic Press*.

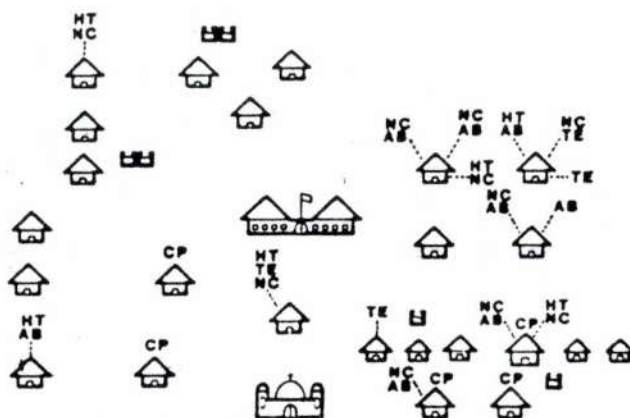


realizada por el IMSS. En este estudio se encontró que la zona del Bajío presentó la mayor frecuencia de anticuerpos anticisticerco (Figura 5) y que, aunque el promedio global de positividad fue del 1%, hubo poblaciones, como Jalostotitlán en Jalisco, con 6% de individuos seropositivos.²⁷ No se pudo asociar ningún factor de riesgo, probablemente debido a la baja sensibilidad de la IEF, ya que únicamente detecta anticuerpos en la mitad de los enfermos con neurocisticercosis.¹⁰

El ELISA se ha empleado en varios estudios epidemiológicos dirigidos a definir los principales factores de riesgo para adquirir cisticercosis. Un estudio realizado en Africa demostró que había correlación entre cisticercosis humana, teniasis y epilepsia, así como entre personas seropositivas, evaluadas por ELISA, cerdos infectados y sitio de defecación.²⁸ El primer estudio realizado en México con este fin se llevó a cabo en El Sótano, pequeño poblado de 150 habitantes en el Estado de Hidalgo. Se tomaron historias clínicas para definir si las personas habían arrojado segmentos de tenia y si tenían síntomas neurológicos compatibles con neurocisticercosis; se obtuvieron muestras de sangre que se analizaron por ELISA y de materia fecal para análisis coproparasitoscópico; también se palparon las lenguas de los cerdos en búsqueda de cisticercos. Los resultados se presentan en la Figura 6. Es evidente el agrupamiento del ciclo de vida de la *Taenia solium*.²⁹

Estudios posteriores confirmaron este hallazgo y, además, como se obtuvieron censos demográficos, ambientales, diagnósticos e historias médicas para teniosis y cisticercosis, fue posible identificar los principales factores de riesgo asociados con la seropositividad, a saber: tener historia de liberar proglótidos de tenia, consumo frecuente de carne de cerdo,

Figura 6. Diagrama de la población El Sótano en el que se ve la escuela, la iglesia, las 24 casas y las seis letrinas que hay. Se muestran los resultados obtenidos de cada persona (---) que presentó una historia clínica de haber arrojado segmentos de tenia (HT), huevos de tenia en estudios coproparasitológicos (TE), datos clínicos sugerentes de neurocisticercosis (NC) o anticuerpos séricos anticisticercos (AB), así como los cerdos con cisticercos palpados en lengua (CP).



mala higiene personal y casera e historia de crisis convulsivas de aparición tardía. Las personas seropositivas se encontraron agrupadas en casas, especialmente en aquellas en que había un miembro que informó haber desalojado proglótidos o que tenía estudios coproparasitológicos positivos para huevos de tenia; la cisticercosis porcina se asoció con permitir a los cerdos deambular libremente y utilizar las porquerizas como baños (Tabla 3). Los resultados de este censo identificaron prácticas

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a cisticercosis en Xoxocotla, Morelos, y Angahuan, Michoacán. 1988-1990.

En cisticercosis humana (determinada por serología):	
— Tener antecedentes de liberación de proglótidos.	
ELISA	$p < 0.003$
IET	$p < 0.003$
En neurocisticercosis (determinada por TC):	
— No lavarse las manos antes de comer	$p < 0.001$
— No lavarse las manos después de ir al baño	$p < 0.03$
En teniosis (determinada por antecedentes de liberación de proglótidos):	
— Poseer cerdos infectados	$p < 0.003$
— Comer cerdos infectados	$p < 0.05$
— Ser mayor de cuatro años	$p < 0.02$
En cisticercosis porcina (determinada por inspección de lengua):	
— Usar el corral del cerdo como baño	$p < 0.0001$
— Fecalismo al aire libre	$p < 0.04$
— Permitir que los cerdos deambulen libres	$p < 0.04$
— Dar a los cerdos acceso a letrinas	$p < 0.01$

comunales, de comportamiento y ambientales que se deben modificar para prevenir la transmisión continua de cisticercosis y de teniosis. También se demostró que la respuesta inmune detectada por ELISA es un indicador sensible de la presencia de teniasis en una casa o una familia y que es más fácil de determinar que la búsqueda tradicional de huevos de *Taenia solium* en heces.³⁰⁻³⁴

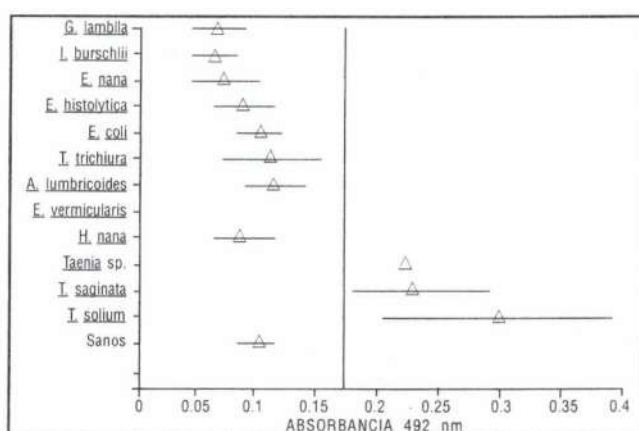
En un estudio más reciente, realizado en Xoxocotla, Morelos, y Angahuan, Michoacán, se muestrearon alrededor de 13,000 individuos y los sueros se analizaron por ELISA y por IET. Los resultados de seropositividad se correlacionaron con los datos epidemiológicos y clínicos; no se obtuvieron correlaciones con el ELISA pero sí se encontraron correlaciones significativas con la IET (Tabla 4).³⁵

Lo más importante de estos estudios es que han demostrado el principal factor de riesgo en la presencia de un portador de tenia en el ambiente cercano. Aún más, recientemente se demostró el peligro que implica la presencia de un portador de tenia aún entre gente que no come cerdo, como los judíos ortodoxos.³⁶ La importancia de la presencia de un portador de *Taenia solium* probablemente reduzca la relevancia de la ingestión de verduras y frutas frescas y no peladas, como lechugas y fresas, que crecen al ras del suelo y pudieron haber sido regadas con aguas negras, considerando además que ningún estudio de lavado de estas hortalizas ha demostrado la presencia de huevos de *Taenia sp.*; en cambio, aumenta la importancia de diagnosticar y tratar a los portadores del estadio intestinal del parásito. Este hallazgo modifica completamente el concepto epidemiológico de la transmisión de huevos de *Taenia solium*, y por lo mismo, del tipo de intervenciones que se deben realizar para eliminar a *T. solium*.

INMUNODIAGNÓSTICO DE TENIOSIS.

En 1948, Ritchie estandarizó la técnica de concentración de huevos de *Taenia solium* por el método de formol-éter para su observación con un microscopio de luz.³⁷ Desde entonces no se han modificado los métodos coproparasitológicos empleados de rutina para el diagnóstico de teniosis a pesar de su baja sensibilidad³⁸ y de la gran destreza técnica y experiencia necesaria para poder identificar los huevos. Además, no siempre hay huevos en la materia fecal, ya sea porque ese día no fueron expulsados proglótidos o porque el método de concentración o de flotación empleado no los capturó.

Figura 7. Resultados del ELISA estandarizado para la detección de coproantígenos de tenia. Se evaluaron muestras de materia fecal de individuos con diferentes parasitosis y de personas sanas. Únicamente los portadores de tenia, ya sea *T. solium* o *T. saginata*, o los que se desalojaron huevos de tenia, tuvieron valores de absorbancia superiores al punto de corte (línea vertical).



Con el propósito de mejorar la detección de los individuos portadores de una tenia intestinal, se estandarizó un ELISA para detección de coproantígenos.^{39,40} Este método tiene una sensibilidad de aproximadamente 100% y no da reacción cruzada con materia fecal de personas sanas o de las que albergan otros parásitos, incluyendo *Hymenolepis nana*; sin embargo, no puede distinguir los casos de *T. saginata* (Figura 7). El ELISA ha sido tan eficiente que ha diagnosticado algunos casos que fueron negativos en la historia clínica, estudios coproparasitológicos y tratamiento tenicida. Un segundo tratamiento realizado con el propósito de corroborar el resultado del ELISA expulsó la tenia.⁴¹



Figura 8. Tres tiras reactivas del ELISA para coproantígenos, las dos primeras muestran resultados positivos y la tercera es negativa.

Recientemente se adaptó este ELISA para detección de coproantígenos en una presentación de tira reactiva (Figura 8) con el fin de poder realizar la prueba en campo sin necesidad del apoyo de un laboratorio. El ELISA en tira reactiva ha sido ensayado en estudios epidemiológicos realizados en México, Guatemala y China; aunque la sensibilidad se redujo al 88%, la especificidad se mantuvo al 100% y se comprobó la facilidad de llevarla a cabo en campo con el fin de tener un diagnóstico oportuno y correcto.⁴²

Tabla 4. Comparación de la IET y el ELISA para detectar individuos con convulsiones en estudios epidemiológicos.

<u>XOXOCOTLA, MORELOS.</u>									
		IET					ELISA		
		+	-	Total			+	-	Total
Historia de	+	5	11	16	+	0	16	16	
Convulsiones	-	162	1371	1533	-	35	1498	1533	
Total		167	1382	1549	Total	35	1514	1549	
				IET	ELISA				
Prevalencia				1.0%	1.0%				
Sensibilidad				31.3%	0.0%				
Especificidad				89.4%	97.7%				
Valor predictivo positivo				3.0%	0.0%				
Valor predictivo negativo				99.02%	96.9%				

<u>ANGAHUAN, MICHOACÁN.</u>									
		IET					ELISA		
		+	-	Total			+	-	Total
Historia de	+	7	20	27	+	0	27	27	
Convulsiones	-	42	934	976	-	16	959	975	
Total		49	954	1003	Total	16	986	1002	
				IET	ELISA				
Prevalencia				2.7%	2.7%				
Sensibilidad				25.9%	0.0%				
Especificidad				95.7%	88.3%				
Valor predictivo positivo				14.3%	0.0%				
Valor predictivo negativo				97.8%	97.3%				

RESUMEN

Se describe el desarrollo y características de cuatro métodos inmunológicos (inmunoelectroforesis, ELISA, inmunoelectrotransferencia e inmunopunto) que se han empleado para el diagnóstico de cisticercosis humana, así como su aplicación a estudios epidemiológicos y su contribución al conocimiento de la transmisión de *Taenia solium*. También se describe al desarrollo de un ELISA para la detección de coproantígenos de *T. solium* y su uso en estudios de campo con el fin de identificar a los portadores de la tenia intestinal, en vista de que los estudios epidemiológicos han mostrado que estos individuos son el principal riesgo para adquirir cisticercosis.

SUMMARY

The development and characteristics of four immunodiagnostic assays (immunoelectrophoresis, ELISA, immunoblot, and immunodot), standardized for the diagnosis of human cysticercosis, are described, as well as their application to epidemiological studies and their contribution to the knowledge regarding the transmission of *Taenia solium*. The development of an ELISA for the detection of *T. solium* coproantigens and its use in field studies in order to identify tapeworm carriers is also described, since epidemiological studies have demonstrated that these individuals are the main risk factor for acquiring cysticercosis.

REFERENCIAS

1. Flisser A. Neurocysticercosis in Mexico. *Parasitology Today* 1988; 4: 131-7.
2. Schenone H, Villarroel F, Rojas A, Ramirez R. Epidemiology of human cysticercosis in Latin America. En: Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridaura C, Beltran F. (Eds.) *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. New York: Academic Press, 1982: 25-38.
3. Wei GZ, Li CJ, Meng JM, Ding MC. Cysticercosis of the central nervous system. A clinical study of 1,400 cases. *Chinese Medical Journal* 1988; 101: 493-500.
4. Velasco Suarez M, Bravo MA, Quirasco F. Human cysticercosis: medical-social implications and economic impact. En: Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridaura C, Beltran F. (Eds.) *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. New York: Academic Press, 1982: 47-51.

5. Madrazo I, Flisser A. Parasitic infestations of the cerebrum. Cysticercosis. En: Apuzzo JML. (Ed.): *Brain surgery. Complication Avoidance and Management*. Churchill-Livingstone, 1992; 1419-30.
6. Moses A. Dos métodos biológicos de diagnóstico nas cisticercozes. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 1911; 3: 322-6.
7. Nieto D. Diagnóstico de la cisticercosis del sistema nervioso. *Prensa Médica de México* 1948; 13: 226-30.
8. Nieto D. Cysticercosis of the central nervous system. Diagnosis by means of the spinal fluid complement fixation test. *Neurology* 1956; 6: 725-38.
9. Gomez-Izquierdo I. Locura por cisticercosis del cerebro. *Revista Médica de México* 1901; 13: 265-7.
10. Flisser A, Woodhouse E, Larralde C. Human cysticercosis: antigens, antibodies and non-responders. *Clinical and Experimental Immunology* 1980; 39: 27-37.
11. Espinoza B, Flisser A. Antígenos específicos y de reacción cruzada contra helmintos parásitos. *Archivos de Investigación Médica (México)* 1986; 17: 299-311.
12. Olivo A, Plancarte A, Flisser A. Presence of antigen B from *Taenia solium* cysticerci in other platyhelminthes. *International Journal for Parasitology* 1988; 18: 543-5.
13. Flisser A, Tarrab R, Willms K, Larralde C. Inmunoelectroforesis y doble difusión en el diagnóstico de la cisticercosis cerebral humana. *Archivos de Investigación Médica (México)* 1975; 6: 1-12.
14. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA. III. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labelled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *Journal of Immunology* 1972; 109: 129-35.
15. Guerra G, Flisser A, Cañedo L, Laclette JP. Biochemical and immunological characterization of antigen B purified from cysticerci of *Taenia solium*. En: Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridaura C, Beltran F. (Eds.) *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. New York: Academic Press, 1982: 437-51.
16. Espinoza B, Ruiz-Palacios G, Tovar A, Sandoval MA, Plancarte A, Flisser A. Characterization by enzyme-linked immunosorbent assay of the humoral immune response in patients with neurocysticercosis and its application in immunodiagnosis. *Journal of Clinical Microbiology* 1986; 24: 536-41.
17. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *Journal of Infectious Diseases* 1989; 159: 50-9.
18. Feldman M, Plancarte A, Sandoval M, Wilson M, Flisser A. Comparison of two assays (EIA and EITB) and two samples (saliva and serum) for the diagnosis of neurocysticercosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 84: 559-62.
19. Plancarte A, Fexas M, Flisser A. Reactivity in ELISA and dot blot of purified GP24, an

- immunodominant antigen of *Taenia solium*, for the diagnosis of human neurocysticercosis. *International Journal for Parasitology (en impresión)*.
20. Gemmell M, Matyas Z, Pawlowsky Z, Soulsby EJJ (Eds.) *Guidelines for Surveillance and Control of Taeniasis/Cysticercosis*. VPH/83.49. Geneva: World Health Organization, 1983: 1-207.
 21. Rabiela MT, Rivas A, Rodriguez JJ. Consideraciones anatomopatológicas de la cisticercosis cerebral como causa de muerte. *Patología (México)* 1979; 17: 119-24.
 22. Briceño CE, Biagi F, Martínez B. Cisticercosis. Observaciones sobre 97 casos de autopsia. *Prensa Médica de México* 1961; 26: 193-7.
 23. Rabiela MT, Lombardo L, Flores F. Cisticercosis cerebral. Estudio de 68 casos de autopsia. *Patología (México)* 1972; 10: 27-40.
 24. Gajdusek DC. Introduction of *Taenia solium* into west New Guinea with a note on an epidemic of burns from cysticercus epilepsy in the Ekari people of the Wissel Lakes area. *Papua New Guinea Medical Journal* 1978; 21: 329-42.
 25. Goldsmith RS, Kagan IG, Reyes G, Cedeño FJ. Estudios seroepidemiológicos realizados en Oaxaca, México. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1971; 71: 500-6.
 26. Flisser A, Bulnes I, Díaz ML, Luna R, Woodhouse E, Beltrán F, et al. Estudio seroepidemiológico de la cisticercosis humana en poblaciones predominantemente indígenas y rurales del estado de Chiapas. *Archivos de Investigación Médica (México)* 1976; 7: 107-13.
 27. Woodhouse E, Flisser A, Larralde C. Seroepidemiology of human cysticercosis in Mexico. En: Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridauro C, Beltran F. (Eds.) *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. New York: Academic Press, 1982: 11-24.
 28. Michault A, Duval G, Bertil G, Folio G. Etude seroepidemiologique de la cysticercose a l'île de la Reunion. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique et de ses Filiales* 1990; 83: 82-92.
 29. Sarti-Gutierrez EJ, Schantz PM, Lara-Aguilera R, Gomez Dandoy H, Flisser A. *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in a Mexican village. *Tropical Medicine and Parasitology* 1988; 39: 194-8.
 30. Diaz-Camacho SP, Candil A, Uribe M, Willms K. Serology as an indicator of *Taenia solium* tapeworm infections in a rural community in Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 84: 563-6.
 31. Diaz-Camacho SP, Candil-Ruiz A, Suate V, Zazueta M, Felix M, Lozano R, et al. Epidemiologic study and control of *Taenia solium* infections with praziquantel in a rural village of Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1991; 45: 522-31.
 32. Keilbach NM, de Aluja AS, Sarti-Gutierrez E. A programme to control taeniasis-cysticercosis (*T. solium*): experiences in a Mexican village. *Acta Leidensia* 1989; 57: 181-9.
 33. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez IO, Lopez AS, et al. Prevalence

- and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 46: 677-85.
34. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez I, Aguilera J, *et al.* Epidemiological investigation of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in a rural village of Michoacan state, Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 88: 49-52.
 35. Schantz PM, Sarti E, Plancarte A, Wilson M, Criales JL, Roberts J, *et al.* Community-based epidemiological investigations of cysticercosis due to *Taenia solium*: comparison of serological screening tests and clinical findings in two populations in Mexico. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 18: 879-85.
 36. Schantz PM, Moore AC, Munoz JL, Hartman BJ, Schaefer JA, Aron AM, *et al.* Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish community in New York City. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 692-5.
 37. Ritchie LS. An ether sedimentation technique for routine stool examinations. *Bulletin of the US Army Medical Department* 1948; 8: 326.
 38. Hall A, Latham MC, Crompton DWT, Stephenson LS. *Taenia saginata* (cestoda) in Western Kenya: The reliability of faecal examination in diagnosis. *Parasitology* 1981; 83: 91-101.
 39. Allan JC, Avila G, Garcia-Noval J, Flisser A, Craig PS. Immunodiagnosis of taeniasis by coproantigen detection. *Parasitology* 1990; 101: 473-7.
 40. Ávila RG. Detección de antígenos de *Taenia solium* por un método inmunoenzimático. *Tesis de Maestría, Facultad de Medicina UNAM (México)*. 1992: 1-126.
 41. Allan JC, Craig PS, Garcia-Noval J, Mencos F, Liu D, Wang Y, *et al.* Coproantigen detection for the immunodiagnosis of echinococcosis and taeniasis in dogs and humans. *Parasitology* 1992; 104: 1-9.
 42. Allan JC, Mencos F, Garcia Noval J, Sarti E, Flisser A, Wang Y, *et al.* Dipstick dot ELISA for detection of *Taenia* coproantigens in humans. *Parasitology* 1993; 107: 79-85.

WESTERN BLOT CON ANTÍGENOS DE FLUÍDO VESICULAR DE LA LARVA DE *TAENIA SOLIUM* PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA CISTICERCOSIS

*Hermes Escalante*¹

La cisticercosis es una infección o enfermedad producida por el establecimiento de la larva de *Taenia solium* en diversos tejidos de los huéspedes intermediarios, entre ellos el hombre; cuando el parásito se aloja en el cerebro produce la neurocisticercosis, que constituye la entidad clínica más importante de esta enfermedad en el humano.¹ El diagnóstico de la neurocisticercosis es difícil debido a que los síntomas y signos de esta enfermedad son comunes a otros desórdenes neurológicos, requiriéndose para tal fin correlacionar el índice de sospecha clínica (signos y síntomas) y la aplicación apropiada de técnicas radiológicas, inmunológicas e histológicas.²

En los últimos años, la aplicación de la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RM) han mejorado significativamente el diagnóstico de la neurocisticercosis; sin embargo, su uso rutinario es limitado debido al alto costo de los equipos, lo cual determina que su disponibilidad sea escasa, que los servicios sean caros y que no se puedan aplicar a estudios epidemiológicos.^{3,4}

Las técnicas inmunológicas pueden utilizarse como complemento de la TAC o RM, cuando hay dificultad para discriminar las lesiones cisticercosas de otras similares; en muchas zonas endémicas de países en desarrollo constituyen el medio auxiliar más importante para el diagnóstico clínico,⁵ y pueden servir como evidencia suficiente para dar inicio al tratamiento farmacológico.⁶ De otro lado, las pruebas inmunológicas son importantes para la realización de estudios epidemiológicos.

Para el diagnóstico de la neurocisticercosis se han aplicado diversas pruebas inmunológicas como la reacción de fijación del complemento, la

¹ Departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú.

hemaglutinación pasiva, la inmunofluorescencia indirecta y la prueba inmuno-enzimática conocida como ELISA.⁷⁻⁹ A pesar de la utilidad de estas técnicas en el diagnóstico, no ha sido posible estandarizar y comercializar una técnica sensible, específica y reproducible para su aplicación en forma rutinaria, quedando restringida su aplicación a laboratorios de investigación.¹⁰

La presencia de reacciones cruzadas en el diagnóstico de la cisticercosis, dio origen a una serie de investigaciones orientadas a mejorar la calidad de las pruebas inmunológicas.¹¹ Recientes avances en la purificación de antígenos han permitido mejorar la eficiencia de las técnicas inmunológicas o adaptar otras como la inmunoelectrotransferencia (EITB, Western blot) que representa un significativo avance en el diagnóstico, por ser altamente específica, sensible, reproducible y de fácil manejo.¹²⁻¹³

La prueba de Western blot con antígenos purificados por cromatografía de afinidad tiene una sensibilidad de 98% y una especificidad del 100%, eficiencia determinada usando 148 sueros de pacientes con cisticercosis confirmada, 54 sueros de personas sanas y 376 sueros de pacientes con infecciones heterólogas.¹⁴ Estudios posteriores realizados por otros investigadores utilizando líquidos biológicos diversos para comprobar la eficiencia de esta técnica permitieron encontrar sensibilidades de 94 a 100% y una especificidad de 100%.¹⁵⁻¹⁷

Considerando que en el Perú, el proceso de purificación de antígenos parasitarios es difícil por limitaciones tecnológicas, la carencia de una técnica serológica convencional y el elevado costo de la TAC, realizamos un estudio orientado a estandarizar la técnica de Western blot para el diagnóstico de la neurocisticercosis, utilizando como fuente de antígenos el fluido vesicular de la larva de *Taenia solium*.¹⁸

Los cisticercos fueron obtenidos de cerdos naturalmente infectados, determinándose la concentración de proteínas por el método de Bradford.¹⁹ La preparación de antígenos, la electroforesis, la transferencia y el revelado enzimático se realizaron de acuerdo a la descripción original.²⁰ Los antígenos fueron preparados a la concentración de 0.025 µg/µl, para lo cual el fluido vesicular fue tratado con 0.0025 M de Tris-HCl a pH 8, 0.025 M de ditioneitol, 0.1% de dodecil sulfato de sodio, 1% de glicerol y 0.025% de azul de bromofenol, para luego ser calentado a 65°C por 15 minutos.

Los componentes antigénicos fueron separados en geles de poliacrilamida bajo condiciones de reducción con ditioneitol, utilizando una

proporción de un μl de antígeno por cada milímetro de ancho de gel; la concentración de acrilamida del gel separador fue del 12% y del gel concentrador 3%. La transferencia de las fracciones antigénicas al papel de nitrocelulosa se hizo a 0°C , a un amperio y a máximo voltaje por 60 minutos. Las láminas de nitrocelulosa conteniendo las proteínas transferidas fueron cortadas en tiras de tres milímetros de ancho para ser incubadas con los sueros a examinarse a la dilución de 1/50, utilizando leche descremada al 5% como bloqueador de zonas de papel no saturadas por antígenos.

Luego de un proceso de lavado con PBS/Tween-20, las tiras se incubaron con anti-inmunoglobulina G marcada con peroxidasa a la dilución de 1/1000, y la reacción antígeno-anticuerpo se visualizó utilizando un sustrato cromogénico constituido por peróxido de hidrógeno y diaminobenzidina.

Las tiras de nitrocelulosa tratadas con sueros de pacientes con cisticercosis confirmada mostraron nueve bandas que corresponden a los componentes antigénicos del fluído vesicular de la larva de *T. solium*, con pesos moleculares de 42, 35, 31, 24, 23, 18, 17, 14 y 13 kDa; siendo las bandas que aparecen más nítidas las de 42, 24, 23, 17, 14 y 13 kDa (Figura 1).

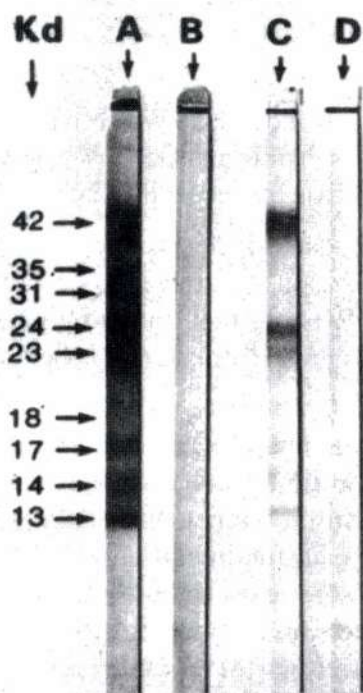


Figura 1. Western blot con antígenos de fluído vesicular de la larva de *Taenia solium*. a) Control positivo (suero de paciente con neurocisticercosis); b) Control negativo (suero de individuo sano); c) Control positivo (líquido cefalorraquídeo de paciente con neurocisticercosis); d) Control negativo (líquido cefalorraquídeo de individuo sano).

La eficiencia de la técnica se evaluó con 111 sueros: 35 de pacientes con cisticercosis y 20 de pacientes con hidatidosis, histológicamente confirmados; 20 de pacientes con teniasis intestinal, cinco de pacientes con fascioliasis, y 20 de pacientes con himenolepiasis, todos parasitológicamente confirmados; y 11 sueros de individuos sanos. De los 35 sueros de pacientes con cisticercosis, 32 (91%) dieron reacción positiva, a un número variado de bandas (tres a nueve). De los 20 sueros de pacientes con teniasis, tres reaccionaron con los antígenos de cisticerco, uno con la banda de 42 kDa, el segundo con las bandas de 42 y 24 kDa y el tercero con las bandas de 42, 24, 23 y 13 kDa. De los 20 sueros de pacientes con hidatidosis, solamente dos reaccionaron con la banda de 42 kDa. Solamente el suero de un paciente con fascioliasis dio reacción positiva a la banda de 42 kDa; ninguno de los sueros de pacientes con himenolepiasis o de individuos sanos reaccionó con los antígenos de fluido vesicular.

El estudio permitió determinar que algunos sueros de pacientes con otras parasitosis (teniasis por *Taenia saginata*, fascioliasis e hidatidosis) reaccionaron con la banda de 42 kDa, por lo que es reconocida como inespecífica; mas no las bandas de 24, 23 y 13 kDa, que reaccionaron con los sueros de pacientes con *T. solium*, forma adulta del cisticerco, y por lo tanto de la misma especie.

La reacción positiva en 32 de los 35 sueros de pacientes con cisticercosis, le da a la técnica de Western blot con antígenos de fluido vesicular de *T. solium* una sensibilidad de 91%; y la respuesta negativa en ocho bandas específicas le da una especificidad de 100%.

Los tres sueros de pacientes con neurocisticercosis confirmada que no reaccionaron con los antígenos de fluido vesicular fueron procesados con la técnica de Western blot con antígenos purificados, encontrando que uno de ellos reconoció en forma tenue la banda de 50 kDa, siendo negativa en los dos sueros restantes.

Algunas investigaciones han evaluado la técnica de Western blot con antígenos de fluido vesicular; entre ellos el trabajo realizado en el Hospital Belén de Trujillo entre 1991 y 1992, en pacientes con diagnóstico clínico y tomográfico de neurocisticercosis.²¹ La sensibilidad encontrada fue la siguiente: 87% para todos los casos de neurocisticercosis, 90% para los pacientes con quistes viables, 88% con quistes intraparenquimales y 92% con quistes múltiples. En pacientes con quistes calcificados la sensibilidad fue de 71%, con quistes intraventriculares 83% y con quistes únicos 60%. Esto

permite afirmar que la técnica de Western blot es útil como prueba diagnóstica, pero sus resultados deben ser tomados con precaución en pacientes con quistes únicos o calcificados.

Igualmente, la técnica de Western blot con antígenos de fluído vesicular ha sido utilizada en estudios epidemiológicos, como el realizado en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante 1992, en 185 pacientes atendidos en el Servicio de Neurología, encontrando que el 6.5% de la población estudiada presentaba serología positiva a cisticercosis.²² Últimamente se ha realizado un estudio en 1,007 pacientes con alteraciones neurológicas que fueron atendidos en los hospitales Belén, Regional y del IPSS de la ciudad de Trujillo, encontrando una seroprevalencia del 14%.

Por los resultados encontrados, la prueba de Western blot con antígenos de fluído vesicular de la larva de *Taenia solium* puede constituir una buena alternativa para contribuir al diagnóstico de la neurocisticercosis en zonas endémicas y ser de utilidad en estudios epidemiológicos, debido a su eficacia, fácil implementación y bajo costo.

RESUMEN

Recientes avances en la purificación de antígenos han permitido mejorar la eficiencia de las técnicas inmunológicas o adaptar otras como la inmunolectrotransferencia (EITB o Western blot) para el diagnóstico de la cisticercosis. Considerando las limitaciones tecnológicas, la carencia de una técnica serológica sensitiva y específica y el elevado costo de los exámenes radiológicos en nuestro medio, se estandarizó la técnica de Western blot para el diagnóstico de la neurocisticercosis, utilizando como fuente de antígenos el fluído vesicular de la larva de *Taenia solium*. Los cisticercos fueron obtenidos de cerdos naturalmente infectados; la preparación de antígenos, la electroforesis, la transferencia y el revelado enzimático se realizaron de acuerdo a la descripción original de la técnica. Se encontraron nueve bandas que corresponden a componentes antigénicos del fluído vesicular de la larva de *T. solium*, con pesos moleculares de 42, 35, 31, 24, 23, 18, 17, 14 y 13 kDa. Dos sueros de pacientes con hidatidosis y el suero de un paciente con fascioliasis reaccionaron con la banda de 42 kDa; ninguno de los sueros de pacientes con himenolepiasis o de individuos sanos reaccionó con los antígenos de fluído vesicular. La sensibilidad de la técnica de Western Blot con antígenos de fluído vesicular de *T. solium* fue de 91%; y la especificidad, medida como respuesta negativa en ocho bandas específicas, de 100%. La

prueba de Western blot con antígenos de fluido vesicular puede constituir una buena alternativa para el diagnóstico de la neurocisticercosis en zonas endémicas y ser de utilidad en estudios epidemiológicos, debido a su eficacia, fácil implementación y bajo costo.

SUMMARY

Recent advances in antigen purification permitted to improve the efficiency of serological assays, or to adapt others like the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay (EITB, Western blot) for the diagnosis of cysticercosis. Considering the technological constraints in developing countries, the lack of an accurate diagnostic test, and the high cost of radiological examinations, we standardized the Western blot technique using as the source of antigens the cyst fluid of the larvae of *Taenia solium*. Cysticerci were obtained from naturally infected pigs; antigen preparation, electrophoresis, transference and enzymatic reaction were performed according to the original description of the technique. Nine bands (molecular weights 42, 35, 31, 24, 23, 18, 17, 14, and 13 kDa) were found, corresponding to antigenic components of the cyst fluid of *T. solium* larvae. Two serum specimens from patients with hydatid disease and one from a patient with fascioliasis reacted to the 42 kDa band; none of the samples from patients with hymenolepiasis or healthy volunteers gave any positive reaction to the antigens. The sensibility of the Western blot with cyst fluid antigens was 91%, and its specificity, measured as a negative reaction to eight specific bands, was 100%. This technique may provide a good alternative for the diagnosis of cysticercosis in endemic zones, and also a useful tool for epidemiological studies, because of its efficacy, easy implementation, and low cost.

REFERENCIAS

1. Flisser A, Larralde C. Cysticercosis. En: Walls KW, Schantz PM (Eds.) *Immunodiagnosis of Parasitic Diseases. Vol. 1. Helminthic Diseases*. Florida: Academic Press, 1986: 109-61.
2. Salgado LF. Diagnóstico clínico de la neurocisticercosis. En: Aguilar FS, Maselli

- R. Somalaya A. (Eds.) *II Simposio Internacional de Cisticercosis*. Guatemala, 1989: 49-50.
3. Nash TE, Neva FA. Recent advances in the diagnosis and treatment of cerebral cysticercosis. *New England Journal of Medicine* 1984; 311: 1492-6.
 4. Suss RA, Maravilla KR, Thompson J. MR imaging of intracranial cysticercosis: comparison with CT and anatomopathologic features. *American Journal of Neuroradiology (AJNR)* 1986; 7: 235-42.
 5. Gutiérrez-Quiróz, M. Diagnóstico inmunológico de la cisticercosis. En: Flisser A, Malagón F. (Eds.) *Cisticercosis Humana y Porcina. Su Conocimiento e Investigación en México*. México: Limusa, 1989: 175-8.
 6. Sotelo J, Torres B, Rubio-Donnadieu F, Escobedo F, Rodríguez-Carbajal J. Praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: long-term follow-up. *Neurology* 1985; 35: 752-5.
 7. Ueda M, Camargo ED, Vaz AJ, de Souza AM, Figueiredo RM, da Silva MV. Passive haemagglutination test for human neurocysticercosis immunodiagnosis. I. Standardization and evaluation of the passive haemagglutination test for the detection of anti-*Cysticercus cellulosae* antibodies. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 1988; 30: 51-6.
 8. Rydzewsky AK, Chisholm ES, Kagan EG. Comparison of serological tests for human cysticercosis by haemagglutination, indirect immunofluorescent antibody and agar gel precipitin tests. *Journal of Parasitology* 1975; 61: 154-5.
 9. Tellez-Girón E, Ramos MC, Dufour L, Montante M. Aplicación del método de ELISA para el diagnóstico de la cisticercosis. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 97: 8-13.
 10. Comité de Expertos - CEPANZO. *Informe de la Reunión Técnica Sobre Normalización y Estrategias para la Implementación del Inmunodiagnóstico de la Cisticercosis Humana*. Buenos Aires, 1989: 15-9.
 11. Schantz PM, Shanks D, Wilson M. Serological cross-reactions with sera from patients with echinococcosis and cysticercosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1980; 29: 609-12.
 12. Grogl M, Estrada JJ, McDonald G, Kuhn RE. Antigen-antibody analysis in neurocysticercosis. *Journal of Parasitology* 1985; 71: 433-42.
 13. Tsang VCW, Peralta JM, Simons AR. Enzyme-linked electrotransfer blot techniques (EITB) for studying the specificities of antigens and antibodies separated by gel electrophoresis. *Methods in Enzymology* 1983; 92: 377-91.
 14. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *Journal of Infectious Diseases* 1989; 159: 50-9.
 15. Feldman M, Plancarte A, Sandoval M, Wilson M, Flisser A. Comparison of two assays (EIA and EITB) and two samples (saliva and serum) for the diagnosis of

- neurocysticercosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 84: 559-62.
16. Wilson M, Bryan RT, Fried JA, Ware DA, Schantz PM, Pilcher JB, *et al.* Clinical evaluation of the cysticercosis enzyme-linked immunoelectrotransfer blot in patients with neurocysticercosis. *Journal of Infectious Diseases* 1991; 164: 1007-9.
 17. Diaz F, Verastegui M, Gilman R, Tsang V, Pilcher J, Gallo C, *et al.* Immunodiagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*): A field comparison of an antibody enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), an antigen-ELISA and an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 46: 610-5.
 18. Escalante H. Evaluación de la electroimmunotransferencia (EITB) con antígenos de fluido vesicular de *Cysticercus cellulosae* para el diagnóstico de la cisticercosis humana. *Tesis de Magister, Universidad de Chile*. Santiago, 1992.
 19. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Analytical Biochemistry* 1976; 72: 248-54.
 20. Tsang VCW, Hancock M, Wilson M, Parmer DF, Waley SD, McCougal JS, *et al.* Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot technique (Western blot) for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV/LAV) antibodies. *Immunology Monograph Series No.15, Procedural guide*. Atlanta: Centers for Disease Control, 1986.
 21. Pereda F, Sánchez M, Cueva L. «Western Blot Modificado» en el diagnóstico de la neurocisticercosis. *Trabajo de Habilitación para Concurso de Promoción Docente, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Trujillo*, 1994.
 22. Schulz H. Seropositividad a la prueba de Western blot para cisticercosis en pacientes del servicio de neurología del Hospital Regional Docente de Trujillo. *Tesis de Magister, Universidad Nacional de Trujillo*. Trujillo, 1993.

DETECTION OF *TAENIA SOLIUM* ANTIGENS IN FECES

James C. Allan¹

Accurate diagnosis of intestinal *Taenia solium* taeniasis is an important aspect of any comprehensive studies on the epidemiology of the parasite and would be necessary as one of the tools for monitoring the effects of control interventions. Current coproparasitological techniques, based on microscopy or detection of proglottides in feces, whilst simple and relatively inexpensive, are known to lack both specificity and sensitivity.¹

This problem of poor diagnostic sensitivity has been approached in a variety of ways. Recently an approach based on detection of parasite antigens in feces (coproantigens) has been shown to considerably increase the number of *T. solium* taeniasis cases diagnosed and the approach has now been used successfully in a number of field studies.^{2,3} This has led to marked improvements in the epidemiological data obtained from these studies.^{4,5}

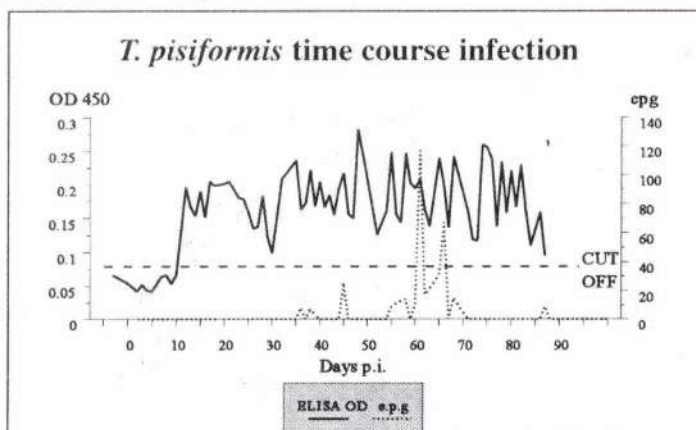
Three initial reports were made on the development of coproantigen assays for human taeniasis.⁶⁻⁸ The precise methodology of each varied somewhat but the essential principals and results were broadly similar. All three initial studies were based on the development of antigen capture type enzyme linked immunosorbent assays using purified antibody fractions from hyperimmune rabbit sera. The hyperimmune sera were produced against somatic extracts from taeniid proglottides or against their excretory secretory products.⁶⁻⁸ A purified IgG fraction was made from each sera using a variety of standard techniques and a portion of this conjugated either to an enzyme or to biotin.

The approach taken by Allan *et al*⁶ will be discussed here as it is this that has been applied in field studies. The test has now been applied in both microplate and dipstick dot type ELISA protocols.^{2,3,9}

¹ Department of Biological Sciences, Salford University, UK.

The use of these tests have led to a dramatic improvement in the numbers of *Taenia solium* cases detected in a variety of studies. Initial animal model studies, using *Taenia pisiformis* infections in dogs indicated that antigen was detectable before patency (the onset of egg production) and was independent of the number of eggs in the feces⁹ (Figure 1).

Figure 1. Results of *Taenia pisiformis* time course infection in a dog. ELISA optical densities (OD 450) can be seen to have become positive before egg output started and have been independent of the numbers of eggs per gram (epg). Similar results were seen in a time course infection of dogs with *Taenia hydatigena*.¹⁰



Laboratory studies using the test based on antibodies to both *T. saginata* and *T. solium* proglottides or to *T. saginata* excretory secretory products have indicated that the ELISA tests developed from these as described were genus specific; detecting both *T. solium* and *T. saginata* cases. There were no cross reactions with any other parasites including *Hymenolepis nana*, gastrointestinal nematodes such as *Ascaris*, *Trichuris* and hookworm or gastrointestinal protozoal infections. The tests were able to detect antigen in feces from which eggs were either absent or present in very low amounts. Treatment of individuals infected with either *T. saginata* or *T. solium* with niclosamide or praziquantel led to a steep decline in antigen levels in the feces and individuals were antigen negative around one week after treatment.^{6,7}

FIELD STUDIES

A number of field studies have been undertaken. All of these have demonstrated the high levels of test specificity (greater than 99%) and good sensitivity (dependent on format; dipstick nearly doubling and microplate nearly trebling the number of cases that would otherwise have been detected using microscopy alone). The relative ease with which the test can be integrated into field studies has been shown; either by testing samples directly after collection in the field (using a dipstick format test) or by testing samples, recovered frozen or fixed in formalin, using the microplate format in a laboratory.

In all of the field studies undertaken a positive result in the coproantigen test was not taken as unequivocal evidence of infection. Parasitological proof of infection was taken to be necessary, this was made either by detection of eggs in the sample or recovery of tapeworm material after treatment. The confirmation of coproantigen results in this way is not possible in all cases; sometimes no material is recovered after treatment for a variety of reasons. This has meant that in each of the studies reported there have been a number of positive coproantigen results finally recorded as non confirmed or false positive.^{2,3} It is therefore important that careful follow up of all coproantigen positive cases be carried out to maximize the benefits of using the test.

Microplate ELISA studies

A number of studies have been carried out using the microplate ELISA format. The first, which was used to get initial field data and experience with the test, was carried out in Sipacate, a rural village on the Pacific coast of Guatemala (13°55'N, 91°09'W). This study demonstrated that the test was highly specific (to the genus level) as 63% of the 414 samples tested contained non taeniid helminth eggs but only samples confirmed to be infected with *Taenia* gave positive ELISA results. This particular phase of the study did not, however, demonstrate any benefits in terms of sensitivity as all the samples positive for coproantigen also contained *Taenia* eggs.

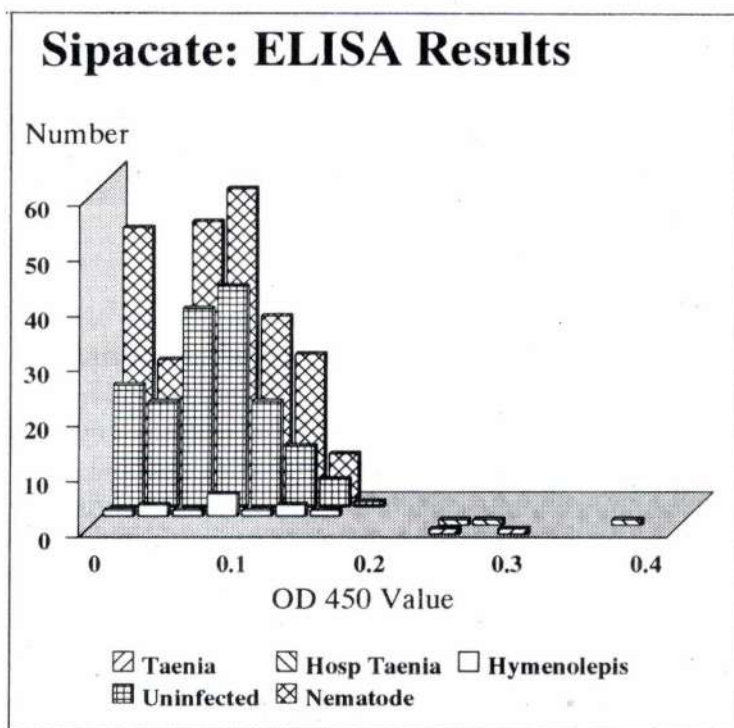
Two individuals from the community were positive: one was found to have been infected with *T. solium* and the other with *T. saginata*. In addition three further individuals, from hospital samples collected after routine diagnostic parasitology were also found to be coproantigen positive. All three of these individuals were found to be infected with *T. solium*.

Subsequent use of the test was therefore made, this time however as tools within larger epidemiological study programs in order to collect epidemiological data on intestinal taeniasis in a number of communities. These trials have unequivocally demonstrated the benefits of using the test in such studies.

The first such study was undertaken in two rural communities, Santa Gertrudis and El Tule (14°18'N, 90°02'W), in the Department of Jutiapa, Guatemala. Fecal samples were collected from all individuals willing to provide one, fixed in 5% formalin solution in PBS 0.3% Tween each day after recovery and shaken vigorously before being transported to the diagnostic laboratory. Samples were then tested as normal in the coproantigen ELISA.

The fecal pellets remaining after this centrifugation were microscopically examined for the presence of helminths or protozoa after formol ether concentration. The period between sample collection and analysis was, in most cases, around seven days.

Figure 2. Results of the Sipacate study. The number of samples giving an ELISA OD within a given range have been plotted. The type of infection detected by microscopy is also shown. The *Taenia* positive cases are subdivided into those from the village (*Taenia*) and the hospital cases (*Hosp Taenia*).



All individuals positive for *Taenia* by either coproantigen ELISA or microscopy or both techniques were treated with Niclosamide (Bayer), followed two hours later by a magnesium sulfate purgative. Proglottides were, where present, recovered from the post treatment fecal material (for up to 72 hours after treatment) and identified.

In total 1,582 fecal samples were recovered and tested. Seventy-nine of these gave positive coproantigen results. Twenty-one individuals were positive for *Taenia* eggs by microscopy, of which twenty were coproantigen positive and one coproantigen negative. Only one individual reported being aware of a taeniid infection during the study, she was positive for both eggs and coproantigen and passed a *T. solium* tapeworm on treatment. The results of microscopy, coproantigen testing and treatment for those individuals confirmed to have been infected with intestinal taeniasis are summarized in Table 1.

Table 1. Confirmed *Taenia* Carriers; Diagnostic Results

Coproantigen	Microscopy	Treatment	Number
Positive	Negative	Positive	35
Positive	Positive	Positive	13
Positive	Positive	Negative	2
Positive	Positive	Non Compliant	2
Positive	Positive	Not Treated	3
Negative	Positive	Positive	1

The number highlighted (**35**) represents individuals, confirmed as cases of taeniasis, who were diagnosed by the coproantigen test without any taeniid eggs being detected by microscopy.

In addition to the above there were 12 individuals who were taken as having given false positive coproantigen results as there were no eggs found in the feces and they did not pass any worm material on treatment. A further remaining 12 individuals were recorded as having given unconfirmed positive coproantigen results as no eggs were detected and the individuals did not comply with part or all of the treatment protocol (in most cases not collecting all or part of their post treatment feces).

After treatment of the individuals positive by either microscopy or coproantigen all individuals in each village above the age of five years, who were willing to participate, were treated with Niclosamide (Bayer). On this occasion, however, a purgative was not administered and individuals were not asked to collect their post treatment feces. These individuals were then questioned to determine if they were aware of passing any proglottides after treatment; none reported having been passed any such material.

The conclusion of this study indicated that the microplate based coproantigen test had detected 98% (55/56) of all the cases diagnosed in the study compared to 38% (21/56) by microscopy. The test was 99.3% specific (1,503/1,515). Of the 34 worms that could be identified to the species level all were *Taenia solium*.

The central result of this study was that the use of the coproantigen test increased the numbers of confirmed *Taenia* cases diagnosed from the 21 that would had microscopy been used as the sole diagnostic technique to 56; an increase of 267%.

Dipstick ELISA studies

The dipstick ELISA format was shown to be less sensitive than the microplate test format but was, nonetheless, more sensitive than microscopy. The field studies involving this test took place in three villages; El Jocote and Quesada, Guatemala (14° 16' N, 90° 02' W) and Atotonilco, Morelos, Mexico (18° 37' N, 98° 51' W). All households within these villages were visited for sampling. Individuals were asked if they were currently aware of passing proglottides.

In Guatemala fecal samples were tested directly after collection in a lab set up in one of the two study villages, in Mexico the samples were initially transported to the laboratory where they were frozen at -20°C until tested. Later in the Mexican study the test was carried out in a neighboring village immediately after sample recovery.

In both studies samples were then fixed in formalin and taken for analysis by microscopy after egg concentration using the Ritchie formol ether concentration technique.¹¹ The microscopists were unaware of the results of the coproantigen test.

In Guatemala, after the results of microscopy and coproantigen analysis were collated, all individuals who gave a positive result for *Taenia* either by presence of eggs or antigen in feces were treated with niclosamide (Bayer) followed two hours later with a magnesium sulfate purgative. Individuals were issued with large bowls to collect all post treatment feces and this feces was checked for the presence of *Taenia* proglottides for up to a maximum of three days.

In Mexico all individuals in the village were treated with an oral dose of five mg/kg praziquantel (Merck), followed two hours later in the case of microscopically or antigenically *Taenia* positive cases with a magnesium sulfate purge. Known or suspected *Taenia* carriers were issued with a plastic bowl to defecate into. All individuals were visited 24 hours post treatment and again two weeks later. Interviews were carried out to determine if individuals were aware of having passed tapeworm proglottides.

In both Mexico and Guatemala proglottides recovered were, where possible, identified to the species level by analysis of their uterine branch structure. In both cases post treatment feces from *Taenia* carriers was destroyed by burning.

In Guatemala a total of 1,710 fresh fecal samples were examined; the results of microscopy and coproantigen testing are summarized in Table 2.

Infection was indicated in 36 cases. Thirty three cases were parasitologically proven (by the presence of eggs in feces or the recovery of proglottides post treatment). Of the proven cases 25 were positive by coproantigen and 18 by microscopy. None of these people indicated when questioned that they were aware of *Taenia* infection.

Table 2. Dipstick ELISA results; Guatemala

Treatment	Microscopy	Coproantigen	Number
Group 1	Positive	Positive	9
	Negative	Positive	15
	Positive	Negative	5
Group 2	Positive	Positive	1
	Negative	Positive	3
	Positive	Negative	3

Table 2. *Guatemalan dipstick ELISA study.* Group 1 comprises individuals who passed taeniid proglottides on treatment, Group 2 did not. The number highlighted (**15**) represents individuals, confirmed as cases of taeniasis, who were diagnosed by the coproantigen test alone.

In Mexico a total of 2,018 samples were examined. Results of coproantigen testing, microscopy, self diagnosis and mass treatment are given in Table 3.

Nine individuals were diagnosed by the three techniques, either together or alone. Eight of these individuals were proven to be *Taenia* carriers. Six of these were positive by coproantigen and five by each of microscopy and questioning. Post treatment one individual who was not previously been diagnosed by any of the techniques reported passing a worm although no proglottides were recovered by the investigators.

Table 3. Dipstick ELISA results; México

Coproantigen	Microscopy	Questioning	Treatment	Number
Positive	Positive	Positive	Positive	2
Positive	Negative	Positive	Positive	1
Positive	Positive	Positive	Negative	2
Positive	Negative	Negative	Negative	1
Positive	Negative	Negative	Positive	1
Negative	Negative	Positive	Positive	1
Negative	Negative	Negative	Positive	1

Table 3. *Mexican dipstick ELISA study.* The number highlighted (**1**) represents individuals, confirmed as cases of taeniasis, who were diagnosed by the coproantigen test alone.

In summary, during the dipstick study, a total of 3,728 individuals were tested. Forty one confirmed *Taenia* cases were diagnosed prior to mass treatment. Of these 31 (76%) were diagnosed by coproantigen, 23 (56%) by microscopy and five (12%) by questioning. Sixteen confirmed *Taenia* carriers were diagnosed solely on the basis of the coproantigen test, 39% of all the cases diagnosed pretreatment. Four individuals gave positive results by coproantigen but were not parasitologically proven, by detection of eggs or recovery of proglottides, to be infected giving a specificity for the coproantigen test of 99.9%.

Of the parasitologically proven cases 29 were demonstrated to be *T. solium* and one *T. saginata* (El Jocote, Guatemala). Eleven cases could not be differentiated to the species level.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Accurate diagnosis of intestinal infection with *T. solium* has been identified as being important for the control of the parasite.¹² Existing techniques are known to have considerable problems with sensitivity, with concomitant implications for their use in control interventions. The studies reported here indicate that coproantigen testing offers significant benefits in terms of total numbers of *T. solium* cases diagnosed; use of the microplate format test nearly trebled the total number of cases diagnosed in one study carried out in Guatemala.

Field studies, in which over 5,000 samples have been tested, have demonstrated that the specificity of the tests is above 99% which should make them applicable in most endemic areas. No cross reactions were recorded with other intestinal parasites. Confirmation of coproantigen results was made by treatment to recover proglottides which also allowed differentiation of the worm species.

Taeniid coproantigens disappear rapidly from feces after treatment. In combination with the other characteristics of the tests, such as the ability to detect antigens in formalin fixed samples, this means that tests for taeniid coproantigens offer practical tools for integration into control and intervention studies.

Work is currently in progress to characterize the antigens present in the feces and to develop improvements on the existing tests. One possibility under investigation is the use of monoclonal antibodies to improve test sensitivity and to differentiate *T. solium* from *T. saginata* infections. This may lead not only to improvements in diagnostic sensitivity but also in specificity.

RESUMEN

El diagnóstico preciso de la teniasis intestinal por *T. solium* es importante para el control de esta parasitosis. Las técnicas disponibles tienen baja sensibilidad, lo que dificulta su uso en intervenciones de control. En este trabajo se reportan los primeros estudios epidemiológicos de campo utilizando ELISA para la detección de antígenos de *T. solium* en heces, en placas y en tiras reactivas.

Estos estudios de campo, en los que se procesaron más de 5,000 muestras, demuestran que la especificidad de la prueba es mayor que 99.9%, lo cual la hace aplicable en áreas endémicas. No se encontraron reacciones cruzadas con otras parasitosis intestinales. Los resultados de la detección de coproantígenos se confirmaron con tratamiento y recuperación de proglótidos, lo que permitió también un diagnóstico de especie.

Los coproantígenos de taénidos desaparecen rápidamente de las heces luego del tratamiento. Esto, en combinación con otras características de la prueba, como la capacidad de detectar antígenos en muestras preservadas en formalina, la convierte en una herramienta práctica para integrarse en estudios de intervención y control.

Actualmente estamos intentando caracterizar los antígenos presentes en las heces a fin de mejorar las pruebas existentes. Una posibilidad en estudio es el uso de anticuerpos monoclonales para mejorar la sensibilidad de la prueba y para diferenciar infecciones por *T. solium* y *T. saginata*.

REFERENCES

1. Schantz PM, Sarti E. Diagnostic methods and epidemiological surveillance of *Taenia solium* infection. *Acta Leidensia* 1989; 57: 153-63.
2. Allan JC, Mencos F, Garcia-Noval J, Sarti E, Flisser A, Wang Y, *et al.* Dipstick dot ELISA for detection of *Taenia* coproantigens in humans. *Parasitology* 1993; 107: 79-85.
3. Allan JC, Velasquez-Tohom M, Torres-Alvarez R, Yurrita P, Garcia-Noval J. Field trial of the coproantigen based diagnosis of *Taenia solium* taeniasis by Enzyme Linked Immunosorbent Assay. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996 (*In press*).
4. Allan JC, Velasquez-Tohom M, Garcia-Noval J, Torres-Alvarez R, Yurrita P, Fletes C,

- et al.* Epidemiology of intestinal taeniasis in four rural Guatemalan communities. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1996; 90: 157-65.
5. Garcia-Noval J, Allan JC, Fletes C, Moreno E, de Mata F, Torres R, *et al.* Epidemiology of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in two rural Guatemalan communities. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996 (*In press*).
 6. Allan JC, Avila G, Garcia-Noval J, Flisser A, Craig PS. Immunodiagnosis of taeniasis by coproantigen detection. *Parasitology* 1990; 101: 473-7.
 7. Deplazes P, Eckert J, Pawlowski ZS, Machowska L, Gottstein B. An enzyme linked immunosorbent assay for diagnostic detection of *Taenia saginata* copro-antigens in humans. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1991; 85: 391-6.
 8. Maass M, Delgado E, Knobloch J. Detection of *Taenia solium* antigens in merthiolate-formalin preserved stool samples. *Tropical Medicine and Parasitology* 1991; 42: 112-4.
 9. Allan JC, Craig PS, Garcia Noval J, Mencos F, Liu D, Wang Y, *et al.* Coproantigen detection for the immunodiagnosis of echinococcosis and taeniasis in dogs and humans. *Parasitology* 1992; 104: 347-55.
 10. Deplazes P, Gottstein B, Stingelin Y, Eckert J. Detection of *Taenia hydatigena* coproantigens by ELISA in dogs. *Veterinary Parasitology* 1990; 36: 91-103.
 11. Ritchie LS. An ether sedimentation technique for routine stool examinations. *Bulletin of the US Army Medical Department* 1948; 8: 326.
 12. Gemmell M, Matyas Z, Pawlowski Z, Soulsby EJJ (Eds.) *Guidelines for Surveillance Prevention and Control of Taeniasis/ Cysticercosis*. Geneva: WHO, 1983: 1-207.

THE IMMUNOLOGY OF TAENIASIS/CYSTICERCOSIS: IMPLICATIONS FOR PREVENTION AND TREATMENT

Carlton Evans¹ and the Cysticercosis Working Group in Perú²

INTRODUCTION

Cysticercosis is a parasitic disease that results from ingestion of *Taenia solium* tapeworm eggs. These microscopic eggs contaminate the environment in endemic areas and when pigs ingest them porcine cysticercosis develops. Porcine cysticercosis is the presence of pea sized *T. solium* larvae in pig tissues, making the pig the intermediate host for the parasite larvae. Pigs usually remain healthy despite this parasitosis, but their meat is greatly reduced in value. In the Andean region of Peru up to 50% of pigs have cysticercosis, contributing to economic hardship and malnutrition.¹

When humans eat infected pork the *T. solium* larvae hatch out in the bowel where they may grow into adult tapeworms, growing up to 13 m in length. These tapeworms produce further eggs which are released into the environment in the faeces, completing the parasite life-cycle. Humans are therefore the natural definitive host to the adult tapeworm.

Infection of pig tissues with *T. solium* larvae and of the human bowel with adult tapeworms constitute the natural life-cycle which is essential for the continuing existence of the parasite in communities. This propagation depends upon evasion or modulation of host immunity: the larval and adult parasites must survive within their hosts without being destroyed by immune responses and without killing their hosts. The evolution of the parasite has selected parasites which most efficiently parasitize pigs and humans with minimal host disease.

¹ Dr. Carlton Evans, Laboratory of Molecular Parasitology, University of Cambridge Clinical School, Department of Medicine (Box 157), Addenbrooke's Hospital, Cambridge CB2 2QQ, UK. Fax (Int)-44-1223-336846, E-mail: cawec2@medschl.cam.ac.uk.

² The Cysticercosis Working Group in Perú, Coordination Board: Robert H Gilman, Armando E González, Héctor H. García, Victor CW Tsang, Manuela Verástegui.

However, the principal significance of the *T. solium* parasite is its ability to infect humans as an 'accidental' intermediate host: when humans accidentally ingest microscopic *T. solium* eggs they develop cysticercosis. Cysticercosis is therefore caught from humans with tapeworms, not from pigs. The presence of *T. solium* larvae in human tissues is an important cause of neurological disability and mortality in many developing countries including 0.5 to 4% of people in Perú² and México.³ This human cysticercosis is a 'dead end' for the parasite and there has therefore been no evolutionary pressure for the *T. solium* larvae to evade immune recognition in human tissues. The human host is not tolerant of the larval stage of the parasite and the resultant immune recognition and inflammation may contribute greatly to the pathogenesis of human cysticercosis.

IMMUNOLOGY OF ASYMPTOMATIC CYSTICERCOSIS

The pig is the usual intermediate host for the *T. solium* larvae and tolerates living cysticerci well. In some endemic regions examination of the pig's tongue for palpable living larvae has been routine practice before purchase since biblical times, because this reliably diagnoses cysticercosis.¹ The usual absence of apparent illness in infected pigs is remarkable considering that thousands of cysticerci are often found at autopsy, scattered throughout neurological and other tissues.

In humans, autopsies of victims of warfare and road traffic accidents have revealed that a large proportion (typically 80%) of neurocysticercosis infections are asymptomatic, discovered incidentally at necropsy.⁴ Living cysticerci may occasionally cause disease through local pressure effects or by obstructing the flow of cerebro-spinal fluid, despite the absence of a host inflammatory response. Asymptomatic human cysticercosis may be diagnosed serologically or by biopsying subcutaneous lesions. Although circulating anticysticercus antibodies have access to the surface of cysticerci, as illustrated by imaging studies with radio-labelled antibodies,⁵ hundreds of eight mm cysticerci may live within human tissues, evading immune destruction and symptomatic inflammation.

The immune response to cysticerci has been studied mainly because of the need for a diagnostic blood test. Although the literature is confused by numerous serologic tests evaluated with varying degrees of scientific rigor, it is clear that virtually all cases of symptomatic cysticercosis are associated with a detectable humoral immune response, the exception being a minority of

single-cyst infections. Furthermore, sero-epidemiological studies in endemic regions have revealed a similar rate of antibody positivity in healthy people to the prevalence of asymptomatic cysticercosis in autopsy series.²

How do *T. solium* larvae survive within pig and human tissues without causing symptomatic inflammation in the majority of cases, despite the presence of circulating antibodies and evidence of cell mediated immunity? Our understanding of the complex mechanisms employed by helminths to prevent immune-mediated destruction is increasing rapidly⁶ and several of the mechanisms employed by cysticerci have been elucidated.⁷

MECHANISMS OF IMMUNE MODULATION BY CYSTICERCI

Sequestration. After a brief period of migration, *T. solium* larvae lodge in host tissues and form cysticerci. The site at which they settle and the nature of their relationship to the encapsulating host may contribute to sequestration of the parasites from immune attack. The unequal distribution of cysticerci throughout body tissues does not mirror regional blood flow but may result from selective invasion by the parasite or differential survival and encystment of larvae in different tissues.

In humans, cysticerci occur commonly within the brain, spinal cord and eye, all of which may be considered to be 'immunologically privileged sites'. The central nervous system differs from other tissues in: the presence of the blood brain barrier which prevents conventional lymphocyte recirculation; the inducible rather than constitutive expression of major histocompatibility class I and II molecules; and the presence of specialized cells that execute immunological effector functions. These features may explain the unique interaction between the central nervous and immune systems⁸ and the resistance of the brain parenchyma to leukocyte diapedesis.⁹ Recent evidence also suggests that inflammatory cell apoptosis is up-regulated in these sites.¹⁰ However, we are not aware of systematic study of the number of cysticerci in human brain compared with non-neurological tissues and the apparent predilection for the brain may simply reflect the severe symptoms which result from lesions in this organ.

The firm, fibrous encapsulation which surrounds some cysticerci, particularly in non-neurological tissues, is unlikely to form a physical barrier to immunity since humoral factors do gain access to the internal fluids of cysticerci¹¹ and chemotherapeutic challenge or death of cysticerci is followed by immediate intense inflammatory cell infiltration.¹²

Antigenic shifts. In concomitant immunity, hosts are protected against newly invading larvae whilst tolerating an established worm infection. This may result from changes or 'shifts' in the antigens expressed by parasites as they develop through different stages of their life-cycle. Alternatively, or additionally, adult larvae may be able to counteract those immune effector mechanisms that kill immature forms. Concomitant immunity has been demonstrated for *T. saginata* and *T. hydatigena* where vaccine derived living cysticerci exist in animals which are resistant to egg challenge, but not in *T. solium* cysticercosis. It may explain the lack of overwhelming cysticercosis in hyperendemic regions since animals may only be able to acquire cysticercosis for one or two weeks after primary exposure to the parasite. Thereafter, the animal may be resistant to re-infection despite the survival of viable cysticerci resulting from the primary infection.⁴

Molecular mimicry by parasites is the evasion of immune recognition by the synthesis of host-like antigenic determinants. Willms *et al.*¹³ detected immunoglobulin G (IgG) on the surface of *T. solium* cysticerci by immunoelectronmicroscopy, but after purification this IgG showed no specificity for antigens on the cysticercus. The possibility that it was synthesised by the parasite was tested *in vitro* by translation of parasite-derived messenger-RNA. One of the protein products was precipitable with rabbit anti-pig IgG, providing evidence that the cysticercus itself synthesized host-mimicking antigens. The occurrence of homologous genome sequences in host and parasite may explain the selectivity of cestodes for particular hosts, for example *T. solium* for pigs and humans.

Masking of cysticercal antigens by host immunoglobulins. The presence of host antibodies has been studied in fresh cysticerci obtained from human surgery compared with the patient's serum and CSF. Although circulating human IgG was present with the same frequency as IgG on the surface of the parasite, IgM, IgA and IgE were present only on the surface of the parasite and could not be detected in the serum or CSF. Furthermore, *T. solium* cysticerci have recently been shown to express an Fc receptor for IgG. These results, reviewed by Flisser,⁷ may suggest that cysticerci mask themselves with host immunoglobulins, although the importance of this possible mechanism of immune evasion has not been established.

Modulation of host immunity. Some evidence suggests that *T. solium* cysticerci may not only 'hide from' the host immune system, but may also actively suppress host immunity. A secretion product of living cysticerci,

antigen B. has been shown to bind to and inhibit C1q, the first component of the complement cascade.¹⁴ As yet unidentified secretory products of cysticerci also have a suppressive effect on cultured human lymphocytes stimulated with phytohemagglutinin.¹⁵ Similarly, viable cysticerci implanted into the peritoneal cavity of mice release factors which depress rather than enhance lymphocyte reactivity.¹³

IMMUNOPATHOLOGY OF SYMPTOMATIC CYSTICERCOSIS

Although *T. solium* larvae commonly live within humans as accidental intermediate hosts for many years without causing symptoms or significant inflammation, the principal importance of the parasite is the failure of this immune tolerance which may cause symptomatic disease. Human cysticercosis occurs most importantly within the brain and is usually associated with inflammation around at least one degenerating cysticercus, as revealed by excision biopsies from patients with epilepsy and by autopsy examinations of neurological patients. Further evidence that it is the death rather than the presence of cysticerci which causes disease is provided by the effects of cestocidal therapy, discussed below, and the time-course of human infection.

A study of 450 British soldiers who acquired cysticercosis whilst stationed in India¹⁶ provided an opportunity to study the time course of disease. Few soldiers returned from India with epilepsy, the majority developed seizures two to eight years after infection. The longest interval between infection with cysticercosis and appearance of symptoms was 30 years. This is remarkable because studies in pigs and humans have shown that cysticerci take only 60-70 days to reach maturity after infection.¹⁷

To explain this, MacArthur suggested in 1935 that a biologic objective of cysticerci while in the tissues of the intermediate host is to remain quiescent, with obvious evolutionary advantage, and that the death of the parasite may liberate toxins, causing irritation.¹⁸ Alternatively, the death of cysticerci may end active immune evasion by the parasite allowing immunologically mediated inflammation to develop and cause symptoms. The fact that pigs are usually slaughtered in their first year of life may contribute to the absence of apparent porcine disease, pigs usually dying before any cysticerci degenerate and cause inflammation. Alternatively, *T. solium* larvae may be better able to evade immune recognition in pig than human tissues because of the evolutionary pressures discussed in the introduction.

THE IMMUNE RESPONSE TO TREATMENT OF CYSTICERCOSIS

A single low dose of the cestocidal drug praziquantel given to treat intestinal parasitosis may cause sufficient damage to latent asymptomatic cysticerci that inflammation and epilepsy results, providing evidence for active immune evasion or suppression by living cysticerci.¹⁹ Rarely, full dose cestocidal therapy administered for the empiric therapy of human neurocysticercosis has also precipitated overwhelming, fatal cerebral inflammation²⁰ when the human brain has contained many cysticerci. We have observed a similar phenomenon of epilepsy and even death following cestocidal therapy for porcine cysticercosis.

Studies of the experimental treatment of 'asymptomatic' cysticercotic pigs showed that while parasites had little macroscopic or histopathological evidence of damage prior to treatment, praziquantel lead to accumulation of eosinophils around cysticerci followed by lymphocytes and macrophages which appeared to phagocytose cysticercal material and cell debris. The macroscopic (and radio-imaging) disappearance of killed cysticerci took two months.⁷ We have observed similar results with albendazole²¹ and other cestocidal drugs.

THE IMMUNE RESPONSE IN SYMPTOMATIC CYSTICERCOSIS

The cause of degeneration of untreated cysticerci in human tissues is not known but it has been proposed that death of the parasite may simply occur at the end of its natural life-expectancy. Cumulative damage from chronic host inflammation is an alternative possibility. The human tissue response to a degenerating cysticercus is granulomatous, consisting of plasma cells, lymphocytes, eosinophils and macrophages enclosed in a network of connective tissue. In later stages host cells penetrate into the remnants of the parasite. After one or two months a glial or connective tissue scar remains, which may then calcify.⁴

This relatively benign natural history is often reported from Southern India where, in some hospitals, patients with epilepsy resulting from degeneration of a solitary parenchymal cysticercus are treated symptomatically until inflammation and resultant symptoms resolve. In contrast, one or more degenerating cysticerci may cause chronic, progressive granulomatous inflammation which may prove fatal despite steroid and or surgical therapy: a clinical syndrome which appears to be more common in

South America. There have been reports of chronic neurocysticercosis dependant upon chronic steroid therapy to suppress inflammation, which at autopsy have revealed only the remnants of degenerated cysticerci surrounded by granulomatous inflammation. It is not clear whether variations in the parasite or the host response explain these variable clinical syndromes.

IMPLICATIONS FOR THERAPY OF CYSTICERCOSIS

If it is not simply the presence of living *T. solium* larvae but rather their death that causes inflammation and symptoms in the majority of cases of human neurocysticercosis, then what is the role of cestocidal treatment? Since the discovery of the drug praziquantel, and more recently albendazole, both effective at killing *T. solium* larvae, they have been widely used for treating human neurocysticercosis. Although they have been shown to cause radiological resolution of cerebral cysticerci, this is associated with some morbidity and rarely mortality. Since community epidemiological research has shown that the natural history of asymptomatic neurocysticercosis is most commonly benign and hospital based studies suggest that symptomatic inflammation often signifies the start of cysticercal degeneration and resolution, there is reason to question the value of cestocidal therapy for human neurocysticercosis.

The management of human neurocysticercosis is considered in detail elsewhere in this volume, but our understanding of the immunopathogenesis of neurocysticercosis makes it unsurprising that recent randomized, placebo controlled trials have shown no clinical benefit from cestocidal therapy over steroid therapy alone^{22,23} and have focused attention on the methodology of earlier studies.²⁴

PREVENTION AND CONTROL OF CYSTICERCOSIS

Cysticercosis is a disease of poverty and social under-development. Human cysticercosis may be prevented by provision of sanitation and treatment of tapeworm carriers. The parasite life-cycle may be broken by enforcing meat inspection, freezing/adequately cooking pork or by large scale commercial pig rearing which denies pigs access to human faeces. Such improvements in public health and animal husbandry have led to the virtual eradication of human and porcine cysticercosis in wealthy countries but these measures are currently of limited relevance in less developed rural areas.⁴

PROTECTIVE VACCINATION TO PREVENT CYSTICERCOSIS

Human vaccination to prevent cysticercosis has not been widely considered as an appropriate intervention in endemic regions because little is known about the immunology of human cysticercosis and symptomatic cysticercosis is greatly under-diagnosed.² It has been suggested that cysticercosis occurs with greater than expected frequency in immunologically deficient children³ but this uncontrolled observation may reflect a chance association or diagnostic bias rather than an effect of immunodeficiency on susceptibility. Cysticercosis has not been noted to be common in immunosuppressed or immunodeficient adults.²⁵

In common with most other human cestodes, protective immunity against the adult tapeworm does not appear to occur and adult tapeworm carriage does not appear to protect against cysticercosis. However, there is evidence in experimental animal models that a definitive host can reject a tapeworm or cause it to destrobilate and that antibody may be present.⁴

Vaccination of pigs to prevent porcine cysticercosis has been proposed to improve animal health, meat yield and to break the parasite life-cycle, potentially preventing human disease. Molinari *et al*²⁶ showed that vaccination of healthy pigs with cysticercal antigen caused partial protection against the subsequent development of porcine cysticercosis. Likewise, immunization of pigs with excretory-secretory products of *T. solium* oncospheres caused a decrease in the number of cysticerci which developed from subsequent challenge infection.²⁷ Similar protective vaccination has been developed for other *Taenia* species.^{28,29} Oral vaccination against *T. solium* has not been attempted. Prophylactic vaccination may not be practicable in areas where cysticercosis is common, where pigs are typically free-roaming and are reared by individual families on a subsistence basis.⁴

IMMUNOTHERAPY FOR PORCINE CYSTICERCOSIS

In contrast to preventative measures which are difficult to apply in endemic regions, an inexpensive treatment for porcine cysticercosis may be of practical value in the poorer areas where the disease is most common. Such a treatment may be sought after and used by owners of infected pigs if it improved animal health, meat yield and especially if it caused the degeneration of cysticerci that are easily visible in infected 'measly' pork, halving its value.¹ Such a treatment for porcine cysticercosis may, therefore, be a cost-effective

way of breaking the life cycle of the parasite, preventing human as well as animal disease. Our group are investigating treatments for porcine cysticercosis with drug therapy²¹ and immunotherapy.³⁰ Immunotherapy may have the advantage of increasing protection against re-infection.

Cysticerci may be destroyed by immunological processes. Herbert and Oberg³¹ infected nine pigs with cysticercosis at the age of two months and re-infected four of these pigs two months later. Paradoxically, autopsy revealed significantly fewer cysticerci in the pigs that had been infected twice: suggesting that re-infection accelerated cysticercus degeneration and absorption. Similarly, re-infection of cows infected with *T. saginata* and of sheep infected with *T. hydatigena* caused degeneration of established cysticerci.³²⁻³⁴

Most significantly, Molinari, Meza and Tato³⁵ reported that immunotherapy caused the resolution of porcine cysticercosis. Inoculation of naturally parasitized pigs with cysticercal antigen caused eosinophilia and autopsies at four and eight weeks revealed increasing macroscopic degeneration of cysticerci. There was an intense inflammatory reaction around cysticerci with eosinophilic infiltration and more than 90% were 'degenerating'. However, only 12 cysticerci were examined from each of two inoculated and one control pig and no assessment was made of the viability of cysticerci for causing human infection. This immunotherapy was also evaluated in a field trial.³⁶ Although the prevalence of cysticercosis fell significantly in two villages where 447 pigs were vaccinated repeatedly with 1.076 doses of immunotherapy, there was no control group and cysticercosis was diagnosed by tongue palpation only, limiting interpretation of these results. Seven cysticercotic pigs given immunotherapy were studied in more detail and 73% of cysts excised from them failed to evaginate versus 5% in seven untreated cysticercotic pigs.

These encouraging results led us to further investigate the effect of immunotherapy on porcine cysticercosis in a prospective, randomized, controlled and blinded study, described in full elsewhere in this volume. This study confirmed that when pigs naturally infected with *T. solium* cysticercosis were inoculated with cysticercal antigen the viability of cysticerci was significantly reduced. The percentage of cysticerci that showed no evidence of viability was more than doubled in the group of pigs given crude antigen and most of these animals developed new EITB bands suggesting an antibody response to the immunotherapy. However, all of the pigs remained

macroscopically heavily infected and most of the cysticerci in the majority of the treated animals appeared viable for causing human disease.

The statistically significant effect of immunotherapy on parasite viability illustrates the active nature of the host-parasite interaction and the potential for manipulating this relationship in the prevention and treatment of this infection.

CONCLUSIONS

T. solium has evolved to survive within pig tissues and the human bowel without causing morbidity sufficient to impair host reproduction but there has been no such evolutionary pressure to limit pathology when the larval stage of the parasite accidentally infects human tissues. Little is known about the immunology of adult tapeworm infections in the human bowel but some of the mechanisms by which tapeworm larvae survive within human tissues have been established. Manipulation of this host-parasite relationship may provide an opportunity for controlling the parasite.

Symptomatic human neurocysticercosis most commonly results from breakdown of host tolerance, often because the parasite dies. The resultant inflammation may be asymptomatic, transiently symptomatic, chronic or overwhelming. Neurocysticercosis may be managed with anticonvulsants and anti-inflammatory drugs with or without cestocidal therapy to kill the parasites. The additional of cestocidal therapy is unlikely to affect the course of the disease once cysticerci are degenerating or destroyed and research is in progress to clarify the value and safety of using cestocidal drugs to kill cysticerci in patients with asymptomatic cysticerci or those with epilepsy. This is likely to be influenced by the number and location of the cysticerci.

SUMMARY

Taenia solium cysticercosis is an important cause of human neurological disease in many developing countries. Porcine cysticercosis contributes to economic hardship and completes the parasite life-cycle. In humans and pigs cysticerci usually live within host tissues without causing inflammation or disease. The mechanisms of immune evasion by living cysticerci may include sequestration within immunologically privileged sites; antigenic shifts; molecular mimicry of host-like antigenic determinants; masking of cysticercal antigens by host immunoglobulins; and modulation of host immune responses.

The degeneration of one or more cysticerci is associated with granulomatous inflammation which in humans may result in transient or progressive symptoms. Although treatment of human neurocysticercosis with cestocidal drugs has been widely adopted and accelerates radiological improvement, treatment can precipitate harmful inflammatory reactions and randomized, placebo controlled trials have not shown clinical benefit of cestocidal treatment over the administration of anti-inflammatory drugs alone.

Cysticercosis is a disease of poverty. Public health and animal husbandry measures have virtually eradicated the disease from developed countries but are difficult to apply in endemic regions where pigs are usually reared on a subsistence basis. Prophylactic vaccination against porcine cysticercosis causes partial protection and immunotherapy with cysticercal antigens may cause degeneration of cysticerci, but this immunological reaction has not been shown to be great enough to be of value in preventing human disease.

RESUMEN

La cisticercosis por *Taenia solium* es causa importante de patología neurológica en países en desarrollo. La cisticercosis porcina causa pérdidas económicas y completa el ciclo vital del parásito. En humanos y cerdos, el cisticerco usualmente reside en los tejidos del hospedero sin causar inflamación o enfermedad. Los mecanismos de evasión inmune utilizados por los cisticercos vivos incluyen: secuestración en sitios inmunológicamente privilegiados, variaciones antigénicas, mimetismo por simulación de los determinantes antigénicos del hospedero, enmascaramiento de sus antígenos con inmunoglobulinas del hospedero, y modulación de las respuestas inmunes del hospedero. La muerte y degeneración de uno o más cisticercos se asocia a inflamación granulomatosa que en el humano puede resultar en sintomatología progresiva o pasajera. Aunque el tratamiento de la cisticercosis humana con drogas cisticidas ha sido ampliamente adoptado y acelera la mejoría radiológica, este tratamiento puede precipitar reacciones inmunológicas peligrosas, y estudios randomizados, controlados con placebo no han mostrado beneficio clínico del tratamiento cisticida sobre la administración de solamente drogas antiinflamatorias.

La cisticercosis es una enfermedad de la pobreza. Medidas de saneamiento y control de la crianza de animales la han virtualmente erradicado de los países desarrollados, pero son difíciles de aplicar en regiones endémicas donde la crianza doméstica del cerdo es usual. La vacunación profiláctica

contra la cisticercosis porcina ocasiona protección parcial, y la inmunoterapia con antígenos de cisticercos puede causar degeneración de cisticercos establecidos, pero esta reacción inmunológica no ha mostrado ser de grado suficiente para su uso en la prevención de enfermedad humana.

ACKNOWLEDGEMENTS

Dr. Carlton Evans gratefully acknowledges financial support from Trinity College, TEMCO, Rhone-Poulenc PLC, and the British Medical Research Council.

REFERENCES

1. Gonzalez AE, Cama V, Gilman RH, Tsang VC, Pilcher JB, Chavera A, *et al.* Prevalence and comparison of serologic assays, necropsy, and tongue examination for the diagnosis of porcine cysticercosis in Perú. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 43: 194-9.
2. García HH, Martínez M, Gilman RH, Herrera G, Tsang VCW, Pilcher JB, *et al.* Diagnosis of cysticercosis in endemic regions. *Lancet* 1991; 338: 549-51.
3. Flisser A. Discussion: immune response of the host. In: Flisser A, Willms K, Lacleite JP, Larralde C, Ridaura C, Beltran F. (Eds.) *Cysticercosis: Present state of Knowledge and perspectives*. New York: Academic Press, 1982: 611-7.
4. Gemmell M, Matyas Z, Pawlowsky Z, Soulsby EJJ. (Eds.) *Guidelines for Surveillance and Control of Taeniasis/Cysticercosis*. VPH/83.49. Geneva: World Health Organization, 1983: 1-207.
5. Skromne-Kadlubik G, Celis C, Ferez A. Cysticercosis of the nervous system: diagnosis by means of specific radioimmunoscan. *Annals of Neurology* 1977; 2: 343-4.
6. Maizels RM, Bundy DAP, Selkirk ME, Smith DF, Anderson RM. Immunological modulation and evasion by helminth parasites in human population. *Nature* 1993; 365: 797-805.
7. Flisser A. Taeniasis and cysticercosis due to *T. solium*. *Progress in Clinical Parasitology*. 1994; 4: 77-116.
8. Fabry Z, Raine CS, Hart MN. Nervous tissue as an immune compartment: the dialect of the immune response in the CNS. *Immunology Today* 1994; 15: 218-24.
9. Anderson PB, Perry H, Gordon S. Intracerebral injection of proinflammatory cytokines or leukocyte chemotaxins induces minimal myelomonocytic cell recruitment to the parenchyma of the central nervous system. *Journal of Experimental Medicine* 1992; 176: 255-9.
10. Streilein JW. Unravelling immune privilege. *Science* 1995; 270: 1158-9.

11. Willms K, Arcos L. *T. solium*: host serum proteins on the cysticercus surface identified by ultrastructural immunoenzyme technique. *Experimental Parasitology* 1977; 43: 396-406.
12. Rickard MD, Harrison GBL, Heath DD, Lightowlers MW. *T. ovis* recombinant vaccine - 'quo vadit'. *Parasitology* 1995; 110: S5-10.
13. Willms K, Merchant MT, Arcos L, Sealey M, Diaz S, de Leon LD. Immunopathology of cysticercosis. In: Larralde C, Willms K, Oritz-Oritz L, Sela M. (Eds.) *Molecules, Cells and Parasites in Immunology*. New York: Academic Press, 1980: 145-162.
14. Laelette JP, Shoemaker CB, Richter D, Arcos L, Pante N, Cohen C, *et al.* Paramyosin inhibits complement. *Clinical Journal of Immunology* 1992; 148: 124-128.
15. Molinari JL, Tato P, Reynosa OA, Cazares JML. Depressive effect of a *T. solium* cysticercus factor on cultured human lymphocytes stimulated with phytohemagglutinin. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1990; 84: 205-8.
16. Dixon HBF, Lipscomb FM. Cysticercosis: an analysis and follow-up of 450 cases. *Medical Research Council Special Report*. London. Her Majesty's Stationary Office 1961; 299: 1-58.
17. Grove DI. *A History of Human Helminthology*. Oxon: CAB Intl, 1990: 355-83.
18. MacArthur WP. Cysticercosis of the brain. *British Medical Journal* 1935; ii: 1229.
19. Johnson RB. Potential hazard of mass praziquantel use. *American Journal of Medicine* 1986; 80: A88.
20. Wadia N, Desai S, Bhatt M. Disseminated cysticercosis. New observations, including CT scan findings and experience with treatment by praziquantel. *Brain* 1988; 111: 597-614.
21. Gonzales AE, Garcia HH, Gilman RH, Lopez MT, Gavidia C, McDonald J, *et al.* Treatment of porcine cysticercosis with albendazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 53: 571-4.
22. Carpio A, Santillan F, Leon P, Flores C, Hauser A. Is the course of neurocysticercosis modified by treatment with antihelminthic agents? *Archives of Internal Medicine* 1995; 155: 1982-8.
23. Padma MV, Behari M, Misra MK, Ahuja GK. Albendazole in neurocysticercosis. *National Medical Journal of India* 1995; 8: 255-8.
24. Kramer LD. Antihelminthic therapy for neurocysticercosis (letter). *Archives of Neurology* 1990; 47: 1059-60.
25. Soto-Hernandez JL, Ostrosky-Zeichner L, Tavera C, Gomez-Avina A. Neurocysticercosis and HIV infection. Report of two cases and a review. *Surgical Neurology* 1996; 45: 57-61.
26. Molinari JL, Meza R, Suarez B, Palacios S, Tato P. *T. solium*: immunity in hogs to the cysticercus. *Experimental Parasitology* 1983; 55: 340-57.
27. Pathak KML, Gaur SMS. Immunization of pigs with culture antigens of *T. solium*. *Veterinary Parasitology* 1980; 34: 353-6.
28. Flisser A, Perez-Montfort R, Larralde C. The immunology of human and animal cysticercosis: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 1979; 57: 839-56.

29. Johnson KS, Harrison GBL, Lightowlers MW, O'Hoy KL, Cougle WG, Dempster RP, *et al.* Vaccination against ovine cysticercosis using a defined recombinant antigen. *Nature* 1989; 338: 585-7.
30. Evans C, Gonzalez A, Gilman R, *et al.* Immunotherapy for porcine cysticercosis. *Proceedings of Tropical Neurology Conference*, Limoges, France, September 1994.
31. Herbert IV, Oberg C. Cysticercosis in pigs due to infection with *T. solium*, Linnaeus 1758. In: Soulsby EJJ (Ed.) *Parasitic Zoonoses, Clinical and Experimental Studies*. London: Academic Press, 1974: 187-95.
32. Sewell MMH, Gallie GJ. Immunological studies on experimental infections with the larval stage of *T. saginata*. In: Soulsby EJJ (Ed.) *Parasitic Zoonoses, Clinical and Experimental Studies*. London: Academic Press, 1974.
33. Gallie GJ, Sewell MMH. The survival of *Cysticercus bovis* in resistant calves. *Veterinary Record* 1972; 91: 481-2.
34. Gemmell MA. Hydatidosis and cysticercosis. III. Induced resistance to the larval phase. *Australian Veterinary Journal* 1970; 46: 366-9.
35. Molinari JL, Meza R, Tato P. *T. solium*: cell reactions to the larva (*Cysticercus cellulosae*) in naturally parasitised, immunized hogs. *Experimental Parasitology* 1983; 56: 327-38.
36. Molinari JL, Soto R, Tato D, Rodriguez D, Retana A, Sepulveda J, *et al.* Immunization against porcine cysticercosis in an endemic area in Mexico: a field and laboratory study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1993; 49: 502-12.

APPROACHES TOWARDS A VACCINE FOR HUMAN, PORCINE AND BOVINE CYSTICERCOSIS

R. Michael E. Parkhouse,¹ Teresa Garate,² Laura Benitez,²
Paul Kirkham,¹ Sharon M. Brookes,¹ S. H. Wright,³
Leslie J.S. Harrison³

INTRODUCTION

The two economically and medically important taeniid parasites of man, *Taenia saginata* and *Taenia solium*, typically pass their metacestode developmental stages in the bovine and porcine, respectively. The *T. solium* metacestode may also develop in man and is therefore also responsible for human cysticercosis, with neurocysticercosis being a frequent, and sometimes fatal, complication. In spite of this major biological difference, the two species are highly antigenically cross reacting, so that diagnostic and therapeutic tools developed for one species are applicable to the other.^{1,2} *T. saginata* and *T. solium* are responsible for public health problems, in addition to creating financial losses to pig and cattle producers in endemic areas. While control of the parasite can be achieved to some extent through improvements in public health, sanitation and animal management or husbandry practices, the development of a vaccine would greatly assist control. It is possible to work on both species since they are so closely related that they contain many cross-reactive determinants and can be regarded as reciprocal models. In view of the hazards in working with *T. solium* oncospheres, our strategy is therefore to develop reagents and clone genes directly relevant to *T. saginata* and then confirm the expected applicability to *T. solium*.

The most rational molecular targets for a protective vaccine against *T. saginata* are components of the surface, and functional proteins essential for

¹ Institute for Animal Health, Pirbright Laboratories, Ash Road, Pirbright, Woking, Surrey, England.

² Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto Salud Carlos III, CNMVIS, 28220 Majadahonda, Madrid, España.

³ University of Edinburgh, Department of Tropical Animal Health, Centre for Tropical Veterinary Medicine, Easter Bush, Roslin, Midlothian, Scotland, EH25 9RG.

^{*} The nucleotide sequence reported in this article was deposited in the GeneBank™ EMBL databank, under accession number DS 23531

evasion/establishment, such as secreted enzymes of the invasive oncospheres. All the accumulated evidence points to the fact that invasive oncospheres are vulnerable to antibody mediated immune attack and that secretions of the oncospheres stimulate such immunity.¹ In fact of all the helminth infections, development of a vaccine against cestodes is considered the most feasible because of the strong evidence that larval taeniid infections can be eliminated by humoral immune mechanisms.² This assertion is strengthened by recent studies in the closely related cestodes *Taenia taeniaeformis* and *Taenia ovis*.^{3,4}

An additional source of potential protective antigens might be identified in the immature metacestode as this has been shown to be antigenically different from the mature metacestode and the invasive oncosphere.^{5,6} Thus, a polyvalent vaccine consisting of both protective oncosphere and immature metacestode antigens would provide a second window of immunity to eliminate the developing metacestodes that might be derived from oncospheres escaping the protective immune response provided by vaccination against oncospherical antigens.

IDENTIFICATION OF POTENTIALLY PROTECTIVE ANTIGENS

Surface, secreted and somatic oncospherical antigens were biochemically characterized by radiochemical labelling procedures and then functionally assessed through development and experimental employment of corresponding monoclonal antibodies (Mab).

Surface antigens

In order to identify potentially protective surface antigens of oncospheres, a panel of six monoclonal antibodies (HP1 - HP6) reactive to the surface of the oncospheres was prepared, and their reaction with oncospheres, as demonstrated by immunofluorescence staining, is given in Figure 1. One of these (HP2), later shown to mediate passive protection against experimental infection of calves with *T. saginata*, reacted with a molecule of 43 kDa.⁶

Following the successful passive transfer of immunity with monoclonal antibody HP2, a vaccination experiment was done, using the corresponding oncospherical antigen purified by affinity chromatography from affinity columns of the purified HP2 antibody.⁷

Eighteen Jersey X Limosin calves were hand reared from a few weeks old under conditions which precluded accidental infection with helminths. Since all the calves were not available at the same time, the experiment was

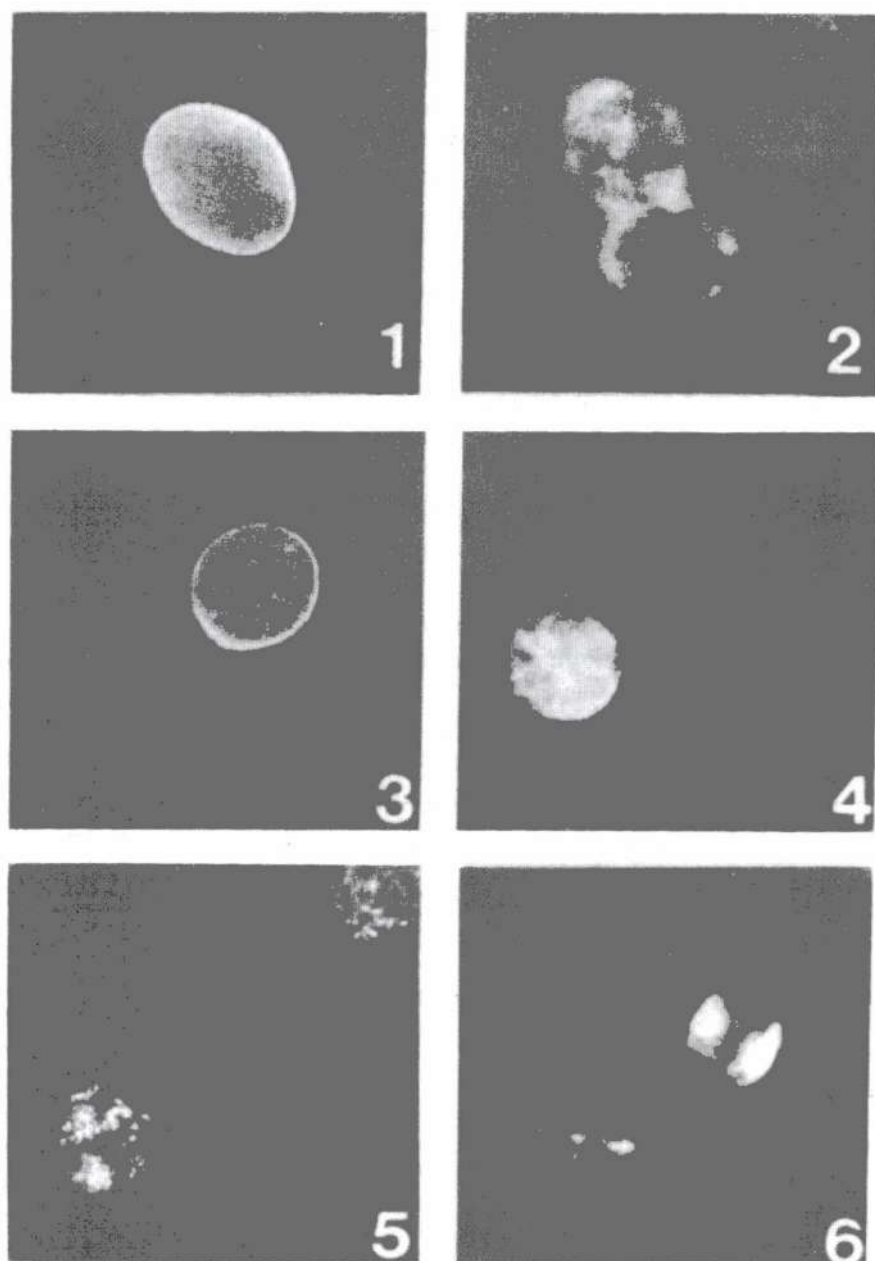


Figure 1. Fluorescent staining patterns obtained with mouse monoclonal antibody (HP1) which reacted with the oncospherical membrane of hatched oncospheres, monoclonal antibodies (HP2-HP5) which reacted with the surface of hatched-activated oncospheres, and monoclonal antibody (HP6) which stained the penetration glands in addition to reacting with ^{35}S methionine labelled secretions of hatched-activated oncospheres (from reference 6).

carried out sequentially using three groups of six animals. The calves were entered into the vaccination schedule at six weeks old. The oncosphere extracts were prepared separately for each group, used fresh as soon after their preparation as possible, with aliquots saved in liquid nitrogen for immunochemical analysis and for the boosting inoculations. The priming inoculations (week 0) were made up to four ml in 20 mM Tris/HCl buffer pH 8.3, with 1.25 mg/ml of saponin and contained either this solution alone, the whole oncosphere extract, prepared from 50,000 oncospheres, or the affinity purified oncosphere preparation, prepared from 100,000 oncospheres. The boosting inoculations (week 6) contained half the number of extracted oncospheres respectively and no saponin. On week 7 all the calves were orally challenged with 5,000 *T. saginata* eggs (Table 1). The calves were bled at weekly intervals throughout the course of the experiment and the serum extracted and stored at -20°C until use. Eight to 12 weeks after oral challenge the calves were killed and examined post-mortem by methods already described⁶ and the number of live and dead metacestodes present in the carcasses was recorded. The inoculation sites were carefully examined for any signs of tissue damage or lesions. Statistical analysis was carried out using the Mann-Whitney U test.

