



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

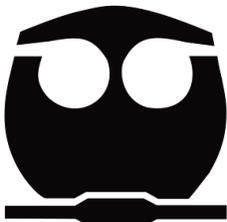
**Avances para la preparación de una vacuna
en contra de la cisticercosis.**

**TRABAJO MONOGRÁFICO
DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

CARLOS SÁNCHEZ CORAZA



MÉXICO, D. F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Gutiérrez Ramos Abel

VOCAL: Profesor: Cordero Hernández José

SECRETARIO: Profesor: Moreno Eutimio Mario Adán

1er. SUPLENTE: Profesor: Martínez Álvarez Julio César

2° SUPLENTE: Profesor: García Camacho Gerardo

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA U.N.A.M.

ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. ABEL GUTIÉRREZ RAMOS

SUSTENTANTE:

CARLOS SÁNCHEZ CORAZA

ÍNDICE

Abreviaturas	1
1. Resumen	3
2. Objetivo	4
2.1. Objetivo general	4
2.2. Objetivos particulares	4
3. Introducción	5
4. Generalidades	7
4.1. Historia	7
4.2. Epidemiología	8
4.3. Clasificación	9
4.4. El parásito adulto	9
4.5. El huevo	11
4.6. Fase larvaria	12
4.7. Ciclo biológico	13
4.8. Factores de riesgo	14
4.9. Aspectos clínicos	14
4.10. Diagnóstico	15
4.11. Tratamiento	17
4.11.1. Los fármacos antiparasitarios cestocidas	17
4.11.2. Tratamiento sintomático	18
4.11.3. Tratamiento quirúrgico	18

4.12. Respuesta inmunitaria	19
4.12.1. Evasión del sistema inmunitario	21
4.13. Constitución antigénica del cisticerco	22
4.14. Situación en México	24
4.15. Profilaxis	26
4.15.1. Medidas preventivas	27
4.15.2. Medidas de control	27
4.16. Comparación de modelos experimentales	28
4.16.1. Modelo experimental murino por <i>Taenia crassiceps</i>	28
4.16.2. Modelo experimental en hámster dorado por <i>Taenia solium</i>	31
4.16.3. Modelo experimental en cerdo por <i>Taenia solium</i>	31
5. Caminos para la obtención de una vacuna	32
5.1. Año 2000. Enzima Glutación S-Transferasa	33
5.2. Año 2001. Péptidos KETc-1, KETc-12 y GK-1	39
5.3. Año 2005. Proteína recombinante: Paramiosina	46
5.4. Año 2005. Enzima Triosafosfato isomerasa	51
5.5. Año 2008. Proteína recombinante: Calreticulina	53
6. Discusión	57
7. Conclusión	62
8. Bibliografía	63
Anexo 1	69

Abreviaturas

1/3NH2-TTPI	Primer tercio de su parte amino terminal de la Triosafosfato isomerasa de <i>Taenia solium</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNc	Ácido desoxirribonucleico complementario
Asp	Ácido aspártico
BLS-KETc1	Proteína polimerica lumazina sintetasa
CD	Marcador de membrana
CDNB	1-Cloro-2,4-Dinitrobenceno
CRT	Calreticulina
DE	Desviación estándar
DGAP	D-gliceraldehido 3-fosfato
DHAP	Dihidroxiacetona fosfato
ECMTs	Extracto crudo de metacestodo de <i>Taenia solium</i>
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
ELISA	Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (por sus siglas en inglés)
fGSTTs	Fracción con actividad Glutación S-Transferasa de <i>Taenia solium</i>
Glu	Ácido glutámico
GSH	Glutación redusido
GST	Glutación S-transferasa
GSTrTs	Glutación S-Transferasa recombinante de <i>Taenia solium</i>
GSTTs	Glutación S-Transferasa de <i>Taenia solium</i>
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G

IL	Interleucina
IROs	Intermediarios reactivos de oxígeno
recVW2-1	Producto recombinante del fragmento de la paramiosina
SP3vac	Vacuna constituida por los tres péptidos sintéticos denominados GK-1, KETc-1 y KETc-12
TAC	Tomografía axial computarizada
TC	Toxina colérica
TPI	Triosafosfato isomerasa
TPmy	Paramiosina de la <i>Taenia solium</i>
TsCRTr	Calreticulina recombinante de <i>Taenia solium</i>
TTPI	Triosafosfato isomerasa de <i>Taenia solium</i>
V.V.	Vector Vacío (Bacterias BL-21 sin transformar)
VW2-1	fragmento del extremo amino terminal de la paramiosina
WHA	Asamblea Mundial de la Salud (por sus siglas en inglés)

1. Resumen

El parásito *Taenia solium* provoca dos enfermedades en el ser humano: cisticercosis y teniosis. Son enfermedades que se relacionan con el subdesarrollo, se presentan en países que no tienen buena infraestructura sanitaria ni suficiente educación para la salud. Es endémica en varios países de América Latina, África y Asia. En la actualidad, debido a la migración, podemos encontrar casos en diversos países.