Table 1. Inoculation and infection schedule for vaccine testing of Mab HP-2 antigens.

Week	Experimental group		
	A	B	C
0 - Prime (plus saponin)	Oncosphere extract	Affinity-purified extract	Buffer
6 - Boost	Oncosphere extract	Affinity-purified extract	Buffer
7 - Oral challenge with eggs	5,000	5,000	5,000

The inoculation and infection schedule for vaccine testing in calves given a prime inoculation of either oncosphere extract, the affinity purified extract, or buffer (sham vaccinated) at week 0. Following the boosting inoculation on week 6 the cattle were orally challenged with *Taenia saginata* eggs as indicated at week 7.

Cattle were regularly inspected during the course of the protection experiment but at no time were any adverse reactions noted. In addition, and despite careful searching during the post-mortem examinations, there was absolutely no evidence found of tissue reaction in the cattle musculature around the area of the inoculation sites.

The whole oncosphere extract stimulated a complete protective immunity in the calves yielding 100% protection to subsequent oral challenge with *T. saginata* eggs ($p < 0.01$). The affinity purified extract was also effective, giving levels of protection between 70-100% (Table 2).

Table 2. The protein recognised by MAb HP-2 protects cattle against infection with *T. saginata*

Experimental group	Experiment number			Mean ($\pm$ sem) Cysticerci recovered
	1	2	3	
A* Oncosphere extract	0;0	0;0	0;0	0.00 (0.0)
B* Affinity purified extract	4;7	0;0	53;72	22.66 (17.36)
C Sham vaccination	156;64	217;315	225;327	217.33 (54.43)

Numbers of cysts recovered from cattle on oral challenge with *Taenia saginata* eggs after vaccinating them with the oncosphere extract, with the protein recognised by Mab HP-2, present in the affinity purified extract, or sham vaccination.

* Those groups with significantly lower total cyst burdens than the sham vaccinated controls ($p < 0.01$ Mann Whitney U-test)

Both of the vaccinated groups developed an ELISA antibody response to oncospheres, whereas the control, sham vaccinated group did not. The control calves did develop an antibody response to cysticerci following oral infection with *T. saginata* eggs, as did the group inoculated with the affinity purified oncosphere preparation, but the calves inoculated with the whole oncosphere extract had the least marked antibody response to cysticerci.

Functional antigens

An analysis of metabolically labelled *T. saginata* oncospheres revealed a remarkably restricted number of radiolabelled somatic antigens in the total oncospherical lysate (Figure 2). Specifically secreted and surface antigens were even more restricted in number (Figure 2). Similar labelling studies with immature (< one month) metacestodes revealed an entirely different spectrum of secreted proteins.⁵

Using the relevant monoclonal antibody (HP6), the major oncospherical secreted protein, of molecular weight 18 kDa, was shown to be located in the excretory, or penetration, glands of the oncospheres.⁶ Immunoelectro-

Labelled Oncosphere Proteins

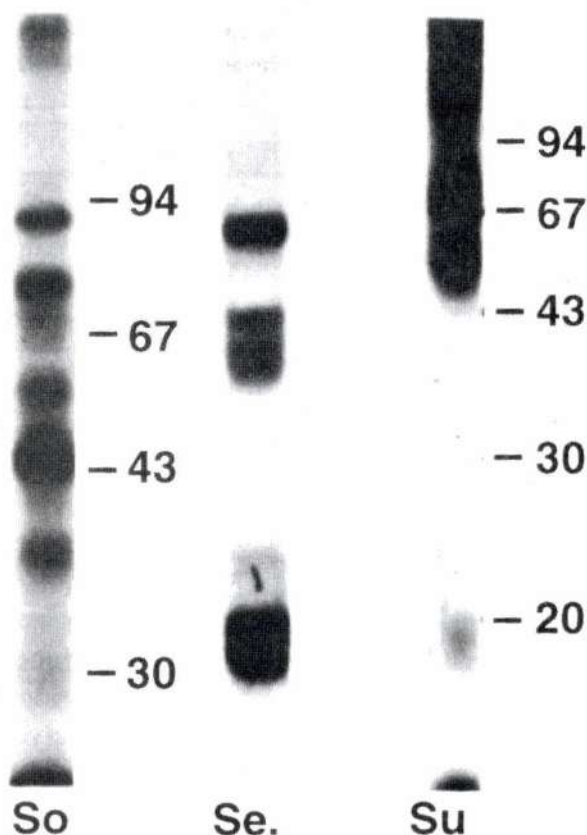


Figure 2. *Oncospheres of T. vaginata* have restricted numbers of somatic, secreted and surface proteins. Somatic (So) and secreted (Se) compartments of oncospheres were biosynthetically labelled in vitro with ^{35}S -methionine. Surface proteins (Su) of living oncospheres were selectively labelled with ^{125}I and lactoperoxidase. The positions of the molecular weight markers ($\times 10^{-3}$) are as indicated (from reference 6).

nmicroscopic studies with MAb HP6 have now demonstrated 18 kDa/HP6 determinants on the hooks and the closely associated penetration gland duct of the oncosphere (Figure 3) suggesting that the 18 kDa component may have degradative enzymatic activity and facilitate oncosphere tissue invasion.⁸ The possible functional role of the 18 kDa secreted protein in oncosphere invasion emphasises its potential utility as a vaccine.

Metabolic labelling with immature metacestodes have identified stage specific secreted, and thus potentially protective "functional" antigens, principally three antigens of 35, 55 and 95 kDa.⁵

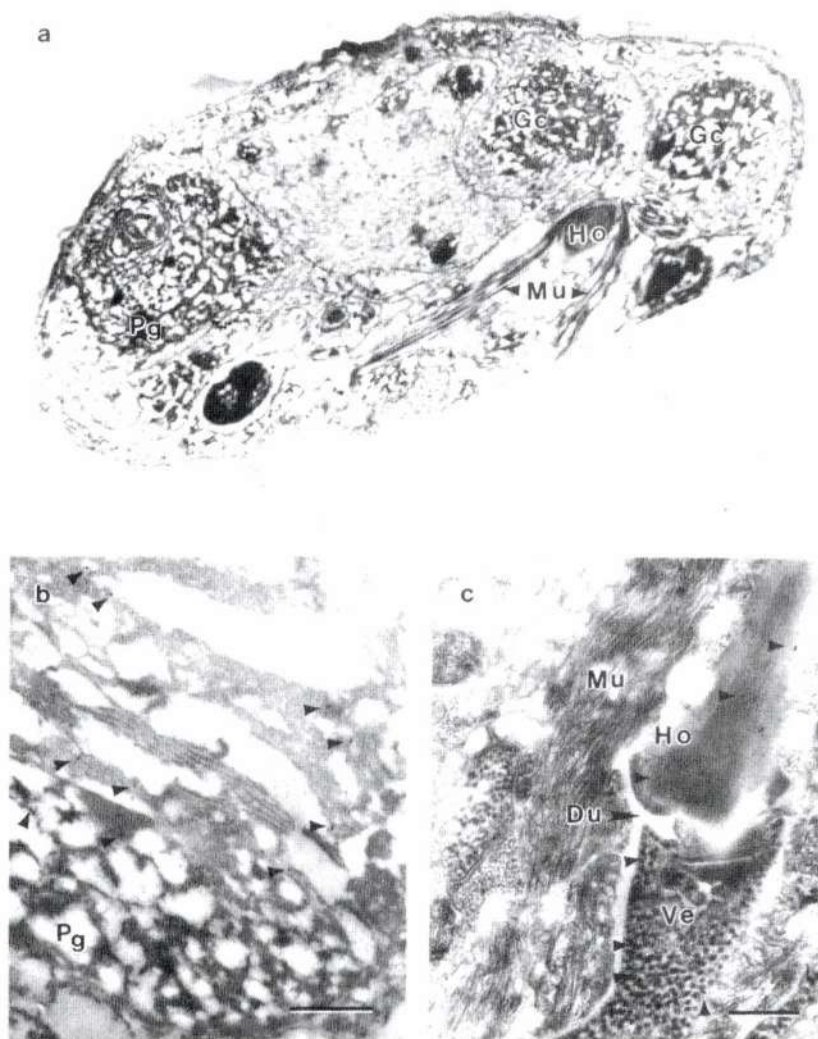


Figure 3. Localization of 18kDa oncosphere secreted product in penetration glands of *T. saginata* oncosphere by immunogold staining using MAb HP6. Oncospheres were hatched and activated,⁸ fixed and processed for immunogold staining by the Lowicryl progressive lowering of temperature method⁹ using mouse MAb HP6 and goat anti-mouse Ig conjugated to 15 nm gold particles (Biocell International). In (a) is presented a section of the entire oncosphere to show the general organization (the bar equals 250 nm). Higher power views of the membrane penetration gland (b - the bar equals 100 nm) and the base of one chitinous hook (c - the bar equals 100 nm) clearly show gold particle staining of the penetration gland and the hook with monoclonal antibody HP6. Other areas of the specimen were not stained with HP6. The isotype matched negative control mouse monoclonal antibody was similarly negative over the entire section. Gold probes are indicated by small arrow heads. Anatomical structures indicated are: the hook (Ho), dark core vesicles (Ve), penetration gland duct (Du), muscle (Mu) and germinal cells (Gc) (from reference 8).

Other antigens

The *T. ovis* oncosphere protective antigen⁴ has yet to be defined in terms of its localization in the parasite. Nonetheless, availability of the published sequence affords a direct route towards cloning of the *T. saginata* homologue from a *T. saginata* expression library.

Summary of potential protective antigens

Thus the molecular targets identified as potential protective antigens consist of:

- (1) The 18 kDa secreted oncospherical antigen identified by MAb HP-6
- (2) The 43 kDa oncospherical surface antigen identified by MAb HP-2
- (3) The secreted antigens of immature metacestodes identified by sera from infected animals.
- (4) The *T. saginata* and *T. solium* homologues of the *T. ovis* protective antigen.

To date, we have cloned the first⁸ and last and prepared oncosphere and immature metacestode cDNA expression libraries for cloning the others.

CONSTRUCTION AND SCREENING OF cDNA EXPRESSION LIBRARY

The essential strategy is to use *T. saginata* for construction of the libraries and then confirm reactivity of subsequently cloned and expressed antigens with *T. solium* using appropriate antibody reagents.

It is important to point out that the relatively restricted number of somatic and secreted oncospherical antigens characterized by biosynthetic (³⁵S-methionine) labelling (Figure 1) implies an equally restricted range of oncospherical messenger RNA's. As common sense dictates that those mRNA species selectively transcribed immediately after hatching will code for proteins essential for oncospherical survival and/or invasion, it follows that the cDNA library will be relatively restricted in copy number, but enriched for proteins vital for oncosphere development, survival and invasion.

A cDNA library was constructed from *T. saginata* oncospheres in λUni-ZAP-II (Stratagene). First mRNA was prepared from 3 x 10⁶ hatched-activated oncospheres, using the "Invitrogen Fast-Track System". Then 1.2 mg of mRNA was used as a template for synthesis of cDNA strands using a ZAP-

cDNA synthesis kit (Stratagene) and the Uni-ZAP-II library preparation. The resulting library was immediately amplified to produce a library containing 1.2×10^{11} pfu/ml with 10-15% non-recombinant phage.

An expression library was similarly prepared from immature (one month) *T. saginata* metacestodes. This contains 1.5×10^{11} pfu/ml with 20-25% non-recombinant phage.

Libraries were screened with monoclonal and polyclonal antibodies to the parasites. In order to express and test the potential protective antigens mentioned above, it is expected that some of the oncospheral and immature metacestode antigens identified during this step will have potential as diagnostic probes.

Screening for the *T. ovis* protective oncosphere was done by PCR using several probes. To date, the 18 kDa major secreted oncospheral protein and the *T. saginata* homologue of the *T. ovis* protective antigen have been sequenced and cloned, but the 43 kDa oncosphere surface protein and the function antigens of immature metacestodes have not.

CLONING AND SEQUENCING OF THE GENE CODING THE PRINCIPAL 18KDA SECRETED ANTIGEN OF ACTIVATED ONCOSPHERES OF *T. SAGINATA*.

The amplified activated oncosphere library (1.2×10^{11} pfu/ml) was screened using MAb HP6 reactive with the principal 18 kDa oncospheral secreted protein. A total of 1,000 promising signals were obtained after screening 500,000 recombinant clones and ten of these were purified. The longest insert (Figure 4) is comprised of 565 nucleotides with a putative open reading frame of 441 bp, followed by a 3' - non coding region of 76 nucleotides with a putative polyadenylation signal.⁸ Due to the impossibility of inspecting oncosphere RNA, the mRNA transcript size could not be confirmed by Northern blot. Nonetheless, it seems probable that the ATG indicated does represent the start of the protein sequence as it is contained in a Kosak sequence (GCGATGG ie A/GNNATGG/A) for initiation of translation¹⁰ and is followed by a nineteen aminoacid hydrophobic sequence which finishes in a possible signal peptidase recognition site (alanine, isoleucine and serine).¹¹

The aminoacid sequence deduced from the nucleotide sequence has a molecular mass of 16.6 kDa. The small difference in molecular mass with the native protein may possibly be explained by post-transcriptional modifications. For example, that the sequence has one N-glycosylation site, 2 phos-

CLONING AND SEQUENCING OF THE *T. SAGINATA* HOMOLOGUE OF THE *T. OVIS* PROTECTIVE ANTIGEN

In summary, this has been achieved, and the sequence analysis shows substantial differences between the sequencing of the *T. saginata* and *T. ovis* genes. Due to the closer taxonomic relationship between *T. saginata* and *T. solium*, it may be predicted that the *T. solium* homologue will be more homologous to the *T. saginata* molecule.

CONCLUSIONS

Of all the parasites of human and veterinary importance the *Taenia* species present the most rational and feasible prospect for control via vaccination. This is because infection with oncospheres generates an excellent antibody mediated protection, and thus the vaccine simply depends on identifying protective antigens and using these to stimulate good B-lymphocyte memory. The question of endogenous antigen MHC class I delivery and presentation, or involvement of cytotoxic T-cells, simply does not occur.

In considering the potential uses a cloned anti-*T. saginata* vaccine would have to play in control, it should be remembered that immunity to reinfection with *T. saginata* plays a critical role in the epidemiology of this parasite and taeniid parasites in general. Thus in highly endemic areas, most cattle will already be infected with *T. saginata* and have developed immunity to further challenge, although still harbouring viable cysticerci. However, even in these regions the situation may vary from one area to another so that the vaccine could be used to protect non-immune animals who may enter areas of high incidence or to boost the immunity of drug treated animals to maintain their resistance until slaughter. A vaccine would always be of use to protect susceptible animals who may be subject to sporadic challenge.

In view of the complexity of the parasite, with its stage specific oncospherical, immature metacestode and mature metacestode antigens, however, it is unlikely that sufficiently strong protection will result from one unique antigen, whether surface, somatic or secreted. A vaccine directed solely against oncospheres could not realistically be expected to kill viable cysticerci once established in the musculature. A vaccine solely directed against the oncosphere might therefore also require back-up through drug treatment targeted at the cysts, particularly in areas of high parasite incidence. A further question is whether a stage specific oncospherical antigen-based vaccine could be improved by the incorporation of antigens appearing in the early develop-

mental stages of the cysticerci. An efficient vaccine will, we propose, be polyvalent, thus focusing the protective immune response on more than one life cycle stage (oncosphere and immature metacestode) and on more than one compartment of the parasite (surface and secreted, or "functional"). Such a composite vaccine might be expected to also eliminate the few parasites possibly developing from oncospheres which have escaped the immune destruction stimulated by the oncospherical component of the vaccine.

In conclusion, the search for possible molecular targets for a *T. saginata/solium* vaccine should therefore be continued and this search should include not only oncospheres but the developing *T. saginata* metacestode larvae. Some progress has already been made in the analysis of the antigens of oncospheres and developing cysticerci of *T. saginata*.⁵ This present study has clearly identified three likely candidate oncospherical antigens and three possible protective "functional" antigens of immature metacestodes. A commercial vaccine will probably have to consist of several cloned products and be used in conjunction with a drug treatment scheme to producing total immunity to reinfection and eliminate this parasite in the hyperendemic zones.

RESUMEN

De entre las parasitosis de importancia médica o veterinaria, las tenias presentan las mejores posibilidades de control por medio de vacunación. *T. saginata* y *T. solium* son problemas de salud pública y causa de pérdidas económicas importantes a los productores de ganado en áreas endémicas. Estas dos especies son antigénicamente muy similares, de tal forma que métodos diagnósticos y terapéuticos desarrollados para una especie pueden ser utilizados para la otra. En vista de los peligros de trabajar con oncósferas de *T. solium*, nuestra estrategia ha sido desarrollar reactivos y clonar genes directamente relevantes de *T. saginata* y luego confirmar su aplicabilidad a *T. solium*. Las moléculas identificadas como antígenos potencialmente protectores incluyen: a) un antígeno de 18 kDa, secretado de la oncósfera, identificado por el anticuerpo monoclonal HP-6; b) un antígeno de superficie, identificado por el anticuerpo monoclonal HP-2; c) los antígenos secretados de metacéstodos inmaduros identificados por sueros de animales infectados; y d) los homólogos de *T. saginata* y *T. solium* al antígeno protector de *T. ovis*. Otros avances a la fecha incluyen la construcción y revisión de una biblioteca de expresión de cDNA de metacéstodos inmaduros de *T. saginata*, el clonado y secuenciado del gen codificador del principal antígeno (18 kDa) secretado

de oncósferas activadas de *T. saginata*, y el clonado y secuenciado del homólogo de *T. saginata* al antígeno protector de *T. ovis*. En vista de la complejidad del parásito, con antígenos específicos de estadio oncosférico, de metacéstodo inmaduro y metacéstodo maduro, es improbable que se obtenga protección suficiente con un solo antígeno. Proponemos que una vacuna eficiente debe ser polivalente, enfocando la respuesta inmune protectora en más de un estadio (oncósfera y metacéstodo inmaduro) y en más de un compartimiento del parásito (superficie y secretados o "funcionales"). Una vacuna comercial probablemente consista de varios productos clonados, y sea utilizada en conjunción con un esquema de quimioterapia para producir inmunidad total a la reinfección y eliminar el parásito en las zonas hiperendémicas.

ACKNOWLEDGEMENTS

The research presented in this paper was supported by a grant from the European Union, by the FISS (0321/94) and by the ODA/NRRD Animal Health Programme. We would like to thank Dr J A Onyango-Abuje of NVRC, KARI Kenya for supplying the *T. saginata* eggs and the staff of the Helminthology section of the CTVM for their assistance with the large animal experiments.

REFERENCES

1. Harrison LJS, Parkhouse RME. Antigens of parasitic helminths in protection and pathology. In: Chowdhury N. (Ed.) *Helminthology*. Narosa Publishing House (distributed in Europe and North America by Springer Verlag Ltd), 1994: 258-71.
2. Harrison LJS, Parkhouse RME. Antigens of taeniid cestodes in protection, diagnosis and escape. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 1985; 120: 159-72.
3. Rickard MD, Harrison GBL, Heath DD, Lightowlers MA. *Taenia ovis* vaccine - Quo Vadit. *Parasitology* 1995; 110: S5-S9.
4. Cogle WG, Lightowlers MW, Bogh HO, Rickard MD, Johnson, KS. Molecular cloning of *Taenia taeniaeformis* oncosphere antigen genes. *Molecular and Biochemical Parasitology* 1991; 45: 137-46.
5. Joshua GWP, Harrison LJS, Sewell MMH. Excreted/secreted products of developing *Taenia saginata* metacestodes. *Parasitology* 1988; 97: 477-487.
6. Harrison LJS, Parkhouse RME. Passive protection against *Taenia saginata* infection in cattle by a mouse monoclonal antibody reactive with the surface of the invasive oncospheres. *Parasite Immunology* 1986; 8: 319-32.

7. Harrison LJS, Parkhouse RME. Identification of protective antigens in *Taenia saginata* cysticercosis. *Immunobiology and Molecular Biology of Cestode Infection*. Coopers Animal Health Symposium, Melbourne, Australia, 1986.
8. Parkhouse RME, Garate T, Benitez L, Kirkham P, Brookes SM, Harrison LJS. Approaches towards a vaccine for human, porcine and bovine cysticercosis. *Molecular and Biochemical Parasitology* 1996 (*In press*).
9. Hyatt AD. In: Harris R. (Ed.) *Electron Microscopy in Biology: A Practical Approach*. R.L.: Oxford, 1991: 56-81.
10. Kosak M. Comparison of initiation of protein synthesis in prokaryotes, eukaryotes and organelles. *Microbiological Reviews* 1983; 47: 1-45.
11. Periman D, Halvorsan HO. A putative signal peptidase recognition site and sequences in eukaryotic and prokaryotic signal peptides. *Journal of Molecular Biology* 1983; 167: 391-409.
12. Devereux JR, Haeberli PL, Smithies O. A comprehensive set of sequence analysis programmes for the VAX. *Nucleic Acids Research* 1984; 12: 387-95.

DIAGNÓSTICO POR TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA EN NEUROCISTICERCOSIS

*Genaro Herrera*¹

La neurocisticercosis (NCC) es una enfermedad parasitaria causada por la *Taenia solium*. Un serio problema de salud pública en los países en desarrollo, en muchos de los cuales alcanza al 10% de los pacientes neurológicos agudos. En el Perú más del 12% de las camas hospitalarias de neurología están ocupadas por pacientes con NCC.^{1,2}

Siempre han sido de gran utilidad los estudios con imágenes para el diagnóstico de esta enfermedad. Desde las radiografías de cráneo y de partes blandas que permiten observar calcificaciones, hasta los exámenes contrastados, neumoencefalografías, arteriografías y mielografías.³ La tomografía axial computarizada (TAC) ha alcanzado una sensibilidad y especificidad de más del 95%,⁴ si bien las imágenes no son patognomónicas de esta enfermedad.⁵ En el sistema nervioso central esta parasitosis puede localizarse a niveles parenquimal, ventricular y meníngeo, y en distribución mixta. La forma quística se halla a nivel parenquimal y ventricular. La forma racemosa, a nivel meníngeo, en los espacios subaracnoideos basales y en la fosa posterior. Son muy frecuentes las localizaciones y formas mixtas. Cada uno de estos tipos de distribución origina cuadros clínico-patológicos y de imágenes propios.⁶

La localización más común es la parenquimal y supratentorial, con lesiones quísticas, únicas o múltiples, con un tamaño que varía entre pocos milímetros hasta varios centímetros. Los quistes dan imágenes hipodensas, con bordes bien delimitados, en cuyo interior destaca un nódulo hiperdenso: el escólex del parásito. Los bordes del quiste se delimitan con nitidez. Puede estar rodeado por un halo hipodenso, si hay edema en su contorno. La densidad de los quistes varía entre 10 y 20 unidades Hounsfield (uH); en ocasiones, luego

¹ Departamento de Radiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Av. Honorio Delgado 430, Urbanización Ingeniería, San Martín de Porras, Lima, Perú.

de la inyección de sustancia de contraste los bordes pueden aumentar o no de densidad, sin haber una clara explicación para ello.⁷

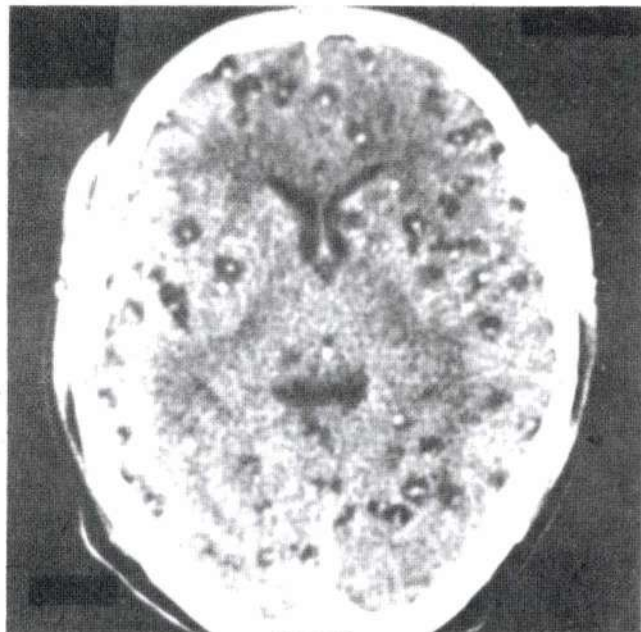


Figura 1. Lesiones quísticas múltiples.

La presencia de imágenes quísticas obliga a considerar como diagnóstico diferencial los quistes subaracnoideos, porencefálicos e hidatidósicos, así como los astrocitomas quísticos.

El cuadro agudo o encefalítico de la enfermedad cursa con intenso edema cerebral, con colapso ventricular, cisternal y de los espacios subaracnoideos de la convexidad. Suele observarse en niños y jóvenes. Todo ello se debe a la intensa reacción inflamatoria del huésped ante la presencia del parásito en su infestación masiva. En la TAC se observan múltiples lesiones anulares o nodulares, de pequeña dimensión, distribuidas difusamente en el parénquima cerebral, predominantemente en la sustancia blanca subcortical. Al aplicarse la sustancia de contraste aparecen múltiples imágenes hiperdensas, explicables por la severa alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) en las áreas de reacción tisular.⁸ En el diagnóstico diferencial se deben considerar los procesos encefalíticos o de desmielinización aguda.⁹ Ocasionalmente la hiperdensidad del borde de un quiste es en forma de banda gruesa, festoneada, dando la imagen de un anillo hiperdenso, por la misma alteración de la BHE.

A la fase vesicular, en la que se observan los quistes con las características descritas, sigue otro estadio, en el que los quistes van degenerando, dando origen a una reacción inflamatoria en el tejido que rodea al parásito, con edema circundante. La imagen hipodensa del quiste, conforme va ocurriendo su degeneración, se torna isodensa en relación al parénquima, haciéndose visible en forma de nódulo o anillo hiperdenso luego de la inyección de la sustancia de contraste. Esta imagen corresponde a la fase granulomatosa. En esta situación el parásito ya no es viable. Después de ello es que el cisticerco se calcifica.

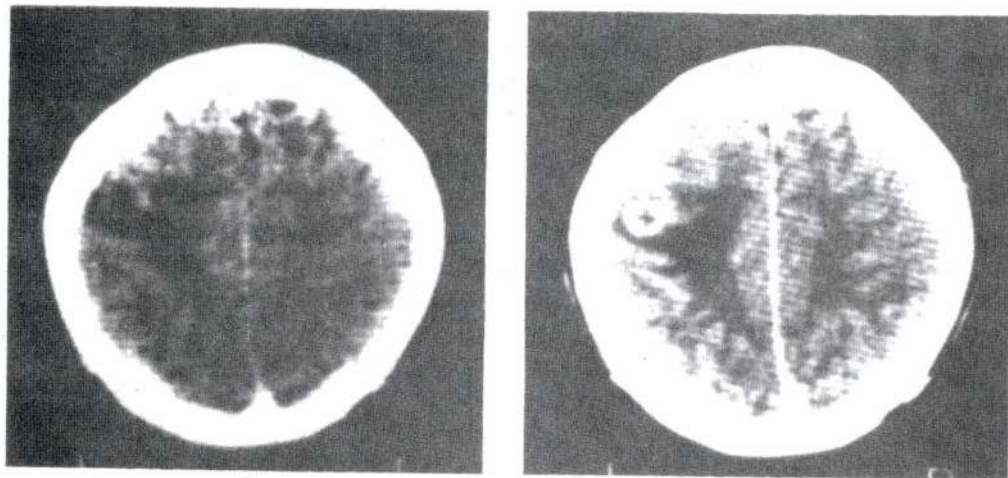


Figura 2. Cisticerco en fase degenerativa, antes (*izquierda*) y después (*derecha*) de la inyección de sustancia de contraste.

Cuando el granuloma es único debe considerarse en el diagnóstico diferencial al granuloma tuberculoso o micótico y al astrocitoma en crecimiento. Cuando los granulomas son múltiples debe pensarse también en los granulomas de etiología tuberculosa o micótica y en la esclerosis múltiple aguda.

Las calcificaciones aparecen como imágenes anulares o nodulares, hiperdensas, con una densidad que varía entre 80 y 300 uH, sin presentar variaciones luego de la inyección de la sustancia de contraste. En presencia de calcificaciones se deben descartar calcificaciones por tuberculomas, toxoplasmosis o esclerosis tuberosa.

La forma intraventricular se manifiesta con hidrocefalia obstructiva. Para visualizar en TAC los quistes intraventriculares se tiene que colocar sustancia de contraste a ese nivel, dado que la densidad de los quistes no se diferencia mucho de la del líquido cefalorraquídeo.

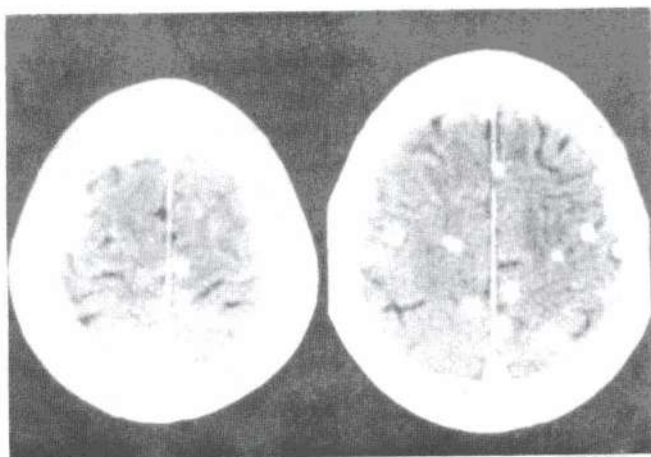


Figura 3. Calcificaciones múltiples.

La forma meníngea o racemosa corresponde al 25% de la cisticercosis. No es visualizable por TAC. Pueden sí observarse sus consecuencias: la obstrucción o deformación de las cisternas basales y de la fosa posterior, así como la hidrocefalia obstructiva resultante.

La instalación de tratamientos antiparasitarios y los estudios seriados de TAC han permitido ver la variación en las imágenes ocasionada por la evolución del proceso, acelerando la destrucción de los quistes, con las reacciones inflamatorias consecuentes y las calcificaciones de los quistes degenerados,

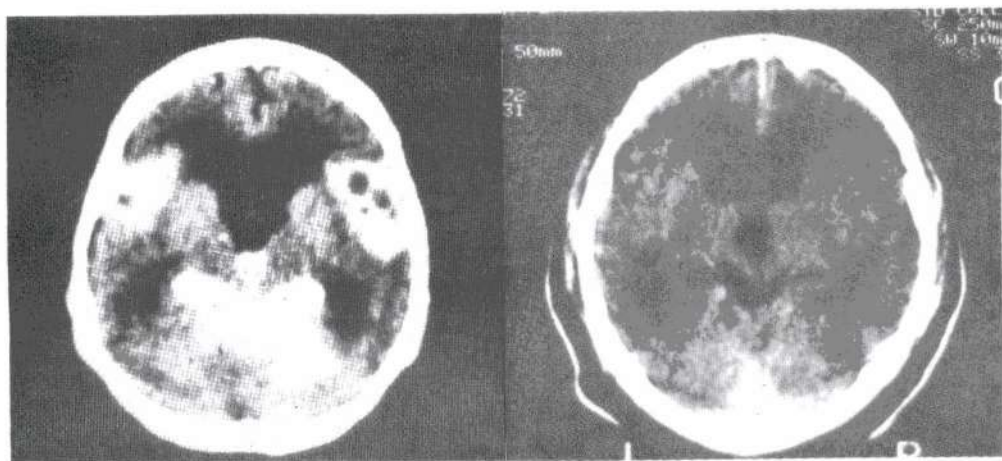


Figura 4. Cisticercosis meníngea. *Izquierda:* Quistes en la cisura silviana, visualizados luego de la inyección de sustancia de contraste vía lumbar. *Derecha:* Quistes en las cisternas de la base, apareciendo como deformación y asimetría de los espacios cisternales.

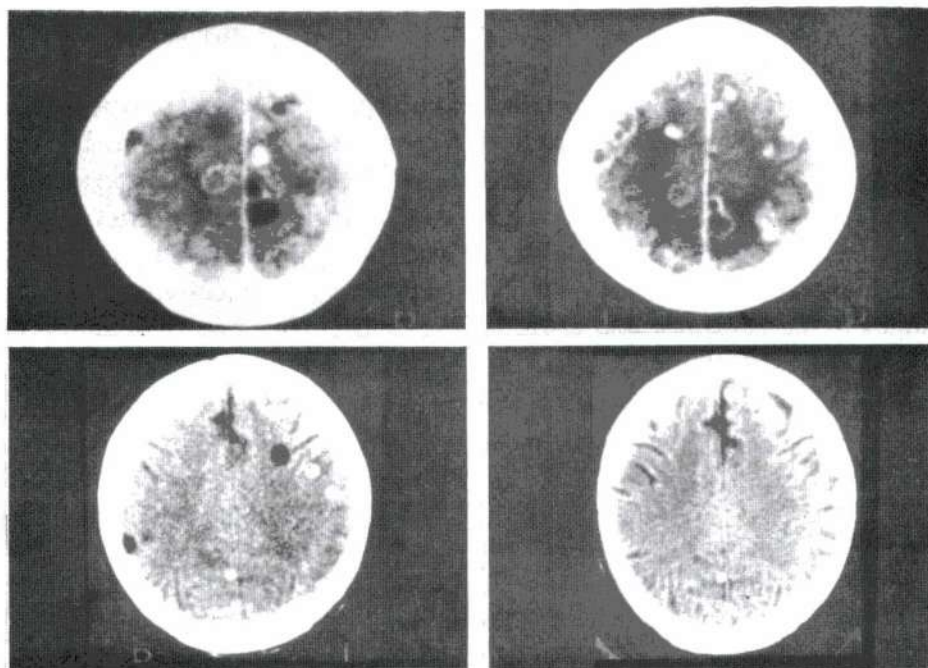


Figura 5. Efectos del tratamiento antiparasitario. *Arriba:* cambios en las estructuras parasitarias 15 días luego del inicio del tratamiento cestocida; nótese el incremento en la captación de la sustancia de contraste. *Abajo:* desaparición de las lesiones quísticas tres meses luego del tratamiento cestocida.

pudiéndose observar en ocasiones las diferentes fases evolutivas de la cisticercosis en un mismo caso.

La resonancia magnética es más sensible que la TAC en el diagnóstico de la NCC, al reconocer mejor el edema perilesional y los cambios degenerativos del parásito, así como los quistes intraventriculares, troncales, cerebelosos e intraoculares, y la cisticercosis racemosa, a nivel cisternal basal y de fosa posterior. Las calcificaciones se aprecian mejor en la TAC.¹⁰

SUMMARY

Computed tomography (CT) is one of the best exams for the diagnosis of neurocysticercosis. In the nervous system, the cysticerci may locate in the parenchyma, ventricles or meninges. The cystic form usually locates in the parenchyma and ventricles, appearing as hypodense, well defined images, where the scolex may be occasionally seen as a hyperdense nodule in its interior. This phase is followed by a degenerative stage, where the cysts become

isodense with the surrounding parenchyma, appearing only in the contrasted image series. Later, the parasite becomes a calcified, hyperdense nodule. The intraventricular form is only visualized as obstructive hydrocephalus, because the density of the cysts is similar to that of the cerebrospinal fluid. The racemose form locates in the basal subarachnoid spaces and in the posterior fossa, and is not visible on CT, appearing only as obstruction or deformities in the basal cisternal spaces. Magnetic resonance imaging (MRI) is more sensitive than CT for defining perilesional edema areas and to objective degenerative changes in the parasites, and also for intraventricular, brain stem, and posterior fossa cysts. Calcified lesions, however, are better observed on CT.

REFERENCIAS

1. García HH, Martínez M, Gilman RH, Herrera G, Tsang VCW, Pilcher JB, *et al.* Diagnosis of cysticercosis in endemic regions. *Lancet* 1991; 338: 549-51.
2. García HH, Gilman R, Martínez M, Tsang VCW, Pilcher JB, Herrera G, *et al.* Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Perú. *Lancet* 1993; 341: 197-200.
3. García-Albea E. *Cisticercosis cerebral. Aportaciones al conocimiento de una enfermedad endémica en España e Hispanoamérica.* Madrid: Aran Ediciones, 1991.
4. Nash TE, Neva FA. Recent advances in the diagnosis and treatment of cerebral cysticercosis. *New England Journal of Medicine* 1984; 311: 1492-6.
5. García HH, Herrera G, Gilman RH, Tsang VCW, Pilcher JB, Diaz F, *et al.* Discrepancies between cerebral computed tomography and western blot in the diagnosis of neurocysticercosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 50: 152-7.
6. Rodríguez-Carbajal J, Palacios E. Infections and parasitic supratentorial disorders. En: Taveras, JM, Ferrucci J. (Eds.). *Radiology.* Philadelphia: J.B.Lippincott Company, 1986.
7. Minguetti G, Ferreira MV. Computed tomography in neurocysticercosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1983; 46: 936-42.
8. Rodríguez-Carbajal J, Palacios E, Chi-Shing Z. Neuroradiology of cysticercosis of the central nervous system. En: Palacios E, Rodríguez-Carbajal J, Taveras JM. (Eds.) *Cysticercosis of the Central Nervous System.* Springfield: Charles C. Thomas, 1983: 101-43.
9. Mervis B, Lotz J W. Computed tomography in parenchymatous cerebral cysticercosis. *Clinical Radiology* 1980; 31: 521-8.
10. Martínez HR, Rangel-Guerra R, Elizondo G. MR imaging in neurocysticercosis: a study of 56 cases. *American Journal of Neuroradiology (AJNR)* 1989; 10: 1011-9.

RESONANCIA MAGNÉTICA DE LA CISTICERCOSIS CEREBRAL

Luis Trelles M.,¹ Conrado Castro M.¹

La cisticercosis del sistema nervioso, no es un misterio para nadie, representa todavía en los países del tercer mundo un grave problema sanitario. Su diagnóstico felizmente se ha visto facilitado por el desarrollo de nuevas técnicas y su tratamiento médico es actualmente factible.

En nuestro servicio la conducta diagnóstica que actualmente adoptamos es la de asociar un Western blot en sangre y una técnica de imágenes. Preferimos por varias razones una resonancia magnética (RM) sobre una tomografía axial computarizada (TAC). Entre ellas:

- 1) La capacidad de realizar exámenes en todos los planos del espacio. Hemos encontrado, en efecto, que las secuencias más sensibles son los volúmenes coronales, pues con frecuencia los quistes cisticercósicos se sitúan en el vertex de la convexidad cortical mal explorada por los cortes axiales, incluso en RM.
- 2) A menudo, parte de los síntomas provocados por la cisticercosis se deben a reacciones inmunológicas al contenido del quiste, lo que se produce cuando comienza su degeneración. Como es frecuente que el examen tenga que completarse con secuencias post-contraste es preferible no emplear sustancias yodadas que podrían agravar la reacción inmune.
- 3) Varios estudios han demostrado una mayor sensibilidad de la RM sobre la TAC.
- 4) Los distintos "tintes" (protocolos) de la RM (T1, T2, densidad protónica, etc.) permiten una mejor caracterización del parásito y de su estadio evolutivo, lo que tiene implicancias terapéuticas.

¹ Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú.

- 5) A menudo, es necesario practicar varios exámenes con el fin de evaluar el tratamiento. La RM es una técnica inocua.

MATERIAL Y MÉTODOS

Aunque hemos estudiado a la fecha más de cien casos de neurocisticercosis, para el presente trabajo sólo retendremos aquellos que están archivados en nuestro servicio en el Instituto de Ciencias Neurológicas y en RESOMASA, lo que permitió un estudio complementario por otro observador. Por otro lado, únicamente se incluyeron aquellos pacientes cuyo diagnóstico fue confirmado por el examen neuropatológico o por un Western blot positivo y una respuesta al tratamiento con praziquantel o albendazol, demostrada por un estudio por RM. Siguiendo estos criterios hemos incluido quince pacientes. Catorce sufrían una cisticercosis parenquimatosa quística y uno una forma intraventricular. No hemos observado hasta el momento ninguna forma racemosa o medular comprobada.

El estudio por RM se llevó a cabo tomando en consideración los siguientes parámetros:

- 1) *Estadío evolutivo del quiste*, que evaluamos de la siguiente manera:
 - a) Señal del interior del quiste en todas las secuencias pre-Gadolinio (Gd).
 - b) Señal de la cápsula en todas secuencias pre-Gd.
 - c) Intensificación de la cápsula y del quiste por el Gd.
 - d) Edema periquístico en todas las secuencias.
- 2) *Número de quistes*.
- 3) *Localización del (los) quiste (s)*. Es aquí importante mencionar la localización intraventricular, que puede indicar un pronóstico más reservado y tal vez un abordaje terapéutico a discutir.
- 4) *Tamaño del (los) quiste (s)*.

RESULTADOS

Estadío evolutivo del quiste

Muchos pasos de la invasión cisticercósica se ignoran, por ejemplo: ¿Cuántos embriones tienen que penetrar en la circulación general para ser

exitosos? ¿Cómo escapan a la vigilancia inmunitaria y en general, del sistema fagocitario? ¿Cómo atraviesa el embrión la pared vascular y la barrera hemato-encefálica? ¿Qué factores favorecen su desarrollo en el sistema nervioso central? ¿Cuál es la historia natural de la infección?

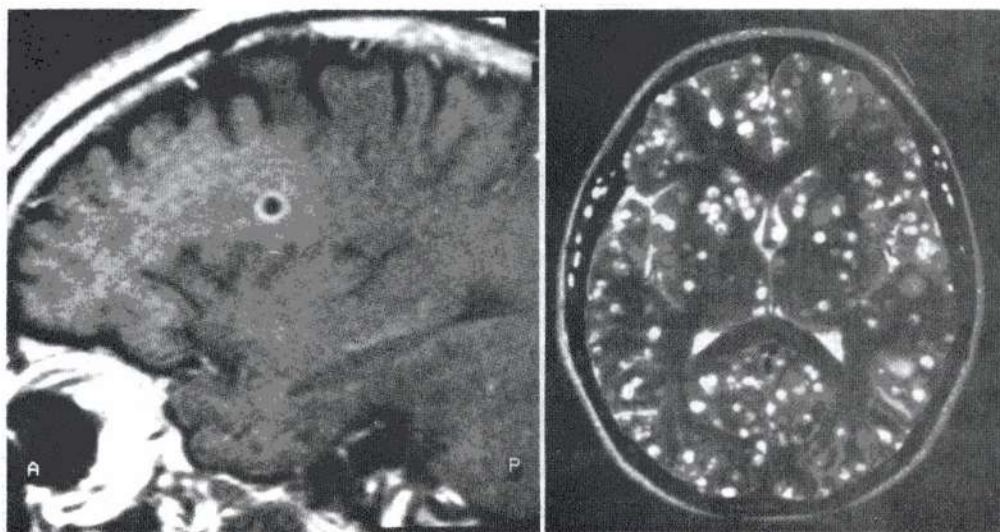


Figura 1. Infestación cerebral única y múltiple.

La solución de estas y otras interrogantes permitirán conocer, por ejemplo, las razones por las que algunas personas sólo desarrollan un quiste, mientras que otros individuos hacen infecciones severísimas y ven su cerebro colonizado por un sinnúmero de parásitos (Figura 1). Sea como fuere, se asume que el parásito penetra al cerebro bajo la forma de un embrión, luego se desarrolla y adquiere la forma de un quiste que puede permanecer muchos años vivo en el parénquima hasta que comienza a degenerar. La fase degenerativa sería el período sintomático propiamente dicho, pues se producirían fenómenos inmunológicos e inflamatorios alrededor del quiste que llevarían a una reacción fisiopatológica del cerebro (Figura 2). En fin, la última fase consistiría en la cicatrización con desaparición del parásito y varios fenómenos posibles: calcificación, cicatriz glial o desaparición total sin dejar huella de la infección.

La RM permite seguir la progresión de la infección:

- a) **Fase de invasión:** el tamaño del embrión no permite habitualmente verlo, sin embargo se ha descrito un edema alrededor del embrión

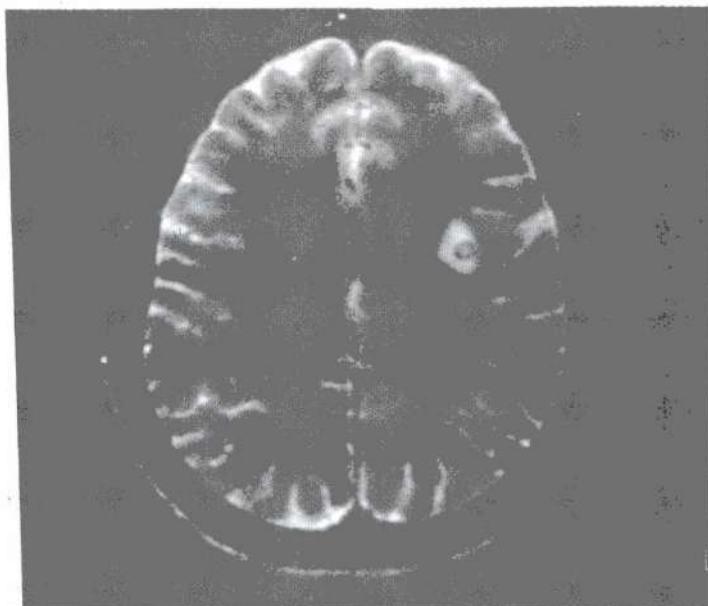


Figura 2. Cisticercosis en degeneración.

que coloniza el parénquima que puede ser visible, sobre todo en las secuencias potenciadas en T2 o en las secuencias FLAIR, como una zona de hipersignal. Algunos afirman haber visto al parásito bajo la forma de una intensificación puntiforme luego de la inyección de Gadolinio. Nosotros no hemos observado ningún caso en este estadio, pues nuestros pacientes llegan más tardíamente.

- b) La fase de estado o fase quística*, en la que el quiste vivo y maduro alcanza un grado de intercambio aparentemente no muy nocivo con el cerebro, se manifiesta por la presencia de un quiste visible en las diferentes secuencias. En T1 se presenta como una zona esférica de hiposeñal comparable a la del líquido cefalorraquídeo (LCR), rodeada de una cápsula delgada de señal comparable con la sustancia blanca. La cápsula no capta el Gd, o lo hace de manera muy discreta. En una extremidad del quiste puede verse un engrosamiento capsular que corresponde al escólex (Figura 3). En T2, el quiste aparece como una esfera de isoseñal con el LCR.
- c) En la fase degenerativa*, cuando el quiste comienza a morir se produce un pasaje de antígenos hacia el parénquima y una reacción de éste. Se caracteriza, en T1, por una imagen quística cuyo contenido puede tener una señal algo diferente a la del LCR y que se halla limitado por una

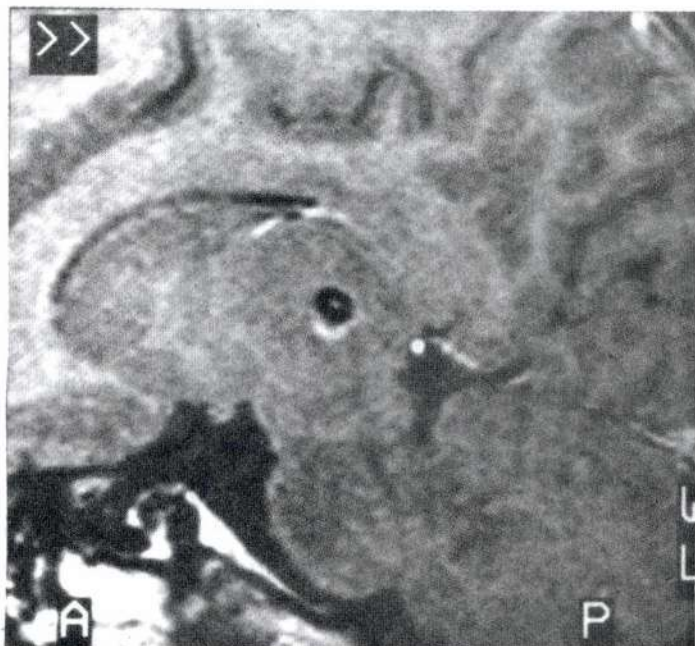


Figura 3. Lesión quística; se puede observar el escólex del parásito.

cápsula gruesa captadora de Gd. Alrededor se observa una hiposeñal testigo del edema perilesional y de los fenómenos inflamatorios. En T2, el quiste se comporta con una señal diferente a la del LCR y se halla rodeado de una zona más o menos grande de hiperseñal debida al edema y a la inflamación. Para muchos esta sería la fase en que se originan los síntomas y signos de la enfermedad. Las secuencias FLAIR ayudan a esclarecer las imágenes dudosas, sobre todo cuando se sitúan alrededor de los ventrículos, y permiten visualizar en detalle los fenómenos inflamatorios.

- d) La última *fase cicatricial* puede observarse bajo la forma de una hiposeñal esférica en todas las secuencias, que es el testigo de una calcificación del parásito. En otras ocasiones, se manifiesta por una hiperseñal en T2 que indica una cicatriz glial. En algunos casos no se visualiza ninguna anomalía en el lugar anteriormente ocupado por el parásito.

El número de quistes

Es la impresión de los autores que en los últimos años no se observan tan frecuentemente las grandes infestaciones a las que estábamos acostumbrados,

aunque todavía de vez en cuando se encuentra uno de estos casos. Ahora mas bien vemos enfermos parasitados sólo por uno o algunos quistes y muy raramente las infestaciones masivas de antaño. Este fenómeno representa indiscutiblemente una mejoría de nuestro estado sanitario. Desconocemos la causa, pero creemos que puede encontrarse en varias razones: progreso sanitario, afluencia más precoz de los pacientes, vigilancia sanitaria de los puercos, nuevas técnicas diagnósticas.

No dejan, sin embargo, de encontrarse pacientes poliparasitados con varios quistes distribuidos en diversas partes del parénquima cerebral, sobre todo cortical. En algunos pacientes todos los quistes se hallan en el mismo estado evolutivo, como es el caso de un paciente que hemos estudiado recientemente. En otras oportunidades pueden verse al mismo tiempo varios estadios de la vida del parásito, con quistes viables, otros en vías de degeneración y otros calcificados. Esta asociación de imágenes indica que una persona puede infestarse repetidas veces por lo que se encuentran quistes en diversos estadios de desarrollo, que la infestación se produce una sola vez pero la suerte de los quistes sigue vías diferentes, o ambos fenómenos. Nos inclinamos por esta última posibilidad.

Queda una gran interrogante: ¿Qué conducta terapéutica adoptar ante los casos de infestación masiva? Las drogas antiparasitarias podrían crear una invasión tal de elementos antigénicos que los fenómenos inflamatorios escaparían al control terapéutico.

El tamaño de los quistes

Por razones que ignoramos algunos quistes escapan al tamaño habitual que es de uno o dos centímetros y adquieren un crecimiento gigante que requiere de un tratamiento quirúrgico.

La localización de los quistes

Parenquimal

La mayoría de los parásitos tienen predilección por la sustancia gris, tal vez por su mayor vascularización, y de ella, por la corteza cerebral. Sin embargo, se observan quistes en numerosas localizaciones encefálicas. Hasta el momento no hemos encontrado formas intramedulares.

La localización quística intraventricular es como puede imaginarse grave y necesita habitualmente la intervención neuroquirúrgica. Recientemente Bancalari ha seguido un interesante caso tratado médicamente cuya publicación esperamos pronto.

La RM es una excelente técnica para estudiar estas formas, sobre todo en las secuencias potenciadas en T1, densidad protónica y FLAIR. Se puede seguir los desplazamientos del quiste y su impacto sobre las cavidades ventriculares y la circulación de LCR (Figura 4). Mediante la RM, en efecto, se puede estudiar el flujo del LCR, evaluar su circulación y apreciar las perturbaciones que pudiesen resultar del parasitismo.

EN CONCLUSIÓN

La RM constituye el método por imágenes más sensible y que mejor evalúa el grado de infestación, localización y evolución del parásito. Creemos que el diagnóstico de neurocisticercosis debe de hacerse por la asociación de un Western blot en sangre y un estudio por RM con contraste que incluya una secuencia volumétrica coronal. Con este procedimiento, que adoptamos de manera rutinaria, pensamos que quedan pocos pacientes sin diagnóstico. Por otro lado, sólo un protocolo de seguimiento con RM seriadas permitirá evaluar con certeza la necesidad o no de tratar los casos portadores de un sólo quiste y señalar cual es la historia natural de la enfermedad, así como otras interesantes preguntas e interrogantes que hasta ahora nos planteamos.

SUMMARY

Magnetic resonance imaging (MRI) is the most sensible neuroimaging technique for cysticercosis, giving the best evaluation of the degree of infestation, localization, and evolutionary stage of the parasite. Other advantages of MRI include the capacity for performing sequences in all spatial planes, the avoidance of iodinated contrast solutions, and its safety. We believe that the diagnosis of neurocysticercosis must be based in the association of a serological test (Western blot) and a MRI study including a coronal volumetric sequence. Also, only a serial MRI follow-up would permit to accurately evaluate the real need for antiparasitic therapy in patients with a single cyst, to describe the natural history of the disease, and to answer other interesting questions that still persist.

REFERENCIAS

1. Lotz J, Hewlett R, Alheit B, Bowen R. Neurocysticercosis. Correlative pathomorphology and MR imaging. *Neuroradiology* 1988; 30: 35-41.
2. Suss RA, Maravilla KR, Thompson J. MR imaging of intracranial cisticercosis: comparison with CT and anatomopathologic features. *American Journal of Neuroradiology (AJNR)* 1986; 7: 235-42.
3. Trelles JO, Palomino L, Caceres A. Hystopathologie de la cysticercose cerebrale. *Acta Neuropathologica (Berlin)* 1967, 8: 115.
4. Trelles JO, Trelles L. Cysticercosis of the nervous system. En: Vinken PJ, Bruyn G (Eds.) *Handbook of Clinical Neurology, Vol 35: Infections of the Nervous System*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1978: 291.
5. Zee CS, Segall HD, Miller C, Tsai FY, Teal JS, Hieshima G, *et al.* Unusual neuro-radiological features of intracranial cisticercosis. *Radiology* 1980; 137: 397-407.

ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA CISTICERCOSIS

Adriana Ciudad de Andrade¹

Ya hemos tenido ocasión de conocer el parásito y el modo de infestación de la cisticercosis, considerada ahora como una plaga del mundo moderno.¹ Aún más, conocemos de su alta incidencia en determinados países y cómo su presencia en el más noble de los tejidos ocasiona severas alteraciones como convulsiones, hidrocefalia, demencia y muerte. Nos ocuparemos ahora de sus aspectos tanto macroscópicos como microscópicos y de las lesiones que ocasiona en el huésped humano.

La localización cerebral alcanza un alto porcentaje entre los casos de cisticercosis humana, lo que ha sido destacado desde las primeras comunicaciones,^{2,3} seguida de manifestaciones oculares, cutáneas y musculares. En el primer reporte dado en el Perú por Trelles y Lazarte en 1941,⁴ encontramos el siguiente cuadro:

Autor	Generalizado	Cerebral	Ocular
Dressel. 1877	87	72	
Jacoby. 1903	146	1	
Stiles. 1906	155	117	
Vosgien. 1911	807	372	330
Guccione. 1919	127	77	
Muller. 1928	36	21	

En el Perú, la primera descripción de cisticercosis fue hecha por Hipólito Unánue en el Mercurio Peruano en 1792 según describe Deza en su magnífico artículo.⁵ En los años siguientes se publicaron los casos citados por Oswaldo

¹ Departamento de Patología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú; Departamento de Anatomía Patológica, Instituto de Ciencias Neurológicas. Jirón Ancash 1271, Barrios Altos, Lima, Perú. Teléfono / Fax (511) 3281473.

Hercelles y Juan Voto Bernales en 1915, incluyendo el primer caso diagnosticado en vida, en un paciente del Hospital 2 de Mayo.⁶ Posteriormente vienen los trabajos de Cabieses, Rocca, Ravens, Vallenas, Landa, Roedenbeck y muchos más. Desde 1915 hasta la tesis doctoral de Escalante en 1971,⁷ hubieron 63 publicaciones sobre este tema.⁸ En América Latina son importantes los trabajos hechos en México y Brasil, que reflejan la grave incidencia del problema social de la cisticercosis.^{9,10}

ASPECTO MACROSCÓPICO

El parásito presenta en el sistema nervioso tres formas anatómicas: forma quística, forma racemosa y forma mixta. Cada una de ellas tiene localizaciones preferenciales, ya se trate del parénquima nervioso, de las meninges de la base o de los ventrículos.

Cisticercosis quística. Su localización más frecuente es en el cerebro, en el que se pueden encontrar quistes en los hemisferios cerebrales, tanto en la sustancia blanca como en la gris.^{4,7,11} Las circunvoluciones cerebrales pueden estar achatadas y atróficas o prominentes y distendidas, a veces con focos hemorrágicos pequeños y circunscritos.¹² En el cerebelo se pueden encontrar quistes aunque en menor cantidad, por lo que se dice que la frecuencia mayor es supratentorial.^{13,14} Puede encontrarse cisticercosis en los ventrículos laterales, III y IV ventrículo, y en la médula espinal, lo que veremos posteriormente. Nosotros no hemos encontrado cisticercos en los nervios periféricos, pero sí en los músculos, celular subcutáneo y la piel, además de localizaciones intraoculares.

En el cerebro la cisticercosis quística se caracteriza por la presencia de vesículas redondeadas u ovaladas de aproximadamente 7 mm de diámetro y en las que se visualiza un pequeño nódulo de más o menos 2 mm, adherido a la pared de la vesícula (Figura 1).¹⁵ Al cortarse éstas y colapsarse, se observa líquido claro, cristalino que deja ver la pared delgada, blanquecina, lisa y homogénea, con el punto de implantación del parásito en uno de sus extremos.¹⁶ La localización de estos quistes es en cualquier parte del cerebro: en las meninges, especialmente en la profundidad de los surcos, en la corteza cerebral, en la porción subcortical, en la sustancia blanca y en los núcleos basales. Quizás es mayor la frecuencia en la sustancia gris que en la sustancia blanca, lo que ha sido interpretado por algunos autores como *sitio de preferencia* por la mayor vascularización de la sustancia gris.⁹

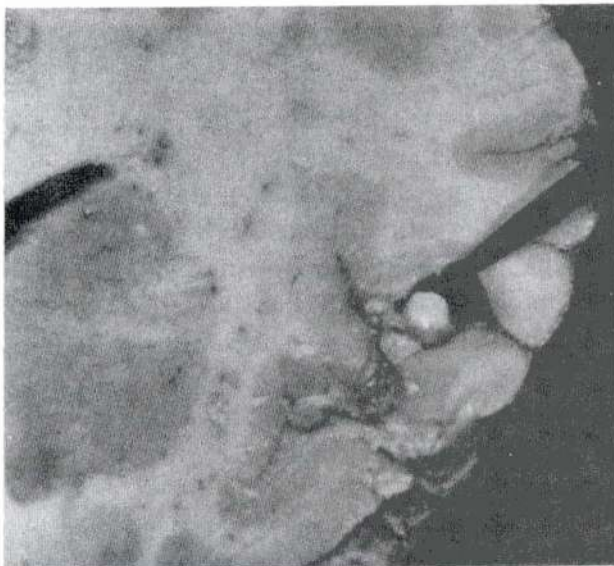


Figura 1. Quiste localizado en la profundidad de un surco.

El número de quistes es variable.¹⁷ Pueden ser únicos y no haber producido manifestaciones clínicas, encontrándose como un hallazgo durante el acto necrópsico. De allí la importancia de realizar cortes macroscópicos finos para el estudio del cerebro, pues pueden por su diámetro (entre 5 a 12 mm) pasar desapercibidos. De estos casos únicos pasamos a las infestaciones múltiples, desde varios quistes a más de un centenar de ellos^{18,19} (Figura 2). El parénquima cerebral puede presentar signos de compresión y congestión en las zonas vecinas al parásito, más acentuados cuanto mayor el tamaño del quiste.¹² En aquellos casos de infestación múltiple tratados con drogas cestocidas se puede encontrar edema, a veces acentuado; en estas ocasiones se observa un halo ligeramente más oscuro alrededor de los quistes.²⁰

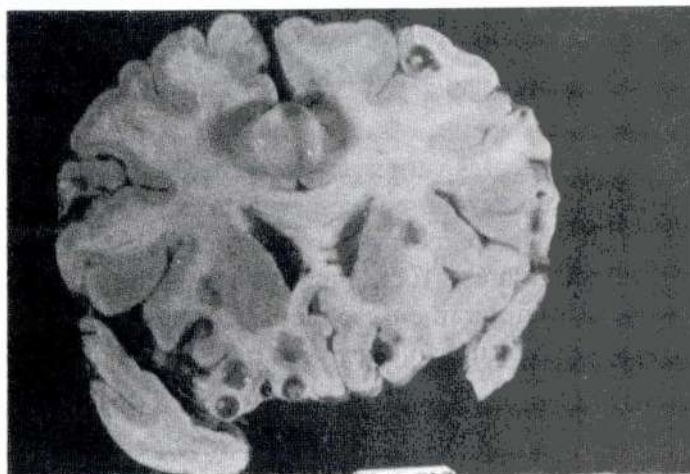


Figura 2. Cisticercosis quística múltiple.

En la mayor parte de casos únicos, macroscópicamente no se observan variaciones en el parénquima nervioso. En nuestra casuística del Instituto de Patología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el diámetro de los quistes ha variado entre 7 mm a 5.5 cm. En el Instituto de Ciencias Neurológicas han habido casos de cisticercos gigantes, de 7 y 8 cm. A veces esas grandes dimensiones de los quistes serían, según Davis y Kornfeld, resultado de disregulación osmótica.²¹ Como repetimos, existen desde quistes únicos a casos múltiples de varios cientos en un cerebro.²² Un caso visto en el Instituto de Patología de la Universidad de San Marcos fue un niño de 12 años, recogedor de basura, quien murió durante una crisis convulsiva; al examinar su cerebro en la Morgue, se encontró tan lleno de cisticercos que era imposible contarlos (Figura 3).

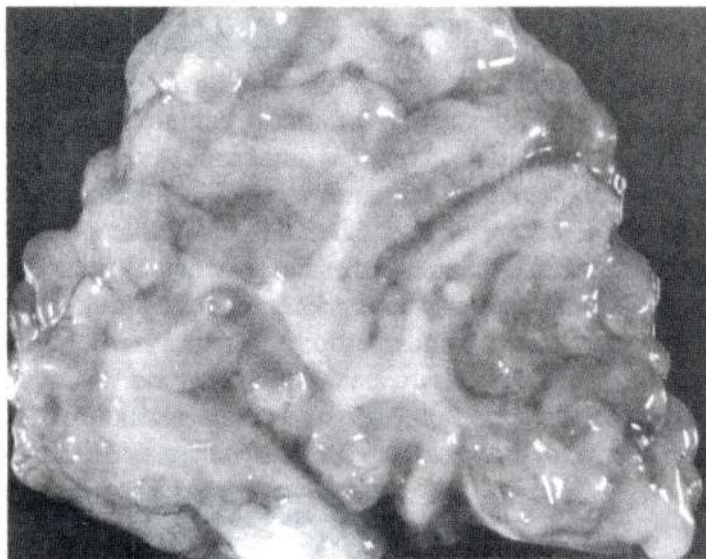


Figura 3. Infestación cerebral masiva

Las vesículas varían en su contenido de acuerdo al tiempo transcurrido; al cabo de un tiempo no bien precisado, el líquido vesicular se torna opaco, denso y puede aparecer como zonas de calcificaciones ovoideas, a veces de bordes irregulares. En algunas ocasiones hemos observado la presencia de líquidos completamente opacos, donde el estudio detallado no permite observar signos morfológicos del parásito (Figura 4).

Esta degeneración del parásito ha sido tomada por algunos investigadores como producto de una interacción deficiente entre el parásito y el

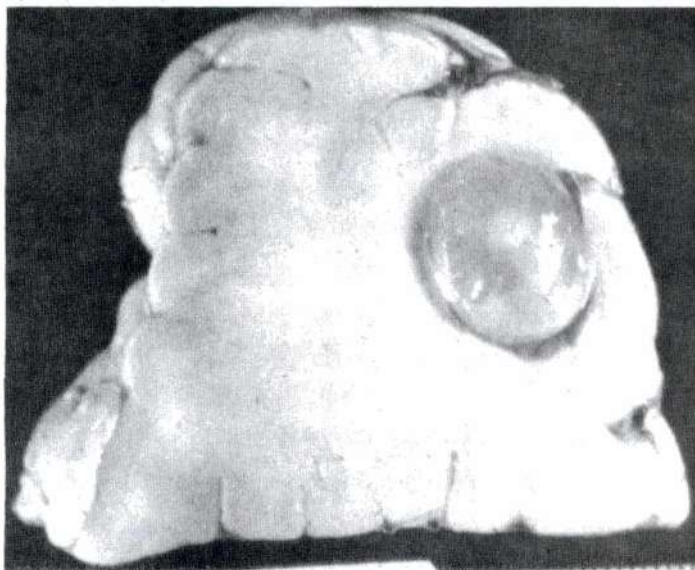


Figura 4. Quiste en degeneración, con líquido opaco.

huésped, es decir, una alteración en el fenómeno nutritivo.²³ Posteriormente se inicia la calcificación, que comienza habitualmente en la porción cefálica del parásito y avanza hasta tomar la pared vesicular, observándose entonces un nódulo redondeado, duro, blanquecino, calcáreo, visible de acuerdo a sus dimensiones a los rayos X. Algunos investigadores consideran una evolución de tres años para la aparición de este nódulo calcificado.^{15,16}

Las leptomeninges son el sitio más frecuente de localización de los quistes y presentan variaciones en la vecindad de ellos, donde se observan opalescentes, grisáceas o amarillentas. Estos cambios no son tan evidentes como en la forma racemosa y ocurren frecuentemente en las profundidades del valle silviano y otros surcos, donde se acumulan la mayor cantidad de quistes.²⁴ Tuvimos oportunidad de observar un caso en que el engrosamiento meníngeo de aspecto lechoso del fondo de la cisura silviana fue muy notorio, con severa congestión de los vasos a ese nivel (Figura 5). Los quistes de las meninges se observan como estructuras generalmente ovoideas, pequeñas, aisladas y adheridas a la pia.¹⁴

Otras localizaciones producen variaciones clínicas interesantes que han sido objeto de publicación por sus peculiaridades.^{13,20,25} En la tesis de Franco Ponce²⁶ se postulan como factor patogénico las variaciones de la circulación cerebral para dar una explicación de los territorios cerebrales mayormente afectados por el número de cisticercos.

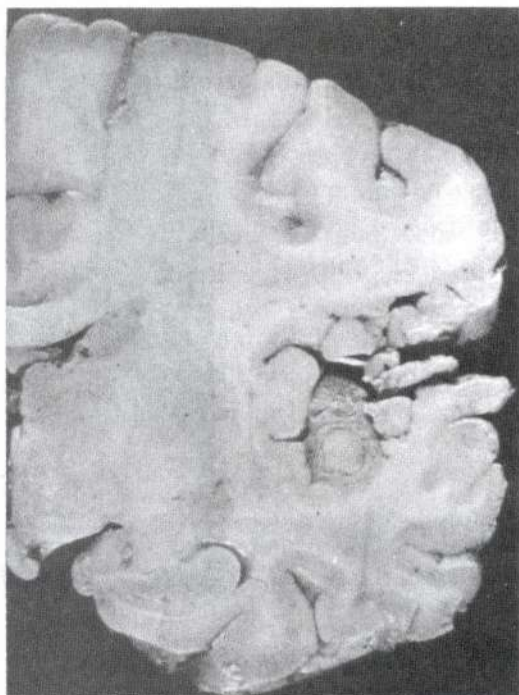


Figura 5. Quiste en la cisura silviana, degenerado y con reacción meníngea.

Cisticercosis racemosa. Esta forma particular es exclusiva de la cisticercosis humana, mostrando morfología particular y extraña. El parásito adopta una forma especial de crecimiento cuando su desarrollo no está constreñido por tejido de densidad mayor alrededor, y por lo tanto la forma racemosa se encuentra en las cisternas basales, en la región optoquiasmática, alrededor de la protuberancia y en recesos de la fosa posterior.²⁵ Las vesículas son generalmente más pequeñas y habitualmente carecen de escólex. En algunos reportes bibliográficos están descritas como varias vesículas pequeñas alrededor de un pedículo adherida a la pia madre, pareciéndose entonces a un racimo de uvas.¹⁴ En otras ocasiones parecen «dedos de guante» alrededor de la región optoquiasmática y a veces saliendo de la hendidura de Bichat, como escapando del cerebro, llenan los espacios subaracnoideos (Figura 6). La ausencia de escólex en los parásitos ha sido atribuida por algunos autores a su muerte precoz, probablemente por reacción alérgica del huésped, y la gran cantidad de membranas a una reacción autoinmune. Se cree que en un primer momento las vesículas están móviles en el espacio subaracnoideo, pero al crecer en número y en adherencias su movimiento estaría más dificultado originando mayor sintomatología por la mayor perturbación mecánica.^{26,27} Ocupan así las cisternas quiasmática, interpeduncular, pónica y magna. Cuando el proceso racemoso toma grandes

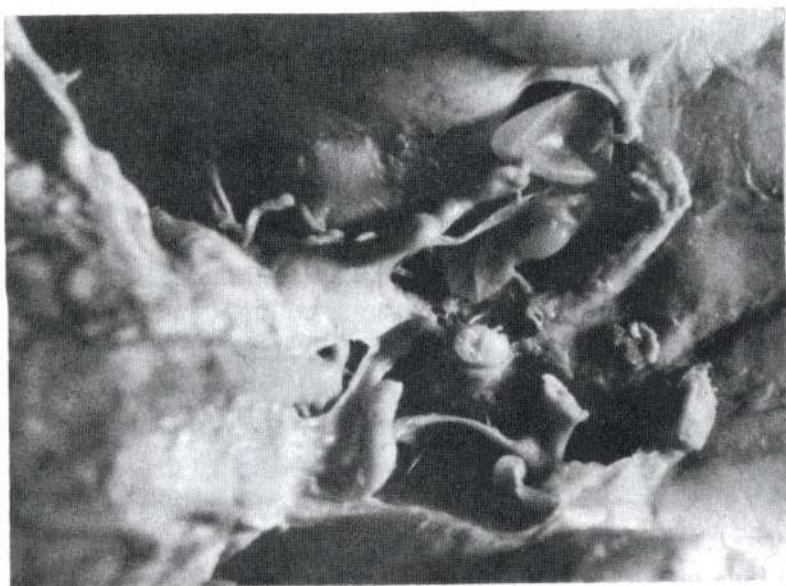


Figura 6. Cisticercosis racemosa.

proporciones invaden las cavidades ventriculares dando un aspecto «infiltrativo» (forma canceriforme de Trelles).

La mayor parte de veces se produce una intensa reacción inflamatoria de las meninges con fibrosis y obstrucción de los agujeros de Lushka y Magendie e hidrocefalo concomitante. Las meninges se observan en estas circunstancias opacas, gruesas, con trayectos fibrosos entre las diversas estructuras y con congestión de los vasos sanguíneos. Esta hidrocefalia simétrica es más frecuente que la producida por oclusión de un agujero de Monroe en la endodermitis de la cisticercosis intraventricular.²⁵ Aunque el hallazgo de quistes es excepcional en los nervios periféricos o craneales, existen manifestaciones de estos últimos debidos a compresión por aracnoiditis, hidrocefalia o por el compromiso de los vasos meníngeos, como se observa en la lesión optoquiasmática.

El aspecto de la membrana en la forma racemosa es similar al descrito en la forma quística con la diferencia que es más delgada, con mamelones más anchos y más altos y presenta digitaciones que complican severamente el aspecto de la región. Asimismo, las diferentes capas de la membrana no muestran una disposición uniforme.

Cisticercosis mixta. Se caracteriza por encontrarse al mismo tiempo las formas racemosa y quística. La variedad racemosa aparece en su forma usual en la porción basal del cerebro, en los espacios subaracnoideos y en las cisternas de la base. Los quistes son del mismo tamaño, aspecto y localización que

los descritos anteriormente. Anteriormente se creía que las diferentes variedades eran por tratarse de parásitos diferentes pero actualmente está establecido que es una sola variedad de parásito y que las tres formas son por razones propias del huésped.¹⁰

Cisticercosis intraventricular.

La cisticercosis intraventricular tiene características propias, no sólo por el hecho de ser generalmente única y libre dentro de las cavidades, sino por producir bloqueo, aunque sea transitorio en un primer momento, de la circulación del líquido cefalorraquídeo. Los quistes intraventriculares pueden ser móviles y pasar de una cavidad ventricular a otra. McCormick²⁸ con ventriculografía, ha descrito su paso de un ventrículo lateral al tercer, ventrículo y el regreso de nuevo al mismo ventrículo lateral.

La localización más frecuente es en el IV ventrículo, luego en el III y más raramente en los ventrículos laterales. En estas cavidades el parásito produce reacción inflamatoria periventricular, alteración del epéndimo y de los plexos coroideos y se une a la cavidad produciendo inflamación. La reacción inflamatoria es frecuentemente intensa, con linfocitos, monocitos, células plasmáticas y ocasionalmente eosinófilos. Hay despulimiento de esta capa endimaria por pérdida de los cilios y aplanamiento de las células, lo que produce alteración en la permeabilidad al perderse la unión íntima intercelular con alteración de los cilios y los microvellos. A veces se produce la apertura intercelular endimaria con emergencia del tejido glial subependimario, dando lugar a gránulos por la intensa gliosis e inflamación, que dificultan aún más la libre circulación del líquido cefalorraquídeo (ependimitis granular) (Figura 7). En la revisión de Madrazo²⁹ se da la siguiente tabla:

Localización	Casos	%
Ventrículo lateral derecho	3	12
Ventrículo lateral izquierdo	4	16
Tercer ventrículo	1	4
Cuarto ventrículo	14	56
Parénquima	1	4
Cisterna magna	2	8
Cisticercos únicos	17	81
Cisticercos múltiples	4	19

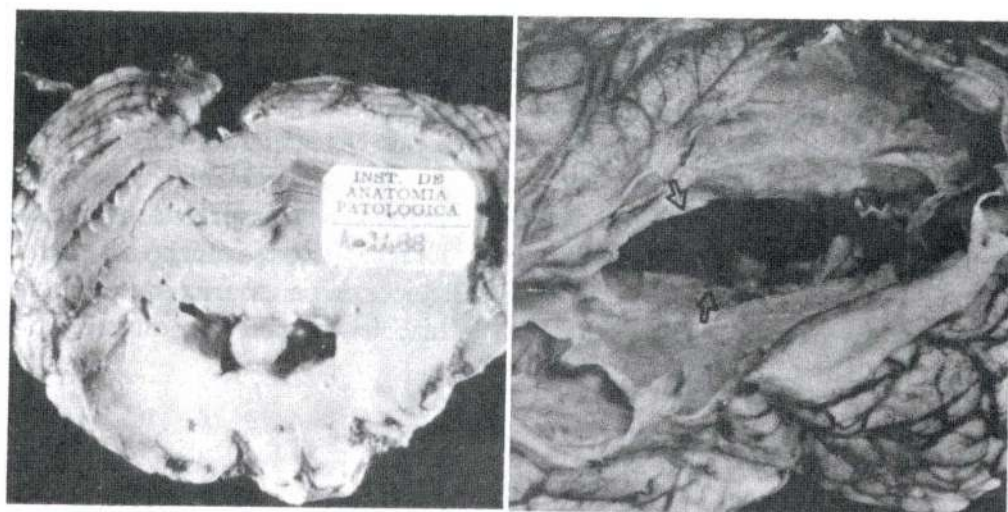


Figura 7. *Compromiso Ventricular. Izquierda:* cisticerco en el IV ventrículo. *Derecha:* ependimitis granular cisticercósica.

Por gravedad los quistes se localizan en las porciones basales, produciendo en estas zonas mayor fenómeno inflamatorio; por lo tanto se ocluyen aún más los agujeros de Lushka y Magendie, afectados por la leptomeningitis basal que puede ocurrir tanto en los casos quísticos parenquimales como en los racemosos. La hidrocefalia que ocurre en los casos de cisticercosis intraventricular tendría como origen no solamente la oclusión por el quiste sino la aracnoiditis y la ventriculitis. Estos mecanismos múltiples ocurren también en la hidrocefalia por oclusión del acueducto y en menor lugar en la de los ventrículos laterales.³⁰

Cisticercosis intrarraquídea.

El compromiso medular de la cisticercosis es relativamente raro y nos permite considerar dos aspectos importantes: la cisticercosis en el parénquima medular propiamente o forma intramedular, y el compromiso parasitario de las meninges, especialmente la pia-aracnoides raquídea o cisticercosis extramedular. Ambas tienen manifestaciones clínicas diferentes y su tratamiento es, evidentemente, también diferente.^{31,32}

La cisticercosis intramedular es debida a la presencia de quistes, cuya morfología es completamente similar a la observada en la forma quística parenquimal cerebral. El número de cisticercos es raramente tan grande como el que se observa a nivel del cerebro.

El compromiso meníngeo raquídeo es bastante evidente, similar a la forma racemosa basal cerebral. La localización más frecuente es en la región cervical, aunque a medida que se va descendiendo existe también reacción a otros niveles. A niveles inferiores el compromiso es menor, pero a nivel de la cola de caballo, las membranas son más grandes y prominentes. La región subdural posterior está mayormente comprometida en su aspecto longitudinal pero la reacción meníngea en el espacio subdural anterior es mucho más fuerte y evidente, con fibrosis e infiltrado inflamatorio, con un magma que engloba las raíces en forma considerable. Existe también compromiso a través del ligamento dentado a varios niveles raquídeos.

ASPECTO MICROSCÓPICO

Durante mucho tiempo se ha estudiado la membrana vesicular, primero para explicar la multitud de manifestaciones clínicas que se presentan y luego para ver si existía algún mecanismo que facilite su tratamiento por vía oral con los diferentes productos farmacológicos que se usan en la actualidad. Se pensaba que el líquido vesicular era distinto en las diferentes etapas de la vida parasitaria y de esta manera, al pasar a través de la membrana, daba lugar a una reacción parenquimal cada vez mayor, como si una sustancia tóxica bañara al delicado parénquima. Esto llevó a minuciosos estudios bioquímicos del líquido vesicular y al estudio en microscopía electrónica de la membrana.

Cualquiera que sea la localización del quiste, su membrana tiene tres capas histológicamente distintas: una capa externa o cuticular de cerca de tres micras de grosor, una capa media con una estructura pseudoepitelial y una capa interna reticular o fibrilar; dando en totalidad un grosor aproximado de 20 a 230 micras (Figura 8).

La capa interna contiene elevaciones papilares romas, por lo que se le conoce como capa abollonada. Tiene una estructura de tejido fibrilar conectivo dispuesto en grandes mallas interpuestas con formaciones alargadas de colágeno en forma de canales que se entrecruzan perpendicularmente, a veces en forma estrellada o en diversas figuras. Atraviesan estos canalículos el espesor de toda la pared, observándose en el mayor aumento como dilataciones en forma de cisternas. Entre las bandas entrecruzadas se observan células redondeadas aisladas, adosadas en ocasiones a la pared de las bandas colágenas.

La capa media, de aspecto epitelial, está conformada por dos o tres filas de células redondeadas, de núcleos uniformes, con cromatina densa y

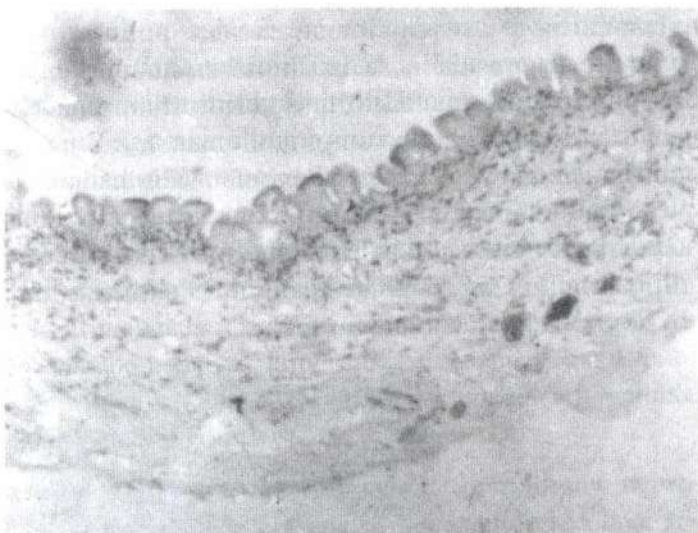


Figura 8. Membrana vesicular del cisticerco.

citoplasma escaso y claro. Por lo general presentan un solo núcleo excéntrico pero en ocasiones pueden ser binucleadas. Asimismo, la distribución de las capas celulares puede dejar de ser uniforme y parecer grupos desordenados.

La capa externa o cuticular ha sido descrita en detalle por Trelles, Rocca y Ravens²³ quienes con material fijado y fresco separaron a la antigua capa externa en dos: la capa de revestimiento ciliar en contacto con el sistema nervioso y la capa fibrocanalicular externa. La capa ciliar está constituida por un estrato basal amorfo y por una capa de cilios cortos, rígidos, de distribución homogénea, con separación de una a dos micras entre uno y otra. La segunda porción de la capa externa está constituida por un entrecruzamiento de fibras conectivas y canalículos que se entremezclan y parecen corresponder a las bandas de la capa interna, dando un aspecto particular de malla a toda la estructura. Es a partir de la existencia de estas comunicaciones que se especula en relación al aspecto nutricional del parásito.

Microscópicamente debemos considerar también dos aspectos importantes. El primero es en relación al comportamiento del parénquima cerebral en la vecindad de los quistes en la forma quística parenquimal. El cerebro reacciona con signos de compresión de las neuronas: núcleos oscuros, picnóticos, y citoplasma contraído, que indican la próxima desaparición celular. También puede existir reacción glial, con aumento numérico de la glía alrededor de los vasos cerca a los quistes y con gliosis. Otro punto a considerar es la reacción inflamatoria celular con linfocitos, monocitos y células

plasmáticas. Ocasionalmente existen polimorfonucleares escasos, pero es evidente la presencia de eosinófilos, aunque en menor número que en la reacción meníngea. Este tipo de infiltrado puede ser difuso, pero también puede presentarse reacción granulomatosa con presencia de células gigantes multinucleadas a tipo cuerpo extraño. Más hacia la periferia se observa tejido de granulación del parénquima cerebral, con proliferación fibroblástica y neoformación vascular. Se sabe que toda esta variedad de reacciones es debida tanto a la diferente manera de reacción del huésped como al estado biológico del parásito (Figura 9).

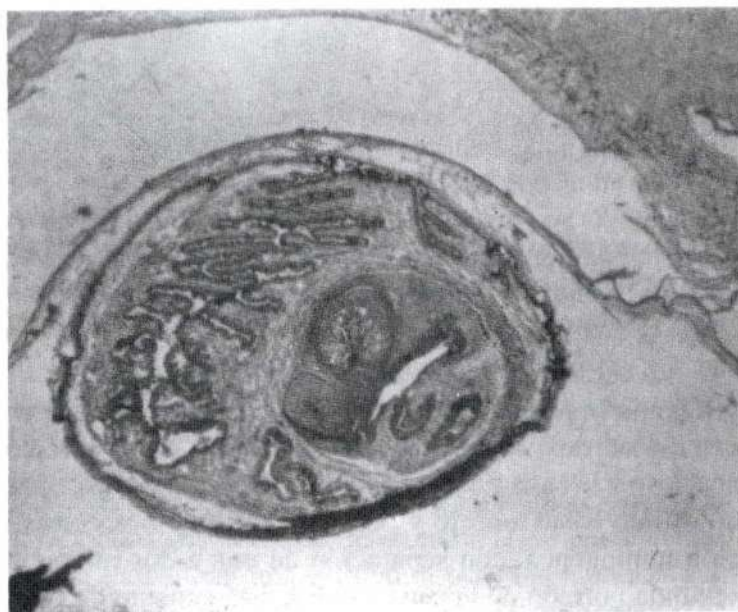


Figura 9. Sección transversal del quiste. Se observa la reacción inflamatoria parenquimal.

Otro aspecto importante es la reacción de la meninge en la forma racemosa. Se ha descrito la inflamación en las meninges en la forma quística, pero ésta es mucho mayor, caracterizándose por la presencia de denso infiltrado de células redondas, linfocitos, monocitos, células plasmáticas, polimorfonucleares y eosinófilos. Existe severa reacción fibrosa y aparición de secuestros y bridas que afectan los trayectos vasculares y los nervios craneales.

Cuando existe una gran cantidad de quistes, especialmente en niños, se produce una reacción celular glial e inflamatoria especialmente severa. En estos casos hay grave daño parenquimal y se le considera como una encefalitis cisticercósica.

Alteraciones vasculares. Las lesiones vasculares son prominentes y causadas probablemente por hipersensibilidad. El compromiso es frecuentemente de las tres capas, observándose proliferación de la íntima con oclusiones importantes de la luz vascular por crecimiento concéntrico o excéntrico, por proliferación fibroblástica o colágena. En ocasiones pueden presentarse excrecencias locales que forman puentes a través del lumen. Es importante señalar que al producirse disminución de la luz vascular se pueden presentar lesiones isquémicas similares a las que se producen en la vasculitis tuberculosa, aunque en menor frecuencia y cuantía, debido al menor diámetro de las arterias comprometidas en la llamada vasculitis «cisticercósica». No obstante, en la cisticercosis racemosa la cuantía de los vasos es mayor y puede encontrarse obliteración del tronco basilar o de la silviana.

En la capa media se producen lesiones de degeneración hialina y necrosis, excéntricas, parciales o totales. En las alteraciones vasculares de la cisticercosis el compromiso de la capa elástica es menor y se trata generalmente de espesamientos localizados, con fragmentaciones que de toda forma disminuyen la resistencia vascular. Posteriormente en estas zonas se produce fibrosis y presencia de infiltrado linfomonocitario.³³

La adventicia reacciona con infiltrado inflamatorio principalmente linfocitario, células plasmáticas y ocasionales eosinófilos. También se produce proliferación fibroblástica con laminación de la adventicia por fibrosis. Es evidente pues, que en la cisticercosis se presenta una panvasculitis de importancia que ha sido considerada por muchos como una vasculitis cisticercósica.

RESUMEN

En este capítulo se presenta una completa revisión de la neuropatología de la cisticercosis. Macroscópicamente, el parásito presenta tres formas: quística, racemosa o mixta. La forma quística se localiza preferentemente en el cerebro, como vesículas (única o múltiples) de menos de un centímetro de diámetro, en las que se puede distinguir el escólex del parásito. De acuerdo al tiempo transcurrido desde la infestación, estas vesículas experimentan cambios degenerativos: el líquido vesicular se torna opaco y se inicia la calcificación del parásito. La forma racemosa se presenta en las cisternas de la base, carece de escólex, y ocasiona una reacción inflamatoria en las estructuras vecinas que puede comprimir estructuras nerviosas o vasculares, o llevar a la hidrocefalia. Luego se describen las características de la infestación intra-

ventricular, de mayor frecuencia en el IV ventrículo, y la espinal, preferentemente cervical. En la parte final se detallan los aspectos microscópicos, incluyendo las características funcionales de la membrana del parásito, con un grosor de entre 20 y 230 micras y compuesta de tres capas: externa (cuticular), media (pseudoepitelial) e interna (fibrilar); los cambios en el parénquima adyacente y las alteraciones vasculares (vasculitis cisticercósica).

SUMMARY

A comprehensive review of the neuropathology of cysticercosis is presented in this chapter. Macroscopically, the parasite presents in three forms: cystic, racemose, and mixed. The cystic form locates preferentially in the brain as single or multiple vesicles of less than one centimeter in diameter, with a visible scolex. Along the time, these vesicles experiment degenerative changes: the cystic fluid becomes opacified, and the calcification process begins. The racemose form occurs in the basal cisternal spaces, does not present a scolex, and causes an inflammatory reaction in the surrounding anatomical structures that may compress nervous and vascular structures, or lead to the establishment of hydrocephalus. The intraventricular infestation, more frequent in the IV ventricle, and the spinal infestation, usually cervical, are also reviewed. In the final part, the microscopic aspect is detailed, including the functional characteristics of the vesicular membrane, with 20 to 230 microns of width, composed of three layers: external (cuticular), intermediate (pseudoepitelial), and internal (fibrilar), the changes in the adjacent parenchyma, and vascular alterations (cysticercotic vasculitis).

REFERENCIAS

1. Brown WJ, Voge M. Cysticercosis: a modern day plague. *Pediatric Clinics of North America* 1985; 32: 954-69.
2. Vosgien Y. *Le Cysticercus cellulosae chez l'Homme et chez les Animaux*. Tesis. Imprimerie de la Faculté de Médecine, Paris, 1911.
3. Guccione A. *La Cisticercosi del Sistema Nervoso Centrale Umano*. Milán, 1919.
4. Trelles JO, Lazarte JA. *La Cisticercosis Cerebral*. Lima: La Prensa, 1941.
5. Deza L. Hipólito Unánue y la neurocisticercosis. *Revista de Neuropsiquiatría (Perú)* 1987; 50: 77-82.

6. Hercelles O, Voto-Bernales J. La cisticercosis humana en el Perú. *La Crónica Médica* 1915; 621: 49-54.
7. Escalante S. Cisticercosis. I. Epidemiología y clínica. Consideraciones anatómicas. II. Cisticercosis Porcina. *Tesis Doctoral, Universidad Peruana Cayetano Heredia*, Lima, 1973.
8. Frisancho O, Frisancho D. Cisticercosis Humana. *Tribuna Médica (Perú)* 1978; 34: 27-9.
9. Pinto-Pupo P. Cysticercosis of the nervous system. Clinical manifestations. *Actas del Primer Congreso Panamericano de Neurología*, Lima, 1963.
10. Spina-Franca A. Neurocisticercosis nas Américas. *Actas del Octavo Congreso Panamericano de Neurología*, Montevideo, 1991. pp 459-78.
11. Loo L, Braude A. Cerebral cysticercosis in San Diego: report of 23 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 341-59.
12. Trelles JO. Cerebral cysticercosis. *World Neurology* 1961; 2: 488-97.
13. Trelles JO, Roedenbeck SD. Estudios sobre neurocisticercosis. III. Formas clínicas poco frecuentes de cisticercosis cerebral. *Revista de Neuropsiquiatría (Perú)* 1954; 17: 15-26.
14. Hume-Adams J, Corsellis JAN, Duchen LW. (Eds.) *Greenfield's Neuropathology*. London: Edward Arnold, 1984.
15. Mac Arthur WP. Cysticercosis as seen in the British army, with special reference to the production of epilepsy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1934; 27: 348-57.
16. Slais J. Die morphologie und histologische Diagnostik des Parasiten bei der gehirncysticercose. *Acta Neuropathologica (Berlin)* 1968; 10: 295-307.
17. Gautier JC, Rosa A, Trelles L. La cysticercose cerebrale. *Journal des Agregés* 1973; 6: 433-8.
18. Ahuja GK, Roy S, Kamla G, Virmani V. Cerebral cysticercosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1978; 35: 365-74.
19. Nash TE, Neva FA. Recent advances in the diagnosis and treatment of cerebral cysticercosis. *New England Journal of Medicine* 1984; 311: 1491-6.
20. Botero D, Tanowitz HB, Weiss LM, Wittner M. Taeniasis and cysticercosis. *Infectious Disease Clinics of North America* 1994; 7: 683-97.
21. Wadia NH. Neurocysticercosis. En: Shakir RA, Newman PK, Poser CM (Eds.) *Tropical Neurology*. London: WB Saunders, 1996: 247-73.
22. Schultz TS, Ascherl GF. Cerebral cysticercosis: occurrence in the immigrant population. *Neurosurgery* 1978; 3: 164-9.
23. Trelles JO, Rocca E, Ravens R. Estudios sobre neurocisticercosis. I. Sobre la fina estructura de la membrana vesicular quística y racemosa.- Deducciones patológicas. *Revista de Neuropsiquiatría (Perú)* 1952; 15: 1-35.
24. Zenteno-Alanis GH. Aspectos fisiopatológicos en el tratamiento de la cisticercosis humana. *Cirugía y Cirujanos* 1983; 51: 145-60.
25. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Reviews of Infectious Diseases* 1988; 165: 1075-86.

26. Franco-Ponce J. Patogenia y tratamiento de la neurocisticercosis. *Tesis Doctoral, Universidad Peruana Cayetano Heredia*. Lima, 1971.
27. Kirkpatrick JB. Neurologic infections due to bacteria, fungi, and parasites. En: Davis RL, Robertson DM. *Textbook of Neuropathology*. 2nd. Ed. Baltimore: Williams y Wilkins, 1991: 783-4
28. McCormick GF, Zee CS, Heiden J. Cysticercosis Cerebri. Review of 127 cases. *Archives of Neurology* 1982; 39: 534-9.
29. Madrazo I, García-Rentería G, Sandoval M, López-Vega FJ. Intraventricular cysticercosis. *Neurosurgery* 1983; 12:148-52.
30. Pollit N. Neurological complications of cysticercosis. *Documenta Ciba (Separata)* 1995.
31. Trelles JO, Cáceres A, Palomino L. Cisticercosis intramedular. *Revue Neurologique* 1970; 123: 187-202.
32. Lorentz IT. A case of spinal cysticercosis. *Clinical and Experimental Neurology* 1978; 15: 85-91.
33. Trelles JO, Ravens R. Estudios sobre neurocisticercosis. II. Lesiones vasculares, meníngeas, endimarias y neuróglícas. *Revista de Neuropsiquiatría (Perú)* 1953; 16: 241-56.

TRATAMIENTO DE LA CISTICERCOSIS PORCINA

Armando E. González,¹ Cesar Gavidia,¹ Robert H. Gilman,²
Héctor H. García,^{2,3} Néstor Falcón,¹ Teresa Bernal¹

ANTECEDENTES

El control de la *Taenia solium* en Perú plantea una contradicción interesante. La fórmula empleada para controlar el parásito, inspección de carnes, erradicó la cisticercosis en varios países hace ya 100 años. Hoy en día, las leyes, normas y reglamentos de control se basan en el mismo principio de inspección de carnes, simple y efectivo. Sin embargo, *T. solium* representa la principal zoonosis parasitaria del país, con tasas de prevalencia de infección humana y porcina que alcanzan 17% y 75% respectivamente. En este contexto, es prioritario llegar a entender por que no funcionan las medidas de control tradicionales y proponer alternativas viables.

La fuerte dependencia económica de los campesinos en la crianza informal de cerdos, ha devenido en la creación de sistemas de crianza y comercialización que favorecen la dispersión de *T. solium*. En el Perú, el cerdo se emplea para "ahorrar" dinero, de manera que los campesinos compran cerdos cuando tienen efectivo y los venden cuando requieren liquidez. De esta manera, el criador se protege de la inflación y de cualquier eventualidad que pudiera afectar su dinero. Sobre esto, el aumento de peso y las crías que pudieran tener sus animales constituirán una ganancia adicional. El campesino buscará optimizar su "ahorro" invirtiendo la menor cantidad de dinero en alimentar sus animales, por tanto, mantendrá el cerdo al pastoreo,

¹ Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Av. Circunvalación s/n, Salamanca de Monterrico, Lima, Perú. Teléfono/Fax (511) 4488931.

² Departamento de Patología, Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porras, Lima, Perú. Teléfono (511) 4832942, Fax (511) 4529758.

³ Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porras, Lima, Perú.

exponiéndolo a los huevos de *T. solium*. Más importante aún, protegerá su capital utilizando mataderos clandestinos, evitando cualquier riesgo de pérdida por confiscación en los mataderos oficiales y haciendo inútiles las medidas de control.¹

El tratamiento de la cisticercosis porcina representa una alternativa autosostenible de control. El incentivo de un tratamiento eficaz radica en que el animal recuperaría su valor. En la sierra del Perú, donde el peso promedio del cerdo en mercado es de 50 - 60 kg, la diferencia entre un cerdo infectado y uno tratado exitosamente es de 20 a 40 dólares norteamericanos.² Entonces, si se contara con un tratamiento ideal, el tratamiento sistemático de los cerdos podría limitar la transmisión de *T. solium* y correría por cuenta del principal interesado en la curación del animal, el pequeño criador. A nivel de los programas de control de la enfermedad, proveer de tratamiento a los campesinos no sólo bajaría la prevalencia de cisticercosis porcina, sino que ayudaría a establecer vínculos de cooperación con la comunidad, principal efectora de cualquier programa sostenible.

El tratamiento ideal para la cisticercosis porcina se puede describir como aquel que mediante un mínimo de manipulación del animal consiga el 100% de inactivación de los quistes sin ningún efecto adverso. El tratamiento ideal deberá hacer su efecto con una sola dosis, debido a que los esquemas con dosis múltiples son completamente imprácticos en condiciones de campo; debe ser 100% efectivo, porque es necesario que la posibilidad de cerrar el ciclo cisticerco-tenia sea nula para cualquier cerdo tratado; y finalmente, los campesinos son muy sensibles a las manifestaciones clínicas de un animal post manipulación, de manera que el tratamiento ideal deberá producir mínimos efectos adversos o ninguno.

Nuestra experiencia en el tratamiento de la cisticercosis porcina empezó probando drogas empleadas en humanos, en diferentes esquemas de tratamiento. En un primer momento, se probó albendazol a diferentes dosis y con esquemas de uno y tres días de dosificación. En este experimento se demostró que la droga era tóxica, pero lograba inactivar un buen número de quistes si se administraba en tres días consecutivos a 30 mg/kg/día.³ El análisis de los resultados nos motivó a probar oxfendazol, un benzimidazólico de uso veterinario relacionado al albendazol, de menor toxicidad y que mantenía niveles plasmáticos altos por tres días. En el segundo experimento se comparó la eficiencia de oxfendazol a 30 mg/kg contra praziquantel a 50 mg/kg, ambos administrados en una sola dosis.²

Oxfendazol demostró reunir las características de la droga ideal. Esta droga no sólo llegó a inactivar la totalidad de los quistes alojados en músculo,

luego de 13 semanas del tratamiento, sinó que dejó solamente pequeñas cicatrices. Es decir, la carne no sólo estaba libre de quistes sinó se presentaba como apta para el consumo directo. El hecho de que la droga matara efectivamente los quistes nos llevó luego a determinar la dosis de elección y la curva de efectividad por tiempo post tratamiento. La posibilidad que oxfendazol fuera efectivo en tratamientos de un solo día presentaba un abanico de estrategias de control muy interesante. Sin embargo, se demostró que los quistes solo empezaban a inactivarse y degenerar alrededor de la cuarta semana post tratamiento. La totalidad de ellos se degeneraba a la octava semana y se reabsorbían completamente a la décimotercera semana. Estos resultados a su vez sugerían la posibilidad de un mayor rol del sistema inmune en el efecto final en los quistes de un cerdo tratado, dándole una mayor cabida a soluciones de control que consideran el empleo de inmunoterapia en la cisticercosis porcina.

I. TRATAMIENTO DE LA CISTICERCOSIS PORCINA CON ALBENDAZOL³

Albendazol [Metil 5(6) - (alfa-hidroxifenil 1 metil 1) 2 - benzamida-zolcarbamato], es un polvo blanco cristalino, soluble en alcohol y es administrado vía oral en forma de suspensión. Se absorbe mucho más que otros benzimidazólicos; un 47 % de la dosis administrada se recupera en la orina en un período de nueve días (28% en las primeras 24 horas). Albendazol se metaboliza principalmente en forma de sulfóxido y de otros tres o cuatro productos todavía no identificados que se excretan principalmente por la orina.⁴

Como en la mayoría de los benzimidazoles, el uso de esta droga está dirigido básicamente para el tratamiento de nemátodos gastrointestinales. Su modo de acción se dirige a interferir el metabolismo generador de energía en el parásito, inhibiendo la formación de la fumarato reductasa de tal manera que no se genera energía en forma de ATP a partir de la mitocondria y en ausencia de ésta, el parásito muere.⁴

Existen algunos ensayos respecto a la actividad de los benzimidazoles contra larvas enquistadas, especialmente *Taenia saginata* en el ganado bovino. En estas el mebendazol solo es parcialmente eficaz contra los cisticercos en 10 dosis diarias orales de 5 mg/kg. Se han obtenido mejores resultados con el albendazol (50 mg/kg) y el cambendazol (34 mg/kg), que en dosis única reducen el número de quistes en los tejidos del ganado bovino en aproximadamente 50% y un 100% respectivamente. Dosis más altas y/o

períodos de tratamientos más largos con albendazol o mebendazol pueden lograr la destrucción satisfactoria de este cisticerco.⁴

El primero de los estudios que describiremos en este artículo evaluó el efecto del albendazol sobre las larvas de *Taenia solium*,³ para lo cual se adquirieron 17 porcinos naturalmente infectados con cisticercosis, los que fueron distribuidos en tres grupos: **Grupo 1**, seis animales a los que se les administró albendazol en una sola dosis de 50 mg/kg; **Grupo 2**, seis animales a los que se les administró albendazol en tres dosis consecutivas de 30 mg/kg/día, y **Grupo 3**, cinco animales que se mantuvieron como controles no tratados. Los animales se mantuvieron en ambientes individuales por 72 horas post-tratamiento para evitar alteraciones por coprofagia y luego se les dispuso en corrales según tamaño. Los animales se sacrificaron entre la 10ª y 12ª semana. La eficiencia de la droga fue evaluada mediante la prueba de evaginación de quistes extraídos de músculo, corazón, lengua y cerebro; observaciones clínicas y análisis histopatológico.

La prueba de evaginación se basó en la extracción de quistes presentes en muestras de diferentes órganos. Estos quistes se lavaron en una solución salina tamponada con fosfatos (PBS) de 0.15 M y pH 7.2. Luego se procedió a suspenderlos en una solución de pepsina al 1% pH 2.0 y se incubó durante 30 a 60 minutos a 37°C. Cuando la pepsina había digerido la membrana del quiste, se lavaron estos con PBS y se suspendieron en una solución de tripsina al 1 por 1000 a la que se añadió sales biliares (Sigma) pH 8.9, y se incubó por una hora a 37°C. La presencia del escólex evaginado y el movimiento de este en la solución se utilizaron como criterio diagnóstico de evaginación.

El tratamiento de la cisticercosis de los cerdos usando albendazole por vía oral tuvo resultados variados de acuerdo a los esquemas empleados. El albendazole administrado en dosis de 30 mg/kg por tres días consecutivos redujo en un 100% la viabilidad de los cisticercos presentes en músculo, corazón y lengua, mas no en el cerebro; mientras que en los animales tratados con dosis única de albendazole a 50 mg/kg se encontraron cisticercos viables en todos los órganos, excepto lengua, y en el grupo control el porcentaje de viabilidad de los cisticercos presentes fue elevado (Tabla 1).

Los cerdos fueron observados diariamente durante todo el experimento, anotándose la presencia de signos clínicos que pudieran dar evidencias de reacciones colaterales a la droga. Se controló la temperatura corporal, el consumo de agua y alimento, presencia de diarreas y otros signos clínicos que manifiesten un trastorno en el estado fisiológico del animal. Las

Tabla 1. Porcentajes de evaginación en quistes cisticercóticos extraídos de órganos de cerdos tratados con albendazole en diferentes esquemas.

Cerdo	Droga	mg/kg	Dosis	Músculo	Lengua	Corazón	Cerebro
31	ABZ	50	1	13 (5/39)	19 (13/68)	0 (0/3)	25 (1/4)
35	ABZ	50	1	33 (2/6)	0 (0/19)	0 (0/4)	0 (0/0)
38	ABZ	50	1	16 (7/44)	52 (17/33)	0 (0/25)	0 (0/1)
41	ABZ	50	1	2 (1/42)	0 (0/42)	0 (0/16)	5 (1/19)
43	ABZ	50	1	0 (0/22)	0 (0/7)	0 (0/11)	0 (0/0)
45	ABZ	50	1	1 (1/107)	0 (0/80)	0 (0/19)	10 (3/30)
32	ABZ	30	3	0 (0/109)	0 (0/104)	0 (0/100)	0 (0/0)
33	ABZ	30	3	0 (0/14)	0 (0/22)	0 (0/14)	0 (0/0)
37	ABZ	30	3	0 (0/12)	0 (0/22)	0 (0/0)	0 (0/0)
40	ABZ	30	3	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
44	ABZ	30	3	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
46	ABZ	30	3	0 (0/93)	0 (0/98)	0 (0/6)	5 (1/20)
30	Control	---	---	83 (83/100)	75 (75/100)	64 (60/94)	65 (11/17)
34	Control	---	---	100 (44/44)	100 (100/100)	97 (93/96)	45 (5/11)
36	Control	---	---	34 (11/32)	82 (23/28)	0 (0/1)	0 (0/15)
39	Control	---	---	99 (99/100)	100 (100/100)	89 (51/57)	82 (71/87)
42	Control	---	---	93 (93/100)	85 (50/59)	90 (90/100)	40 (4/10)

observaciones clínicas detectaron que el albendazol producía en los cerdos efectos colaterales indeseables, tales como: inapetencia, depresión, postramiento, fiebre, tos, vómito, diarrea e inclusive muerte. Estas reacciones secundarias se prolongaron ocho días en animales del grupo 2, en los que se incluye una muerte, y siete días en los animales del grupo 1. No se observó ninguna alteración en los animales del grupo control, por lo que la presentación de los signos clínicos observados en los cerdos del grupo 1 y 2 son atribuidos a la droga.

Para el examen histopatológico se tomaron muestras de tejido en formol al 10% tamponado. Se extrajeron los quistes para incluirlos en parafina, y una vez reducida la muestra se le colocó nuevamente en una solución de formol al 10% tamponado (0.005 M, pH 7.2) por 24 horas. Después se procedió a deshidratar la muestra colocándola en solución de etanol de concentraciones crecientes, desde 70% hasta etanol absoluto (100%). Seguidamente, se procedió a la clasificación con xilol e inclusión en parafina. Una vez obtenido el taco de parafina, se obtuvo cortes de aproximadamente 5-7 micras de espesor. Las secciones se recogieron en portaláminas, se fijaron y se procedió

al método de coloración con hematoxilina/eosina, después del cual quedaron listas para el análisis microscópico.

El examen histopatológico mostró la presencia de numerosas células inflamatorias alrededor de los quistes en la mayoría de las muestras analizadas, inclusive aquellas provenientes de los animales del grupo control. Estas células eran predominantemente monocitos, eosinófilos, plasmocitos y células epitelioides, propias de reacciones inflamatorias crónicas. La diferencia sustancial estuvo en que mientras en las muestras provenientes de cerdos del grupo control las células mencionadas rodeaban al quiste sin ocasionarle ninguna alteración y como consecuencia de esto los cisticercos mantenían su viabilidad, en las muestras provenientes de cerdos tratados, éstas se encontraban formando pequeños granulomas.

II. TRATAMIENTO DE LA CISTICERCOSIS PORCINA CON PRAZIQUANTEL Y OXFENDAZOL²

La evidencia obtenida al evaluar el efecto de albendazol para el tratamiento de la cisticercosis porcina apuntaba claramente al oxfendazol como una alternativa plausible. Oxfendazol es uno de los metabolitos naturales del albendazol, tiene una tasa de absorción mayor y es menos tóxico. El hecho de que albendazol funcionase bien en esquemas de tres días, y que oxfendazol mantenía concentraciones plasmáticas por más de dos días, sugería que tal vez se podría encontrar un mejor resultado empleando una sola dosis de oxfendazol. Se decidió comparar el efecto de una sola dosis de oxfendazol con un control sin tratamiento y con un grupo de cerdos tratados con praziquantel.

Oxfendazol [Metil 5(6) -fenilsulfinil - 2 - benzimidazolcarbamato], es un polvo blanco cristalino, débilmente soluble en agua, soluble en alcohol y es administrado vía oral en forma de suspensión. Fue identificado por primera vez en los laboratorios de investigación Syntex en Palo Alto, California. La estructura del oxfendazol consiste en el carbamato de benzimidazol, característico de este tipo de drogas, con un substituyente de fenil sulfinil en la porción 5.⁵

En los animales monogástricos el oxfendazol se excreta principalmente con la orina. Los metabolitos principales del oxfendazol son: la hidroxilación en el 4' carbono del grupo tiofenil, hidrólisis de la fracción de metil carbamato y oxidación o reducción del sulfóxido. Los metabolitos 4 hidroxil son

excretados como glucoronidos y sulfatos urinarios. Pequeñas cantidades de oxfendazol se excretan durante un período de hasta 1,5 semanas después de la dosificación. El uso del oxfendazol también está dirigido básicamente para el tratamiento de nemátodos gastrointestinales, y su modo de acción es similar al de albendazol.⁴

Se dispuso de cuatro grupos de cuatro cerdos cisticercóticos cada uno. Un grupo recibió una sola dosis de 50 mg/kg de praziquantel, el segundo grupo recibió una sola toma de oxfendazol a dosis de 30 mg/kg, el tercer grupo recibió ambos medicamentos, y el cuarto grupo permaneció como control. Los cerdos fueron sacrificados alrededor de la decimosegunda semana post tratamiento.

Los resultados mostraron mayor eficacia para oxfendazol, no encontrándose parásitos viables en los grupos tratados con esta droga (Tabla 2). En el grupo que recibió praziquantel se hallaron menos parásitos, pero la viabilidad estaba conservada en los restantes.

Tabla 2. Porcentajes de evaginación de cisticercos de varios tejidos, de acuerdo al tratamiento.

Órgano	Control	Praziquantel	PZQ + OFZ	Oxfendazol
Músculo	99.9 +/- 0.3	100.0 +/- 0.0	0 +/- 0	0 +/- 0
Lengua	98.5 +/- 1.7	99.7 +/- 0.7	0 +/- 0	0 +/- 0
Corazón	96.8 +/- 5.3	97.7 +/- 4.6	0 +/- 0	0 +/- 0
Cerebro	72.4 +/- 23.8	97.6 +/- 4.8	0 +/- 0	0 +/- 0

Este estudio demostró por primera vez la eficacia y seguridad de una dosis de oxfendazol para la cisticercosis porcina, y lo presentó como una alternativa terapéutica y una potencial adición a programas de control.

III. DETERMINACIÓN DE LA CURVA DOSIS-RESPUESTA DEL OXFENDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA CISTICERCOSIS PORCINA

Este estudio se realizó con el objeto de evaluar el efecto de diferentes dosis de oxfendazol en las larvas de *Taenia solium*. Con tal fin, se adquirieron 24 porcinos positivos a cisticercosis, los que fueron distribuidos en cuatro grupos de seis individuos cada uno. A tres grupos se les administró

oxfendazole vía oral a dosis única de 10, 20 y 30 mg/kg de peso vivo respectivamente y el cuarto grupo recibió un placebo. Los porcinos permanecieron en ambientes individuales por 72 horas post tratamiento para evitar la coprofagia y luego se los dispuso en corrales según tamaño. Los animales se sacrificaron entre la 8ª y 10ª semana. La eficacia de la droga fue evaluada mediante la prueba de evaginación de quistes extraídos de músculo, cerebro, corazón y lengua. Se obtuvo la proporción de quistes por gramo de órgano y el porcentaje de quistes que evaginaron en cada grupo de tratamiento.

Aunque los animales estaban fuertemente infectados al inicio del experimento, el número de quistes viables en todos los cerdos tratados fue bajo. La mayoría de los quistes estaban degenerados o se encontraban sólo como cicatrices pequeñas. Más del 90% de los quistes hallados en el grupo control permanecieron viables. Se encontró una diferencia estadística significativa entre el grupo control y todos los grupos tratados ($p < 0.001$). Oxfendazol a 30 mg/kg eliminó al 100% de los quistes (Tabla 3). Las carcasas de los cerdos tratados con 30 mg/kg se encontraron aparentes para el consumo directo. Cuatro de los seis animales tratados con oxfendazol a 20 mg/kg y 10 mg/kg tuvieron quistes viables en músculos y cerebro. Sin embargo, las tasas de supervivencia fueron bajas en animales con tratamientos no exitosos. La proporción de quistes que evaginaron (por tanto presuntamente viables e infectivos) de cada tejido se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Porcentaje promedio de evaginación para cada tejido según dosis administrada.

Dosis (mg/g)	Músculo	Corazón	Lengua	Cerebro
00	90.7	75.2	99.2	100.0
10	10.0	4.5	0.0	4.0
20	5.0	12.3	0.0	0.0
30	0.0	0.0	0.0	0.0

Este estudio corrobora la eficacia y seguridad de una sola dosis de oxfendazol en el tratamiento de la cisticercosis porcina. También demuestra que la mínima dosis que es capaz de tratar efectivamente la cisticercosis es 30 mg/kg. Esta dosis fue efectiva en matar a todos los parásitos sin producir efecto adverso alguno, dejando la carne apta para el consumo humano.

IV. DETERMINACIÓN DE LA CURVA EFECTIVIDAD/TIEMPO DEL OXFENDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA CISTICERCOSIS PORCINA

El presente estudio tuvo como objetivo determinar si el oxfendazole, a dosis única de 30 mg/kg vía oral, producía un efecto cisticida completo, a corto plazo, sobre las larvas de la *Taenia solium*. Se emplearon 20 porcinos infectados, los cuales se distribuyeron en cinco grupos de cuatro animales cada uno. Los animales de cuatro grupos fueron dosificados con oxfendazole, y el quinto grupo fue necropsiado el mismo día (necropsia 0 semanas post dosificación). Los demás grupos fueron necropsiados consecutivamente las semanas 1, 2 y 4. Un grupo fue necropsiado la semana 12 post dosificación, como grupo control de efectividad de la droga.

Tabla 4. Total de quistes por grupo y porcentaje promedio de evaginación de acuerdo al tejido y al tiempo de la necropsia post tratamiento con oxfendazol.

Semana	Músculo		Corazón		Lengua		Cerebro	
	Quistes	% Evag	Quistes	% Evag	Quistes	% Evag	Quistes	% Evag
0	223	100.0	92	100.0	279	100.0	170	100.0
1	94	42.2	58	63.0	105	37.6	89	52.3
2	25	11.2	5	5.4	22	7.9	31	18.2
4	37	16.6	5	5.4	51	18.3	34	20.0
12	0	0.0	0	0.0	0	0.0	20	11.8

Este estudio demostró que la viabilidad de las larvas es directamente dependiente del tiempo transcurrido desde el tratamiento. Calculando mediante análisis de regresión el tiempo en el cual los cisticercos extraídos de los diferentes órganos tienden a perder su capacidad de evaginación, en músculo es de 3.94 semanas (aproximadamente 27 días), en corazón es 3.47 semanas (24 días), en lengua 4.70 semanas (32 días) y en cerebro 136.5 semanas (955 días). Obviamente, este modelo teórico simple difiere de los resultados obtenidos en las necropsias a la cuarta semana, donde todavía se encuentra cierta proporción de parásitos viables, y a la décimosegunda semana, donde no se encontraron parásitos viables, con excepción de una muestra de cerebro.

De los resultados encontrados se puede deducir que porcinos infectados con cisticercos, tratados con oxfendazol a dosis única de 30 mg/kg y necrop-

siados a partir de la quinta semana post dosificación, se encontrarían libres de cisticercos viables en sus músculos, corazón y lengua. A mediano y largo plazo, los quistes muertos producirán una reacción inflamatoria que tiende a organizarse y que culminará con la reabsorción del granuloma formado, que permitirá obtener carnes limpias tal como se observó en las canales del grupo necropsiado doce semanas luego del tratamiento.

COMENTARIO

De los hospederos de la *T. solium*, el cerdo es indispensable en cualquier esquema de control efectivo y autosostenido. En la actualidad se están realizando programas de control basados en dosificaciones masivas a la población humana. Empero, estas soluciones no toman en cuenta que los humanos tienen tasas de infección de teniasis del 1% al 6% versus 40% a 75% de cisticercosis porcina; estas prevalencias se mantienen más o menos estables en poblaciones que se renuevan cada 60 años en el caso de humanos y cada dos años para los porcinos. Controlar la enfermedad solo a nivel de humanos tomaría un buen número de tratamientos masivos sucesivos de humanos con intervalos menores a tres meses y por un período mayor de dos años, y obviamente, hacer que la cantidad total de tenias en la población tienda a cero requerirá el tratamiento de la mayor parte de los pobladores en cada faena. En todo caso, es poco probable que los campesinos colaboren con cualquier esfuerzo o fracción del costo del programa.

La importancia que la *T. solium* pueda tener para el campesino se limita a que la cisticercosis representa el principal factor de precio del cerdo en pie y en canal.² En efecto, antes de la compra se verifica si es que el cerdo está infectado efectuando el examen de la lengua.⁷ Este examen es razonablemente sensible (70%) y específico (95%), y es practicado en forma empírica como parte de la compra de cualquier cerdo. Si el animal resulta positivo, se anula la transacción o se concerta un nuevo precio, que usualmente llega a ser de un tercio a la mitad del precio del animal sano. De este modo, la carne infectada llega al mercado, pero se cotiza a un precio inferior a la carne sana.

Los resultados obtenidos en los estudios descritos alientan la idea de que se ha encontrado una posible solución para cortar el ciclo de vida de la *Taenia solium*, eliminando la viabilidad de los cisticercos en el hospedero intermediario vivo, demostrando que oxfendazol, administrado al menos cinco semanas previo al beneficio de los porcinos infectados, controlará la

capacidad infectiva de estos cisticercos. Por otro lado, esta etapa de tiempo puede ser una limitante para su aplicación en el campo, ya que los campesinos utilizan estos animales como si fuese una caja de ahorros, pudiendo echar mano de ellos cuando la necesidad de dinero es inmediata, y los porcinos cisticercosos dosificados podrían ser vendidos para consumo antes de la quinta semana post tratamiento. Por tanto, se debe considerar el uso de otras alternativas conjuntas de control como el establecer un mercado especial para carne infectada (la cual podría ser ofertada a un precio menor en un mercado de este tipo y ser sometida a métodos adecuados de procesamiento con la finalidad de destruir todos los quistes presentes), permitiendo de esta manera obtener una carne inocua. La aceptabilidad cultural de la dosificación porcina con oxfendazol es una de sus principales ventajas, y aunada a su bajo costo pueden convertirse en las ideas de base para la sostenibilidad de un programa de este tipo, si es manejado por las propias comunidades.

RESUMEN

Se presentan los datos de cuatro estudios en el tratamiento de la cisticercosis porcina llevados a cabo en los últimos años. En el primer estudio se demostró la eficacia de un esquema de tres días de tratamiento con albendazol, matando todos los parásitos, aunque con algunos efectos colaterales. El siguiente experimento comparó los efectos de dosis únicas de praziquantel y oxfendazol, encontrando clara ventaja para oxfendazol en cuanto a su eficacia cestocida, administrado a 30 mg/kg. Los dos últimos estudios confirmaron esta dosis como la dosis mínima efectiva, y demostraron que la muerte de los quistes es un proceso progresivo, manteniéndose la viabilidad de las larvas durante las primeras cuatro semanas. La importancia de la crianza informal de cerdos en la economía del campesino es enfatizada. Un tratamiento efectivo para la cisticercosis porcina puede constituir una adición importante a los programas de control de cisticercosis, a costos razonables, y es especialmente atractivo por su aceptabilidad por la comunidad y su potencial sostenibilidad.

SUMMARY

Four studies in the treatment of porcine cysticercosis, performed by our group in the last years, are summarized. In the first, the effectiveness of a three days scheme of albendazole was demonstrated, killing all cysts but with some side effects in the animals. In the second experiment, single dose regi-

mens of praziquantel and oxfendazole were compared, with clear advantages in antiparasitic efficacy for oxfendazole, given at 30 mg/kg. The last two experiments confirmed this dosage as the minimal effective dose of oxfendazole, and demonstrated that the death of cysticerci occurs along weeks, with larval viability persisting during the first four weeks after therapy. The important role played by informal pig raising in the economy of subsistence farmers is discussed. A treatment for porcine cysticercosis may be an important addition to control programs, at acceptable costs, and is especially attractive because of its cultural acceptability and its potential for sustainability.

REFERENCIAS

1. Cysticercosis Working Group in Peru. The marketing of cysticercotic pigs in the sierra of Peru. *Bulletin of the World Health Organization* 1993; 71: 223-8.
2. González AE, García HH, Gilman RH, Gavidia CM, Tsang VCW, Bernal T, et al. Effective, single dose treatment of porcine cysticercosis with oxfendazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996; 54: 391-4.
3. González AE, García HH, Gilman RH, López MT, Gavidia C, McDonald J, et al. Treatment of porcine cysticercosis with albendazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 53: 571-4.
4. Booth NH, McDonald LE. *Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Vol. II.* Zaragoza: Ed. Acribia, 1987: 527 p.
5. Marriner SE, Bogan JA. Pharmacokinetics of oxfendazole in sheep. *American Journal of Veterinary Research* 1981; 42: 1143-5.
6. Acevedo-Hernandez A. Economic impact of porcine cysticercosis. En: Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridauro C, Beltran F. (Eds.) *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives.* New York: Academic Press, 1982: 63-8.
7. González AE, Cama V, Gilman RH, Tsang VC, Pilcher JB, Chavera A, et al. Prevalence and comparison of serologic assays, necropsy, and tongue examination for the diagnosis of porcine cysticercosis in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 43: 194-9.

IMMUNOTHERAPY FOR PORCINE CYSTICERCOSIS

Carlton A. W. Evans,¹ Armando E. Gonzalez,^{2,3} Robert H. Gilman,^{3,4,5} Manuela Verastegui,^{3,5} Hector H. Garcia,^{3,5} Alfonso Chavera,² Victor C. W. Tsang,⁶ Joy B. Pilcher⁶ and The Cysticercosis Working Group in Peru[#]

INTRODUCTION

Cysticercosis is a parasitic disease that results from ingestion of *Taenia solium* tapeworm eggs. When humans ingest these microscopic eggs they may develop cysticercosis, an important cause of disability and mortality in many developing countries,¹ causing 20% of adult-onset epilepsy² and filling 12% of neurological hospital beds³ in Peru. Porcine cysticercosis occurs when pigs ingest *T. solium* eggs and the resultant cysticercotic or 'measly' pork is of greatly reduced value.⁴ In the Andean region of Peru, up to 60% of pigs have cysticercosis, contributing to economic hardship and malnutrition.⁵ When humans eat infected pork they may develop *T. solium* tapeworms which release further eggs, contaminating the environment and completing the parasitic life-cycle.

Improvements in public health and animal husbandry have led to the virtual eradication of human and porcine cysticercosis in developed countries, but such measures are too expensive for immediate implementation in less developed areas.⁶ Vaccination of healthy pigs with cysticercal antigens caused partial protection against porcine cysticercosis^{7,8} but a vaccine is not available and may be difficult to implement in endemic regions. In contrast to preven-

¹ Laboratory of Molecular Parasitology, University of Cambridge Clinical School, Department of Medicine (Box 157), Addenbrooke's Hospital, Cambridge CB2 2QQ, UK. Fax (Int)-44-1223-336846, E-mail: cawec2@medschl.cam.ac.uk.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

³ Asociación Benéfica PRISMA, Lima, Perú.

⁴ Johns Hopkins University, School of Hygiene and Public Health, Baltimore, USA.

⁵ Departamentos de Microbiología y Patología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

⁶ Division of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA.

[#] Other members of the Cysticercosis Working Group in Peru are: Nestor Falcón, César Gavidia, Genaro Herrera, Manuel Martínez, Patricia Torres.

tive measures, an inexpensive treatment for porcine cysticercosis may be sought after and used by owners of infected pigs if it improved animal health, meat yield, and especially if it caused the degeneration of cysticerci in infected meat, thus increasing its value. Our group is evaluating treatments for porcine cysticercosis with drug therapy^{9,10} and immunotherapy which may be cost-effective ways of breaking the life cycle of the parasite, preventing human as well as animal disease.

Cysticerci survive within host tissues by evading and modulating host immunity.^{1,11} The rationale for immunotherapy is the observation that immunological intervention may alter this host-parasite interaction, causing destruction of cysticerci: pigs infected with two successive doses of *T. solium* eggs paradoxically developed significantly fewer cysticerci than pigs that had been infected with a single dose, implying that re-infection accelerated cysticercus degeneration and absorption.¹² Similarly, re-infection of cows infected with *T. saginata*^{13,14} and of sheep infected with *T. hydatigena*¹⁵ caused degeneration of established cysticerci. Furthermore, laboratory¹⁶ and field studies¹⁷ have reported that immunotherapy with cysticercal antigens caused the partial resolution of porcine cysticercosis. These encouraging results led us to further investigate the effect of immunotherapy on porcine cysticercosis in a randomized, controlled and blinded study.

MATERIALS AND METHODS

Twenty-eight privately reared, naturally parasitized pigs that were being sold for slaughter were purchased from Huancayo, a city in the Peruvian Sierra. All pigs were seropositive for cysticercosis and had palpable tongue nodules, implying heavy infection.¹⁸ Swine cholera vaccine was given immediately after purchase, three weeks acclimatization was allowed, during which pigs were fed freely and no other medications were given. The animals were housed together, so the investigators were blind to treatment group. The study was approved by the ethical committee of the Facultad de Medicina Veterinaria of the Universidad de San Marcos.

Immunotherapy

The pigs were randomly divided into four treatment groups:

1. Membrane-enriched antigens (MA), five pigs;
2. Saline control, seven pigs;

3. Aqueous-soluble crude antigens (AA) in adjuvant, nine pigs; and
4. Adjuvant alone, seven pigs.

Group 1, MA was prepared by the method of Molinari, Meza & Tato.¹⁶ In brief, 2,000 *T. solium* cysticerci were homogenized for three seconds, centrifuged at 1,500 g and the pellet was resuspended in 0.02 M phosphate buffer (pH 7.4) containing 0.4% sodium deoxycholate (Merck, Rahway, NJ) and deoxyribonuclease (Sigma, St Louis, MO) at 20 µg/ml and was ground in a mortar. The material was centrifuged at 30,000 g and the supernatant was removed and dialyzed against several changes of 0.02 M phosphate buffer (pH 7.0) for six days. After the material was centrifuged at 30,000 g for 20 minutes, the supernatant was lyophilized. The same amount of antigen was administered as in previous studies:^{16,17} a subcutaneous injection of 0.25 mg of protein (in 0.1 ml saline) behind the ear on days one and seven. **Group 2, saline** administered in the same way as for group 1, as a control. In order to maximize the expected immune response, a larger dose of AA in adjuvant with a longer interval between doses was also evaluated: **Group 3, AA in adjuvant** was prepared by the method described by Estrada and Kuhn.¹⁹ In brief, the supernatant was taken from 2,000 homogenized, sonicated, centrifuged cysticerci and the concentration was adjusted so that 2.4 mg was given in one ml of Freund's adjuvant (Sigma). This preparation was divided into five equal volumes that were injected into different subcutaneous sites on day one and again on day 14. Freund's complete adjuvant was used on day one, Freund's incomplete adjuvant on day 14. The cysticerci used for both MA and AA preparations were dissected from 17 pigs naturally infected in the same region as the pigs we treated with immunotherapy. **Group 4, adjuvant alone:** Freund's complete adjuvant alone on day one, followed by incomplete adjuvant alone on day 14, were administered in the same way as group 3.

Haematology and serology

Blood was taken from each pig immediately prior to the first vaccination, in week five and immediately prior to sacrifice for measurement of differential white cell count and electro-immunotransfer blot (EITB) assay.²⁰ In brief, the EITB assay detects *T. solium* specific antibodies by using seven lentil-lectin purified glycoprotein bands (molecular weight 50, 42-39, 24, 21, 18, 14 and 13 kD) commonly recognized by serum of humans and pigs with cysticercosis.^{21,22} A similar immunoblot method²³ was also performed using the same AA that was administered as immunotherapy.

Necropsy

Pigs were anaesthetized and humanely killed 10-12 weeks after the first vaccination. Sections through the right psoas muscle, heart and right half of the brain were fixed in 10% buffered formalin (0.15 M, pH 7.2), dehydrated, set in paraffin and stained with hematoxylin and eosin. At least three cysticerci from each of these three tissues were examined for every pig. Predetermined criteria were used by a histopathologist blind to treatment group to assess the host inflammatory response (cell density, predominant cell type, granulomatous reaction and degree of fibrosis) and the degree of inflammation of the cyst membrane, spiral canal and scolex (none, oedema, mild to severe inflammation, presence of host cells and degeneration or necrosis). Cell type was identified by morphology.

Parasite viability

The left psoas and left anconeal muscles, tongue and left half of the brain were weighed and dissected. Cysticerci were removed, graded according to macroscopic appearance and evagination was attempted using a standard protocol.²⁴ In brief, cysticerci were washed in sterile PBS (0.15 M, pH 7.2) supplemented with antibiotics and a fungistatic agent and then incubated in 1% pepsin (pH 2.0, 37°C) for 30 minutes to digest the cyst membrane. The cysts were then washed with PBS and incubated at 37°C in the evagination medium (1/1000 pH 8.9 trypsin solution with bile salts (Sigma)) for one hour. Cysticerci which failed to evaginate were considered not to be viable for infecting humans.²⁴

Data analysis

Data were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS Inc, Chicago, USA). Associations between categorical variables were analyzed by the Fisher exact test and associations between continuous variables by the Mann Whitney and Kruskal Wallis one-way analysis of variance non-parametric tests.

RESULTS

There were no serious adverse reactions to immunotherapy. Two pigs developed a transient limp following vaccination in the fore-limb but no malaise, fever or seizures were noted.

Haematology and serology

Differential white cell count (including eosinophil count) did not change significantly during the study or differ between treatment groups. EITB with lentil-lectin purified glycoprotein and AA confirmed that all pigs were antibody positive at the start of the study and repeat lentil-lectin purified EITB testing at the end of the study did not reveal any changes. Using AA-EITB, some pigs developed new antibody bands during the study (12-13, 19, and 24 kD). Nine of 14 (64%) pigs given immunotherapy developed new bands in contrast to only one of 14 (7%) control pigs ($p < 0.01$). The presence or development of one or more of these bands was not significantly related to white cell count, eosinophilia or cysticercal viability.

Necropsy

Necropsy confirmed that all pigs were heavily parasitized with *T. solium* cysticercosis. The mean (SD) number of cysticerci per kilogram dissected from the tissues of all pigs were: muscle 356 (418); tongue 70 (65); and brain 14 (18). Overall, the mean number of cysticerci/kg varied considerably between pigs and was highest for the saline control group, but there were no significant differences between treatment groups (Table 1). Some inflammation was present around all of the cysticerci examined but this was so variable, even between adjacent cysticerci, that it was not possible to correlate inflammatory changes with treatment group or cysticercal viability. In approximately half of the sections, 100-1,000 inflammatory cells were seen surrounding the cyst membrane, >1000 in a quarter, and <100 cells in slightly more than a quarter of all sections. Macrophages were the most common cell type, especially when more than 1,000 inflammatory cells were seen. Large numbers of eosinophils were also seen but predominated in less than a quarter of cases, most commonly in the presence of fewer than 100 inflammatory cells. Lymphocytes and plasma cells were seen in much smaller numbers.

Parasite viability

The macroscopic appearance of cysticerci revealed only six clearly degenerated cysticerci, all of which were found in two pigs that had been given AA in adjuvant. The percentage of cysticerci that failed to evaginate and were presumably not infective was calculated for each tissue from each pig (Table 1). Significantly fewer of the cysts from pigs given AA in adjuvant were viable compared to those from the adjuvant ($p < 0.04$) or saline ($p < 0.05$)

control groups. Adjuvant alone had no significant effect upon viability compared with saline. The effect of MA was not significant when compared with adjuvant, saline, or combined control groups. Immunotherapy (AA and MA groups combined) was associated with a 50% increase in the percentage of non-viable cysticerci when compared with the combined control groups ($p < 0.04$). Immunotherapy was associated with a three-fold increase in the proportion of non-viable cysticerci in tongue tissue ($p < 0.03$) and muscle ($p < 0.06$), but there was no effect of immunotherapy detected in the brain ($p < 0.9$). There were relatively few cysticerci in brain tissue and these were of low viability for all treatment groups (Table 1).

Table 1. Effect of immunotherapy.

Experimental groups	Number of pigs	Total cysts/kg	% of Cysticerci which failed to evaginate			
			Muscle	Tongue	Brain	All cysts
Membrane enriched antigens (MA)	5	245 (164)	15 (14)	13 (15)	48 (37)	17 (16)
Saline	7	524 (855)	7 (8)	13 (21)	41 (39)	18 (19)
Aqueous-soluble antigens (AA)	9	287 (274)	28 (29)	46 (36)	44 (41)	34 (28) [‡]
Adjuvant	7	292 (261)	7 (8)	8 (11)	53 (40)	10 (9) [‡]
Immunotherapy (MA, AA)	14	272 (235)	23 (25)	35 (34)	46 (38)	28 (24) [‡]
Controls (saline, adjuvant)	14	408 (558)	7 (8)	11 (16)	47 (38)	14 (15) [‡]

‡, § These values are statistically different from each other, $p < 0.04$.

The percentage of cysts that failed to evaginate and presumably not infective was calculated for each pig. The mean (SD) of these percentages for each treatment group are shown together with the total number of cysticerci identified per kg of tissue.

The large variation in the number of cysticerci found in the pigs in each treatment group (from 34 to 2,413 cysts/kg) led us to base the statistical analysis on the percentage viability of cysts for each tissue from each pig. This avoided potential bias introduced by the small number of heavily infected pigs and by the amount of each tissue dissected. Moreover, we repeated the above analyses using the total number of viable and non-viable cysticerci dissected from pigs in each treatment group and the pattern of significance was unchanged: overall, 35% of cysts dissected from pigs given immunotherapy were non-viable, compared with 10% of those from all of the control animals ($p < 0.05$). In spite of these effects, at least a quarter of cysticerci were viable

in every pig and more than half were viable in 11 of the 14 pigs given immunotherapy.

DISCUSSION

This blinded, randomized, controlled study confirmed that administration of cysticercal antigens to pigs naturally infected with *T. solium* cysticercosis caused a significant reduction in the viability of cysticerci for causing human tapeworm infection. The percentage of non-viable cysticerci was increased three-fold in pigs given AA in adjuvant and most of these animals developed new antibody bands detected by EITB.

In a previous study of immunotherapy, two cysticercotic pigs inoculated with MA developed eosinophilia and necropsy four and eight weeks later revealed histological findings suggestive of cyst degeneration.¹⁶ However, the viability of cysticerci was not assessed in this study and the histopathological findings may have been biased by the small number of pigs and cysticerci studied, particularly in view of the highly variable inflammation we observed after administering the same dose of MA.

In a field trial in Mexico,¹⁷ 1,076 doses of MA that was almost identical to the preparation we used were administered repeatedly to 447 pigs, although it was not clear how many doses each pig received. The prevalence of cysticercosis, as assessed by tongue palpation, fell significantly in the villages studied, but there was no control group, limiting interpretation of these results. Furthermore, their reliance on tongue palpation alone to assess response to immunotherapy may have been misleading since we found the effect of immunotherapy to be greater in tongue than other tissues. In this Mexican field trial, seven cysticercotic pigs given immunotherapy were studied in more detail and 73% of cysts excised from treated pigs failed to evaginate compared with 5% in seven untreated cysticercotic pigs. The ineffectiveness of MA in our study contrasts with these results and might be explained by the smaller number of vaccinations given, which may have induced a weaker immune response.

The partial effectiveness of AA immunotherapy and the variable inflammatory changes seen in adjacent cysticerci in our study would both be explained if the cysticerci infecting the pigs differed antigenically from the cysticerci used to prepare the immunotherapy. Morphological heterogeneity²⁵ and antigenic diversity²⁶ between cysticerci dissected from different naturally

infected pigs have both been noted and DNA probes have revealed genetic variation between different geographic isolates of porcine cysticerci.²⁷ However, our antigens were prepared from cysticerci obtained from pigs of the same area as those receiving immunotherapy, so antigenic heterogeneity is unlikely to be relevant.

At necropsy, control pigs that had been treated with saline had more cysticerci/kg tissue than pigs from the other groups. This is most likely due to random variations rather than treatment effects, because the differences did not approach statistical significance and there were no scars or calcifications present in the tissues of pigs given immunotherapy. In contrast, 12 weeks after drug therapy for porcine cysticercosis, calcifications were clearly visible at the site of degenerated cysticerci in previously infected meat¹⁰ so it is unlikely that immunotherapy caused the disappearance of cysticerci without a trace in the same period.

The statistically significant effect of immunotherapy on *T. solium* viability illustrates the dynamic nature of the host-parasite interaction and the potential for manipulating this relationship to control parasitic infection. Genetically engineered, recombinant vaccines cause greater immunity against other tapeworm species^{28,29} and identification and synthesis of the appropriate antigens for porcine cysticercosis may allow more effective immunotherapy. However, despite the statistically significant effect of immunotherapy on cysticercal viability in our study, all of the pigs remained macroscopically heavily infected with predominantly viable cysticerci. Immunotherapy alone is therefore unlikely to prevent human taeniasis.

SUMMARY

Taenia solium cysticercosis is an important cause of human disease in most developing countries. Porcine cysticercosis completes the parasitic life cycle and impairs meat production. A treatment for porcine cysticercosis may be an effective way of preventing human disease and would benefit pig farmers, facilitating control programs in endemic regions. Previous research suggests that re-infection with cysticercosis or immunotherapy with cysticercal antigens may cause degeneration of cysticerci, potentially curing porcine cysticercosis. We therefore performed a blinded, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of immunotherapy in 28 naturally parasitized pigs. Four groups of pigs with similar weight were inoculated twice with membrane enriched cysticercal antigens (MA), saline, aque-

ous-soluble crude cysticercal antigens (AA) in adjuvant (Freund's complete then incomplete), or adjuvant alone. Immunotherapy was well tolerated but had no consistent effect on the macroscopic appearance of cysticerci or eosinophil count.

Histopathological findings were variable with both severe and minimal inflammatory reactions seen in adjacent cysticerci in all pigs. Nine of 14 (64%) pigs given immunotherapy developed new antibody bands on electro-immunotransfer blot compared with one of 14 (7%) control pigs ($p < 0.01$). Treatment with AA in adjuvant caused a significant increase in the proportion of cysticerci that failed to evaginate and were, therefore, not viable for infecting humans (34% for pigs given AA in adjuvant compared with 10% for adjuvant alone, $p < 0.04$). Although immunotherapy caused a statistically significant fall in the viability of cysticerci, this immunological reaction was not great enough to prevent human disease.

RESUMEN

La cisticercosis por *Taenia solium* es una causa importante de morbilidad humana en muchos países en desarrollo. La cisticercosis porcina completa el ciclo de vida del parásito y afecta la producción de carne. Un tratamiento para la cisticercosis porcina podría representar una forma efectiva de prevenir enfermedad humana y beneficiaría a los criadores de cerdos, facilitando el desarrollo de programas de control en zonas endémicas. Trabajos previos han sugerido que la re-infección con cisticercosis o la inmunoterapia pueden causar degeneración de cisticercos establecidos, y potencialmente curar la cisticercosis porcina. En estas bases, realizamos un estudio randomizado, en ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia en 28 cerdos naturalmente infectados. Cuatro grupos de cerdos de pesos similares fueron inoculados dos veces con antígenos enriquecidos de membrana de cisticerco (AM), salino, antígeno crudo de cisticerco en solución acuosa (AA) en adyuvante (adyuvante de Freund completo y luego incompleto), o adyuvante solo. La inmunoterapia fue bien tolerada, pero no tuvo efectos consistentes en la apariencia macroscópica de los cisticercos o en el número de eosinófilos.

Los hallazgos histopatológicos fueron variables, con reacciones inflamatorias severas o mínimas vistas en cisticercos adyacentes en cada cerdo. Nueve de 14 cerdos que recibieron inmunoterapia (64%) desarrollaron nuevas bandas de anticuerpos en la prueba de inmunoelectrotransferencia (EITB),

comparado con uno de los 14 (7%) cerdos en los grupos control ($p < 0.01$). Tratamiento con AA en adyuvante causó un aumento significativo en la proporción de cisticercos que no evaginaron, y por lo tanto no eran ya viables para infección humana (34% en cerdos que recibieron AA en adyuvante comparado con 10% en los que recibieron solamente adyuvante, $p < 0.04$). Aunque la inmunoterapia causó una disminución significativa de la viabilidad de los cisticercos, esta reacción inmunológica no fue de un grado suficiente para prevenir la infección en humanos.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful for the editorial assistance of Dr Gillian Hall, Dr Bert Stromberg and Dr Jon Friedland. This study was supported by grants from the National Institutes of Health (USA) 1-U01-A135894-01; the International Federation of Science B/1533-1; FUNDEAGRO-Perú, and the Peruvian Association of Porciculture. Dr Carlton Evans gratefully acknowledges financial support from: Trinity College, TEMCO, Lambeth Charities, Christian Action, Rhone-Poulenc PLC, St Thomas's Hospital Special Trustees and 3M Riker.

REFERENCES

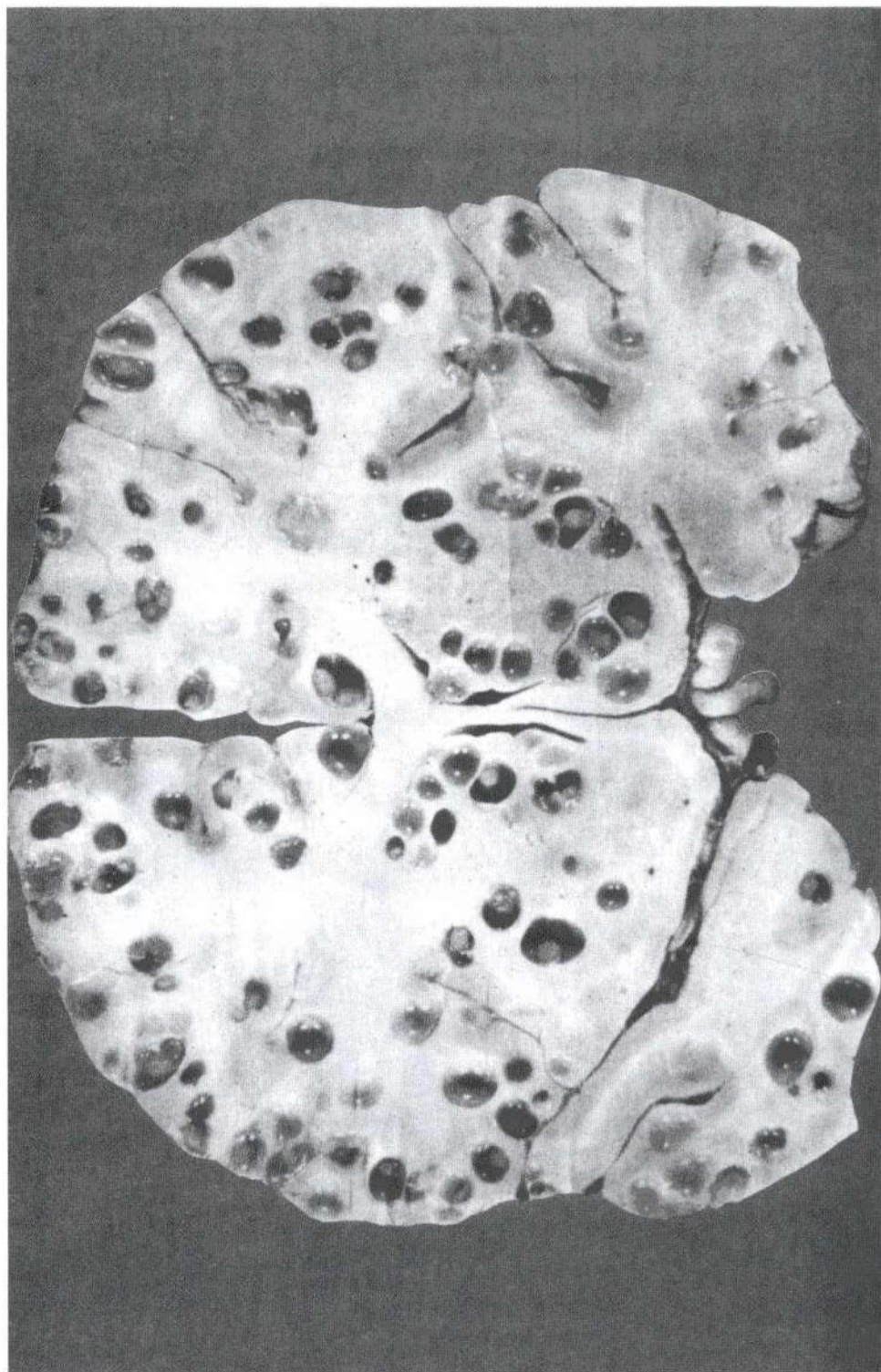
1. Flisser A. Taeniasis and cysticercosis due to *T. solium*. *Progress in Clinical Parasitology* 1994; 4: 77-116.
2. García HH, Gilman R, Martinez M, Tsang VCW, Pilcher JB, Herrera G, *et al.* Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Peru. *Lancet* 1993; 341: 197-200.
3. García HH, Martinez M, Gilman RH, Herrera G, Tsang VCW, Pilcher JB, *et al.* Diagnosis of cysticercosis in endemic regions. *Lancet* 1991; 338: 549-51.
4. Cysticercosis Working Group in Peru. The marketing of cysticercotic pigs in the Sierra of Peru. *Bulletin of the World Health Organization* 1993; 71: 223-8.
5. Gonzalez AE, Gilman R, Garcia HH, McDonald J, Kacena K, Tsang VCW, *et al.* Use of sentinel pigs to monitor environmental *Taenia solium* contamination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 51: 847-50.
6. Gemmell M, Matyas Z, Pawlowsky Z, Soulsby EJJ. (Eds.) *Guidelines for Surveillance and Control of Taeniasis/Cysticercosis*. VPH/83.49. Geneva: World Health Organization, 1983: 1-207.
7. Molinari JL, Meza R, Suarez B, Palacios S, Tato P. *T. solium*: immunity in hogs to the cysticercus. *Experimental Parasitology* 1983; 55: 340-57.
8. Nascimento E, Costa JO, Guimaraes MP, Tavares CAP. Effective immune protection of pigs against cysticercosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1995; 45: 127-37.

9. González AE, García HH, Gilman RH, Gavidia CM, Tsang VCW, Bernal T, *et al.* Effective, single dose treatment of porcine cysticercosis with oxfendazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996; 54: 391-4.
10. González AE, García HH, Gilman RH, Lopez MT, Gavidia C, McDonald J, *et al.* Treatment of porcine cysticercosis with albendazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 53: 571-4.
11. Flisser A, Perez-Montfort R, Larralde C. The immunology of human and animal cysticercosis: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 1979; 57: 839-56.
12. Herbert IV, Oberg C. Cysticercosis in pigs due to infection with *T. solium*, Linnaeus 1758. In: Soulsby EJJ (Ed.) *Parasitic Zoonoses, Clinical and Experimental Studies*. London: Academic Press, 1974: 187-95.
13. Sewell MMH, Gallie GJ. Immunological studies on experimental infections with the larval stage of *T. saginata*. In: Soulsby EJJ (Ed.) *Parasitic Zoonoses, Clinical and Experimental Studies*. London: Academic Press, 1974.
14. Gallie GJ, Sewell MMH. The survival of *Cysticercus bovis* in resistant calves. *Veterinary Record* 1972; 91: 481-2.
15. Gemmell MA. Hydatidosis and cysticercosis III. Induced resistance to the larval phase. *Australian Veterinary Journal* 1970; 46: 366-9.
16. Molinari JL, Meza R, Tato P. *T. solium*: cell reactions to the larva (*Cysticercus cellulosae*) in naturally parasitised, immunized hogs. *Experimental Parasitology* 1983; 56: 327-8.
17. Molinari JL, Soto R, Tato D, Rodriguez D, Retana A, Sepulveda J, *et al.* Immunization against porcine cysticercosis in an endemic area in Mexico: a field and laboratory study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1993; 49: 502-12.
18. Gonzalez AE, Cama V, Gilman RH, Tsang VC, Pilcher JB, Chavera A, *et al.* Prevalence and comparison of serologic assays, necropsy, and tongue examination for the diagnosis of porcine cysticercosis in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 43: 194-9.
19. Estrada JJ, Kuhn RE. Immunochemical detection of antigens of larval *T. solium* and anti-larval antibodies in the cerebral fluid of patients with neurocysticercosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1985; 71: 39-48.
20. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *Journal of Infectious Diseases* 1989; 159: 50-9.
21. Tsang VCW, Pilcher J, Zhou W, Boyer AE, Kamango-Sollo EI, Rhoads ML, *et al.* Efficacy of the immunoblot assay for cysticercosis in pigs and modulated expression of distinct IgM/IgG activities to *Taenia solium* antigens in experimental infections. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1991; 29: 69-78.
22. Diaz JF, Verastegui M, Gilman RH, Tsang VCW, Pilcher JB, Gallo C, *et al.* Immunodiagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*): a field comparison of an antibody enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), an antigen-ELISA, and an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 46: 610-5.
23. Grogl M, Estrada JJ, MacDonald G, Kuhn RE. Antigen-antibody analyses in neurocysticercosis. *Journal of Parasitology* 1985; 71: 433-42.

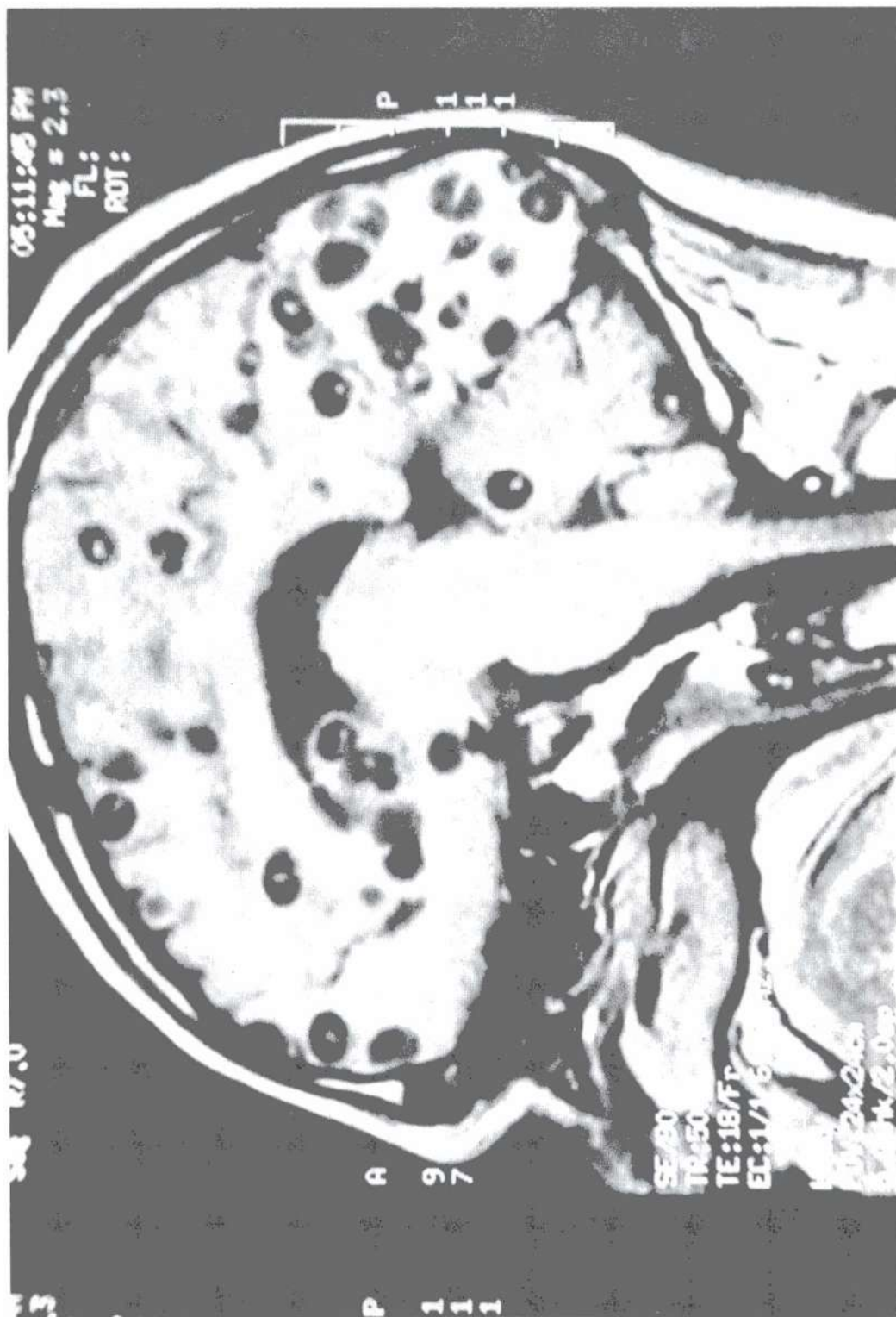
24. Cañedo L, Laclette JP, Morales E. Evagination of the metacystode of *T. solium*. In: Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridauro C, Beltran F. (Eds.) *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. New York: Academic Press, 1982.
25. Correa D, Laclette JP, Rodriguez-del-Rosal E, Merchant M, Flisser A. Heterogeneity of *T. solium* cysticerci obtained from different naturally infected pigs. *Journal of Parasitology* 1987; 73: 443-5.
26. Yakoleff-Greenhouse VA, Flisser A, Sierra A, Larralde C. Analysis of antigenic variation in cysticerci of *T. solium*. *Journal of Parasitology* 1982; 68: 39-47.
27. Rishi AK, McManus DP. Molecular cloning of *T. solium* genomic DNA and characterisation of taeniid cestodes by DNA analysis. *Parasitology* 1988; 97: 161-76.
28. Johnson KS, Harrison GBL, Lightowlers MW, O'Hoy KL, Cogle WG, Dempster RP, et al. Vaccination against ovine cysticercosis using a defined recombinant antigen. *Nature* 1989; 338: 585-7.
29. Rickard MD, Harrison GBL, Heath DD, Lightowlers MW. *T. ovis* recombinant vaccine - 'quo vadit'. *Parasitology* 1995; 110: S5-10.

Sección II

Clínica y Terapéutica



Cisticercosis cerebral masiva.



Neurocisticercosis. Imagen de resonancia magnética en T₁

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR HUMAN CYSTICERCOSIS [#]

*Oscar H. Del Brutto,¹ Noshir H. Wadia,² Michel Dumas,³
Marcelo Cruz,⁴ Victor C. W. Tsang,⁵ Peter M. Schantz⁵*

Cysticercosis is the most common parasitic disease of the central nervous system, affecting thousands of individuals living in developing countries of Latin America, Africa, and Asia, as well as in industrialized nations with a high index of immigrant population from disease-endemic areas.¹⁻⁴

Diagnosis of human cysticercosis is a challenge. While the introduction of sophisticated immunologic techniques and neuroimaging studies permit the recognition of many cases, such diagnostic approaches are not available in several areas of the world where this disease is endemic. In addition, the pleomorphism of the disease⁵ creates confusion when clinical criteria alone are used to detect possible cases among populations. Over- and misdiagnosis of cysticercosis has been the rule in almost every epidemiologic study that has tried to determine the prevalence of this disease in populations. Even in neurological patients undergoing extensive investigations, diagnostic confusion occurs because of the lack of specificity of some neuroimaging findings, and the high number of false-positive and false-negative results that may occur with the most frequently used immunologic diagnostic tests.

More exact diagnostic criteria for human cysticercosis is needed to determine its prevalence in different populations and to avoid diagnostic pitfalls in hospitalized patients. For these reasons, we created a chart of diagnostic

[#] This chapter is a summary of a manuscript that has been accepted for publication in *The Journal of Neurological Sciences*.

¹ Department of Neurology, Luis Vernaza Hospital, Guayaquil, Ecuador.

² Jaslok Hospital and Research Center, Bombay, India.

³ Institute of Tropical Neurology, School of Medicine, Limoges, France.

⁴ College of Health Sciences, San Francisco de Quito University, Quito, Ecuador.

⁵ Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, U.S.A.

criteria that objectively evaluates the clinical, radiological, immunologic, and epidemiological data of patients. The chart uses four degrees of criteria: absolute, major, minor, and epidemiologic, that were selected on the basis of their individual diagnostic strength (Table 1): **Absolute criteria** permit unequivocal diagnosis even if considered alone; **Major criteria** strongly suggest the diagnosis but cannot be used by themselves to confirm or exclude the disease; **Minor criteria** are frequent clinical and radiological manifestations of the disease without significant diagnostic strength; and **Epidemiologic criteria** refer to the demonstration of circumstantial evidence that favor the diagnosis of cysticercosis. Interpretation of the above described criteria may result in three categories of diagnostic certainty: definitive, probable, and possible, according to the likelihood that the disease is present in a given patient (Table 2).

Table 1. Diagnostic criteria for human cysticercosis

ABSOLUTE CRITERIA: 1. Histologic demonstration of the parasite. 2. Direct visualization of the parasite by fundoscopic examination. 3. Evidence of cystic lesions showing the scolex on CT or MRI.
MAJOR CRITERIA: 1. Evidence of lesions suggestive of neurocysticercosis on neuroimaging studies. (*) 2. Positive immunologic tests for the detection of anticysticercal antibodies. (**) 3. Plain X-ray films showing "cigar-shaped" calcifications in thigh and calf muscles.
MINOR CRITERIA: 1. Presence of subcutaneous nodules (without histological confirmation). 2. Evidence of punctuate soft-tissue or intracranial calcifications on plain X-ray films. 3. Presence of clinical manifestations suggestive of neurocysticercosis. (***) 4. Disappearance of intracranial lesions after a trial with anticysticercal drugs.
EPIDEMIOLOGICAL CRITERIA: 1. Individuals coming from or living in an area where cysticercosis is endemic. 2. History of frequent travel to cysticercosis-endemic areas. 3. Evidence of a household contact with <i>T. solium</i> infection.

* CT or MRI showing cystic lesions, ring-enhancing lesions, parenchymal brain calcifications, hydrocephalus, and abnormal enhancement of the leptomeninges. Myelograms showing multiple filling defects in the column of contrast medium.

** Serum immunoblot developed by the CDC, and CSF ELISA.

*** Epilepsy, focal neurologic signs, intracranial hypertension, and dementia.

Table 2. Degrees of certainty for the diagnosis of human cysticercosis.

DEFINITIVE DIAGNOSIS: 1. Presence of one absolute criteria. 2. Presence of two major criteria. 3. Presence of one major plus two minor and one epidemiologic criteria.
PROBABLE DIAGNOSIS: 1. Presence of one major plus two minor criteria. 2. Presence of one major, plus one minor and one epidemiologic criteria. 3. Presence of three minor plus one epidemiologic criteria.
POSSIBLE DIAGNOSIS: 1. Presence of one major criteria. 2. Presence of two minor criteria. 3. Presence of one minor plus one epidemiologic criteria.

CYSTICERCOSIS AND NEUROCYSTICERCOSIS

The chart of diagnostic criteria is valid for human cysticercosis. This means that the chart is not only useful for diagnosing patients with cysticercosis of the central nervous system, but to those with exclusively extracranial disease as well. Therefore, neurocysticercosis should be diagnosed only in those patients who have clinical, radiological, or immunologic evidence of CNS involvement. Only six of the 13 criteria included in the chart permit the diagnosis of neurocysticercosis. These are: **Absolute criteria:** histologic demonstration of the parasite in a biopsy sample from a brain lesion, and evidence of cerebral cystic lesions that show the scolex on neuroimaging studies; **Major criteria:** evidence of lesions suggestive of cysticercosis on neuroimaging studies and positive ELISA tests in CSF studies; **Minor criteria:** evidence of intracranial calcifications on X-ray films, presence of clinical manifestations suggestive of neurocysticercosis, and disappearance of cystic intracranial lesions after a trial with anticysticercal drugs.

COMMENT

It has been a common practice to diagnose cysticercosis if a patient have seizures and/or a positive immunologic test for the detection of anticysticercal antibodies.⁶⁻⁸ Such practice may result in the inclusion of many patients who actually have cryptogenic epilepsy and false-positive results on immunologic

testing. On the other hand, some infected persons may escape detection just because they test negative on immunological studies. While our chart of diagnostic criteria may be considered too complex to be applied in populations, this seems to be the only way to avoid the overdiagnosis of cysticercosis that occurs in epidemiologic surveys. Sophisticated neuroimaging studies are not needed to make the diagnosis of cysticercosis if patients have other diagnostic criteria; however, this does not mean that the diagnosis can be established only on the basis of isolated clinical manifestations or immunologic tests.

This chart of diagnostic criteria and the degrees of diagnostic certainty are also of value for hospitalized patients with suspected cysticercosis. In areas where this disease is endemic, neurocysticercosis is usually considered in the differential diagnosis of almost any neurologic patient presenting with seizures or focal neurologic signs. Diagnostic confirmation usually rests on CT or MRI findings. Nevertheless, as neuroimaging studies may show non specific findings, cysticercosis is often overdiagnosed. In contrast, this disease tends to be overlooked in other areas of the world simply because it is rare. Such diagnostic pitfalls can either lead to progression of other diseases requiring urgent therapy or to unnecessary invasive diagnostic procedures. Application of the diagnostic criteria proposed in this paper could help avoid most of these diagnostic pitfalls.

Two particular situations merit special comment. One is the instance in which patients have seizures and a single small intracranial calcification. A common practice is to consider these patients as having cysticercosis and include them in studies on epilepsy due to neurocysticercosis.⁹ According to our chart, however, these patients should be considered as having probable but not definitive cysticercosis even if they live in areas of the world where the disease is endemic.

The other situation is that of patients with seizures whose CT scans show single small ring-enhancing lesions. This condition is commonly recognized in different areas of the world where cysticercosis is endemic^{10,11} and has created debate regarding diagnosis.¹² While most of these lesions represent dying cysticerci that will spontaneously resolve as the result of the host's immune attack,¹³ overdiagnosis may lead to progression of some other diseases that produce similar CT images (tuberculomas, mycotic granulomas, low-grade gliomas). According to our chart, these patients should be considered as having probable cysticercosis (meeting one major, one minor, and one epidemiologic criteria) and every effort should be made to confirm these pa-

tients as definitive cases of cysticercosis before adopting either a nihilist or an aggressive therapeutic approach. The diagnostic confusion is compounded because it is in these cases where the most sensitive immunologic tests for the detection of anticysticercal antibodies are not so sensitive. For those patients, a therapeutic trial with anticysticercal drugs seems to be justified to hasten the resolution of the disease^{14,15} and to confirm or exclude the diagnosis of cysticercosis. In the event that such lesions disappear after a trial with anticysticercal drugs, the patient meets another minor criteria, and a definitive diagnosis of cysticercosis can be established.

The criteria we propose for the diagnosis of human cysticercosis are based on our experience with this disease and on review of the extensive literature on the subject. This chart has not been prospectively evaluated in population-based or hospital-based studies. Further confirmation of the value of these criteria requires such studies, to confirm their role in the diagnosis of this disease.

RESUMEN

La cisticercosis es la enfermedad parasitaria más común del sistema nervioso central, y un problema de salud pública en diversas áreas del mundo. Su pleomorfismo lleva a confusión cuando criterios clínicos, radiológicos o inmunológicos son utilizados aisladamente para la detección de casos. El presente estudio propone una cartilla de criterios diagnósticos para cisticercosis humana que permite evaluar objetivamente los datos clínicos, radiológicos, inmunológicos y epidemiológicos de los pacientes. La cartilla utiliza cuatro categorías de criterios: absolutos, mayores, menores y epidemiológicos, seleccionados en base a su poder diagnóstico individual. La interpretación de estos criterios lleva a tres categorías de certeza diagnóstica: definitivo, probable y posible, de acuerdo a la probabilidad de infección por cisticercosis in un individuo determinado.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank the valuable collaboration of the following experts on the subject in preparing the chart of diagnostic criteria: Svetlana Agapejev, MD (Sao Paulo, Brazil), James Allan, PhD (Salford, UK), Natal Camargo, MD (Curitiba, Brazil), Michael A. Gemmell, VMD (Cambridge, UK), Robert H. Gilman, MD (Baltimore, MD, USA), Carlos Larralde, MD (Mexico City, Mexico), Elsa Sarti, MD (Mexico City, Mexico), Edda Sciutto, MD (Mexico City, Mexico), and Osvaldo M. Takayanagui, MD (Ribeirao Preto, Brazil).

REFERENCES

1. Lombardo L, Mateos JH. Cerebral cysticercosis in Mexico. *Neurology* 1961; 11: 824-8.
2. Gajdusek DC. Introduction of *Taenia solium* into West Guinea with a note on an epidemic of burns from cysticercosis epilepsy in the Ekari people of the Wissel Lake area. *Papua New Guinea Medical Journal* 1978; 21: 329-42.
3. Dumas M, Grunitsky K, Belo M, Dabis F, Deniau M, Bouteille B, et al. Cysticercose et neurocysticercose: enquete epidemiologique dans le nord du Togo. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique et de ses Filiales* 1990; 83: 263-74.
4. Earnest MP, Reller LB, Christopher MF, Grek AJ. Neurocysticercosis in the United States: 35 cases and a review. *Reviews of Infectious Diseases* 1987; 9: 961-79.
5. Sotelo J, Guerrero V, Rubio F. Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms. *Archives of Internal Medicine* 1985; 145: 442-5.
6. Vianna LG, Macedo V, Mello P, Costa JM, Yoo JM. Estudo clínico e laboratorial da neurocisticercose em Brasília. *Revista Brasileira de Neurologia* 1990; 26: 35-40.
7. Garcia HH, Gilman R, Martinez M, Tsang VCW, Pilcher JB, Herrera G, et al. Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Peru. *Lancet* 1993; 341: 197-200.
8. Michel P, Callies P, Raharison H, Guyon P, Holvoet L, Genin C. Epidémiologie de la cysticercose a Madagascar. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique et de ses Filiales* 1993; 86: 62-7.
9. Del Brutto OH, Santibañez R, Noboa CA, Aguirre R, Díaz E, Alarcón TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology* 1992; 42: 389-92.
10. Wadia RS, Makhale CN, Kelkar AV, Grant KB. Focal epilepsy in India with special reference to lesions showing ring or disc-like enhancement on contrast computed tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1987; 50: 1298-301.
11. Del Brutto OH. Single parenchymal brain cysticercus in the acute encephalitic phase: definition of a distinct form of neurocysticercosis with benign prognosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995; 58: 247-9.
12. Rajshekhar V. Etiology and management of single small CT lesions in patients with seizures: understanding a controversy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1991; 84: 465-70.
13. Chandy MJ, Rajshekhar V, Ghosh S. Single small enhancing CT lesions in Indian patients with epilepsy: clinical, radiological and pathological considerations. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1991; 54: 702-5.
14. Rawlings D, Ferriero DM, Messing RO. Early CT reevaluation after empiric praziquantel therapy in neurocysticercosis. *Neurology* 1989; 39: 739-41.
15. Del Brutto OH, Quintero LA. Cysticercosis mimicking brain tumor: the role of albendazole as a diagnostic tool. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1995; 97: 256-8.

CLASIFICACIÓN DE LA NEUROCYSTICERCOSIS

Arturo Carpio ¹

INTRODUCCIÓN

La cisticercosis humana, o etapa larvaria de la *Taenia solium*, es la enfermedad parasitaria que afecta con más frecuencia al sistema nervioso central (SNC), especialmente en los países en donde la infraestructura sanitaria es deficiente. En los países de América Latina, la frecuencia de neurocisticercosis (NCC) es muy alta, alcanza el 3.6% en algunas regiones¹ y está volviéndose más común en los países desarrollados, debido a la inmigración de regiones endémicas.² Se ha reportado aun en comunidades que no comen cerdo y cuyos residentes no han viajado a un país en donde la infección por *Taenia solium* es endémica.³ Puesto que la NCC es un problema de salud pública, es importante tener un claro conocimiento de esta enfermedad con el objeto de implementar las medidas de prevención necesarias.

La historia natural del cisticerco en el SNC no es, hasta la fecha, completamente conocida; sin embargo, la tomografía cerebral (TC) en la última década, y actualmente la resonancia magnética (RM),⁴ han sido muy útiles en el estudio del ciclo vital de la cisticercosis en el SNC, especialmente en el parénquima cerebral. Muchos autores han descrito ciertas imágenes tomográficas en el parénquima cerebral relacionadas con las diferentes etapas evolutivas de la larva.⁵⁻⁹ Cuando la larva está viva, en la TC el quiste se observa bien circunscrito y no muestra incremento de la captación del medio de contraste; por otro lado, cuando la larva está muerta, las lesiones consisten en pequeñas calcificaciones. Las etapas intermedias entre el quiste viable y la calcificación son variadas, pero todas representan varias etapas de formación

La información de este documento es obtenida de la publicación *A Proposal for Classification of Neurocysticercosis*. (Carpio A, Placencia M, Santillan F, Escobar A. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1994; 21: 43-7).

¹ Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca. Casilla Postal 0101-719, Cuenca, Ecuador.
E-Mail: lcarpio@ucuenca.edu.ec

granulomatosa.⁵ Estas lesiones granulomatosas muestran aumento de la captación del medio de contraste en forma de anillo o de aspecto nodular, usualmente asociadas con edema cerebral.⁵⁻⁹ La RM es útil para detectar quistes y los signos acompañantes de degeneración quística e inflamación perilesional, pero es inferior a la TC en la detección de calcificaciones parenquimatosas.⁴

La gran variabilidad de manifestaciones clínicas, caracterizadas por remisiones y recidivas, ha contribuido al desarrollo de una variedad de clasificaciones de la NCC, las cuales difieren ampliamente de acuerdo al criterio de cada autor.¹⁰⁻¹⁶ Una clasificación que categorice todas las formas de NCC es necesaria, con el objeto de facilitar el manejo médico y quirúrgico, así como también con fines de investigación. La presente clasificación pretende lograr estos objetivos y correlaciona los hallazgos de la TC con los cambios patológicos de la NCC.

METODOLOGÍA

Trescientos treinta y seis pacientes con NCC fueron estudiados entre julio de 1986 y junio de 1990. Esta serie incluye los pacientes externos e internos tratados en el Hospital "Vicente Corral Moscoso" de la ciudad de Cuenca, Ecuador. Se obtuvo una TC con inyección de contraste intravenosa en todos los pacientes de acuerdo a los procedimientos habituales.

Líquido cefalorraquídeo (LCR) fue obtenido en todos los pacientes hospitalizados (n=161) mediante punción lumbar y fue analizado de acuerdo a una rutina estandarizada, la cual incluye conteo de células y mediciones de proteína total y azúcar, exámenes de hongos, bacilo de Koch, y sífilis, y la prueba inmunológica enzimática (ELISA) para la cisticercosis.¹⁷ Biopsia, cisternografía, angiografía y/o mielografía fueron llevados a cabo en algunos casos, cuando los investigadores lo juzgaron necesario de acuerdo a criterios de diagnóstico establecidos.

Para este estudio consideramos los siguientes criterios clínicos: *crisis epilépticas*, de acuerdo a la definición recomendada por la ILAE;¹⁸ *síndrome apopléctico*, definido como un déficit neurológico agudo no relacionado a crisis epilépticas, que se origina en la distribución de una arteria cerebral; *neuropatías craneales*, déficit de uno o más nervios craneales, no debido a una lesión parenquimatosa; e *hidrocefalia normotensa*, caracterizado por demencia, apraxia de la marcha e incontinencia de esfínteres. El resto de síndromes específicos mencionados en este estudio fueron definidos de acuer-

do a criterios conocidos.¹⁹ La NCC fue diagnosticada en base a las imágenes de la TC, exámenes de LCR y exámenes de laboratorio complementarios, de acuerdo a los criterios descritos a continuación.

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

La NCC fue clasificada de acuerdo a la viabilidad y a la localización del parásito en el SNC. En relación a la viabilidad, las siguientes categorías fueron establecidas: **1) Activa**, cuando el parásito está vivo, **2) Transicional**, si está en una fase degenerativa, y **3) Inactiva** si hay evidencia de su muerte. De acuerdo a la localización, se identificaron las localizaciones encefálica y medular. Para el propósito de este estudio, se categorizó únicamente a la localización encefálica, la misma que a su vez fue subdividida en formas intra y extraparenquimatosas.

a) Formas activas

I - Activa parenquimatosa. La TC muestra una o más áreas hipodensas, redondeadas, de tamaño variable, sin captación del medio de contraste (Figura 1).

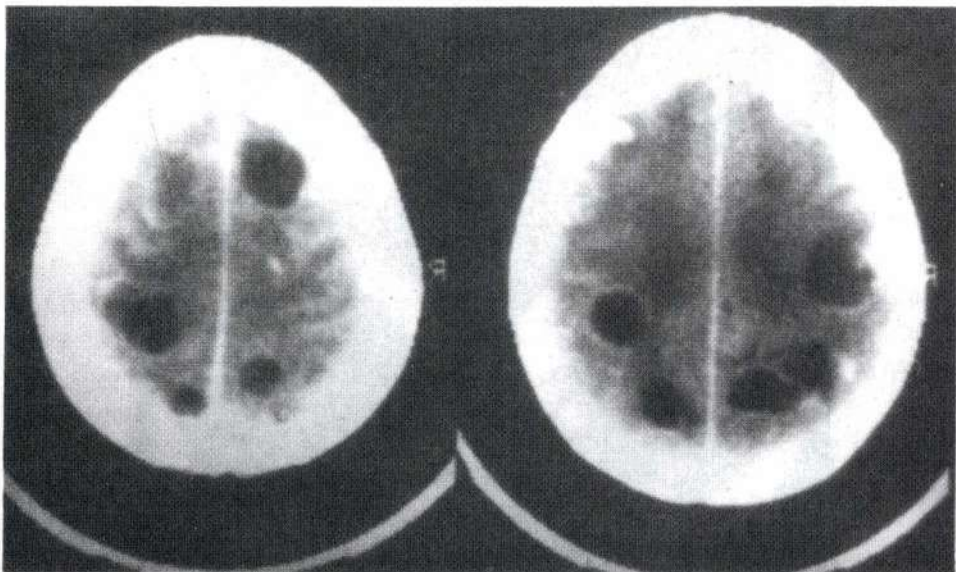


Figura 1. Imágenes tomográficas de pacientes con NCC. **Izquierda:** en el hemisferio izquierdo se observan vesículas (fase activa) con el escólex en la pared vesicular y calcificaciones (fase inactiva) diseminadas. **Derecha:** múltiples imágenes con captación anular del medio de contraste y además una imagen de captación nodular en lóbulo frontal derecho (fase transicional).

II - Activa extraparenquimatosa. La TC muestra una imagen hipodensa en el espacio intraventricular o subaracnoideo. El quiste deforma las estructuras circundantes o se presenta hidrocefalia no comunicante cuando el quiste está localizado en los ventrículos.

III - Activa parenquimatosa más extraparenquimatosa. Consiste en la combinación de las dos formas mencionadas arriba.

b) Formas transicionales

I - Transicional parenquimatosa. La TC muestra ya sea una o ambas de las siguientes imágenes: a) Una o más áreas hipodensas redondeadas, con captación anular del medio de contraste y edema perilesional (Figuras 1, 2 y 3), o b) Áreas hipodensas irregulares en la TC simple, con imágenes pequeñas de captación nodular o masas hiperdensas, asociadas a edema difuso perilesional (Figura 2).

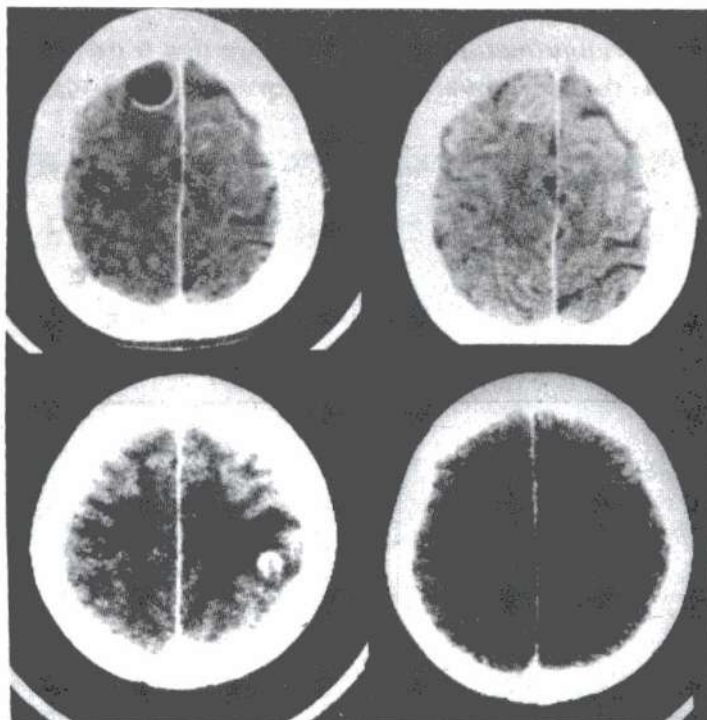


Figura 2. Tomografía cerebral post-contraste. *Arriba izquierda:* quiste con captación anular del contraste (fase transicional). *Arriba derecha:* el quiste se ha reducido de tamaño, con captación homogénea de contraste. *Abajo izquierda:* quiste con captación nodular del contraste (fase transicional), con edema perilesional. *Abajo derecha:* dos años después, la lesión ha desaparecido.



Figura 3. Secuencia tomográfica en una paciente con NCC parenquimatosa que muestra la evolución natural del parásito. **Izquierda:** quiste en resolución (forma transicional). **Centro:** dos meses después, quiste isodenso. **Derecha:** seis meses después, aparece una calcificación (forma inactiva).

En la categoría parenquimatosa transicional fue también incluida la forma “encefáltica”, en la que la TC muestra edema cerebral difuso y ventrículos colapsados o pequeños. Después de la administración del medio de contraste se observan múltiples imágenes hiperdensas nodulares o anulares, diseminadas en todo el parénquima cerebral (Figura 4).

II - Transicional meníngea. Los cambios inflamatorios en el LCR (pleocitosis sobre seis células por milímetro cúbico, niveles de proteína más altos que 50 mg/100 ml, o ambos), con por lo menos una de las siguientes condiciones: a) examen inmunológico positivo (ELISA) para cisticercosis en el LCR, b) cisticerco subcutáneo mostrado por biopsia, c) calcificaciones en partes blandas, demostradas por estudio de rayos-X simple. Esta categoría podría ser combinada o no con hidrocefalia, en la cual el examen de TC muestra ventrículos agrandados.

III - Transicional parenquimatosa mas meníngea. Combinación de las dos formas mencionadas arriba.

c) Formas inactivas

I - Inactiva parenquimatosa. Una o más calcificaciones mostradas en la imagen de TC por una área redondeada hiperdensa homogénea, de tamaño variable, sin captación del medio de contraste (Figuras 1 y 3).²⁰

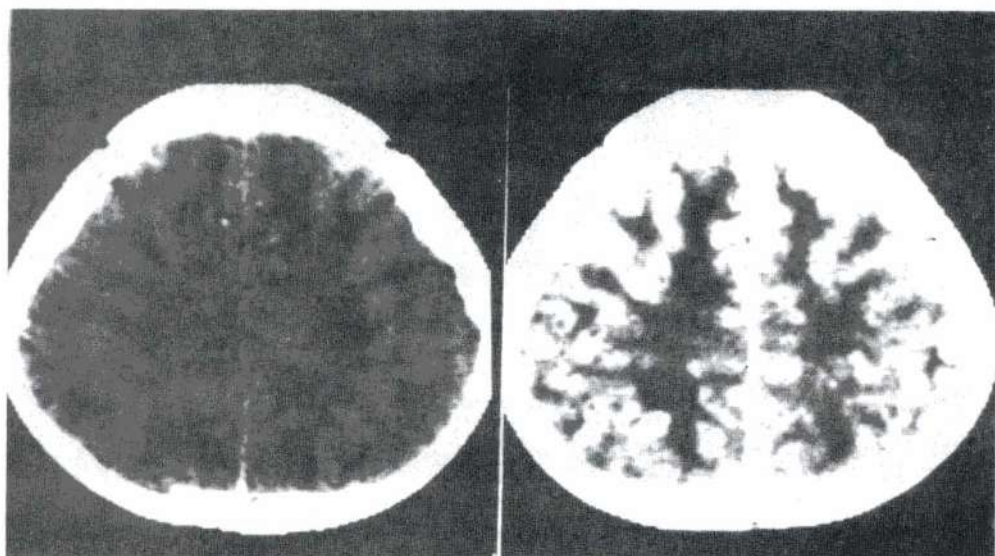


Figura 4. Tomografía cerebral de un paciente con "Encefalitis Cisticercosa". *Izquierda:* edema cerebral difuso y ventrículos colapsados. *Derecha:* después de la administración del medio de contraste aparecen múltiples y pequeñas imágenes hiperdensas nodulares o anulares, diseminadas en todo el parénquima cerebral.

II - Inactiva meníngea. Hidrocefalia con LCR normal en combinación con la forma calcificada parenquimatosa.

Los casos con más de una etapa de viabilidad fueron clasificados de acuerdo a la lesión más activa detectada. Por ejemplo, si una persona tuvo lesiones activas, transicionales e inactivas, el caso fue considerado como forma activa (Figura 1).

RESULTADOS

Hubo 169 mujeres (50.3%), la edad media fue de 35 (+/- 18) años con un rango de 2 a 87. La descripción y los hallazgos de la clasificación propuesta se muestran en la Tabla 1. Las formas activas fueron identificadas en 125 pacientes (37.2%), las transicionales en 110 (32.7%) y las inactivas en 101 (30%).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en todas las formas de NCC (Tabla 2) fueron las crisis epilépticas (71%), hipertensión intracraneal (27%), anomalías de los nervios craneales (21%) y alteraciones motoras (16%), seguidos por demencia (8%), síndrome apopléctico (7%) y síndrome cerebeloso (7%). Otros síndromes, tales como confusional, quiasmático, extra-

Tabla 1. Clasificación de la neurocisticercosis.

VIABILIDAD		
Localización	Número de Pacientes	Porcentaje
ACTIVA		
Parenquimatosa	90	26.8%
Extraparenquimatosa*	7	2.1%
- Parenquimatosa + Extraparenquimatosa	28	8.3%
Total Activa	125	37.2%
TRANSICIONAL		
Parenquimatosa	82	24.4%
Meníngea	10	3.0%
Parenquimatosa + Meníngea	18	5.4%
Total Transicional	110	32.7%
INACTIVA		
Parenquimatosa	87	25.9%
Meníngea	14	4.2%
Total Inactiva	101	30.0%
Total Pacientes	336	100.0%

* Incluye las localizaciones intraventriculares, subaracnoideas y racemosas

piramidal, periacueductal e hidrocefalia normotensa, aparecieron en porcentajes menores.

La frecuencia de las manifestaciones clínicas correspondientes a cada forma de NCC se observa en la Tabla 2. Las crisis epilépticas fueron más comunes en las formas parenquimatosas (75%-88%) que en las extraparenquimatosas (0%-50%). La hipertensión intracraneal fue más frecuente

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de 336 pacientes con neurocisticercosis.

VIABILIDAD Localización	Número de Pacientes	Crisis Epilépticas	Hipertensión Intracraneal	Alteraciones Motoras	Alteraciones de Nervios Craneales
ACTIVA					
Parenquimatosa	90	74 (82%)	9 (10%)	22 (24%)	14 (15%)
Extraparenquimatosa	7	0 (0%)	6 (86%)	1 (14%)	2 (28%)
Parenq. + Extraparenq.	28	12 (43%)	24 (86%)	8 (29%)	10 (36%)
TRANSICIONAL					
Parenquimatosa	82	72 (88%)	15 (18%)	12 (15%)	12 (15%)
Meníngea	10	2 (20%)	10 (100%)	1 (10%)	6 (60%)
Parenq. + Meníngea	18	6 (33%)	16 (89%)	6 (33%)	14 (78%)
INACTIVA					
Parenquimatosa	87	66 (76%)	0 (0%)	3 (3%)	7 (8%)
Meníngea	14	7 (50%)	12 (86%)	2 (14%)	6 (43%)
Total Pacientes	336	239 (71%)	92 (27%)	55 (16%)	71 (21%)

en las formas extraparenquimatosas (86%-100%) que en las parenquimatosas (0%-18%).

Las anomalías de los nervios craneales estuvieron presentes en un 78% de las formas transicionales parenquimatosas asociadas a las formas meníngeas, en el 60% de las formas meníngeas y en solamente el 8% de las formas inactivas parenquimatosas. Las diferencias entre las manifestaciones clínicas de las formas parenquimatosas y extraparenquimatosas fueron estadísticamente significativas en todos los casos ($p < 0.005$, Prueba de Chi Cuadrado).

DISCUSIÓN

Antes del advenimiento de la TC, muchos autores publicaron clasificaciones de NCC basadas en criterios clínicos y anatómicos.^{10,13} La NCC es caracterizada por un gran poliformismo clínico; en casi todos los pacientes la enfermedad tiene un curso particular, dependiendo de la respuesta inmune personal, la severidad de la infección y la localización y el número de parásitos.²¹ Esto ha causado dificultades en desarrollar un criterio uniforme para la clasificación de la NCC entre los diferentes autores.

Un criterio basado en el pronóstico de la enfermedad, en base al cual se clasifica la NCC en forma maligna o benigna parece útil,¹⁵ pero se limita a este hecho particular del pronóstico. Otros investigadores usaron términos ambiguos como "encefalitis focal", "encefáltico agudo",²² "encefalitis cisticercosa",^{23,24} y "edematosis tumoral",⁸ los cuales son términos relacionados y similares pero que se refieren a síndromes radiológicos y clínicos específicos.

Sotelo y colaboradores,¹⁴ proponen un criterio de clasificación interesante usando las formas activas e inactivas, de acuerdo a la "actividad" de la enfermedad; sin embargo, su definición de activo o inactivo no es clara. Entre las denominadas "formas activas" incluyen quistes en proceso degenerativo, en donde el parásito está muerto y por lo tanto pertenece a otra etapa evolutiva específica, con diferentes repercusiones clínicas y terapéuticas. Así mismo, incluyen la aracnoiditis cisticercótica entre las formas activas, pero no está claro como se demuestra la viabilidad del parásito en esta forma de NCC. Por otra parte, más del 50% de los pacientes pertenecieron a las formas "mixtas", sin especificar el tipo de combinación, y además esta clasificación carece de correlación clínica. Bittencourt y colaboradores¹⁶ proponen una modificación de esta clasificación, al simplificar las formas activas en intra y

extraparenquimatosas, pero no categorizan un elevado porcentaje de pacientes que tuvieron las formas inactivas y activas combinadas.

El criterio de viabilidad es muy importante porque nos permite analizar la historia natural del parásito, y, de acuerdo a su etapa evolutiva, la producción de los cambios fisiopatológicos en el SNC del huésped. La identificación de la fase de implantación del parásito en el SNC es hasta ahora desconocida; pero una vez que el parásito se ha establecido en el parénquima, se desarrollan las fases vesicular, coloidal, nodular-granular y calcificada.²⁵ Aunque actualmente no hay evidencia experimental que reproduzca esta secuencia, los exámenes de TC o RM pueden identificar estas fases.

En la fase vesicular la larva está sumergida en un líquido transparente, rodeada por una membrana blanca translúcida y delgada; puede permanecer viable desde pocos meses hasta varios años.²⁵ Cuando la larva está viable, la imagen de la TC muestra áreas hipodensas, redondeadas, de bordes bien definidos, de número y tamaño variable, sin captación del medio de contraste.⁵⁻⁹ Esta fase corresponde a la forma "activa parenquimatosa" de nuestra clasificación (Figura 1).

Durante la fase transicional se producen dos cambios patológicos: 1) En la fase coloidal, el parásito comienza a mostrar cambios degenerativos, el líquido vesicular se torna de aspecto coloidal, gelatinoso y las paredes comienzan a engrosarse.²⁵ La TC en esta fase muestra una captación anular del medio de contraste, rodeado de edema perilesional irregular (Figuras 1 y 2). 2) En la fase nodular-granular, la vesícula tiende a contraerse y su contenido se vuelve semisólido, siendo progresivamente reemplazado por tejido granulomatoso.²⁵ Estos hallazgos podrían corresponder a la imagen de la TC simple que muestra una área hipodensa, difusa, de bordes irregulares, en la que después de la administración del medio de contraste, se observa una pequeña imagen hiperdensa redonda nodular rodeada por edema (Figura 2). En estas dos fases consecutivas el parásito está muriéndose, por lo que no puede ser considerado como "activo" o "inactivo" basado sólo en la respuesta inflamatoria del tejido cerebral. Esta es una forma intermedia, que algunos autores llaman fase aguda.^{26,27} Nosotros pensamos que este nombre es de alguna manera ambiguo, debido a la duración desconocida de esta secuencia evolutiva, y proponemos una nueva categoría, la que llamamos "transicional" en vista de que el parásito está en proceso degenerativo.^{28,29}

Los quistes en la fase transicional pueden ser único o múltiples; en el último caso (Figura 1), cuando están combinados con otros quistes en la fase

vesicular y transicional y con calcificaciones diseminadas en el parénquima cerebral, el diagnóstico de NCC es altamente probable. Sin embargo, cuando solo hay un quiste en la fase transicional (Figura 3), en el diagnóstico diferencial deben ser tomadas en cuenta otras patologías, tales como tuberculoma, absceso y metástasis.^{5,9,29,30} Durante estas etapas hay una marcada reacción inflamatoria del tejido cerebral adyacente al quiste manifestada por edema cerebral. Estos cambios patológicos son responsables de la sintomatología, que consiste usualmente en crisis epilépticas o cefaleas, aunque esta reacción podría cursar en forma asintomática.

Una de las formas de NCC que tienen características radiológicas y clínicas diferentes de aquellas descritas arriba es la denominada "encefalitis cisticercosa" que ocurre en niños y mujeres jóvenes.^{6,23,24} La imagen de la TC, como se describió arriba (Figura 4), es característica. No se conoce con exactitud si estas imágenes aparecen durante la fase de implantación o durante la etapa degenerativa. Desde el punto de vista anatomopatológico, la fase encefalítica aparece como una reacción inflamatoria intensa, compuesta de un exudado de células linfocíticas, plasmáticas y eosinófilas.²⁵

Finalmente, el organismo muerto es reabsorbido u ocurre un proceso de mineralización, hasta que se calcifica y se aloja permanentemente en el SNC.²⁵ Esta calcificación es una secuela a la fase evolutiva final del parásito, es la forma "inactiva" de la NCC y corresponde a la forma "inactiva parenquimatosa" en nuestra clasificación (Figuras 1 y 3).

El parásito puede estar también localizado en el espacio subaracnoideo o dentro del sistema ventricular, en donde su proceso evolutivo es poco conocido. La información quirúrgica demuestra que el parásito en este lugar está en la etapa viable o vesicular,^{31,32} por lo tanto corresponde a la forma activa extraparenquimatosa de nuestra clasificación. En raras ocasiones y por causas aún no conocidas, el cisticerco localizado en el espacio subaracnoideo puede transformarse a la forma racemosa de NCC; en nuestra serie hay siete de estos casos. La forma racemosa (*Traubenhydatiden*) se desarrolla cuando las vesículas del parásito son localizadas en las cisternas subaracnoideas; se desencadena una degeneración hidrópica, resultando en vesículas bulosas gigantes.²⁵

Cuando el parásito está localizado en el espacio subaracnoideo, puede también causar un proceso inflamatorio meníngeo, con pleocitosis y aumento de proteínas en el LCR.^{14,16,33,34} El parásito es atrapado dentro de un engrosamiento granulomatoso de las leptomeninges y la única forma de identifi-

carlo es a través del examen microscópico.²⁵ La aracnoiditis produce obstrucción de la circulación del LCR e hidrocefalia. Aunque se puede interpretar esta patología como una reacción inmunológica del huésped en contra del cisticerco dentro del espacio subaracnoideo,¹⁴ no necesariamente indica la viabilidad del parásito, sino más bien que el parásito está en proceso de destrucción. Por lo tanto, este proceso no puede ser identificado como una forma activa o inactiva, nosotros preferimos llamarle como una forma "transicional meníngea".

Como una secuela del proceso inflamatorio mencionado arriba, la fibrosis de las leptomeninges puede causar una hidrocefalia crónica.^{25,34} A simple vista, es difícil diferenciar un tejido con meningitis basal de otras patologías infecciosas crónicas, como por ejemplo, meningitis tuberculosa. Más aún, el LCR normal no elimina ni confirma el diagnóstico de cisticercosis o de la viabilidad del parásito. Nosotros creemos que la única manera de identificar esta forma de NCC es por la observación de calcificaciones en el parénquima cerebral, la cual indirectamente establece la "etiología" de este hallazgo. Esta es la forma "inactiva meníngea" de nuestra clasificación.

En base a nuestros resultados, es posible relacionar las manifestaciones clínicas de la NCC con cada categoría de la clasificación opuesta. Por ejemplo, las crisis epilépticas fueron el síntoma principal en la mayoría de los pacientes con formas activas (82%) y especialmente en las formas parenquimatosas transicionales (88%), en las cuales la reacción inflamatoria del tejido cerebral adyacente podría desencadenar dichas crisis. Por otro lado, las anormalidades de los nervios craneales y el síndrome de hipertensión intracraneal fueron más frecuentes en las formas meníngeas debido al proceso de aracnoiditis.

Algunos autores recomiendan el uso de drogas anticisticercosas en casi todas las formas de NCC,^{21,35} excepto en la calcificada. Nosotros pensamos que en la fase transicional ninguna droga anticisticercosa ni la cirugía son necesarias, porque el parásito está muriéndose y la infección se resuelve espontáneamente. Usualmente es posible controlar los síntomas por medio de terapia sintomática.^{27,36} Algunos médicos administran drogas anticisticercosas para las formas activas de la NCC, para acelerar la muerte del parásito.³⁷ Sin embargo, ya que la muerte del parásito ocurre naturalmente, algunos autores prefieren no intervenir activamente con terapia.^{29,38,39} Estos argumentos pueden volverse académicos en virtud de los resultados de un reciente estudio,⁴⁰ el cual recomienda el tratamiento de las formas activa y transicional de NCC,

y afirma que la frecuencia de crisis epilépticas disminuye por la acción de la terapia antihelmíntica. Se requiere de proyectos de investigación mejor diseñados para confirmar estos resultados. La clasificación propuesta permite diseñar proyectos de investigación para evaluar la efectividad de las drogas anticisticercosas y mejorar el conocimiento de las manifestaciones clínicas de todas las formas de NCC.

SUMMARY

The great variability of clinical manifestations in neurocysticercosis has lead to the development of widely different classifications. A complete and objective classification is needed for research purposes and to improve the clinical and surgical management. We studied 336 patients with neurocysticercosis seen in Cuenca, Ecuador, between 1986 and 1990, and propose an approach based on criteria of viability and location of the parasite in the CNS: active form (37.2%) when the cysticercus is alive, transitional form (32.8%) when it is in the degenerative phase, and inactive form (30%) when the parasite is dead, every category divided in parenchymatous and extraparenchymatous. This classification establishes the correlation between the different forms of neurocysticercosis and its clinical manifestations, and can be used for planning therapeutic strategies.

REFERENCIAS

1. Costero I. *Tratado de Anatomía Patológica*. México: Editorial Atlante, 1946: 1485-95.
2. Couldwell WT, Chi-Shing Z, Apuzzo MLJ. Definition of contemporary surgical management in cisternal and parenchymatous cysticercosis cerebri. *Neurosurgery* 1991; 28: 231-7.
3. Schantz PM, Moore AC, Muñoz JL, Hartman BJ, Schaefer JA, Aron AM, *et al*. Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish community in New York City. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 692-5.
4. Lotz J, Hewiett R, Alheit B, Bowen R. Neurocysticercosis: correlative pathomorphology and MR imaging. *Neuroradiology* 1988; 30: 35-41.
5. Enzmann DR. *Imaging of Infections and Inflammations of the Central Nervous System*. New York: Raven Press, 1984: 102-7.
6. Rodríguez-Carbajal J, Palacios G, Zee CH. Neuroradiology of the cysticercosis of the central nervous system. En: Palacios E, Rodríguez-Carbajal J, Taveras J. (Eds.) *Cysticercosis of the Central Nervous System*. Springfield: Charles C. Thomas, 1983: 101-43.

7. Mervis R, Lotz JW. Computed tomography (CT) in parenchymatous cerebral cysticercosis. *Clinical Radiology* 1980; 31: 521-8.
8. Byrd SHE, Locke GE, Biggers S, Percy AK. The computed tomography appearance of cerebral cysticercosis in adults and children. *Radiology* 1982; 144: 819-23.
9. Handler LC, Mervis B. Cerebral cysticercosis with reference to the natural history of parenchymal lesions. *American Journal of Neuroradiology (AJNR)* 1983; 4: 709.
10. Dixon HBF, Lipscomb FM. Cysticercosis: an analysis and follow-up of 450 cases. *Medical Research Council Special Report. London. Her Majesty's Stationary Office* 1961; 299: 1-58.
11. Stepień L. Cerebral cysticercosis in Poland. Clinical symptoms and operative results in 132 cases. *Journal of Neurosurgery* 1962; 19: 505-13.
12. Alarcón GT, Olivares L. Cisticercosis cerebral: manifestaciones clínicas en un medio de alta prevalencia. *Revista de Investigación Clínica (Ecuador)* 1975; 27: 209-15.
13. Zenteno Alanís GH. Aspectos fisiopatológicos en el tratamiento quirúrgico de la cisticercosis humana. *Cirugía y Cirujanos* 1983; 512: 45-60.
14. Sotelo J, Guerrero V, Rubio F. Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms. A study of 753 cases. *Archives of Internal Medicine* 1985; 145: 442-5.
15. Estañol B, Corona T, Abad P. A prognostic classification of cerebral cysticercosis: therapeutic implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986; 49: 1131-4.
16. Bittencourt PR, Costa AJ, Oliveira TV, Gracia CM, Gorz AM, Mazer S. Clinical, radiological and cerebrospinal fluid presentation of neurocysticercosis: a prospective study. *Arquivos de Neuropsiquiatria (Sao Paulo)* 1990; 48: 286-295.
17. Palacios R, Alvarado M, Carpio A, Santillán F, Palacios M. Valoración de las técnicas inmunológicas en el diagnóstico de la cisticercosis cerebral. *Revista del Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud de la Universidad de Cuenca (Ecuador)* 1988; 3: 1-19.
18. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 2: 489-501.
19. Haymaker W. *Bing's Local Diagnosis in Neurological Diseases*. Saint Louis: Mosby Company, 1969.
20. Rodríguez-Carbajal J, Placencia M, Cario A. Calcificaciones intracraneales anormales: 135 casos estudiados por TAC. *Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría* 1983; 24: 49-60.
21. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Reviews of Infectious Diseases* 1988; 10: 1075-87.
22. Rodríguez Carbajal J, Salgado P, Gutiérrez-Alvarado R, Escobar-Izquierdo A, Aruffo C, Palacios E. The acute encephalitic phase of neurocysticercosis: computed tomographic manifestations. *American Journal of Neuroradiology (AJNR)* 1983; 4: 51-5.
23. López-Hernández A, Garaizar C. Childhood cerebral cysticercosis: clinical features and computed tomographic findings in 89 Mexican children. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1982; 9: 401-7.

24. Rangel R, Torres B, Del Brutto O, Sotelo J. Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1987; 36: 387-92.
25. Escobar A. The pathology of neurocysticercosis. En: Palacios E, Rodríguez-Carbajal J, Taveras J. (Eds.) *Cysticercosis of the Central Nervous System*. Springfield: Charles C Thomas, 1983: 27-54.
26. Kramer LD, Locke GE, Bird SE, Daryabagi J. Cerebral cysticercosis: documentation of natural history with CT. *Radiology* 1989; 171: 459-62.
27. Mitchel WG, Crawford TO. Diagnóstico y tratamiento de la cisticercosis cerebral intraparenquimatoso en los niños. *Pediatrics (edición en español)* 1988; 26: 63-9.
28. Carpio A, Placencia M, Escobar A, Santillán F. Proposal for a new classification of neurocysticercosis. *Presentado en el 19th International Epilepsy Congress, Río de Janeiro, Brasil, Oct 14-19, 1991*.
29. Carpio A, Placencia M. Definition of contemporary surgical management in cisternal and parenchymatous cysticercosis cerebri. *Neurosurgery* 1992; 30: 968-9.
30. Bhatia S, Tandon PN. Solitary "microlesions" in CT: a clinical study and follow-up. *Neurology (India)*. 1988; 36: 139-50.
31. Madrazo I, García-Rentería JA, Sandoval M, López-Vega FJ. Intraventricular cysticercosis. *Neurosurgery* 1983; 12: 148-52.
32. Apuzzo MLJ, Dobkin WR, Zee CS, Chan JC, Giannotta SL, Weiss MH. Surgical considerations in treatment of intraventricular cysticercosis. An analysis of 45 cases. *Journal of Neurosurgery* 1984; 60: 400-7.
33. McCormick GF, Zee CS, Heiden J. Cysticercosis cerebri. Review of 127 cases. *Archives of Neurology* 1982; 39: 534-44.
34. Carpio A, Ochoa M, Parra P, Bustamante J. Meningitis crónica: revisión de 47 casos. *Revista del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad de Cuenca (Ecuador)* 1987; 2: 1-15.
35. Robles C, Sedano AM, Vargas-Tentori N, Galindo-Virgen S. Long-term results of praziquantel therapy in neurocysticercosis. *Journal of Neurosurgery* 1987; 66: 359-63.
36. Miller B, Grinnell V, Goldberg MA, Heiner D. Spontaneous radiographic disappearance of cerebral cysticercosis: three cases. *Neurology* 1983; 33: 1377-9.
37. Carpio A, Santillán F, León P, Borrero A, Tinoco L. New treatment of brain cysticercosis with albendazole. *Annals of Neurology* 1988; 24: 144.
38. Moodley M, Moosa A. Treatment of neurocysticercosis: is praziquantel the new hope? *Lancet* 1989; 1: 262-3.
39. Kramer LD. Antihelminthic therapy for neurocysticercosis. *Archives of Neurology* 1990; 47: 1059-60.
40. Vásquez V, Sotelo J. The course of seizures after treatment for cerebral cysticercosis. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 696-701.

CLÍNICA DE LA NEUROCISTICERCOSIS

*Silvio Escalante*¹

La sintomatología es expresión del tipo anatómico de la cisticercosis y del daño que ocasiona en el parénquima cerebral y meninges. La epilepsia es la manifestación más frecuente.

CISTICERCOSIS DE TIPO QUÍSTICO.

El cuadro clínico está en relación con su localización preferente, esto es, en la corteza cerebral; pero sobre todo depende del grado de infestación: un cisticerco puede ser el origen de un foco epileptógeno, y si se trata de un cisticerco gigante de tres a cinco centímetros, puede dar manifestaciones de tipo expansivo. En los casos con moderada y severa infestación, además de crisis de tipo epiléptico se puede encontrar paresias. La hipertensión intracraneal (HIC) y los cuadros psíquicos se ven con menos frecuencia que en la cisticercosis racemosa de la base. Uno de nuestros casos con infestación quística masiva presentó inicialmente signos de HIC y un cuadro confuso-alucinatorio, y posteriormente hemiparesia y crisis epilépticas focales; anatómicamente se comprobó gran edema cerebral.¹

Cuando hay cisticercos en el parénquima cerebral y en los ventrículos pueden destacar las manifestaciones de un hidrocéfalo interno con intermitencia de los síntomas. Los cisticercos en las cavidades ventriculares pueden estar implantados debajo del epéndimo o libres, cuya movilización puede determinar un efecto de válvula, dando lugar a crisis agudas de HIC. Dentro de la cisticercosis ventricular, el compromiso del IV ventrículo es el más frecuente; se trata por lo general de un cisticerco único, lo que le da un interés práctico ya que es posible su extirpación quirúrgica.

¹ Facultad de Medicina Hipólito Unanue, Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.

CISTICERCOSIS DE TIPO RACEMOSO.

Como se sabe, la cisticercosis racemosa se localiza en la base del encefalo. A este nivel las vesículas son de mayor dimensión y están aglomeradas, conformando una estructura que recuerda un racimo de uvas. Este complejo meningo-parasitario altera la libre circulación del líquido cefalorraquídeo, determinando la dilatación de las cavidades ventriculares.²

El cuadro clínico predominante es el de una hidrocefalia de tipo crónico, con manifestaciones de HIC poco destacadas y trastornos psíquicos de tipo confusional, desorientación, indiferencia, apatía, falsos reconocimientos; manifestaciones que son fluctuantes, por los mecanismos de compensación de la hidrocefalia. Posteriormente, los trastornos de memoria se acentúan hasta llegar a un estado demencial; la marcha se hace insegura, oscilante, y se asocian signos piramidales leves en extremidades inferiores y trastornos esfinterianos.

En nuestra serie de 115 casos, ocho presentaron cuadro clínico de hidrocefalia crónica; cuatro evolucionaron sin expresión clínica de la elevación de la presión intracraneal y llegaron silenciosamente a la demencia; es decir, presentaron cuadro clínico de una hidrocefalia a presión normal, tal como lo describieran Hakim y Adams.³ En seis de los ocho casos hubieron crisis de tipo epiléptico concomitantes.

Algunos síndromes topográficos se observan de acuerdo a la localización preferente del complejo meningo-parasitario:

Aracnoiditis optoquiasmática.- En tres casos de nuestra serie hubo disminución progresiva de la agudeza visual y palidez de papila; en uno, pérdida de la visión con atrofia de papila. Los trastornos visuales y la atrofia de papila no dependen exclusivamente de la estrangulación del quiasma óptico por las meninges engrosadas sino también de la dilatación ventricular con protrusión o hernia del III ventrículo que comprime al quiasma óptico. El cuadro fue puro en uno de los casos, en otro hubo epilepsia concomitante, y en el tercero ligeros trastornos psíquicos de tipo confusional.

Síndrome del ángulo ponto-cerebeloso.- Dos casos presentaron sintomatología que sugería una patología del ángulo ponto-cerebeloso por alteración del VIII y el V nervios craneales en uno de los casos, y del VIII y el VII en el otro. En 1961, Sabogal⁴ reportó 27 casos de cisticercosis con sintomatología del ángulo ponto-cerebeloso, de los cuales sólo tres tenían exclusivamente este cuadro.

Cisticercosis del valle de Silvio.- La extensión de la aracnoiditis o complejo meningo-parasitario al valle de Silvio determina en algunos casos sintomatología de la encrucijada fronto-témporo-parietal; de tres casos reportados por Trelles y colaboradores,⁵ uno presentó hemiplejía con afasia, otro crisis de automatismo, y el tercero crisis paroxísticas auditivas y manifestaciones sensitivas focales.

En la **cisticercosis de tipo mixto** (quística y racemosa) predominan las manifestaciones clínicas relacionadas con el componente racemoso.

CISTICERCOSIS MEDULAR.

La mayoría de los casos corresponde a una cisticercosis racemosa de la base, con extensión espinal.

La cisticercosis quística medular es rara. Los casos comunicados como cisticercosis medular pura corresponden a casos quirúrgicos y en ellos no se tiene la seguridad de la no existencia de una cisticercosis encefálica. De los dos casos que hemos tenido oportunidad de examinar y que fueron operados, uno de ellos presentó después de un año convulsiones generalizadas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de neurocisticercosis es fácil cuando en forma asociada se encuentran cisticercos a nivel subcutáneo, muscular u ocular. Las nociones de endemidad y/o epidemidad inmediata son útiles en la presunción diagnóstica. Los exámenes por imágenes nos dan el diagnóstico de cisticercosis quística en la casi totalidad de los casos.

La dificultad se plantea al inicio del cuadro y cuando se presenta con síndrome único. Para ser breves, solamente nos referiremos a dos de ellos, el síndrome psíquico y el síndrome epiléptico.

El **síndrome psíquico** como manifestación única es raro; en cambio puede ser la primera manifestación de la enfermedad y dominar claramente sobre las otras manifestaciones en los casos de larga evolución. En la cisticercosis cerebral se puede encontrar sintomatología psíquica sumamente variada, desde manifestaciones de tipo banal como cefalea, irritabilidad y alteraciones del ritmo de sueño, hasta reacciones de tipo neurótico y verdadera psicosis. Por sobre todo, destacan una bradipsiquia y un estado

confusional que evoluciona hasta la demencia, lo que se ve mayormente en los casos de cisticercosis racemosa o de tipo mixto. Fuentes⁶ señala que los trastornos mentales son más constantes y se acentúan en la medida en que están dilatadas las cavidades ventriculares.

Epilepsia.- Los trabajos sobre epilepsia y neurocisticercosis son numerosos; sin embargo, queremos destacar algunos aspectos de un estudio nuestro realizado en 115 casos de cisticercosis cerebral.

La frecuencia de la epilepsia en pacientes con neurocisticercosis se ha reportado en cifras que varían del 21.6% al 96%, como se aprecia en la Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia y tipo de epilepsia en pacientes con neurocisticercosis

Autor	Año	Casos	Métodos de diagnóstico	% Con epilepsia	Generalizada	Parcial
Dixon <i>et al</i> ⁷	1961	450	Rx. de partes blandas	91.8		
Camargo-Lima ⁸	1967	365	LCR, Rx	57.0	18.0	82.0
Dumas <i>et al</i> ⁹	1990	125	Rx de partes blandas	21.6		
Sanchette ¹⁰	1991	150	Rx de partes blandas, ELISA	84.7	32.7	
Del Brutto <i>et al</i> ¹¹	1992	203	TAC	59.6	40.4	
Monteiro <i>et al</i> ¹²	1992	231	TAC	96.0		
Escalante	1994	115	Anatomía patológica / TAC	68.7	69.6	30.4

Los porcentajes variables pueden deberse a muchos factores, entre ellos el método de selección, la procedencia de los casos, y hasta el criterio para incluir dentro de la denominación de epilepsia a fenómenos sensitivo-sensoriales de tipo pasajero en los que, aunque no se puede negar, tampoco se puede afirmar con certeza que se trate de crisis epilépticas. En nuestra serie de 115 casos con seguimiento de muchos años, 79 presentaron epilepsia (68.7%).

La epilepsia por cisticercosis no tiene homogeneidad clínica ni electroencefalográfica; puede ser de tipo convulsivo generalizado (69.6% de nuestros casos con epilepsia) o parcial (30.4%). Ambos tipos de crisis son más frecuentes en la forma quística que en la racemosa.

Tratándose de una epilepsia crónica, en el curso de su evolución pueden haber cambios en el tipo de crisis, como ocurrió en cinco de nuestros casos con crisis parciales; en uno de ellos hubo alternancia de crisis parciales y generalizadas.

Tabla 2. Frecuencia y tipo de epilepsia de acuerdo al tipo anatómico de la cisticercosis

Tipo de epilepsia	Nº de casos	Tipo de cisticercosis		
		Quística	Racemosa	Mixta
Generalizada	55 (69.7%)	32	14	9
*Tónico-clónica	53			
*Tónica	2			
Parcial	19 (24.0%)	14	1	4
*Con generalización	5			
*Simple	10			
*Compleja	4			
Mixta	5 (6.3%)	3	0	2
Total	79 (100%)	49 (62%)	15 (19%)	15(19%)

La epilepsia fue la primera manifestación clínica en 35 casos de nuestra serie. Es difícil determinar la epilepsia como manifestación única, lo que depende del tiempo de observación. En algunos casos, hemos visto aparecer otras manifestaciones a los 11 y 16 años de evolución; sólo dos de nuestros casos (2.3%) no presentaron ningún otro síntoma en 20 y 23 años de seguimiento. Más frecuentemente (63%) la epilepsia se presentó en forma asociada a manifestaciones psíquicas, focales, o a HIC. Dixon y Lipscomb⁷ refieren que la epilepsia fue el primer síntoma en 76% y continuó como el único en 31% de los casos de su serie.

La epilepsia por cisticercosis puede presentarse a cualquier edad pero su aparición en el adulto cobra interés; es decir, se trata de una epilepsia fundamentalmente tardía. En algunos casos la epilepsia por cisticercosis puede ser indiferenciable de la epilepsia esencial; en ellos los exámenes por imágenes cobran gran importancia.

La frecuencia de las crisis no es fácil de determinar debido a la cronicidad de la enfermedad y al ritmo variable de su presentación.

La periodicidad de presentación de las crisis en los pacientes de nuestra serie fue regular en el 39.2%, irregular en el 26.6% y esporádicas en el 22.8%, con desaparición espontánea por varios años, tanto que en las historias clínicas las primeras crisis figuran como antecedentes (Tabla 3). Se presentaron crisis subintrantes en siete casos (8.9%); en dos de ellos la enfermedad se inició con este tipo de crisis, en uno se presentó en el curso de

Tabla 3. Características de las crisis en 79 pacientes con neurocisticercosis y epilepsia. Lima, Perú, 1994.

Características de las crisis*	Frecuencia	Porcentaje
Regulares	31	39.2
Irregulares	21	26.6
Esporádicas	18	22.8
Subintrantes	7	8.9
No consignado	7	8.9
Manifestaciones post-ictales (sopor post-ictal prolongado, actividad automática)	23	29.1

* Categorías no excluyentes

la enfermedad, y en los otros cuatro constituyeron crisis finales que ocasionaron el fallecimiento.

En las epilepsias parciales y generalizadas se pueden presentar raras y pasajeras manifestaciones post-críticas: en algunos destaca sopor post-convulsivo prolongado y en otros actividad automática; esto se debe probablemente a un trastorno de conciencia ya presente durante el período intercrítico. También se observaron signos focales pasajeros de tipo motor y/o sensitivo. Todas estas manifestaciones se vieron en 23 casos (29.1%).

TRATAMIENTO

Cuando la epilepsia es la primera manifestación, el tratamiento oportuno de la parasitosis cuando se trata de la forma quística puede evitar en muchos casos la aparición de otras manifestaciones; las infestaciones masivas y la cisticercosis ventricular plantean problemas de tratamiento.

En el tratamiento de la epilepsia en nuestros pacientes se utilizaron anticonvulsivantes, teniendo en cuenta el costo de la medicación. Es difícil evaluar la efectividad de esta terapia por la heterogeneidad del grupo de pacientes en cuanto al tipo y periodicidad de las crisis; además, muchos no siguieron un tratamiento regular.

En nuestra opinión, se debe insistir en la evaluación de la real utilidad del tratamiento anticonvulsivante. Así mismo, creemos que el tratamiento etiológico tiene reales beneficios, como sostienen algunos autores.

RESUMEN

La sintomatología es expresión del tipo anatómico de la cisticercosis y del daño que ocasiona en el parénquima cerebral y meninges. La epilepsia es la manifestación más frecuente. En la cisticercosis de tipo quístico se presentan mayormente manifestaciones epilépticas o de tipo expansivo, mientras que en la de tipo racemoso se ven mayormente cuadros de hipertensión intracraneal y cuadros psíquicos; en la cisticercosis de tipo mixto predominan las manifestaciones del componente racemoso. Algunos síndromes topográficos de importancia incluyen la aracnoiditis optoquiasmática, el síndrome del ángulo ponto-cerebeloso y la cisticercosis del valle de Silvio. El síndrome epiléptico por neurocisticercosis es descrito en detalle, incidiendo en su frecuencia, tipo, evolución, periodicidad y manifestaciones post críticas.

SUMMARY

The clinical symptomatology of neurocysticercosis is the expression of its anatomical type, and the damages caused by the disease in the cerebral parenchyma and meninges. Epilepsy is the most frequent manifestation. In cysticercosis of the cystic type, epilepsy and mass effect are commonly seen, whereas intracranial hypertension and psychiatric symptoms characterize the racemose type of cysticercosis; in the mixed forms predominate the symptomatology of racemose cysticercosis. Some important topographical syndromes include optochiasmaic arachnoiditis, the syndrome of the cerebellopontine angle, and the cysticercosis of the fissure of Sylvius. The epileptic syndrome is described in detail, including its frequency, type, evolution, periodicity, and post-ictal manifestations.

REFERENCIAS

1. Escalante S. Cisticercosis. I. Epidemiología y clínica. Consideraciones anatómicas. II. Cisticercosis Porcina. *Tesis Doctoral, Universidad Peruana Cayetano Heredia*, Lima, 1973.
2. Costero I. *Tratado de Anatomía Patológica*. México: Editorial Atlante, 1946: 1485-95.
3. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure: a treatable syndrome. *New England Journal of Medicine* 1965; 273: 117-26.

4. Sabogal E. Cisticercosis y síndrome del ángulo ponto-cerebeloso. *Neurocirugía (Lima)* 1961; 19: 173-9.
5. Trelles JO, Rocca ED, Franco J. Cisticercosis racemosa en el valle de Silvio. *VII Congreso Latinoamericano de Neurología (Medellín)* 1957; 2: 172-92.
6. Fuentes M. El estado mental de la cisticercosis cerebral. *Gaceta Médica de México* 1961; 9: 693-701.
7. Dixon HBF, Lipscomb FM. Cysticercosis: an analysis and follow-up of 450 cases. *Medical Research Council Special Report. London. Her Majesty's Stationary Office* 1961; 299: 1-58.
8. Camargo-Lima, J.G. Cisticercose encefálica. Aspectos clínicos. *Tesis de Concurso para Docencia*. Sao Paulo, 1996.
9. Dumas M, Grunitzky K, Belo M, Dabis F, Deniau M, Bouteille B, *et al.* Cysticercose et neurocysticercose: enquête épidémiologique dans le nord du Togo. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales* 1990; 83: 263-74. *
10. Sanchette PC, Venkataraman CS, Dhamija RM, Roy AK. Epilepsy as a manifestation of neurocysticercosis. *Journal of the Association of Physicians of India* 1991; 39: 325-8.
11. Del Brutto OH, Santibanez R, Noboa CA, Aguirre R, Diaz E, Alarcon TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology* 1992; 42: 389-92.
12. Monteiro L, Coelho T, Stocker A. Neurocysticercosis—a review of 231 cases. *Infection* 1992; 20: 61-5.

CISTICERCOSIS EN FASE ENCEFALÍTICA

Oscar H. Del Brutto ¹

Una vez que los cisticercos se han establecido en el sistema nervioso central (SNC), pueden permanecer viables por décadas y no acompañarse de ningún tipo de respuesta inflamatoria a su alrededor. En algunos casos, sin embargo, el sistema inmunológico del huesped monta una reacción inflamatoria que condiciona cambios en el interior del parásito y en el tejido nervioso adyacente.¹ Dicha reacción inflamatoria condiciona que el cisticercos entre en un proceso degenerativo que va a terminar con su muerte y posterior transformación en un nódulo calcificado.

Escobar² ha descrito con detalle los estadíos evolutivos por los que suelen atravesar estos cisticercos desde su arribo al SNC hasta su calcificación. El primer estadío evolutivo se denomina *fase vesicular*, en el cual el parásito es viable, la membrana vesicular es delgada, el líquido vesicular es transparente, el escólex invaginado es de aspecto normal y no se observan cambios inflamatorios en el tejido cerebral que rodea al parásito. El segundo estadío evolutivo se denomina *fase coloidal*. En dicho estadío la pared del quiste se engrosa y se rodea de una densa capa de tejido colágeno, el líquido vesicular se torna turbio y el escólex muestra signos de degeneración hialina. El parénquima cerebral vecino se encuentra edematoso y muestra un intenso infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas. Durante la fase coloidal los cisticercos no están muertos pero evidencian cambios degenerativos que permiten prever su futura destrucción. Este estadío suele ser seguido por la *fase granular*, en la cual la reacción inflamatoria abarca al parásito propiamente dicho, el cual ya no es viable. Alrededor de la lesión se aprecia una gliosis reactiva importante con formación de células gigantes multinucleadas. Finalmente, los cisticercos entran en la *fase calcificada*, en la que todo el parásito se transforma en un nódulo

¹ Departamento de Neurología, Hospital "Luis Vernaza", Guayaquil, Ecuador.

calcificado e inerte y los cambios inflamatorios perilesionales suelen ser intensos y persistir así durante años.

CORRELACIÓN CON ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

La introducción de métodos modernos de neuroimagen permitió reconocer con facilidad el estadio evolutivo en el que se encuentran estos parásitos. Desde los primeros estudios de tomografía computada (TC) y cisticercosis, se estableció que los cisticercos viables, en fase vesicular, se observaban como lesiones hipodensas de aspecto quístico, con bordes bien definidos y que no se reforzaban anormalmente luego de la administración de medio de contraste.³ De igual manera, los cisticercos no viables aparecían como pequeños nódulos hiperintensos, con densidad de calcio, sin mayores cambios en el tejido nervioso perilesional.

En 1983, Rodríguez-Carbajal y colaboradores⁴ definieron por primera vez el aspecto tomográfico de lo que ellos denominaron "cisticercosis en fase encefalítica aguda". Se trataba de lesiones iso- o hipodensas, de contornos mal definidos, con abundante edema perilesional. Luego de la administración de material de contraste intravenoso, estas lesiones se rodeaban de contraste en su periferia, formándose un anillo de captación anormal. En dicho trabajo, se reconoció la posibilidad de que dichas lesiones se presenten aisladas (anillos únicos) o en forma múltiple y diseminadas en el parénquima cerebral. Sin embargo, por tratarse de un trabajo enfocado principalmente hacia el aspecto radiológico de las lesiones, no se diferenció el cuadro clínico ni la severidad de la infestación de las lesiones múltiples, con respecto a las únicas. Esta omisión creó confusión durante muchos años, ya que los radiólogos solían hablar de "encefalitis cisticercosa" al referirse a estas lesiones. Como veremos a continuación, dicho término debe reservarse para una forma clínica y tomográfica bien definida de la enfermedad y no para todo cisticerco que se encuentre en estadio coloidal.

Utilizando imagen por resonancia magnética (IRM), diversos autores han descrito las características de los cisticercos en estadio coloidal. En los cortes potenciados en T1, las lesiones aparecen con densidad similar al parénquima cerebral o discretamente hipointensas con respecto al mismo. El escólex del parásito no suele visualizarse ya que éste se ha mezclado con el líquido vesicular, volviéndolo turbio. En las secuencias en T2, es posible apreciar la cápsula de los quistes, la cual aparece hipointensa, contrastando con la hiperintensidad del interior de la lesión y del edema perilesional el cual,

obviamente, es mejor visualizado que con TC.⁵⁻⁷ Luego de la administración de medio de contraste (Gadolinio-DTPA), la cápsula del parásito se refuerza intensamente, reflejando la hipervascularidad y ruptura de la barrera hemato-encefálica que existe a dicho nivel.⁸

ENCEFALITIS CISTICERCOSA

La encefalitis cisticercosa es una forma bien definida y particularmente grave de neurocisticercosis, que se presenta con mayor frecuencia en niños⁹ y mujeres jóvenes¹⁰ y que se debe a la infestación masiva de cisticercos en el parénquima cerebral, lo cual condiciona un cuadro clínico de hipertensión endocraneal, crisis convulsivas de difícil control y deterioro del nivel de conciencia. Gran parte del compromiso neurológico se debe a la reacción inflamatoria del huésped, el cual responde en forma exagerada a dicha infestación masiva de cisticercos en el parénquima cerebral.

La encefalitis cisticercosa fue reconocida desde los trabajos de Costero¹¹ y de Stepien y Chorobski¹² a mediados de este siglo. Sin embargo, su categorización como una forma distinta de la enfermedad se establece en 1987, luego de un artículo de Rangel y colaboradores,¹⁰ donde se reportan las manifestaciones clínicas y tomográficas de esta entidad en una serie de mujeres jóvenes. Previo a dicho trabajo, el término de encefalitis cisticercosa se había utilizado correctamente para describir casos aislados de infección masiva de cisticercos en el parénquima cerebral,¹³ sin embargo, no se había caracterizado a esta entidad como una forma individual, rara, y particularmente grave de la neurocisticercosis.

Desde el punto de vista tomográfico, los pacientes con encefalitis cisticercosa presentan múltiples lesiones anulares o nodulares, pequeñas, diseminadas en el parénquima cerebral, con predominio a nivel de la sustancia blanca subcortical. Suelen coexistir edema difuso de la sustancia blanca y signos tomográficos de hipertensión endocraneal, tales como borramiento de los surcos corticales, colapso ventricular sin desplazamiento de la línea media y borramiento de las cisternas ambiens y perimesencefálicas.^{10,14} Vale recalcar que en los pacientes con encefalitis cisticercosa todas o casi todas las lesiones se encuentran en el mismo estadio evolutivo y, por lo tanto, tienen aspecto similar en la TC.

Desde el punto de vista clínico, estos enfermos suelen encontrarse con deterioro importante en el nivel de conciencia, con crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas y con evidencia de hipertensión endocraneal (edema de

papila, disminución de agudeza visual). El manejo en fase aguda incluye medidas destinadas a controlar el aumento de presión intracraneal y a reducir la exagerada respuesta inflamatoria del huesped, motivo del cuadro. Se recomienda el empleo de diuréticos osmóticos (manitol al 20%) y de dexametasona a dosis altas (hasta 24 mg/día). En los pacientes que no responden a estas medidas, ha sido necesaria la práctica de craniectomías descompresivas con el objeto de reducir la hipertensión endocraneal. Es importante recordar que el uso de drogas anticisticercosas (albendazol, praziquantel) se encuentra contraindicado en estos casos ya que su administración puede condicionar deterioro neurológico debido a un aumento en la reacción inflamatoria perilesional.^{10,14}

CISTICERCOS ÚNICOS EN FASE ENCEFALÍTICA AGUDA

En el otro extremo de severidad de la encefalitis cisticercosa, se encuentran los pacientes que presentan cisticercos únicos en fase encefalítica aguda. Estos pacientes suelen cursar con crisis convulsivas y su examen neurológico puede ser normal o mostrar únicamente signos discretos de focalización si es que los parásitos se localizan en zonas cerebrales elocuentes.¹⁵ El problema principal en estos casos no es la gravedad del cuadro clínico, sino el diagnóstico acertado, ya que este tipo de lesiones puede simular una serie de entidades que son de peor pronóstico, tales como tuberculomas, granulomas micóticos o incluso tumores cerebrales primarios o metastásicos.^{16,17}

Ha sido grande la controversia que han generado los cisticercos únicos en fase encefalítica aguda. Este tipo de lesiones fue extensamente estudiada en la India durante la década del 80. Inicialmente se consideró que la mayoría de dichas lesiones eran tuberculomas, por lo que los pacientes eran sometidos a tratamiento anti-fímico durante algunos meses.¹⁸ Posteriormente, Chandy y colaboradores¹⁹ demostraron mediante estudios histopatológicos que la mayoría de estos anillos únicos correspondían a cisticercos. Tales resultados cambiaron la conducta terapéutica de los médicos hindúes, quienes consideran que por tratarse de cisticercos en fase coloidal (es decir, lesiones en vías de degeneración espontánea), estos pacientes no deben recibir más que tratamiento antiepiléptico sintomático y ser controlados con TC luego de ocho a doce semanas; solamente en caso de que la lesión persista, el enfermo será investigado exhaustivamente con la finalidad de esclarecer la etiología de la lesión anular.^{20,21} Sin embargo, esta actitud *nihilistica* puede resultar, indiscutiblemente, en la progresión de algunas de estas lesiones que no sean cisticercos y que ameriten otro tipo de tratamiento urgente. Tal es el caso de

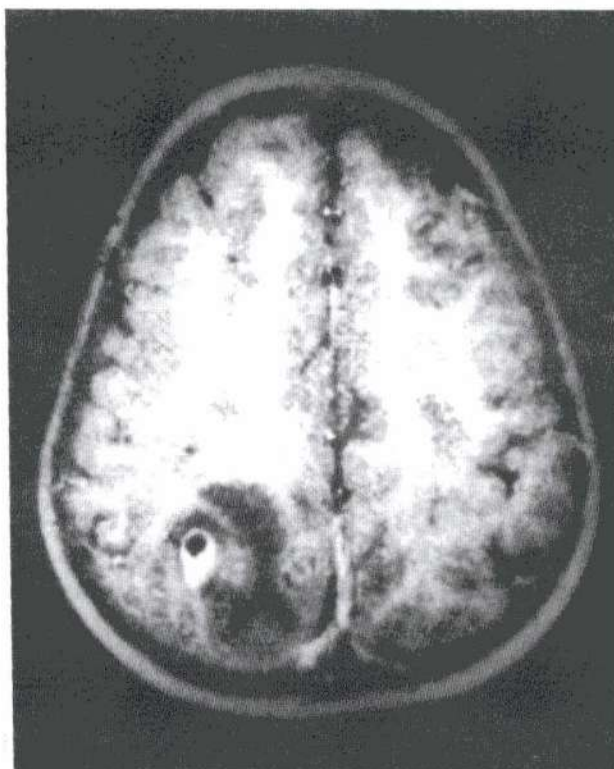


Figura 1. Cisticerco único en fase encefalítica aguda.

los tuberculomas, de los granulomas micóticos o, incluso, de los tumores gliales de baja malignidad.

Como no es posible desde el punto de vista clínico, inmunológico y de neuroimagen, diferenciar entre las diferentes etiologías que pueden cursar con lesiones anulares únicas y como tampoco es práctico someter a una biopsia cerebral a todos estos enfermos, hemos considerado conveniente desarrollar una prueba diagnóstica, basada en un curso de tratamiento con albendazol.^{22,23} La prueba consiste en administrar rutinariamente albendazol a todos los pacientes que se presenten con lesiones anulares únicas en la TC, sin que el aspecto de la misma ni la práctica de otro tipo de exámenes no invasivos sugieran la naturaleza de la lesión. Dos semanas después de finalizado el tratamiento, el paciente es sometido a una TC o IRM de control. En el caso que la lesión haya desaparecido o que su diámetro haya disminuído, se considerará al caso como cisticerco y no se tomarán otro tipo de medidas diagnósticas o terapéuticas. Sin embargo, si la lesión permanece sin cambios, entonces se descartará con razonable certeza el diagnóstico de cisticercosis y el paciente será investigado exhaustivamente con el objeto de determinar la naturaleza de la lesión.

El argumento principal en contra de esta prueba terapéutica es que, por tratarse de cisticercos en fase coloidal, estas lesiones van a desaparecer solas y no necesitan ser manejadas con albendazol. Sin embargo, es importante recordar que el tratamiento anticisticercoso está indicado en estos casos por varias razones: a) acelerar la destrucción de la lesión, la cual puede permanecer hasta 16 semanas sin tratamiento, y despejar rápidamente las dudas diagnósticas, b) reducir el riesgo de que dicha lesión, al ser destruída exclusivamente por efecto de la reacción inflamatoria del huesped, se transforme en un nódulo calcificado, el cual tiene más efecto epileptogénico posterior;²⁴⁻²⁷ y c) facilitar el control de las crisis convulsivas durante el tiempo que el paciente se encuentre con medicación antiepiléptica.¹⁵

CISTICERCOS MÚLTIPLES EN FASE ENCEFALÍTICA AGUDA

Entre los extremos que acabamos de describir, es decir, pacientes con encefalitis cisticercosa y pacientes con cisticercos únicos en fase encefalítica, se encuentran un gran número de casos que presentan dos, tres o más lesiones anulares o nodulares en el parénquima cerebral, que corresponden a cisticercos en fase coloidal. En algunos de estos casos coexisten otras formas tomográficas de la enfermedad como hidrocefalia, quistes ventriculares, quistes subaracnoideos o, incluso, quistes parenquimatosos en otros estadios evolutivos. El cuadro clínico de estos pacientes no es uniforme y dependerá del número y localización de las lesiones, así como de la coexistencia de hidrocefalia o aracnoiditis. De igual manera, no es posible unificar criterios de tratamiento en estos casos, los que deberán individualizarse dependiendo de la severidad de la infestación y del grado de actividad de las lesiones.

SUMMARY

Some time after the cysticerci invades the central nervous system, the host inflammatory reaction will lead to the degeneration of the cyst, its death and posterior calcification. In 1983, degenerating lesions were described on CT as "cysticerci in acute encephalitic phase," iso or hypodense images, poorly defined, with marked perilesional edema, that enhanced after the administration of contrast. However, these degenerating lesions may belong to diverse clinical situations, from the "cisticercotic encephalitis," a well defined and severe form of neurocysticercosis caused by a massive infestation of the brain and an exacerbated inflammatory reaction, appearing on CT as multiple small parenchymatous lesions in the same stage, to a single cysticerci in acute encephalitic phase. In the latter case, the patients usually have epilepsy

with a normal neurological examination, and the problem is not the severity of the disease but the differential diagnosis with other diseases with less favorable prognosis, like tuberculomas, mycotic granulomas, or even cerebral neoplasia or metastasis. As it is not possible to identify the etiology of these single enhancing lesions on clinical, immunological or radiological basis, we propose a therapeutic trial with albendazole and early CT or MRI reevaluation, excluding cysticercosis if the lesion shows no improvement. In the middle of the two above described situations, there are patients with several cysticerci in the colloidal phase. The clinical picture is not uniform in these cases, and will depend on the number and localization of the lesions, and on the presence of hydrocephalus and arachnoiditis. The therapeutical approach must be individualized in these cases.

REFERENCIAS

1. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Reviews of Infectious Diseases* 1988; 10: 1075-87.
2. Escobar A. The pathology of neurocysticercosis. En: Palacios E, Rodríguez-Carbajal J, Taveras JM. (Eds.) *Cysticercosis of the Central Nervous System*. Springfield: Charles C. Thomas, 1983: 27-54.
3. Bentson JR, Wilson GH, Helmer E, Winter J. Computed tomography in intracranial cysticercosis. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1977; 1: 464-71.
4. Rodríguez-Carbajal J, Salgado P, Gutiérrez-Alvarado R, Escobar-Izquierdo A, Aruffo C, Palacios E. The acute encephalitic phase of neurocysticercosis: computed tomographic manifestations. *American Journal of Neuroradiology (AJNR)* 1983; 4: 51-5.
5. Suss RA, Maravilla KR, Thompson J. MR imaging of intracranial cysticercosis: comparison with CT and anatomopathologic features. *American Journal of Neuroradiology (AJNR)* 1986; 7: 235-42.
6. Ramos OM, Stiebel-Chin G, Altman N, Duchowny M. Diagnosis of neurocysticercosis by magnetic resonance imaging. *Pediatric Infectious Diseases* 1986; 5: 470-3.
7. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Sze G. Intracranial infection. En: Brant-Zawadski M, Norman D. (Eds.) *Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System*. New York: Raven Press, 1987: 235-57.
8. Martínez HR, Rangel-Guerra R, Elizondo G. MR imaging in neurocysticercosis: a study of 56 cases. *American Journal of Neuroradiology (AJNR)* 1989; 10: 1011-9.
9. López-Hernández A, Garaizar C. Childhood cerebral cysticercosis: clinical features and computed tomographic findings in 89 Mexican patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1982; 9: 401-7.

10. Rangel R, Torres B, Del Brutto O, Sotelo J. Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1987; 36: 387-92.
11. Costero I. *Manual Didáctico de Anatomía Patológica*. México: Editorial El Libro Perfecto, 1949: 558-61.
12. Stepien L, Chorobski J. Cysticercosis cerebri and its operative treatment. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1949; 61: 499-527.
13. Madrazo I, Olhagaray B, Becerra M, Sandoval MA, Soto R. Acute cysticercotic encephalitis: description of a histologically confirmed case. *Neurosurgery* 1983; 13: 593-5.
14. Noboa CA. Encefalitis cisticercosa: análisis de 10 casos. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 1992; 1: 61-71.
15. Del Brutto OH. Single parenchymal brain cysticercus in the acute encephalitic phase: definition of a distinct form of neurocysticercosis with benign prognosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995; 58: 247-9.
16. Del Brutto OH. Diagnosis and management of cysticercosis. *Journal of Tropical and Geographical Neurology* 1992; 2: 1-9.
17. Del Brutto OH. Cysticercosis. In: Feldmann E. (Ed.) *Current Diagnosis in Neurology*. St Louis: Mosby, 1994: 125-9.
18. Wadia RS, Makhale CN, Kelkar AV, Grant KB. Focal epilepsy in India with special reference to lesions showing ring or disc-like enhancement on contrast computed tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1987; 50: 1298-301.
19. Chandy MJ, Rajshekhar V, Ghosh S. Single small CT lesions in Indian patients with epilepsy: clinical, radiological, and pathological considerations. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1991; 54: 702-5.
20. Rajshekhar V. Etiology and management of single small CT lesions in patients with seizures: understanding a controversy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1991; 84: 465-70.
21. Rajshekhar V. Albendazole therapy for persistent solitary cysticercus granulomas in patients with seizures. *Neurology* 1993; 43: 1238-40.
22. Del Brutto OH. The use of albendazole in patients with single lesions enhanced on contrast CT. *New England Journal of Medicine* 1993; 328: 356-7.
23. Del Brutto OH, Quintero LA. Cysticercosis mimicking brain tumor: the role of albendazole as a diagnostic tool. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1995; 97: 256-8.
24. Sotelo J, García-Cuevas E, Rubio-Donnadieu F. Granuloma en el parénquima cerebral: un modelo humano para el estudio de la epilepsia. *Gaceta Médica de México* 1991; 125: 31-5.
25. Del Brutto OH, Santibañez R, Noboa CA, Aguirre R, Díaz E, Alarcón TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology* 1992; 42: 389-92.
26. Vázquez V, Sotelo J. The course of seizures after treatment for cerebral cysticercosis. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 696-701.
27. Del Brutto OH. Prognostic factors for seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs in patients with neurocysticercosis. *Neurology* 1994; 44: 1706-9.

EXPERIENCIAS TERAPÉUTICAS CON PRAZIQUANTEL Y ALBENDAZOL EN COLOMBIA

David Botero¹

ESTUDIOS INICIALES CON PRAZIQUANTEL EN TENIASIS INTESTINAL

El praziquantel (PZQ) era usado comercialmente antes de 1979 como tenicida en veterinaria. Los primeros estudios en humanos se enfocaron en el tratamiento de céstodos intestinales: *Taenia*, *Hymenolepis* y *Diphyllobothrium*. Nuestra experiencia se basó en el tratamiento de 60 casos de *T. solium* y *T. saginata*, con dosis única de 5 y 10 mg, con curación del 100%, lo cual hace del PZQ la droga de elección en estas parasitosis. Obtuvimos también buenos resultados en el tratamiento de *Hymenolepis* con 15 a 25 mg en dosis única. La tolerancia al PZQ fue muy buena y no hubo toxicidad.¹

PRAZIQUANTEL EN CISTICERCOSIS SUBCUTÁNEA Y OCULAR

Después de conocer los buenos resultados experimentales del PZQ en larvas de céstodos de animales y antes de iniciar investigaciones en neurocisticercosis humana, quisimos conocer el efecto de la droga sobre cisticercos subcutáneos. Se estudiaron seis casos, en los que se usaron dosis de 30 a 50 mg/kg/día por tres a 10 días, asociado a prednisona, de los cuales cinco curaron y uno permaneció con un quiste durante el período de seguimiento de 10 meses. Dos de estos pacientes presentaron sintomatología neurológica durante el tratamiento. En uno disminuyeron los quistes cerebrales, lo cual fue un indicio del efecto de PZQ por 10 días. En un caso de cisticercosis ocular, el parásito permaneció vivo por 7 meses luego del tratamiento con PZQ, cuando se decidió su extracción quirúrgica. El estudio patológico del cisticercos extraído mostró características de viabilidad. Se concluyó que no hubo ningún efecto benéfico en este caso.²

¹ Profesor Titular de Parasitología. Asesor del Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, Colombia. Consultor de la Organización Mundial de la Salud.

PRAZQUANTEL EN NEUROCISTICERCOSIS

Los primeros casos de neurocisticercosis tratados con PZQ en Colombia en 1979, coincidieron con los primeros estudios similares en México y Brasil.^{3,4} La primera publicación colombiana sobre este tema se refirió a 13 pacientes, ocho de los cuales fueron operados y tratados posteriormente con PZQ para quistes remanentes.⁵

Se observó mejoría clínica y desaparición escanográfica de la mayoría de los quistes, sin cambios en las calcificaciones. La dosis de PZQ usada en este grupo fue de 30 mg/kg/día por seis días, repetida dos meses después. Uno de estos pacientes que presentaba múltiples quistes intraparenquimatosos tuvo aumento de la sintomatología de hipertensión intracraneana durante el quinto y sexto días de tratamiento, lo cual mejoró con esteroides y manitol.

El número de casos de neurocisticercosis se aumentó a 31, publicados en revista internacional.⁶ En los cuatro últimos pacientes de esta serie la dosis se aumentó a 50 mg/kg/día por 10 días. Los otros recibieron el esquema mencionado en los primeros 13 casos. Los resultados clínicos y escanográficos fueron alentadores, por lo cual se continuó con la dosis de 10 días. Se publicaron los resultados de 43 pacientes, en los cuales desaparecieron los quistes en 57%, no hubo cambios en 28% y aumentaron en 15%. En esta serie la intolerancia se presentó en el 32% de los casos, en la mitad de los cuales la sintomatología fue intensa.⁷ Un caso con múltiples quistes medulares no respondió al tratamiento. La casuística se aumentó a 75 casos, en los últimos de los cuales se utilizó la dosis standard de 50 mg/kg/día dividida en tres dosis diarias, por 15 días, paralelo con esteroides. La conclusión general es que hay desaparición de entre el 60% y el 70% de los quistes intraparenquimatosos, coincidente con la mejoría o curación clínica.⁸

ALBENDAZOL EN NEUROCISTICERCOSIS

Nuestro estudio en 20 pacientes con quistes intraparenquimatosos, positividad a ELISA e imágenes escanográficas que no tomaran el medio de contraste, fue de efecto moderado en el tratamiento corto que usamos de 15 mg/kg/día por ocho días. El número total de quistes se redujo al 50% al cabo de seis meses de seguimiento. Hubo completa desaparición de quistes en 35% de los casos, disminución de número en 35% y en el 30% restante no hubo cambio. En 13 pacientes que permanecieron con quistes en seis meses, se observó moderada disminución de tamaño en 11. Hubo efectos secunda-

rios en el 60% de los casos, pero sólo en tres pacientes fue necesario el uso de esteroides para su control.⁹

COMENTARIOS GENERALES

Comparando los estudios con PZQ y con ABZ, se encuentra que los índices de curación son poco superiores con ABZ. Este antihelmíntico es de menor costo y de mas fácil consecución. No presenta disminución de concentraciones séricas cuando se utiliza paralelamente con esteroides, fenitoína y carbamazepina, mientras que el PZQ sí las presenta. Por estas razones la droga de elección es el ABZ, cuya dosis es 15 mg/kg/día por 15 días. Los efectos secundarios son similares para ambas drogas, dependen de la inflamación cerebral originada en la destrucción de los quistes y no de un efecto directo de los antihelmínticos.¹⁰

Es conveniente hospitalizar los pacientes, al menos la primera semana del tratamiento, cuando se presentan los efectos colaterales con mayor frecuencia. El uso de esteroides está indicado cuando se presentan estos efectos. No es necesario cuando el paciente está hospitalizado bajo estricto cuidado médico, aunque sí se recomienda cuando haya encefalitis cisticercósica y quistes subaracnoideos.

Está bien establecido que la mayor actividad del tratamiento antihelmíntico de la neurocisticercosis se obtiene en las formas intraparenquimatosas. Los quistes tratados no forman granulomas calcificados en el 80% de los casos, al contrario de los no tratados, en cuyo caso la epilepsia residual es mucho más frecuente.^{11,12}

SUMMARY

Therapeutic experiences in Columbia, with praziquantel for intestinal taeniasis and subcutaneous, ocular and cerebral cysticercosis, and albendazole for cerebral cysticercosis are presented. Praziquantel was shown 100% effective for intestinal taeniasis due to *T. solium* or *T. saginata*, in a single dose of 5 or 10 mg/kg. It was also effective for subcutaneous cysticercosis, but was not beneficial in one case of ocular localization. PZQ is also effective in parenchymatous cerebral cysticercosis, with disappearance of 60 to 70% of cysts, and clinical improvement. In 20 patients with neurocysticercosis treated with eight days of albendazole, we observed complete disappearance of cysts in 35% of cases, diminution in the number of cysts in 35%, and no change in

30% of cases. Efficacy of therapy seems slightly superior with ABZ, that is also cheaper and more available than PZQ. Besides it, ABZ blood levels are not affected by simultaneous administration of steroids, phenytoin, or carbamazepine. On this basis, the regimen of choice for cerebral cysticercosis is 15 mg/kg of ABZ, for 15 days.

REFERENCIAS

1. Botero D, Ocampo NE. Tratamiento de teniasis y de hymenolepiasis con praziquantel. *Colombia Médica* 13: 131-4, 1982.
2. Botero D, Castaño S. Tratamiento con praziquantel en seis casos de cisticercosis subcutánea y en un caso ocular. *Colombia Médica* 1982; 13: 23-5.
3. Robles C, Chavarría M. Un caso de cisticercosis cerebral curado medicamente. *Gaceta Médica de México* 1980; 116: 65-71.
4. Spina-Franca A, Nóbrega JPS. Neurocisticercosis y praziquantel. *Revista Paulista de Medicina* 1980; 95: 34-6.
5. Botero D, Castaño S. Cisticercosis: tratamiento con praziquantel. *Tribuna Médica (Colombia)* 1980; 63: 31-6.
6. Botero D, Castaño S. Treatment of cysticercosis with praziquantel in Colombia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1982; 31: 810-21.
7. Botero D, Castaño S. Tratamiento de la cisticercosis humana con praziquantel en Colombia. *Salud Pública de México* 1982; 24: 691-9.
8. Botero D. Cisticercosis en Colombia. Investigaciones realizadas hasta 1988. *Anales de la Academia de Medicina de Medellín, Época V.* 1989; 2: 73-80.
9. Botero D, Uribe CS, Sanchez JL, Alzate T, Velasquez G, Ocampo NE, et al. Short course albendazole treatment for neurocysticercosis in Columbia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1993; 87: 576-7.
10. Botero D. Tratamiento de neurocisticercosis con praziquantel y con albendazol. *Acta Neurológica Colombiana* 1993; 9: 85-90.
11. Botero D. Neurocysticercosis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1994; 7: 547-9.
12. Botero D, Tanowitz HB, Weiss LM, Wittner M. Taeniasis and cysticercosis. *Infectious Disease Clinics of North America* 1994; 7: 683-97.

EFICACIA DE LA DEXTROCLOROFENIRAMINA Y LA DEXAMETASONA PARA SUPRIMIR EFECTOS COLATERALES EN EL TRATAMIENTO DE LA CISTICERCOSIS DEL PARÉNQUIMA CEREBRAL CON ALBENDAZOL

Firdusi Pereda,^{1,2} Manuel Sánchez,^{1,2} Alamiro Vallejo,^{1,2} Jorge Portilla,¹ Edwin J. Pretell,¹ Luis Cueva,¹ Manuel Hidalgo,² Juan Aguilar,² Gloria Argüelles,² Hermes Escalante,³ Nelson Kcomt¹

INTRODUCCIÓN

El tratamiento específico de la cisticercosis del parénquima cerebral con resultados satisfactorios comenzó en América Latina en 1980 con el uso de praziquantel,¹ y posteriormente con albendazol en 1987.² Durante la administración de estas drogas los pacientes pueden presentar síntomas neurológicos, incluyendo cefalea, vómitos, vértigos, convulsiones, déficit motor o hipertensión endocraneana; reacciones colaterales que se manifiestan en los primeros días del tratamiento, relacionadas a la intensa inflamación desarrollada por el huésped en respuesta a la destrucción aguda de los cisticercos en el cerebro.²⁻⁵

Se ha observado que la asociación de corticoides a estas drogas es eficaz para suprimir o atenuar estos efectos colaterales;⁵⁻⁸ de otro lado, la coadministración de dexametasona reduce las concentraciones séricas del praziquantel⁹ en tanto que si se asocia al albendazol incrementa los niveles plasmáticos de éste.¹⁰

En determinados pacientes, el uso de los corticoides puede tener limitaciones,¹¹ situación que hizo buscar otra medicación para sustituirlos, estudio que fue realizado en 1989 por Agapejev y colaboradores evaluando la eficacia de la dextroclorofeniramina asociada a albendazol.¹²

Albendazol es un antihelmíntico del grupo de los benzimidazoles con demostrada eficacia en el tratamiento de la cisticercosis del parénquima cerebral^{2,4,5,13-17} y dextroclorofeniramina es un potente antihistamínico con buena

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú.

² Servicio de Neurología, Hospital Belén, Trujillo, Perú.

³ Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú.

penetración en el sistema nervioso central, el cual actuando sobre los receptores histamínicos cerebrales por un mecanismo competitivo suprimiría o atenuaría los efectos colaterales mencionados.¹⁸

El presente estudio intenta determinar y comparar la eficacia de dextroclorofeniramina y dexametasona sobre los efectos colaterales en pacientes con cisticercosis del parénquima cerebral tratados con albendazol, y determinar si el uso de dextroclorofeniramina afecta la eficacia del tratamiento con albendazol.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el Servicio de Neurología del Hospital Belén de Trujillo, de enero de 1994 a marzo de 1996. Se incluyeron consecutivamente en el estudio 39 pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de cisticercosis quística activa y mixta del parénquima cerebral,^{19,20} sustentado por: cuadro clínico-epidemiológico, prueba inmunológica de inmunoelectrotransferencia (EITB) con antígenos de fluido vesicular positiva a anticuerpos a *Taenia solium*^{21,22} y tomografía axial computarizada (TAC) con imágenes intraparenquimales compatibles con cisticercos vivos, pudiendo coexistir con cisticercos en degeneración y/o calcificados.^{23,24} A estos pacientes se les administró albendazol a dosis de 15 mg/kg/día, por vía oral, dosis recomendada por la mayoría de autores,^{2,4,5,14,16} por 10 días, período tomado como promedio entre 3 y 15 días, reportados en otros trabajos.^{13,17}

Se excluyeron del estudio los pacientes con cisticercosis activa de localización extraparenquimal, los pacientes con sintomatología extraneurológica concomitante que interfiriera con la evaluación, y las pacientes embarazadas.

En 34 pacientes se presentaron efectos colaterales durante los primeros días siguientes a la administración del albendazol; de los cuales cuatro casos con cefalea de ligera intensidad, en los que no fue necesario administrar ningún analgésico, se separaron del grupo. Por tanto, la muestra de estudio estuvo constituida por 30 pacientes con efectos colaterales de moderada a severa intensidad,²⁵ los cuales fueron asignados alternativamente de acuerdo al orden de admisión a la sala de hospitalización, a recibir dexametasona (Grupo A, n=15), o dextroclorofeniramina (Grupo B, n=15), asignándose por sorteo el primer caso a recibir dextroclorofeniramina. Estas drogas se fueron administrando asociadas al albendazol a partir del día en que fueron apareciendo los efectos colaterales.

Las dosis utilizadas fueron 4 mg de dexametasona cada seis horas u 8 mg de dextroclorofeniramina cada ocho horas, por seis días, reduciéndose progresivamente de acuerdo a la atenuación o supresión de los efectos colaterales hasta 4 mg/día en ambas drogas por un período de 20 días. Estas dosis fueron establecidas por nosotros sobre la base de las ya usadas por otros investigadores.^{4,5,7,8,12} La dosis de inicio de la dextroclorofeniramina (24 mg/día) mayor que la de 18 mg/día usada por Agapejev y colaboradores¹² se dio para asegurar mayor eficacia a la droga.

Los pacientes que recibían anticonvulsivantes antes del tratamiento con albendazol, los siguieron recibiendo a sus dosis habituales. El período de hospitalización estuvo en relación a la remisión de la sintomatología, siendo controlados mensualmente por un lapso de 2 años al cabo del cual finalizará el estudio. Al cuarto mes post tratamiento se les indicó una TAC de control.

La eficacia de la dexametasona y dextroclorofeniramina para suprimir los efectos colaterales fue evaluada clínicamente como supresión, atenuación o la no modificación de los efectos colaterales. La evaluación de la eficacia del albendazol asociado a las drogas en estudio, se realizó haciendo un seguimiento de los pacientes con la escala de evaluación clínica de Robles²⁶ que al final de dos años de seguimiento, considera:

- **Curados:** aquellos que en el seguimiento se encuentran asintomáticos, capaces de reincorporarse a sus labores y no requieren medicación.
- **Mejoría +++:** aquellos que presentan todavía algún síntoma, pero que no les impide trabajar y se controla fácilmente con algún medicamento.
- **Mejoría ++:** aquellos que tienen algún síntoma más severo que les impide trabajar y que requieren de tratamiento.
- **Mejoría +:** aquellos que presentan alguna mejoría, cualesquiera que sea.
- **Sin cambios:** son los que están en las mismas condiciones.

Los resultados se presentan en tablas estadísticas en las cuales se estimó la eficacia de cada droga; para la comparación se hizo uso de la prueba Z de proporciones, considerándose significativa a partir del 0.05 de probabilidad.²⁵

RESULTADOS

No hubo diferencias en cuanto a las características de los pacientes en ambos grupos de estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de las características de los grupos de estudio. (Pacientes con cisticercosis del parénquima cerebral, HBT. Enero 1994 - Marzo 1996).

Características	Grupo A Albendazol + dexametasona	Grupo B Albendazol + dextroclorfeniramina	p
Pacientes	15	15	
Edad (años) *	43.17 ± 19.12	38.17 ± 16.49	NS
Sexo			
Masculino	11 (73.3%)	06 (40%)	
Femenino	04 (26.7%)	09 (60%)	NS
Peso (kg)*	60.67 ± 8.35	62.57 ± 11.90	NS

* Media +/- desviación standar

NS = No significativo (p>0.05)

En el 77% de los pacientes tratados con albendazol (30/39), se presentaron efectos colaterales de moderada a severa intensidad, de los cuales los más frecuentes fueron la cefalea (63%) y las crisis epilépticas (37%) (Tabla 2). Cinco pacientes del grupo que recibió dextroclorfeniramina presentaron ligera somnolencia atribuible a esta droga, por la que no fue necesario suspender o reducir la dosis.

Tabla 2. Efectos colaterales del tratamiento con albendazol en pacientes con cisticercosis del parénquima cerebral según grupo de estudio. HBT. Enero 1994 - Marzo 1996.

Efectos colaterales*	Grupo A Albendazol + dexametasona	Grupo B Albendazol + dextroclorfeniramina	Total
Cefalea moderada a intensa	10 (67%)	9 (60%)	19 (63%)
Crisis epilépticas	6 (40%)	5 (33%)	11 (37%)
Vómitos	2 (13%)	2 (13%)	4 (13%)
Vértigos subjetivos (mareos)	1 (7%)	2 (13%)	3 (10%)
Exacerbación de hemiparesia a hemiplejía	2 (13%)	1 (7%)	3 (10%)
Síntomas de hipertensión endocraneana	1 (7%)	2 (13%)	3 (10%)

* Efectos colaterales no excluyentes

En la Tabla 3 se aprecia que en el grupo que recibió albendazol más dexametasona el porcentaje de supresión fue del 73%, en tanto que en el grupo que recibió albendazol más dextroclorfeniramina fue del 60%. Asimismo, en el grupo A (dexametasona) hubo atenuación de efectos colaterales en cuatro pacientes (27%), de los cuales tres presentaron crisis epilépticas, y uno hipertensión endocraneana; a los primeros se les administró anticonvulsivantes previa reevaluación y el último recibió manitol, medidas administradas a partir de las 24 a 36 horas siguientes, según el caso. En el grupo B (dextroclorfeniramina) se encontró atenuación de las reacciones adversas en tres pacientes (20%), los que presentaron crisis epilépticas, siendo tratados en forma similar a los del grupo A. En otros tres pacientes del grupo B, los efectos colaterales (exacerbación de hemiparesia a hemiplejía en un caso e hipertensión endocraneana en dos casos) persistieron sin ninguna modificación. A ellos se les administró dexametasona y manitol a partir de las 24 horas siguientes según la gravedad del caso, con resultados favorables.

Tabla 3. Evolución de los efectos colaterales del tratamiento con albendazol, según grupo de estudio. HBT. Enero 1994 - Marzo 1996.

Efectos colaterales	Grupo A Albendazol + dexametasona	Grupo B Albendazol + dextroclorfeniramina	Total
Supresión	11 (73%)	9 (60%)	20 (67%)
Atenuación	4 (27%)	3 (20%)	7 (23%)
Sin modificación	0 (0%)	3 (20%)	3 (10%)
<i>Total</i>	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)

$$Z = 1.83, 0.05 < p < 0.10$$

Hasta la fecha en que estamos informando el presente estudio, la mayoría de los pacientes no han completado los dos años de seguimiento, por tanto los resultados de la evaluación de la respuesta terapéutica utilizando la escala clínica de Robles²⁶ son preliminares (Tabla 4); observándose que en los niveles de curados y mejorados (+++), la asociación albendazol más dextroclorfeniramina (80%), respondió con similar eficacia que la asociación albendazol más dexametasona (86.7%), comparativamente no hubo diferencia significativa entre los dos grupos ($p > 0.05$).

Por razones económicas de los pacientes, sólo en ocho casos se realizaron tomografías de control, y aunque éstas demostraron desaparición y

Tabla 4. Respuesta clínica al tratamiento con albendazol, según grupo de estudio. HBT. Enero 1994 - Marzo 1996.

Respuesta al tratamiento*	Grupo A Albendazol + dexametasona	Grupo B Albendazol + dextroclorfeniramina	Total
Curados	1 (7%)	1 (7%)	2 (7%)
Mejorados (++++)	12 (80%)	11 (73%)	23 (77%)
Mejorados (++)	2 (13%)	2 (13%)	4 (13%)
Mejorados (+)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
Sin cambios	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Total</i>	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)

* Evaluación clínica de Robles (*Salud Pública de México* 1982; 24: 625-32).

Z = 0.49, p > 0.05

reducción del número de quistes vivos (Figuras 1 y 2), este parámetro no fue usado para la evaluación del presente estudio.

DISCUSIÓN Y COMENTARIO

En este estudio se presentó un alto porcentaje de efectos colaterales (87%) después de administrar albendazol en pacientes con cisticercosis del parénquima cerebral; esta sintomatología adversa atribuible a la respuesta inflamatoria que sigue a la destrucción de los cisticercos, ha sido también reportada en porcentajes similares por otros autores.^{2,5,14,17,27}

La dexametasona asociada al albendazol suprimió o atenuó los efectos colaterales en el 100% de los pacientes estudiados, en tanto que la dextroclorfeniramina lo hizo en el 80%, y aún cuando la diferencia fue del 20%, la prueba estadística utilizada para comparar la eficacia de las drogas en estudio, no detectó diferencia significativa al 5% de probabilidad. Sin embargo fue evidente que en tres pacientes con efectos colaterales severos por probable edema cerebral, dos de los cuales hicieron hipertensión endocraneana, la dextroclorfeniramina fracasó; esta observación sugiere no usarla en pacientes con estas serias reacciones adversas.

La eficacia de la dexametasona para suprimir o atenuar los efectos colaterales, consecuencia de la muerte de los cisticercos por el albendazol, ha sido reportada por la mayoría de investigadores.^{4-8,27} En cuanto a la eficacia de la dextroclorfeniramina, Agapejev y colaboradores fueron los primeros en

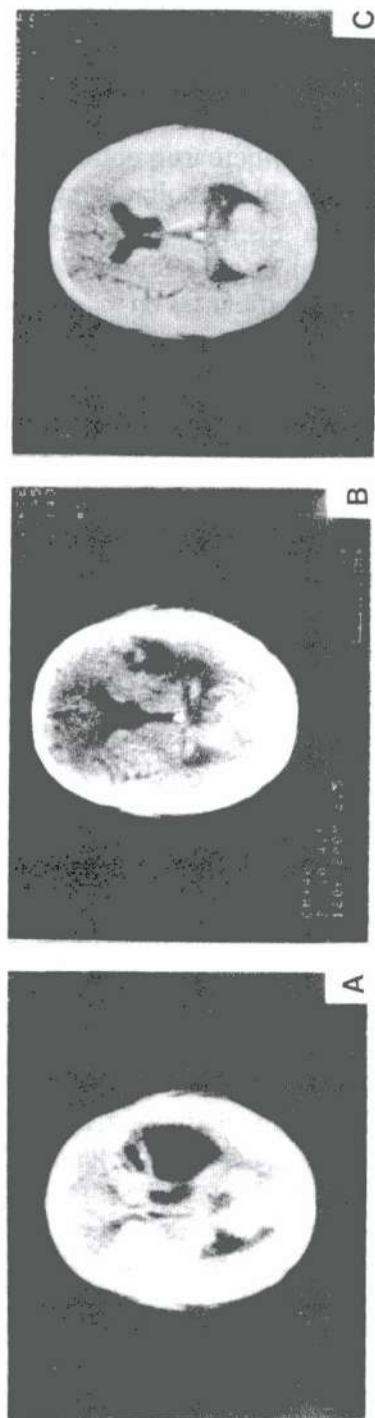


Figura 1. TAC con imágenes de cisticercos, uno de ellos gigante, de un paciente tratado con albendazol más dextroclorfeniramina. Comparando el corte: (A) antes del tratamiento, (B) tres meses después del tratamiento, (C) diez meses después del tratamiento (en el corte 4 se aprecian dos granulomas). En este paciente con hipertensión endocraneana como efecto colateral, la dextroclorfeniramina no dio resultado.

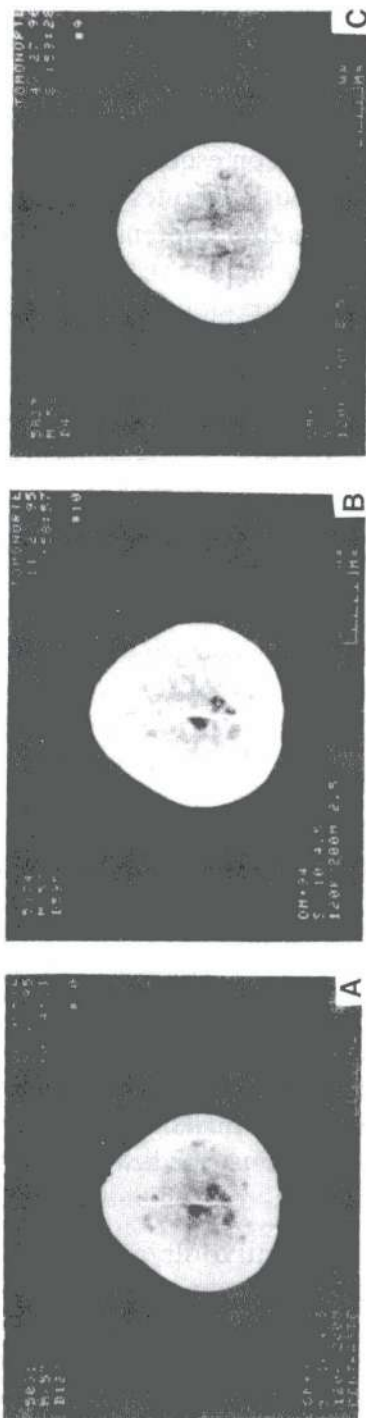


Figura 2. TAC con imágenes de cisticercos aislados a diversos niveles de corte, mayormente agrupados en los cortes 9 y 10, de un paciente tratado con albendazol más dextroclorfeniramina. (A) antes del tratamiento, (B) tres meses después del tratamiento, (C) ocho meses después del tratamiento (en el corte 9 se ven dos calcificaciones y en el corte 9, un cisticercos viable). En este paciente con cefalea intensa y marcos como efectos colaterales, la dextroclorfeniramina suprimió estas reacciones adversas.

usarla asociada al albendazol con la finalidad de sustituir a los esteroides por las limitaciones de éstos, con el objetivo de neutralizar la acción de la histamina en un intento de minimizar el proceso inflamatorio local.¹² Administraron albendazol a tres grupos de pacientes con neurocisticercosis de diferentes formas clínicas, con esquemas de dosis crecientes, que fluctuaron entre 10 a 30 mg/kg/día, por diferentes períodos; cada paciente recibió simultáneamente 18 mg/día de dextroclorfeniramina hasta por cuatro a seis meses después de terminado el albendazol; concluyendo en relación con la eficacia del antihistamínico que «los efectos colaterales fueron insignificantes en todos los grupos». Este estudio no ha sido replicado *a posteriori*; sin embargo la idea principal de usar un antihistamínico que reemplazara a la dexametasona es relevante y por ello fue tomada por nosotros, constituyéndose en la hipótesis de nuestro estudio.

Los resultados preliminares de la evaluación clínica de la respuesta terapéutica a las asociaciones albendazol más dexametasona y albendazol más dextroclorfeniramina, en los niveles de curados y mejorados (+++), no demostraron diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.05$); sin embargo, para completar la evaluación y discutir los resultados, es necesario que todos los pacientes cumplan dos años de seguimiento clínico y tener estudios tomográficos de control.

El estudio concluye que la dextroclorfeniramina es eficaz para suprimir o atenuar los efectos colaterales, con excepción de los de hipertensión endocraneana, que se presentan en pacientes con cisticercosis del parénquima cerebral tratados con albendazol.

RESUMEN

Usualmente se asocian corticoides al albendazol en el tratamiento de la neurocisticercosis para suprimir los efectos colaterales consecuencia de una reacción inflamatoria del organismo a la destrucción aguda de los cisticercos. Se ha ensayado el uso de dextroclorfeniramina asociada al albendazol con el mismo fin.

Con el objetivo de comparar la eficacia relativa de la dextroclorfeniramina y la dexametasona sobre estas reacciones adversas, así como determinar si esta droga no afecta la eficacia clínica del albendazol cuando se le asocia, se realizó un estudio en 30 pacientes con cisticercosis activa del parénquima cerebral y efectos colaterales moderados a severos luego de la

administración de albendazol, los que fueron aleatoriamente asignados a recibir dexametasona ($n = 15$) o dextroclorofeniramina ($n = 15$), asociadas a la terapia antiparasitaria a partir de la aparición de efectos colaterales.

La dexametasona asociada al albendazol suprimió o atenuó los efectos colaterales en el 100% de los pacientes, en tanto que la dextroclorofeniramina lo hizo en el 80%, y la eficacia del albendazol, medida de acuerdo a una escala de evaluación clínica, fue ligeramente inferior en el grupo tratado con dextroclorofeniramina (80% versus 87%), sin embargo, ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

La dextroclorofeniramina es eficaz para suprimir o atenuar los efectos colaterales, con excepción de los de hipertensión endocraneana, que se presentan en pacientes con cisticercosis del parénquima cerebral tratados con albendazol.

SUMMARY

Steroids are usually associated to albendazole in the treatment of neurocysticercosis, to suppress collateral effects due to the inflammatory reaction of the organism to the acute destruction of the parasite. The use of dextrochloropheniramine associated to albendazole with the same purpose has been also reported.

In order to compare the relative efficacy of dextrochloropheniramine and dexamethasone in the control of these adverse reactions, and to determine if their administration affects the efficacy of albendazole, a therapeutic study was performed in 30 patients with active parenchymatous cysticercosis and moderate to severe adverse effects after administration of albendazole. The patients were randomly allocated to two groups and received dexamethasone or dextrochloropheniramine associated to albendazole, starting the day of appearance of side effects.

Dexamethasone diminished or suppressed collateral effects in 100% of patients, whereas dextrochloropheniramine did it in 80%, and the efficacy of albendazole when given with dextrochloropheniramine was slightly lower than when given with dexamethasone (80% versus 87%, $p > 0.05$); however, none of these differences was statistically significant.

Dextrochloropheniramine is efficient to suppress or attenuate adverse effects, excluding those related to intracranial hypertension, that occur in patients with parenchymatous cerebral cysticercosis treated with albendazole.

REFERENCIAS

1. Robles C, Chavarría M. Un caso de cisticercosis cerebral curado médicamente. *Gaceta Médica de México* 1980; 116: 65-71.
2. Escobedo F, Penagos P, Rodríguez J, Sotelo J. Albendazole therapy for neurocysticercosis. *Archives of Internal Medicine* 1987; 147: 738-41.
3. Sotelo J, Escobedo F, Rodríguez-Carbajal J, Torres B, Rubio-Donnadieu F. Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. *New England Journal of Medicine* 1984; 310: 1001-7.
4. Sotelo J, Penagos, Escobedo E, Del Brutto OH. Short course of albendazole therapy for neurocysticercosis. *Archives of Neurology* 1988; 45:1130-3.
5. Takayanagui OM, Jardim E. Therapy for neurocysticercosis. Comparison between albendazole and praziquantel. *Archives of Neurology* 1992; 49: 290-4.
6. Del Brutto OH, Sotelo J, Roman GC. Therapy for neurocysticercosis: a reappraisal. *Clinical Infectious Diseases* 1993; 17: 730-5.
7. DeGhetaLDI LD, Norman RM, Douville AW. Cerebral cysticercosis treated biphasically with dexamethasone and praziquantel. *Annals of Internal Medicine* 1983; 99: 179-81.
8. Pereda F. Cisticercosis cerebral: ventajas del tratamiento con la asociación albendazol y dexametasona. *Trabajo de Habilitación para Concurso de Promoción Docente, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Trujillo*, 1993.
9. Vásquez ML, Jung H, Sotelo J. Plasma levels of praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously. *Neurology* 1987; 37: 1561.
10. Jung H, Hurtado M, Medina MT, Sanchez M, Sotelo J. Dexamethasone increases plasma levels of albendazole. *Journal of Neurology* 1990; 237: 279-80.
11. Gilman AG, Goodman LS, Rall RW, Murad F. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th edition. New York: Macmillan, 1980.
12. Agapejev S, Meira DA, Barraviera B, Machado JM, Marques PC, Mendes RP, et al. Neurocysticercosis: treatment with albendazole and dextrochloropheniramine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1989; 83: 377-83.
13. Alarcón F, Escalante L, Dueñas G, Montalvo M, Roman M. Neurocysticercosis: short course of treatment with albendazole. *Archives of Neurology* 1989; 46: 1231-6.
14. Botero D, Uribe CS, Sanchez JL, Alzate T, Velasquez G, Ocampo NE, et al. Short course albendazole treatment for neurocysticercosis in Columbia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1993; 87: 576-7.
15. Escobedo P, Penagos P, Rodríguez J, Sotelo J. Eficacia del albendazol en el tratamiento médico de la cisticercosis cerebral. Estudio controlado tomográficamente. *Investigación Médica Internacional* 1988; 15: 23-6.
16. Sotelo J, Escobedo F, Penagos P. Albendazole vs praziquantel for therapy for neurocysticercosis. *Archives of Neurology* 1988; 45: 532-4.
17. Sotelo J, Del Brutto OH, Penagos P, Escobedo F, Torres B, Rodríguez-Carbajal J, et al. Comparison of therapeutic regimen of anticysticercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. *Journal of Neurology* 1990; 237: 69-72.

18. Uzan A, Le Fur G, Malgouris C. Are antihistamines sedative via a blockade of brain H1-receptors? *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1979; 31: 701-2.
19. Estañol B, Corona T, Abad P. A prognostic classification of cerebral cysticercosis: therapeutic implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986; 49: 1131.
20. Sotelo J, Guerrero, Rubio F. Neurocysticercosis: A new classification based on active and inactive forms. A study of 753 cases. *Archives of Internal Medicine* 1985; 145: 442-5.
21. Escalante H. Evaluación de la técnica de electroinmunotransferencia usando antígeno de fluido vesicular de *Cysticercus cellulosae* para el diagnóstico de la cisticercosis. *Tesis de Magister, Universidad de Chile, Santiago*, 1992.
22. Pereda F. Western blot modificado en el diagnóstico de la neurocisticercosis. En: *Resúmenes de Informes de Investigación de la Universidad Nacional de Trujillo*. 1994: 49.
23. Almeida-Pinto J. Cysticercosis of the brain. The value of computed tomography. *Acta Radiologica* 1988; 129: 625-8.
24. Nash TE, Neva FA. Recent advances in the diagnosis and treatment of cerebral cysticercosis. *New England Journal of Medicine* 1984; 311: 1492-6.
25. Steel T. *Bioestadística*. Segunda edición. Bogotá: Mc Graw-Hill, 1980: 115-6.
26. Robles C. Resultados tardíos en el tratamiento de la cisticercosis cerebral con Praziquantel. *Salud Pública de México* 1982; 24: 625-32.
27. García HH, Gilman RH, Horton J, Martínez M, Herrera G, Altamirano J, *et al*. Albendazole therapy for neurocysticercosis: a prospective double blind trial comparing seven versus fourteen days of treatment. *Neurology* 1996 (*en impresión*).

EPILEPSIA Y NEUROCISTICERCOSIS

*Oscar H. Del Brutto*¹

La epilepsia es la manifestación clínica más común de la neurocisticercosis (NCC) y con frecuencia representa el único síntoma de la enfermedad.^{1,2} Diversos estudios han demostrado que el 50% a 70% de los pacientes con NCC tienen crisis convulsivas,³⁻⁵ las cuales pueden variar en frecuencia, intensidad y semiología dependiendo del número y de la localización de las lesiones en el sistema nervioso central. De todas las formas anátomo-patológicas de NCC, la que con mayor frecuencia se asocia con epilepsia es la parenquimatosa. Tanto los quistes viables como aquellos que se encuentran en fase coloidal, granular o calcificada, pueden cursar con crisis convulsivas si es que se localizan cerca de regiones corticales y condicionan irritación neuronal.⁶ Dicha irritación puede deberse a la presencia del parásito propiamente dicho, a los cambios inflamatorios agudos que se presentan alrededor de cisticercos en vías de degeneración o la gliosis que rodea a los granulomas y a las calcificaciones.^{6,7} De esta manera, los cisticercos se comportan como focos epileptógenos en forma similar a lo que ocurre con otros tipos de lesiones estructurales del sistema nervioso central. A continuación, se analizarán los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la epilepsia secundaria a NCC, enfatizando en la recientemente documentada importancia que tiene el tratamiento anticisticercoso temprano en el futuro control de las crisis convulsivas en estos pacientes.⁷⁻⁹

ASPECTOS CLÍNICOS

Las crisis convulsivas secundarias a NCC pueden ser generalizadas o parciales. Las crisis generalizadas suelen ser de tipo tónico-clónico, mientras que las crisis parciales usualmente se presentan con sintomatología motora o sensorial (crisis parciales simples) y rara vez se acompañan de alteración del

¹ Departamento de Neurología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador.

contenido de conciencia (crisis parciales complejas). En algunas series de pacientes con epilepsia secundaria a NCC han predominado las crisis parciales,^{10,11} mientras que en otras, las crisis tónico-clónicas generalizadas han sido las más frecuentes.^{7,12,13} Dicha discrepancia se debe, por lo menos en parte, a diferencias en el número de pacientes estudiados en cada una de estas series y probablemente a la localización y al número de lesiones presentes en el parénquima cerebral. En lo que respecta a este último punto, sería lógico asumir que las crisis parciales predominan en sujetos con quistes únicos, mientras que las crisis generalizadas son más frecuentes en enfermos con múltiples quistes o con formas mixtas de la enfermedad. Sin embargo, no se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el número de quistes parenquimatosos y el tipo de crisis convulsivas. En un estudio reciente, que abarcó 203 pacientes con epilepsia secundaria a NCC, las crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas se presentaron en 52 (60%) de 86 pacientes con lesiones únicas y en 69 (59%) de 117 pacientes con lesiones múltiples, sean quistes o calcificaciones.⁷

Las crisis convulsivas secundarias a NCC suelen presentarse en adultos jóvenes previamente sanos y rara vez se acompañan de otra sintomatología neurológica. Aproximadamente el 20% de estos pacientes presentan alteraciones en el examen neurológico, especialmente déficit motores y sensitivos.⁷ De hecho, en regiones del mundo donde la cisticercosis es endémica, esta entidad es responsable del 30% a 50% de los casos de epilepsia tardía.^{11,14,15} En dichas regiones, incluso la presencia de crisis únicas que se presentan por primera vez en adultos previamente sanos y neurológicamente íntegros debe hacernos sospechar la posibilidad diagnóstica de NCC, ya que aproximadamente el 30% de estos pacientes tienen quistes parenquimatosos o calcificaciones como responsables de su crisis convulsiva.¹⁶

Ocasionalmente, las crisis convulsivas secundarias a NCC se acompañan de cefalea, vómitos y edema de papila, sobre todo cuando ocurren en pacientes con hidrocefalia o con encefalitis cisticercosa.¹⁷ Ninguna de estas manifestaciones clínicas es patognómica de NCC, lo cual resalta la importancia de la práctica de estudios complementarios de neuroimagen para establecer el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

La tomografía computada (TC) es el procedimiento de elección para el diagnóstico etiológico de la epilepsia secundaria a NCC al mostrar las lesiones características de esta entidad, incluyendo calcificaciones, lesiones anulares

hipercaptantes y lesiones quísticas.¹⁸⁻²⁰ La TC es incluso superior a la resonancia magnética para este propósito ya que permite visualizar pequeñas calcificaciones en el parénquima cerebral que no siempre se aprecian con resonancia.²¹ Por lo tanto, en regiones del mundo donde la cisticercosis es endémica, la TC debe ser el examen de neuroimagen con el que se debe evaluar inicialmente a los pacientes con epilepsia, especialmente en epilepsia tardía, reservándose el uso de la resonancia magnética para aquellos pacientes con TC normal o aquellos con hallazgos tomográficos inespecíficos.

Un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con epilepsia secundaria a NCC son las lesiones hipercaptantes únicas. Estas se presentan como lesiones hipo o isodensas, de bordes mal definidos, rodeadas de edema y con reforzamiento anular o nodular luego de la administración de medio de contraste endovenoso. Este tipo de lesiones pueden simular otro tipo de patologías intracraneales tales como tumores primarios o metastásicos, tuberculomas, abscesos piógenos o granulomas micóticos y han generado controversia en lo que respecta a su abordaje diagnóstico y terapéutico.^{22,24} De hecho, inicialmente se consideró que la mayoría de estas lesiones eran tuberculomas,²⁴ sin embargo, estudios histopatológicos posteriores demostraron que, al menos en zonas endémicas para cisticercosis, muchas de estas lesiones son cisticercos en fase coloidal.²²

Como se mencionó previamente, la epilepsia secundaria a NCC ocurre usualmente en pacientes con formas parenquimatosas de la enfermedad; sin embargo, en ocasiones los estudios de neuroimagen revelan, además de las lesiones parenquimatosas, hidrocefalia, quistes ventriculares, captación anormal del medio de contraste a nivel de las cisternas basales o infartos cerebrales secundarios a angeitis cisticercosa.^{1,19} Eventualmente, estos pueden ser los únicos hallazgos de neuroimagen en pacientes con epilepsia y NCC.

El electroencefalograma no es de utilidad diagnóstica en pacientes con epilepsia secundaria a NCC ya que puede ser completamente normal hasta en el 50% de los casos.⁷ Las alteraciones electroencefalográficas observadas en estos pacientes incluyen enlentecimientos difusos y paroxismos generalizados o focales de ondas agudas o de complejos punta-onda. Con excepción de que los paroxismos focales de ondas agudas se observan casi exclusivamente en pacientes con quistes únicos, no existe mayor correlación entre la localización y el número de las lesiones y la presencia de alteraciones electroencefalográficas en pacientes con NCC.⁷ De igual manera, tampoco

existe correlación entre el tipo de crisis convulsivas que presenta el paciente y los hallazgos eléctricos.

TRATAMIENTO

Los pacientes con epilepsia secundaria a NCC deben recibir tratamiento con drogas anticonvulsivas en forma similar a lo que se recomienda para pacientes con epilepsia idiopática. En estos casos, la administración de una droga antiepiléptica de primera línea tal como la fenitoína o la carbamazepina es lo más indicado.^{25,26} Este tratamiento es suficiente para controlar adecuadamente las crisis convulsivas en aquellos pacientes con epilepsia secundaria a NCC calcificada. Sin embargo, en pacientes con quistes viables⁷ o en aquellos con cisticercos en vías de degeneración,²⁷ la asociación de un tratamiento anticisticercoso específico es de fundamental importancia para lograr un control adecuado de las crisis convulsivas.

Este aspecto fue demostrado en una serie de pacientes con epilepsia secundaria a NCC, en la que el 83% de los pacientes que recibieron tratamiento anticisticercoso presentaron un buen control posterior de sus crisis con drogas antiepilépticas, en oposición a sólo el 27% de los pacientes que no recibieron dicho tratamiento.⁷ De igual manera, Vázquez y Sotelo⁹ demostraron un mejor control de crisis convulsivas en pacientes con epilepsia secundaria a NCC luego de recibir tratamiento anticisticercoso específico. En dicho estudio, el 64% de los pacientes que recibieron albendazol o praziquantel permanecieron libres de crisis gracias al tratamiento antiepiléptico, mientras que ninguno de los enfermos que no recibió drogas anticisticercosas permaneció libre de crisis a pesar de recibir una medicación antiepiléptica similar. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento anticisticercoso específico no solamente es de utilidad para condicionar resolución de las lesiones en la TC, sino para mejorar el control clínico de los enfermos. El mejor control de crisis convulsivas luego del tratamiento anticisticercoso se debe a la resolución de los quistes, lo cual disminuye la presión que éstos ejercen sobre el parénquima cerebral adyacente.

Una vez que los pacientes con epilepsia secundaria a NCC se encuentran, gracias al tratamiento antiepiléptico, libres de crisis durante por lo menos dos años, es factible intentar la supresión progresiva de dichas drogas tal y como se hace en la epilepsia idiopática.²⁸ Sin embargo, el riesgo de recidiva de crisis al suspender la medicación es más elevado que el que se observa en pacientes con epilepsia idiopática. En términos generales, se ha documentado

que el 50% de los pacientes con epilepsia secundaria a NCC tienen recidiva de crisis al suspender la medicación.²⁹ Este porcentaje de recidiva depende de una serie de factores pronósticos, tales como el aspecto de la TC al momento de suspender la medicación, el antecedente de haber presentado crisis recurrentes antes de iniciar el tratamiento antiepiléptico y la presencia de lesiones múltiples en la TC antes de iniciar el tratamiento anticisticercoso.²⁹ De esta manera, la probabilidad de recidiva de crisis es mayor en pacientes cuya TC revele calcificaciones antes de suspender el tratamiento antiepiléptico que en aquellos cuya TC es normal gracias a la resolución completa de los quistes debida al tratamiento anticisticercoso previamente establecido. En forma similar, el riesgo relativo de recurrencia de crisis es mayor en aquellos pacientes con crisis recurrentes y quistes múltiples antes de iniciar el tratamiento, que en aquellos con crisis únicas o con quistes únicos.²⁹ Estos hallazgos sugieren que si bien la epilepsia secundaria a NCC es fácilmente controlada con drogas antiepilépticas, la curación completa de estos enfermos, es decir, alcanzar un estado libre de crisis sin medicación, es relativamente difícil y dependerá de una serie de factores como los ya mencionados.

RESUMEN

La epilepsia es la manifestación clínica más común de la neurocisticercosis (NCC). Se asocia mayormente al compromiso del parénquima cerebral, donde los cisticercos se comportan como focos epileptógenos, en forma similar a lo que ocurre con otros tipos de lesiones estructurales del sistema nervioso central. Las crisis convulsivas secundarias a NCC pueden ser generalizadas (usualmente tónico clónicas), o parciales (usualmente crisis parciales simples, rara vez parciales complejas). La tomografía computada es el procedimiento de elección para el diagnóstico etiológico de la epilepsia por NCC al mostrar las lesiones características de esta entidad, incluyendo calcificaciones, lesiones anulares hipercaptantes y lesiones quísticas. El electroencefalograma no es de utilidad diagnóstica. Los pacientes con epilepsia secundaria a NCC deben recibir tratamiento con drogas anticonvulsivas en forma similar a lo que se recomienda para pacientes con epilepsia idiopática. En pacientes con quistes viables o en vías de degeneración, la asociación de un tratamiento anticisticercoso específico es de fundamental importancia para lograr un control adecuado de las crisis convulsivas. Una vez que los pacientes con epilepsia secundaria a NCC se encuentran libres de crisis durante por lo menos dos años, es factible intentar la supresión

progresiva de dichas drogas. Sin embargo, el riesgo de recidiva de crisis al suspender la medicación es más elevado que en pacientes con epilepsia idiopática, dependiendo de factores como el aspecto de la TC al suspender la medicación, el antecedente de crisis recurrentes y la presencia de lesiones múltiples en la TC antes de iniciar el tratamiento anticisticercoso.

SUMMARY

Epilepsy is the commonest clinical manifestation of neurocysticercosis (NCC). It is mainly associated to the parenchymatous form, where cysticerci behave as epileptogenic foci, similarly to other structural lesions of the central nervous system. Epilepsy secondary to NCC may be generalized (usually tonic-clonic), or partial (usually simple partial, rarely complex partial). Cerebral computed tomography is the technique of choice for the diagnosis of NCC, showing the characteristic lesions, that include calcified, contrast-enhancing, and cystic lesions. Electroencephalography is not useful for the diagnosis. Patients with epilepsy due to NCC must receive antiepileptic drug therapy as in idiopathic epilepsies. In patients with viable or degenerating cysticerci, the association of antiparasitic therapy is fundamental to achieve an adequate control of seizures. Once the patient is seizure-free for at least two years, it is possible to gradually withdraw the antiepileptic medication. However, the risk of relapse after withdrawal is higher than in patients with idiopathic epilepsy, depending on factors such as the aspect of lesions on CT at withdrawal, the antecedent of recurrent crisis, and the presence of multiple lesions on CT before antiparasitic therapy.

REFERENCIAS

1. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Reviews of Infectious Diseases* 1988; 10: 1075-87.
2. Barry M, Kaldjian LC. Neurocysticercosis. *Seminars in Neurology* 1993; 13: 131-43.
3. Cuetter AC, Guerra LG, Meza AD, Brower RD. Neurocysticercosis: a special problem of the Southwestern United States. *Journal of Tropical and Geographical Neurology* 1992; 2: 172-6.
4. McCormick GF, Zee C-S, Heiden J. Cysticercosis cerebri: review of 127 cases. *Archives of Neurology* 1982; 39: 534-9.

5. Monteiro L, Coelho T, Stocker A. Neurocysticercosis - A review of 231 cases. *Infection* 1992; 20: 61-5.
6. Sotelo J, García-Cuevas E, Rubio-Donnadieu F. Granuloma en parénquima cerebral. Un modelo humano para el estudio de la epilepsia. *Gaceta Médica de México* 1989; 125: 31-5.
7. Del Brutto OH, Santibañez R, Noboa CA, Aguirre R, Díaz E, Alarcón TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology* 1992; 42: 389-92.
8. Medina MT, Cordova S, Genton P, Sotelo J, Dravet C, Montoya MC. Prognosis of epilepsy in neurocysticercosis: the effect of anticysticercal treatment. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl 1): 110-11.
9. Vásquez V, Sotelo J. The course of seizures after treatment for cerebral cysticercosis. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 696-701.
10. Earnest MP, Reller B, Filley CM, Grek AJ. Neurocysticercosis in the United States: 35 cases and a review. *Reviews of Infectious Diseases* 1987; 9: 961-79.
11. Medina MT, Rosas E, Rubio-Donnadieu F, Sotelo J. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico. *Archives of Internal Medicine* 1990; 150: 323-5.
12. Alarcón T, Olivares L. Cisticercosis cerebral: manifestaciones clínicas en un medio de alta prevalencia. *Revista de Investigación Clínica (México)* 1975; 27: 209-15.
13. López-Hernández A, Garaizar C. Childhood cerebral cysticercosis: clinical features and computed tomographic findings in 89 Mexican children. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1982; 9: 401-7.
14. Arruda WO. Etiology of epilepsy: a prospective study of 210 cases. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria (Sao Paulo)* 1991; 49: 251-4.
15. Del Brutto OH, Noboa CA. Late-onset epilepsy in Ecuador: aetiology and clinical features in 225 patients. *Journal of Tropical and Geographical Neurology* 1991; 1: 31-4.
16. Del Brutto OH. CT findings in neurologically normal adults with a single generalized seizure. *Journal of Epilepsy* 1994; 7: 38-40.
17. Rangel R, Torres B, Del Brutto O, Sotelo J. Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1987; 36: 387-92.
18. Del Brutto OH. Diagnosis and management of cysticercosis. *Journal of Tropical and Geographical Neurology* 1992; 2: 1-9.
19. Del Brutto OH. Cysticercosis. En: Feldmann E (Ed.) *Current Diagnosis in Neurology*. St Louis: Mosby, 1994: 125-9.
20. Shandera WX, White AC, Chen JC, Díaz P, Armstrong R. Neurocysticercosis in Houston, Texas. A report of 112 cases. *Medicine* 1994; 73: 37-51.
21. Rodiek SO, Rupp N, von Einsiedel HG. MRI and CT patterns of neurocysticercosis. *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 1987; 146: 570-7.
22. Chandy MJ, Rajshekhar V, Ghosh S. Single small enhancing CT lesions in Indian patients with epilepsy: clinical, radiological and pathological considerations. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1991; 54: 702-5.

23. Rajshekhar V. Etiology and management of single small CT lesions in patients with seizures: understanding a controversy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1991; 84: 465-70.
24. Wadia RS, Makhale CN, Kelkar AV, Grant KB. Focal epilepsy in India with special reference to lesions showing ring or disc-like enhancement on contrast computed tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1987; 50: 1298-301.
25. Del Brutto OH. Medical management of neurocysticercosis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1993; 3: 133-7.
26. Del Brutto OH, Sotelo J, Román GC. Therapy for neurocysticercosis: a reappraisal. *Clinical Infectious Diseases* 1993; 17: 730-5.
27. Del Brutto OH. Single parenchymal brain cysticercus in the acute encephalitic phase: definition of a distinct form of neurocysticercosis with benign prognosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995; 58: 247-9.
28. Callaghan N, Garrett A, Goggin T. Withdrawal of antiepileptic drugs in patients free of seizures for two years: a prospective study. *New England Journal of Medicine* 1988; 318: 942-6.
29. Del Brutto OH. Prognostic factors for seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs in patients with neurocysticercosis. *Neurology* 1994; 44: 1706-9.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO EN LA EPILEPSIA SECUNDARIA A NEUROCYSTICERCOSIS

*Arturo Carpio*¹

INTRODUCCIÓN

La neurocisticercosis (NCC) es una enfermedad muy heterogénea, cuyo curso clínico es impredecible, muchas veces autolimitado, y probablemente relacionado con la historia natural del parásito y la respuesta inmune del huésped.¹ Existe aceptación unánime en relación al criterio de que las crisis epilépticas (CE) son la manifestación clínica más frecuente, y muchas veces única de la NCC;¹⁻⁵ sin embargo, no se conoce con precisión la evolución clínica y el ulterior pronóstico de las crisis epilépticas en los pacientes con esta enfermedad parasitaria del sistema nervioso central.

Desde el punto de vista de la prevención secundaria, esto es, el tratamiento curativo de una enfermedad, el razonamiento terapéutico inicial en el caso de la NCC sería el de eliminar al parásito del sistema nervioso central del paciente mediante el uso de drogas antihelmínticas (DAH). En el supuesto caso de que las DAH produzcan el efecto esperado, es de esperarse que los síntomas que el parásito produjo en el paciente, por ejemplo CE, desaparecerán después de administrado dicho tratamiento. Por supuesto, dicha sintomatología cedería, no por efecto directo de las DAH sobre el síntoma, sino por su acción sobre la causa inmediata, en este caso su efecto antiparasitario. En este contexto, quizás no es apropiado hablar del “efecto del tratamiento antiparasitario en la epilepsia secundaria a NCC” como sugiere el título de este trabajo, sino más bien del “pronóstico de la NCC en pacientes que reciben tratamiento antiparasitario”.

Con el objeto de evaluar el pronóstico de la epilepsia en pacientes con NCC tratados con DAH, el primer paso debería ser evaluar la eficacia,

¹ Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca. Casilla Postal 0101-719, Cuenca, Ecuador.
E-Mail: lcarpio@ucuenca.edu.ec

seguridad e indicaciones específicas de esta medicación y, posteriormente, evaluar los factores pronósticos que determinan la remisión o recurrencia de las CE, el tiempo de duración del tratamiento con drogas antiepilépticas, y establecer los factores de riesgo para la recurrencia de CE luego de la suspensión del tratamiento con antiepilépticos, en aquellos pacientes que además fueron también tratados con DAH. El presente trabajo pretende analizar las dificultades que existen en torno a esta problemática y además, evaluar la información disponible en la actualidad sobre este controvertido tema.

EL TRATAMIENTO ETIOLÓGICO DE LA NEUROCISTICERCOSIS CON DROGAS ANTIHELMÍNTICAS

Como se afirmó previamente, el razonamiento clínico inicial está orientado a eliminar al parásito mediante el uso de fármacos antiparasitarios. En lo que se refiere al tratamiento específico para la NCC, se han realizado únicamente ensayos clínicos abiertos en muestras muy reducidas de pacientes, para probar algunos fármacos antiparasitarios, tales como metrifonato, mebendazol, flubendazol, praziquantel y albendazol⁶ siendo los dos últimos medicamentos los que más se utilizan actualmente en práctica clínica.^{2,6} Es muy difícil evaluar la eficacia de estas drogas, debido a dificultades metodológicas originadas en la falta de conocimiento de la historia natural de la enfermedad y a la variabilidad de sus manifestaciones clínicas. A pesar de que los primeros reportes sobre la probable utilidad de las DAH se publicaron hace más de 15 años,⁷⁻⁹ hasta la presente fecha no existen resultados definitivos sobre las indicaciones, dosis y tiempo de duración del tratamiento.⁶ La mayor parte de publicaciones sobre la eficacia de las DAH son estudios abiertos que no reúnen las condiciones mínimas de un 'ensayo clínico' exigidas por la metodología moderna,¹⁰ esto es, que se establezcan definiciones claras de los parámetros basales y finales, que se determine el poder estadístico de la muestra y que se especifique el método de aleatorización, el tipo de diseño y el análisis estadístico utilizado en el estudio.

a) Dificultades metodológicas del tratamiento de la NCC.

– Problemas con la selección de pacientes y de los grupos control.

Ninguna de las publicaciones previas establece la diferencia, dentro de los criterios de selección, entre pacientes con CE de reciente inicio y aquellos con CE crónicas recurrentes, lo cual tiene una implicación determinante en el riesgo de recurrencia o remisión de dichas CE. En relación al diseño de los

grupos de control, algunos estudios utilizan el método de autocontrol (en el que el mismo paciente sirve como su propio control) para la asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento.^{7,9,11-15} Una condición necesaria para la efectividad de este método es que la enfermedad en cuestión sea estable, esto es, que tenga una evolución clínica conocida, sin remisiones ni exacerbaciones;¹⁶ sin embargo, la NCC se caracteriza exactamente por la tendencia contraria.^{1,2,17} El uso del método cruzado en la asignación de pacientes (cada paciente recibe dos o más tratamientos en secuencia) tampoco es recomendable en estudios para el tratamiento de enfermedades inestables;^{10,16} el uso de estos diseños de investigación en el tratamiento de la NCC puede ser una de las principales fuentes de sesgo.

– **Problemas con la asignación de pacientes a los grupos de tratamiento.** Existen substanciales diferencias en la evolución de los pacientes, relacionadas con el número de parásitos y probablemente con la edad de los pacientes.^{17,18} La evolución clínica y el pronóstico son completamente diferentes entre los pacientes que tienen un sólo quiste y aquellos que tienen varios y más aún si están asociados o no con otras formas de NCC, por ejemplo, con aquellas de localización meníngea, cuyo pronóstico es malo.^{1,2} Estos factores deben necesariamente ser considerados en la asignación de pacientes a los grupos de tratamiento, con el objeto de evitar sesgos.^{6,18,19}

Hasta la actualidad, no se han estandarizado la dosis ni la duración del tratamiento de las DAH. En 1979 se utilizó por primera vez el praziquantel, en dosis de 50 mg/kg durante 15 días; esta dosis fue arbitrariamente utilizada en base a la experiencia con cisticercosis porcina.⁸ En 1987 se reportó un estudio sobre tratamiento con albendazol en dosis de 15 mg/kg, durante 30 días.⁷ En 1988 se publicó otro trabajo realizado con un esquema de tratamiento de ocho días de duración.²⁰ Posteriormente, se han reportado estudios en los que se han utilizado esquemas de duración de tratamiento del albendazol de tres, 15 y 21 días.^{11,13,21}

– **Problemas con las variables de evaluación.** Muchos autores utilizan el cuadro clínico como una variable del seguimiento en la evaluación de la efectividad del tratamiento,^{7,8,11-14,22} pero este procedimiento es cuestionable, debido a que la NCC es una enfermedad autolimitada, con una evolución clínica impredecible. En este sentido, la única variable clínica útil podría ser la remisión de las CE, con un seguimiento de por lo menos dos años después del tratamiento.¹⁷ La imagen tomográfica puede ser una variable de evaluación

eficaz, siempre y cuando sea empleada en forma correcta. Algunos autores proponen la 'mejoría de la imagen tomográfica' como un indicador de la efectividad del tratamiento, y reportan dicha mejoría en un rango entre el 50% al 98%,^{7,8,11-14} basados en la disminución del tamaño de los quistes y en la disminución del número total de quistes en cada muestra de pacientes. Es muy subjetivo medir el tamaño de los quistes en los controles tomográficos puesto que no siempre los cortes del estudio tomográfico de control coinciden con la altura del precedente; por otro lado, no se puede evaluar la disminución del número de quistes en todo el grupo de pacientes sino la desaparición de quistes en cada paciente.¹⁷

b) Ensayo clínico aleatorizado de pacientes con NCC parenquimatosa activa.

Se trata de un ensayo clínico en pacientes con NCC activa parenquimatosa, en el que se administró praziquantel con prednisona a 54 pacientes, albendazol con prednisona a 57 y solamente prednisona a 27 pacientes.¹⁷ A los seis meses y al año después del tratamiento no hubo diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos de tratamiento, en términos de proporción de pacientes con desaparición de quistes, o la reducción relativa del número de quistes. A los dos años de seguimiento, tampoco hubo diferencias en la proporción de casos en los que remitieron las CE. La comparación de los resultados de la primera TAC de control (tres a seis meses después del tratamiento) entre los grupos de tratamiento de pacientes con múltiples quistes, demostró que hubo mayor proporción de pacientes en los que desaparecieron los quistes en los grupos tratados con DAH que en los pacientes del grupo control, aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística ($p > 0.05$). Estos hallazgos podrían apoyar el planteamiento de que las DAH aceleran la muerte del parásito. En la segunda TAC de control (un año después del tratamiento) la proporción de pacientes en los que desaparecieron los quistes fue similar en los tres grupos de tratamiento.

Una debilidad de este estudio la constituye el pequeño número de pacientes en cada uno de los grupos estudiados, especialmente en el grupo control; sin embargo, este estudio representa la serie más grande hasta ahora reportada sobre tratamiento de la NCC, y tiene un 80% de poder estadístico para determinar un 40% de diferencias en los resultados entre los grupos de tratamiento versus el grupo control. Otra debilidad del estudio es la proporción de pacientes que no terminaron el período de seguimiento (22%); sin embargo, al parecer las pérdidas no fueron significativas, por lo que su exclusión no modificaría los resultados. De igual forma, la falta de asignación

ciega de los médicos tratantes o de los pacientes, no afectarían los resultados reportados, ya que la variable de resultado (quistes en la TAC) fue una variable objetiva y además evaluada por un radiólogo quien sí fue cegado al grupo de tratamiento y al resultado clínico. Este estudio concluye que en base a los resultados obtenidos y a los reportados en la literatura internacional no existen resultados definitivos sobre la eficacia e indicaciones del tratamiento de la NCC, por lo que es indispensable realizar un ensayo clínico multicéntrico en países endémicos, con el objeto de disponer de una muestra de pacientes que tenga el suficiente poder estadístico y que además debe cumplir con el requisito de ser un estudio aleatorizado y doble-ciego, concepto que anteriormente era debatido basado en una supuesta "falta de ética",^{9,23} pero que actualmente es reconocido no solamente como válido sino ineludible puesto que de no haber sido probada la real eficacia de las DAH en el tratamiento de la NCC, sería por el contrario, una falta de ética no realizar un ensayo clínico bien controlado.²⁴⁻²⁷ Ensayos clínicos recientes en los que por primera vez se compara albendazol con placebo, utilizando la técnica doble-ciego, reportan que no hubieron diferencias en los resultados entre los dos grupos comparados.^{28,29}

c) Comentarios adicionales

Tanto albendazol como praziquantel no están libres de efectos colaterales. Albendazol está asociado con disfunción hematopoyética y hepática, y es potencialmente teratogénico y mutagénico.^{30,31} El efecto del praziquantel es dependiente de su biodisponibilidad,³² lo cual está probablemente disminuido por el uso concurrente de medicación antiepiléptica y dexametasona.³³ En el estudio arriba mencionado,¹⁷ las complicaciones de la terapia con DAH durante el tratamiento incluyeron cefalea y CE. La hidrocefalia fue identificada como una complicación tardía en nueve pacientes (8%) de los grupos tratados con DAH y en solamente un paciente del grupo control. Estas complicaciones pueden ser debidas a la reacción inflamatoria del tejido cerebral o de las meninges en relación a la muerte del parásito, lo cual conduce a la fibrosis de las leptomeninges y la subsecuente hidrocefalia obstructiva.^{34,35}

Publicaciones recientes sugieren que el tratamiento de las formas degenerativas o transicionales con albendazol acelera la muerte y desaparición del quiste.³⁶ Sin embargo, un posterior ensayo clínico aleatorizado²⁸ realizado con el objeto de evaluar este mismo propósito, en el que se utilizó

un grupo control al que no se le administró albendazol, concluye que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos comparados.

La controversia sobre el tratamiento de la NCC con DAH se mantiene. Comentarios y revisiones recientes sobre el tema han cuestionado los resultados de los estudios previamente publicados y algunos afirman que la eficacia atribuida a las DAH puede estar relacionada con errores metodológicos^{19,23,25,26,37} o que puede ser el reflejo de la historia natural de la enfermedad.^{4,18,38,39} El manejo más efectivo del problema de la teniasis en general y específicamente de la cisticercosis es el de la prevención primaria. Este debería ser el enfoque primordial de los programas de salud pública de los países subdesarrollados.⁶

PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA SECUNDARIA A NEUROCISTICERCOSIS

Una vez que el médico establece el diagnóstico de CE o epilepsia, una de la primeras preguntas que debe responder al paciente es la relacionada con el pronóstico; como por ejemplo, las posibilidades de curación o recidiva de la sintomatología, el tiempo de duración del tratamiento, etc. Para analizar el pronóstico de los pacientes con epilepsia debida a NCC, es importante discutir primero el pronóstico de la epilepsia en general, y luego analizar específicamente el pronóstico de las CE y epilepsia debidas a NCC.

a) Pronóstico de la epilepsia en general

Los principales aspectos que se están investigando en relación al pronóstico de la epilepsia son el riesgo de recurrencia de crisis epilépticas después de una primera crisis, la probabilidad de remisión después de haberse establecido el diagnóstico de epilepsia, la recurrencia de crisis después de haberse suspendido el tratamiento con drogas antiepilépticas y el riesgo de remisión o recurrencia después de cirugía.⁴⁰ Existe gran controversia entre los resultados de las publicaciones disponibles en la actualidad sobre el pronóstico de la epilepsia, debido a diferencias metodológicas y especialmente al hecho de que se requieren estudios de cohorte con varios años de seguimiento para obtener resultados válidos y confiables.

En un extensa revisión sobre el pronóstico de la epilepsia, Hauser y Hesdorffer⁴⁰ reportan que entre 16 al 61% de los pacientes tienen recurrencia de CE después de haber presentado una primera crisis. El riesgo de recu-

recurrencia aumenta en aquellos con crisis de etiología sintomática, crisis parciales y electroencefalograma anormal. La remisión de epilepsia ocurre entre 41 al 76% de pacientes; los paciente que tienen mayor probabilidad de entrar en remisión son aquellos con crisis generalizadas, examen neurológico normal y etiología idiopática.

En una reciente publicación, Berg y Shinar⁴¹ reportan un meta-análisis sobre la recurrencia de CE luego de la suspensión de la medicación antiepiléptica. Los autores seleccionaron 25 publicaciones que reunían los criterios de inclusión definidos para este meta-análisis. El rango de riesgo de recurrencia en estos estudios oscilaba entre el 12 y el 67%, sin embargo la mayoría de estudios (19 de 25) reportaron un riesgo de recurrencia de 20% a 40%. El riesgo de recurrencia al año de suspensión del tratamiento con DAE era de 25% (intervalo de confianza [IC] 21 - 30) y el promedio de riesgo de recurrencia a los dos años era de 29% (IC 24 - 34). Los pacientes con CE sintomáticas remotas tenían mayor riesgo de recurrencia que los pacientes con CE idiopáticas, siendo el riesgo relativo de 1.55, en tanto que el riesgo de recurrencia de los pacientes cuya edad de comienzo de las CE era en la niñez tenía un riesgo relativo de 1.79 en comparación con los pacientes en los que las CE se iniciaron en la edad adulta. Otros factores predictores de la recurrencia de CE son el tipo de síndrome epiléptico y las anomalías electroencefalográficas.

b) Pronóstico de la epilepsia en pacientes con neurocisticercosis

En principio, es de suponerse que el pronóstico de las CE y epilepsia en pacientes con NCC es similar a las cifras reportadas de recurrencia de epilepsia sintomática, la misma que tiene un riesgo mayor de recurrencia que las crisis idiopáticas (como ya se mencionó arriba). Sin embargo, algunos autores^{15,22,42} han sugerido que los pacientes con CE o epilepsia secundaria a NCC que han recibido, además de la medicación antiepiléptica, tratamiento antiparasitario (albendazol y/o praziquantel), tienen "mayor remisión o marcada mejoría"¹⁵ en comparación con aquellos que recibieron solamente medicación antiepiléptica sin tratamiento antiparasitario.

Vásquez y Sotelo¹⁵ reportan que en el 51% de 118 pacientes tratados con praziquantel o albendazol hubo remisión de las crisis epilépticas, cifra que se ubica dentro de las reportadas en la revisión de Hauser y Hesdorffer⁴⁰ en pacientes con crisis epilépticas sintomáticas. Los autores comparan estos resultados con un grupo "control" no tratado (49 pacientes), en el que en

ningún paciente hubo remisión de crisis; sin embargo, este grupo fue seleccionado de entre pacientes que acuden a un servicio hospitalario neurológico (probablemente por epilepsia crónica de difícil control), lo cual constituye un grave sesgo de selección. Por otro lado, no se mencionan importantes criterios de definición para la selección de pacientes, como por ejemplo, establecer la diferencia entre pacientes con crisis epilépticas aisladas o recurrentes (epilepsia), lo cual es de crucial importancia, puesto que, de acuerdo a la literatura internacional,^{40,41} el pronóstico entre los dos grupos de pacientes es completamente diferente. Tampoco se consideran importantes factores predictores del pronóstico, como la duración de la epilepsia o la edad de comienzo de las CE y epilepsia, con el objeto de seleccionar grupos de estudio comparables y homogéneos. Estas y otras fallas metodológicas de este estudio afectan la validez de sus resultados.

En otra publicación²² se reporta una tasa de recurrencia de CE del 50% en pacientes que recibieron tratamiento con DAH y a quienes se había suspendido la medicación antiepiléptica luego de un período de remisión de crisis de dos años de duración. El autor afirma que esta cifra es mayor que en los pacientes con epilepsia idiopática, lo cual es de esperarse y no ofrece mayor análisis. De acuerdo al meta-análisis de Berg y Shinar⁴¹ las cifras de recurrencia en epilepsia sintomática (como es el caso de la NCC) son similares y aún mayores a la cifra reportada en este estudio. Basado en estos resultados, el autor manifiesta que el pronóstico de la epilepsia en pacientes con NCC no es benigno y recomienda que estos pacientes requieren tratamiento antiepiléptico a "largo plazo". Lamentablemente, este estudio es realizado en solamente 40 pacientes y no tiene un grupo control de comparación, por lo que sus resultados no son definitivos.

En un ensayo clínico controlado¹⁷ en el que se comparó la remisión de CE entre grupos de pacientes tratados con DAH y un grupo sin estos fármacos (los pacientes de todos los grupos recibieron medicación antiepiléptica), no hubo diferencias significativas, puesto que en alrededor del 58% de pacientes de ambos grupos remitieron las CE. Curiosamente, esta cifra de remisión de CE en pacientes tratados con DAH, es similar a la reportada en los dos estudios previos (51% y 50%), con la diferencia que en nuestro estudio las cifras fueron similares a las del grupo control no tratado con DAH y que recibió solamente anticonvulsivantes. De acuerdo con estos resultados, el tratamiento con DAH no influiría en el pronóstico de las CE en pacientes con NCC. Similar conclusión se desprende de los resultados de otro estudio también realizado en el Ecuador.⁴³

RECOMENDACIONES PARA ELABORAR UN DISEÑO SOBRE EL ESTUDIO DEL PRONÓSTICO DE LA EPILEPSIA SECUNDARIA A NCC

En virtud de que algunas de las publicaciones arriba mencionadas defienden el uso de DAH para mejorar el pronóstico de los pacientes con CE secundarias a NCC, e incluso sostienen que los pacientes con CE que no reciben tratamiento con DAH tiene mayor riesgo de recurrencia de crisis,²² es importante tratar de establecer las condiciones “ideales” que debería reunir una investigación de esta naturaleza con el fin de obtener resultados válidos y confiables.

Los principales objetivos a determinar del pronóstico de la epilepsia en pacientes con NCC serían fundamentalmente los siguientes: 1) Evaluar la recurrencia de CE en pacientes que presentan crisis por primera vez y en aquellos con crisis recurrentes, en pacientes con y sin tratamiento antiparasitario, de acuerdo a los diferentes tipos de NCC; 2) Establecer los factores predictores de la remisión de la epilepsia en pacientes con NCC, y 3) Establecer los criterios para la suspensión del tratamiento antiepiléptico, comparando diferentes períodos de tiempo de duración de la remisión.

Estos objetivos deberían ser estudiados, de ser posible, a través de un estudio multicéntrico para lograr una muestra de pacientes con el suficiente poder estadístico y, de preferencia, mediante una investigación de tipo analítico prospectivo de cohorte. Los casos deberían ser preferentemente pacientes nuevos (incidentes, no prevalentes), seleccionados previa estricta definición de los parámetros basales. En virtud de que la sintomatología más frecuente de la NCC son las CE, deberían separarse los grupos de pacientes con crisis provocadas o sintomáticas agudas de aquellos con crisis sintomáticas remotas no provocadas, de acuerdo a los criterios de definición de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE)⁴⁴ para estudios epidemiológicos. Caso contrario los resultados son contradictorios y no comparables con los reportados en la literatura internacional; como ocurre con algunos reportes en los que se afirma que la NCC es la principal causa de epilepsia (hasta el 50%) en países subdesarrollados;^{45,46} sin embargo, estos estudios no mencionan si en la selección de pacientes diferenciaron entre CE sintomáticas agudas de CE recurrentes no provocadas o epilepsia. Esta distinción es crucial, puesto que, por un lado, no todo paciente con CE sintomáticas tiene epilepsia⁴⁰ y, por otro, el pronóstico es completamente diferente en cada caso.

La condición *sine qua non* de un estudio analítico de estas características es asignar un grupo control para comparar los resultados; la asignación de los grupos de estudios debe ser aleatorizada y ciega; además, tanto el grupo intervenido como el control deben ser homogéneos, esto es, tener condiciones basales similares. Entre los factores de pronóstico deberían considerarse, entre otros, la edad de comienzo de la CE, el tipo de crisis, la historia familiar de epilepsia, las anomalías electroencefalográficas y la duración de la enfermedad. De igual forma, los parámetros finales de evaluación (end points) deben ser claros y objetivos, tales como la desaparición de CE, desaparición de quistes en la tomografía cerebral o resonancia magnética, la calidad de vida del paciente, etc., y no utilizar términos ambiguos como "mejoría". Finalmente, siendo el factor tiempo el parámetro primordial del estudio del pronóstico, es imprescindible incluir en el análisis estadístico las denominadas tablas de vida del análisis actuarial y el modelo de regresión de Cox.

CONCLUSIONES

- Los resultados del tratamiento de la NCC que han sido previamente publicados no son definitivos, y muchos de ellos han sido objetados por presentar dificultades metodológicas. Por ahora, la mayor parte de neurólogos recomiendan el uso de albendazol (15 mg/kg x 8 días) y praziquantel (50 mg/kg x 15 días) para el tratamiento de la NCC activa parenquimatosa.
- Existe un gran vacío en el conocimiento del pronóstico de la NCC en general, y específicamente de las crisis epilépticas y/o epilepsia debidas a NCC. La escasa bibliografía que se dispone actualmente sobre esta temática no ofrece resultados definitivos debido a fallas metodológicas.
- En algunos países endémicos de NCC están en marcha ensayos clínicos para evaluar la eficacia de las DAH para el tratamiento de la NCC en comparación con placebo, y también se están realizando estudios para establecer el pronóstico de la epilepsia en pacientes con NCC. Los resultados de estas investigaciones posiblemente nos brindarán información para un mejor conocimiento de la NCC.
- Con el objeto de lograr poder estadístico suficiente es recomendable iniciar un estudio multicéntrico con la participación de países endémicos de NCC, con una metodología unificada, con el objeto de evaluar la real eficacia e indicaciones de las DAH y el pronóstico de la NCC.

- La prevención primaria a través del mejoramiento de la infraestructura sanitaria y de la calidad del sistema de salud de la comunidad, debe ser el objetivo prioritario de las autoridades de salud.

SUMMARY

The results of published trials in neurocysticercosis (NCC) therapy and epilepsy are by no means definitive, and many of them have been questioned because of methodological problems. Currently, most neurologists recommend the use of albendazol (15 mg/kg for eight days) or praziquantel (50 mg/kg for 15 days) for the treatment of parenchymatous neurocysticercosis.

There is only scarce knowledge of the prognosis of patients with NCC in general, and specifically of seizures and/or epilepsy due to NCC.

Clinical trials to compare the efficacy of anthelmintic drugs to placebo, and to establish the prognosis of epilepsy in patients with NCC are currently in execution in some endemic countries. The results of these trials will provide valuable information and improve our knowledge of NCC.

In order to achieve enough statistical power, it would be recommendable to perform multicentric trials with the participation of different endemic countries, using a unified methodology to evaluate the real efficacy and indications of anthelmintic drugs and the prognosis of NCC.

Primary health care, through improvements in sanitation and local health systems, must be the priority objective of health authorities.

REFERENCIAS

1. Carpio A, Santillán, León P. Aspectos clínicos de la cisticercosis. *Revista del Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud (Ecuador)* 1990; 5: 1-40.
2. Bittencourt PRM, Gracia CM, Lorenzana P. Epilepsy and parasitosis of the central nervous system. En Pedley TA, Meldrum BS (Eds.) *Recent Advances in Epilepsy* 1988; 4: 123-59.
3. García HH, Gilman R, Martínez M, Tsang VCW, Pilcher JB, Herrera G, *et al.* Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Perú. *Lancet* 1993; 341: 197-200.
4. Manreza ML. Neurocysticercosis in children. En: Fejerman N, Chamoles NA

- (Eds.) *New Trends in Pediatric Neurology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993: 295-8.
5. Placencia M, Paredes V, Franco J, Madera R, Montenegro R. Clinical profile of 182 patients with epileptic seizures associated with brain cysticercosis. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl 1): 108-9.
 6. Carpio A, Hauser WA. Farmacoterapia de la neurocisticercosis pediátrica. En: Flisser A (Ed.) *Neurocisticercosis en la Infancia*, México, 1996 (*En impresión*).
 7. Escobedo F, Penagos P, Rodríguez J, Sotelo J. Albendazole therapy for neurocysticercosis. *Archives of Internal Medicine* 1987; 147: 738-41.
 8. Robles C, Sedano AM, Vargas-Tentori N, Galindo-Virgen S. Long-term results of praziquantel therapy in neurocysticercosis. *Journal of Neurosurgery* 1987; 66: 359-63.
 9. Sotelo J, Escobedo F, Rodríguez-Carbajal J, Torres B, Rubio-Donnadieu F. Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. *New England Journal of Medicine* 1984; 310: 1001-7.
 10. Friedman L, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. 2nd Edition. St Louis: Mosby-Year Book Inc, 1985.
 11. Alarcón F, Escalante L, Dueñas G, Montalvo M, Román M. Neurocysticercosis: short course of treatment with albendazole. *Archives of Neurology* 1989; 46: 1231-6.
 12. Sotelo J, Del Brutto OH, Penagos P, Escobedo F, Torres B, Rodríguez-Carbajal J, et al. Comparison of therapeutic regimen of anticysticercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. *Journal of Neurology* 1990; 237: 69-72.
 13. Takayanagui OM, Jardim E. Therapy for neurocysticercosis. Comparison between albendazole and praziquantel. *Archives of Neurology* 1992; 49: 290-4.
 14. Van Dellen JR, McKeown CP. Praziquantel in active cerebral cysticercosis. *Neurosurgery* 1988; 22: 92-5.
 15. Vásquez V, Sotelo J. The course of seizures after treatment for cerebral cysticercosis. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 696-701.
 16. Louis TA, Lavori PW, Bailar CJ, Polansky M. Crossover and self-controlled design in clinical research. En: Bailar CJ III, Mosteller F (Eds) *Medical Uses of Statistics*. Massachusetts: NEJM Books, 1992: 83-104.
 17. Carpio A, Santillán F, León P, Flores C, Hauser WA. Is the course of neurocysticercosis modified by treatment with antihelminthic agents? *Archives of Internal Medicine* 1995; 155: 1982-8.
 18. Kramer LD. Antihelminthic therapy for neurocysticercosis. *Archives of Neurology* 1990; 47: 1059-60.
 19. Kramer LD. Medical treatment of cysticercosis: ineffective. *Archives of Neurology* 1995; 52: 101-2.
 20. Carpio A, Santillán F, León P, Borrero A, Tinoco L. New treatment of brain cysticercosis with albendazole. *Annals of Neurology* 1988; 24: 144.
 21. Rajshekhar V. Albendazole therapy for persistent solitary cysticercus granulomas in patients with seizures. *Neurology* 1993; 43: 1238-40.
 22. Del Brutto OH. Prognostic factors for seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs in patients with neurocysticercosis. *Neurology* 1994; 44: 1706-9.

23. Hachinski VC. Medical treatment of cysticercosis. *Archives of Neurology* 1995; 52: 104.
24. Salinas R, Garner P. Neurocysticercosis. *Archives of Neurology* 1996; 53: 213.
25. García HH, Gilman R. Medical treatment of cysticercosis: ineffective vs. effective. *Archives of Neurology* 1995; 52: 941.
26. Garg RK, Agrawal A. Medical treatment for cysticercosis. *Archives of Neurology* 1996; 53: 295.
27. Moodley M, Moosa A. Treatment of neurocysticercosis: is praziquantel the new hope? *Lancet* 1989; 1: 262-3.
28. Padma MV, Behari M, Misra NK, Ahuja GK. Albendazole in single CT ring lesions in epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 1344-6.
29. Padma MV, Behari M, Misra NK, Ahuja GK. Albendazol in neurocysticercosis. *National Medical Journal of India* 1995; 8: 255-8.
30. Overbosch D. An introduction with special emphasis on new developments in pharmacotherapy. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Journal Suisse de Medecine* 1992; 122 :893-8.
31. Frohberg H. The toxicological profile of praziquantel in comparison to other antihelminthic drugs. *Acta Leidensia* 1989; 57: 201-15.
32. Jung H, Hurtado M, Medina MT, Sánchez M, Sotelo J. Dexamethasone increases plasma levels of albendazole. *Journal of Neurology* 1990; 237: 279-80.
33. Bittencourt PR, Gracia CM, Martins R, Fernandez MR, Diekmann HW, Jung W. Phenytoin and carbamazepine decreased oral bioavailability of praziquantel. *Neurology* 1992; 42: 492-6.
34. Carpio A, Placencia M. Definition of contemporary surgical management in cisternal and parenchymatous cysticercosis cerebri. *Neurosurgery* 1992; 30: 968-9.
35. Carpio A, Placencia M, Santillán F, Escobar A. A proposal for classification of neurocysticercosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1994; 21: 43-7.
36. Del Brutto OH. The use of albendazole in patients with single lesions enhanced on contrast CT. *New England Journal of Medicine* 1993; 328: 356-7.
37. Noboa C. Albendazole therapy for giant subarachnoid cysticerci. *Archives of Neurology* 1993; 50: 347-8.
38. Miller B, Grinnell V, Goldberg MA, Heiner D. Spontaneous radiographic disappearance of cerebral cysticercosis: three cases. *Neurology* 1983; 33: 1377-9.
39. Mitchel WG, Crawford TO. Intraparenchymal cerebral cysticercosis in children: diagnosis and treatment. *Pediatrics* 1988; 82: 76-82.
40. Hauser WA, Hesdorffer DH. *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences*. New York: Demos Press, 1990: 1-378.
41. Berg AT, Shinar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601-8.
42. Medina MT, Genton P, Montoya MC, Cordova S, Dravet C, Sotelo J. Effect of anticysticercal treatment on the prognosis of epilepsy in neurocysticercosis: a pilot trial. *Epilepsia* 1993; 34: 1024-7.

43. Aguirre R, Navas C, Alarcón T, Díaz E. Epilepsia y cisticercosis. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 1993; 2: 106-7.
44. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
45. Del Brutto OH, Santibañez R, Noboa CA, Aguirre R, Díaz E, Alarcón TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology* 1992; 42: 389-92.
46. Medina MT, Rosas E, Rubio-Donnadieu F, Sotelo J. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico. *Archives of Internal Medicine* 1990; 150: 323-5.

CONTROVERSIAS CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS EN NEUROCISTICERCOSIS

S. Manuel Martínez M.¹

En el Perú, como en otros países del tercer mundo, la neurocisticercosis (NCC) es la patología que hay que tener en cuenta cuando enfrentamos un paciente con cualquier manifestación neurológica. En 1984, la Organización Mundial de la Salud en su Revista Ilustrada plantea una interrogante que para nosotros aún permanece como tal: ¿conocemos realmente la cisticercosis?

¿Conocemos a la cisticercosis, cuando un paciente nos consulta por cefalea intensa de poco tiempo de evolución y al examen encontramos edema de papila por una severa hipertensión intracraneana que causa la muerte, y al realizar el estudio patológico del encéfalo nos encontramos con cientos de cisticercos que aparentemente no habían dado ninguna otra manifestación clínica?

¿Conocemos la cisticercosis cuando sólo por cefalea y convulsiones se practica una tomografía axial computarizada (TAC), y encontramos un quiste gigante de localización preferentemente frontal, que en curso de su crecimiento no ha dado otros datos clínicos que nos orienten al diagnóstico?

Evidentemente, estas interrogantes tienen respuestas siempre aproximadas, controversiales y son motivo, aún, de profundos estudios en el campo de la especialidad. En nuestro medio los trabajos de Palomino en aspectos neuropatológicos^{1,2} y de Escalante, en datos clínicos y epidemiológicos^{3,4} han servido para esclarecer muchas de estas dudas, y seguramente con el correr de los años se tendrán respuestas que sirvan para enfrentarnos con mayor éxito a esta patología.

Los aspectos clínicos de la cisticercosis han sido descritos por muchos autores,⁵⁻¹¹ y en la literatura existen muchos reportes individuales sobre los

¹ Departamento de Enfermedades Transmisibles y Neuropediatría, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Jr. Ancash 1271, Lima, Perú. Teléfono/fax (511) 3281473

síndromes con que suele presentarse esta parasitosis.¹²⁻¹⁶ Para poder comprender el polimorfismo semiológico con que se manifiesta esta infestación, es necesario recordar que el hombre puede ser huésped intermediario al ingerir alimentos infestados con huevos de *Taenia solium*, y también huésped definitivo al alojar a la tenia en caso ingiera cisticercos del cerdo. Cuando los embriones contenidos en los huevos de *T. solium* se liberan e ingresan al aparato digestivo del hombre, pasan al torrente sanguíneo, alojándose preferentemente en el sistema nervioso central, los globos oculares, los músculos estriados y el corazón. Clínicamente el sistema nervioso central puede ser infestado en un período de tiempo que aún es controversial, y aquí distinguimos dos formas con que el parásito se comporta: la forma *quística*, que adopta siempre una forma esférica y cuya distribución suele ser parenquimal o intraventricular; y la otra, forma *racemosa*, en donde las vesículas contienen líquido parasitario pero no escólex, ubicándose preferentemente a nivel meningobasal, cisternal y ocasionalmente perimedular. Es esta forma netamente parasitaria, o involucra una reacción aracnoidítica vesiculosa a partir de la membrana del parásito?

Los quistes, una vez que se alojan en el sistema nervioso central, pueden seguir un curso que los lleve hacia la degeneración y consiguiente calcificación. En otra etapa que parece intermedia en este camino, se rodean de tejido inflamatorio y en el diagnóstico por imágenes adoptan una forma nodular o en anillo, llamada granuloma (formas "coloidales"¹⁷ o "transicionales"¹⁸); finalmente, o queda vivo y logra establecerse como quiste viable, o no sabemos por qué mecanismo, algunos de ellos tienden a crecer hasta alcanzar gran tamaño (quiste gigante). Estas dos últimas formas son las susceptibles de tratamiento farmacológico, el cual oferta una solución que hasta hace pocos años no esperábamos.

Aquí planteamos algunas interrogantes:

- * ¿Cuánto tiempo permanece viable el quiste, y cuánto demora en iniciar su degeneración y llegar a la calcificación?
- * ¿Por qué en el mismo paciente pueden existir formas jóvenes, otras granulomatosas y otras calcificadas?
- * ¿Significa esto que todos ingresaron al mismo tiempo, pero como sucede en muchos seres vivos la vida media para todos no es igual, y mientras unos permanecen vivos otros degeneran progresivamente?
- * ¿Es posible la reinfestación, y/o la autoinfestación interna?

Nosotros pensamos que el cerebro es quien determina la evolución del parásito, comportamiento ligado a la ubicación y/o grado de metabolismo, y también creemos que el tejido nervioso en algunos focos permite al parásito crecer desmesuradamente en forma silenciosa, llegando a dimensiones realmente impensadas.

De la observación de nuestros casos se desprenden muchas dudas e interrogantes y, especialmente, planteamos estas preguntas cuando observamos que en 14 de ellos se presentaron quistes gigantes que han sido motivo de publicaciones anteriores:

- * ¿Por qué hasta hace 10 años o menos, estas formas no habían sido observadas con la frecuencia con que hoy se hace? ¿Quizá la certeza diagnóstica que ofrecen la TAC y la resonancia magnética (RM) hayan contribuido a que esto ocurra?
- * Se sabe que los quistes jóvenes son inicialmente grandes y luego se van reduciendo hasta calcificarse. ¿Por qué otros no siguen esta norma?
- * ¿Es que ha cambiado la relación huésped-parásito y ello permite un crecimiento anómalo del quiste y alteración en su comportamiento de involución? ¿Existe un equilibrio inicial, y al romperse este equilibrio recién ocurren los síntomas?
- * ¿Es que por mecanismos aún desconocidos el cerebro "se adapta mejor al parásito", y no al revés como se conoce? ¿O es que mediante reinfestaciones el cerebro cambia su reacción y receptibilidad?
- * ¿Por qué en estos casos el parásito solo da signos y síntomas al alcanzar tamaños exagerados, y en otros casos quistes pequeños traducen una gran riqueza semiológica al margen de su ubicación?
- * ¿Está probado que los quistes jóvenes, grandes al inicio, se rompen y causan por su ubicación en el espacio subaracnoideo la llamada leptomeningitis? ¿Por qué en la forma racemosa las vesículas no tienen escólex?
- * ¿Cómo explicamos la hipertensión intracraneana ondulante en algunos quistes únicos, gigantes o no, de ubicación frontal o temporal?

Hemos revisado 930 historias que corresponden a pacientes hospitalizados en el Departamento de Enfermedades Transmisibles y Neuropediatría

del Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes". La clínica de la NCC puede conjugarse en cinco síndromes (Tabla 1), observándose un gran polimorfismo semiológico que puede imitar cualquier patología del sistema nervioso central y a veces no tiene orientación hacia un diagnóstico topográfico

Tabla 1. Síndromes de presentación de la neurocisticercosis

FOCAL:	Puede imitar cualquier síndrome deficitario que implique la localización del parásito.
PSÍQUICO:	Generalmente bradipsiquia y manifestaciones confuso-demenciales. Se ha relacionado con la hidrocefalia, y con componente neuroquímico
HIPERTENSIÓN INTRACRANEANA:	Aguda o crónica ondulante, secundaria a la obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo.
CONVULSIVO:	Ocasiona cualquier forma de crisis epiléptica. Asociado a crisis de inicio tardío y a crisis secundariamente generalizadas, seguidas de sopor prolongado.
HIPÓFISO-DIENCEFÁLICO:	Según la aracnoiditis comprometa el <i>Túber cinereum</i> , o por localización diencefálica del parásito.

De estos cuadros el más frecuente es el *convulsivo*, que como sabemos puede debutar aisladamente o como status y casi siempre se trata de crisis de inicio parcial que secundariamente se generalizan, pudiendo presentarse sin ningún ritmo ni periodicidad, y en ocasiones con largos intervalos intercríticos; algunos autores dicen que siempre son parciales simples motoras. Nosotros hemos observado la presencia de este síndrome en el 45.16% de nuestros casos como debut, como síndrome único, pero también hay un importante porcentaje incluido en los grupos con varios síndromes (Tabla 2).

Sería algo simple decir que cualquier paciente que presente uno o dos de estos síndromes orienta al diagnóstico, pero la correlación no es tan fácil, pues pacientes con un solo quiste occipital, sin ninguna evidencia de lesión vascular en TAC o RM pueden presentar déficit motor en un hemicuerpo; otros con quistes gigantes de localización frontal presentan hipertensión intracraneana

Tabla 2. Síndromes clínicos de presentación en 930 pacientes con neurocisticercosis.

	Frecuencia	%
1.- CONVULSIVO	420	45.16
2.- HIPERTENSIÓN INTRACRANEANA	102	10.98
3.- CONFUSO-DEMENCIAL	91	9.78
4.- SÍNDROME FOCAL	37	3.98
5.- HIPÓFISO-DIENCEFÁLICO	2	0.22
6.- DOS SÍNDROMES	63	6.77
7.- DE TRES A CUATRO SÍNDROMES	173	8.60
8.- CINCO SÍNDROMES	42	4.52

ondulante; y otros con una historia larga de enfermedad psiquiátrica complican su evolución con status convulsivo y recién se evidencian múltiples calcificaciones en la TAC.

Algunos datos de interés registrados por nosotros incluyen:

1. **Edad.-** En la práctica es una parasitosis que incide mayormente a partir de la segunda década de la vida; sin embargo, ya existen publicaciones en niños, y nosotros tenemos ya una importante serie en pacientes menores de 10 años, incluyendo la presencia de quistes y calcificaciones, con serología positiva, en cinco infantes menores de cinco años (Rodríguez L *et al*, datos no publicados).
2. **Procedencia.-** En el trabajo de Escalante,⁴ los departamentos de la sierra, Cajamarca, Ayacucho, Apurímac y Huancavelica son los que contribuyen con el mayor número de casos. En nuestro grupo la mayoría de nuestros pacientes proceden de Lima, aunque muchos de ellos han emigrado a la capital entre los 15 y 20 años de edad.
3. **Estrato Socio-económico.-** Se trata de una parasitosis que afecta con mayor frecuencia a los sectores deprimidos económicamente, que carecen de servicios elementales de agua y desagüe, y viven en condiciones poco higiénicas; alimentándose en su mismo centro laboral con viandas pre preparadas y/o venta ambulatoria, sin el cuidado de lavarse las manos y cubiertos, ni mucho menos en ambientes limpios. En una observación personal, C. Castro opina

que actualmente en el estrato socioeconómico bajo la NCC se manifiesta como una gran infestación, y en la clase media alta los pocos casos diagnosticados revelan escasos quistes.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La larva actúa por su presencia y por los cambios metabólicos del tejido que la rodea. Por su ubicación meningo vascular pueden explicarse los fenómenos irritativos (crisis convulsivas), los isquémicos (componente vascular), y los compresivos (inflamación y/o edema). No encontramos explicación de por qué no hay síntomas ni signos en algunos pacientes con infestación masiva, o en el curso del crecimiento de un quiste gigante.

Si el cisticerco se localiza dentro de las cavidades ventriculares, al bloquear o dificultar la dinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR) produce clínicamente un síndrome de hipertensión intracraneana obstructiva, llamado valvular; que también puede deberse a aracnoiditis cisternal, y que lleva a lo que conocemos como hidrocefalia obstructiva y tardíamente hidrocéfalo bilateral y simétrico.

Si a esta explicación sumamos las alteraciones vasculares (vasculitis parasitaria) relacionadas con la aracnoiditis basal, muchas veces por disminución del calibre arterial que determina un déficit del riego sanguíneo arterial en forma crónica, tenemos una causa más que contribuye a la hidrocefalia. Todos estos factores, en suma, van a determinar una reacción inflamatoria del tejido nervioso (gliosis) que altera la fisiología cerebral causando un polimorfismo semiológico.^{19,20}

Resumiendo, el cuadro clínico general se presenta como un *síndrome convulsivo* cuya característica principal es que puede ser focal, sin frecuencia uniforme; un *síndrome de hipertensión intracraneana crónica*, con ondulaciones o poussés; un *síndrome psíquico* caracterizado por lentitud en las respuestas y en la elaboración de ideas; alucinaciones, amnesias, o sólo desorden de conducta; un *síndrome* llamado *nerológico focal* con manifestaciones motoras, sensitivas o sensoriales, que pueden manifestarse sólo por la presencia de un signo patológico, (por ejemplo el signo de Babinski), parestesias, desorden del equilibrio con ataxia, y otras veces hipoacusia y problemas esfinterianos. Finalmente se describe un *síndrome hipófiso-diencefálico* explicado por la aracnoiditis que complica el tallo de la hipófisis y puede manifestarse como anorexia, trastornos de la libido, pérdida de peso, etc.

Es de destacar que un paciente puede presentar uno o varios signos o síntomas desde el inicio de la enfermedad. Puede destacarse que son dos los datos más frecuentes: la cefalea y las convulsiones, lo que se explicaría por que la cefalea es un fenómeno que acompaña a casi todas las encefalopatías, y las convulsiones por la preferente ubicación meningocortical de los quistes cisticercósicos.

Es también interesante el estudio de la afectación de los nervios craneanos; se ha descrito ya desde 1960 que el nervio óptico es el más frecuentemente se altera, en razón del fenómeno aracnoidítico que engloba al quiasma óptico, o como manifestación secundaria de la hipertensión intracraneana.^{20,21} Estos autores refirieron que el síntoma de disminución de la agudeza visual puede estar en cerca del 50% de los casos con hipertensión endocraneana; en nuestra estadística, 40 pacientes refirieron este síntoma. Los síntomas correspondientes al VIII nervio craneal fueron descritos conjuntamente con síntomas de tumor con localización pontocerebelosa,²² señalándose que pueden existir manifestaciones como hipoacusia o desórdenes del equilibrio; en nuestra casuística, la hipoacusia fue referida en 13 pacientes, y solamente cinco tuvieron trastornos del equilibrio.

EXÁMENES AUXILIARES Y TERAPÉUTICA

En trabajos nuestros publicados desde 1991^{23,24} hemos destacado algunos resultados controversiales respecto al ELISA y a otras pruebas de laboratorio. ahora discutiremos los exámenes que consideramos de utilidad diagnóstica en la actualidad:

- a) *La prueba de EITB* (Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay) para cisticercosis, también conocida como Western Blot,²⁵ ensayada en USA por V. Tsang, con trabajos en América Latina que confirman su efectividad. No hay dudas sobre su especificidad que es del 100%;²³⁻²⁵ su sensibilidad varía en los diferentes grupos ensayados, con rangos de 92 a 96% en suero y entre 84 y 88% en LCR para pacientes con lesiones múltiples, y es probablemente menor en pacientes con lesión única. Los resultados son evidentemente más confiables para EITB que para ELISA.²⁶ Sin embargo, hay todavía muchas interrogantes:

- * ¿Cuánto tiempo tiene que transcurrir entre la infestación y la aparición de anticuerpos detectables mediante esta prueba?
- * ¿Cuánto tiempo sigue positivo el EITB con o sin tratamiento?

- * ¿Si las calcificaciones son parásitos involucionados, por qué el EITB sigue siendo positivo?
- * ¿Puede el EITB diferenciar teniasis de cisticercosis, sólo en ensayo de suero?
- b) *El diagnóstico por imágenes:* En muchos de nuestros pacientes que resultaron con EITB positivo en LCR, con TAC encefálica normal o con escasas formas calcificadas, la RM puso en evidencia la presencia de múltiples quistes. Los hallazgos y la importancia de estos exámenes son destacados por Herrera, Trelles y Castro en otros capítulos de este libro.
- c) *Tratamiento:* En 1984 presentamos nuestros primeros resultados con praziquantel en 14 casos; desde entonces hemos enriquecido nuestra experiencia y tenemos estudios con albendazole, fármaco que estamos utilizando en la actualidad por su bajo costo y casi ausencia de efectos secundarios, a 15 mg/kg/día durante siete a 14 días. Recomendamos que el control por imágenes debe hacerse después de los 90 días para poder evaluar su efectividad.

Respecto a los quistes gigantes, un grupo de cinco pacientes nuestros fueron tratados durante 30 días con albendazole y esteroides y al cabo de dos a cuatro años de seguimiento todavía presentan imagen positiva de granuloma y clínicamente siguieron con crisis convulsivas y algún otro síndrome asociado. Sin embargo, otros tres pacientes sometidos a intervención quirúrgica tuvieron una buena evolución y las evaluaciones por imágenes realizadas hasta tres años después han sido negativas. Estos son hallazgos preliminares y todavía no hay un estudio serio, comparativo y de seguimiento para opinar sobre la ventaja de la cirugía sobre la farmacoterapia en quistes gigantes.

Finalmente queremos recordar la frase del maestro J. O. Trelles "*lo único típico que tiene la cisticercosis es la atipia de su presentación*" y que aún nos falta mucho camino por recorrer para afirmar que conocemos a la cisticercosis.

SUMMARY

Multiple unanswered questions that still persist in regard to neurocysticercosis are summarized in this paper, emphasizing the polymorphism of the disease and involving different aspects that include its clinical presentation, localization, immune response, natural history and evolution. The clini-

cal presentation of NCC is also reviewed, in relation to a series of 930 patients seen in the Department of Transmissible Diseases of a neurological hospital. Five major neurological syndromes due to cysticercosis are described: epileptic, intracranial hypertension, focal deficit, psychiatric, and diencephalic. In the final section, the role of auxiliary techniques is discussed and some other interrogants on the performance of serology are pointed out, to end with a quote of Professor J.O.Trelles, who said "*the only typical mark of neurocysticercosis is its atypical presentation*".

REFERENCIAS

1. Trelles JO, Palomino L, Cáceres A. Hystopathologie de la cysticercose cerebrale. *Acta Neuropathologica (Berlin)* 1967; 8: 115.
2. Soto B, Palomino L. Aspectos radiológicos de la cisticercosis cerebral. *Annales de Radiologie* 1966; XI: 31-42.
3. Escalante S. Cisticercosis. I. Epidemiología y clínica. Consideraciones anatómicas. II. Cisticercosis Porcina. *Tesis Doctoral, Universidad Peruana Cayetano Heredia*, Lima, 1973.
4. Escalante S. Epidemiología de la Cisticercosis en el Perú. *Revista de Neuropsiquiatría (Perú)* 1977; 40: 29-39.
5. Shanley JD, Jordan MC. Clinical aspects of CNS cysticercosis. *Archives of Internal Medicine* 1980; 140: 1309-13.
6. Grisolia JS, Wiederholt WC. CNS cysticercosis. *Archives of Neurology* 1982; 39: 540-4.
7. Loo L, Braude A. Cerebral cysticercosis in San Diego: a report of 23 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 341-59.
8. Sotelo J, Guerrero V, Rubio F. Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms. A study of 753 cases. *Archives of Internal Medicine* 1985; 145: 442-5.
9. McCormick GF. Cysticercosis - Review of 230 patients. *Bulletin of Clinical Neurosciences* 1985; 13: 76-101.
10. Trelles JO, Trelles L. Cysticercosis of the nervous system. En: Vinken PJ, Bruyn G (Eds.) *Handbook of Clinical Neurology, Vol 35: Infections of the Nervous System*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1978: 291.
11. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Reviews of Infectious Diseases* 1988; 10: 1075-87.
12. Rangel R, Torres B, Del Brutto O, Sotelo J. Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1987; 36: 387-92.

13. Dumois JA, Whitman BW, Vezina LG. Profuse neurocysticercosis with minimal signs and a favorable outcome. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1993; 12: 885-7.
14. Alarcon F, Vanormelingen K, Moncayo J, Vinan I. Cerebral cysticercosis as a risk factor for stroke in young and middle-aged people. *Stroke* 1992; 23: 1563-5.
15. Kramer J, Carrazana EJ, Cosgrove GR, Kleefield J, Edelman RR. Transaqueductal migration of a neurocysticercus cyst. Case report. *Journal of Neurosurgery* 1992; 77: 956-8.
16. Colli BO, Assirati JA, Machado HR, Dos Santos F, Takayanagui OM. Cysticercosis of the central nervous system. II. Spinal cysticercosis. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 1994; 52: 187-99.
17. Escobar A. The pathology of neurocysticercosis. En: Palacios E, Rodríguez-Carbajal J, Taveras J. (Eds.) *Cysticercosis of the Central Nervous System*. Springfield: Charles C Thomas. 1983: 27-54.
18. Carpio A, Placencia M, Santillán F, Escobar A. A Proposal for classification of neurocysticercosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1994; 21: 43-7.
19. Rocca ED, Mendoza ED. Evaluación del tratamiento quirúrgico en la neurocisticercosis. *Revista Médica del Instituto Peruano de Seguridad Social* 1960; IX: 232-5.
20. Rocca ED, Mendoza ED. Transtornos hipófiso-diencefálicos en la neurocisticercosis. *Revista de Neuropsiquiatria (Perú)* 1967; XXX: 4.
21. Asenjo A. *Grandes Síndromes Neurológicas y Neuroquirúrgicas*. Santiago (Chile), 1967: 543-53.
22. Bernaldes S, Encinas J. Cisticercosis cerebral con sintomatología de tumor con localización a predominio pontocerebeloso. *Revista de Neuropsiquiatria (Perú)* 1943; 6: 1-57.
23. Garcia HH, Martinez M, Gilman R, Herrera G, Tsang VCW, Pilcher JB, *et al.* Diagnosis of cysticercosis in endemic regions. *Lancet* 1991; 338: 549-51.
24. Diaz JF, Verastegui M, Gilman RH, Tsang VCW, Pilcher JB, Gallo C, *et al.* Immunodiagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*): a field comparison of an antibody enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), an antigen-ELISA, and an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 46: 610-5.
25. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *Journal of Infectious Diseases* 1989; 159: 50-9.
26. Schantz PM, Sarti E, Plancarte A, Wilson M, Criales JL, Roberts J, *et al.* Community-based epidemiological investigations of cysticercosis due to *Taenia solium*: comparison of serological screening tests and clinical findings in two populations in Mexico. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 18: 879-85.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA NEUROCISTICERCOSIS

*Esteban D. Rocca*¹

Es indudable la importancia que tiene el desarrollar un libro acerca de una parasitosis tan frecuente en nuestro medio como la cisticercosis. Algo debo de comunicarles a ustedes de nuestra experiencia, que naciera en el año de 1944, cuando iniciaba mis labores de entrenamiento en neurocirugía en el Instituto Santiago de Chile. Tres entidades eran las más frecuentes: los tuberculomas, el trauma encéfalo-medular, y la cisticercosis o infestación cerebral. Sobre este último tema, vamos a precisar lo que se disponía y conocía en aquella época.

En América del Sur existían fundamentalmente dos clases de parasitosis: la cisticercosis en la costa del Pacífico, y la hidatidosis en la costa del Atlántico. Desde luego señalaremos las características de la cisticercosis cerebral, cuya sintomatología dependía de su localización: la cortical-parenquimal (cisticercosis quística) y la de localización cisternal (cisticercosis racemosa), se presentaban como crisis convulsivas focales o hipertensión endocraneana. El diagnóstico se hacía a través del examen bioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR); luego, la radiografía simple de cráneo (impresiones digitales, calcificaciones aisladas, etc.), y la neumoventrículografía y/o neuromencefalografía.

En esa fecha se hablaba de cisticercosis cerebral únicamente. Se disponía la craneotomía supratentorial, exploración y extirpación del cisticerco. Cuando era múltiple no había nada que hacer, cuando era de fosa posterior se hacía la descompresiva de la fosa y se resecaba el arco posterior de la primera vértebra o atlas exclusivamente, con incisión de la meninge en un colgajo en

¹ Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen", Instituto Peruano de Seguridad Social, Lima, Perú

block hacia arriba. Los resultados eran relativos, se sacaban dos o tres cisticercos de la cisterna magna, algunas veces del cuarto ventrículo, y la evolución era mala, los enfermos fallecían. El maestro Asenjo, en ese entonces, me destacó para que hiciera la autopsia en el Departamento de Anatomía Patológica a todos los fallecidos. Ello me permitió observar que el cisticerco localizado en la cisterna, por la pulsación del líquido cefalorraquídeo se desplazaba por gravedad a través del espacio subaracnoideo a las cisternas y al espacio subaracnoideo del raquis. En los operados de fosa posterior en los que se habían sacado uno o dos cisticercos al hacer la exploración quirúrgica, en el cadáver se encontraban cisticercos en la columna cervical hasta el nivel C4. Esto se explica por que la columna cervical tiene forma de un reloj de arena, cuyo punto de estrechamiento es más o menos en C4. Observamos también que había dos formas de cisticercos: el quístico, de localización parenquimaf, y el racemoso, de localización basal; surgían dos topografías diferentes. Como tratamiento se utilizaron la sulfa y la estreptomina, sugerida por el cirujano español Sixto Obrador, quien publicara su casuística cerebral. También empleamos la vacuna, sin ningún resultado.

Al llegar al Perú encontramos idéntica patología, el tuberculoma y la cisticercosis; con esa experiencia hicimos exploraciones amplias, la bifrontal para alcanzar el piso anterior y sacar los cisticercos de la silla turca; practicábamos la apertura del tercer ventrículo (operación de Stookey-Scarff) y luego operábamos en la fosa posterior, realizando una incisión mediana desde la protuberancia occipital externa hasta C4 (craniotomía occipital mediana y laminectomía hasta C3 - C4) con exploración de los ángulos pontocerebelosos.

Los resultados fueron mucho más favorables que con las anteriores técnicas, pero en las cisticercosis múltiples, donde había un dominio de la hidrocefalia por falta de absorción del espacio subaracnoideo provocada por la aracnoiditis, la absorción del LCR no funcionaba, y desde 1950 aplicamos la derivación de Torkildsen, del cuerno ventricular occipital hasta el espacio subaracnoideo cervical. Todas estas técnicas dieron un gran resultado en nuestros casos logrando una sobrevida de más del 80%. En esa época no teníamos quimioterapia ni teníamos la derivación ventrículo-atrinal, ahora ventrículo-peritoneal. La ampliación de la descompresiva de fosa posterior: occipital-cervical, todavía la seguimos practicando, reforzada con el praziquantel o el albendazol, en las dosis conocidas.

El diagnóstico se facilita ahora a través de la tomografía cerebral (TC) y la resonancia magnética (RM); antes eran los estudios angiográficos y ventriculográficos los que determinaban el diagnóstico. Esto fue motivo de un trabajo en sesenta casos sobre las imágenes angiográficas de la cisticercosis, donde demostramos la desviación del sifón carotídeo, de la cerebral anterior, la distensión "en peinado" de las pequeñas y grandes arterias, y la hidrocefalia obstructiva. Podemos decir, en definitiva, que la cisticercosis fue motivo de estudios exhaustivos por todos nuestros colaboradores, y que habiendo sido una patología de tanta incidencia, de ser un 40% de la patología neuroquirúrgica, hoy en día ha bajado en una proporción notoria.

En cuanto a la acción de los productos químicos, el praziquantel y el albendazol, en realidad son efectivos para el cisticerco cortical, lo que hemos podido confirmar con estudios sucesivos con tomografía y resonancia magnética. El problema radica en la cisticercosis intraventricular, donde se requiere intervención; cuando el cisticerco está en el tercer ventrículo, la vía más apropiada es la transcallosa; cuando es en el ventrículo lateral, la exploración directa sobre el cuerno ventricular respectivo. En cuanto a la cisticercosis cisternal, que sigue siendo un problema terapéutico, preconizamos la exploración cisternal amplia.

Tres formas clínico-patológicas de neurocisticercosis pueden ser identificadas: *meningobasilar* (55%), *intraventricular* (15%), y *parenquimal* (30%). El diagnóstico, sugerido por descubrimientos epidemiológicos y clínicos, es confirmado por pruebas serológicas específicas, por registro de TC y principalmente por la imagen en RM. Estas técnicas han permitido acompañar *in vivo* la evolución natural de la enfermedad y el efecto del tratamiento. Para nosotros la RM ofrece mayor seguridad diagnóstica, muy particularmente en su topografía cortical; creemos haber observado una mejor visualización del estado evolutivo del parásito, facilitada por el Gadolinio.

Deseo dialogar un poco sobre la clasificación de la cisticercosis. Con frecuencia se habla de neurocisticercosis intraventricular, de cisticercosis intraparenquimal y de la cisticercosis meníngea. Yo diría la cisticercosis *del espacio subaracnoideo*, puesto que si bien es cierto la aracnoides es uno de los componentes de la meninge, específicamente es el espacio subaracnoideo el que está comprometido, determinando la alteración de la dinámica del LCR, con obstrucción de las cisternas, sumándose la obstrucción del acueducto de Silvio y del IV ventrículo. Permitidme esta divagación; en la cirugía de la fosa

posterior, el quiste cabalmente está en el espacio subaracnoideo, y se observa que la paquimeninge está libre.

Personalmente estimo que la neurocisticercosis se ha controlado en su forma parenquimal, pero no en su forma racemosa. Es importante diferenciar el cisticerco vivo con su escólex, el cisticerco muerto calcificado en el parénquima, y el cisticerco racemoso, localizado en el espacio subaracnoideo. Este estudio fue hecho por el anatómo-patólogo L. Palomino, en colaboración con el profesor J. O. Trelles. El embrión llega por vía digestiva y el escólex libre pasa al torrente circulatorio y a través de los capilares al espacio subaracnoideo, donde se desarrolla desapareciendo el escólex e integrándose de forma embrionaria diferente.

El compromiso de los pares craneanos es una característica de la cisticercosis, particularmente cuando es racemosa; nosotros hemos presentado una casuística de 87 pacientes. Esta cisticercosis basal o de Zenker presenta una sintomatología alarmante. El cisticerco racemoso en la base del cráneo actúa como elemento irritante, tóxico y compresivo; altera la dinámica del LCR y atrofia los nervios craneanos, particularmente el óptico y el olfatorio.

En esta breve exposición no debemos dejar de señalar la infestación por cisticercosis en el raquis. En una experiencia de 350 casos intervenidos por neurocisticercosis hemos seleccionado los que se refieren a localización raquídea, desde el agujero occipital hasta el fondo del saco dural en el canal sacrococcígeo. Si bien el parásito puede tener una localización epidural, subdural, subaracnoidea o intramedular, en esta ocasión solo nos referiremos a la localización del cisticerco en el espacio subaracnoideo.

Es lógico y procedente que en una casuística elevada de infestación del sistema nervioso con localización predominante de los espacios cisternales haya una infestación del espacio subaracnoideo del raquis. Fue esta una de las razones fundamentales por la cual se hicieron las modificaciones de la técnica quirúrgica a expensas de los hallazgos en los pacientes que habían fallecido de cisticercosis cerebral, intervenidos a través de una craniotomía de fosa posterior, en los que en la necropsia encontrábamos cisticercos en el segmento cervical.

Desde 1953 fue motivo de nuestra inquietud clínica precisar esta localización en el espacio subaracnoideo del raquis; es así que hemos podido reunir 100 casos, divididos de la siguiente forma:

Segmento cervical	C1-C4:	92 casos
Segmento dorsal	D7-D9:	4 casos
Segmento lumbar	L1-L3:	2 casos
Segmento lumbosacro	L3-S3:	1 caso
En todos los segmentos:		1 caso
Total		100 casos

De hecho debemos considerar que los 92 casos de cisticercosis de localización en C1 a C4 fueron extensión de la infestación de la fosa posterior. Ello se explica a expensas de la dinámica del LCR, que por acción pulsátil traslada el cisticerco a las caras anterior y posterior de la médula. El cisticerco se encuentra entre las raíces del nervio espinal y las raíces de los nervios raquídeos. Los 92 casos anotados dan un promedio del 26.3% de casos operados por cisticercosis, incidencia cervical que es bastante elevada.

La localización dorsal se vio en cuatro casos; uno sólo correspondió a una infestación de fosa posterior, y los tres restantes fueron únicos. Los dos casos de localizaciones lumbares fueron parásitos aislados, igualmente la lumbosacra. El caso de infestación de todo el raquis, sí estuvo en relación a una infestación de la base del cráneo. En definitiva, encontramos que hay una interrelación entre el componente cisternal encefálico y el cisternal medular.

La sintomatología tiene un doble aspecto: el grupo de 92 casos cervicales está relacionado con el síndrome hipertensivo en su doble mecanismo: hiperproducción de LCR y disminución en la absorción, sumándose a ello el bloqueo del espacio subaracnoideo. En cuanto al segmento lumbar, cuando la infestación no es múltiple, se asemeja a un síndrome radicular o de protrusión discal. Tenemos un caso de localización múltiple, en el que a través de laminectomía múltiple cervical baja, dorsal alta y lumbar baja, haciendo un lavado a través de una sonda de Nelaton logramos extirpar 42 cisticercos, obteniendo una excelente recuperación.

SUMMARY

The author describes his experience in the neurosurgical management of cysticercosis since 1944. From the anatomic-pathological observation that the subarachnoid space of the spine was frequently infested with cysticerci in pa-

tients who underwent craniotomies of the posterior fossa, he adopted the use of a wide bifrontal exploration to clean the anterior fossa and the sella turcica, or a medial occipital craniotomy with C3/C4 laminectomy and exploration of the cerebellopontine angles for cysticercosis of the posterior fossa. A transcallosum approach for cysticerci in the third ventricle, direct exploration of the compromised horn for cysticercosis of the lateral ventricles, and a wide cisternal exploration for basal cysticercosis are also presented. In the final part of the paper, a series of 100 cases of spinal cysticercosis is described (cervical in 92, dorsal in four, lumbar in two, lumbo-sacral in one, and multiple in the remaining one), stressing the relationship between the compromise of the cisternal space of the encephalon and that of the spine.

MANEJO QUIRÚRGICO DE LA HIDROCEFALIA POR CISTICERCOSIS

Juan Franco Ponce¹

En la actualidad el tratamiento quirúrgico de la neurocisticercosis se ha limitado considerablemente debido a la posibilidad de hacer un diagnóstico precoz (tomografía axial computarizada y resonancia magnética) y, en segundo término, a la eficacia del tratamiento médico (albendazole y praziquantel). Por otro lado, la frecuencia de esta afección está declinando por el mejoramiento de las condiciones sanitarias de nuestros países, las que, por supuesto, aún deben ser totalmente eficaces.

Las razones expuestas hacen que el número de pacientes portadores de neurocisticercosis que llegan al neurocirujano haya disminuído ostensiblemente: se trata de formas hipertensivas, sean meníngeas o intra-ventriculares, en las que el tratamiento médico generalmente es inoperante. Es por ello que a nuestros departamentos neuroquirúrgicos llegan mucho menor número de pacientes en los últimos años, y en lo que toca al tema de las derivaciones ventrículo-peritoneales, lógicamente se ha notado el mismo fenómeno. Hasta hace ocho o 10 años realizábamos un mínimo de 100 al año, sobrepasando las 300. Últimamente, se realizan en forma esporádica.

En nuestra experiencia en cuanto a la técnica operatoria, indudablemente hemos preferido las derivaciones ventrículo-peritoneales. En cuanto al tipo de válvulas, podemos decir que hemos empleado las de baja o media presión, dependiendo del grado de hidrocefalia. Sin embargo, en nuestro medio ha pesado enormemente el factor económico; la población que se atiende en nuestros hospitales es de condición indigente. Ello nos obligó en los últimos años de nuestra serie a usar dispositivos de drenaje sin mecanismo de válvula: un simple tubo de silicona de 3 mm de luz, colocado en el ventrículo frontal con entrada lo más baja posible para luego subirlo hacia el vértex describiendo

¹ Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú.

un dispositivo de sifón para lograr un flujo intermitente que funcione cuando la presión del LCR suba, dando instrucciones al paciente para evitar posiciones que exageren el mecanismo de sifonaje.

Este sistema lo hemos aplicado en cerca de 200 pacientes con resultados satisfactorios, siendo su costo irrisorio, compatible con la condición económica de nuestros pacientes.

Otra razón, también determinante para el empleo del dispositivo sin mecanismo valvular y antisifón, es que después de usar válvulas de diferentes fabricantes y de bajas presiones, siempre había que reemplazarlas por la obstrucción de ellas a corto plazo.

Diversos tipos de derivaciones como las ventriculostomías (Stookey-Scarff y otras) no daban resultado por la persistencia de las lesiones leptomeníngeas cuya intensidad y localización anulaban al poco tiempo la vía abierta.

Este procedimiento de "flujo libre" lo iniciamos sin saber que ya algunos neurocirujanos lo realizaban. Este hecho se confirma en el artículo de H.L. Rekate¹ en el que hace una revisión y análisis en todos sus aspectos respecto a los procedimientos, tipo de válvulas, presiones, reservorios, etc. Al final de dicho estudio se pregunta: "¿Qué tipo de procedimiento de derivaciones es capaz de recrear las condiciones físicas naturales para la normal reabsorción de LCR? La mejor respuesta teórica es: no existe ninguno".

Es por ello que la derivación que finalmente decidimos hacer por las razones expuestas, así como los resultados a largo plazo, se justifica plenamente.

SUMMARY

The proportion of patients with neurocysticercosis coming to surgical clinics is decreasing, due to early radiological diagnosis and antiparasitic drug therapy. In regard to the surgical management of hydrocephalus secondary to neurocysticercosis, we prefer the ventricle-peritoneal technique, with medium or low pressure shunts. Obstruction of low pressure shunts is quite common in patients with neurocysticercosis, and also other derivations like ventriculostomies are soon occluded by the persistence of lesions. Another important factor to be considered is the poor economical status of our patient populations. This led us in recent years to use in more than 200 cases simple,

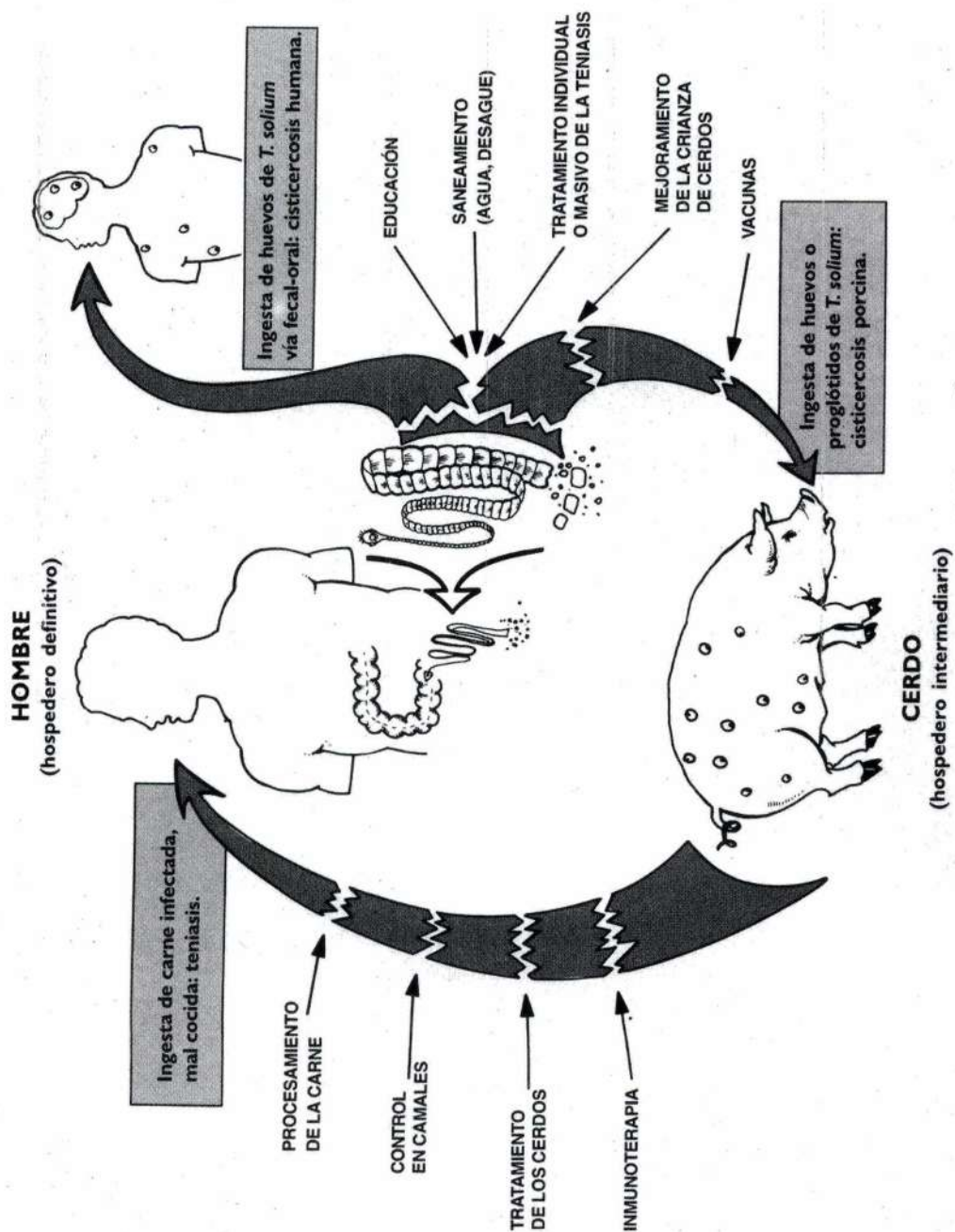
non-valved silicone tubes of 3 mm gauge, introduced into the lower portion of the frontal ventricle, and then directed towards the vertex making a siphonage mechanism to achieve intermittent flow when the CSF pressure increases, with instructions to the patients to avoid positions that exaggerate this siphonage mechanism. We believe that the above reasons and our long-term results justify the use of this system.

REFERENCIAS

1. Rekate HL. Does it matter which shunt is used? *Critical Review of Neurosurgery* 1996; 6: 57-63.

Sección III

Epidemiología y Control



Ciclo biológico de *T. solium* y alternativas para su control.



Cisticercosis porcina. Examen de la lengua.

TAENIA SOLIUM CYSTICERCOSIS/TAENIOSIS IS A POTENTIALLY ERADICABLE DISEASE: DEVELOPING A STRATEGY FOR ACTION AND OBSTACLES TO OVERCOME

Peter M. Schantz¹

BACKGROUND AND JUSTIFICATION

Taeniosis/cysticercosis due to the pork tapeworm, *Taenia solium*, is a classical zoonosis, recognized since antiquity, which, as a result of a variety of demographic, technical, and political factors, is emerging as an increasingly important condition in both endemic and non-endemic regions. Neurocysticercosis (NCC) is infection of the central nervous system with the larval stages (cysticerci) of *T. solium*. The two-host life cycle of the tapeworm involves humans as definitive hosts and swine as intermediate hosts. Pigs are the source of human taeniosis, an intestinal tapeworm infection acquired by eating undercooked pork containing cysticerci, the larval or metacestode phase of *T. solium*. Human cysticercosis, however, is acquired by ingesting *Taenia* eggs shed in the feces of a human tapeworm carrier and thus may occur in humans who neither eat pork nor share environments with pigs. Although cysticerci may localize throughout the body, most clinical manifestations result from their presence in the central nervous system, where they can cause seizures, hydrocephalus, and other neurologic dysfunctions.

Cysticercosis is widely endemic in rural areas of Latin America (most notably Mexico, Guatemala, El Salvador, Honduras, Colombia, Ecuador, Peru, Bolivia and Brazil), Asia and Africa. The World Health Organization estimated that 50,000 deaths due to neurocysticercosis occur every year; of course, many times that number of patients survive but are left permanently disabled by recurrent seizures or other neurologic damage.

Taenia solium is potentially eradicable, however, there are still no documented examples in which eradication has been achieved through active in-

¹ Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA.

tervention. Theoretically, there are several characteristics of the parasite which appear to make it vulnerable to eradication: 1) the life cycle requires humans as definitive hosts, 2) tapeworm infections in humans are the only source of infection for pigs, the natural intermediate hosts, 3) swineherds can be managed, 4) no reservoirs for infection exist in wildlife, 5) practical methods of surveillance now exist for cysticercosis in pigs (visual inspection of tongues) and humans (antibody assay) and taeniosis in humans (coproantigen assay), and 6) technology for intervention is available in the form of safe and effective drugs for mass chemotherapy of taeniosis in humans and cysticercosis in swine. *T. solium* appears to be a good candidate for eradication because it gradually disappeared from most European countries even without control measures targeted specifically at it. Factors credited with the elimination of *T. solium* include improvements in general sanitation and economic status, the introduction of indoor pig husbandry, and rigorous meat inspection.

DEVELOPING AN ACTION PLAN

Several, alternative strategies for control of *T. solium* have been proposed. A comprehensive program of long-term intervention involves appropriate legislation, health education, modernization of swine husbandry practices, improvement of efficiency and coverage of meat inspection, provision of adequate sanitary facilities, and measures to detect and treat human tapeworm carriers. This comprehensive approach, although not targeted at *T. solium*, is what incidentally reduced transmission in European countries. Political and economic realities in many communities where *T. solium* is endemic today, however, provide little hope that all of these measures can be implemented in the near future.

To achieve more rapid progress toward eradication and substantial reduction of sickness and death caused by neurocysticercosis, short-term control programs have been proposed based on the identification of foci and treatment of everyone or of all diagnosed or suspected cases of taeniasis in humans, with the goal of immediate interruption of transmission from humans to pigs and other humans. Alternative approaches that have been proposed but not yet evaluated are anthelmintic treatment or vaccination of pigs. Following the intervention of one or more rounds of mass chemotherapy or vaccination, progress can be maintained by integrating control activities into primary health care systems to aid in identifying and targeting intervention at new foci of transmission. To be effective in the long term, control measures

based on these short-term approaches have to be supported by aggressive educational campaigns and by significant improvements in personal hygiene and general sanitation within the disease-endemic area.

As a first step toward achieving prevention and control of taeniasis and cysticercosis, it is necessary to develop national plans to identify regions where *T. solium* is endemic, to measure prevalence of taeniosis and cysticercosis in pigs and humans, and to evaluate the economic and social costs of the disease. There is a need for operational research aimed at verifying the effectiveness, costs, and benefits of alternative intervention strategies against *T. solium* in a variety of geographic and socioeconomic setting.

OBSTACLES TO OVERCOME

T. solium is widely endemic in rural areas of developing countries where political, socioeconomic, and environmental conditions permit the tapeworm's life cycle in pigs and humans to be completed. Even though special studies reveal that morbidity caused by NCC is measurable and severe in endemic populations, the nature of the disease and the lack of locally-available diagnostic facilities make NCC an essentially silent and un-recognized disease of humans within most affected communities; this complicates efforts to motivate and empower the community to initiate efforts to control the disease. Pig owners, however, easily recognize the infection in their animals; the fact that cysticercosis reduces the value of infected pigs suggests a focus for education and prevention measures. Local populations rarely understand the relationship between cysticercosis in pigs and taeniosis in humans and thus lack knowledge and incentive to change behavior that fosters transmission. In many if not most communities where *T. solium* is endemic there is an absence of piped water, sanitary infrastructure, waste disposal, and other basic services; consequently, intervention measures must be designed to circumvent these deficiencies to the extent possible. Primary health care facilities are also often lacking or inadequate. Since the disease is generally related to poverty and all its associated manifestations, all strategies to control the disease must consider costs and locally-available resources.

RESUMEN

Varias características de la infección por *Taenia solium* la presentan como potencialmente erradicable: 1) el ciclo de vida requiere la presencia del humano como hospedero definitivo; 2) el gusano adulto en el humano es la

única fuente de infección para el cerdo; 3) la crianza porcina es controlable; 4) no existen reservorios silvestres; 5) hay métodos prácticos de detección de cisticercosis en cerdos (inspección de la lengua) y en humanos (serología) y teniosis en humanos (detección de coproantígenos); y 6) hay tecnología para la intervención en forma de drogas seguras y efectivas para quimioterapia masiva en humanos y porcinos.

Un programa integral a largo plazo involucra legislación adecuada, educación sanitaria, modernización de la crianza de cerdos, mejoramiento de la inspección veterinaria de las carnes, adecuado saneamiento, y medidas para detectar portadores de teniosis intestinal. La realidad política y económica de los países endémicos hace difícil esperar que estas medidas sean implementadas en un futuro próximo.

Se han propuesto programas a corto plazo basados en identificación de focos endémicos y tratamiento masivo o de casos diagnosticados o sospechosos de teniosis intestinal, a fin de interrumpir la transmisión. Alternativas aún no evaluadas incluyen tratamiento antiparasitario o vacunación de los cerdos.

Entre los obstáculos a ser superados se incluye el hecho de que la cisticercosis es esencialmente silente y no reconocida como un problema en comunidades endémicas. Los criadores de cerdos, sin embargo, sí reconocen la infección en sus animales, lo que sugiere un foco para la educación e implementación de medidas preventivas. En muchas comunidades endémicas no hay agua potable, saneamiento, desagüe y otros servicios básicos; las medidas de intervención deben sortear estas deficiencias en lo posible. Dado que la cisticercosis está relacionada con la pobreza, cualquier estrategia debe considerar costos y recursos locales disponibles.

CURRENT KNOWLEDGE OF THE EPIDEMIOLOGY OF THE FAMILY TAENIIDAE: OPERATIONAL RESEARCH NEEDS IN PLANNING CONTROL OF *TAENIA SOLIUM*

Michael A. Gemmell¹

INTRODUCTION

The goal "Health for all by the year 2000" (Article VII-3) of the Alma Ata Declaration of the World Health Assembly, although idealistic, implies a strong commitment to primary health care. To achieve this for any zoonosis it is necessary to develop policies that can be realistically sustained within health budgets that are never enough to meet the needs of the community. Business methods will more and more have to be applied to discriminate between claims for the limited discretionary funds available to the health and agricultural budgets for control projects. Criteria that may assist in determining the priority status for eliminating zoonosis of the family Taeniidae in terms of financial support for control include: i) prevalence; ii) morbidity or severity of disability; iii) risk of mortality; and iv) feasibility of control including costs and duration of intervention.

During the past decade, considerable advances have been made in breaking the "epidemiological code" of the family Taeniidae with the aid of mathematical modelling. This mathematical framework now provides a method for quantifying the dynamics of taeniid populations. It also provides a criterion for deciding if control can succeed in eliminating the parasite and underpins a benefit-cost analysis of the options. It follows that provided the transmission dynamics of a parasite system are known, an intervention can now be assessed for epidemiological and economical merit before it proceeds.¹⁻⁶ This family contains such zoonotic parasites as *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Taenia solium* and *Taenia saginata*. From a human health

¹ WHO Collaborating Centre for Echinococcosis Surveillance and Control, Department of Clinical Veterinary Medicine, University of Cambridge Madingley Road, University of Cambridge, Cambridge CB3 0ES, United Kingdom.

point of view, some of them, particularly *T. solium*, are difficult to study. Where data can not be obtained, the sheep metacestodes, *T. hydatigena*, *T. ovis* and occasionally for comparative purposes *E. granulosus* have been used with caution as models. The real value of using the dog-sheep cestodes is in identifying the operational research needed to quantify the transmission dynamics of *T. solium*.⁷⁻¹⁰

QUANTIFYING THE TRANSMISSION DYNAMICS

At any one time, the parasite population consists of three sub-populations. These are adults in the definitive host, larvae in the intermediate host and eggs in the environment. The first step in quantifying the transmission dynamics is to determine the contributions made by the parasite and each sub-population to its stability. The second step must be to evaluate the role of intrinsic, extrinsic and socio-economic factors in modifying this stability. The third step involves quantifying the equilibrium steady state of the whole system in each socio-ecological situation. From this, a further step can be taken to determine effective and cost-effective control options, predict their outcome and test feasibility by field trials.

a) Biological contributions by the parasite

Echinococcus granulosus, *Taenia hydatigena* and *Taenia ovis* have overdispersed distributions that fit a series of negative binomials with only a small number of animals harbouring large numbers of worms or larvae (Figures 1 and 2). There is neither a "crowding" effect nor parasite-induced host-mortality and this distribution does not contribute to the regulation of either adult or larval sub-populations. The pre-patent period is similar for both species, patency being reached in dogs between 6 and 12 weeks.

In contrast to *E. granulosus* (Figure 1), there is little delay with *T. hydatigena* and *T. ovis* and these larvae become infective to dogs within about three months. The prepatent period and delay in reaching larval fertility for *T. solium* may approximate that for *T. hydatigena* and *T. ovis* (Figure 2) but, little quantitative information is known of these biological parameters.

I. Significance of the biotic potential. The parasite's major contribution to the transmission dynamics is its biotic potential (Table 1). This can be defined as:

"the potential number of viable cysts that can be established in an intermediate host by an individual definitive host per day."

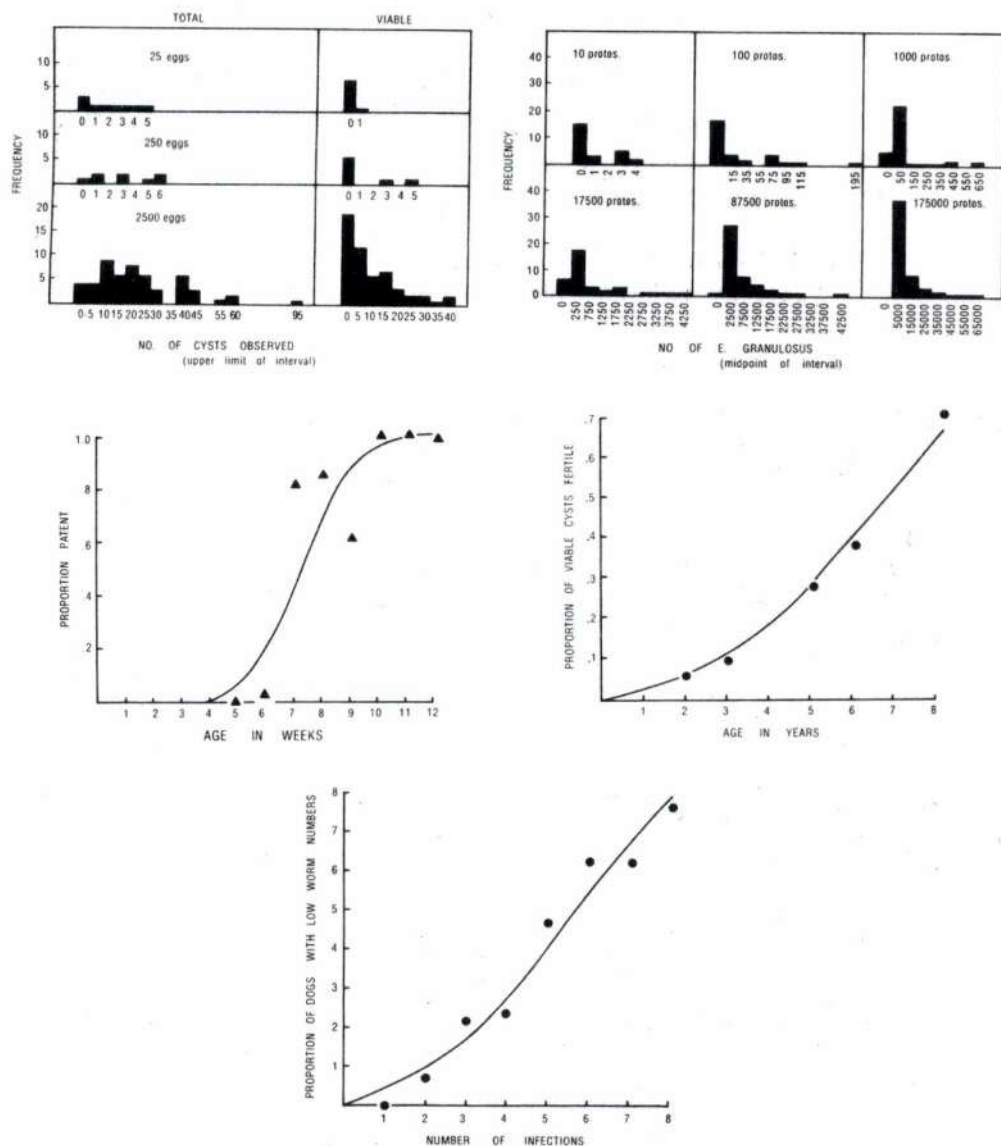


Figure 1. Biological parameters of *E. granulosus* in dogs and sheep^{2,11,12} **Top left:** frequency distribution of *E. granulosus* in sheep given specified numbers of eggs. **Top right:** frequency distribution of *E. granulosus* in dogs given specified numbers of protoscolices. **Middle left:** relationship between patency and age (weeks) of *E. granulosus* in dogs. **Middle right:** relationship between patency and age (years) of *E. granulosus* in sheep. **Bottom:** changes in the susceptibility of dogs to *E. granulosus* following reinfections.

Echinococcus granulosus responds to control much more readily than either *T. hydatigena* or *T. ovis*. Estimates confirm that *E. granulosus* has only about 1/100th and 1/30th the biotic potential of these large tapeworms, respectively (Table 1). The estimated mean egg-outputs per day for *T. hydatigena* and *T. ovis* varies from 38,000 to 87,000. While the biotic potential of *T. solium* has not been estimated it may exceed those of both dog tapeworms and thus respond to control in a similar manner.¹¹⁻¹³

Table 1. Estimates of the biotic potentials of *Echinococcus granulosus*, *Taenia hydatigena* and *Taenia ovis*.

	<i>E. granulosus</i>	<i>T. hydatigena</i>	<i>T. ovis</i> .
Proportion of larvae transforming to tapeworms	0.047	0.74	?
Mean number of eggs per proglottid	587	38,000	87,000
Number of proglottids shed per worm per day	0.071	1	1
Mean number of worms per infected host	202	1	* 1
Number of eggs shed from average infected dog per day	8470	38,000	87,000
Proportion of eggs transforming into viable cysts	0.0033	0.071	0.0074
Potential number of viable cysts per infected dog per day	28*	2698*	644*

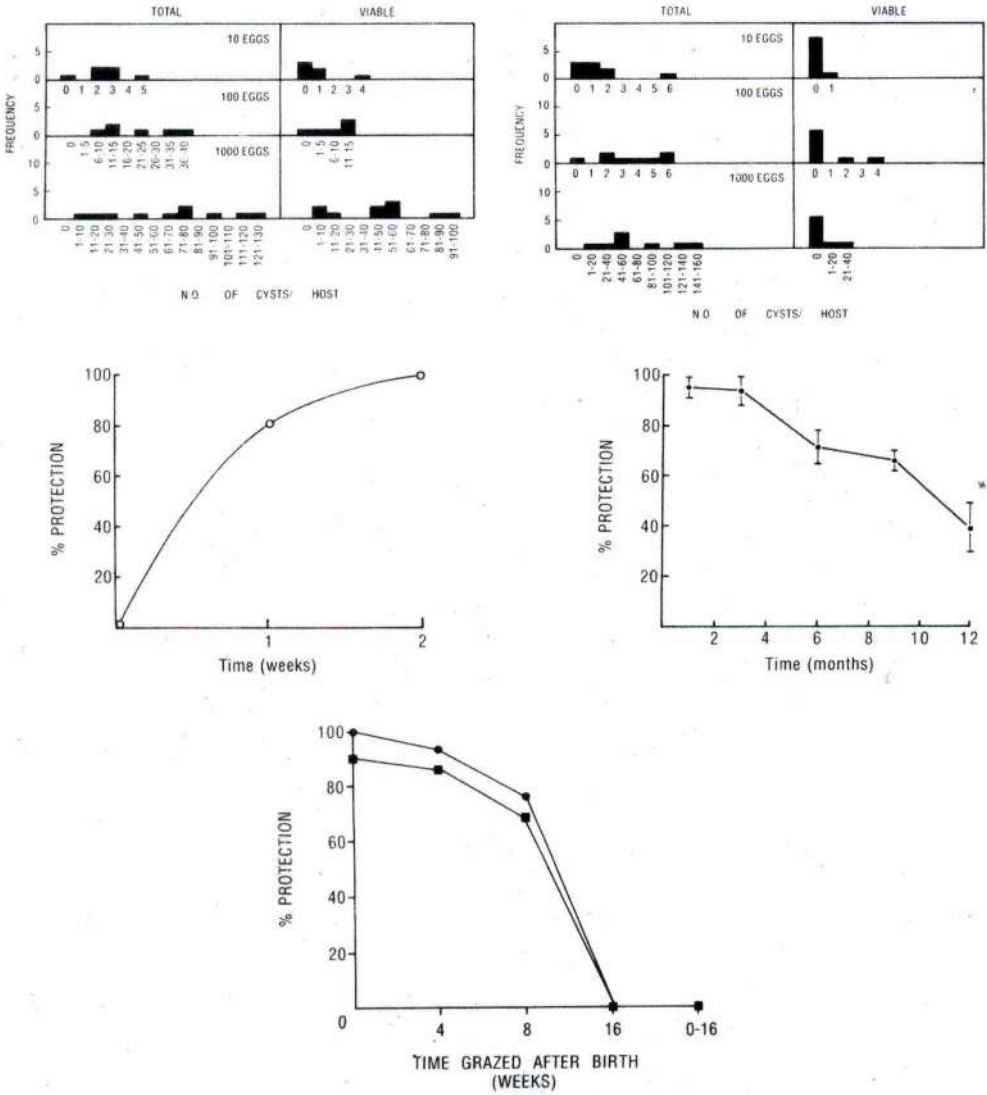
Estimates from Gemmell et al.^{12,13}

* Biotic potential.

b) Immunological contributions by the hosts

In epidemiological terms, acquired immunity is a negative feedback system operating as a density-dependent constraint to limit population abundance. Considerable knowledge has now been gained on the protective immune response to adult and larval tapeworms.^{9,14-23}

With the exception of the family Taeniidae, Cyclophyllidean systems (Class Eucestoda) usually have arthropods as intermediate hosts. With Hymenolepidae, immune regulation usually occurs through the definitive host. For example, with *H. diminuta* and *H. microstoma*, resistance to superinfection or reinfection may be manifested by loss of worms, stunting, or failure to produce eggs. With Taeniidae, such as *T. hydatigena* and *T. ovis*, however, it has been clearly demonstrated that it is the intermediate host that is the density-dependent regulator of the parasite population. Thus, with any strong infection pressure, density-dependent constraints on unbounded growth of the population must first occur through that host.^{4-6,9,11,12,19,24-26}



I. Definitive hosts. Dogs by their lingual-anal grooming habits have abundant access to tapeworm eggs, but appear only to acquire immunity to *E. granulosus* from the ingestion of protoscolices. Each dog remains susceptible to infection for varying numbers of challenges with about 50% of the population showing reduced susceptibility by the 6th infection (Figure 1). An extrapolation suggests that 99% may do so by the 12th infection.^{11,12,19}

Although immunity acquired by dogs must act as a density-dependent constraint, population regulation through this phase can intuitively be regarded as unimportant. This is because, with any strong infection pressure, constraints on unbounded growth must first occur through the intermediate host. Thus, acquired immunity by dogs to the larvae of *E. granulosus* or even to the adult tapeworm can be ignored in the epidemiological equation.^{11,19,24,25,27} Similarly, it is very probable that this is also the case with the adult *T. solium* in humans.

II. Intermediate hosts. Immunity to superinfection by *E. granulosus*, *T. hydatigena* and *T. ovis* can be acquired or induced in sheep.^{9-11,17,19,28-30} This is also the case with *T. saginata* and *T. taeniaeformis* in cattle and rodents, respectively.^{22,31,32} With respect to *T. solium*, research has shown that immunity can be acquired by pigs to *T. solium*.³³⁻³⁵ There is, therefore, good reason to suggest that further operational research will confirm that immunity also acts as the density-dependent constraint, preventing superinfection of *T. solium* in pigs.

Based on studies with *T. hydatigena* and *T. ovis*, operational research is required to confirm that the transmission dynamics of *T. solium* through humans and pigs is similar to that for sheep and dogs to *T. hydatigena* and *T. ovis* and can be summarized as:

Immunity is:

- i) acquired within 7 to 14 days by the ingestion of as few as 10 eggs;
- ii) life-long in the presence of eggs;
- iii) lost between 6 and 12 months in the absence of eggs;
- iv) not dependent on the presence of larvae from a previous infection.

With confirmation of this, it is then possible to quantify the transmission dynamics of *T. solium* under any given socio-economic situation.

Age of feeding competence and acquisition of immunity. Intermediate hosts such as sheep gradually acquire competence to find eggs and may be regarded as feeding competent at about 4 weeks of age. Passive immunity

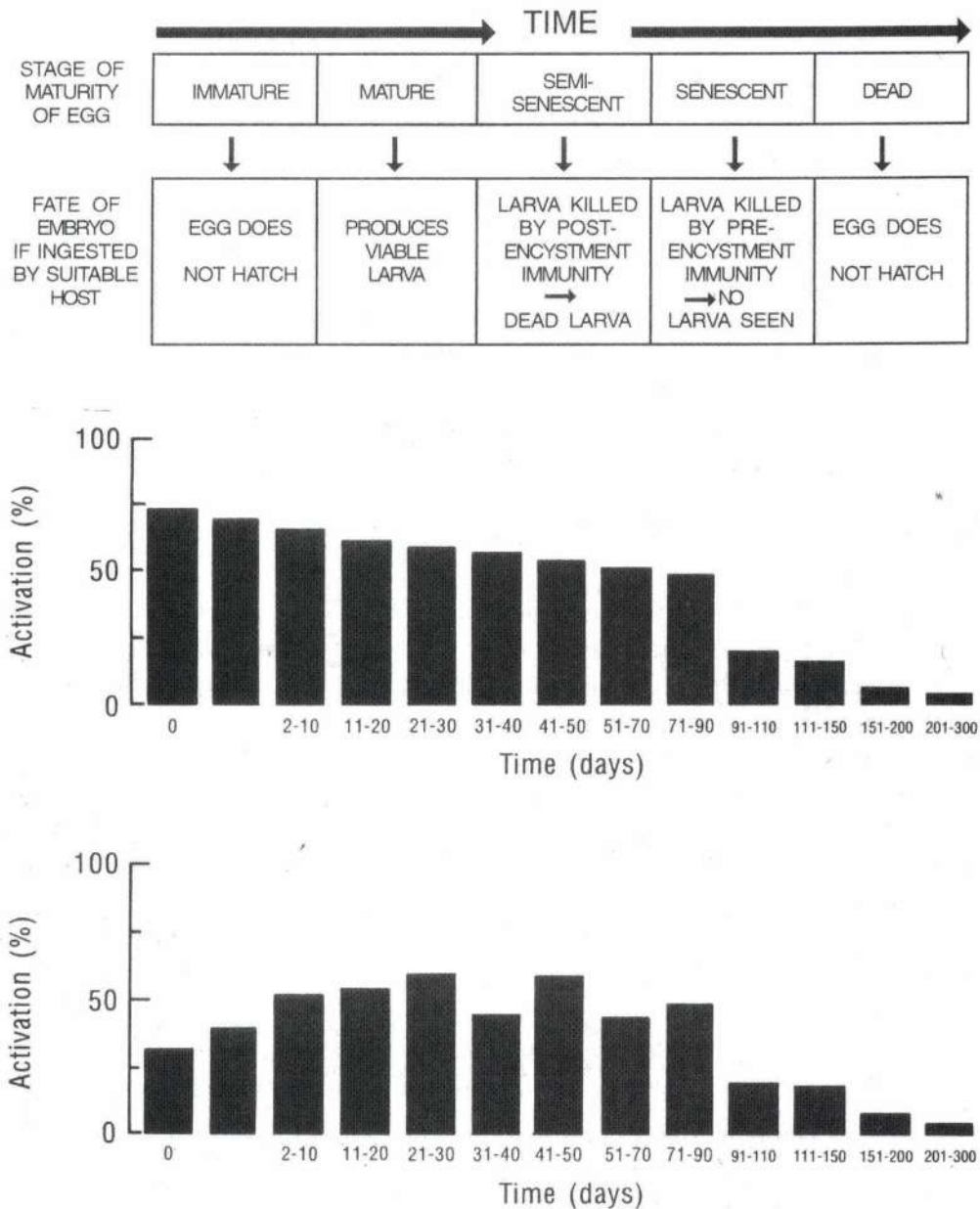


Figure 3. Maturation-ageing process of eggs of *Taenia hydatigena*^{19,37,38,42} **Top:** diagrammatic representation of the stages in the ageing process of taeniid eggs. **Bottom:** variation in the hatching/activation of eggs after deposition by the dog and stored at 7°C (**Upper:** mainly mature; **Lower:** mainly immature at time of deposition).

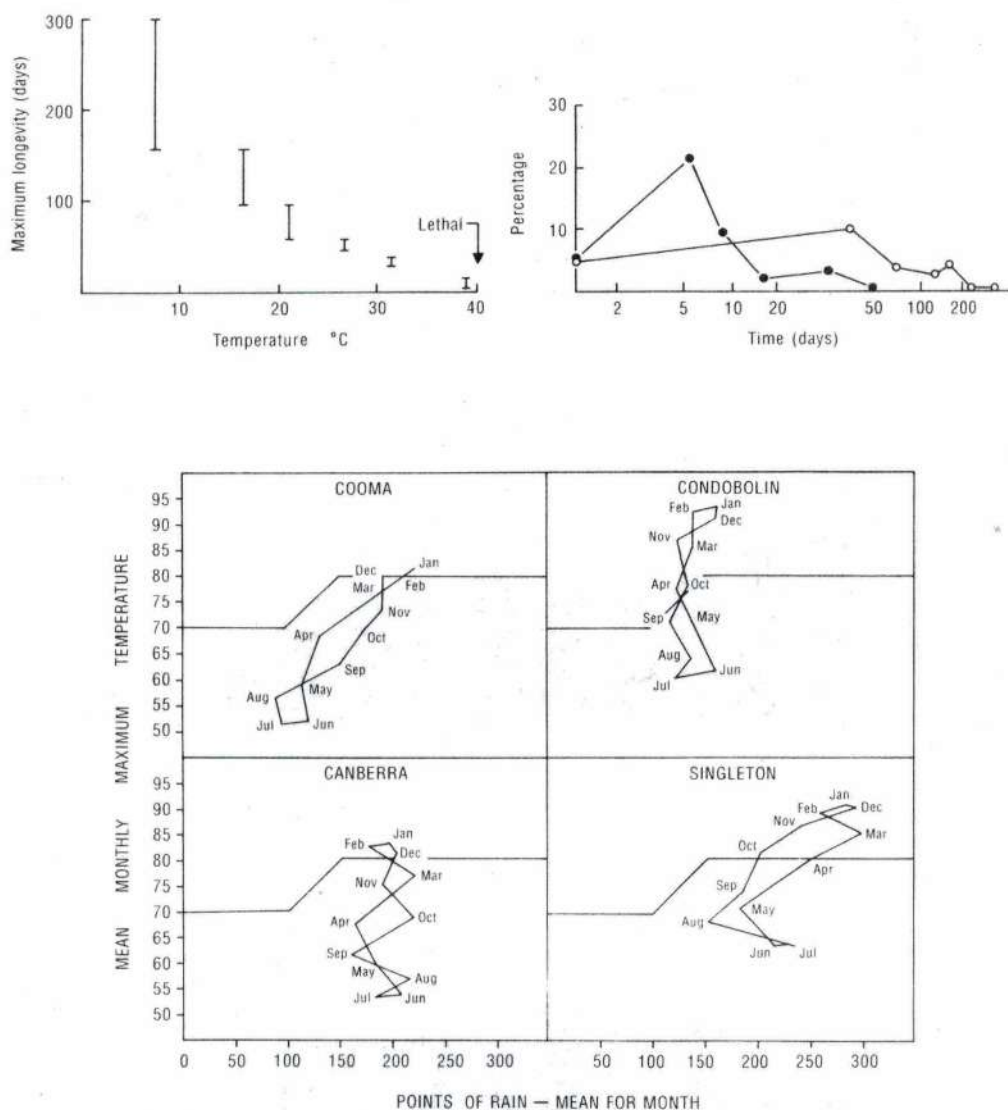


Figure 4. Density-independent constraints modifying the survival of eggs.^{11,19,37,39,42} **Top left:** effect of temperature on the longevity of eggs of *T. ovis*. **Top right:** longevity of *E. granulosus* eggs stored at 21°C (●) and 7°C (○). **Bottom:** bioclimatographs of some endemic regions of Australia, illustrating the number of months below 27°C with adequate moisture in which transmission of eggs of *E. granulosus* with its low biotic potential can occur without any density-independent constraints. It should be noted that *T. hydatigena* with its very high biotic potential is not affected by those low level constraints.

may also play a role as a density-dependent constraint in some systems. For instance, it operates with *T. ovis* but not with *T. hydatigena*. With the former under a high infection pressure there is no "window of susceptibility" as maternally-derived intestinal antibodies provide protection until immunity is acquired (Figure 2). In the latter case under a similar high infection pressure, there is a "window of susceptibility" and infection can occur before immunity is acquired.³⁶ Again, operational research is needed to determine the age at which pigs may first ingest eggs and the role that passive immunity may play in the transmission process.

c) Environmental contributions to the transmission dynamics

I. Maturation-ageing process of the egg and density-independent constraints. Eggs of *T. hydatigena* and *T. ovis* on expulsion from the proglottid are subject to ageing intensified by environmental effects (Figure 3). Only the mature oncospheres may develop into larvae. Those that are semi-senescent may immunize the intermediate host but will not develop into the larval form.³⁷ Weather and climate are density-independent constraints and contribute to the transmission dynamics but do not regulate the parasite population.^{38,39} Desiccation is lethal⁴⁰ and the end points of temperature are of the order of +40°C to -70°C. Between these two extremes, this regulates the maturation-ageing process (Figure 4). For example, longevity of eggs of *T. ovis* was reduced from 150-300 to 2-10 days by raising the temperature from 7°C to 38°C. Similarly, eggs of *E. granulosus* survived by more than 200 days at 7°C but only 50 days at 21°C (Figure 3). In contrast, eggs of *T. hydatigena* and *E. granulosus* survive for only a few hours in the hot dry climate of Turkana.⁴¹ It is the duration of these seasonal effects on egg survival that *inter alia* modifies the transmission dynamics and in some cases geographical prevalence.^{11,19,37,42} As yet little is known of the effects of climate on the eggs of *T. solium*, but again operational research may show that they are similar to those observed for *T. hydatigena* and *T. ovis*.

II. Egg-dispersal into the environment and agents involved. There are differences in the feeding behaviour of sheep and pigs. The former avoid dog faeces, whereas the latter readily ingest human faeces. Recent research on egg survival and dispersal using the eggs of *T. hydatigena* and *T. ovis* show that although most eggs remain within about 180 m of the site of deposition, some disperse rapidly in all directions (Figures 5 and 6). Recent observations suggest that a few may travel in all directions up to 60 km from the site of

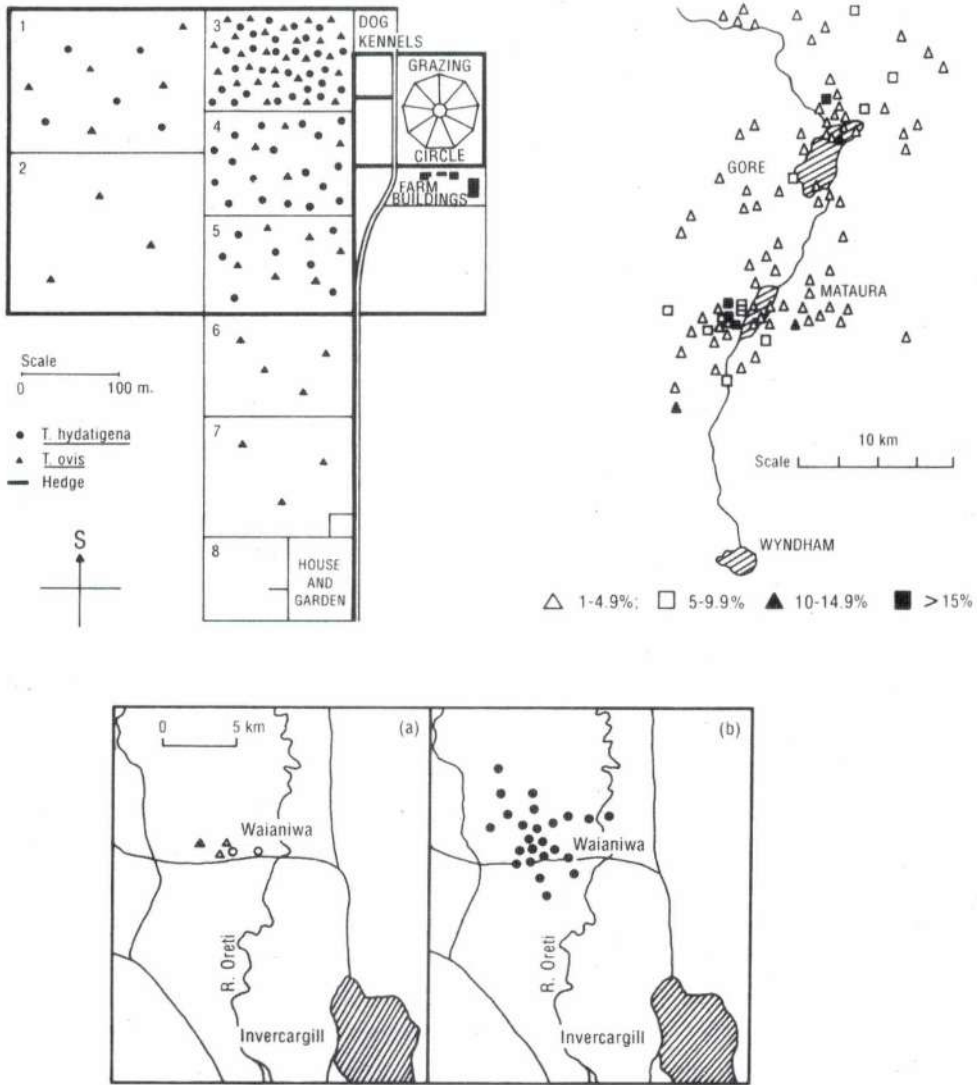


Figure 5. Dispersal of taeniid eggs from the site of deposition in New Zealand.^{2,10,19,42,46} **Top left:** dispersal of eggs of two species to a neighbouring farm: (i) *T. hydatigena* from an experimental grazing circle in which infected dogs were kennelled and (ii) *T. ovis* from kennels where infected dogs were kept (measurement made by grazing sentinel lambs and counting the larvae in them). **Top right:** dispersal of *T. ovis* eggs from infected dogs living on urban farms with 10% or more lambs infected. **Bottom:** dispersal of eggs of *T. ovis* from infected dogs in the first year (a, 1979) to other farms with infection in lambs in the following year (b, 1980); illustrating that eggs will disperse from one farm and survive on the other from one season to the next (▲) 15%, (△) 10 - 14.9%, (□) 5 - 9.9%, (●) 1 - 4.9%.

deposition. Suggested agents of egg dispersal have included birds, wind, rainfall, arthropods, earthworms as well as on the feet of animals. Experimental evidence is now available that blowflies (particularly Calliphoridae) are important transport hosts for the eggs of *T. hydatigena* and *T. ovis*.^{9,11,19,30,42-50}

Whether or not the contact between pigs and human faeces is generally so close that eggs of *T. solium* are almost invariably ingested directly without dispersion remains to be investigated along with many other questions as to i) the age of pigs at the ingestion of the first eggs, ii) the number, and iii) subsequent frequency of ingestion.

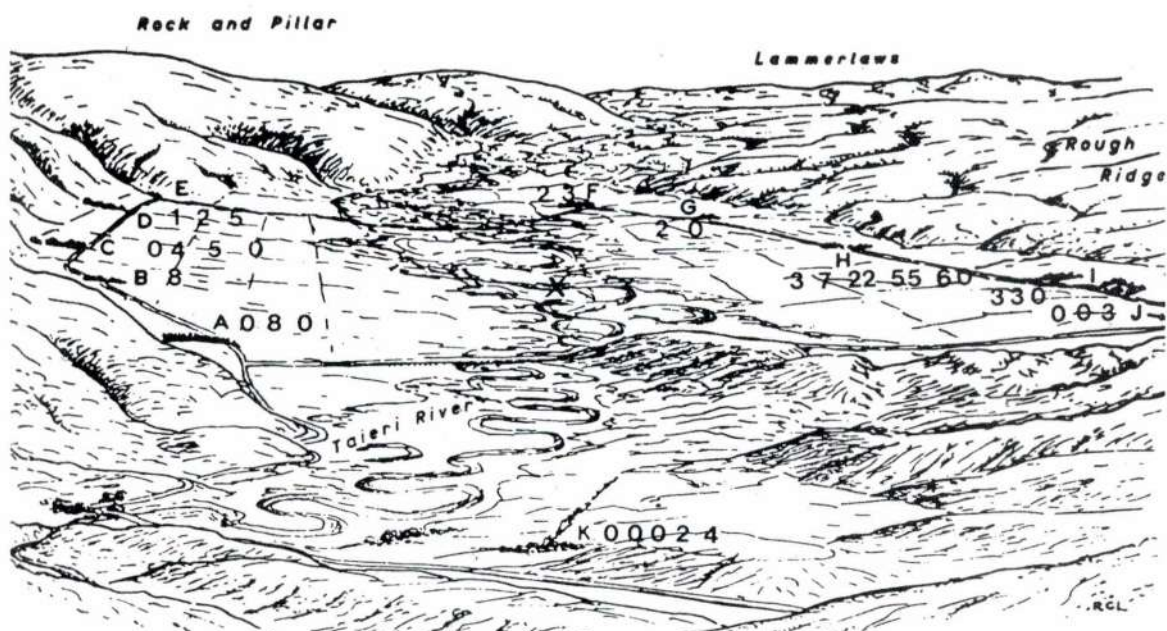


Figure 6. Dispersal of taeniid eggs of *T. hydatigena* from a farm (H) with an infected dog. The letters A-K represent homesteads of all farms in the valley. The numbers 1 - 60 refer to the prevalence of *T. hydatigena* in sentinel lambs at the time each draft of animals was autopsied. The distance between farms H and B is approximately 10 km. In this dispersal pattern the parasite was hyperendemic on farm H and endemic elsewhere, illustrating the overall spread in a rural farm situation.

III. Biological and environmental interactions modifying the numerical distribution of the larval population. In the natural environment, the numerical distribution and degree of overdispersion of the larval sub-population in the animal intermediate host population is *inter alia* a product of the (i)

IMMUNOBLOT DIAGNOSTIC TEST (EITB) FOR *TAENIA SOLIUM* CYSTICERCOSIS AND ITS CONTRIBUTION TO THE DEFINITION OF THIS UNDER-RECOGNIZED BUT SERIOUS PUBLIC HEALTH PROBLEM

Victor C.W. Tsang¹ and Héctor H. García²

INTRODUCTION

Only humans and pigs are effective hosts for *Taenia solium*. Humans are considered the definitive host and are unfortunate enough to harbor both the larval cystic stage and the adult form of this parasite. Pigs only carry cysts that are found in muscles and the central nervous system. The cystic stage is that most responsible for pathology. When ingested by humans, cysts from undercooked pork will develop into an intestine-dwelling adult. Fully matured, egg-containing or gravid segments (proglottides) of adult tapeworms living in the human intestine will periodically break off and be transported out of the body in fecal material. Eggs or ova in the feces, when spread to the environment and ingested by pigs or humans, will develop into larval cysts. The eggs from mature worms in the human intestine are predominantly responsible for the propagation of this disease.

Manifestations of infection by the larval cysts of *T. solium* are mostly in the form of neurocysticercosis (NCC). Persons who ingest eggs may develop seizures or other central nervous system disorders, and even die, presumably from acute intracranial hypertension.¹

DIAGNOSIS

Diagnosis of adult worm infection, or taeniasis, is based on the identification of proglottid or ova in the patient's feces. The rarely performed but de-

¹ Immunology Branch, Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 4770 Buford Highway NE, Atlanta, GA 30341-3724, USA. E-mail: vct1@ciddpd1.em.cdc.gov.

² Departamento de Enfermedades Transmisibles y Neuropediatría, Instituto de Ciencias Neurológicas. Jr. Ancash 1271, Barrios Altos, Lima, Perú; Departamentos de Microbiología y Patología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porras, Lima, Perú. E-mail: hhgarcia@prisma.org.pe

and in the hyperendemic steady state when $R_0 \gg 1$. The extinction steady state is identified as that when no parasite is present. The possible steady states as a function of R_0 are illustrated in Figure 7. By definition, taeniid populations have extinction, endemic and hyperendemic status if R_0 is less than one, near to but greater than one, or much greater than one, respectively.

If $R_0 < 1$, the only possible steady state of the parasite population is the extinction steady state. Furthermore, if R_0 is reduced and maintained below unity then the population becomes extinct with time. The extinction steady state is a possible realization of the dynamics of the parasite population regardless of the value of R_0 . However, if a parasite population is near extinction but $R_0 > 1$, then the population will increase in size. Thus, if $R_0 > 1$, the extinction steady state is unstable.

I. Empirical method of determining the equilibrium steady state. Provided that the infection pressure has remained constant throughout the lifetime of the host animals, such as sheep, the equilibrium steady state can be defined by determining the intensity of infection in relation to age (Figure 7). A linearly increasing age-intensity curve indicates endemicity, but if the curve is depressed below the straight line, hyperendemicity.

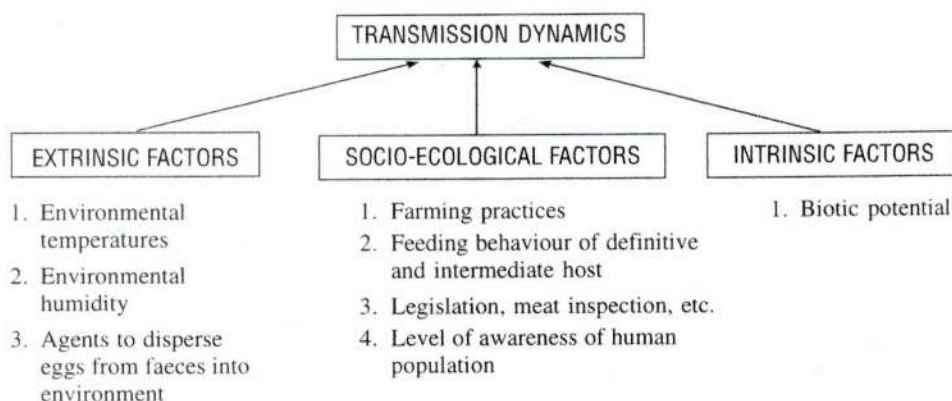
II. Mathematical method of determining the basic reproduction ratio R_0 . A mathematical method for quantifying the basic reproduction ratio has been developed by Roberts *et al*²⁴⁻²⁶ using the integrodifferential equation of the form:

$$h' = -\mu h + \lambda f * (Sh)$$

where

- h = infection pressure
- μ = rate of loss of parasites from the system
- λ = rate of transmission of parasites through the system in the absence of density-dependent constraints, $R_0 = \lambda / \mu$
- f = probability density function for delays
- S = proportion of intermediate hosts that are susceptible to infection
- $*$ denotes convolution representing delays in the system.

A non-linear form is used for parasites with high biotic potentials such as the ovine cysticercoses (*T. hydatigena* and *T. ovis*), and a linear form (with $S = 1$) is used for *E. granulosus*. If the parasite is in a steady state, R_0 can be estimated from:



STEADY STATES

- * **Endemic steady state**
When $R_0 \geq 1$ very minimal density-dependent constraints regulate the parasite population and superinfection can occur.
- * **Hyperendemic steady state**
When $R_0 \gg 1$ one or more density-dependent constraints strongly regulate the parasite population and prevent superinfection.

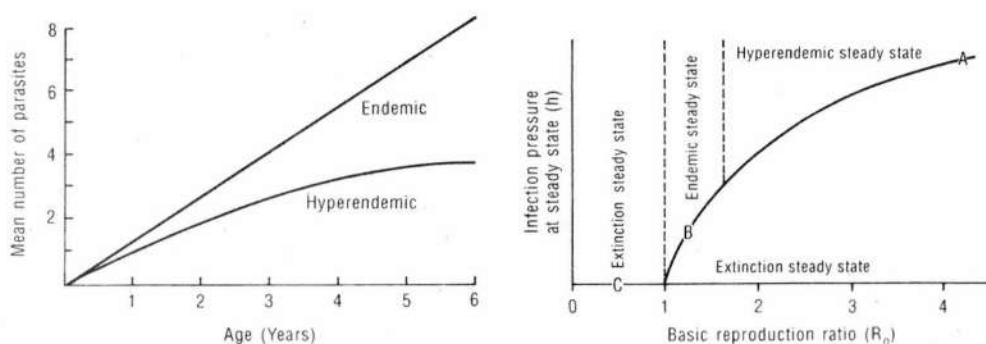


Figure 7. Quantifying the transmission dynamics of *Taeniidae*.^{2,4,5,19,24,25,55} **Top:** factors contributing to the basic reproduction ratio. **Middle:** significance of the density-dependent constraints, namely acquired immunity, in determining the equilibrium steady state. **Bottom left:** empirical method of determining the equilibrium steady state from age intensity prevalence. **Bottom right:** bifurcation diagram showing the existence of steady states for different values of R_0 with h representing the infection pressure

$$R_0 = 1 + \frac{\text{mean duration of immunity in the host population}}{\text{mean time to immunity in that population}}$$

If the infection pressure is so high that acquired immunity lasts for life, then this formula is equivalent to

$$R_0 = \frac{\text{mean life expectancy of the host}}{\text{mean age at which immunity is acquired}}$$

b) Measuring the basic reproductive ratio as part of control planning.

A steady state of a parasite population is said to be globally asymptotically stable if the population will tend to that state over time, regardless of the initial abundance. A steady state is said to be locally asymptotically stable if a population will return to that state over time if it were originally in that state, but has been perturbed by a small amount. The threshold theorem states that if $R_0 < 1$ the extinction state is globally asymptotically stable, and if $R_0 > 1$ it is unstable.⁵⁶

If $R_0 > 1$, the (hyper)endemic steady state may be globally asymptotically stable or even unstable, depending on the long-term non-steady behaviour. A cestode population such as *T. solium* has extinction, endemic or hyperendemic status. Clearly, the objective of any parasite eradication campaign for *T. solium* must be to reduce the parasite population to extinction status and maintain this until no parasite remains. It is emphasized that if conditions are then relaxed and once again $R_0 > 1$, then the extinction state becomes unstable, and if *T. solium* is reintroduced it will reestablish. On the other hand, the objective of a control program is to reduce some measure of parasite abundance to an acceptable level and to maintain it at that level. A control program, therefore, is not time-limited.^{4-6,19,24-26}

For further discussion on the value and limitations of modelling the transmission dynamics and in planning interventions see Tolley and Ming.⁵⁷ An important question to be resolved in planning control of *T. solium* is to determine by field trials whether control or eradication is feasible with current tools in either the endemic or hyperendemic states.

I. Base-line surveys prior to control. The relationship between the infection pressure (h) and the basic reproduction ratio R_0 is illustrated in Figure 7. Where the transmission dynamics of *E. granulosus* have been quantified prior to control, namely in New Zealand, China and Uruguay ($R_0 = 1.2$) they

have been found to be endemic.^{12,19,24,58,59} Where those of *T. hydatigena* and or *T. ovis* have been examined, namely New Zealand and Uruguay ($R_0 = 4.2 - 5.8$), they have been determined to be hyperendemic.^{13,26,59} These results imply *inter alia* that the force needed to drive the large tapeworms towards extinction is much greater than that needed for *E. granulosus*. This can be accounted for the very high biotic potential of the former.

II. Field trials on endemic and hyperendemic echinococcosis. In the first trial, *E. granulosus* with its low biotic potential was destabilized by a 3-monthly dog-testing program with arecoline in an endemic area of New Zealand.^{10,19,60-62} In the second, 4-weekly dosing of Eskimo dogs with praziquantel was used to destabilize hyperendemic *E. multilocularis* with its high biotic potential, in a village on St. Lawrence Island, Alaska.⁶³ Progress was measured by changes in the prevalence of hydatid cysts in sheep and rodents, respectively (Figure 8).

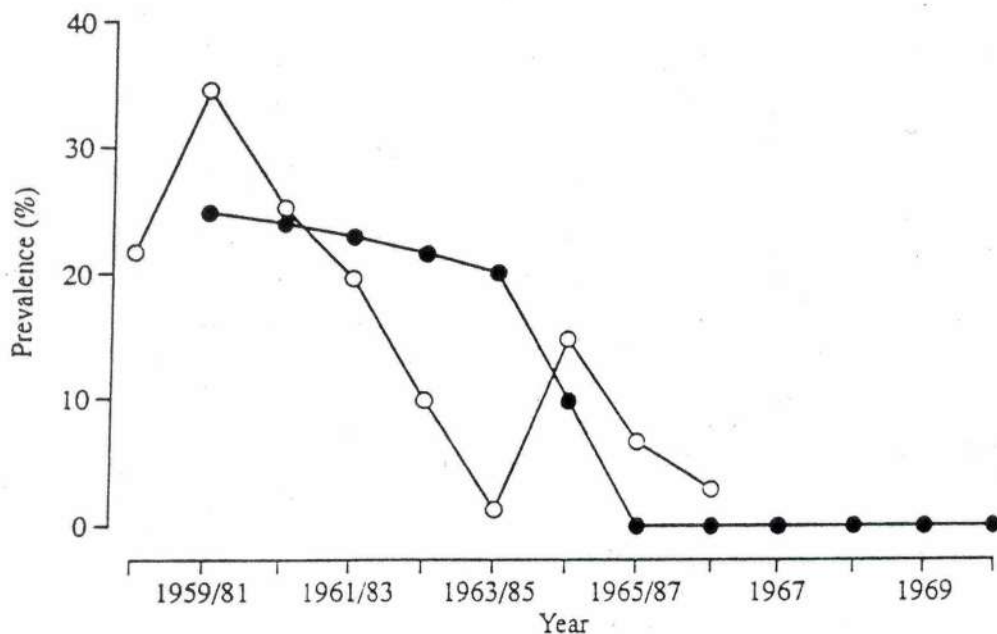


Figure 8. Destabilizing the echinococcoses in the endemic and hyperendemic steady states^{2,60,63} Force required (4-monthly arecoline testing of dogs) to drive *E. granulosus* (●) from endemic ($R_0 = 1.3$) to extinction status ($R_0 = 0.4$) and then to extinction in the Styx field trial. The force used with *E. multilocularis* (○) (4-weekly dog dosing with praziquantel) was sufficient to drive this system from hyperendemic ($R_0 \gg 1$) to extinction status ($R_0 < 1$) (A to C). Interruption of this force resulted in a rapid return to hyperendemic status (C to A in Figure 7).

These results show that the weak force used against *E. granulosus* was sufficient to drive it from endemic ($R_0 = 1.3$ to $R_0 = 0.4$) to extinction status (B to C in Figure 7). With *E. multilocularis*, the strong force used rapidly drove it from hyperendemic to extinction status, but when discontinued, it rapidly reverted to its original status (A to C and then C to A in Figure 7). The difference between these two situations is that in the endemic state there is a need only for a short-term and relatively weak intervention, whereas in the hyperendemic state, the need is for a strong and permanent intervention.

III. Field trials on hyperendemic ovine cysticercosis. A study was also made on destabilizing hyperendemic *T. hydatigena* in sheep in New Zealand ($R_0 = 4.3$). When subjected to 3-monthly arecoline dog-testing, the effect on the parasite in sheep was negligible (1943-46 and 1958-63) as manifested by a similar prevalence in the young and old animals of the same birth cohort (Figure 9). By increasing the force in 1964 with 4-weekly bunamidine hydrochloride treatments, *T. hydatigena* was driven from hyperendemic to endemic status (A to B in Figure 7). Paradoxically this resulted in an increase in the larval population in old sheep from superinfection following the loss of immunity. A similar increase in *T. ovis* occurred in old sheep when 6-weekly dog-dosing with niclosamide and later praziquantel was introduced into New Zealand (Figure 9, and A to B in Figure 7). In neither case was extinction status achieved.^{2,10,11,60,62,64}

IV. Field trials on endemic and hyperendemic porcine cysticercosis. Two control trials with different results have been reported for *T. solium* cysticercosis.⁶⁵⁻⁶⁷ In neither case was the equilibrium steady state quantified beforehand. In the first trial, undertaken in a town in Ecuador, 9,529 persons were treated once with praziquantel and 1.6% were found to be tapeworm carriers. In a follow-up of 539 persons one year later, none was infected. During the period, the prevalence declined from 11.4% to 2.6% in the tongues of pigs. The second study⁶⁷ was carried out in a village in Mexico where pigs were used as "sanitary policemen". Prior to treatment taeniasis was detected in 3% of humans and cysticercosis in 6.6% of tongues of pigs (age not stated). One year after a single treatment of 60% of the population, 11% of the pigs harboured cysts in the tongue.

In the first study, there was a reduction and in the second trial there was paradoxically an increase in the larval population in the pigs. These results for *T. solium* are similar to those obtained with field trials on endemic echinococcosis and hyperendemic cysticercosis in sheep. Further research

may show that both endemic and hyperendemic steady states may exist for *T. solium* under different socio-ecological and socio-economic situations and will respond differently to the same force. Again, these type of trials are essential during the "planning" phase.

OPERATIONAL RESEARCH REQUIRED TO EVALUATE FEASIBILITY OF CONTROL OF *T. SOLIUM* BY FIELD TRIALS

Clearly, considerable knowledge has now been gained from research undertaken on the transmission dynamics of taeniids of dogs and sheep. Indeed, it is now relatively easy to plan control programs, define feasibility and estimate duration and costs for consideration by the legislature. Keys to success have been the (i) coordination of the scientific resources of the region including medical, veterinary and biological scientists as well as mathematicians already employed within the system; (ii) implementation of the operational research required and (iii) preparation of the plan for funding. This operational research approach, well illustrated by that now being successfully applied in Uruguay for *E. granulosus* control,⁵⁹ can also be applied to *T. solium* and *T. saginata*.

a) *In vivo* laboratory research program on host-parasite relationships.

Very little is known even of the simplest biological aspects of *T. solium*. There are at least six laboratory and six field investigations that may be needed to define fully its transmission dynamics. It is logical to use experiences gained in one taeniid system to achieve an understanding of another, especially if by so doing considerable benefits will accrue to the latter. A summary is given in this section of the research needs for *T. solium*.

I. Estimation of the latent period and duration of survival of *T. solium* in pigs. Little is known of the age at which cysticerci become infective and then survive in pigs. There is a need to determine experimentally the latent period and duration of patency. In other words, do cysticerci once infective survive for the lifetime of the host?

II. Determination of the age of susceptibility of pigs to survival of *T. solium*. Early german reports (Gerlach 1870) implied that pigs could not be infected experimentally after 6 months. This suggests that either there is an age-resistance factor or all pigs were infected and immune by that age. In other words, an experiment is needed to determine if previously unexposed pigs can be infected at any age between two months and say two years.

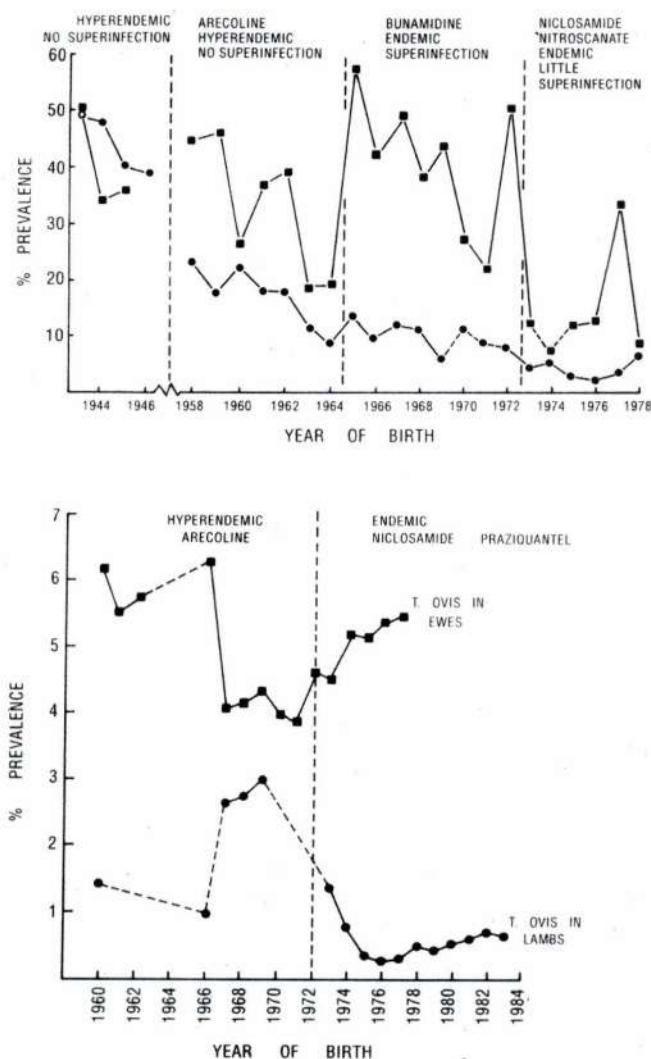


Figure 9. Destabilizing the cysticercoses. **Top:** different forces used to destabilize *T. hydatigena* in the hyperendemic state ($R_0 = 4.3$).^{2,10,19,61} Application of a 3-monthly dog-testing programme with arecoline had no effect on prevalence in lambs and sheep of the same age-cohort and these remained similar from 1946-64. Introduction of a 4-weekly dog-dosing program with bunamidine in 1964 caused an increase in the larval population in aged sheep through superinfection following the loss of immunity when driven from hyperendemic to endemic status (A to B in Figure 7). **Bottom:** different forces used to destabilize *T. ovis*. Following the decline in *T. hydatigena* above, *T. ovis* changed from suppressed hyperendemic to hyperendemic. Subsequent introduction of 6-weekly dog-dosing with niclosamide and then praziquantel drove this system from hyperendemic to endemic status also with an increase in superinfection following the loss of immunity (A to B in Figure 7).

III. Confirmation that immunity is acquired by pigs to *T. solium*. It has been suggested but, not yet proven that pigs acquire immunity to superinfection with *T. solium* following the ingestion of eggs. An experiment is needed to determine the number and frequency of oral egg doses that are needed to induce immunity.

IV. Estimation of duration of acquired immunity by pigs to *T. solium*. While the duration of acquired immunity by sheep to *T. hydatigena* is known, little has yet been reported on the duration of immunity by pigs to *T. solium* in the absence of relatively frequent ingestion of eggs and this must be quantified experimentally by using a sequence of divided doses of 100 or 1,000 eggs.

V. Evidence for maternal transfer of immunity to *T. solium* by sows. While in some systems, e.g. *T. ovis* in sheep, immunity is transferred and protective for the first few weeks of life, the role played by the maternal transfer in the transmission dynamics of *T. solium* in pigs has not yet been investigated.

VI. Evidence for cross immunity between *T. hydatigena* and *T. solium*. Considerable cross-immunity exists between *T. hydatigena* and *T. ovis* in sheep and their existence together modifies transmission. Evidence should be sought as to whether or not there is cross immunity between the former and *T. solium* where the two exist together.

VII. Determination of in utero infection from *T. solium*. In utero infections rarely occur among Taeniidae. A small experiment is needed to confirm this for *T. solium*.

VIII. Parasite-induced host mortality of pigs by *T. solium*. This density-dependent constraint has not been recorded among Taeniidae and this should be confirmed for *T. solium*.

b) In vitro laboratory and field research program on egg survival and dispersal.

I. Effect of temperature and humidity on the survival time of eggs of *T. solium*. In vitro hatching fluids can be used to test the survival time of the eggs of *T. solium* when maintained in vitro at temperatures from 10°C to 40°C at various humidities. A comparison can be made using those of *T. hydatigena*.^{37,40}

II. Quantifying egg-dispersal. Evidence will be required to demonstrate that taeniid eggs disperse from the site of deposition. For ethical and safety reasons *T. hydatigena* and not *T. solium* should be used.

A fenced animal proof grazing area can be developed. Dogs with *T. hydatigena* can be placed in kennels in the centre of the grazing area (diameter 60 m), which is divided into four inner and four outer grazing plots radiating from the centre. The advantage with this construction is that the pigs grazed in each plot can be regarded as a herd.

The infected dogs can be removed after 10 days and taeniid-free pigs can then be grazed in each plot for 10 days immediately, 36 and 56 days after removal of the dogs. Changes in the dispersion patterns of eggs during the dry winter and wet summer can be assessed by examining the pigs for larvae at autopsy. The pigs should be reared and maintained in a taeniid-free environment from birth to autopsy except when in the grazing plots.

III. Identification of egg-transport hosts. Transport hosts of particular interest in egg dispersal include flies and birds.

Observational fly traps can be set up in selected villages in which *T. solium* is known to exist. A total of no less than 5,000 flies of different species can be examined for taeniid eggs and egg counts made comparing the potential of different species of transport host.

c) Field research program on transmission dynamics of *T. solium*.

The overall objectives of the field research program should be to: (i) identify the equilibrium steady states expected under the various socio-ecological, socio-economic and climatic situations in rural and semi urban populations and then (ii) to determine by field trials the methods and costs of attempting control.

I. Quantification of the age-intensity prevalence of *T. solium* in pigs in the village and township situations. Selection of two villages with (i) few if any hygiene systems and (ii) adequate hygiene systems, and one township with adequate educational facilities but also with *T. solium* in pigs. Selection must be based on evidence of active transmission by examination of tongues. Important quantitative measurement to be obtained at autopsy is that of the age-intensity prevalence of *T. solium* in randomly purchased pigs of ages 2, 4, 8, 12 and 24 months and from which, where appropriate, acquired immunity can be confirmed and the equilibrium steady state quantified.

II. Determination of the seasonal infection pressure and period of susceptibility of pigs to *T. solium*. Transmission dynamics between dry winter and summer rainfall seasons may differ. Experiments are needed to cover both seasons. Briefly, sows during pregnancy should be purchased and removed from the three selected locations. They should be returned with their offspring at 4 weeks to their respective homes for grazing periods of 2, 4, 8, 16 and 32 days. Following this, the young pigs will be returned to the tape-worm-free environment until autopsied 2-3 months later. This can be repeated in the other season.

III. Determination of the age at which pigs become insusceptible to infection with *T. solium* under the most favourable survival time for the eggs. Previously unexposed 8-week old pigs (originating from village stock but maintained in a taeniid-free environment from birth) can be grazed in each of the three research locations for 2, 4, 8, 16 or 32 days ($n = 2$ per grazing period per location). The animals should then be returned to a taeniid free environment until autopsied about 8 weeks later ($n = 30$). The results should provide the information needed to estimate the duration of time young pigs remained susceptible to infection under the most favourable conditions. A further experiment may be needed to confirm that the pigs have acquired immunity during the period of grazing.

PLANNING FIELD CONTROL TRIALS AND BENEFIT-COST ANALYSIS

Once the most important information on the transmission dynamics has been obtained, plans can then be made to select specific locations for field control trials, which represent both hyperendemic and endemic situations. This will involve determining (a) the equilibrium steady state of *T. solium* in pigs; (b) the prevalence of adult and larval *T. solium* in humans; (c) selection of the methods, including the drug treatment schedules to be applied in humans; and (d) surveillance of the human and pig populations over a period of at least 5 years. Where *T. saginata* may also be present, this should be included in the surveillance program.

SUMMARY

The major factors contributing to the regulation and stability of populations of the family Taeniidae are described. Their description provides an important contribution to an understanding of the transmission dynamics and

thus to the planning of control programs. Of great significance to the regulation and stability of each system is the role played by: i) the biotic potential of the parasite in the definitive host; ii) acquired immunity as a density-dependent constraint by the intermediate host, and iii) climate as a density-independent constraint in the free-living egg phase and particularly in the case of *Taenia solium*, under different socio-economic circumstances.

Stability is an essential part of the description of stabilizing and destabilizing forces. It is logical to use experiences in one taeniid system, such as the dog-sheep taeniid systems, to gain an understanding of another, such as the pig-human system, especially if by so doing considerable benefits will accrue to the latter. Methods of determining endemic, hyperendemic and extinction steady states empirically and mathematically are described for the former. Examples of field investigations, including field trials undertaken to drive hyperendemic taeniid systems to extinction status are also given. These identify some of the operational research needed in the "Planning" phase to develop appropriate field trials to determine if control of *T. solium* is feasible and if so its costs and under what circumstances.

RESUMEN

Se describen los más importantes factores que contribuyen a la regulación y estabilidad de poblaciones de parásitos de la familia Taeniidae. Esta descripción provee una importante contribución al entendimiento de su dinámica de transmisión y por tanto a la planificación de programas de control. De gran importancia a la regulación y estabilidad de estos sistemas es el rol de: **i)** el potencial biótico del parásito en el hospedero definitivo; **ii)** la inmunidad adquirida como un represor (dependiente de la densidad de la población larvaria) en el hospedero intermediario; y **iii)** el clima como un represor (independiente de la densidad de la población de huevos del parásito) en el medio ambiente, y, particularmente en el caso de *T. solium*, bajo diferentes condiciones socioeconómicas.

La estabilidad es una parte importante de la descripción de las fuerzas estabilizantes y desestabilizantes. Es lógico utilizar las experiencias en un sistema de taénidos, como el sistema perro/humano, para mejorar nuestra comprensión de otro, como el sistema cerdo/humano, especialmente si al hacerlo se obtienen considerables beneficios para el segundo. Se describen métodos para determinar empírica y matemáticamente el status de endemicidad (endémico, hiperendémico de extinción) para el sistema perro/

humano. Se dan también ejemplos de investigaciones de campo, incluyendo algunos estudios ya desarrollados para llevar sistemas hiperendémicos de taénidos a la extinción. Esto identifica algunos de los requerimientos operacionales de investigación necesarios en la fase de planificación para diseñar estudios de campo apropiados, que permitan determinar si el control de *Taenia solium* es factible, y si lo es, a qué costo y bajo qué circunstancias.

REFERENCES

1. Lawson JR, Roberts MG, Gemmell MA, Best SJ. Population dynamics in echinococcosis and cysticercosis: economic assessment of control strategies for *Echinococcus granulosus*, *Taenia ovis* and *T. hydatigena*. *Parasitology* 1988; 97: 177-91.
2. Gemmell MA. Quantifying the transmission dynamics of the family Taeniidae with particular reference to *Echinococcus* spp. In: Andersen F (Ed.) *Compendium on Cystic Echinococcosis*. Utah: Brigham Young University, 1993: 57-84.
3. Lawson JR. Hydatid disease and sheep measles: the history of their control and the economics of a recent change in control policy. *New Zealand Journal of Zoology* 1994; 21: 83-9.
4. Roberts MG, Gemmell MA. Echinococcosis. In: Scott ME, Smith G (Eds.). *Parasite Ecology*. London: Academic Press, 1994: 249-62.
5. Gemmell MA, Roberts MG. Modelling *Echinococcus* life cycles. In: Thompson RCA, Lymbery AJ (Eds.) *Echinococcus and Hydatid Disease*. Wallingford: CAB International, 1995: 333-54.
6. Gemmell MA, Roberts MG. Echinococcosis. In: Palmer SR, Soulsby EJJ, Simpson D (Eds.). *Textbook of Zoonoses Control*. Oxford: Oxford University Press, 1996 (*In Press*).
7. Gemmell MA, Lawson JR. Ovine cysticercosis: an epidemiological model for the cysticercoses. I. The free-living egg phase. In: Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridaura C, Beltran F. (Eds.) *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. New York: Academic Press, 1982: 87-98.
8. Gemmell MA, Lawson JR. Ovine cysticercosis: an epidemiological model for the cysticercoses. II. Host immunity and regulation of the parasite population. In: Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridaura C, Beltran F. (Eds.) *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. New York: Academic Press, 1982: 647-60.
9. Gemmell MA, Lawson JR. The ovine cysticercosis as models for research into the epidemiology of the human and porcine cysticercosis: Epidemiological considerations. *Acta Leidensia* 1989; 57: 165-72.
10. Lawson JR, Gemmell MA. The ovine cysticercoses as models for research on the epide-

- miology and control of the human and porcine cysticercosis for *Taenia solium*. II. The application of control. *Acta Leidensia* 1989; 57: 173-80.
11. Gemmell MA, Lawson JR. Epidemiology and control of hydatid disease. In: Thompson RCA (Ed.) *The Biology of Echinococcus and Hydatid Disease*. London: George Allen and Unwin, 1986: 189-216.
 12. Gemmell MA, Lawson JR, Roberts MG. Population dynamics in echinococcosis and cysticercosis: biological parameters of *Echinococcus granulosus* in dogs and sheep. *Parasitology* 1986; 92: 590-620.
 13. Gemmell MA, Lawson JR, Roberts MG. Population dynamics in echinococcosis and cysticercosis: evaluation of the biological parameters of *Taenia hydatigena* and *T. ovis* and comparison with those of *Echinococcus granulosus* in dogs and sheep. *Parasitology* 1987; 94: 161-80.
 14. Rickard MD, Williams JF. Hydatidosis and cysticercosis. Immune mechanisms and immunization against infection. *Advances in Parasitology* 1982; 21: 229-96.
 15. Rickard MD. Immunity. In: Arme C, Pappas PW (Eds.) *Biology of the Eucestoda*. London: Academic Press, 1994: 539-79.
 16. Harrison LJS, Parkhouse RME. Antigens of taeniid cestodes in protection, diagnosis and escape. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 1985; 120: 159-72.
 17. Heath DD. Immunobiology of *Echinococcus* infections. In: Thompson RCA (Ed.) *The Biology of Echinococcus and Hydatid Disease*. London: George Allen and Unwin, 1986: 164-88.
 18. Leid RW, Suquet CM, Tanigoshi L. Parasite defense mechanisms for evasion of host attack: a review. *Veterinary Parasitology* 1987; 25: 147-62.
 19. Gemmell MA. Australasian contributions to an understanding of the epidemiology and control of hydatid disease caused by *Echinococcus granulosus*: past, present and future. *International Journal for Parasitology* 1990; 20: 431-56.
 20. Lightowlers MW. Recent advances in vaccination against cysticercosis. *Acta Leidensia* 1989; 57: 135-42.
 21. Lightowlers MW. Cestode infections in animals: immunological diagnosis and vaccinations. *Revue Scientifique et Technique. Office International des Epizooties* 1990; 9: 463-87.
 22. Lightowlers MW, Mitchell GF, Rickard MD. Cestodes. In: Warren KS (Ed.) *Immunology and Molecular Biology of Parasitic Infections*. Oxford: Blackwell Scientific, 1993: 438-72.
 23. Lightowlers MW, Gottstein B. *Echinococcus* antigens in immunological and molecular diagnosis. In: Thompson RCA, Lymbery AJ (Eds.) *Echinococcus and hydatid disease*. Wallingford: CAB International, 1995: 355-410.
 24. Roberts MG, Lawson JR, Gemmell MA. Epidemiology and control of hydatidosis and cysticercosis. In: Francis IS, Manly FJ, Lamb FC (Eds.) *Proceedings of the Pan Pacific Statistical Congress*. 1986: 460-3.
 25. Roberts MG, Lawson JR, Gemmell MA. Population dynamics in echinococcosis and cysticercosis: mathematical model of the life cycle of *Echinococcus granulosus*. *Parasitology* 1986; 92: 621-41.

26. Roberts MG, Lawson JR, Gemmell MA. Population dynamics in echinococcosis and cysticercosis: mathematical model of the life cycle of *Taenia hydatigena* and *T. ovis*. *Parasitology* 1987; 94: 181-97.
27. Ming R, Tolley HD, Andersen FL, Chai J, Chang Q. Frequency distribution of *Echinococcus granulosus* in dog populations in the Xingjiang Uygur Autonomous Region, China. *Veterinary Parasitology* 1992; 43: 223-41.
28. Sweatman GK, Williams RJ, Moriarty KM, Henschall TC. On acquired immunity to *Echinococcus granulosus* in sheep. *Research in Veterinary Science* 1963; 4: 187-98.
29. Gemmell MA. Immunological responses of the mammalian host against tapeworm infections. Species specificity of hexacanth embryos in protecting sheep against *Echinococcus granulosus*. *Immunology* 1966; 11: 325-35.
30. Gemmell MA, Johnstone PD. Factors regulating tapeworm populations: estimation of the duration of acquired immunity by sheep to *Taenia hydatigena*. *Research in Veterinary Science* 1981; 30: 53-6.
31. Gemmell MA, Matyas Z, Pawlowsky Z, Soulsby E JL, (Eds) *Guidelines for Surveillance and Control of Taeniasis/Cysticercosis*. VPH/83.49. Geneva: World Health Organization, 1983; 1-207.
32. Flisser A, Perez-Montfort R, Larralde C. The immunology of human and animal cysticercosis: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 1979; 57 (5): 839-56.
33. Molinari JL, Meza R, Suarez B, Palacios S, Tato P. *T. solium*: immunity in hogs to the cysticercus. *Experimental Parasitology* 1983; 55: 340-57.
34. Molinari JL, Soto R, Tato D, Rodriguez D, Retana A, Sepulveda J, *et al.* Immunization against porcine cysticercosis in an endemic area in Mexico: a field and laboratory study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1993; 49 (4): 502-12.
35. Nascimento R, Tavares C, Guimaraes MP, Costa JO. Vaccination of pigs against cysticercosis. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinaria y Zoologia* 1987; 39: 135.
36. Gemmell MA, Lawson JR, Roberts MG, Griffin JFT. Population dynamics in echinococcosis and cysticercosis: regulation of *Taenia hydatigena* and *T. ovis* in lambs through passively transferred immunity. *Parasitology* 1990; 101: 145-51.
37. Gemmell MA. Taeniidae: Modification to the life span of the egg and the regulation of tapeworm infections. *Experimental Parasitology* 1977; 41: 314-28.
38. Gemmell MA, Johnstone PD. Experimental epidemiology of hydatidosis and cysticercosis. *Advances in Parasitology* 1977; 15: 311-69.
39. Gemmell MA. The effect of wheather on tapeworm eggs and its epidemiological implications. *World Meteorological Organization. Technical Notes*. 1978; 159: 83-94.
40. Laws GF. Physical factors influencing the survival of taeniid eggs. *Experimental Parasitology* 1968; 22: 227-39.
41. Wachira TM, McPherson CNL, Gathuma JM. Release and survival of *Echinococcus* eggs in different environments in Turkana, and their possible impact on the incidence of hydatidosis in man and livestock. *Journal of Helminthology* 1981; 65: 55-61.

42. Lawson JR, Gemmell MA. Hydatidosis and cysticercosis: the dynamics of transmission. *Advances in Parasitology* 1983; 22: 261-308.
43. Crewe SM. Worm eggs found in gull droppings. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1967; 61: 358-9.
44. Crewe H, Crewe SM. Worm eggs found in gull droppings. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1969; 63: 17.
45. Gemmell MA, Johnstone PD. Factors regulating tapeworm populations: dispersion of eggs of *Taenia hydatigena* on pasture. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1981; 70: 431-4.
46. Lawson JR, Gemmell MA. The potential role of blowflies in the transmission of taeniid eggs. *Parasitology* 1985; 91: 129-43.
47. Lawson JR, Gemmell MA. Transmission of taeniid tapeworm eggs via blowflies to intermediate hosts. *Parasitology* 1990; 100: 143-6.
48. Collins GH, Pope SE. *Cysticercus bovis* in cattle in New South Wales. *Australian Veterinary Journal* 1990; 67: 228-9.
49. Torgerson PR, Gulland FMD, Gemmell MA. Observations on the epidemiology of *Taenia hydatigena* on St. Kilda. *Veterinary Record* 1992; 131: 218-9.
50. Torkerson PR, Pilkington J, Gulland FMD, Gemmell MA. Further evidence for long distance dispersal of Taeniid eggs. *International Journal for Parasitology* 1994; 25: 265-7.
51. Anderson RM, May R.M. Regulation and stability of host-parasite interactions. I. Regulatory processes. *Journal of Animal Ecology* 1978; 7: 219-47.
52. Anderson RM. Transmission dynamics of infectious disease agents. In: Anderson RM, May RM (Eds.) *Dahlem Konferenzen*. New York: Springer-Verlag, 1982: 149-76.
53. Diekmann O, Heesterbeek JAP, Metz JAJ. On definition and computation of the basic reproduction ratio in models for infectious disease heterologous population. *Journal of Mathematical Biology* 1990; 28: 365-82.
54. Heesterbeek JAP, Roberts MG. Threshold quantities for helminth infections. *Journal of Mathematical Biology* 1995; 33: 415-34.
55. Gemmell MA, Lawson JR, Roberts MG. Towards global control of cystic and alveolar hydatid diseases. *Parasitology Today* 1987; 3: 144-51.
56. Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Bulletin of Mathematical Biology* 1991; 53: 33-55.
57. Tolley HD, Ming R. Applying an stochastic model to *Echinococcus granulosus* data. In: Andersen FL (Ed.) *Compendium of cystic echinococcosis with special reference to the Xingjiang Uygur Autonomous Region, The People's Republic of China*. Utah: Brigham Young University, 1993: 218-9.
58. Ming R, Tolley HD, Andersen FL, Chai J, Change Q, Sultan Y. Frequency distribution of *Echinococcus granulosus* in sheep populations in the Xingjiang Uygur Autonomous Region, China. *Veterinary Parasitology* 1992; 44: 67-75.

59. Cabrera PA, Haran G, Benavidez U, Valledor S, Perrera G, Lloyd S, *et al.* Transmission dynamics of *Echinococcus granulosus*, *Taenia hydatigena* and *Taenia ovis* in sheep. *International Journal for Parasitology* 1995; 25: 807-13.
60. Gemmell MA. The Styx field-trial: Effect of treatment of the definitive host for tapeworms on larval forms in the intermediate host. *Bulletin of the World Health Organization* 1978; 56: 433-43.
61. Gemmell MA, Lawson JR, Roberts MG. Control of echinococcosis/hydatidosis: present status of worldwide progress. *Bulletin of the World Health Organization* 1986; 64: 333-9.
62. Gemmell MA. A critical approach to the concepts of control and eradication of echinococcosis/hydatidosis and taeniasis/cysticercosis. *International Journal for Parasitology* 1987; 17: 465-72.
63. Rausch RL, Wilson JF, Schantz PM. A programme to reduce the risk of infection by *Echinococcus multilocularis*: the use of praziquantel to control the cestode in a village in the hyperendemic region of Alaska. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1990; 84: 239-50.
64. Gemmell MA, Lawson JR, Roberts MG, Kerin BR, Mason CJ. Population dynamics in echinococcosis and cysticercosis: Comparison of the response of *Echinococcus granulosus*, *Taenia hydatigena* and *Taenia ovis* to control. *Parasitology* 1986; 93: 357-69.
65. Pawlowski ZS. Large-scale use of chemotherapy as a control measure for *T. solium* infections. In: Geerts S, Kumar V, Brandt J (Eds.) *Helminth Zoonoses*. Dordrecht: M. Nijhoff, 1987: 100-105.
66. Cruz M, Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS, Proaño J. Operational studies on the control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in Ecuador. *Bulletin of the World Health Organization* 1989; 67: 401-7.
67. Keilbach NM, de Aluja AS, Sarti-Gutierrez E. A programme to control taeniasis-cysticercosis (*T. solium*): experiences in a Mexican village. *Acta Leidensia* 1989; 57: 181-9.

IMMUNOBLOT DIAGNOSTIC TEST (EITB) FOR *TAENIA SOLIUM* CYSTICERCOSIS AND ITS CONTRIBUTION TO THE DEFINITION OF THIS UNDER-RECOGNIZED BUT SERIOUS PUBLIC HEALTH PROBLEM

Victor C.W. Tsang¹ and Héctor H. García²

INTRODUCTION

Only humans and pigs are effective hosts for *Taenia solium*. Humans are considered the definitive host and are unfortunate enough to harbor both the larval cystic stage and the adult form of this parasite. Pigs only carry cysts that are found in muscles and the central nervous system. The cystic stage is that most responsible for pathology. When ingested by humans, cysts from undercooked pork will develop into an intestine-dwelling adult. Fully matured, egg-containing or gravid segments (proglottides) of adult tapeworms living in the human intestine will periodically break off and be transported out of the body in fecal material. Eggs or ova in the feces, when spread to the environment and ingested by pigs or humans, will develop into larval cysts. The eggs from mature worms in the human intestine are predominantly responsible for the propagation of this disease.

Manifestations of infection by the larval cysts of *T. solium* are mostly in the form of neurocysticercosis (NCC). Persons who ingest eggs may develop seizures or other central nervous system disorders, and even die, presumably from acute intracranial hypertension.¹

DIAGNOSIS

Diagnosis of adult worm infection, or taeniasis, is based on the identification of proglottid or ova in the patient's feces. The rarely performed but de-

¹ Immunology Branch, Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 4770 Buford Highway NE, Atlanta, GA 30341-3724, USA. E-mail: vct1@ciddpd1.em.cdc.gov.

² Departamento de Enfermedades Transmisibles y Neuropediatría, Instituto de Ciencias Neurológicas. Jr. Ancash 1271, Barrios Altos, Lima, Perú; Departamentos de Microbiología y Patología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porras, Lima, Perú. E-mail: hhgarcia@prisma.org.pe

IMMUNOBLOT DIAGNOSTIC TEST (EITB) FOR *TAENIA SOLIUM* CYSTICERCOSIS AND ITS CONTRIBUTION TO THE DEFINITION OF THIS UNDER-RECOGNIZED BUT SERIOUS PUBLIC HEALTH PROBLEM

Victor C.W. Tsang¹ and Héctor H. García²

INTRODUCTION

Only humans and pigs are effective hosts for *Taenia solium*. Humans are considered the definitive host and are unfortunate enough to harbor both the larval cystic stage and the adult form of this parasite. Pigs only carry cysts that are found in muscles and the central nervous system. The cystic stage is that most responsible for pathology. When ingested by humans, cysts from undercooked pork will develop into an intestine-dwelling adult. Fully matured, egg-containing or gravid segments (proglottides) of adult tapeworms living in the human intestine will periodically break off and be transported out of the body in fecal material. Eggs or ova in the feces, when spread to the environment and ingested by pigs or humans, will develop into larval cysts. The eggs from mature worms in the human intestine are predominantly responsible for the propagation of this disease.

Manifestations of infection by the larval cysts of *T. solium* are mostly in the form of neurocysticercosis (NCC). Persons who ingest eggs may develop seizures or other central nervous system disorders, and even die, presumably from acute intracranial hypertension.¹

DIAGNOSIS

Diagnosis of adult worm infection, or taeniasis, is based on the identification of proglottid or ova in the patient's feces. The rarely performed but de-

¹ Immunology Branch, Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 4770 Buford Highway NE, Atlanta, GA 30341-3724, USA. E-mail: vct1@ciddpd1.em.cdc.gov.

² Departamento de Enfermedades Transmisibles y Neuropediatría, Instituto de Ciencias Neurológicas. Jr. Ancash 1271, Barrios Altos, Lima, Perú; Departamentos de Microbiología y Patología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porras, Lima, Perú. E-mail: hhgarcia@prisma.org.pe

definitive diagnosis of cysticercosis is dependent on the identification of the scolex or membranes of *T. solium* from biopsy samples of cysts. More commonly, diagnosis of cysticercosis is based on clinical signs and symptoms and radiologic tests, with biopsy reserved for only the most difficult diagnostic dilemmas. Radiologic tests (computerized tomography and magnetic resonance imaging) are useful diagnostic tools, but they are expensive, dependent on subjective interpretation, and are generally inaccessible in endemic zones.^{2,3} Although serologic assays have been used for both individual diagnosis and epidemiologic studies, they lack both sensitivity and specificity.^{4,5} The lack of specificity in older serologic tests was particularly troublesome in developing countries, where most cysticercosis patients are infected with multiple helminths.

An immunoblot or EITB assay was developed for the immunodiagnosis of human cysticercosis.⁶ The assay employs lentil lectin affinity purified glycoprotein antigens. A battery of 529 sera and 46 cerebrospinal fluid (CSF) samples, representing 148 cases of parasitologically confirmed cysticercosis, 54 healthy controls, and 18 types of heterologous infections (376 cases) were used to ascertain the efficacy of this assay. Since the original publication many more types of serum samples were tested (Table 1). All but three of the samples from confirmed cysticercosis cases tested positive, while none of the samples from healthy controls or heterologous infections reacted to any of the diagnostic bands. Thus the assay is 98% sensitive and 100% specific. We have identified 7 major glycoprotein bands (GP50, GP42-39, GP24, GP21, GP18, GP14, and GP13) which are commonly recognized by virtually all sera and/or CSF samples from patients with confirmed cysticercosis. Sensitivity of the EITB with serum samples is better than that of CSF (Table 2). The band recognition patterns and frequencies by confirmed infected patients are listed in Figures 1 and 2, respectively. The EITB assay described herein is highly reproducible, simple to perform and the reagents (including the antigens blotted onto strips) are very stable.

The CDC EITB with purified glycoprotein antigen detects 98% of parasitologically proven cases with two or more cysts, and is 100% specific.⁶ The sensitivity of the EITB drops to between 60% and 80% in patients with single lesions, perhaps because of insufficient immune stimulation.⁷ The EITB has been critically compared with other immunologic assays (such as pig necropsy, tongue examination in pigs, and radiologic tests for humans) under field conditions.^{4,8,9} The consensus is that the EITB of purified glycoprotein antigens with predictive values of positive tests at 100%, negative tests at

Table 1. EITB results of serum or CSF

Infections ¹	EITB+	EITB-
CYSTICERCOSIS (<i>T. solium</i>):		
Serum samples	108	3
CSF samples	37	0
AMEBIASIS	0	24
ASCARIASIS	0	5
<i>Brugia malayi</i>	0	3
CLONORCIASIS	0	29
<i>Echinococcus granulosus</i>	0	18
<i>Echinococcus multilocularis</i>	0	16
<i>Fasciola hepatica</i>	0	8
HEPATITIS	0	30
ONCHOCERCIASIS	0	105
PARAGONIMIASIS	0	21
SCHISTOSOMIASIS (ALL SPECIES)	0	87
<i>Strongyloides</i> spp.	0	3
<i>Treponema pallidum</i>	0	14
<i>Trichinella spiralis</i>	0	8
<i>Wuchereria bancrofti</i>	0	5
<i>Hymenolepis</i> spp.	0	64
<i>Taenia saginata</i>	0	52
UNINFECTED SERA ²	0	45
HETEROLOGOUS CONTROL CSF ³	0	9

¹ Cysticercosis infection = 148, Heterologous infection n = 501, Healthy controls n = 45.

Total samples tested n = 694. All infections were confirmed by presence of organisms.

² From healthy U.S. residents who have never traveled abroad.

³ From patients with mycotic diseases.

Table 2. Serum versus CSF EITB results in 348 paired samples from neurologic patients.

	CSF+	CSF -
Serum +	92 (26%)	14 (4%)
Serum -	5 (1%)	237 (68%)

BAND RECOGNITION

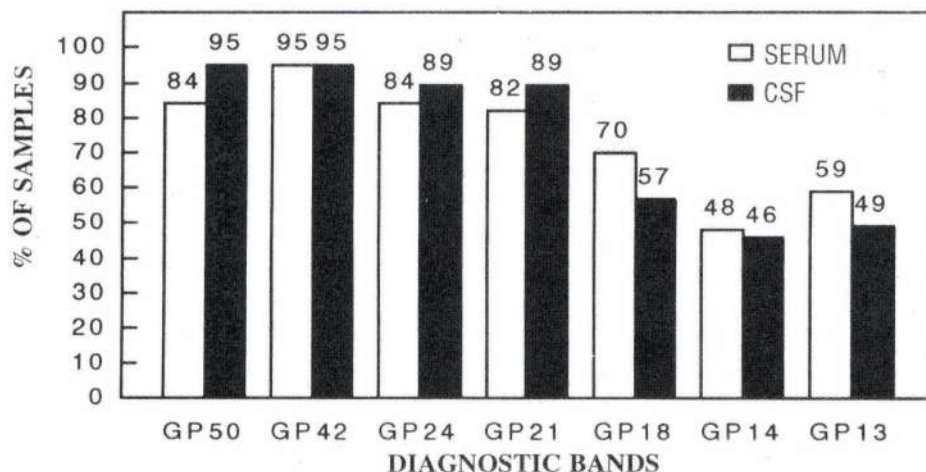


Figure 1. The frequency of recognition for each diagnostic antigen band by patient antibodies. GP50 and GP42-39 are the two most commonly recognized bands by the majority of cysticercosis patients.

NUMBER OF BANDS RECOGNIZED

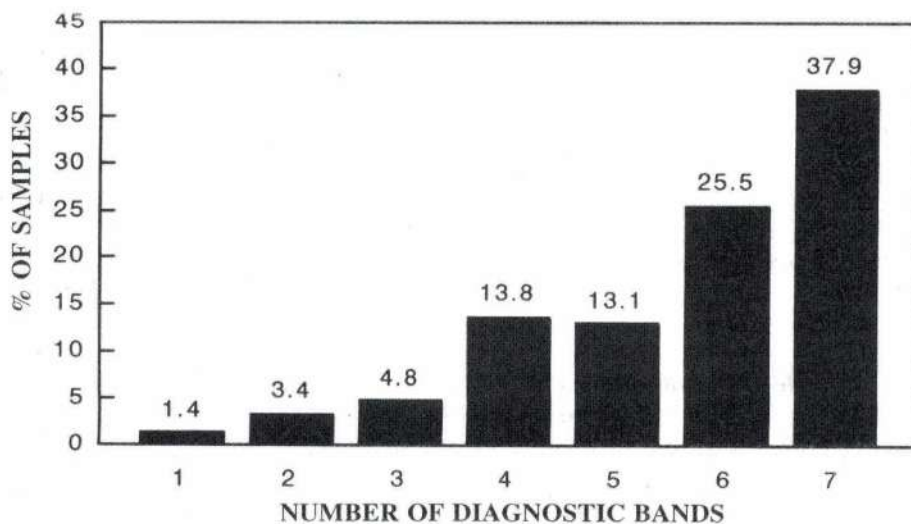


Figure 2. The majority of patients recognize more than one diagnostic band.

99.9%, and relative availability is the current test of choice for the serologic diagnosis of cysticercosis.

IMPACT ON HUMAN PUBLIC HEALTH

Major gains have been made in defining the true impact of this disease during the past five years. Results from some recent epidemiologic surveys are summarized in Table 3. Two independent groups of Latin American investigators from Peru and Mexico, led by Robert Gilman and Elsa Sarti, respectively, have made laudable contributions in this field.¹⁰⁻¹⁴ The most significant finding centers on their demonstration of prevalence rates for cysticercosis in two rural communities: 8% (Peru)¹⁰ and 10.8% (Mexico).¹³ The age-specific prevalence curves observed in these two studies are also similar (Figure 1). Both Peruvian and Mexican investigators also observed a strong association between seizures and cysticercosis. A substantially higher

Table 3. Prevalence and health impact of cysticercosis

Study location	Survey population description	Total tested (n)	Percent positive ^a	Reference
Huancayo, Peru	Free ranging pigs from a rural village	77	52	4
Maceda, Peru	Free ranging pigs from a rural village	133	43	10
Bolivia	Pigs from a rural community	193	38.9	^b
Morelos, Mexico	Pigs from a rural village	571	4 (tongue)	13
Lima, Peru	Pigs from an urban environment	42	0	4
Maceda, Peru	Humans from a rural village	371	8	10
Bolivia	Humans from rural community	159	22.6	^b
Morelos, Mexico	Humans from a rural village	1531	10.8	13
Lima, Peru	Humans admitted to a neurological center	173	12	11
Lima, Peru	Humans admitted to a endoscopy clinic	135	1.5	11
Lima, Peru	Neurological referral patients	932	18	15
Beijing, China	Consecutive admissions to the neurological ward of the Xuanwu Hospital	500	9.3	^b
Rwanda	Epileptic patients	34	21	^b
Bombay, India	Neurological referral patients	107	21.5	^b
Bombay, India	Patients with seizures	19	47.3	^b
Brooklyn, NY, USA	Survey of Orthodox Jewish community, urban population	1789	1.3	16

Unless specified otherwise, all data are based on serologic EITB tests.

Original data excerpted from ongoing survey studies, detail reports on these studies are pending. Principal field collaborators are named in the acknowledgment.

AGE-SPECIFIC PREVALENCE for cysticercosis EITB

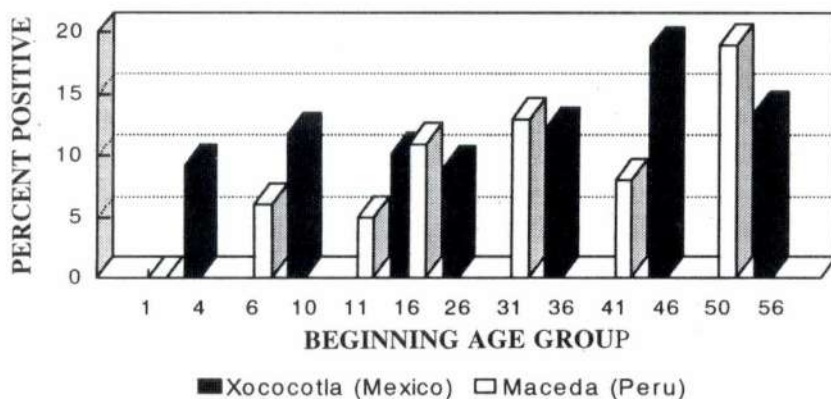


Figure 3. Age-stratified prevalence of human cysticercosis in a Peruvian¹⁰ (open bars) and Mexican^{9, 13} (closed bars) rural community, respectively. Data based on serologic results from EITB assays.¹ Ages listed on the X axis are the starting age of each age stratum.

proportion of epileptic rather than non-epileptic patients was shown to be EITB positive (Peru 12% vs 3%,¹⁴ Mexico 29% vs 8%⁸). The data from Mexico were derived from a rural population while those from Peru were from both urban and rural residents. The Peruvian data showed that 19% of rural epileptic patients, 20% of those with late-onset epilepsy, and 29% of patients with both these characteristics were EITB positive.¹⁴

A careful risk analysis for NCC was also conducted in neurologic patients ($n = 946$) and a rural community ($n = 1,531$). In the Peruvian study,¹⁵ neurologic patients were examined in terms of socioeconomic, environmental, medical and behavioral risks factors associated with cysticercosis. Significant factors associated with NCC include: being born outside of Lima; having raised pigs; age being over 20; having a history of seizures; and having a history of taeniasis. In the Mexican study¹³ seropositivity was found to be significantly associated with a history of taeniasis, frequent consumption of pork and poor hygiene. Although the design and terminologies used by these two exhaustive studies differ, their overall results are essentially the same: the risk for cysticercosis is clearly associated with human/pig behavioral patterns and is certainly an important public health problem in pig-raising communities.

We have collaborated with several international research groups in preliminary surveys of cysticercosis, in addition to these well-documented reports from Peru and Mexico. Some preliminary results are summarized in Table 3. Of particular interest to us are the data from the Beijing hospital survey. We measured cysticercosis-specific antibodies in the serum from 500 patients admitted consecutively to the neurological unit of Xuanwu Hospital, Beijing, People's Republic of China. The EITB-positive rate was 9.3%. Survey results from other geographic locations (Table 3) consistently point to cysticercosis as a major global public health problem.

Those of us who live in industrialized countries often complacently believe that diseases such as cysticercosis are tropical and exotic, and are not to be considered a threat domestically. A recent outbreak of endogenously transmitted cysticercosis in an Orthodox Jewish community in Brooklyn, New York proved us wrong.¹⁶ Investigation of the outbreak strongly implicated recently emigrated domestic workers from Latin America as the transmission source. An extended survey of 1,789 persons from this Brooklyn community revealed a EITB positive rate of 1.3%. In retrospect, with increasing immigration and interdependency of the global family, this incidence is to be expected, and more importation of previously considered exotic diseases is certain.

CONSIDERING THE PIG

It is impossible to consider cysticercosis without dealing with the pig portion of the *Taenia* life cycle. By tongue examination, 23.4% of the pig population in Huancayo, a village in Peru, is infected.⁴ By EITB the prevalence is 51.9%. A similar survey in Morelos, Mexico, showed a 4% infection rate by visual inspection of the tongue. Pig cysticercosis is important not only because it represents the single source by which humans acquire adult tapeworm infections, but also because it causes great economic loss to small-scale pork producers. Infected pigs are sold for one-third to one-half the price of uninfected pigs and are generally processed in uncontrolled 'informal' markets in Peru.⁴ A recent publication by the Peruvian investigators showed the feasibility of employing EITB to test sentinel pigs to monitor environmental contamination of *T. solium* eggs.¹⁷ This study also showed a good reason to believe that interventions focused on the pig will likely be more successful than those based on behavioral modification of their human owners: there is great economic (and health) incentives exist for small pork producers to comply with control measures. It is almost always easier to obtain blood samples

We have collaborated with several international research groups in preliminary surveys of cysticercosis, in addition to these well-documented reports from Peru and Mexico. Some preliminary results are summarized in Table 3. Of particular interest to us are the data from the Beijing hospital survey. We measured cysticercosis-specific antibodies in the serum from 500 patients admitted consecutively to the neurological unit of Xuanwu Hospital, Beijing, People's Republic of China. The EITB-positive rate was 9.3%. Survey results from other geographic locations (Table 3) consistently point to cysticercosis as a major global public health problem.

Those of us who live in industrialized countries often complacently believe that diseases such as cysticercosis are tropical and exotic, and are not to be considered a threat domestically. A recent outbreak of endogenously transmitted cysticercosis in an Orthodox Jewish community in Brooklyn, New York proved us wrong.¹⁶ Investigation of the outbreak strongly implicated recently emigrated domestic workers from Latin America as the transmission source. An extended survey of 1,789 persons from this Brooklyn community revealed a EITB positive rate of 1.3%. In retrospect, with increasing immigration and interdependency of the global family, this incidence is to be expected, and more importation of previously considered exotic diseases is certain.

CONSIDERING THE PIG

It is impossible to consider cysticercosis without dealing with the pig portion of the *Taenia* life cycle. By tongue examination, 23.4% of the pig population in Huancayo, a village in Peru, is infected.⁴ By EITB the prevalence is 51.9%. A similar survey in Morelos, Mexico, showed a 4% infection rate by visual inspection of the tongue. Pig cysticercosis is important not only because it represents the single source by which humans acquire adult tapeworm infections, but also because it causes great economic loss to small-scale pork producers. Infected pigs are sold for one-third to one-half the price of uninfected pigs and are generally processed in uncontrolled 'informal' markets in Peru.⁴ A recent publication by the Peruvian investigators showed the feasibility of employing EITB to test sentinel pigs to monitor environmental contamination of *T. solium* eggs.¹⁷ This study also showed a good reason to believe that interventions focused on the pig will likely be more successful than those based on behavioral modification of their human owners: there is great economic (and health) incentives exist for small pork producers to comply with control measures. It is almost always easier to obtain blood samples

from the pig than from its owner; pig populations usually turn over entirely within a year. Results from any intervention are therefore likely to become evident in pigs before humans. Furthermore, the persistence of antibodies is not an issue, since the entire population will likely be replaced on a yearly basis.

CONCLUSIONS

Cysticercosis is a major human public health problem and impacts directly on the economy of the pork-producing industry of developing countries. Eliminating adult tapeworms in humans and improving animal husbandry for pigs is expected to control this disease. Effective tools for diagnosis in the form of the EITB and for monitoring control measures targeted to the sentinel pig are practical and available. Earnest efforts in control and perhaps even eradication must now be considered. In fact, the recommendations of the International Task Force for Disease Eradication in 1993 placed cysticercosis among six potentially eradicable diseases and had targeted it for this action.¹⁸

SUMMARY

Cysticercosis, an infection of humans and pigs by the cystic larval stages of the tapeworm *Taenia solium*, is a serious but under-recognized threat to public health. The true impact and scope of this disease have been obscured by the lack of sensitive and specific diagnostic tools for the collection of reliable epidemiological data. The diagnosis of cysticercosis has been dependent on clinical observations, radiologic imaging, and serologic assays that employ crude, non-specific antigens. These methods suffer from high cost and inaccessibility and lack reliability. Development of the cysticercosis-specific glycoprotein antigens and their use in immunoblot have given us a diagnostic tool with high sensitivity and exquisite specificity.⁶ The use of this assay in recent epidemiologic studies has demonstrated the serious impact of cysticercosis to public health and the economy of the pork industry.

RESUMEN

Cisticercosis, infección en humanos y porcinos por el estadio larval (quistico) del cestodo *Taenia solium*, es un problema de salud pública serio pero poco reconocido. El verdadero impacto y panorama de esta enfermedad han sido ocultos por la falta de herramientas diagnósticas con suficiente

sensibilidad y especificidad para la adecuada recolección de información epidemiológica. El diagnóstico de cisticercosis dependía de observaciones clínicas, imagenología y pruebas serológicas con antígenos crudos, no específicos; métodos de costo elevado, escasa accesibilidad, o poca certeza diagnóstica. La purificación de antígenos glicoproteicos específicos para cisticercosis y su uso en inmunoblot proporcionó una prueba diagnóstica de alta sensibilidad y excelente especificidad.⁶ El uso de esta prueba en estudios epidemiológicos ha demostrado la seriedad del impacto de la cisticercosis en la salud pública y en el mercado de la carne de cerdo y sus derivados.

ACKNOWLEDGMENTS

We wish to thank our collaborators in the acquisition of survey samples, clinical definition of the patients, and consent for the use of selected data. We also acknowledge that much of the abbreviated survey data appearing herein are part of detailed reports to be published elsewhere. Our collaborators, to whom express our thanks, are listed according to their geographic locations as follows: Beijing: Wei Ging Zhi, Xuanwu Hospital, Beijing, People's Republic of China; Bolivia: Ralph Bryan and James McAuley, Centers for Disease Control and Prevention; Bombay: Bhim S. Singhal, Bombay Hospital, Bombay, India; Rwanda: S. Geerts, Prince Leopold Institute of Tropical Research, Antwerp, Belgium.

REFERENCES

1. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Reviews of Infectious Diseases* 1988; 10: 1075-87.
2. Machado LR, Nobrega JP, Barros NG, Livramento JA, Bacheschi LA, Spina-Franca A. Computed tomography in neurocysticercosis: a 10-year long evolution analysis of 100 patients with an appraisal of a new classification. *Arquivos de Neuropsiquiatria (Sao Paulo)* 1990; 48: 414-8.
3. Zee CS, Segall HD, Boswell W, Ahmadi J, Nelson M, Colletti P. MR imaging of neurocysticercosis. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1988; 12: 927-34.
4. Gonzalez AE, Cama V, Gilman RH, Tsang VC, Pilcher JB, Chavera A, *et al.* Prevalence and comparison of serologic assays, necropsy, and tongue examination for the diagnosis of porcine cysticercosis in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 43: 194-9.
5. Ramos-Kuri M, Montoya RM, Padilla A, Govezensky T, Diaz ML, Sciutto E, *et al.* Immunodiagnosis of neurocysticercosis. Disappointing performance of serology (enzyme-linked immunosorbent assay) in an unbiased sample of neurological patients. *Archives of Neurology* 1992; 49: 633-6.

6. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *Journal of Infectious Diseases* 1989; 159: 50-9.
7. Wilson M, Bryan RT, Fried JA, Ware DA, Schantz PM, Pilcher JB, *et al.* Clinical evaluation of the cysticercosis enzyme-linked immunoelectrotransfer blot in patients with neurocysticercosis. *Journal of Infectious Diseases* 1991; 164: 1007-9.
8. García HH, Herrera G, Gilman RH, Tsang VCW, Pilcher JB, Diaz F, *et al.* Discrepancies between cerebral computed tomography and western blot in the diagnosis of neurocysticercosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 50: 152-7.
9. Schantz PM, Sarti E, Plancarte A, Wilson M, Criales JL, Roberts J, *et al.* Community-based epidemiological investigations of cysticercosis due to *Taenia solium*: comparison of serological screening tests and clinical findings in two populations in México. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 18: 879-85.
10. Diaz F, García HH, Gilman RH, Gonzalez AE, Castro M, Tsang VCW, *et al.* Epidemiology of teniasis and cysticercosis in a Peruvian village. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135: 875-82.
11. García HH, Martinez M, Gilman RH, Herrera G, Tsang VCW, Pilcher JB, *et al.* Diagnosis of cysticercosis in endemic regions. *Lancet* 1991; 338: 549-551.
12. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez I, Aguilera J, *et al.* Epidemiological investigation of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in a rural village of Michoacan state, Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 88: 49-52.
13. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez IO, Lopez AS, *et al.* Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 46: 677-85.
14. García HH, Gilman R, Martinez M, Tsang VCW, Pilcher JB, Herrera G, *et al.* Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Peru. *Lancet* 1993; 341: 197-200.
15. García HH, Gilman RH, Tovar M, Flores E, Jo R, Tsang VCW, *et al.* Factors associated with *T. solium* cysticercosis. Analysis on 946 Peruvian neurologic patients. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 52: 147-50.
16. Schantz PM, Moore AC, Muñoz JL, Hartman BJ, Schaefer JA, Aron AM, *et al.* Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish community in New York City. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 692-5.
17. Gonzalez AE, Gilman R, García HH, McDonald J, Kacena K, Tsang VCW, *et al.* Use of sentinel pigs to monitor environmental *Taenia solium* contamination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 51: 847-50.
18. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) 1993; 42: 1-25.

APPLICATION OF AN ANTIGEN DETECTION ELISA IN THE SEROEPIDEMIOLOGY OF CYSTICERCOSIS

L.J.S. Harrison,¹ J.A. Onyango-Abuje,² E. Sciutto,³
R.M.E. Parkhouse⁴

INTRODUCTION

The presence of *Taenia saginata* and/or *Taenia solium* cysticercosis in a cattle, pig or human population is an indicator of poor general standards of public health and sanitation.¹ Diagnostic methods play an important role in parasite control. Parkhouse and Harrison in 1989,² and Harrison in 1991³ discussed the various options and methodologies available to assist diagnosis of taeniid infections.

Wherever possible direct observation of the parasite and clear taxonomic identification is still the best option. However, this is not always possible as in the case of taeniid eggs, the parasites are morphologically identical or may be difficult to differentiate, for example adult proglottids of *T. saginata* and *T. solium*. Enzyme electrophoresis and enzyme zymogram patterns have been employed to differentiate various species of taeniid cestodes,⁴ including the differentiation of *Taenia saginata* and *Taenia solium*.⁵ While valuable, studies on enzymes are complicated by their intrinsic difficulties (e.g. lability, handling, transportation and storage), especially when comparison between samples from different countries are required. DNA probes are a suitable option since DNA is chemically more stable and thus can be transported much more easily and indeed it is possible to differentiate between *T. saginata* and *T. solium* by the use of species specific and cross reactive DNA probes.⁶

¹ University of Edinburgh, Centre for Tropical Veterinary Medicine, Department of Tropical Animal Health, Easter Bush, Roslin, Midlothian, Scotland, EH25 9RG.

² National Veterinary Research Centre, Kenya Agricultural Research Centre, Muguga, PO Box 32, Kikuyu, Kenya.

³ Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, AP 04510 México DF, México.

⁴ Institute for Animal Health, Department of Immunology and Pathology, Pirbright Laboratory, Ash Road, Pirbright, Woking, Surrey, England, GU24 0NF

A frequent problem is the impossibility of obtaining a sample of the parasite for identification. For example in *T. saginata* cysticercosis, the cysts cannot be seen in the live cattle and are usually only found at meat inspection. Although in heavily infected pigs, *T. solium* cysts may be located by tongue palpation, this method may not be reliable for lightly infected pigs. Detection of *T. solium* cysts in human cysticercosis may necessitate expensive techniques such as computerized tomography.

Antibody assays, although useful,⁷⁻¹¹ unless very carefully designed, can only be expected to indicate exposure to infection and not necessarily current infection with the viable parasites. Studies into the surface, excretory/secretory and cyst fluid compartments of *T. saginata*, as the parasites develops in the intermediate host, have identified molecules of suitable diagnostic potential.¹²⁻¹⁴ Since these proteins are actively synthesized by the metacestodes their production as defined recombinant antigens and development into antibody detection assays is feasible.

In a situation where samples of the parasite cannot readily be obtained, the use of immunoassays to detect the excretory/secretory products of live parasites is the recommended strategy. It was therefore decided to develop such an assay for the diagnosis of viable *T. saginata* cysticercosis of cattle. The close taxonomic relationship between *T. saginata* and *T. solium* is reflected in close similarities at the molecular level,^{11,15-18} and as described below, used to advantage by successfully applying the same assay to the detection of *T. solium* cysticercosis.¹⁹

ASSAY DEVELOPMENT AND TESTING

The initial development of the antigen detection enzyme-linked immunosorbent assay (Ag-ELISA) was described by Harrison *et al.*,¹⁹ as was the work leading up to its development.²⁰ The basis of the assay is a mouse monoclonal antibody (Mab) reactive with a repetitive carbohydrate epitope found in lentil lectin adherent glycoproteins present on the surface and in the secretions of *T. saginata* cysticerci. As the target glycoprotein contains multiple antigenic epitopes recognized by the Mab, the same Mab was used in the trapping and indicator layers of a double sandwich Ag-ELISA which was designed to detect these glycoproteins in the serum of *T. saginata* infected cattle. Thus, the Mab was first used in the trapping layer and subsequently bound glycoprotein was revealed using the same Mab biotinylated and with

peroxidase/streptavidin as the indicator system. The assay was suitable specific. Exceptionally low background values were obtained with sera from animals with a range of commonly occurring tropical parasitic infections, including *Taenia hydatigena*, *Echinococcus granulosus* and *Fasciola gigantica*. However, these studies clearly indicated that, due to a convenient cross reaction, the Ag-ELISA could also be used to diagnose *T. solium* cysticercosis.

Parasite derived glycoprotein can be detected in the serum of infected cattle from about 4-5 weeks post-infection onwards and is associated with current infection, as drug treatment of infected cattle to kill the cysticerci resulted in the disappearance of these components from the circulation, while the titre of antiparasite antibody remained high. However, in the absence of drug treatment to kill the cysts, the parasite antigen persists in the serum of infected cattle for at least a year.²¹

In experimental infections, cattle with 14 or more live cysticerci had detectable levels of parasite antigen in their sera, while animals with live cyst burdens ranging from zero to four were negative. Levels of circulating antigen are positively correlated with live cyst burdens in experimental animals. In totally dissected naturally infected cattle, 83% (5/6) of those with 30 or more live cysts and 22% (5/23) of those with 1-29 live cysts could be detected by the assay. Antibody levels were not found to be associated with cyst burdens in either experimentally or naturally infected cattle. In slaughter house cattle, the antigen assay was almost three times as sensitive as meat inspection. However, there was little agreement between those animals found positive at meat inspection and those found positive by the Ag-ELISA. One possible reason is that the Ag-ELISA only detects live cysts, while lesions left by dead cysts are more noticeable at meat inspection.²¹

As stated above, the Ag-ELISA could be used to detect *T. solium* cysticercosis in humans. The assay was therefore evaluated in comparison with polyclonal antigen detection ELISA assays. Currently diagnosis of *T. solium* neurocysticercosis relies mostly on computerized tomography and magnetic resonance imaging, with detection of antibodies being confirmatory rather than decisive. An assay which detects parasite products in cerebrospinal fluid would conclusively demonstrate a current infection and could be important when decisions regarding treatment must be made. In the evaluation cerebrospinal fluid from patients with neurocysticercosis was used to compare the Ag-ELISA with three other assay systems, designed to detect parasite antigens. The Ag-ELISA was very promising giving a sensitivity of 72%.

The other assays were less sensitive.²² A further small trial in pigs naturally infected with *T. solium* indicated that the Ag-ELISA also had potential in the diagnosis of viable infection in pigs.²³

We are currently more exhaustively evaluating the assay in pigs experimentally infected with *T. solium*. Results to date have been very promising but are confined to so called improved breeds of pigs. Currently we are extending the evaluation of the assay to the diagnosis of infection in rustically reared pigs and also to the diagnosis of human neurocysticercosis (based in the laboratory of Dr E. Sciutto, Mexico DF).

SERO-EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

The Ag-ELISA has been used in sero-epidemiological studies for *T. saginata* cysticercosis in Swaziland and Kenya. In a cross-sectional study of *T. saginata* cysticercosis in Swaziland, the sero-prevalence and the levels of parasite antigen were compared in the sera of cattle from different geographical localities, and from areas of high and low population density. Cattle from the Lowveldt region, which had a hot and dry climate relative to the other areas investigated, exhibited significantly high serum antigen levels. Seroprevalence was also higher in the Lowveldt. Within the Lowveldt the antigen levels were found to be slightly elevated in cattle from more heavily populated areas. It was suggested that either human behaviour and/or practices in animal husbandry, or increased exposure to infection at certain times of the year, may enhance transmission in the Lowveldt since the climatic conditions in this region are not conducive to transmission.²⁴

A sero-epidemiological study of *T. saginata* cysticercosis was carried out to determine the prevalence and distribution of infection in three provinces of Kenya. Serum samples and meat inspection records were collected from cattle at slaughter at export and district abattoirs. Cattle origin and the presence of *T. saginata* cysticercosis were noted as was the prevalence of other helminths such as *Echinococcus granulosus* and *Fasciola gigantica*. Serum samples were screened for circulating parasite antigen using the Ag ELISA and for anti-parasite antibody by indirect ELISA. Eighty percent of the sera were collected from the Rift Valley Province. The prevalence of *T. saginata* and other helminths varied between districts and was particularly high in Narok. Animal husbandry practices in arid areas such as Narok may be particularly conducive to transmission. This study verified the potential

value of the Ag-ELISA for use in sero-epidemiological studies. The assay was considered the most valuable of the three methods tested.²⁵

The Ag-ELISA is currently being exploited in sero-epidemiological surveys for *T. solium* cysticercosis being conducted in Peru, through a British Council Link Programme by Dr H.H. Garcia and Dra. T. Montenegro, UPCH, and in two sites in Mexico, in Dra E. Sciutto's laboratory, Mexico DF, and in Dr. J.L. Dominquez-Alpazar's laboratory, UADY, Yucatan. In Yucatan, traditionally local criollo, a breed of black pigs, were allowed to forage for feed and otherwise were given table and harvest residues. More recently, there was a greater interest in improved breeds of pigs which were fed on complete commercial rations by a family raising one or two pigs in an enclosed pen. Now, devaluation has made the latter a poor investment and there is renewed interest in criollo pigs and crosses thereof, which are fed on locally produced high fibre diets. The evolving and adaptation of systems of pig rearing will influence the epidemiology of cysticercosis. Whatever the system, village raised pigs are generally slaughtered and sold within the same village and without any strict meat inspection, where conditions tend to predispose transmission. *T. solium* cysticercosis is present in Yucatan and is detected in the human and pig populations, however, there is scant information on prevalence or distribution. The Ag-ELISA is being evaluated as an epidemiological tool in 12 selected sites in Yucatan (Dr. A. Cook, 1996, personal communication).

DIAGNOSIS AND DRUG TREATMENT TRIALS

In the experimental situation drug treated cattle have been shown to retain their immunity to challenge infection for at least three months in the absence of any further exposure^{26,27} and naturally infected animals retained on contaminated pasture after treatment have also been shown to retain immunity for 15 months following praziquantel treatment.²⁸ It is not known how long naturally infected cattle retain immunity following drug treatment if they are maintained on clean pastures. Although a relatively expensive drug, praziquantel has successfully allowed trials to proceed in Kenya on the feasibility of using the Ag-ELISA to identify infected cattle and to treat them prior to slaughter.²⁹ In view of the role immunity plays in endemic zones in the control of the numbers of cysts developing in cattle³⁰ it is particularly important that drug treatment and re-exposure studies are conducted before recommending drug treatment to farmers in endemic zones as a means of controlling *T. saginata* cysticercosis.

SUMMARY

The various options for the diagnosis of *Taenia saginata* and *Taenia solium* cysticercosis are first considered. Then the development of an antigen detection ELISA assay for the diagnosis of viable *Taenia saginata* and *Taenia solium* cysticercosis is described along with its initial evaluation in the laboratory and the field. Finally its use to date in sero-epidemiological studies on cysticercosis is reviewed.

RESUMEN

Se consideran inicialmente las diversas opciones para el diagnóstico de cisticercosis por *Taenia saginata* y *Taenia solium*. Luego se describe el desarrollo de una prueba de ELISA para el diagnóstico de infecciones viables por cisticercos de *Taenia saginata* y *Taenia solium*, junto con sus evaluaciones iniciales tanto en laboratorio como en condiciones de campo. Finalmente se revisa su uso en estudios seroepidemiológicos realizados hasta la fecha.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the support given to the work described in this paper by the Overseas Development Administration of the UK Government, the Government of Kenya, the Wellcome Trust, the European Union and the British Council.

REFERENCES

1. Harrison LJS, Sewell MMH. The zoonotic *taeniae* of Africa. In: MacPherson CNL, Craig PS (Eds.) *Parasitic Helminths and Zoonoses in Africa*. London: Unwin Hyman Ltd, 1990: 54-82.
2. Parkhouse RME, Harrison LJS. Antigens of parasitic helminths in diagnosis, protection and pathology. *Parasitology* 1989; 99: S5-S16.
3. Harrison LJS. Monoclonal antibodies and DNA probes in diagnosis. In: Hunter AG (Ed.) *Proceedings of Biotechnology in Livestock in Developing Countries*. Edinburgh: The Centre for Tropical Veterinary Medicine, The University of Edinburgh, 1991: 252-71.
4. Le Riche PD, Sewell MMH. Differentiation of taeniid cestodes by enzyme electrophoresis. *International Journal for Parasitology* 1978; 8: 479-83.

5. Le Riche PD, Sewell MMH. Differentiation of *Taenia saginata* and *Taenia solium* by enzyme electrophoresis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1977; 71: 327-8.
6. Harrison LJS, Delgado J, Parkhouse RME. Differentiation of *Taenia saginata* and *Taenia solium* by the use of cloned DNA fragments. *Parasitology* 1990; 100: 459-61.
7. Harrison LJS, Sewell MMH. A comparison of the enzyme-linked immunosorbent assay and the indirect haemagglutination technique applied to sera from cattle experimentally infected with *Taenia saginata* (Goeze, 1782). *Veterinary Immunopathology* 1981; 2: 67-73.
8. Harrison LJS, Sewell MMH. Antibody levels in cattle naturally infected with *Taenia saginata* metacestodes in Britain. *Research in Veterinary Sciences* 1981; 31: 62-64.
9. Harrison LJS. ELISA - used for the detection of *Taenia saginata* metacestode infection in cattle. *Current Topics in Veterinary Medicine and Animal Sciences* 1982; 22: 47-51.
10. Harrison LJS, Parkhouse RME. Antigens of taeniid cestodes in protection, diagnosis and escape. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 1985; 120: 159-72.
11. Parkhouse RME, Harrison LJS. Cyst fluid and surface associated glycoprotein antigens of *Taenia* spp. metacestodes. *Parasite Immunology* 1987; 9: 263-8.
12. Joshua GWP, Harrison LJS, Sewell MMH. Excreted/secreted products of developing *Taenia saginata* metacestodes. *Parasitology* 1988; 97: 477-87.
13. Joshua GWP, Harrison LJS, Sewell MMH. Developmental changes in proteins and glycoproteins revealed by direct radio- labelling of viable *Taenia saginata*. *Parasitology* 1989; 99: 265-74.
14. Joshua GWP, Harrison LJS, Sewell MMH. Cyst fluid protein antigens of developing *Taenia saginata* larvae. *Parasitology* 1990; 100: 463-7.
15. Harrison LJS, Ortega-Pierres G, Clark NWT, Parkhouse RME. Characterization of larval cestode antigen. (In: "Parasites - their world and ours"). *Molecular and Biochemical Parasitology* 1982; 55.
16. Harrison LJS. Surface and secreted antigens of *Taenia saginata*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1984; 78: 235.
17. Parkhouse RME, Harrison LJS, Ortega-Pierres G, Clark NWT. Diagnostic antigens for bovine and human cysticercosis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1984; 78: 235.
18. Harrison LJS, Parkhouse RME. *Taenia saginata* and *Taenia solium* - reciprocal models. *Acta Leidensia* 1989; 57: 143-52.
19. Harrison LJS, Joshua GWP, Wright SH, Parkhouse, RME. Specific detection of circulating surface/secreted glycoproteins of viable cysticerci in *Taenia saginata* cysticercosis. *Parasite Immunology* 1989; 11: 351-70.
20. Harrison LJS, Hammond JA, Sewell MMH. Studies on helminthosis at the Centre for Tropical Veterinary Medicine (CTVM). 1996; 28: 23-39.
21. Onyango-Abuje JA, Hughes G, Opicha M, Nginyi J, Rugutt MK, Wright SH, *et al.* Diagnosis of *Taenia saginata* cysticercosis in Kenyan cattle by antibody and antigen ELISA. *Veterinary Parasitology* 1996; 61: 221-30.

22. Correa D, Sandoval MA, Harrison LJS, Parkhouse RME, Plancarte A, Meza-Lucas A, et al. Human neurocysticercosis: comparison of monoclonal and polyclonal based EIA capture assays for the detection of parasite products in cerebrospinal fluid. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1989; 83: 814-6.
23. Rodriguez-del Rosal D, Correa D, Flisser A. Swine cysticercosis: detection of parasite products in serum. *Veterinary Record* 1989; 124: 488.
24. Hughes G, Hoque M, Tewes MS, Wright SH, Harrison LJS. Sero-epidemiological study of *Taenia saginata* cysticercosis in Swaziland. *Research in Veterinary Sciences* 1993; 55: 287-91.
25. Onyango-Abuje JA, Nginyi J, Rugutt MK, Wright SH, Lumbumba P, Hughes G, et al. Sero-epidemiological survey of *Taenia saginata* cysticercosis in Kenya. *Veterinary Parasitology* 1996 (In press).
26. Gallie GJ, Sewell MMH. Duration of immunity and absorption of cysticerci in calves after treatment of *Taenia saginata* cysticercosis with praziquantel. *Research in Veterinary Sciences* 1983; 34: 127-30.
27. Harrison LJS, Gallie GJ, Sewell MMH. Absorption of cysticerci in cattle after treatment with *Taenia saginata* cysticercosis with praziquantel. *Research in Veterinary Sciences* 1984; 37: 378-80.
28. Walther M, Bhogal MS. Experimental chemotherapy of *Taenia saginata* cysticercosis - a field trial. *Tropenmed Parasitol* 1983; 34: 263-6.
29. Harrison LJS, Hughes G, Nginyi JM, Ndegwa EW, Rugutt MK, Steele GM, et al. Ante-mortem diagnosis and treatment for *Taenia saginata* cysticercosis. In: Onyango-Abuje JA, Bain RK, Wanyangu SW, Ihiga MA (Eds.) *Progress Towards the Control of Helminthosis in Kenya. Proceedings NARP Helminthology Project Workshop, 24th and 25th February 1992*. Nairobi: KARI, 1993: 45-8.
30. Gemmell MA. A critical approach to the concepts of control and eradication of echinococcosis/hydatidosis and taeniasis/cysticercosis. In: *Parasitology- Quo vadit. Proceedings of the Sixth International Congress of Parasitology*. Brisbane, Australia, 1986: 465-72.

CYSTICERCOSIS IN NON-ENDEMIC COUNTRIES: THE EXAMPLE OF THE UNITED STATES

Peter M. Schantz¹

INTRODUCTION

Taeniosis/cysticercosis due to the pork tapeworm, *Taenia solium*, is a classical zoonosis, recognized since antiquity, which, as a result of a variety of demographic, technical, and political factors, is emerging as an increasingly important condition in both endemic and non-endemic regions. Until recently nearly all cases of *T. solium* cysticercosis diagnosed in the United States were imported in immigrants or travelers who acquired their disease in other countries where the infection is endemic. Recently, however, the number of locally acquired cases has increased.

Neurocysticercosis is infection of the central nervous system with the larval stages (cysticerci) of the pork tapeworm, *T. solium*. The two-host life cycle of the tapeworm involves humans as definitive hosts and swine as intermediate hosts. Pigs are the source of human taeniosis, an intestinal tapeworm infection acquired by eating undercooked pork containing cysticerci, the larval or metacestode phase of *T. solium*. Human cysticercosis, however, is acquired by ingesting *Taenia* eggs shed in the feces of a human tapeworm carrier and thus may occur in humans who neither eat pork nor share environments with pigs. Although cysticerci may localize throughout the body, most clinical manifestations result from their presence in the central nervous system, where they can cause seizures, hydrocephalus, and other neurologic dysfunctions.

Cysticercosis is widely endemic in rural areas of Latin America (most notably Mexico, Guatemala, El Salvador, Honduras, Colombia, Ecuador, Peru, Bolivia, and Brazil), Asia and Africa.^{1,2} The World Health Organization estimates that 50,000 deaths due to neurocysticercosis occur every year; of

¹ Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA.

course, many times that number of patients survive but are left permanently disabled by recurrent seizures or other neurologic damage. Although zoonotic transmission of *T. solium* from pigs to humans is largely limited to those developing countries where environmental, political and socioeconomic conditions permit the tapeworm's life cycle to be completed, the disease has recently become a recognized medical problem in the United States and some other non-endemic countries.

HISTORICAL BACKGROUND

Neurocysticercosis is not a new disease in the United States. It is likely (although not apparently documented) that widespread transmission occurred in the pig-human cycle throughout much of the 19th century. Certainly the environmental and socioeconomic conditions were conducive to transmission in the pig-human cycle: "thousands of swine" roamed the streets of New York City (and most other urban and rural communities) and were allowed to do so because they were efficient scavengers.³ Nevertheless, the locally acquired disease was apparently rarely recognized or recorded; of 42 cases recorded between 1857 and 1954, only 3 were "unequivocally" autochthonous.⁴ Of greater significance in recent decades is its emergence as an important clinical entity in California and other southwestern states in immigrants from countries where *T. solium* is endemic. By 1980 it was recognized as the leading cause of non-alcoholic seizures in adults and a common cause of meningitis and intracranial masses.⁵ Cases in children (<16 years of age) usually represented less than 10 percent of the total,^{6,7} a smaller proportion than that reported in case series from Mexico and other endemic countries, probably reflecting the age characteristics of the immigrant population.

Review of published literature on more than 900 cases diagnosed in the U.S. through 1986 indicated that more than 90 percent of patients were born outside of the United States, the great majority (80-90 percent) in Mexico.^{4,16} Through 1986, only 15 well-documented, locally acquired cases in the United States (e.g., patients born in the U.S. with no history of travel to a country where *T. solium* infection is endemic) had been reported in published literature.⁶

THE EMERGENCE OF NEUROCYSTICERCOSIS IN THE UNITED STATES

For some years we had been aware of increasing numbers of diagnosed cases of neurocysticercosis in southern California and other southwestern

states. This emergence was apparent from the increase in numbers of serum specimens sent to the Centers for Disease Control by physicians requiring confirmation of their presumptive diagnoses and by the increase of clinical reports that were published in American medical journals. To document and define the nature of this phenomenon, we reviewed hospital records of four of the largest medical centers in Los Angeles County and obtained information on 447 cases diagnosed during the 11-year period 1973-1983.¹⁷ It was readily apparent that, beginning the last few years of the 1970s, there was a real increase in diagnoses of cysticercosis. The number of cases diagnosed annually increased fourfold between 1977 and 1981. A number of factors may have been involved in this apparent emergence including an increase in the number of immigrants from endemic areas and improved physician awareness of the disease. However, there would seem little doubt that the major factor was the introduction and widespread utilization of computerized tomographic imaging, e.g., CT scans. This new technology has so enhanced the clinician's ability to identify and to define the nature of intracerebral lesions that its introduction confounds other possible explanations. Ninety-five percent of the patients in the cases reported during this period were classified as Hispanic. Most were from Mexico, we presumed (admission medical records do not record patient country of origin). Less than 3% of the patients had no history of travel to endemic areas outside of the United States; thus, their infections were presumably acquired locally. Although the number of cases seen in Southern California is large compared with the other states, a similar phenomenon has occurred in most major U.S. cities that have received large numbers of immigrants from endemic areas.

Concerned about the implications of the findings of the hospital survey, the Los Angeles County Department of Health Services took action to collect more information on the disease. An important step was to make cysticercosis a "reportable" disease and to conduct investigations of contacts of reported cases to look for factors associated with local transmission. In the first 3 years of reporting, 1988-1990, the Department of Health Services was notified of 138 cases.¹⁸ Although it was believed that many diagnosed cases were not reported, the overall rate per 100,000 population was 0.6; among the Hispanic population, however, it was 1.6 per 100,000. Mortality in this group of patients was 5.8 percent. Of 122 patients for which detailed histories were available, the majority (85%) were foreign-born immigrants. Of 19 patients born in the U.S., nine had traveled to Mexico or other *T. solium*-endemic countries where they may have been exposed to the infection. The re-

maining 10 cases (7%) were presumably acquired locally. Interestingly, the mean age of these patients was 14 years, considerably less than that of patients with imported disease (23 years). Routine follow-up investigations resulted in demonstration of active *Taenia* infections among family contacts (the probable sources of the cysticercosis infections) in 22% of locally acquired cases and in 5% of imported cases.¹⁸ This demonstrated the value of such investigations for identifying potential sources of local transmission; treatment of these *Taenia* infections eliminates the potential for further transmission.

Epidemiologic investigations of some cases acquired in California or other states have also identified household contact with persons who had imported tapeworm infections as probable sources of infection.^{5,12,19} In 1989, cysticercosis was made a reportable disease throughout the state of California. During the first 12 months 134 cases were reported; the characteristics of these patients were very similar to those described from Los Angeles County.²⁰

We are receiving reports of cases of neurocysticercosis that are apparently acquired locally with increasing frequency, and from regions of the U.S. where there is less local awareness on the part of physicians and public health authorities.^{8,21,22} Direct or circumstantial evidence commonly links these cases to exposure to immigrants from Latin America, who are presumably carriers of *T. solium*. This was most dramatically shown in a cluster of cases in four unrelated families of an Orthodox Jewish community in New York City.²³ The clue to the epidemiologic puzzle in these cases was the presence of live-in female housekeepers in all of the households. All of these women had recently emigrated from Latin American countries where *Taenia solium* is endemic and were considered the most likely source of infection for the members of these households. Examination of six housekeepers currently or previously employed in the four case households revealed an active *Taenia* sp. infection in one and a positive serologic test result in another. Employment of immigrants as domestic workers was very common in this community; a random telephone survey determined that 94% of the approximately 7,000 households in the community employed housekeepers, almost all of whom had recently emigrated from rural areas of Mexico or countries of Central America. Each household employed an average of three such women per year.

To further evaluate the extent of this problem, we conducted a serosurvey in the same community and sought to identify exposures and practices associated with acquisition of infection. Cysticercosis antibodies were

detected by immunoblot assay (EITB) in 23 (1.3%) of 1,789 persons from 612 families.²⁴ All 23 seropositive persons were asymptomatic, and no intracerebral lesions were found in the 21 seropositive persons who underwent brain imaging. Seropositivity was significantly associated ($p < 0.05$) with female sex, employment of a domestic worker for child care duties, and with employment of persons from Central America. The 1.3% seroprevalence of cysticercosis is an unexpectedly high value for this community. It is comparable to the EITB seroprevalence (1.0 - 1.5%) in asymptomatic adults in urban Peru.²⁵ In rural Mexican,²⁶ Peruvian,²⁷ and Ecuadorean²⁸ villages where cysticercosis is highly endemic, seroepidemiologic studies using EITB have found prevalences of 8%-11%.

Seropositivity in households in the Brooklyn community was associated with employment of housekeepers from Central America (not from Mexico). The pork tapeworm is endemic in most Latin American countries but prevalence may be higher in rural Central America than in other areas. Surveys for taeniosis have found prevalences of 1.0% to 2.9% in Guatemala (J. Garcia-Noval, J. Allan, unpublished data) and up to 6.2% in Honduras,²⁹ compared with 0.3% to 1.3% in Mexican villages.^{26,30,31} Stool examination and surveys of migrant workers in North Carolina found taeniosis in Central American workers (4.4%), but none in those from Haiti or Mexico.³² Taeniosis prevalence among emigrant employees in surveyed households is unknown and may be difficult to determine: most employees live in the households, many are undocumented, access to the population is limited and confidentiality of test results is difficult to protect. Widespread employment of domestic workers from disease-endemic regions and high employee turnover contribute to exposure risk.

Because immigration to the United States from countries where *T. solium* infection is endemic continues to rise, local transmission of cysticercosis is likely to increase. The recent experience in the New York City community should alert physicians to consider neurocysticercosis in patients with neurologic symptoms and radiologic evidence of cystic brain lesions, even those without international travel or dietary risk factors. Individuals at risk for *T. solium* who are to be employed as domestic workers or food handlers should be screened for tapeworm infection and treated if positive.²⁴

Of additional note are the numbers, possibly increasing, of cysticercosis cases in which inquiry and investigation fails to demonstrate a probable cause.^{8,22} These patients are typically young, born in the United States, and

without histories of foreign travel or employment of domestic workers in their households. In these cases one may presume that patients acquired their infection through ingestion of food, possibly served in a restaurant, accidentally contaminated with *T. solium* eggs by an infected food handler. It is important to note that the possibility of acquiring *T. solium* taeniosis by ingestion of pork in the U.S. is remote. Of more than 80 million hogs slaughtered in the U.S. every year under government inspection, usually less than 10 cases of cysticercosis are recorded.³³

This phenomenon, in which cases of neurocysticercosis are acquired through exposure to imported cases of *Taenia solium* tapeworm carriers employed as food handlers or domestic workers, is certain to increase in the future. In the 1980's the foreign-born population in the United States increased significantly to about 20 million; the numbers of those born in Mexico alone doubled from 2.2 million to 4.3 million. These immigrants relocate because of poverty, which continues to increase. In 1992, 266 million people, or 62% of the population in Latin America, lived in poverty (defined as earning less than US\$56 per month), up from 136 million in 1980. And this number is projected to increase through the year 2000.

WHAT SHOULD BE DONE TO PREVENT CYSTICERCOSIS?

The response in the United States to this emerging problem of cysticercosis has been to provide improved diagnostic tests, increase physician awareness of the condition and its associated risk factors, and to look for opportunities to collect more accurate information about its epidemiology.^{17,18,23,34,35} When high-risk communities or groups are identified, attempts have been made to educate them about the disease and how to minimize chances for its transmission, for example by recommending that persons at high risk of having tapeworm infections be screened for intestinal parasites (and treated if infected) if they are to be employed as food handlers of housekeepers.²³

The permanent solution to this public health problem, however, lies in controlling the infection in the hundreds or thousands of rural communities in Mexico, and elsewhere in Latin America, where the conditions exist to permit the life cycle of *Taenia solium* to be consummated. The obstacles to change include poverty, tradition, and individuals who have vested interest in the availability of infected pigs for clandestine markets. Proposed control strategies include a comprehensive, long-term approach involving appropriate leg-

isolation, health education, modernization of pig husbandry practices, improved meat inspection, provision of adequate sanitary facilities, and measures to detect and treat human tapeworm carriers.³⁶ However, modernization of sanitary infrastructure is expensive, and beyond the current capabilities of most rural populations. Moreover, changing attitudes, beliefs, and behaviors are attainable only following long-term programs of community health education. Political and economic realities in most regions where *Taenia solium* is endemic provide little hope that all of these measures can be implemented in the near future. To achieve more rapid progress in reducing transmission and the burden of sickness and death, immediate interventions based on identification of foci and mass treatments of affected communities with taeniocidal drugs has been proposed. Following one or more rounds of mass chemotherapy, progress can be maintained by integrating control activities into primary health care systems to aid in identifying and targeting intervention at new foci of transmission. The Pan American Health Organization (PAHO) has recently coordinated the preparation of a manual on surveillance and control of *Taenia solium* that provides details on these options for intervention. The PAHO guidelines recognize that to be effective in the long term, control measures based on chemotherapy have to be supported by aggressive educational campaigns and by significant improvements in personal hygiene and general sanitation. The PAHO guidelines recognize that a multidisciplinary and multifaceted approach is necessary.

SUMMARY

Although swine cysticercosis diminished in prevalence in many industrialized countries, and has finally disappeared thanks to modernization of pig-rearing practices, the disease remains common throughout much of the developing world. Improved diagnostic technology has increased our awareness of this disease as a cause of mortality and prolonged disability in many parts of the developing world. Although we can expect the disease to disappear as overall development proceeds in the endemic countries, there is a great need for interim strategies for reducing transmission while these improvements take place.

Cysticercosis, as well as *T. solium* taeniosis infections, are often imported into the United States with immigrants, refugees, and travelers from countries where the infection is endemic. These persons may develop first onset of neurocysticercosis while in the United States or become a source of cysticercosis for local residents through fecal-oral routes of contamination.

detected by immunoblot assay (EITB) in 23 (1.3%) of 1,789 persons from 612 families.²⁴ All 23 seropositive persons were asymptomatic, and no intracerebral lesions were found in the 21 seropositive persons who underwent brain imaging. Seropositivity was significantly associated ($p < 0.05$) with female sex, employment of a domestic worker for child care duties, and with employment of persons from Central America. The 1.3% seroprevalence of cysticercosis is an unexpectedly high value for this community. It is comparable to the EITB seroprevalence (1.0 - 1.5%) in asymptomatic adults in urban Peru.²⁵ In rural Mexican,²⁶ Peruvian,²⁷ and Ecuadorean²⁸ villages where cysticercosis is highly endemic, seroepidemiologic studies using EITB have found prevalences of 8%-11%.

Seropositivity in households in the Brooklyn community was associated with employment of housekeepers from Central America (not from Mexico). The pork tapeworm is endemic in most Latin American countries but prevalence may be higher in rural Central America than in other areas. Surveys for taeniosis have found prevalences of 1.0% to 2.9% in Guatemala (J. Garcia-Noval, J. Allan, unpublished data) and up to 6.2% in Honduras,²⁹ compared with 0.3% to 1.3% in Mexican villages.^{26,30,31} Stool examination and surveys of migrant workers in North Carolina found taeniosis in Central American workers (4.4%), but none in those from Haiti or Mexico.³² Taeniosis prevalence among emigrant employees in surveyed households is unknown and may be difficult to determine: most employees live in the households, many are undocumented, access to the population is limited and confidentiality of test results is difficult to protect. Widespread employment of domestic workers from disease-endemic regions and high employee turnover contribute to exposure risk.

Because immigration to the United States from countries where *T. solium* infection is endemic continues to rise, local transmission of cysticercosis is likely to increase. The recent experience in the New York City community should alert physicians to consider neurocysticercosis in patients with neurologic symptoms and radiologic evidence of cystic brain lesions, even those without international travel or dietary risk factors. Individuals at risk for *T. solium* who are to be employed as domestic workers or food handlers should be screened for tapeworm infection and treated if positive.²⁴

Of additional note are the numbers, possibly increasing, of cysticercosis cases in which inquiry and investigation fails to demonstrate a probable cause.^{8,22} These patients are typically young, born in the United States, and

5. Keane JR. Cysticercosis acquired in the United States. *Annals of Neurology* 1980; 8: 643.
6. Earnest MP, Reller LB, Filley CM, Grek AJ. Neurocysticercosis in the United States: 35 cases and a review. *Reviews of Infectious Diseases* 1987; 9: 961-78.
7. Scharf D. Neurocysticercosis. *Archives of Neurology* 1988; 45: 777-80.
8. CDC. Locally acquired neurocysticercosis- North Carolina, Massachusetts, and South Carolina, 1989-1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 1992; 41: 1-4.
9. Schultz TS, Ascherl GF. Cerebral cysticercosis: occurrence in the immigrant population. *Neurosurgery* 1978; 3: 164-9.
10. Cohen B. Cysticercosis cerebri: a case report. *Southern Medical Journal* 1962; 55: 48-55.
11. Garbutt GD, Courville CB. Cysticercosis cerebri. A retrospective study including 14 new cases personally investigated. *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society* 1967; 32: 6-16.
12. Tasker WG, Plotkin SA. Cerebral cysticercosis. *Pediatrics* 1979; 63: 761-3.
13. Shanley JD, Jordan MC. Clinical aspects of CNS cysticercosis. *Archives of Internal Medicine* 1980; 140: 1309-13.
14. Loo L, Braude A. Cerebral cysticercosis in San Diego: a report of 23 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 341-59.
15. McCormick GF. Cysticercosis - Review of 230 patients. *Bulletin of Clinical Neurosciences* 1985; 13: 76-101.
16. Mitchell WG, Crawford TO. Intraparenchymal cerebral cysticercosis: diagnosis and treatment. *Pediatrics* 1988; 82: 76-82.
17. Richards FG, Schantz PM, Ruiz-Tiben E, Sorvillo FJ. Cysticercosis in Los Angeles County. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 1985; 254: 3444-8.
18. Sorvillo FJ, Waterman SH, Richards FO, Schantz PM. Cysticercosis surveillance: locally acquired and travel-related infections in Los Angeles County. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 47: 365-71.
19. Los Angeles County Dpt. Health Serv. Cysticercosis acquired in Los Angeles County. *Public Health Letter* 1982; 4: 34-5.
20. Ehnert KL, Roberto RR, Barrett L, Sorvillo FJ, Rutherford GW. Cysticercosis: first 12 months of reporting in California. *Bulletin of the Pan American Health Organization* 1992; 26: 165-9.
21. Anonymous. Cysticercosis in California. *California Morbidity*, Nos. 23 & 24, 15 June 1990 (Biweekly report from the Infectious Disease Branch, Department of Health Services, State of California).
22. Stamos JK, Chadwick EG, Schantz PM, Hahn YS, Wilson M, Rowley AH. The changing epidemiology of neurocysticercosis: report of unusual pediatric cases. *Pediatric Infectious Diseases* 1996 (submitted).
23. Schantz PM, Moore AC, Muñoz JL, Hartman BJ, Schaefer JA, Aron AM, *et al.* Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish community in New York City. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 692-5.

24. Moore AC, Lutwick LI, Schantz PM, Pilcher JB, Wilson M, Hightower AW, *et al.* Seroprevalence of cysticercosis in an Orthodox Jewish community. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996 (*In press*).
25. Garcia HH, Martinez M, Gilman R, Herrera G, Tsang VCW, Pilcher JB, *et al.* Diagnosis of cysticercosis in endemic regions. *Lancet* 1991; 338: 549-51.
26. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez IO, Lopez AS, *et al.* Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 46: 677-85.
27. Diaz F, Garcia HH, Gilman RH, Gonzales AE, Castro M, Tsang VCW, *et al.* Epidemiology of taeniasis and cysticercosis in a Peruvian village. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135: 875-82.
28. Cruz I, Cruz ME, Teran W, Schantz PM, Tsang V, Barry M. Human subcutaneous *Taenia solium* cysticercosis in an Andean population with neurocysticercosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 51: 405-7.
29. De Kaminsky RG. Taeniasis-cysticercosis in Honduras. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1991; 85: 531-4.
30. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez I, Aguilera J, *et al.* Epidemiological investigation of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in a rural village of Michoacan state, Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 88: 49-52.
31. Camacho SPD, Ruiz AC, Peraza VS, Ramos MLZ, Medina MF, Lozano R, *et al.* Epidemiologic study and control of *Taenia solium* infections with praziquantel in a rural village of Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1991; 145: 522-31.
32. Csiesielski SD, Seed JR, Ortiz JC, Metts J. Intestinal parasites among North Carolina migrant farmworkers. *American Journal of Public Health* 1991; 82: 1258-62.
33. Schantz PM, McAuley J. Current status of foodborne parasitic zoonoses in the United States. *South East Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 1991; 22: 65-71.
34. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *Journal of Infectious Diseases* 1989; 159: 50-9.
35. Diaz JF, Verastegui M, Gilman RH, Tsang VCW, Pilcher JB, Gallo C, *et al.* Immunodiagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*): a field comparison of an antibody enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), an antigen-ELISA, and an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 46: 610-15.
36. Schantz PM, Cruz M, Sarti E, Pawlowski Z. Potential eradicability of taeniasis and cysticercosis. *Bulletin of the Pan American Health Organization* 1993; 27: 397-403.

INVESTIGACIÓN SOBRE NEUROCISTICERCOSIS Y EPILEPSIA EN COLOMBIA

*David Botero*¹

FACTORES DE RIESGO EN EPILEPSIA¹

Una investigación epidemiológica en 1,131 casos de epilepsia y 1,137 controles sanos, basada en que en Colombia el 2% de la población presenta esta enfermedad, encontró en pacientes hasta 25 años de edad que uno de los factores de riesgo eran las infecciones (meningitis o encefalitis), dentro de las cuales pudiera incluirse la neurocisticercosis. El principal factor de riesgo fue el heredofamiliar y otros dos factores fueron de tipo obstétrico y traumático. Este estudio limitó la edad a 25 años, por lo cual con mucha probabilidad se excluyeron casos de neurocisticercosis, los cuales causan mas frecuentemente epilepsia de aparición tardía.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE EPILEPSIA Y NEUROCISTICERCOSIS²

En 1985 se estudió una zona rural de Colombia, donde son frecuentes la teniasis y la cisticercosis. El estudio analítico comparativo entre 63 pacientes epilépticos y 63 controles sanos, reveló que hubo tres factores de riesgo presentes con frecuencia significativamente más alta en los epilépticos, que fueron: tener cerdos en las viviendas, mal mantenimiento de estos cerdos y presencia de teniasis intestinal humana. Los anticuerpos contra cisticerco se encontraron con mayor frecuencia y a títulos más elevados en los epilépticos por los métodos de hemaglutinación y ELISA.

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA CISTICERCOSIS EN PACIENTES EPILÉPTICOS³

En 1991 se publicó una investigación realizada en una zona rural del sur de Colombia, departamento de Nariño, en 240 personas con epilepsia y 70

¹ *Profesor Titular de Parasitología. Asesor del Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, Colombia. Consultor de la Organización Mundial de la Salud.*

controles no epilépticos, a los cuales se les realizó la prueba de ELISA para cisticercosis con positividad del 23.3%. Todos los controles dieron resultado negativo. Los casos tuvieron edades entre 3 y 65 años, con predominio de menores de 45 años. No hubo diferencias en relación con sexo, región de origen y ocupación.

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA CISTICERCOSIS EN PACIENTES CON SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS ⁴

En 1992 apareció la investigación realizada en Cali, Colombia, en 100 pacientes neurológicos y 100 pacientes con otros cuadros clínicos, a los cuales se hizo ELISA para cisticercosis en suero y líquido cefalorraquídeo. De la población neurológica 13% presentaron resultados positivos, mientras que sólo 2% de controles presentó positividad. Los síndromes de los 13 casos fueron en su orden: convulsivo, cefalea, mental, motor y sensitivo, hipertensión endocraneana y meníngeo. En estos 13 casos todos presentaron tomografía axial computarizada (TAC) compatible con neurocisticercosis y características epidemiológicas propias del complejo teniasis-cisticercosis.

DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DE NEUROCISTICERCOSIS EN PERSONAS CON EPILEPSIA ⁵

En 1995 se realizó una investigación en la Liga Antioqueña contra la Epilepsia en Medellín, Colombia, en 639 personas en las cuales la primera crisis epiléptica se presentó a los 10 años de edad o posteriormente. A 503 de ellos se les realizó TAC, con positividad del 24.7% (calcificaciones, quistes o hidrocefalia). En 178 se practicó estudio inmunológico para cisticercosis, por inmunoensayo (ELISA) y por inmunotransferencia (EITB), con positividad de 5% y 19.6% respectivamente. Tomando la EITB como prueba de oro se obtuvo:

	Sensibilidad	Especificidad
TAC	94.3%	49.2%
ELISA	27.7%	100.0%

INVESTIGACIONES SOBRE NEUROCISTICERCOSIS EN LAS CUALES EL SÍNDROME EPILÉPTICO FUE EL MÁS FRECUENTE ⁶⁻¹⁰

Todos los estudios colombianos sobre cisticercosis han encontrado que la manifestación clínica más frecuente es la epilepsia, con frecuencias

alrededor del 60%. Las crisis generalizadas son las más comunes. Este hallazgo concuerda con los estudios mencionados antes, en los cuales la neurocisticercosis fue comprobada en considerable número de casos de epilepsia. Estas investigaciones tienen especial interés en los países en desarrollo, en los cuales la epilepsia es aproximadamente tres veces mayor que en los industrializados.

SUMMARY

Several studies performed in Columbia on the epidemiology of epilepsy and cysticercosis are reviewed. Factors associated to epilepsy included domestic pig raising and human taeniasis. Anti-cysticercus antibodies were found in 5 to 23% of epileptic patients by ELISA, and in 19.6% in a study using EITB. Cerebral tomography was positive for cysticercosis in 24% of a series of 503 patients with epilepsy beginning after age ten. In all Colombian series the commonest clinical manifestation of neurocysticercosis is epilepsy, present in about 60% of cases. These studies are especially important in developing countries, where the prevalence of epilepsy is three times its prevalence in industrialized countries.

REFERENCIAS

1. Jiménez I, Mora O, Uribe CS, Isaza R, Sánchez JL, Muñoz A. Factores de riesgo en epilepsia. Estudio epidemiológico de casos y controles. *Acta Médica Colombiana* 1992; 16: 5-17.
2. Franco S, Hincapié M, Mejía OE, Botero D. Estudio epidemiológico de epilepsia y neurocisticercosis. *Revista de la Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia)* 1986; 14: 143-64.
3. Sanzón F, Morales MB, Delgado BL, Martínez C. Prevalencia de anticuerpos contra cisticercosis en pacientes epilépticos. *Colombia Médica* 1991; 22: 98-101.
4. Bonelo A, Estrada JJ, Palma G. Prevalencia de anticuerpos contra cisticercosis en pacientes con síntomas neurológicos. *Acta Médica Colombiana* 17: 388-94.
5. Palacio LG, Tobón ME. Determinación de prevalencia de neurocisticercosis en personas con epilepsia. *Tesis de Grado para Magister en Epidemiología, Universidad de Antioquia, Facultad Nacional de Salud Pública*, 1996.
6. Gómez J, Bustamante E, Sánchez E. Tratamiento de la cisticercosis con praziquantel. *Neurología (Colombia)* 1985; 9: 29-35.

7. Castaño S, Botero D. Treatment of neurocysticercosis with praziquantel in Colombia. *Progress in Clinical Neurosciences*. 1985; 2: 220-31.
8. Ramírez G, Pradilla G, Rodríguez M, González C. Cisticercosis. Estudio de 80 casos. *Acta Médica Colombiana* 1986; 11: 62-73.
9. Escobar E, Ramírez S, Suárez R. Neurocisticercosis en cinco hospitales de Bogotá. *Acta Neurológica Colombiana* 1987; 3: 82-5.
10. Lorenzana P, Corredor A, Díaz C, Murillo C, Duque S, Lopez C, *et al.* Seguimiento clínico, radiológico e inmunológico de pacientes con neurocisticercosis. *Acta Neurológica Colombiana* 1992; 8: 123-31.

PREVALENCIA DE NEUROCISTICERCOSIS EN INDIVIDUOS CON EPILEPSIA EN MEDELLÍN, COLOMBIA. (Informe Preliminar)

Guillermo Palacio,¹ María E. Tobón,¹ Jorge L. Sánchez,^{1,2} Marta Jiménez,¹ Iván Jiménez,¹ y el Grupo de Investigaciones Neuroepidemiológicas de Antioquia #

INTRODUCCIÓN

La literatura describe diversas causas de epilepsia, como la herencia, problemas durante la gestación y el parto, el consumo de medicamentos, trauma craneoencefálico, meningitis, encefalitis, tumores del sistema nervioso central, enfermedad cerebro vascular y parasitosis cerebrales.¹ Dentro de las parasitosis cerebrales la más común es la neurocisticercosis (NCC), o invasión del sistema nervioso central por la larva de la *Taenia solium* o tenia del cerdo.²⁻⁴ Aún cuando se estima que entre el 50 y el 75% de las personas afectadas por NCC permanecen asintomáticas,⁵⁻⁹ entre los sintomáticos la epilepsia es la manifestación clínica más frecuente con un 50 a 65%, seguida por la cefalea con un 40%;^{5,10} además, se pueden presentar papiledema, vómito, diplopía, hipoestesia, signos piramidales, deterioro intelectual, vértigo y cambios de comportamiento.^{5,11-19}

En los países en desarrollo a la cisticercosis se le ha atribuido ser la causa de la epilepsia en el 30 al 50% de los casos de aparición tardía.^{10,20-28} En nuestro país, en estudios realizados utilizando la prueba de ELISA o la hemaglutinación indirecta se ha encontrado entre 12 y 23% de seropositividad.²⁹⁻³¹

¹ Instituto Neurológico de Antioquia. Calle 55 # 46 - 36, Medellín, Colombia. Fax: (574) 5133016, Teléfono (574) 2315333 E-mail: indea@medellin.cetcol.net.co

² Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Alfredo Muñoz, David Pineda, Alfredo Villa, Ana Londoño, Omar Buritica, Hernando Díaz, Santiago Acebedo, Margarita Giraldo, Irma Canasteros, Margarita Rodríguez, Alba Hurtado, Francisco Ceballos (Instituto Neurológico de Antioquia, Medellín); Ofelia Mora, Nora Tobón, Abraham Arana, Carlos S. Uribe (Universidad de Antioquia, Medellín); María E. Gómez (Laboratorio Departamental de Salud Pública de Antioquia, Medellín); Víctor C. W. Tsang, Joy B. Pilcher, Lisa Ahn (Immunochemistry Section, Centers for Disease Control, Atlanta, USA).

El diagnóstico clínico de la NCC es difícil porque existen numerosas entidades sobre las que debe hacerse diagnóstico diferencial y se requiere su confirmación mediante pruebas inmunológicas como el inmunoblot (enzyme-linked immunoelectrotransfer blot - EITB) y ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) o pruebas radiológicas como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM).^{27,28}

Estudios epidemiológicos han tratado de demostrar una asociación causal entre diversos factores de riesgo y el desarrollo de NCC. Entre los factores de riesgo se describen: 1) inadecuados hábitos higiénicos, 2) consumo de carne de cerdo cruda o mal cocida; y 3) consumo de legumbres, verduras y frutas sin lavar o mal lavadas.³⁰ Hasta donde conocemos, en Colombia no se han realizado investigaciones de prevalencia de NCC en individuos con epilepsia mediante el uso del EITB y la TAC como pruebas diagnósticas, ni existen trabajos que permitan correlacionar los factores de riesgo con el desarrollo de la enfermedad, ni determinar o comparar la sensibilidad y especificidad de la TAC, la prueba de ELISA y el EITB como pruebas diagnósticas de NCC.

El presente estudio se realizó con el fin de determinar la prevalencia de NCC en individuos afectados de epilepsia que consultan al Instituto Neurológico de Antioquia (antes, Liga Antioqueña contra la Epilepsia), y describir y correlacionar algunos factores de riesgo para desarrollar NCC. Además, se buscó establecer la sensibilidad y la especificidad de la prueba de ELISA y la TAC para el diagnóstico de NCC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra

Se realizó un estudio de prevalencia (cross-sectional). La población fue conformada por individuos afectados de epilepsia que consultaron al Instituto Neurológico de Antioquia (INDEA) durante un período de siete meses. Se tuvo en cuenta como criterios de selección que la epilepsia hubiera iniciado después de los 10 años de edad y que cumpliera con los criterios operacionales de diagnóstico de epilepsia establecidos por la OMS.³² El tamaño muestral fue calculado para un intervalo de confianza del 95% y un poder del 80%; con un caso por cada cuatro controles, asumiendo una proporción de exposición en los controles de un 20% y una razón de disparidades estadísticamente significativa igual o mayor a tres. La

proporción de exposición en los controles se fijó para el factor de riesgo con menor prevalencia de acuerdo a los resultados obtenidos en un estudio previo, llevado a cabo en el Municipio Antioqueño de San Vicente.³³

Los factores de riesgo explorados fueron: lavado de manos antes de comer y después de ir al baño, lavado de frutas y legumbres antes de consumirlas, calidad del agua para consumo, eliminación de proglótidos de tenia, crianza de cerdos, consumo de carne de cerdo, conexión de la vivienda al acueducto y al alcantarillado, tipo de disposición de las excretas, ocupación, sexo y edad.

Se realizó una encuesta a 639 individuos afectados de epilepsia. Esta encuesta fue llevada a cabo por el neurólogo durante la consulta. Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a su orden de llegada a la consulta. Quinientos tres individuos fueron sometidos a TAC y en 178 se tomaron muestras de sangre para evaluación con ELISA e EITB para cisticercosis. Se consideró casos a los individuos con diagnóstico positivo de NCC a la TAC y/o al inmunoblot y se consideró controles a aquellos con resultados negativos para NCC en estas mismas pruebas. El EITB fue realizado en el National Center for Infectious Diseases (CDC) de Atlanta, USA, la prueba de ELISA en el Laboratorio Departamental de Salud Pública de Antioquia (Colombia) y las TAC en INDEA.

Los criterios diagnósticos para NCC en la TAC fueron: 1) una o más calcificaciones compatibles con NCC; y/o 2) uno o más quistes de cisticerco donde se visualizara escólex, en fase coloidal o granulomatosa; y/o 3) hidrocefalia.³⁴ Los criterios diagnósticos para NCC según el EITB fueron los establecidos en la descripción original de la técnica^{35, 36} y para la prueba de ELISA fue una densidad óptica igual o superior a 0.4, leída a 405 nm.

Análisis estadístico.

Para el análisis descriptivo de los datos se utilizó el programa EpiInfo versión 5.1 (CDC, Atlanta, USA) y la maximización de los modelos de regresión logística fue llevada a cabo usando EGRET. La determinación de la sensibilidad y la especificidad de la TAC y la prueba de ELISA fue realizada con el EPIDAT y se consideró como prueba de oro el EITB.

RESULTADOS

La edad promedio de los 639 individuos estudiados fue de 33 años (DS=15.37); 324 (50.7%) fueron hombres, 104 (16.3%) habitaban en el área

rural de su municipio, 494 (77.3%) refirieron lavarse las manos después de ir al baño, 381 (59.6%) antes de comer y 554 (86.7%) refirieron lavar las verduras y frutas antes de consumirlas, 459 (71.8%) consumían carne de cerdo y 55 (8.6%) tenían crianza de cerdos en su residencia.

De los 503 individuos analizados por TAC, el 24.7% presentó TAC positiva para NCC. De los 178 individuos evaluados mediante las pruebas inmunológicas, 19.6% fue positivo para NCC por EITB y el 5% fue positivo por ELISA. Comparada con el EITB, la prueba de ELISA tuvo una sensibilidad del 27.7% y una especificidad del 100% (Tabla 1). La TAC tuvo una sensibilidad del 94.3% y una especificidad del 49.2% (Tabla 2).

Tabla 1. Resultados comparativos de la pruebas de ELISA y EITB

	EITB +	EITB -	Total	Valor predictivo
ELISA +	9	0	9	100
ELISA -	26	143	169	84.6
Total	35	143	178	

ELISA: sensibilidad 27.7% (IC 13.1 - 43.6%), especificidad 100%.

Tabla 2. Resultados comparativos de la TAC y la prueba de EITB

	EITB +	EITB -	Total	Valor predictivo
TAC +	33	71	104	31.70
TAC -	2	69	71	97.18
Total	35	140	175	

TAC: sensibilidad 94.3% (IC 79.5 - 99%), especificidad 49.2% (IC 40.8 - 57.9%).

En la Tabla 3 se presentan los resultados del EITB y la TAC de 175 individuos a quienes se les realizó ambas pruebas. Once de los 13 pacientes con lesiones mixtas a la TAC (84.6%), solamente 13 de quienes presentaron calcificaciones únicas o múltiples (18.8%), y ninguno de los individuos que presentó TAC normal fueron positivos a EITB.

Tabla 3. Resultado del EITB según el resultado de la TAC.

Resultado de la TAC	EITB +	Total	Porcentaje
Normal	0	51	0 %
Atrofia	0	3	0 %
Infarto	0	1	0 %
Malformación	0	1	0 %
Neoplasia	1	1	100 %
Hidrocefalia	1	2	50 %
Quiste	8	19	42 %
Calcificación	13	69	19 %
Quiste - Calcificación	8	11	73 %
Quiste - Hidrocefalia	1	1	100 %
Calcificación - Hidrocefalia	2	2	100 %
Otros	1	14	7 %
TOTAL	35	175	20%

En la Tabla 4 se presentan los resultados del análisis logístico. Se observa que el sexo masculino, el consumo de carne de cerdo, las lesiones múltiples a la TAC y la cefalea presentan unas razones de disparidades (odds ratios) que están asociadas significativamente a la seropositividad en EITB. Por ejemplo, las lesiones múltiples a la TAC estuvieron asociadas con seropositividad en EITB en el análisis bivariado (OR 6.12, IC 95% 2.2-17.6), lo que se explica por la mayor cantidad de antígeno presente en el individuo, que estimularía una mayor respuesta inmune.³⁷ Confirmando lo anterior, se destaca que once de las catorce personas que tuvieron lesiones mixtas (quiste y calcificación, quiste e hidrocefalia y calcificación e hidrocefalia), fueron positivas al EITB.

Tabla 4. Modelo logístico multivariado para NCC según el resultado del EITB

Variable independiente	Coefficiente	Error estandar	Valor de p	Odds ratio	Intervalo de confianza
Sexo masculino	1.533	0.478	0.001	4.63	1.81-11.83
Consumo de carne de cerdo	1.298	0.619	0.036	3.66	1.09-12.31
Cefalea	1.186	0.571	0.037	3.27	1.07 - 9.99
Lesiones múltiples en la TAC	0.029	0.007	<0.001	1.03	1.02 - 1.04
Intercepto	-2.931	0.695	<0.001	0.05	0.01 - 0.21

LRS 5 grados de libertad = 120.22, $p < 0.001$

DISCUSIÓN

En Colombia, los estudios de NCC y epilepsia son escasos y hasta lo que nosotros conocemos este es el primer estudio realizado en nuestro país utilizando TAC, EITB y la prueba de ELISA para el diagnóstico de la NCC. Los resultados obtenidos mediante la TAC coinciden con los de Lombardo y Mateus³⁸ que al analizar 10,000 TAC realizadas en el Hospital General del Centro Médico Nacional de México encontraron que 20.4% presentaban lesiones compatibles con NCC. No obstante, nuestros resultados contrastan con los encontrados en otros países latinoamericanos como en Lima (Perú), donde se encontró un 8.35% de TAC positivas para NCC en 383 escanografías revisadas.³⁹ La definición utilizada por estos investigadores para el diagnóstico de NCC consideraba la presencia de quistes y/o por lo menos dos calcificaciones compatibles con NCC, a diferencia de nosotros que consideramos también las calcificaciones únicas y la hidrocefalia. Si consideramos los criterios del grupo del Perú, obtuvimos una prevalencia de 14,11%, que no obstante sigue siendo mayor, aunque se debe considerar que nuestra población de estudio fueron pacientes con epilepsia, mientras la del referido estudio fueron escanografías consecutivas.

De acuerdo con la TAC existe una prevalencia del 24.7% de NCC en individuos afectados de epilepsia en la población investigada, lo que podría representar una relación causal y ratifica lo señalado por algunos autores, en el sentido de que la cisticercosis es una de las principales causas de la alta prevalencia de epilepsia en los países en vías de desarrollo²⁰⁻²² y especialmente en los casos de epilepsia tardía.^{23,40}

Dentro de los síntomas asociados a la NCC, encontramos que la cefalea tuvo una asociación estadísticamente significativa con seropositividad al EITB. Se debe enfatizar que esta ha sido descrita como uno de los síntomas más frecuentes en personas con NCC.^{5,10,41,42}

Algunos autores afirman que el EITB constituye el mejor procedimiento inmunológico para el diagnóstico de la NCC.^{37,42} Estos autores señalan una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100% en personas con dos o más quistes y una sensibilidad del 60% al 80% en personas con lesiones únicas, debido, posiblemente, a una menor respuesta inmune del paciente, lo que estaría explicando la alta proporción de individuos TAC positivos y EITB negativos.

El 19.6% de positividad al EITB encontrado en este estudio se obtuvo en individuos con alta sospecha de cisticercosis (el 58% tenían TAC compatible

con NCC), por lo tanto el resultado obtenido está sobre-estimando la seroprevalencia en EITB; se puede esperar que en el total de los individuos a quienes se les realizó TAC la prevalencia sea de aproximadamente 8%, obtenido de multiplicar el valor predictivo positivo de la TAC y la prevalencia de NCC según la TAC. En Perú, en individuos con epilepsia se encontró 12% de positividad al EITB y esta aumentaba a 20% si la epilepsia había iniciado después de los 20 años.¹³ En México, en 1005 sueros estudiados en una zona endémica, se encontró 4.9% de positividad al EITB y en los individuos con historia de crisis epilépticas esta fue del 25%.²²

Al comparar los resultados de las pruebas inmunológicas (ELISA e EITB) se encontró que a través de la técnica de ELISA sólo se detectó el 25.7% (nueve de 35) de positivos al EITB y el 100% de negativos (143 de 143). En consecuencia, los resultados del estudio indican que la técnica de ELISA presenta una sensibilidad muy baja en relación con el EITB y no es un procedimiento adecuado para el diagnóstico de la cisticercosis. Estos resultados contrastan con los obtenidos en una investigación realizada en Pasto (Colombia) en la que encontraron una prevalencia de 23.3% de NCC mediante la prueba de ELISA en individuos con epilepsia y mayores de tres años de edad,²⁰ y con un estudio realizado en Cali en el que hallaron una prevalencia de 13% de NCC en pacientes neurológicos;²⁹ además, contrario a nuestros resultados, el estudio de González y colaboradores en 1990⁴³ al comparar estas dos pruebas obtuvo una sensibilidad del 79% y una especificidad del 75% para la prueba de ELISA. Nosotros creemos que esta discordancia puede deberse, en primer lugar, a que en este estudio se utilizó plasma sanguíneo en vez de suero como se hace tradicionalmente, y en segundo lugar a que existen diferentes técnicas para la preparación del antígeno. Es necesario aclarar que inicialmente se hicieron pruebas para comparar las lecturas de la absorbancia en plasma y suero en un mismo individuo y no se encontró diferencia, por lo tanto se decidió utilizar el plasma, ya que éste fue el empleado para la técnica del EITB.

La alta proporción de hallazgos compatibles con NCC y negativos al EITB hace pensar en otras causas de estas lesiones tales como HIV, citomegalovirus, toxoplasma, virus de la Hepatitis B, *Cryptococcus*, *Brucella* spp, entre otros. Consideramos que es necesario realizar pruebas diagnósticas para estos agentes que permitan confirmar la causa de la lesión. Por otro lado, es posible que muchas personas que fueron EITB negativas y TAC positivas podrían haber presentado la NCC y al cabo de un tiempo transformarse a seronegativas al EITB.

De los factores que se hallaron asociados a la positividad al EITB, la cefalea ya ha sido descrita como una de las manifestaciones clínicas más frecuentes. La crianza de cerdos, al igual que en nuestro estudio, también fue asociada a la positividad al EITB en uno de los trabajos peruanos;⁴⁴ si bien el consumo de la carne de cerdo con quistes no produce la cisticercosis, sí produce la teniasis, y esta constituye un factor de riesgo para la cisticercosis. En cuanto al sexo, la asociación no es clara, puesto que diferentes autores afirman que no hay diferencia entre ambos sexos en cuanto a presentar NCC,^{10,45} mientras otros han encontrado mayor frecuencia en mujeres.⁴⁶

Por último, creemos que es necesario iniciar acciones de salud pública tendientes a disminuir los factores de riesgo relacionados con la aparición de la cisticercosis y consecuentemente con la alta prevalencia de epilepsia, pero para esto es necesario identificar las áreas endémicas en teniasis humana y en cisticercosis humana y porcina. La cisticercosis es una patología vulnerable y su frecuencia está sujeta a conductas higiénicas, ambientales y personales. Es importante que en todo individuo afectado de epilepsia se tenga presente la NCC dentro de los diagnósticos diferenciales más importantes. El diagnóstico temprano de la NCC permite un tratamiento oportuno, disminuye la aparición de secuelas e incluso puede evitar la muerte.

RESUMEN

Se realizó un estudio de prevalencia de neurocisticercosis (NCC) durante siete meses en el Instituto Neurológico de Antioquia en Medellín, Colombia, con el fin de determinar la frecuencia de la NCC como causa de epilepsia en individuos consultantes por epilepsia juvenil o tardía. A 503 personas se les realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple, el 24.7% de las cuales fueron positivas para NCC; a 178 personas se les realizó inmunoblot (EITB) y ELISA para cisticercosis, presentándose el 19.6% y el 5% de positividad respectivamente. Se puede inferir que cerca del 8% del total de los individuos en el estudio tendrían cisticercosis según EITB. Comparadas con EITB, la TAC y la prueba de ELISA tuvieron sensibilidades de 94.3% y 27.7% respectivamente. Igualmente, la especificidad de ambas pruebas fue de 49.2% y 100%, respectivamente.

El análisis mediante la regresión logística multivariada permitió establecer asociaciones entre seropositividad en EITB para NCC y factores como el sexo masculino, el consumo de carne de cerdo, las lesiones múltiples en la TAC y la cefalea. Las medidas de promoción y prevención son indis-

pensables para romper la cadena de transmisión de la NCC en el hombre y disminuir así la alta prevalencia de epilepsia en el país y las complicaciones de la NCC y sus secuelas.

SUMMARY

A seven months study on the prevalence of neurocysticercosis (NCC) at the Instituto Neurológico de Antioquia in Medellín, Columbia, was performed in order to determine the frequency of NCC as the cause of epilepsy in patients with epilepsy beginning after age 10. Computed tomography (CT) was performed in 503 individuals, 24.7% of whom were positive for NCC; in 178 individuals serological testing showed 19.6% of positivity in enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB), and 5% in ELISA. It is possible to assume that around 8% of the total of individuals in the study would have cysticercosis by EITB. When compared to EITB, CT had 94.3% sensitivity and 49.2% specificity, whereas the ELISA test had 27.7% sensitivity and 100% specificity.

Multivariate logistic regression analysis showed associations between seropositivity in EITB for NCC and factors like male sex, eating pork, multiple lesions on CT, and headache. Educational and preventive measures are necessary to break the transmission chain of NCC in humans and decrease the high prevalence of epilepsy in the country, and the complications and sequelae of NCC.

REFERENCIAS

1. Forster FM, Booker HE. The epilepsies and convulsive disorders. In: Joynt RJ. (Ed.) *Clinical Neurology*. Philadelphia: J.B.Lippincott Co, 1993: Chapter 31.
2. Cantú C, Barinagarramenteria F. Cerebrovascular complications of neurocysticercosis. *Archives of Neurology* 1996; 53: 234-9.
3. Levy S, Lillehey K, Rubinstein D, Stears J. Subarachnoid neurocysticercosis with occlusion of the major intracranial arteries: case report. *Neurosurgery* 1995; 36:183-8.
4. Carpio A, Placencia M, Santillan F, Escobar A. A proposal for classification of neurocysticercosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1994; 21: 43-7.
5. Sotelo J, Guerrero V, Rubio F. Neurocysticercosis: a new clasification based on active and inactive forms. A study of 753 cases. *Archives of Internal Medicine* 1985; 145: 442-5.

6. Sarti EJ, Gutiérrez I. La teniasis y la cisticercosis en México (revisión bibliográfica). *Salud Pública de México* 1986; 28: 556-63.
7. Briceño C, Biagi F, Martínez B. Cisticercosis. Observaciones sobre 97 casos de autopsia. *Prensa Médica de México* 1961; 26: 193-7.
8. Castaño S. Tratamiento de la neurocisticercosis con praziquantel. *Revista del Hospital Mental de Antioquia* 1986; 13: 19-21.
9. Flisser A. Cisticercosis humana. Epidemiología, diagnóstico e inmunología. *Revista de la Universidad Industrial de Santander* 1986; 14: 51-60.
10. Ramírez G, Pradilla G, Rodríguez M, González C. Cisticercosis: estudio de 80 casos. *Acta Médica Colombiana* 1986; 11: 62-73.
11. Botero D. Investigaciones colombianas sobre neurocisticercosis. *Acta Neurológica (Colombia)* 1986; 2: 3-5.
12. Botero D, Restrepo M. *Parasitosis Humanas*. 2da Ed. Medellín: Centro de Investigaciones Biológicas, 1992. 418 p.
13. García HH, Gilman R, Martínez M, Tsang VCW, Pilcher JB, Herrera G, et al. Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Perú. *Lancet* 1993; 341: 197-200.
14. Dávila S, Madera A. Failure of the computerized tomography in cisticercosis after treatment with praziquantel. *Seara Med Neurocir* 1986; 15: 27-32.
15. Del Bruto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Reviews of Infectious Diseases* 1988; 10: 1075-87.
16. Pradilla G. Aspectos clínicos de la cisticercosis humana. *Revista de la Universidad Industrial de Santander* 1986; 14: 35-49.
17. Pradilla G. La cisticercosis: una enfermedad para todas las épocas. *Acta Neurológica (Colombia)* 1986; 2: 2.
18. Pradilla G. Cisticercosis: aspectos clínicos y terapéuticos. *Acta Neurológica (Colombia)* 1986; 2: 9-10.
19. Botero D. Estudio sobre cisticercosis en Colombia. *Revista de la Universidad Industrial de Santander* 1986; 14: 19-34.
20. Acha NP, Aguilar FJ. Studies on cysticercosis in Central America and Panamá. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1964; 13: 48-53.
21. Vasconcelos D, Lombardo L. Crisis epilépticas del adulto. Estudio prospectivo de 65 casos. *Gaceta Médica de México* 1983; 119: 23-7.
22. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez I, Aguilera J, et al. Epidemiological investigation of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in a rural village of Michoacan state, México. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 88: 49-52.
23. Medina MT, Rosas E, Rubio F, Sotelo J. Neurocysticercosis as the main cause of late onset epilepsy in Mexico. *Archives of Internal Medicine* 1990; 150: 325-7.
24. Arruda WO. Etiology of epilepsy: a prospective study of 210 cases. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 1991; 49: 251-4.
25. Del Brutto OH, Noboa CA. Late-onset epilepsy in Ecuador: aetiology and clinical features in 225 patients. *Journal of Tropical and Geographical Neurology* 1991; 1: 31-4.

26. Bonametti AM, Basile MA, Vaz AJ, Baldy JLS, Takiguti CK. Índice de positividade da reacao imunoenzimatica (ELISA) para cisticercose no líquido cefaloraquidiano (LCR) e no soro de pacientes com epilepsia. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 1992; 34: 451-8.
27. Del Bruto OH, Wadia NH, Dumas M, Cruz M, Tsang VCW, Schantz PM. Diagnostic criteria for human cysticercosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1996 (*en impresión*).
28. García HH, Martínez M, Gilman RH, Herrera G, Tsang VCW, Pilcher JB, *et al.* Diagnosis of cysticercosis in endemic regions. *Lancet* 1991; 338: 549-51.
29. Guerrero F, Morales M, Delgado BL, Martínez C. Prevalencia de anticuerpos contra cisticercos en pacientes epilépticos. *Colombia Médica* 1991; 22: 98-101.
30. Bonelo A, Estrada JJ, Palma G. Prevalencia de anticuerpos contra cisticercos en pacientes con síntomas neurológicos. *Acta Médica Colombiana* 1992; 17: 388-94.
31. Ramírez G, Rodríguez M, Pardo C, González C. Cisticercosis: aspectos clínicos y epidemiológicos en Santander. *Revista de la Universidad Industrial de Santander* 1986; 14: 175-84.
32. Gastaut H. *Diccionario de epilepsia. Parte I. Definición*. Ginebra: OMS, 1973.
33. Franco S, Hincapié M, Mejía OE, Botero D. Estudio epidemiológico de la epilepsia y la neurocisticercosis. *Revista de la Universidad Industrial de Santander* 1986; 14: 143-64.
34. Sánchez JL. Neurocisticercosis. En: Arana A, Sánchez JL. *Actualización en Neurología* 1. Medellín: Universidad de Antioquia, 1992.
35. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *Journal of Infectious Diseases* 1989; 159: 50-9.
36. Tsang VCW, Boyer A, Pau CP. *Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay (Western Blot) for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) antibodies*. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, 1991.
37. Tsang VCW, Wilson M. *Taenia solium* cysticercosis: an under recognized but serious public health problem. *Parasitology Today* 1995; 11: 24-6.
38. Lombardo L, Mateus JH. Cerebral cysticercosis in Mexico. *Neurology* 1961; 11: 825-8.
39. García HH, Herrera G, Gilman RH, Tsang VCW, Pilcher JB, Diaz F, *et al.* Discrepancies between cerebral computed tomography and western blot in the diagnosis of neurocysticercosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 50: 152-7.
40. Botero D. Neurocysticercosis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1994; 7: 547-9.
41. Diaz F, Verastegui M, Gilman R, Tsang V, Pilcher J, Gallo C, *et al.* Immunodiagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*): A field comparison of an antibody enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), an antigen-ELISA and an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 46: 610-5.
42. Diaz F, García HH, Gilman RH, Gonzales AE, Castro M, Tsang VCW, *et al.* Epidemiology of teniasis and cysticercosis in a Peruvian village. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135: 875-82.

43. González AE, Cama V, Gilman RH, Tsang VCW, Pilcher J, Chavera A, et al. Prevalence and comparison of serologic assays, necropsy and tongue examination for the diagnosis of porcine cysticercosis in Perú. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 43: 194-7.
44. García HH, Gilman RH, Tovar M, Flores E, Jo R, Tsang VCW, et al. Factors associated with *T. solium* cysticercosis. Analysis on 946 Peruvian neurologic patients. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 52: 147-50.
45. Bittencourt PR, Gorz AM, Oliveira T, Mazer S. Neurocysticercosis: conceptos básicos de clínica, diagnóstico y tratamiento. *Acta Neurológica (Colombia)* 1986; 2: 11-5.
46. Larralde C, Padilla A, Hernández M, Govezensky T, Sciutto E, Gutiérrez G, et al. Seroepidemiología de la neurocysticercosis en México. *Salud Pública de México* 1992; 34: 197-210.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEUROCISTICERCOSIS EN ECUADOR

Iván Cruz Utreras¹

INTRODUCCIÓN

La neurocisticercosis (NCC) es una de las enfermedades parasitarias más extendidas alrededor del mundo y un problema evidente de salud pública en el Ecuador,^{1,2} responsable de muchos casos de invalidez e incluso muerte. Las cifras de prevalencia para esta enfermedad, tradicionalmente, provienen de hallazgos anatomopatológicos³ y de casos de pacientes con este diagnóstico, ingresados en los servicios de neurología y neurocirugía de los hospitales,^{4,6} por lo que la magnitud del problema solo ha sido establecida parcialmente.

Los estudios neuroepidemiológicos basados en trabajos e investigaciones de campo son los que pueden establecer parámetros reales de la magnitud de las enfermedades; sin embargo, al tratar de precisar el impacto que la NCC pueda tener en la población general, nos hemos encontrado con el gran inconveniente que constituye el poder determinar con exactitud la presencia de este parásito dentro del sistema nervioso central (SNC). Esto se debe fundamentalmente a que la prueba más fiable para su diagnóstico es la tomografía cerebral (TC), cuyo costo y dificultad de acceso a este servicio en zonas rurales de países del tercer mundo hacen que sea un examen complicado de llevarse a cabo, por lo que la idea de tener un test inmunológico para el diagnóstico certero de la NCC en zonas rurales se ha vuelto un reto importante al momento.

El presente trabajo, realizado en una comunidad andina, demuestra la utilidad del uso de técnicas de neuroimagen e inmunológicas en trabajos de campo para el diagnóstico de la neurocisticercosis en particular.

¹ Academia Ecuatoriana de Neurociencias, Quito, Ecuador

MATERIAL Y MÉTODOS

Siguiendo el protocolo de investigación para la detección de enfermedades neurológicas de la Organización Mundial de la Salud,^{7,8} se entrevistó casa por casa a 2,723 habitantes de la población de San Pablo del Lago, en la provincia de Imbabura, 100 kilómetros al norte de Quito. La población fue escogida por la información proveniente de líderes de esa comunidad referente a casos compatibles con infección cisticercótica tanto porcina como humana en dicha zona, así como del deseo de sus pobladores para colaborar con el estudio.

Mediante un programa de computación se estableció una muestra al azar de 118 individuos. El tamaño de la muestra fue calculado matemáticamente con un límite de confianza del 95% para la detección de enfermedades con una prevalencia del 1% o más.⁹ Este grupo, estadísticamente representativo de la población, fue investigado con tomografías cerebrales simples y sometidos a detección de anticuerpos anticisticercosis mediante el test de EITB (enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay).¹⁰



Figura 1. Vista panorámica de la población de San Pablo del Lago, Ecuador.

Los estudios tomográficos se realizaron en un centro hospitalario 100 kilómetros al sur de la comunidad de San Pablo del Lago, realizándose 12 cortes de 10 mm de espesor mediante la utilización de un tomógrafo computado marca Siemens, Somatón DR3.

La prueba de EITB fue realizada en el Centro de Control y Prevención de Enfermedades en Atlanta previo el envío de dos cc. de suero congelado.

Dos neurólogos identificaron a 31 personas del área con diagnóstico de epilepsia. El tipo de crisis fue determinada siguiendo un algoritmo previamente validado en trabajos de campo,¹¹ de acuerdo a la clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia y en mutua concordancia entre los dos especialistas.

Los pacientes identificados como de sufrir dolores de cabeza fuertes y/o frecuentes fueron invitados a colaborar para profundizar en la investigación de esta dolencia mediante tomografía cerebral simple y test de EITB. El tipo de dolor se definió siguiendo los criterios de clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas.¹²

Los resultados fueron analizados utilizando un programa de estadística aplicada en epidemiología (Epi Info versión 5, CDC, Atlanta, USA) mediante tablas de contingencia 2 x 2.⁹

RESULTADOS

En la muestra al azar de la población (118 individuos) se identificaron 17 personas con evidencia tomográfica de NCC, lo que da una prevalencia global para este problema de 14.4%. El 64% de los casos con diagnóstico por neuroimagen de NCC se encontraban neurológicamente asintomáticos, el 18% presentaban crisis convulsivas y el restante 18% se quejaban de cefalea. La prevalencia de NCC en fase quística fue del 3.4%, correspondiente a cuatro casos (tres mujeres y un hombre) con edades entre los 38 y 54 años. En la Tabla 1 puede observarse la distribución por edad y sexo de la muestra al azar de la población, así como la prevalencia de NCC en cada grupo de edad.

Tabla 1. Distribución de la población y prevalencia de neurocisticercosis diagnosticada tomográficamente, por edad y sexo. San Pablo del Lago, Ecuador, 1994.

Edad (años)	Hombres	NCC*	Mujeres	NCC*	Casos / Total
0 - 9	8	0	6	0	0 / 14 (0%)
10-19	16	1	24	5	6 / 40 (15%)
20-29	5	1	7	0	1 / 12 (8%)
30-39	6	1	9	2	3 / 15 (20%)
40-49	3	1	12	3	4 / 15 (27%)
50-59	2	0	5	2	2 / 7 (29%)
>=60	6	0	9	1	1 / 15 (7%)
TOTAL	46	4 (9%)	72	13 (18%)	17 / 118 (14%)

* NCC: Neurocisticercosis.

Un total de 31 pacientes de toda el área estudiada (2,723 individuos) cumplieron los criterios clínicos para ser catalogados como epilepsia,¹³ lo que da una prevalencia global para esta enfermedad del 10.7 por 1000 habitantes. De ellos 13 fueron hombres y 18 mujeres. De estos pacientes, 26 fueron estudiados con tomografía cerebral y 28 fueron sometidos al test inmunológico de EITB. Evidencia tomográfica de NCC se encontró en 14 individuos (53.8%), mientras el EITB fue positivo en seis de los 28 casos estudiados (21.4%).

El tipo de crisis convulsiva en los pacientes con diagnóstico por neuroimagen de neurocisticercosis se puede observar en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de las crisis epilépticas en los pacientes con diagnóstico tomográfico de neurocisticercosis. San Pablo del Lago, Ecuador, 1994

Tipo de crisis		Total (n = 26)*
Generalizadas	Parciales	5 (19.2%)
	Simple	9 (34.6%)
	Complejas	2
	Con generalización secundaria	6
Neurocisticercosis		14 (53.8%)

* Del grupo de 31 pacientes, 26 aceptaron realizarse tomografía cerebral

Siguiendo la Clasificación Internacional de Cefaleas, 187 individuos fueron identificados de sufrir dolores de cabeza de tipo migrañoso (prevalencia: 68.7 por 1000), y 77 personas fueron clasificadas como de sufrir dolores de cabeza de tipo tensional (prevalencia: 23.3 por 1000). De entre los migrañosos, 57 pacientes aceptaron realizarse una tomografía cerebral simple y en 52 de estos casos fue posible realizar el test de EITB. En este grupo de pacientes migrañosos 19 (33.3%) presentaron una TC compatible con el diagnóstico de NCC, y 11 (21.2%) tuvieron un test de EITB positivo. Del grupo de cefaleas tensionales 12 colaboraron para realización de tomografía cerebral y prueba de EITB. Dos (16.7%) tuvieron una TC sugestiva de NCC, mientras el test de EITB fue positivo en tres casos (25%). Al comparar a estos individuos con los de la muestra al azar de la población que no presentaban dolores de cabeza, se evidenció una asociación estadísticamente significativa con neurocisticercosis en el grupo de los migrañosos, no así en el grupo de pacientes con cefalea tensional.¹⁴

En la Tabla 3 observamos el resumen de los hallazgos tomográficos en los 26 pacientes epilépticos y en los 57 individuos con migraña sometidos a este examen de neuroimagen.

Tabla 3. Resumen de los hallazgos tomográficos de los pacientes epilépticos y migrañosos. San Pablo del Lago, Ecuador, 1994

Diagnóstico tomográfico	Epilepsia	Migraña
Neurocisticercosis	14	19
Calcificación única	4	9
Calcificaciones múltiples	5	6
Quiste único	1	0
Múltiples quistes y calcificaciones	2	1
Múltiples fases encefálicas y calcificaciones	1	1
Múltiples quistes + fase encefalítica	1	0
Quiste único + calcificación única	0	2
Toxoplasmosis	2	0
Atrofia cortical	2	0
Quiste porencefálico	0	1
Estudios normales	8	37
<i>Total Estudios Tomográficos</i>	26	57

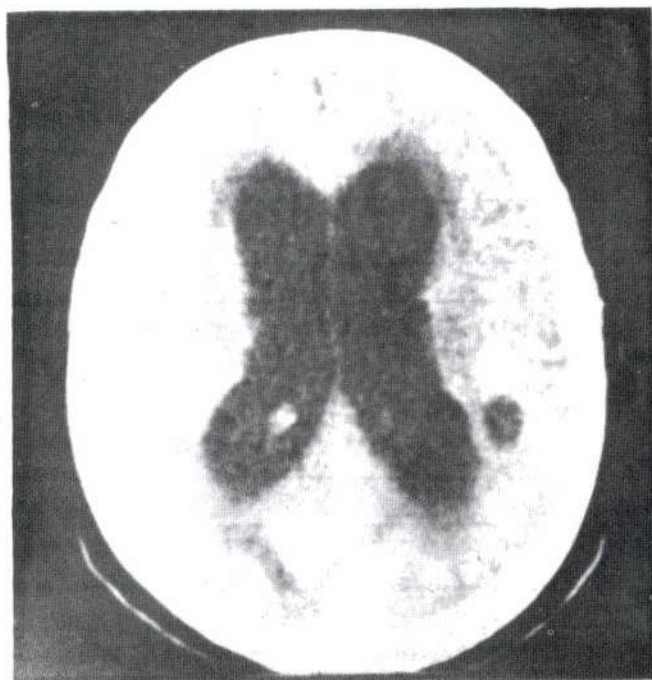


Figura 2. Tomografía cerebral simple de un poblador de San Pablo del Lago que demuestra hidocefalia, un quiste cisticercótico parenquimal izquierdo y una calcificación.

los 26 pacientes epilépticos y en los 57 individuos con migraña sometidos a este examen de neuroimagen.

Las Tablas 4 a 7 muestran las tablas de contingencia 2 x 2 entre el grupo de pacientes con epilepsia y/o migraña comparados con la muestra

Tabla 4. Tabla de contingencia 2 x 2 para la comparación entre epilepsia y NCC diagnosticada por tomografía.

	Epilepsia +	Epilepsia -	Total
TC + para NCC	14	17	31
TC - para NCC	12	101	113
Total	26	118	144

$p < 0.001$ (OR 6.93, 95%CI 2.5-19.5)

Tabla 5. Tabla de contingencia 2 x 2 para la comparación entre epilepsia y NCC diagnosticada por EITB

	Epilepsia +	Epilepsia -	Total
EITB +	6	10	16
EITB -	22	86	108
Total	28	96	124

$p = 0.12$, no significativo.

Tabla 6. Tabla de contingencia 2 x 2 para la comparación entre migraña y NCC diagnosticada por tomografía

	Migraña +	Migraña -	Total
TC + para NCC	19	14	33
TC - para NCC	38	95	133
Total	57	109	166

$p < 0.005$ (OR 3.39, 95%CI 1.55-7.45).

Tabla 7. Tabla de contingencia 2 x 2 para la comparación entre migraña y NCC diagnosticada por EITB

	Migraña +	Migraña -	Total
EITB +	11	7	18
EITB -	41	80	121
Total	52	87	139

$p < 0.05$ (OR 3.07, 95%CI 1.11-8.50).

COMENTARIOS

Los datos epidemiológicos de la neurocisticercosis han sido difíciles de precisar debido fundamentalmente a las siguientes razones: 1) falta de conocimiento de las autoridades de salud pública que han reportado prevalencias bajas de la enfermedad; 2) las características clínicas de esta condición, con un amplio rango de manifestaciones que van desde dolores de cabeza inespecíficos hasta crisis convulsivas, hidrocefalia e incluso muerte;¹⁵ 3) variable período de incubación que va de unos pocos meses a más de 20 años;¹⁶ y 4) falta de adecuados métodos de diagnóstico.

Ultimamente con el aporte de nuevas técnicas inmunológicas, específicamente a través del EITB y el uso extendido de la tomografía computada de cerebro, se ha abierto un panorama más claro sobre la distribución y extensión de esta parasitosis cerebral. La prevalencia de neurocisticercosis basada en estudios necrópsicos fue estimada en un 3%,³ mientras que con utilización de pruebas inmunológicas ésta subió al 9%.¹⁷

Las bien conocidas dificultades para medir con precisión la prevalencia de las más frecuentes enfermedades neurológicas y la necesidad específica de establecer un diagnóstico certero para la neurocisticercosis, nos forzó a desarrollar una metodología de investigación de acuerdo a estas necesidades que combinó la investigación neuroepidemiológica clásica puerta a puerta con técnicas tomográficas y de neuroimagen.

El presente trabajo demuestra claramente la utilidad de técnicas de neuroimagen e inmunológicas en trabajos de campo para el establecimiento de la enorme distribución del problema de la taeniasis y cisticercosis en una zona específica del Ecuador, y que, al no ser de las áreas de menor protección de las autoridades de salud del gobierno central, dan una pauta preocupante de lo que pueda estar sucediendo en otras áreas del país poco protegidas y sobre todo de la necesidad inmediata de programas preventivos de esta temible enfermedad.

RESUMEN

Se presentan los resultados de una investigación de campo en una población ubicada a 100 kilómetros al norte de la ciudad de Quito que demuestran una prevalencia del 14% para neurocisticercosis con el uso de tomografía cerebral y del 10% con la utilización de pruebas inmunológicas. Adicionalmente se investigaron a los individuos de la zona con epilepsia y

tomografía cerebral y del 10% con la utilización de pruebas inmunológicas. Adicionalmente se investigaron a los individuos de la zona con epilepsia y dolores de cabeza, evidenciándose que la neurocisticercosis constituye un factor de riesgo estadísticamente significativo para ambos problemas.

SUMMARY

The results of a field study performed in a village located 100 km north of Quito, Ecuador, demonstrating a prevalence of 14% for neurocysticercosis by cerebral computed tomography, and 10% by serology (EITB) are presented. In addition, the individuals with epilepsy and headache in the zone were studied, demonstrating that neurocysticercosis is a statistically significant risk factor for both problems.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Research needs in taeniasis/cysticercosis. *Bulletin of the World Health Organization* 1976; 53: 67-93.
2. Cruz M, Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS, Proaño J. Operational studies on the control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in Ecuador. *Bulletin of the World Health Organization* 1989; 67: 401-7.
3. Guerrero F. Cisticercosis cerebral: hallazgos necrópsicos. *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas* 1965; 3: 142-50.
4. Loo L, Braude A. Cerebral cysticercosis in San Diego. A report of 23 cases and review of the literature. *Medicine* 1982; 61: 341-59.
5. Scharf D. Neurocysticercosis: two hundred thirty-eight cases from a California hospital. *Archives of Neurology* 1988; 45: 777-80.
6. Cruz M, Cruz I, Horton J. Albendazol versus praziquantel in the treatment of cerebral cysticercosis: clinical evaluation. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1991; 85: 244-7.
7. Osuntokun BO, Schoenberg BS, Nottidge V, Adeuja A, Kale O, Adeyefa A, et al. Research protocol for measuring the prevalence of neurologic disorders in developing countries: results of a pilot study in Nigeria. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 143-53.
8. Schoenberg BS. Clinical neuroepidemiology in developing countries. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 137-42.
9. Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC. *Epi Info, Versión 5: A Word Processing, Database and Statistics Program for Epidemiology on Microcomputers*. Stone Mountain, Georgia: USD Incorporated, 1990.

11. Bossano F, Calderón L. Un algoritmo para la clasificación de crisis epilépticas en estudios neuroepidemiológicos. En: Cruz ME (Ed.) *Control Comunitario de la Epilepsia*. Quito: Academia Ecuatoriana de Neurociencias, 1991: 56-63.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-96.
13. Commission on Classification and Terminology of the League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
14. Cruz ME, Cruz I, Preux PM, Schantz P, Dumas M. Headache and cysticercosis in Ecuador, South America. *Headache* 1995; 35: 93-7.
15. Gemmell M, Matyas Z, Pawlowsky Z, Soulsby EJJ (Eds.) *Guidelines for Surveillance and Control of Taeniasis/Cysticercosis*. VPH/83.49. Geneva: World Health Organization, 1983: 1-207.
16. Latovitzki N, Abrams G, Clark C, Mayeux R, Ascherl G, Sciarra D. Cerebral cysticercosis. *Neurology* 1978; 28: 838-42.
17. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez IO, Lopez AS, *et al*. Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 46: 677-85.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA CISTICERCOSIS EN EL PERÚ

Héctor H. García,^{1,2,3} Robert H. Gilman,^{2,3} Armando E. Gonzalez,⁴ Víctor C.W. Tsang,⁵ Manuela Verástegui^{2,3}

INTRODUCCIÓN

La cisticercosis es la parasitosis más común del sistema nervioso humano.¹ Se le conoce desde la antigüedad, y probablemente la sospecha de su origen haya sido lo que llevó a las religiones judaica e islámica a prohibir expresamente la ingesta de la carne del cerdo. Ya Aristófanes, en el siglo V a.c., describe en una de sus comedias cómo buscar los cisticercos en la lengua de los cerdos,^{2,3} y Aristóteles en su "Historia de los Animales" hace similares referencias, describe su curación mediante el uso de cierta especie de trigo como alimento de los cerdos enfermos y, haciendo gala de gran capacidad de observación, anota que los cerdos no la padecen mientras están lactando.³

La infestación encefálica en el ser humano es inicialmente descrita por Rumler en 1558 en la duramadre de un individuo epiléptico.⁴ Panaroli en 1562 la halló también en el cuerpo calloso durante la autopsia de un sacerdote, también epiléptico, aunque su naturaleza parasitaria sería recién identificada por Malpighi, en el siglo XVII.^{2,4} Zeder crea el género "Cysticercus", del griego "kustis", vejiga y "kerkos", cola,^{3,4} en 1803, y en la Alemania

¹ Departamento de Enfermedades Transmisibles y Neuropediatría, Instituto de Ciencias Neurológicas. Jr. Ancash 1271, Barrios Altos, Lima, Perú. Teléfono/Fax (511) 3281473.

² Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Av Honorio Delgado 430, San Martín de Porras, Lima, Perú.

³ Departamento de Patología, Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Av Honorio Delgado 430, San Martín de Porras, Lima, Perú. Teléfono (511) 4832942, Fax (511) 4529758.

⁴ Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Av. Circunvalación s/n, Salamanca de Monterrico, Lima, Perú. Teléfono/Fax (511) 4488931.

⁵ Immunology Branch, Division of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. 4770 Buford Highway NE, Atlanta, GA 30341-3724, USA. Teléfono: (404) 488-4056, Fax: (404) 488-4109. Correo electrónico: Héctor H. García: hhgarcia@prisma.org.pe; Robert H. Gilman: rgilman@prisma.org.pe; Armando E. Gonzalez: emico@fmvusm.edu.pe; Víctor C.W. Tsang: vct1@ciddp1.em.cdc.gov

de 1855 Küchenmeister demostraría concluyentemente su relación con la tenia, en una serie de estudios en presidiarios condenados a muerte.^{4,5}

En el Perú de 1792, Hipólito Unanue, desconociendo aun el diagnóstico de cisticercosis, escribe una nota acerca del caso de un soldado fallecido a raíz de una crisis epiléptica de tres días de duración durante la cual, entre otras medidas, le fueron suministrados purgantes, llevándolo a excretar una tenia. En esta nota, Unanue lamenta no disponer de una mesa de autopsias, en la que *"...podría el cuchillo anatómico haber manifestado los desórdenes que aquella formidable lombriz causó en sus órganos, y si tomaron de aquí origen las contracciones de sus músculos"*.⁶ Casi un siglo después, Pérez Roca describe información recibida acerca de la autopsia *"...de un individuo que sucumbió a consecuencia del alcoholismo agudo, en el que se encontraron en el cerebro gran número de quistes de equinococo"*.⁷

La primera descripción directa de un caso de cisticercosis en el país fue hecha por Hercelles, quien describe la presencia de los parásitos en el miocardio de un paciente (en la necropsia), confundiéndolos inicialmente con verruga peruana. Él mismo halla un nuevo caso en el cerebro en 1913, y dos años más tarde reporta junto con Voto Bernalles el primer caso de "ladrerie humana" diagnosticado en nuestro país en vida del paciente, al demostrar el cisticerco mediante biopsia subcutánea.⁸ A partir de 1940 se publicarían en nuestro país trabajos muy completos sobre el tema por Trelles, Lazarte, Rocca, Palomino y otros investigadores nacionales,⁹⁻¹⁴ que han pasado a ser referencia obligada para los reportes recientes.

La disponibilidad del Ensayo de Inmunoelctrotransferencia (EITB) como la primera prueba serológica con suficiente sensibilidad y especificidad para ser utilizada en estudios poblacionales, permitió al Grupo de Trabajo en Cisticercosis en Perú,[#] aunando los esfuerzos de profesionales de diferentes especialidades e instituciones, llevar a cabo una serie de estudios destinados a conocer las características epidemiológicas de la teniasis/cisticercosis en poblaciones endémicas, cuyos resultados se detallan en el presente reporte.

ESTUDIOS EN POBLACION GENERAL - SELVA

a) Maceda (1988).¹⁵ En base a reportes de cisticercosis porcina en el camal de Tarapoto, en la selva del país, y de casos de epilepsia en un hospital

[#] Listas de los miembros colaboradores se han publicado en previos artículos (referencias 15, 17, 18, 19).

local, seleccionamos la población de Maceda (población 421, altura aproximada 500 m.s.n.m.), distante 20 km de Tarapoto, para el primer estudio. Maceda es muy similar a la mayoría de comunidades de selva alta con respecto a su economía basada en la agricultura, su situación alledaña a un río, y las condiciones climáticas. Las casas son de adobe, con suelos de tierra apisonada. Cerdos y otros animales domésticos se crían mayormente sueltos, con acceso a las casas, y raramente encorralados. No hay electricidad ni agua potable, el agua se obtiene del río. Algunas casas tienen letrinas, usualmente en el patio trasero.

En Maceda, luego de reuniones con la población y sus directivos y la aceptación del estudio, realizamos un censo y mapeo de la población, luego de lo cual se obtuvieron muestras de sangre de los pobladores por venopunción, y se colectaron muestras de heces. El equipo veterinario examinó por inspección visual y palpación las lenguas de los cerdos (mayores de cuatro meses) y obtuvo también una muestra de sangre por venopunción. Las muestras de sangre fueron centrifugadas y los sueros procesados utilizando la técnica de EITB.^{16,17} Las muestras de heces fueron sometidas a exámenes parasitológicos directos y por concentración. Cinco muestras de suelo, recogidas de lugares potencialmente contaminados, se tomaron para examen microscópico en busca de huevos de *T. solium*. Con el mismo fin se obtuvieron cinco muestras de sedimento del agua del río por bombeo y filtración, cada muestra a partir de 250 a 500 litros de agua.

La seroprevalencia fue de 8% (30 individuos seropositivos). El caso de menor edad tuvo seis años. La seroprevalencia en cerdos fue 43% (Tabla 1). No se encontraron huevos de *Taenia* en ninguna de las muestras de suelo o agua.

Luego de esta etapa, los individuos seropositivos se parearon por edad y sexo con individuos seronegativos; se les tomó una historia clínica y recibieron un examen neurológico completo. Se les suministró además tratamiento antiparasitario con niclosamida, y las heces post-tratamiento fueron sometidas a un nuevo examen parasitológico. No se encontraron diferencias significativas en sintomatología neurológica entre los individuos seropositivos y los seronegativos.

De 305 muestras de heces recolectadas en la primera etapa del estudio, solamente una (0.3%) fue positiva a huevos de *Taenia* (este paciente era seropositivo). Luego del tratamiento con Niclosamida, se recuperaron huevos de *Taenia* en cuatro de 21 muestras de individuos seropositivos, y en uno de 22 controles seronegativos.

No encontramos factores estadísticamente asociados a infección humana. El único factor asociado a infección porcina fue la presencia de letrina en la casa.

b) Churusapa (1989). Luego del estudio en Maceda, pasamos a otra comunidad cercana, Churusapa (población 269, altura aproximada 500 m.s.n.m), donde aplicamos el mismo esquema de muestreo. Aún cuando la proporción de la muestra fue menor, los resultados fueron claramente similares a los de Maceda (Tabla 1). Hubo nueve individuos seropositivos (7%), y el caso de menor edad tuvo ocho años. La seropositividad en cerdos fue 49% (Tabla 1). Al tiempo de entregar los resultados a la población, solamente pudimos ubicar a cuatro de los nueve individuos seropositivos, ninguno de los cuales presentó anormalidades en el examen neurológico.

Tabla 1. Características de la población humana y porcina y prevalencia de cisticercosis en Maceda y Churusapa

	Maceda	Churusapa
Muestreados	371 (88%)	134 (48%)
Tipo de muestra:	Población general	Población general
Seroprevalencia en humanos:	8%	7%
Hombres	7% (12/167)	6% (4/66)
Mujeres	9% (18/204)	7% (5/68)
Disposición de excretas:	En el campo	En el campo
Seroprevalencia en cerdos:	43% (57/133)	49% (43/87)
Examen de lengua positivo:	33% (44/133)	No se hizo
Tipo de crianza:	Sueltos	Sueltos

ESTUDIOS EN POBLACION GENERAL - SIERRA

a) Haparquilla (1990). Para el siguiente estudio seleccionamos la comunidad de Haparquilla, en Cusco (población 371, altura aproximada 3400 m.s.n.m.). Este estudio se realizó paralelamente a un estudio de prevalencia de fasciolosis humana, a cargo de la Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco y la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima. Haparquilla, en la sierra del país, difiere notoriamente de las comunidades de la selva en relación a sus costumbres y clima. La temperatura es mucho más

fría, la crianza de cerdos es común, mayormente encorralada, con pasteo ocasional, y aún cuando prácticamente no hay letrinas, los habitantes acostumbran hacer sus deposiciones en el patio trasero de sus casas, o a la vuelta de ellas. Tampoco hay agua potable, aunque sí electricidad.

En Haparquilla, la seroprevalencia en humanos fue algo mayor que en las comunidades de selva (13%). El caso de menor edad tuvo ocho años. La seroprevalencia en cerdos fue también alta (49%).

b) Saylla (1992). Posteriormente contactamos con las autoridades de la población de Saylla (población 505, altura aproximada 3200 m.s.n.m.), más cercana a Cusco, donde llevamos a cabo un estudio de seroprevalencia en manipuladores de alimentos (descrito más adelante). Finalizado ese estudio, se contactó con la directiva del Club de Madres de la comunidad y se realizó un estudio de prevalencia en la población general. Este muestreo tuvo ciertos sesgos (especialmente una mayor proporción de mujeres), y la prevalencia encontrada fue muy alta, a predominio de la escasa proporción de varones que acudieron (Tabla 2). El caso de menor edad tuvo siete años. En este estudio, no nos es posible descartar que hayan acudido al examen mayormente aquellos varones que presentaban algún tipo de sintomatología.

Tabla 2. Características de la población humana y porcina y prevalencia de cisticercosis en Haparquilla y Saylla

	Haparquilla	Saylla
Muestreados	108 (30%)	99 (20%)
Tipo de muestra:	Población general	Madres y parientes
Seroprevalencia en humanos:	13%	24%
Hombres	10% (4/41)	41% (11/27)
Mujeres	15% (10/67)	18% (13/72)
Disposición de excretas:	En su patio trasero	En su patio trasero
Seroprevalencia en cerdos:	46% (51/110)	36% (19/53)
Tipo de crianza:	Sueltos/Encorralados	Sueltos/Encorralados

c) Canchayllo (1995). Actualmente estamos desarrollando un proyecto de control de la cisticercosis en varias comunidades de otra zona endémica de la sierra central. Este proyecto conlleva un enfoque de diagnóstico y atención

de salud a la comunidad que incluye examen clínico, hematocrito, y exámenes de ecografía abdominal. La primera comunidad que contactamos fue Canchayllo (población aproximada 1000, altura aproximada 3800 m.s.n.m). Canchayllo forma parte de una cooperativa dedicada a la crianza de ganado ovino, y la crianza de cerdos no es tan común como en las comunidades estudiadas previamente. La seroprevalencia en humanos en Canchayllo fue menor a las anteriores (6%), así como la prevalencia en cerdos (20%).

d) Quilcas (1996). Luego contactamos con las autoridades y dirigentes de varias comunidades del distrito de Quilcas, cerca a Huancayo (población total aproximada 3000, altura aproximada 3200 m.s.n.m). Las comunidades de la zona son en cierta forma semejantes a las de la sierra sur, aunque más pobres. Su economía se basa en la agricultura y ganadería en pequeña escala. La crianza de cerdos es muy común, y los datos preliminares con que contamos hallan seroprevalencias en humanos de alrededor del 18%, y seroprevalencias en cerdos que varían entre 60 y 70%.

ESTUDIOS POBLACIONALES - COSTA

a) Monterredondo (1993). Luego de algunos estudios en poblaciones endémicas de la selva y la sierra, el siguiente estudio fue programado en una comunidad endémica de la costa, a fin de completar de alguna manera la información referente a comunidades endémicas en el país. La comunidad escogida fue Monterredondo, en la costa norte (altura aproximada 300 m.s.n.m., población 1200), en base a su accesibilidad, deseos de cooperación y datos verbales de existencia de la enfermedad en porcinos. Los cerdos en Monterredondo se crían amarrados, y la disposición de excretas es al aire libre, aunque en lugares determinados dentro de la comunidad.

En Monterredondo se muestrearon 489 personas (38%). La seroprevalencia en humanos fue significativamente mayor en mujeres que en hombres, en promedio 16%. Un dato muy llamativo para nosotros fue que la seroprevalencia en cerdos por primera vez fue menor que la de humanos (13% contra 16%).

Una vez conocida esta información, en los siguientes viajes preguntamos a la gente de la comunidad si alguno de sus hábitos higiénicos o de crianza de cerdos había cambiado en los últimos años, a lo que se nos explicó que debido a la intensificación de los sembríos de arroz, la comunidad había acordado prohibir la crianza de cerdos sueltos (solamente encorralados o amarrados).

epilepsia (una con crisis convulsivas, tres con episodios de pérdida del conocimiento), una refirió parestesias en el miembro superior izquierdo seguidas de dolor abdominal, y una mareos.

Siete de ellos consintieron en acudir a Cusco para efectuárseles radiografías de cráneo en tomas frontal y lateral. Todas las radiografías fueron informadas como normales por un neurorradiólogo.

Exámenes serológicos en la población porcina.- Diecinueve de los 55 cerdos muestreados (34.5%) arrojaron resultado positivo a la prueba de EITB.

b) Reclutas del servicio militar (Trujillo, 1996). Este año, en colaboración con el Dr. Hermes Escalante, de la Universidad Nacional de Trujillo, hemos realizado encuestas serológicas en dos poblaciones de reclutas del servicio militar en Trujillo, en la costa norte del país (población presumiblemente sana). Las seroprevalencias encontradas fueron 4% (10/245), y 1.5% (3/220). Lamentablemente, estos casos no se pudieron seguir clínicamente.

ESTUDIOS EN PACIENTES NEUROLÓGICOS

a) Pacientes neurológicos hospitalizados (1989).¹⁸ En este estudio se examinaron por EITB 204 de 231 pacientes que se hospitalizaron consecutivamente en una sala de neurología del Instituto de Ciencias Neurológicas, en Lima. Veintiuno de 173 pacientes que consintieron en dar una muestra de sangre fueron seropositivos (12%). Hubo discordancias entre el diagnóstico clínico y la serología: más de la mitad de los pacientes diagnosticados clínicamente fueron seronegativos. De los 10 pacientes seropositivos que no tenían un diagnóstico de neurocisticercosis, uno fue portador de una tenia adulta, uno había sido operado de un cisticerco cerebral (dato que no constaba en la historia clínica del presente internamiento), tres fueron luego diagnosticados por tomografía axial computarizada (TAC) de cisticercosis, con imágenes quísticas múltiples, uno tuvo una imagen en la TAC diagnosticada como "proceso expansivo temporal", y otro tuvo hidrocefalia.

b) Pacientes que acudieron para tomografía cerebral (1990).¹⁹ Otra encuesta serológica que desarrollamos se hizo en pacientes que acudieron a un centro privado de tomografía axial computarizada. En este estudio, la prevalencia fue del 8%, y nuevamente hubieron discrepancias entre el diagnóstico del radiólogo y la presencia de anticuerpos. Cuando las placas de los pacientes diagnosticados por TAC de cisticercosis fueron interpretadas en ciego por un segundo neurorradiólogo, solamente una de 10 placas se mantuvo

ESTUDIOS EN GRUPOS POBLACIONALES ESPECÍFICOS

a) Vendedores de “Chicharrones” (Saylla, 1991). Unos años antes, hicimos otro estudio de prevalencia en una ciudad pequeña cerca a Cusco, Saylla. Saylla es una ciudad conocida por la preparación de “Chicharrones”, comida típica hecha en base a carne de cerdo, primero hervida y luego frita en su grasa. Con el apoyo del municipio de la ciudad, llevamos a cabo el examen de salud de los manipuladores de alimentos correspondiente a ese año, incluyendo un examen clínico, hematocrito, VDRL, y se incluyó una prueba de EITB para *T. solium*.

Se censaron 57 individuos, correspondientes a los 10 locales existentes. Cuarenta y tres de ellos (75%) aceptaron ser incluidos en el estudio. La distribución por sexos fue similar para varones (20/43, 47%) y mujeres (23/43, 53%), y las edades variaron entre 0 y 60 años (media 21, SD 14.57). Más de la mitad de la población censada registró contacto diario con carne de cerdo (31/57, 54%).

Inicialmente 29/43 (67%) proporcionaron una muestra de heces para examen parasitológico. En la segunda visita se dio tratamiento antiparasitario a 40 individuos y se recolectaron muestras de heces post-tratamiento de 33 (83%) de ellos (total de muestras de heces: 35; 27 individuos entregaron muestras de heces pre y post-tratamiento).

Se hallaron huevos de *Taenia sp.* en una de las 29 muestras iniciales y en dos de las 33 muestras post-tratamiento. La prevalencia encontrada fue de 8.57% (3/35). Las dos pacientes que fueron positivas en el examen post-tratamiento tuvieron muestra pre-tratamiento, negativa a *Taenia*.

Exámenes serológicos en la población humana.- Diez de los 43 individuos dieron resultado positivo a la prueba de EITB (23%). Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre seropositividad y edad mayor de 30 años ($p < 0.005$) y entre seropositividad y contacto diario con carne de cerdo ($p < 0.01$). Las tres pacientes en las que se encontró huevos de *Taenia sp.* al examen parasitológico tuvieron resultado positivo a la prueba de EITB ($p < 0.05$).

Examen clínico y radiológico de los individuos seropositivos.- Se interrogó y efectuó examen clínico dirigido a nueve de los 10 individuos seropositivos. Se obtuvo historia de haber pasado proglótidos con las deposiciones en tres casos, dos de los cuales tuvieron luego muestras de heces positivas a *Taenia sp.* Seis pacientes refirieron algún síntoma neurológico: cinco refirieron cefalea (moderada o severa, varios episodios), cuatro

en la categoría de "cisticercosis activa", y cinco de 14 fueron diagnosticadas como "no cisticercosis".

c) Pacientes neurológicos ambulatorios (1992).²⁰ En otro estudio en el Instituto de Ciencias Neurológicas, 498 pacientes neurológicos ambulatorios fueron examinados por EITB. Doce por ciento de los pacientes con epilepsia fueron seropositivos, comparado a solamente 3% de los pacientes que acudieron por otra sintomatología. La seroprevalencia aumentó al 20% si los pacientes habían iniciado su epilepsia tardíamente o procedían de provincia, y al 29% si tenían ambos antecedentes.

d) Individuos con sintomatología neurológica en una comunidad endémica (1992). Durante el estudio en Monterredondo, intentamos evaluar la prevalencia de anticuerpos a *T. solium* en pacientes con epilepsia de otra comunidad cercana. Acudieron para examen 52 pacientes, 49 de ellos con sintomatología neurológica. Catorce de 41 individuos con epilepsia fueron seropositivos, contra solamente uno de ocho que acudieron por dolor de cabeza o mareos. De los 14 epilépticos seropositivos, 13 consintieron en ser examinados por TAC en una ciudad cercana. Solamente siete de las 13 tomografías fueron anormales: un quiste en dos casos, múltiples quistes en un caso, dos calcificaciones en dos casos, y múltiples calcificaciones en dos casos.

e) Pacientes ambulatorios que acudieron para serología.²¹ Al evaluar los resultados de las pruebas de EITB realizadas como servicio al público en el Laboratorio de Parasitología de la Universidad Cayetano Heredia, la prevalencia de serología positiva fue 18% en suero y 28% en muestras de líquido cefalorraquídeo. Utilizando la técnica de regresión logística se analizaron los factores asociados a seropositividad, encontrándose una asociación estadísticamente significativa con cuatro factores: haber nacido en provincias, haber criado cerdos, ser mayor de 20 años, tener historia de epilepsia, y haber sido portador de una tenia intestinal.

f) Pacientes tratados por neurocisticercosis (1990-95). En una serie de 50 pacientes tratados por neurocisticercosis con albendazole, estudiamos el tiempo de desaparición de los anticuerpos. Solamente en tres de 14 pacientes curados la serología se volvió negativa antes del año, y la mayoría de aquellos con una reacción fuerte (7 bandas) persistieron con la misma respuesta al fin del año de seguimiento. Hubo un aumento en el número de bandas alrededor de la segunda semana de tratamiento, sólo en pacientes con quistes viables.

CISTICERCOSIS PORCINA

a) Circuitos de comercialización de cerdos.²² En un estudio llevado a cabo antes de 1990, el equipo veterinario del grupo investigó y describió los circuitos por los cuales se comercializan los cerdos en una zona endémica del centro del país, encontrando que la vía oficial de mercadeo y los camales eran prácticamente ignorados. La casi totalidad de cerdos era comercializada a través de ferias al aire libre, y beneficio clandestino, aún las carcasas que luego irían al mercado formal. Este estudio también demostró que en esa zona, una buena proporción de la carne comercializada en estos circuitos estaba infectada, era vendida a menor precio, y luego mezclada con carne sana para ser expendida en restaurantes.

b) Cerdos centinelas como monitores de infección.²³ En este estudio, un grupo de cerdos sanos (nacidos en Lima) fue llevado a una zona endémica en la selva del país y entregado para crianza a los comuneros. Al cabo de nueve meses, cuatro de 12 (33%) habían adquirido anticuerpos, así como nueve de 16 cerdos seronegativos de similar edad de la zona (56%). Este estudio, si bien preliminar, demostró la factibilidad de utilizar al cerdo como un indicador de la carga de infección de una determinada zona.

c) Inmunidad pasiva. A fin de confirmar la duración de la respuesta inmune adquirida de la madre, un grupo de marranas seropositivas fueron traídas a Lima y fertilizadas en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Luego de la parición, los lechones fueron seguidos serológicamente hasta más allá del octavo mes de edad, y los anticuerpos, aunque disminuyeron en intensidad y número de bandas, persistieron hasta el octavo mes.

d) Tratamiento de la cisticercosis porcina con albendazol y oxfendazol.^{24,25} El mismo equipo ha demostrado la efectividad de un tratamiento de la cisticercosis porcina utilizando tres días de albendazol,²⁴ y luego la efectividad de una dosis única de oxfendazol.²⁵ Esta última droga tiene un gran potencial de uso como medida de control, y tal vez, luego de los estudios de seguridad correspondientes, pueda ser utilizada en cisticercosis humana.

COMENTARIO

Las elevadas seroprevalencias encontradas en la mayoría de los estudios arriba descritos reflejan la real magnitud de la cisticercosis en nuestro medio.

Si bien es cierto que la presencia de anticuerpos no necesariamente representa enfermedad clínicamente apreciable, sí es un signo de exposición al parásito y como tal de infección y posible enfermedad. De otro lado, su presencia en diferentes poblaciones de enfermos neurológicos, y las diferencias entre estos grupos, nos dan una idea de la importancia de su impacto clínico.

Es claro que la verdadera solución del problema estriba en la prevención de la enfermedad mediante un cambio en las condiciones de vida de la población mayoritariamente afectada, que incluya instrucción acerca de la enfermedad, mejoramiento de viviendas e infraestructura sanitaria y adecuado control veterinario en la cría de cerdos. El logro de este objetivo implica la inversión de gran cantidad de recursos económicos, organización y tiempo, lo cual hace difícil imaginar que se consiga en un futuro cercano, y pone en el tapete la necesidad de desarrollar opciones de intervención y control a corto plazo. Los estudios en cerdos nos han brindado datos de utilidad para este fin: las limitaciones del uso de la serología en razón de la presencia de anticuerpos maternos, la posibilidad de utilizar cerdos centinelas, y el potencial uso de oxfendazol en el control de la enfermedad. Las variaciones en el comportamiento de la enfermedad entre las comunidades de diferentes zonas, y la estrecha relación entre las seroprevalencias en la población porcina y humana, nos muestran la necesidad de individualizar los enfoques de estrategias de control a corto plazo, para adecuarlas a cada realidad local.

RESUMEN

Se describen varios estudios de prevalencia de cisticercosis humana y porcina en diferentes comunidades y grupos poblacionales específicos, realizados por el Grupo de Trabajo en Cisticercosis en Perú. Los detalles más saltantes son la elevada seroprevalencia en la mayoría de los grupos estudiados (poblaciones endémicas y pacientes neurológicos), la estrecha relación entre las prevalencias de la enfermedad en cerdos y en humanos, variaciones en relación a las características geográficas, la asociación entre infección y epilepsia, y la edad de presentación generalmente luego de la primera década de la vida, con pocas excepciones. En las poblaciones estudiadas, los individuos seropositivos son en su mayoría neurológicamente asintomáticos; sin embargo, la falta de estudios de seguimiento no permite saber que proporción de ellos desarrollará luego sintomatología. Se describen también algunos estudios realizados en cerdos, que demostraron la posibilidad de usar cerdos no infectados como centinelas para monitorizar la prevalencia

de infección, la persistencia de los anticuerpos maternos, y ensayos de tratamiento con nuevos regímenes terapéuticos.

SUMMARY

Several seroepidemiological studies performed by the Cysticercosis Working Group in Peru on the epidemiology of human and porcine cysticercosis in different villages and selected sub-populations are described. Evident characteristics include the high seroprevalence in most populations (endemic villages and neurologic patients), the close relationship between the prevalences in humans and in swine, geographical variations, its association with epilepsy, and the age of infected individuals, usually after the first decade, with few exceptions. Most seropositive individuals in the studied villages were asymptomatic; however, there is no data from prospective studies, and it is not possible to know what proportion of them will later develop neurologic symptoms. Some studies in pigs, demonstrating the possibility of the use of sentinel pigs to monitor the prevalence of infection, the persistence of circulating maternal antibodies, and therapeutic trials with new drug schemes are also described.

REFERENCIAS

1. Grisolia JS, Wiederholt WC. CNS cysticercosis. *Archives of Neurology* 1982; 39: 540-4.
2. Nieto D. Historical notes on cysticercosis. En: Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridaura C, Beltran F. (Eds.) *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. New York: Academic Press, 1982: 1-7.
3. Trelles JO, Trelles L. Cysticercosis of the nervous system. En: Vinken PJ, Bruyn G (Eds.) *Handbook of Clinical Neurology, Vol 35: Infections of the Nervous System*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1978: 291.
4. Grove DI. *A History of Human Helminthology*. Oxon: CAB International, 1990: 355-83.
5. Herrera G. Aspectos radiológicos de la neurocisticercosis. *Tesis Doctoral, Universidad Peruana Cayetano Heredia*, Lima, 1971.
6. Deza L. Hipólito Unanue y la neurocisticercosis. *Revista de Neuropsiquiatría (Perú)* 1987; 50: 77-82.

7. Alayza F. Historia de la neurología en el Perú. *Tesis Doctoral, Universidad Peruana Cayetano Heredia*, Lima, 1973.
8. Hercelles O, Voto-Bernales J. La cisticercosis humana en el Perú. *La Crónica Médica* 1915; 621: 49-54.
9. Trelles JO, Lazarte J. Cisticercosis cerebral. Estudio clínico, histopatológico y parasitológico. *Revista de Neuropsiquiatría (Perú)* 1940; 3: 393-511.
10. Soto B, Palomino L. Aspectos radiológicos de la cisticercosis cerebral. *Annales de Radiologie* 1966; XI: 31-42.
11. Escalante S. Cisticercosis. I. Epidemiología y clínica. Consideraciones anatómicas. II. Cisticercosis Porcina. *Tesis Doctoral, Universidad Peruana Cayetano Heredia*, Lima, 1973.
12. Escalante S. Epidemiología de la cisticercosis en el Perú. *Revista de Neuropsiquiatría (Perú)* 1977; 40: 29-39.
13. Inope L, Rojas M, Bullon F. Cisticercosis en el Perú: algunos aspectos estadísticos. *Revista de Neuropsiquiatría (Perú)* 1977; 40: 40-5.
14. Rojas M. Cisticercosis, una imponderada zoonosis en el Perú. *Boletín Informativo del Colegio Médico-Veterinario del Perú* 1983; 18: 19-23.
15. Diaz F, García HH, Gilman RH, Gonzalez AE, Castro M, Tsang VCW, *et al.* Epidemiology of teniasis and cysticercosis in a Peruvian village. *American Journal of Epidemiology* 1992; 135: 875-82.
16. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *Journal of Infectious Diseases* 1989; 159: 50-9.
17. Diaz F, Verastegui M, Gilman R, Tsang V, Pilcher J, Gallo C, *et al.* Immunodiagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*): a field comparison of an antibody enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), an antigen-ELISA and an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 46: 610-5.
18. García HH, Martínez M, Gilman RH, Herrera G, Tsang VCW, Pilcher JB, *et al.* Diagnosis of cysticercosis in endemic regions. *Lancet* 1991; 338: 549-51.
19. García HH, Herrera G, Gilman RH, Tsang VCW, Pilcher JB, Diaz F, *et al.* Discrepancies between cerebral computed tomography and western blot in the diagnosis of neurocysticercosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 50: 152-7.
20. García HH, Gilman R, Martínez M, Tsang VCW, Pilcher JB, Herrera G, *et al.* Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Perú. *Lancet* 1993; 341: 197-200.
21. García HH, Gilman RH, Tovar M, Flores E, Jo R, Tsang VCW, *et al.* Factors associated with *T. solium* cysticercosis. Analysis on 946 Peruvian neurologic patients. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 52: 147-50.
22. Cysticercosis Working Group in Peru. The marketing of cysticercotic pigs in the sierra of Peru. *Bulletin of the World Health Organization* 1993; 71: 223-8.

23. Gonzalez AE, Gilman R, García HH, McDonald J, Kacena K, Tsang VCW, et al. Use of sentinel pigs to monitor environmental *Taenia solium* contamination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 51: 847-50.
24. Gonzalez AE, Garcia HH, Gilman RH, Lopez MT, Gavidia C, McDonald J, et al. Treatment of porcine cysticercosis with albendazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 53: 571-4.
25. Gonzalez AE, Garcia HH, Gilman RH, Gavidia CM, Tsang VCW, Bernal T, et al. Effective, single dose treatment of porcine cysticercosis with oxfendazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996; 54: 391-4.

MÉTODOS PARA CONTROLAR LA TRANSMISIÓN DE LA CISTICERCOSIS

Robert H. Gilman,^{1,2,3} Héctor H. García,^{2,3} Armando E. González,^{3,4} Manuela Verástegui,² Meghan Dunleavy,¹ Carlton A. W. Evans,⁵ y el Grupo de Trabajo en Cisticercosis en Perú

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Taenia solium y la enfermedad resultante, neurocisticercosis, son altamente endémicas en países en desarrollo donde se crían cerdos para consumo. En áreas rurales de Latinoamérica, entre cinco y 20% de la población está infectada por *T. solium*. La neurocisticercosis existe en todo Latinoamérica, el Sudeste Asiático, África e India. En México, Ecuador y Brasil, la prevalencia de neurocisticercosis en autopsias sobrepasa el 1%,^{1,2} y en México y Perú,^{3,4} 12% de camas en servicios de neurología se ocupan por esta enfermedad. Neurocisticercosis fue la cuarta condición más común (con mayor frecuencia que tuberculosis) en autopsias en el Hospital Neurológico Santo Toribio de Mogrovejo en Lima, Perú (L. Palomino, datos no publicados). Durante los 37 años comprendidos entre 1950 y 1987, 136 de 2,200 autopsias realizadas en este hospital demostraron cisticercosis, reflejando la considerable mortalidad asociada con esta enfermedad.

BASES BIOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD

La cisticercosis es una enfermedad de humanos y cerdos. El cerdo alberga la forma larvaria de *T. solium* y los humanos adquieren la tenia adulta por ingerir cerdo insuficientemente cocido. Luego de ser ingerida, la larva evagina en el intestino delgado y da lugar a un gusano adulto, que al madurar produce proglótidos grávidos, conteniendo miles de huevos cada uno. La

1 The Johns Hopkins University School of Public Health, Baltimore, Maryland, USA.

2 Departamentos de Microbiología y Patología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

3 Asociación Benéfica PRISMA, Lima, Perú.

4 Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

5 Trinity College and Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge, Cambridge, UK.

enfermedad ocurre cuando el humano se infecta con el estadio larvario o cisticerco, a través de la ingesta accidental de huevos de tenia. Como tal, el humano puede comportarse como hospedero accidental o definitivo. Al ser ingeridos por el humano o el cerdo, los huevos liberan los embriones en el intestino delgado, y estos embriones viajan a través de la vasculatura hacia los diversos tejidos, donde las larvas se desarrollan en algunos meses en quistes maduros.⁵

Desde el punto de vista de la transmisión de enfermedad al humano y mantenimiento del ciclo, solamente los portadores de tenia adulta son de importancia. Los individuos que ingieren huevos de tenia y desarrollan la forma larvaria (quistes) no representan ningún riesgo para la salud pública. Estos individuos son un problema de salud por su enfermedad, pero a menos que también sean portadores de la forma intestinal no contribuyen en mantener el ciclo del parásito.

Los países desarrollados, mejorando las condiciones de saneamiento y las prácticas higiénicas y modernizando la casi totalidad de la crianza de cerdos, han erradicado la cisticercosis. La existencia de servicios de agua y desagüe en las casas y crianza tecnificada de cerdos predice cuan libre estará una región de la infección por *T. solium* y consecuentemente cuanta carga de enfermedad habrá. En países en desarrollo la prevalencia de cisticercosis es también baja en individuos que viven en ciudades grandes, por las mismas razones. Las ciudades tienen sistemas de desagüe, la carne de cerdo proviene de granjas o es adecuadamente inspeccionada, y es usualmente consumida luego de adecuada cocción. La crianza domiciliaria de cerdos en estas áreas es muy rara, y no tienen acceso a heces humanas. Por ejemplo, en Lima, Perú, menos del 1% de individuos presentan evidencia serológica de infección.⁶

Esencialmente, *T. solium* se transmite en áreas rurales donde las condiciones de vida de cerdos y humanos están estrechamente entrelazadas. Los cerdos comúnmente tienen acceso a desagües abiertos o heces humanas, y es posible adquirir carne de cerdo infectada con *T. solium*. Desafortunadamente, esas mismas regiones serán las últimas en desarrollar condiciones adecuadas de saneamiento y adoptar prácticas seguras de crianza de cerdos.

ESTRATEGIAS DE CONTROL

Se puede intervenir para interrumpir el ciclo en el humano, en el cerdo, o en ambos. La infección humana en áreas endémicas puede ser disminuía

detectando y dando tratamiento a los portadores de teniasis intestinal, o eliminando esta etapa de detección y tratando a la población entera. La infección humana puede también ser prevenida controlando la venta y el consumo de carne infectada con cisticercosis. El segundo enfoque de control apunta a controlar la infección porcina con tratamiento antihelmíntico masivo, o, en el futuro y cuando una vacuna efectiva sea disponible, por inmunización de la población porcina.

En la siguiente discusión analizaremos información obtenida de experiencias en el Perú y otros países latinoamericanos. Es nuestra expectativa que la experiencia adquirida en Latinoamérica puede ser aplicada, con variaciones menores, a otras áreas endémicas en el mundo.

Estrategias de erradicación de *T. solium* que han funcionado bien en países industrializados son usualmente inadecuadas para países en desarrollo. En el pasado, la Organización Mundial de la Salud ha sugerido que los programas de control podrían ser eficaces si se reforzara rigurosamente la inspección de las carcasas de los cerdos en los mataderos oficiales.⁷ Sin embargo, esta estrategia ha sido un total fracaso en países en desarrollo, por dos razones interrelacionadas: **primero**, instituir una política en la que los cerdos detectados con cisticercosis sean confiscados sin pago a los propietarios lleva al establecimiento de un mercado clandestino para cerdos que puedan estar infectados. En el Perú, si se detecta un cerdo infectado, éste es confiscado sin pago alguno al propietario. En el Perú, se estima que el 55% de los cerdos son beneficiados clandestinamente,⁸ figura que es cercana al 100% en áreas rurales. Por ejemplo, en Huancayo, solamente 18 de un estimado de 25,000 cerdos por año fueron beneficiados en el matadero oficial en 1988, y ninguno en 1989.⁹ **Segundo**, enfocar la intervención en los mataderos no afecta las prácticas de crianza, que ocurren antes de que el animal sea traído al mercado. Esta política de control en mataderos solamente puede ser efectiva en áreas no endémicas o con cerdos provenientes de granjas, donde la gran mayoría de animales están libres de infección por *T. solium*. Los criadores utilizarían los mataderos en estas condiciones, dado que hay bajo riesgo de infección y por lo tanto de confiscación. A fin de mantener la actividad comercial en el área, no es probable que los mataderos pequeños, en zonas periurbanas o rurales, practiquen un estricto control y confiscación. La prevalencia de infección en cerdos beneficiados en mataderos de este tipo puede ser tan alta como 30%.¹⁰

Como tal, la presente política de inspección y confiscación promueve altas tasas de infección por *T. solium* al enfocar solamente los mataderos y no

proveer incentivos al mercado, para reembolsar al campesino y/o al matadero por los cerdos infectados que son sacados de circulación o puestos en condiciones seguras para el consumo mediante procesamiento de la carne.

Existen varias alternativas de intervención. Medidas draconianas, como el sacrificio de todos los cerdos infectados y la introducción de cerdos sanos, no son económicamente aceptables por varias razones. Los campesinos y la comunidad entera no podrían absorber la pérdida del 25% de sus cerdos. Este tipo de medida requeriría también una inversión masiva en recursos y personal entrenado para manejar la intervención. Finalmente, y quizás lo más importante, el sacrificio masivo de cerdos infectados no corrige las fuentes humana y ambiental de infección. Por lo tanto, es improbable que los cerdos "sanos" introducidos permanezcan libres de infección por mucho tiempo.

El uso de radiación gamma ha sido sugerido como una medida de control por la Comisión Internacional de Energía Atómica en Viena. Esta estrategia de control no considera que el costo de la maquinaria y su mantenimiento va mas allá de lo disponible por la mayoría de mataderos rurales o urbanos de países en desarrollo.

ESTRATEGIAS ALTERNATIVAS

Las estrategias de control con mayor posibilidad de éxito son aquellas que tomen en cuenta los mayores impedimentos existentes. Una estrategia exitosa debe contemplar todos los siguientes puntos: (1) los obstáculos económicos asociados a la política actual de control de la cisticercosis porcina; (2) pobre conocimiento del ciclo de vida del parásito, específicamente en las comunidades rurales, manipuladores de alimentos, y autoridades de salud; (3) carencia de información en el gobierno central y los gobiernos locales para considerar la cisticercosis una causa importante de morbilidad y pérdidas económicas al país; (4) problemas en el sostenimiento de las intervenciones de control, por la reintroducción de infección de fuentes externas o insuficiente cobertura o efectividad en el tratamiento de la población humana o porcina; y (5) persistencia de malas prácticas higiénicas (mal saneamiento y crianza de cerdos con acceso a heces humanas) que permiten que el ciclo continúe.

Obstáculos económicos.- Es importante enfatizar que las políticas y programas de control que omitan reconocer la importancia económica del comercio de cerdos en comunidades de campesinos fallarán siempre en sus esfuerzos por reducir la incidencia de cisticercosis. En muchos sistemas

económicos rurales, el cerdo es una de las más importantes inversiones del campesino. El cerdo es una de las pocas posesiones disponibles al campesino que pueden rápida y fácilmente ser convertidas en efectivo. Un cerdo puede ser alimentado a costo muy bajo en comunidades pequeñas y sectores rurales, al permitirle andar suelto y buscarse la comida; de esta forma obtiene una variedad de alimentos que suplementan su dieta, incluyendo heces humanas y de otros animales. El maíz y otros granos que se utilizarían para alimentar los cerdos pueden de esta manera ser utilizados para otros propósitos. Permitir que los cerdos anden sueltos trae también la ventaja secundaria de mantener la comunidad limpia de basura, pequeños bichos, y heces animales o humanas. De hecho, en algunas áreas son llamados la "policía sanitaria" por esta razón.

La interrupción de estos beneficios gratuitos para el propietario del cerdo y su comunidad requiere proporcionar algún otro instrumento económico con similares o mayores ventajas, o la prohibición estricta por organismos locales con sanciones a los campesinos que críen sus cerdos sueltos o les permitan acceso al desagüe o letrinas. Un ejemplo ilustrativo de este tipo de control comunitario ocurrió en Perú, en una comunidad donde los cerdos entraban a los sembríos de arroz, causando daños. La comunidad, rápida y efectivamente, solucionó el problema acordando que los cerdos se deberían criar atados (Grupo de Trabajo en Cisticercosis en Perú, dato no publicado).

Finalmente, antes de dejar el tema económico, es importante considerar que un programa de control adecuado debe tomar en cuenta los incentivos económicos de la otra parte involucrada en el comercio de cerdos, los compradores. Programas sostenibles deben apuntar a reducir el abastecimiento de carne infectada a los compradores. Actualmente, la carne de cerdo infectada debe venderse clandestinamente, disfrazada mezclándola con carne sana. Para el comprador, la carne infectada trae la ventaja de un precio inferior, contra la desventaja de ser ilegal.⁸ Las acciones de control deben comprender la compra de carne infectada a precios cercanos a los de la carne sana, para procesarla de una manera adecuada y segura para el consumo. Este proceso tendría varias ventajas: tendería a reemplazar el mercado clandestino; la carne infectada podría ser procesada, matando los quistes, y luego vendida para uso en embutidos u otros sub-productos, aunque a menores precios, con lo que el campesino todavía recibiría un precio mayor por un cerdo sano, pero aún traería sus cerdos infectados al matadero oficial, ya que obtendría el mismo provecho que en el mercado clandestino, pero sin riesgo. El consumo de carne infectada se reduciría marcadamente, y con el tiempo, ya que los cerdos

sanos tienen mayor valor, las fuerzas del mercado llevarían a los campesinos a producir cerdos no infectados, en forma individual o formando criaderos comerciales.

Una estrategia más a considerar es el desarrollo de parques porcinos, que servirían para controlar la crianza de la mayor parte de los cerdos de pueblos pequeños y medianos, alimentándolos con la basura recolectada diariamente, previo procesamiento de la misma. Esta opción tiene el atractivo de facilitar el manejo de los residuos orgánicos, usualmente un problema para los municipios.

Conocimiento del ciclo de vida del parásito.- Un entendimiento del rol que las fuerzas económicas juegan en la conducta de los pobladores de zonas endémicas es esencial para el desarrollo de componentes de educación sanitaria. Por ejemplo, aún cuando estudios de conocimiento, actitudes y prácticas (KAP) han demostrado en México la eficacia de la educación en aumentar la proporción de pobladores que entienden el ciclo de vida de *T. solium* y la enfermedad que causa, el conocimiento adquirido no resultó en cambios significativos de comportamiento (E. Sarti, datos no publicados). Los campesinos en México no mostraron cambios marcados en cuanto a encorralar los cerdos o restringir su acceso a heces luego de los esfuerzos educativos. El factor más importante detrás de la crianza de cerdos es el económico; el riesgo de transmitir o infectarse con cisticercosis no es inmediato, y más aún, no es claro a la población. Por lo tanto, aunque el conocimiento se adquiriera, no influencia las actitudes tan fuertemente como la ventaja inmediata en lo económico que representa el mantener los cerdos de una manera barata aunque riesgosa para la salud.

Basados en esta información y entendimiento de los problemas de los sistemas actualmente en aplicación, la siguiente parte de este artículo intenta evaluar las principales estrategias alternativas: tratamiento antihelmíntico masivo de la población humana, tratamiento masivo de humanos y cerdos, y los recientes estudios en vacunación.

TRATAMIENTO ANTIHELMÍNTICO MASIVO DE LA POBLACIÓN HUMANA (INFECTADOS Y NO INFECTADOS)

Este tipo de estrategia de tratamiento masivo centra sus esfuerzos en eliminar las infecciones humanas por la forma adulta de *T. solium*, dejando el reservorio porcino intacto y por ende la posibilidad de nuevos casos. De otro

lado, los huevos de *T. solium* son extremadamente resistentes, y pueden sobrevivir por meses en el medio ambiente. Por lo tanto, este enfoque omite una fuente continua de infección a ambos, humanos y cerdos.

Varios intentos de uso de tratamiento masivo como medida de control se han ejecutado en Ecuador,¹¹ México^{12,13} y Brasil (N. de Camargo, datos no publicados). Estos programas producen resultados favorables en el corto plazo, pero han demostrado poca o ninguna reducción en la prevalencia cuando se evalúan varios años después de su aplicación. De hecho, en condiciones hiperendémicas, una disminución de la presión de infección puede permitir mayores niveles de transmisión que antes de la intervención, presumiblemente debido a pérdida de inmunidad.¹⁴

TRATAMIENTO COMBINADO DE HUMANOS Y CERDOS

El tratamiento masivo de las poblaciones humana y porcina en combinación interrumpiría el ciclo del parásito en dos puntos al mismo tiempo. Focalizar este tratamiento a los portadores de teniasis intestinal o a los cerdos infectados requeriría un instrumento simple y efectivo de detección. Actualmente existen métodos efectivos, pero son caros y/o difíciles de aplicar a grupos poblacionales grandes. El tratamiento masivo sacrifica especificidad, pero es simple, relativamente barato, y factible. Hay drogas disponibles para el tratamiento de humanos y cerdos, económicamente accesibles: praziquantel para el tratamiento de la teniasis humana cuesta alrededor de US\$ 0.25 por individuo, y oxfendazol para la cisticercosis porcina cuesta alrededor de US\$ 1 por animal.¹⁵ Ambas drogas pueden ser administradas en dosis única, con pocos efectos adversos. En raras ocasiones individuos con cisticercosis cerebral pueden tener una crisis epiléptica precipitada por el tratamiento con praziquantel, si se absorbe suficiente medicamento como para causar inflamación alrededor de un quiste.¹⁶ Niclosamida es una buena alternativa, efectiva y no absorbida a nivel intestinal; sin embargo, su costo impide su uso en campañas masivas.

De acuerdo a un estudio evaluando un programa de tratamiento masivo con praziquantel (humanos) y oxfendazol (cerdos), actualmente en curso en Perú, este enfoque es factible y sus costos son razonables. Los resultados pueden ser evaluados a lo largo del tiempo fácilmente y a poco costo por medio de muestreos en cerdos en las zonas de tratamiento. Los cambios en infección porcina en el tiempo son un buen indicador, dado que cada año una nueva cohorte está disponible para evaluación.¹⁷ Un programa adecuado

lado, los huevos de *T. solium* son extremadamente resistentes, y pueden sobrevivir por meses en el medio ambiente. Por lo tanto, este enfoque omite una fuente continua de infección a ambos, humanos y cerdos.

Varios intentos de uso de tratamiento masivo como medida de control se han ejecutado en Ecuador,¹¹ México^{12,13} y Brasil (N. de Camargo, datos no publicados). Estos programas producen resultados favorables en el corto plazo, pero han demostrado poca o ninguna reducción en la prevalencia cuando se evalúan varios años después de su aplicación. De hecho, en condiciones hiperendémicas, una disminución de la presión de infección puede permitir mayores niveles de transmisión que antes de la intervención, presumiblemente debido a pérdida de inmunidad.¹⁴

TRATAMIENTO COMBINADO DE HUMANOS Y CERDOS

El tratamiento masivo de las poblaciones humana y porcina en combinación interrumpiría el ciclo del parásito en dos puntos al mismo tiempo. Focalizar este tratamiento a los portadores de teniasis intestinal o a los cerdos infectados requeriría un instrumento simple y efectivo de detección. Actualmente existen métodos efectivos, pero son caros y/o difíciles de aplicar a grupos poblacionales grandes. El tratamiento masivo sacrifica especificidad, pero es simple, relativamente barato, y factible. Hay drogas disponibles para el tratamiento de humanos y cerdos, económicamente accesibles: praziquantel para el tratamiento de la teniasis humana cuesta alrededor de US\$ 0.25 por individuo, y oxfendazol para la cisticercosis porcina cuesta alrededor de US\$ 1 por animal.¹⁵ Ambas drogas pueden ser administradas en dosis única, con pocos efectos adversos. En raras ocasiones individuos con cisticercosis cerebral pueden tener una crisis epiléptica precipitada por el tratamiento con praziquantel, si se absorbe suficiente medicamento como para causar inflamación alrededor de un quiste.¹⁶ Niclosamida es una buena alternativa, efectiva y no absorbida a nivel intestinal; sin embargo, su costo impide su uso en campañas masivas.

De acuerdo a un estudio evaluando un programa de tratamiento masivo con praziquantel (humanos) y oxfendazol (cerdos), actualmente en curso en Perú, este enfoque es factible y sus costos son razonables. Los resultados pueden ser evaluados a lo largo del tiempo fácilmente y a poco costo por medio de muestreos en cerdos en las zonas de tratamiento. Los cambios en infección porcina en el tiempo son un buen indicador, dado que cada año una nueva cohorte está disponible para evaluación.¹⁷ Un programa adecuado

requiere participación gubernamental, especialmente de los ministerios de agricultura y salud. No se sabe a la fecha cuan sostenible es este tipo de programa, con que frecuencia debe ser repetido para prevenir la reproducción de *T. solium*, ni en que tiempo se reanudaría la transmisión luego del retiro del programa. El obstáculo más probable para el éxito de este tipo de programa es, sin embargo, político. La obtención de consenso en todas las áreas y niveles de un país para ejecutar un programa masivo en humanos y cerdos, aunado a esfuerzos para mejorar el saneamiento y las condiciones de la crianza porcina, son objetivos difíciles de alcanzar en la mayoría de países en desarrollo. Más aún, la sostenibilidad de un programa que requiera múltiples ciclos de tratamiento es discutible, ya que es probable que el interés inicial de las autoridades se diluya con el tiempo.

En un país como el Perú, el costo anual de un programa de tratamiento masivo, excluyendo costos de personal y transporte, sería de entre tres y cuatro millones de dólares por ciclo. Este estimado se basa en las siguientes asunciones: Cuarenta por ciento de la población es rural. Generalmente es asumible que el número de cerdos es alrededor de un décimo de la población humana, por lo que aproximadamente 900,000 cerdos y 9'000,000 de humanos requerirían tratamiento. El costo de oxfendazol y praziquantel suma un total de US\$ 1'000,000 para el tratamiento de los cerdos, y US\$ 2'500,000 para el tratamiento de humanos. Sumando costos adicionales de combustibles, transporte y personal, un ciclo de tratamiento podría ser realizado por menos de US\$ 5'000,000, que podría reducirse si se excluyen áreas hipoendémicas.

VACUNAS O INMUNOTERAPIA

Una estrategia diferente, el uso de vacunas o inmunoterapia, está recién en sus inicios, pero de probarse efectiva tendría un gran potencial. Evidencia preliminar de cerdos expuestos a infección con proglótidos grávidos de tenia sugiere que la inmunización previa con antígenos crudos o purificados puede ser protectora.¹⁸⁻²¹ Una vacuna porcina tendría el potencial de interrumpir el ciclo y con el tiempo disminuir el número de cerdos y humanos infectados.

Una vacuna o inmunoterapia sería el más eficaz método para el logro del control de la teniasis/cisticercosis. Realísticamente, sin embargo, hasta que se desarrolle un modelo animal que pueda producir infección por *T. solium* de manera segura y reproducible, y que pueda ser utilizado para evaluar la eficacia de diferentes preparaciones para inmunización, lo más probable es que, en

el mejor de los casos, los avances en este campo se sucedan lentamente, y es difícil que juegue un rol importante hasta dentro de algunos años.

Vacunas humanas.- El rol de la vacunación en humanos para el control de la cisticercosis es de prioridad mínima, por razones que incluyen el elevado costo de desarrollar una vacuna de este tipo, la falta de incentivos para su desarrollo y/o mercadeo, la presentación tardía e insidiosa de la enfermedad, y la presencia de alternativas eficaces y económicas como los antihelmínticos.

Vacunas porcinas.- Como ya se dijo, una vacuna porcina es altamente atractiva como medida de control. De llegarse a conseguir, su costo tendría que ser marcadamente bajo. La cisticercosis porcina es poco común en criaderos comerciales, por lo que el mercado potencial para esta vacuna serían los poblados endémicos. Un precio elevado sería sin duda un impedimento efectivo para su uso como medida de control, como en el caso de la vacuna para el cólera porcino, que es efectiva y previene una enfermedad frecuentemente fatal en el cerdo, pero es de uso limitado en la mayoría de zonas rurales por razones de costo e inadecuada distribución.

Algunos problemas de importancia necesitarían ser solucionados antes del uso de una vacuna porcina en el campo. Hay evidencia de que los cerdos se infectan con *T. solium* en los primeros meses.²¹ De ser así, la inmunización debe ser realizada a temprana edad, y cerdos inmunizados a edades muy tempranas podrían no estar en capacidad de desarrollar una respuesta adecuada debido a la inmadurez de su sistema inmune. Alternativamente, la vacunación a edades más tardías podría no ser efectiva: si los cerdos se infectan a temprana edad y son vacunados luego, la capacidad de las vacunas para eliminar una infección ya establecida es pobre.²² De otro lado, también la presencia de anticuerpos maternos en cerdos jóvenes podría inhibir una efectiva producción de anticuerpos en respuesta a la vacuna.

La mejor ruta (oral versus sistémica) para una vacuna para la cisticercosis porcina necesita ser determinada. Una vacuna oral efectiva podría bloquear el ingreso de las oncosferas a través de la pared intestinal; las vacunas orales son fáciles de administrar, pueden ser aplicadas varias veces adicionándolas en los alimentos, y no tienen el inconveniente de dañar la carne en el lugar de la aplicación. De no ser posible el desarrollo de una vacuna oral se tendría que recurrir a vacunas sistémicas, que son más difíciles de aplicar por que se necesita sujetar al animal para cada aplicación. Sin embargo, el uso de vacunas sistémicas permitiría el uso de las nuevas tecnologías actualmente en desarrollo incluyendo el uso de nuevos adyuvantes y vacunas de DNA.²³

RECOMENDACIONES PARA PROGRAMAS DE CONTROL POR ETAPAS

Las siguientes medidas deben considerarse:

Corto plazo.- A corto plazo, un aumento de las granjas comerciales de cerdos para abastecer la mayor parte del mercado de carne en lo posible. Educación comunitaria, especialmente en las escuelas, concerniente a los peligros de la cisticercosis y la importancia de encorralar los cerdos. Suspender la confiscación de carcasas infectadas en los mataderos, en vez de lo cual estas carcasas deben ser compradas y utilizadas luego de adecuada cocción en la preparación de embutidos y otras comidas preparadas.

Mediano plazo.- A mediano plazo, ejecución de campañas de tratamiento masivo a humanos y cerdos. La mejor alternativa disponible es el uso de oxfendazol en dosis única para los cerdos en combinación con praziquantel o niclosamida para los humanos. Esta estrategia tiene varias ventajas: puede ser aplicada inmediatamente luego de la obtención de financiamiento oficial; la carne de los cerdos infectados es aceptable para comercialización; la distribución de medicamentos es fácil y puede ser ejecutada a través de los organismos del sector público y del sector privado. Los problemas son: los quistes no mueren inmediatamente, por lo que la comercialización de los cerdos infectados se ve demorada por alrededor de tres meses luego del tratamiento, que es el tiempo que toma el que se reabsorban y la carne recupere su apariencia normal; además, el número de ciclos de tratamiento necesarios en humanos y cerdos antes de que se establezca el control no se conoce aún.

Largo plazo.- La estrategia a largo plazo dependerá de la presencia de una vacuna porcina efectiva contra *T. solium* y continuación del tratamiento masivo en humanos. En el tiempo, esta estrategia debe permitir la erradicación de la cisticercosis en la mayoría de áreas endémicas

FINANCIAMIENTO GUBERNAMENTAL Y DE LAS AGENCIAS INTERNACIONALES

Hasta hace diez años, la infección por *T. solium* no era considerada un problema de salud pública importante. En la última década, la capacidad para diagnosticar infección y enfermedad a través de serología y nuevas técnicas imagenológicas como la tomografía computarizada y las imágenes por resonancia magnética, y la disponibilidad de tratamientos antihelmínticos

efectivos han demostrado a los gobiernos el impacto de esta enfermedad. La mayoría de países endémicos han realizado ya estudios de prevalencia. Solamente en Ecuador y Brasil se han instituido programas oficiales de tratamiento masivo, ninguno de los cuales ha demostrado su sostenibilidad. Los esfuerzos para el control de la infección deben enfocarse en los aspectos económicos del comercio del cerdo, a fin de aumentar el interés de los gobiernos y estimular el desarrollo de acciones tanto privadas como gubernamentales para mejorar las condiciones de la crianza de cerdos. El desarrollo de vacunas para prevenir la infección porcina por *T. solium* debe ser priorizado por las agencias donantes. Deben evaluarse programas de tratamiento masivo, primero como programas piloto y luego a gran escala. Finalmente, hay dos hechos que deben tenerse en cuenta: a) ninguna medida de control se podrá ejecutar ni reforzar fácilmente; y b) la posibilidad de controlar la teniasis/cisticercosis solamente con tratamiento es mínima mientras persista la pobreza, malas condiciones de saneamiento y erradas prácticas higiénicas y de crianza de cerdos.

RESUMEN

La neurocisticercosis es una enfermedad neurológica común en países en desarrollo, donde es causa de síntomas como epilepsia o hipertensión endocraneana, e incluso de muerte. Hasta la fecha, no se ha conseguido un entendimiento claro de todas las variables involucradas en el control o de su respuesta a cambios en la dinámica de transmisión. Este capítulo examina las diversas premisas en las que se basan las estrategias para el control de la teniasis/cisticercosis por *T. solium*, con énfasis en el aspecto económico de fondo, que es la razón de ser de la crianza doméstica del cerdo en áreas endémicas.

SUMMARY

Neurocysticercosis is a common disease in most developing countries, causing symptoms that include epilepsy, intracranial hypertension, and even death. To date, no clear understanding has been achieved on the variables involved in the control of cysticercosis, or its responses to changes in the dynamics of transmission. This chapter examines the diverse premises on which strategies for the control of *T. solium* taeniasis/ cysticercosis are based, stressing the importance of the economic aspect, the main reason of domestic pig raising in endemic areas.

REFERENCIAS

1. Briceño CE, Biagi F, Martínez B. Cisticercosis. Observaciones sobre 97 casos de autopsia. *Prensa Médica de México* 1961; 26: 193-7.
2. Schenone H, Villarroel F, Rojas A, Ramirez R. Epidemiology of human cysticercosis in Latin America. En: Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridaura C, Beltran F. (Eds.) *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. New York: Academic Press, 1982: 25-38.
3. Flisser A. Neurocysticercosis in Mexico. *Parasitology Today* 1988; 4: 131-7.
4. García HH, Gilman R, Martinez M, Tsang VCW, Pilcher JB, Herrera G, et al. Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Perú. *Lancet* 1993; 341: 197-200.
5. Nash T, Neva F. Recent advances in the diagnosis and treatment of cerebral cysticercosis. *New England Journal of Medicine* 1984; 311: 1492-6.
6. García HH, Martínez M, Gilman RH, Herrera G, Tsang VCW, Pilcher JB, et al. Diagnosis of cysticercosis in endemic regions. *Lancet* 1991; 338: 549-51.
7. Gemmell M, Matyas Z, Pawlowsky Z, Soulsby E. (Eds.) *Guidelines for Surveillance and Control of Taeniasis/Cysticercosis*. VPH/83.49. Geneva: World Health Organization, 1983: 1-207.
8. Unidad de Servicio Pecuário, Lima, Perú: Ministerio de Agricultura, 1986.
9. Cysticercosis Working Group in Peru. The marketing of cysticercotic pigs in the Sierra of Peru. *Bulletin of the World Health Organization* 1993; 71: 223-8.
10. Llontop R, Nolte C, Urbina R. *Cisticercosis en Cerdos Beneficiados en el Camal Frigorífico N° 37 de Tarapoto, Perú*. Ministerio de Agricultura y Alimentación RA XI, Laboratorio de Sanidad Animal y Zoonosis, 1980.
11. Cruz M, Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS, Proaño J. Operational studies on the control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in Ecuador. *Bulletin of the World Health Organization* 1989; 67: 401-7.
12. Keilbach NM, de Aluja AS, Sarti-Gutierrez E. A programme to control taeniasis-cysticercosis (*T. solium*): experiences in a Mexican village. *Acta Leidensia* 1989; 57: 181-9.
13. Diaz-Camacho SP, Candil-Ruiz A, Suate V, Zazueta M, Felix M, Lozano R, et al. Epidemiologic study and control of *Taenia solium* infections with praziquantel in a rural village of Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1991; 45: 522-31.
14. Gemmell MA. A critical approach to the concepts of control and eradication of echinococcosis/hydatidosis and taeniasis/cysticercosis. *International Journal for Parasitology* 1987; 17: 465-72.
15. Gonzalez AE, Garcia HH, Gilman RH, Gavidia CM, Tsang VCW, Bernal T, et al. Effective, single dose treatment of porcine cysticercosis with oxfendazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996; 54: 391-4.
16. Flisser A, Madrazo I, Plancarte A, Schantz P, Allan J, Craig P, et al. Neurological symptoms in occult neurocysticercosis after a single taeniocidal dose of praziquantel. *Lancet* 1993; 342: 748.

17. Gonzalez AE, Gilman R, Garcia HH, McDonald J, Kacena K, Tsang VCW, *et al.* Use of sentinel pigs to monitor environmental *Taenia solium* contamination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 51: 847-50.
18. Molinari JL, Meza R, Suarez B, Palacios S, Tato P. *T. solium*: immunity in hogs to the cysticercus. *Experimental Parasitology* 1983; 55: 340-57.
19. Nascimento E, Costa JO, Guimaraes MP, Tavares CAP. Effective immune protection of pigs against cysticercosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1995; 45: 127-37.
20. Molinari JL, Soto R, Tato D, Rodriguez D, Retana A, Sepulveda J, *et al.* Immunization against porcine cysticercosis in an endemic area in Mexico: a field and laboratory study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1993; 49: 502-12.
21. Sciutto E, de Aluja A, Fragoso G, Rodarte LF, Hernández M, Villalobos N, *et al.* Immunization of pigs against *T. solium* cysticercosis: factors related to effective protection. *Veterinary Parasitology (en impresión)*. *
22. Evans CAW, Gonzalez AE, Gilman RH, Verastegui M, García HH, Chavera A, *et al.* Immunotherapy for porcine cysticercosis: implications for prevention of human disease. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1996 (*en impresión*).
23. Manoutcharian K, Larralde C, Fragoso G, Rosas G, Hernández M, Govezensky T, *et al.* Advances in the development of a recombinant vaccine against *Taenia solium* pig cysticercosis. *Vaccines* 1995; 63-8.

STRATEGIES FOR THE CONTROL OF TAENIASIS-CYSTICERCOSIS IN THE STATE OF PARANA, BRAZIL

Natal J. de Camargo¹

BACKGROUND

In order to develop and perform a program for the control of taeniasis/cysticercosis in Parana, a Working Group was created in June 1st, 1992, consituted by personal of the State Healthcare Office and the Federal University of Parana.

In May 1993, the First Parana Meeting on Taeniasis/cysticercosis was held in Curitiba, with 356 participants. In this meeting the following strategies and objectives were ratified:

Activities in the human population.

Diagnosis and treatment of human neurocysticercosis and diagnosis and ambulatory treatment of human taeniasis in the usual ambulatory and focal (treatment of the family group) routines; and by massive -non selective-treatment, without previous laboratory exams, through periodic (every six months) formal campaigns in rural and urban areas.

Environmental activities.

Sanitary surveillance of food. Vegetables and ground born fruits: rural production centers and consumption places (restaurants and others); pork and its by products: processing centers (slaughter mills, industries), distribution chain (butcher's shops), and consumption places (restaurants and others)

Basic sanitation system. Water supply system in urban and rural areas; appropriate destination of human feces in urban and rural areas.

¹ Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

Complementary activities.

Basic health education. Provided for the whole population, in schools and specific groups.

Epidemiological surveillance. Taeniasis; human, porcine, and bovine cysticercosis.

PURPOSE

To decrease, in each municipality, the incidence of human neurocysticercosis and its consequences.

General objectives

- a) To decrease the incidence of human taeniasis (*Taenia solium*) and cysticercosis in pigs (*Cysticercus cellulosae*) in 50% at the end of the second year of the program, in 80% at the end of the fourth year, and in 90% at the end of the fifth year, in all counties.
- b) Maintenance and control of the achieved goals, from the sixth year on.

Previously, and for several years, attempts were made to diagnose the epidemiological situation of taeniasis/cysticercosis in the State of Parana to subsidize a control program, as well as to define high risk areas where to begin the execution of control actions. Despite the scarcity of data, the available information was put together, and some epidemiological features were traced from this analysis.

Also, previously to the program and to subsidize it even more, an experiment was conducted in two rural communities that typically represented the great majority of villages in the State of Parana and whose results could be extrapolated to the other communities throughout the State. The selected communities were Postinho, in the County of Tijucas do Sul, and Tigre, in the County of Rio Branco de Sul, both located at approximately 50 km from Curitiba, the state capital. The experiment consisted in diagnosing the epidemiological situation of human cysticercosis, human taeniasis, and porcine cysticercosis, and then to evaluate the possibility of massive human treatment and its efficiency.

From 1993 on, despite the lack of adequate baseline epidemiological information, the implementation of a control program in selected Healthcare

Units was decided, in the hopes that it would attract the interest of health authorities and the general population, and consequently will benefit the information system. This effectively happened, and soon after the beginning of the program the epidemiological indicators -and even the existence of the program itself- were object of critique and questioning.

Multiple punctual surveys started to come up, generating important data for epidemiological analysis. The needs for an epidemiological surveillance system become imperative, to be part of the program, and also to permit its evaluation. So, in 1993 this surveillance system was implemented throughout the State of Parana, and has already generated data which is beginning to define some epidemiological features of taeniasis/cysticercosis in the State.

IMPLEMENTATION OF CAMPAIGNS IN THE 21ST. HEALTHCARE UNIT

In March 1993, the control program was implemented in the 21st. Healthcare Unit (Telemaco Borba, population 125,781), based on economic, sociocultural, and sanitary factors.

This Healthcare Unit is constituted by five counties, that were gradually included in the program. Months before, during the preparatory phase, the personal to be involved in the program in each council and the coordinators of the Healthcare Units and county coordinators received basic technical training, including the adequate use of program forms, and were informed about the biological aspects of the disease, and how to make a domiciliary mass treatment campaign.

Teacher training was stressed, to achieve student's understanding of the disease, and by this means influence their households. Educational training was done in all urban and rural schools in every county. Local leaders and organized groups were also involved to support the campaigns.

Material (VCR tapes, slide collections, transparency films, recordings for radio announcements, technical manuals for elementary and high school teachers, technical articles, pamphlets, albums, posters about taeniasis and cysticercosis, and others) was distributed for public speeches, meetings with the population, and other events at county level, covering urban and rural areas. The medicine used was mebendazole, presented in strips of eight pills of 200 mg each, with a cost of US\$ 0.20 per individual (each pill US\$ 0.025).

The presence of the Health Secretary of the state and other county authorities was ensured at the launching of each campaign, where a neurosurgeon from the Federal University of Parana made a speech about taeniasis/cysticercosis for the whole community, which massively participated in the event. Members of the Working Group were in charge of surveillance and technical support for the campaigns.

After each campaign, evaluations were conducted by surveys applied to the population and/or sample groups of people from urban and rural areas, with the purpose of estimate the compliance, correct usage of the drug (200 mg twice at day, by four days), percent coverages in determined areas or populations, and the performance of working teams. According to these evaluations, in most counties the acceptance of the people reached 99%; 85% of individuals took the medicine correctly, and area or population coverages reached 100%.

The working teams had an average visit duration of five minutes per house, and an average of 12 houses visited per hour in urban areas, what makes a mean number of 96 houses visited per team per day, covering approximately 500 people. In rural areas all basic schools were used as field centers (an average of four schools per day), where the vicinity populations headed to in previously fixed dates for medicine distribution.

CAMPAIGN IMPLEMENTATION IN OTHER HEALTHCARE UNITS

The program has now been implemented in all 24 State Healthcare Units, with exception of the massive treatment campaigns, only performed in five Healthcare Units (3rd, 4th, 5th, 6th, and 21st). In these units the campaigns were installed simultaneously or gradually in all counties in the unit. The choice and definition of prioritary units was made on the basis of prevalence, resource availability, viability of actions, and interest in the program.

The central level of the Health Secretariat provided the referred counties with technical training, educational material, and mebendazole. The counties assumed the operationalization of campaigns, using their own resources.

The implementation of the programs in these Healthcare Units followed similar guidelines, as seen in Table 1 and Figure 1. The population covered was a total of 1'173,090 individuals, 15% of the entire population of the State (7'798,946 inhabitants).

Table 1. Fighting against taeniasis and cysticercosis throughout the State, by Healthcare Units. Parana, 1994.

Healthcare Unit	Year / semester	Human population	Number of campaigns implemented
21st.	1993 / I	125,781	5
6th.	1993 / II	130,475	4
3th.	1994 / I	426,902	3
4th.	1994 / II	131,556	3
5th.	1995 / I	358,376	2
Total		1'173,090	

Source: IPARDES, 1995.

* Estimated human population, excluding children under four years of age and pregnant women (2.5% of women between 15 and 39 years).

Expansion of the program to other Healthcare Units depends upon the results obtained in the five units already involved in the program, as well as information from epidemiological studies and administrative decisions.



Figure 1. Political division of the State of Parana, showing its 23 Healthcare Units. The grid shows the five units where campaigns have been performed.

IMPACT EVALUATION

The evaluation of the impact of the program can be made, in the short run, basically through an epidemiological study of porcine cysticercosis, and secondly, measuring the prevalence of human taeniasis. Human neurocysticercosis may only be used for evaluation in the medium and long terms. This, in fact, constitutes the main obstacle for the continuity of the program and especially for the upgrading of the campaign areas, due to the lack of adequate epidemiological indicators, as well as the lack of statistical evaluation models, that need to be epidemiologically safe and operational in relation to the resources of each county.

RESUMEN

A fin de desarrollar un programa de control de la teniasis/cisticercosis en Paraná, Brasil, se creó un grupo de trabajo en junio de 1992, con personal de la Secretaría de Salud del Estado, y de la Universidad Federal del Paraná. Se diseñó un programa que comprendía: *a) Actividades en la población humana* (diagnóstico y tratamiento individual de teniasis y neurocisticercosis, campañas de tratamiento masivo de teniasis); *b) Actividades ambientales* (supervisión sanitaria de los alimentos, saneamiento ambiental básico); y *c) Actividades complementarias* (educación sanitaria y vigilancia epidemiológica). A pesar de la falta de información epidemiológica basal, en 1993 se decidió la implementación de un programa de control en algunas regiones, con la esperanza de que atraiga el interés de las autoridades de salud y de la población general, y consecuentemente beneficie el sistema de información de salud. Este sistema se implementó inicialmente en marzo de 1993 en la Regional de Salud de Telémaco Borba (población 125,781), seleccionada en base a factores económicos, socioculturales y de saneamiento. Esta Regional está constituida por cinco municipios, que se incluyeron gradualmente en el programa. Después de cada campaña, el programa se evaluó por medio de encuestas a la población y/o grupos muestrales de áreas rurales o urbanas, para estimar la cooperación, el uso correcto de la medicación (200 mg de mebendazol dos veces al día, por cuatro días), los porcentajes de cobertura en determinadas áreas, y el desempeño de los trabajadores del programa. Este programa ya se ha implementado en las 24 Regionales de Salud del Estado, con excepción de las campañas de tratamiento masivo, solamente aplicadas en cinco Regionales, cubriendo una población de 1'173,090 individuos, 15% de la población del Estado del Paraná (7'798,946 habitantes). En estos municipios, el nivel central de la Secretaría de Salud proveyó mebendazol, capacitación del personal y materiales educativos, mientras que los municipios asumieron los costos de la operacionalización de las campañas con sus propios recursos.

ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE LA TAENIOSIS Y LA CISTICERCOSIS POR *TAENIA SOLIUM* EN ÁREAS RURALES DE MÉXICO

Elsa Sarti,¹ Ana Flisser,² Peter Schantz,³ Mario Bronfman,¹
Panduka Wijeyaratne⁴

INTRODUCCIÓN

La taeniosis y la cisticercosis ocasionadas por la *Taenia solium* son un problema de salud pública que prevalece en sitios donde existen malas condiciones de vivienda e higiene, fecalismo al aire libre y otras condiciones ambientales y socio-económicas que favorecen la infección. Esta parasitosis se encuentra en África, Asia y Latinoamérica, en donde México y Brasil son las zonas que presentan las frecuencias más altas en el continente Americano. La transmisión generalmente ocurre tanto en áreas urbanas como rurales; en éstas últimas se asocia a las prácticas tradicionales de crianza de cerdos, malas condiciones sanitarias e higiénicas, ignorancia y pobreza.^{1,2}

La contribución que tiene la cisticercosis a las tasas de morbilidad y mortalidad son resultado de la invasión del cisticerco al sistema nervioso central (neurocisticercosis), lo que frecuentemente causa discapacidad física y en ocasiones es mortal. Los signos y síntomas neurológicos son usualmente inespecíficos y el diagnóstico se realiza generalmente con base en estudios imagenológicos costosos. Actualmente se dispone de exámenes serológicos específicos y sensibles para apoyar sustancialmente el diagnóstico de los casos así como los estudios epidemiológicos.^{3,4}

Es importante destacar que las condiciones sociales, económicas y culturales están intrínsecamente vinculadas con esta zoonosis, ya que en cada uno de los momentos del ciclo de vida del parásito existen actividades

¹ Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

² Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, SSA, México.

³ Parasitic Diseases Branch, Centers for Disease Control, Atlanta, USA.

⁴ International Development Research Centre, Ottawa, Canadá.

humanas involucradas en su reproducción. En primer lugar, dado que la taeniosis es una enfermedad exclusiva del hombre, éste es el único responsable de la dispersión de los huevos del parásito, siendo la defecación al aire libre y la inadecuada eliminación de excretas la primera práctica de riesgo. En segundo lugar, una crianza de los cerdos que tolere o promueva el contacto de éstos con el excremento humano permite la infección del cerdo. La falta de control sanitario de la carne de cerdo, su manejo y los hábitos de alimentación que incluyen el consumo de esta carne en forma poco cocida o cruda, también son prácticas que contribuyen a la infección del ser humano. La falta de higiene personal, especialmente los hábitos relacionados con el inadecuado lavado de manos antes de comer y después de ir al baño, el consumo de agua sin hervir y alimentos sin lavar y la exposición de los mismos a agentes que dispersan los huevos son prácticas que permiten la ingestión de éstos por el hombre y por consiguiente contraer la cisticercosis.^{5,6}

El estudio del complejo de la taeniosis y cisticercosis en México ha tenido varios avances en forma lógica y secuencial. Se inició con el conocimiento de la frecuencia de la enfermedad en estudios de autopsias y después en casos clínicos en hospitales de neurología y neurocirugía, que a su vez se enfocaban en el cuadro clínico y el tratamiento de los pacientes. Posteriormente continuaron con la búsqueda de un diagnóstico adecuado, confiable y fácil de llevar a cabo tanto en los hospitales de concentración de personas con neurocisticercosis como en población abierta. Posteriormente en la década de los 70' se iniciaron los estudios epidemiológicos, los cuales tuvieron la secuencia de reportar las prevalencias de este complejo, probar las pruebas diagnósticas para cisticercosis en población abierta y buscar los principales factores de riesgo que determinan la transmisión, asociados a la estandarización de métodos modernos para el diagnóstico de la taeniosis, quedando entonces el reto de la búsqueda de la mejor alternativa de prevención y control.^{1,5,7-20}

Los estudios epidemiológicos en México han mostrado importantes hallazgos, entre los que se encuentran: 1) Haber demostrado que una persona portadora de *T. solium* es el principal factor de riesgo para que sus convivientes o familiares presenten neurocisticercosis, tanto en comunidades endémicas como en las que no lo son. 2) Las técnicas inmunodiagnósticas han sido útiles para detectar los focos de transmisión. 3) Se han logrado detectar los principales factores de riesgo, encontrando que las medidas higiénico-sanitarias inadecuadas son los puntos donde se deben enfocar las diversas

campañas de prevención. 4) Se ha observado un agrupamiento de casos de cisticercosis humana y porcina con los individuos portadores del parásito adulto.^{2,5,15,16}

En relación a la prevención y control de esta zoonosis, existe una serie de características que hacen que *T. solium* sea vulnerable: 1) El ciclo de vida de las *Taenia* requiere a los seres humanos como sus huéspedes definitivos. 2) La taeniosis es la única fuente de infección para el huésped intermediario: 3) La fase de la parasitosis en el cerdo (huésped intermediario) podría ser controlada considerando su corta vida. 4) No existen reservorios silvestres. 5) Se dispone de productos antiparasitarios seguros y eficaces contra la taeniosis.^{6,19}

En la mayoría de los países europeos la desaparición de *T. solium* es una evidencia importante de su posible erradicación, incluso sin medidas de control dirigidas contra el parásito. Al final del siglo pasado, en Alemania, la prevalencia de *T. solium* en el ser humano y en el ganado porcino era similar a la que se presenta actualmente en México. Los factores a los que se acredita la eliminación de esta infección incluyen los avances en el saneamiento ambiental y en el estado económico, así como la introducción de corrales para la crianza de cerdos y una inspección rigurosa de las carnes de expendio.¹⁹

En Ecuador se demostró la factibilidad de la quimioterapia comunitaria, en donde a más de 10,000 personas se les administró una dosis única de praziquantel de 10 mg/kg de peso corporal; el 1.6% de la población informó la expulsión de proglótidos. Un año después del tratamiento masivo, la prevalencia de cisticercosis en cerdos de los rastros registró una disminución del 11.4% al 2.6%, sugiriendo que a un año del estudio esta intervención tuvo éxito al reducir rápidamente la contaminación ambiental por huevos de *T. solium*.²¹⁻²³

En México, en un estudio realizado en 1990 en una comunidad de Sinaloa de aproximadamente 2,000 habitantes, se dio a la población tratamiento masivo con praziquantel. Se observó que antes del tratamiento el 1.3% de las personas tenían taeniosis y de 72 cerdos revisados, uno sólo tenía cisticercosis. Después del tratamiento, ninguna persona se encontró con *Taenia* ni se reportó cisticercosis porcina. Los parásitos intestinales disminuyeron de 69% al 37%. No se obtuvieron datos sobre efectos adversos.⁸ Este estudio realizado por la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la UNAM en 1987 tuvo varias aportaciones, una de ellas fue que se demostró que la promoción para la salud puede ser una alternativa a corto plazo. La promoción se llevó a cabo en las escuelas, observando que el niño

puede ser el mejor educador en su familia, desafortunadamente en esta comunidad el éxito del tratamiento masivo no fue el esperado, ya que aumentó la cisticercosis porcina casi al doble un año después de haber intervenido a la población.¹²

Tomando en consideración lo anterior, la prevención y control de la infección por *Taenia solium* en seres humanos debe ser el principal foco de atención de esta enfermedad zoonótica. Para esto se plantean en este trabajo dos alternativas, una de ellas se basa en la seguridad y efectividad de las drogas taenicidas actualmente disponibles en el mercado y la segunda alternativa es la educación para la salud para impedir la generación de nuevos portadores y nuevos enfermos con cisticercosis, ambas medidas aplicadas en tres comunidades rurales de México. Los resultados permitirán definir la mejor estrategia de intervención para la prevención y control de la taeniosis y la cisticercosis, ya que existe interés por el sector público de ejercer un programa de control de esta zoonosis. Asimismo, es un modelo útil para México y también para otros países latinoamericanos que comparten características sociales, económicas y culturales.

METODOLOGÍA

El presente estudio de intervención comunitaria se inició en abril de 1991 en tres comunidades rurales del estado de Morelos: Atotonilco, Tetelilla y Chalcatzingo, las cuales tienen características socio-económicas, culturales y sociales similares, cerdos sueltos, cisticercosis porcina en la carne de cerdo que se vende en el mercado, intermediarismo de cerdos y la notificación de la existencia de personas con convulsiones generalizas. Estas características hicieron que las tres comunidades fueran elegidas para ser sometidas a dos estrategias de intervención. La comunidad de Atotonilco recibió tratamiento masivo con praziquantel a dosis única de 5 mg/kg de peso y Chalcatzingo recibió educación para la salud, mientras que Tetelilla recibió tratamiento masivo con praziquantel y educación para la salud.

Después de obtener el consentimiento de los líderes comunitarios, se identificaron por medio de un croquis de cada localidad las manzanas, viviendas, carnicerías, rastros clandestinos, mercados etc. Con base en el croquis se distribuyó el trabajo de campo al personal contratado *ex-profeso*, quienes previamente fueron capacitados y motivados para el buen desempeño de sus funciones. Posteriormente se llevó a cabo un censo en las tres localidades, obteniendo datos de la ubicación de la vivienda, datos

demográficos, tipo y número de animales en cada casa poniendo especial énfasis en los cerdos, datos sobre factores de riesgo familiares, condiciones generales de la vivienda y condiciones socio-económicas familiares.

Al finalizar el censo, en cada localidad se obtuvieron muestras de materia fecal y se aplicó un cuestionario breve que fue definido y probado en los estudios epidemiológicos previos realizados en México; éste incluía la presencia de síntomas sugerentes de la enfermedad así como preguntas relacionadas con sus hábitos higiénico-sanitarios. Al mismo tiempo se llevó a cabo un censo animal, se revisaron en pie a los cerdos en búsqueda de cisticercos en la superficie de su lengua y se les tomó una muestra de sangre para detectar anticuerpos anticisticerco. Inmediatamente después, se ofreció el tratamiento con praziquantel a toda la población de las comunidades de Atotonilco y Tetelilla excepto a mujeres embarazadas, niños menores de dos años de edad y personas con problemas hepáticos. Un día después del tratamiento, se indagó sobre la presencia de efectos adversos. En las comunidades de Chalcatzingo y Tetelilla se inició la intervención educativa. Antes y seis meses después de las estrategias de intervención, nuevamente se colectaron muestras fecales de las personas y serológicas de los cerdos, así como una nueva revisión en pie de éstos.

Las muestras fecales fueron separadas en dos alícuotas, una fue congelada a -20°C y la otra fue mezclada con formaldehído al 10%. De todas las personas que al inicio habían sido detectadas como sospechosas de taeniosis por tener el antecedente de expulsión de proglótidos, se colectó el excremento de las 24 horas posteriores al tratamiento con praziquantel para la búsqueda de proglótidos de *Taenia*. La muestra conservada en formol se utilizó para el examen coproparasitoscópico con la técnica de Ritchie, que se basa en sedimentación con formol-éter. También se detectaron antígenos de *Taenia* en las heces que se conservaron congeladas por medio de un ELISA previamente estandarizado.²⁴

Se obtuvieron unas gotas de sangre de los cerdos por punción de la oreja, se colocaron en papeles filtro, se secaron y se guardaron en frío. Para la detección de anticuerpos anticisticerco se empleó la técnica de inmunoelectrotransferencia,²⁵ se diluyeron los anticuerpos del papel filtro con solución salina isotónica y ésta se incubó con las tiras de nitrocelulosa.

Intervención educativa

La campaña de salud con participación comunitaria buscó determinar la importancia de la educación en la prevención de la enfermedad, mediante la

transmisión de la información sobre el ciclo de vida de la *T. solium*, las conductas de riesgo que permiten la reproducción del parásito y las prácticas preventivas que impiden la continuidad de su ciclo de vida. Inicialmente se realizó un estudio etnográfico por medio de entrevistas a profundidad con líderes comunitarios, maestros, trabajadores de la salud formales y tradicionales, manejadores de animales, e informantes comunes de la población. Cada entrevista duró una hora y fue grabada con el consentimiento del informante. Con base en la información obtenida de estas entrevistas se diseñó un cuestionario para conocer la representación social de la enfermedad y las prácticas de salud que tiene la población. Este cuestionario se aplicó al 10% de la población de cada comunidad, y generó los datos necesarios para el diseño e implementación de la intervención educativa, la cual comprendió la elaboración de los contenidos, la estrategia y los materiales de apoyo educativo (videos, carteles, trípticos) (Figura 1). Posteriormente se aplicó nuevamente el mismo cuestionario de evaluación en dos ocasiones, inmediatamente después de la intervención educativa y seis meses más tarde.

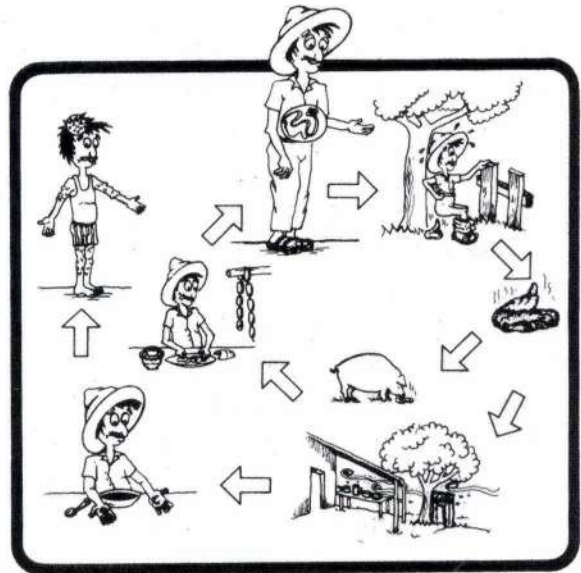


Figura 1. Tríptico alusivo al ciclo biológico de *T. solium*.

La intervención educativa tuvo dos etapas, la primera de ellas enfatizó en el conocimiento del ciclo de vida del parásito y la segunda se enfocó en la modificación de los factores de riesgo. Se organizaron grupos de alumnos de secundaria y de trabajadoras de la salud y al inicio de la intervención el personal contratado capacitó a los miembros de estos grupos, quienes a su vez reproducían con la población lo aprendido bajo la supervisión del personal

con la finalidad de garantizar la continuidad de las acciones aún después de concluido el estudio.

RESULTADOS PRELIMINARES

La población censada en Atotonilco fue de 3,007 personas, en Tetelilla de 2,977 y en Chalcatzingo de 1,931 habitantes. Las tres comunidades tienen la misma pirámide poblacional, el grupo de edad más frecuente es de 10 a 19 años, siendo la población de las tres comunidades primordialmente joven, con igual representación de sexos; la mayoría de las familias tienen 10 miembros con rango de cinco a 19. En general se observó un nivel de educación bajo ya que únicamente el 5% de la población en Chalcatzingo y sólo el 1 y 2% de las comunidades de Atotonilco y Tetelilla respectivamente tiene grado de licenciatura.

La existencia del ciclo de vida de la *Taenia solium* se muestra como un importante problema de salud en las tres comunidades por los siguientes indicadores: los cerdos fueron en general los animales más numerosos después de los perros, los antecedentes de expulsión de proglótidos, la presencia de nódulos subcutáneos compatibles con cisticercosis, convulsiones focales, convulsiones generalizadas y desmayos. También se observó falta de condiciones sanitarias, ya que sólo el 40, 26 y 47% de las familias en Atotonilco, Tetelilla y Chalcatzingo respectivamente utilizan baño o letrina; los porcentajes restantes de la población disponen sus excretas en el campo, patio e incluso en las porquerizas.

En relación a la taeniosis se observó una reducción importante en la comunidad de Atotonilco donde únicamente se ofreció praziquantel y en Tetelilla donde se ofreció praziquantel y educación para la salud. En Chalcatzingo, donde únicamente se dio educación para la salud, también existió una ligera reducción.

En cuanto a la cisticercosis porcina, en Atotonilco se observó una reducción significativa por serología, pero no por palpación de lengua, cuyo aumento no fue significativo. En Chalcatzingo la reducción observada fue significativa por ambas técnicas diagnósticas, mientras que en Tetelilla, aunque se observó reducción por serología y examen en pie, sólo la segunda fue significativa.

En relación al conocimiento y a las prácticas de riesgo utilizadas por la población antes y después de la intervención, se observó que el conocimiento de la taeniosis y su asociación con la ingesta de carne de cerdo infectada era

bajo, y aumentó significativamente en las tres comunidades, principalmente en las dos en donde se dio educación para la salud. El conocimiento sobre cisticercosis porcina fue bastante alto antes de la intervención y no tuvo cambios significativos después de ésta. El conocimiento de la cisticercosis humana y como se adquiere presentó cambios muy importantes antes y después de la intervención educativa para las comunidades en donde se aplicó ésta; no sucedió así con Atotonilco, en donde este conocimiento se mantuvo prácticamente sin cambios. En relación a las prácticas de riesgo, no se observaron cambios significativos en aspectos tales como tomar agua hervida, fecalismo al ras del suelo y dejar deambular libremente a los cerdos.

En general los efectos secundarios debidos al tratamiento masivo con praziquantel fueron bajos ya que sólo el 3.2% de los 5,723 individuos tratados masivamente desarrollaron algún síntoma secundario al tratamiento taenícida (dolor abdominal, náusea, vómito o cefalea), sin embargo, se presentó la posibilidad de activación de una neurocisticercosis en enfermos aparentemente asintomáticos después de la administración de este medicamento a bajas dosis, ya que 35 personas tuvieron cefalea intensa con duración mayor de tres días, a cuatro se les realizaron exámenes de resonancia magnética y en una mujer de 12 años se encontró un gran número de cisticercos viables pequeños. Esta niña aparentemente era asintomática, sus únicas manifestaciones eran cefalea esporádica y problemas del comportamiento, las cuales fueron exacerbadas con la dosis administrada; fue tratada posteriormente contra la neurocisticercosis y actualmente se encuentra sana.²⁶



Figura 2. Toma de muestras en la comunidad.

DISCUSIÓN

Para la elección de las poblaciones del presente estudio de intervención comunitaria, nos encontrábamos ante la disyuntiva de seleccionarlas en diferentes estados de la República o bien que la distancia entre ellas fuera bastante grande con la finalidad de que la intervención educativa no influyera en la comunidad en donde sólo se ofreció tratamiento masivo; la desventaja de esta selección sería que las comunidades no compartirían características y costumbres homogéneas entre ellas, por lo que los resultados no serían comparables entre las tres comunidades. Por lo tanto, decidimos seleccionar comunidades cercanas (media hora de camino entre ellas) ya que por ser homogéneas en sus características demográficas, sociales y culturales, había la ventaja de que los resultados serían comparables entre las comunidades, además de la facilidad en el diseño operativo y una disminución significativa de los costos, con la única desventaja de que la campaña de educación pudiera influir en los resultados de la comunidad que sólo recibió tratamiento masivo. Esto no sucedió de manera relevante, ya que la adquisición de conocimiento, por ejemplo de la cisticercosis humana, no se dio en Atotonilco.

Es bien conocido que la participación comunitaria en estudios de intervención generalmente es adecuada, situación que sucedió en la presente investigación, en la que más del 90% de las familias participaron activamente en proporcionar la información de los cuestionarios. Asimismo, también se sabe que la participación con muestras biológicas generalmente es baja, y sufre una mayor reducción cuando existe una segunda solicitud. La participación con muestras de excremento antes y después de las estrategias de intervención tuvo tasas aceptables mas no ideales.

Con respecto a la infección humana por taeniosis utilizando las dos técnicas diagnósticas (coproantígenos y coproparasitoscópicos) se observó que en la comunidad de Atotonilco, en donde únicamente se ofreció tratamiento masivo, se presentaron las reducciones más importantes. En la comunidad en donde únicamente se ofreció educación para la salud, Chalcatzingo, no hubo diferencias significativas y en Tetelilla existió una reducción importante por coproparasitoscópicos.

La eficacia del praziquantel para el tratamiento de la taeniosis reportada en la literatura es del 95%.²¹⁻²³ En el presente trabajo se utilizó una dosis menor (en lugar de 10 mg/kg se administraron 5 mg/kg) para evitar posibles exacerbaciones clínicas de neurocisticercosis, siendo una medida adecuada ya que efectivamente existió un caso nuevo detectado de neurocisticercosis. Por

otro lado resultó muy interesante la observación de disminuciones significativas y no esperadas para otros protozoarios en las comunidades en donde se administró tratamiento masivo. Este es un hallazgo nuevo que valdrá la pena explorar con mayor profundidad en otras investigaciones.²⁷

La medida más sensible para evaluar el tratamiento masivo y la educación para la salud es la contaminación ambiental, cuyo mejor indicador son los cambios en la cisticercosis porcina, ya que las tasas de cisticercosis humana, taeniosis y epilepsia son indicadores de infección humana y no son suficientes para determinar la contaminación ambiental. Por ello la vigilancia de cisticercosis porcina es un método práctico, sensible y barato para evaluar la efectividad de programas de control basados en la población. Considerando lo anterior, en Atotonilco se observó una reducción ligera de cisticercosis porcina; esta fue mayor en Chalcatzingo, lo que indicaría que la educación para la salud puede ser la mejor estrategia de intervención. En Tetelilla se redujo la proporción de cerdos con cisticercos en lengua, aunque no de manera significativa, y aumentó la serología, aunque tampoco de una manera significativa, lo que indica que probablemente estos resultados se deben al azar.

En relación al cambio de conocimientos y prácticas de riesgo generados por la intervención educativa, en general las poblaciones que recibieron educación mejoraron el conocimiento sobre la taeniosis y la cisticercosis humana. La cisticercosis porcina era bien conocida desde el inicio del estudio por la mayor parte de los habitantes de las tres comunidades, ya que existe cría clandestina de cerdos, y conocen la infección por los costos que representa. En relación al cambio de actitudes no se observó diferencias al analizar los datos obtenidos en el cuestionario, pero sí con los resultados del laboratorio, lo que puede indicar que aún cuando la población no detectó cambio de actitudes al mejorar su conocimiento sobre la enfermedad, los cambios sí se notaron en los resultados de diagnóstico de taeniosis y cisticercosis porcina, probablemente porque las personas no se dan cuenta pronto que han cambiado de actitudes y prácticas.

CONCLUSIONES

En conclusión, el tratamiento masivo con praziquantel administrado en dos comunidades rurales de México fue eficaz para disminuir la incidencia de la taeniosis. Sin embargo, uno de los hallazgos del presente estudio fue la activación de un caso de neurocisticercosis posterior a la administración de

praziquantel, aún con una dosis 150 veces menor a la utilizada para el tratamiento de la neurocisticercosis. Por lo tanto, no es recomendable emplear el tratamiento masivo como medida de control, sino mas bien el tratamiento dirigido a los casos previamente diagnosticados y bajo vigilancia médica.

El principal indicador de evaluación de las estrategias de intervención fue la contaminación ambiental detectada por la cisticercosis porcina. En este sentido la comunidad en donde únicamente se ofreció educación para la salud fue la que presentó los mejores resultados. Esto indica que un buen programa educativo, aún a corto plazo, da buenos resultados y que los cerdos son centinelas adecuados del cambio.

Los resultados del presente estudio fundamentan una alternativa real para el control de la *Taenia solium* basada en la educación para la salud a corto plazo con participación comunitaria, junto con la utilización de tratamiento taenida bajo vigilancia médica dirigido a todos los portadores confirmados y sospechosos de taeniosis, así como a todos los convivientes que tengan algún familiar con cisticercosis o de las familias que tengan cerdos infectados.

Finalmente, la integración interdisciplinaria en este proyecto de investigación, que incluyó actividades epidemiológicas, sociológicas, de educación y de diagnóstico de laboratorio, es nueva en campañas relacionadas con la cisticercosis y ofrece grandes posibilidades para el desarrollo de acciones de prevención. El uso del laboratorio para el seguimiento de las campañas educativas en contra de la cisticercosis es un gran apoyo para la confirmación del cambio de prácticas y actitudes y fácil de llevar a cabo.

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio de intervención comunitaria con la finalidad de evaluar dos estrategias de intervención: tratamiento masivo con praziquantel (5 mg/kg) y educación para la salud. El estudio se realizó en tres comunidades rurales del estado de Morelos, México. La comunidad de Atotonilco recibió tratamiento masivo con praziquantel, Chalcatzingo recibió educación para la salud, mientras que Tetelilla recibió tratamiento masivo con praziquantel y educación para la salud. Al inicio del estudio y seis meses después de la implementación de las estrategias de intervención, se obtuvieron datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, sanitarios y sociológicos, así

como la determinación de las tasas de prevalencia de la enfermedad en más del 90% de los habitantes de las tres comunidades (Atotonilco $n=3,007$; Chalcatzingo $n=1,931$; Tetelilla $n=2,977$). La taeniosis fue medida por la frecuencia de antígenos de *Taenia solium* y huevos de *Taenia* en el excremento; la cisticercosis porcina fue medida por la palpación de la superficie de la lengua en búsqueda de cisticercos, así como la presencia de anticuerpos séricos. La comunidad en donde únicamente se ofreció educación para la salud fue la que presentó los mejores resultados. Esto indica que un buen programa educativo, aún a corto plazo, da buenos resultados, y que los cerdos son centinelas adecuados para detectar el cambio. Asimismo, la integración interdisciplinaria en este proyecto de investigación, que incluyó actividades epidemiológicas, sociológicas, de educación y de diagnóstico de laboratorio, es nueva en campañas relacionadas con la cisticercosis y ofrece grandes posibilidades para el desarrollo de acciones de prevención.

SUMMARY

An interventional study was developed in order to evaluate two strategies for the control of taeniosis and cysticercosis: mass chemotherapy with praziquantel (5 mg/kg), and health education. The study was performed in three rural villages of the State of Morelos, Mexico. Atotonilco received mass treatment with praziquantel, Chalcatzingo received health education, and Tetelilla received both: mass treatment and health education. Demographical, epidemiological, clinical, sanitary, and sociological data was obtained at the beginning of the study and six months after the intervention strategies. The prevalence of the disease was determined in over 90% of inhabitants in the three villages (Atotonilco $n=3,007$; Chalcatzingo $n=1,931$; Tetelilla $n=2,977$). The prevalence of taeniosis was evaluated by the detection of *Taenia solium* coproantigens and/or *Taenia* eggs in stools; porcine cysticercosis was measured by tongue palpation and serology. The best results were obtained in Chalcatzingo, where the intervention consisted of health education only. This indicates that a good educational program, even in the short term, may achieve good results, and that the pigs are adequate sentinels to detect the changes. In the same way, interdisciplinary integration in this research project, including epidemiological, sociological, educational, and laboratory diagnostic activities, is new in campaigns for the control of cysticercosis, and offers great possibilities for the development of preventive actions.

REFERENCIAS

1. Sarti E. La taeniasis y la cisticercosis en México (revisión bibliográfica). *Salud Pública de México* 1986; 28: 556-63.
2. Flisser A. Taeniasis and cysticercosis due to *T. solium*. *Progress in Clinical Parasitology*. 1994; 4: 77-116.
3. Madrazo I. Clasificación de la neurocisticercosis. En: Flisser A, Malagón F. (Eds.) *Cisticercosis Humana y Porcina, su Conocimiento e Investigación en México*. México: Limusa Noriega, 1989; 45-53.
4. Sotelo J. Neurocisticercosis: una nueva clasificación basada en formas activas e inactivas. Estudio de 753 casos. En: Flisser A, Malagón F. (Eds.) *Cisticercosis Humana y Porcina, su Conocimiento e Investigación en México*. México: Limusa Noriega, 1989.
5. Sarti E. Epidemiología de la taeniasis/cisticercosis. En: Flisser A, Malagón F. (Eds.) *Cisticercosis Humana y Porcina, su Conocimiento e Investigación en México*. México: Limusa Noriega, 1989; 233-42.
6. Organización Panamericana de la Salud. *Epidemiología y Control de la Taeniasis y Cisticercosis en América Latina*. Tercera versión. Washington: OPS/OMS, 1994.
7. Diaz-Camacho SP, Candil A, Uribe M, Willms K. Serology as an indicator of *Taenia solium* tapeworm infections in a rural community in Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 84: 563-6.
8. Diaz-Camacho SP, Candil-Ruiz A, Suate V, Zazueta M, Felix M, Lozano R, *et al*. Epidemiologic study and control of *Taenia solium* infections with praziquantel in a rural village of Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1991; 45: 522-31.
9. Espinoza B, Ruiz-Palacios G, Tovar A, Sandoval MA, Plancarte A, Flisser A. Characterization by enzyme-linked immunosorbent assay of the humoral immune response in patients with neurocysticercosis and its application in immunodiagnosis. *Journal of Clinical Microbiology* 1986; 24: 536-41.
10. Feldman M, Plancarte A, Sandoval M, Wilson M, Flisser A. Comparison of two assays (EIA and EITB) and two samples (saliva and serum) for the diagnosis of neurocysticercosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 84: 559-62.
11. Flisser A. Neurocysticercosis in Mexico. *Parasitology Today* 1988; 4: 131-7.
12. Keilbach NM, de Aluja AS, Sarti-Gutierrez E. A programme to control taeniasis-cysticercosis (*T. solium*): experiences in a Mexican village. *Acta Leidensia* 1989; 57: 181-9.
13. Sarti E, Schantz PM, Lara R, Gómez H, Flisser A. *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in a Mexican village. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1988; 39: 194-8.
14. Sarti E, Schantz PM, Aguilera J, López SA. Epidemiologic observations on porcine cisticercosis in a rural community of Michoacan State, México. *Veterinary Parasitology* 1992; 41: 195-201.

15. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez IO, Lopez AS, *et al.* Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992; 46: 677-85.
16. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez I, Aguilera J, *et al.* Epidemiological investigation of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in a rural village of Michoacan state, Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 88: 49-52.
17. Schantz P, Sarti E. Diagnostic methods and epidemiologic surveillance of *Taenia solium* infection. *Acta Leidensia* 1989; 57: 153-63.
18. Schantz PM, Moore AC, Munoz JL, Hartman BJ, Schaefer JA, Aron AM, *et al.* Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish community in New York City. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 692-5.
19. Schantz P, Cruz M, Sarti E, Pawlowski ZS. Potencial eradicability of taeniasis and cysticercosis. *Bulletin of the Pan American Health Organization* 1993; 27: 397-403.
20. Schantz PM, Sarti E, Plancarte A, Wilson M, Criales JL, Roberts J, *et al.* Community-based epidemiological investigations of cysticercosis due to *Taenia solium*: comparison of serological screening tests and clinical findings in two populations in Mexico. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 18: 879-85.
21. Cruz M, Davis A, Dixon H, Pawlowski Z, Proaño J. Operational studies on the control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in Ecuador. *Bulletin of the World Health Organization* 1989; 67: 401-7.
22. Pawlowski Z. Perspectives on the control of *Taenia solium*. *Parasitology Today* 1990; 6: 371-3.
23. Pawlowski Z. Efficacy of low doses of praziquantel in taeniasis. *Acta Tropica* 1991; 48: 83-8.
24. Allan JC, Avila G, Garcia-Noval J, Flisser A, Craig PS. Immunodiagnosis of taeniasis by coproantigen detection. *Parasitology* 1990; 101: 473-7.
25. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *Journal of Infectious Diseases* 1989; 159: 50-9.
26. Flisser A, Madrazo I, Plancarte A, Schantz P, Allan J, Craig P, *et al.* Neurological symptoms in occult neurocysticercosis after a single taeniocidal dose of praziquantel. *Lancet* 1993; 342: 748.
27. Flisser A, Sarti E, Sarti R, Schantz P, Valencia S. Effect of praziquantel on protozoan parasites. *Lancet* 1995; 345: 316.

Impreso en los Talleres Gráficos de
EDITORIAL UNIVERSO S.A.
Av. Nicolás Arriola 2285
Telfs.: 4736228 - Fax: 4739863
Apdo. 3884, La Victoria
Lima - Perú

García
Martínez

Leishmaniasis/Cisucercosis
por I. solium