En México, la enfermedad que la *Taenia solium* causa en los humanos no figura entre las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad humanas. Sin embargo, la neurocisticercosis sí impacta gravemente en la salud del enfermo y al presupuesto de la salud pública por tratarse de una enfermedad crónica que requiere de instrumentos diagnósticos costosos, difícil manejo médico, consulta e internamientos múltiples.

Actualmente se llevan a cabo grandes esfuerzos por parte de varios grupos para desarrollar una vacuna en contra de la cisticercosis causada por *T. solium*. Se han propuesto varias estrategias basadas en el uso de extractos crudos del parásito, productos recombinantes, péptidos sintéticos, fagos e inmunización génica. Los altos niveles de protección en cerdos presentados por varios de estos grupos, sugieren que el desarrollo de una vacuna en contra de la cisticercosis es posible.

A la fecha no se tienen resultados contundentes, por lo tanto se debe investigar más acerca de los antígenos del parásito. Pero mientras, se debe aprovechar las herramientas que se han encontrado para combatir la cisticercosis.

2. Objetivo

2.1. Objetivo general

Recopilar información a partir del año 2000 a la fecha, con respecto a las investigaciones para la preparación de una vacuna en contra de la cisticercosis porcina.

2.2. Objetivos particulares

Analizar las diferentes vías para la elaboración de una vacuna.

Definir procesos y resultados.

Dar un pronóstico en la elaboración de las vacunas contra cisticercosis.

3. Introducción

El agente causal de la teniosis humana y porcina es el metacestodo de la *Taenia solium*. El cisticerco es la forma larvaria en el desarrollo de este parásito, la que sigue al embrión hexacanto, antes de convertirse en el gusano adulto. Puesto que el humano es el hospedero definitivo natural de la *Taenia solium*, la prevalencia de la teniosis depende exclusivamente del vínculo que el hombre establece con los animales y en particular con el cerdo (principal hospedero intermediario).⁶¹

La teniosis es la enfermedad en la cual el cisticerco al ser ingerido por el hospedero definitivo es activado por los ácidos gástricos y las sales biliares para finalmente establecerse en el intestino delgado donde se desarrolla la forma adulta de este parásito. Existen dos especies de *Taenia* que causan taeniosis en el humano: *Taenia solium* y *Taenia saginata*, ésta última con la diferencia de que utiliza como hospedero intermediario a los bovinos.

La cisticercosis porcina se presenta cuando el cerdo ingiere huevos o proglótidos grávidos de *T. solium* presentes en materia fecal. Cuando la oncosfera, que se encuentra dentro del huevo, es activada por las sales biliares y enzimas proteolíticas puede atravesar la mucosa intestinal y llegar así al torrente sanguíneo, distribuyéndose a diferentes órganos.

La teniosis y cisticercosis ocasionadas por *Taenia solium* son problemas de salud pública que prevalecen tanto en áreas urbanas como rurales, donde se asocian a las prácticas tradicionales de crianza de cerdo, malas condiciones sanitarias e higiénicas, ignorancia y pobreza. La tendencia a dispersarse se ha acelerado notablemente debido a la mala infraestructura de salud pública, la explosión demográfica, el desarrollo de las vías de comunicación en el mundo y por el masivo movimiento de migrantes, trabajadores y turistas.^{15,16}

En 2003, la Asamblea Mundial de la Salud (WHA por sus siglas en inglés) consideró declarar a la neurocisticercosis (y su control) como una enfermedad internacional reportable debido a la insistencia de algunos de sus países miembros. Sin embargo, la neurocisticercosis no quedó plasmada en la agenda de la WHA ni en ese año ni

en los subsecuentes. Solamente un informe de la secretaría de la WHA recomendó que se llevara a cabo una valoración global del daño que genera la *Taenia solium* en el ser humano y de las pérdidas económicas en el campo veterinario; también exhortó a las autoridades nacionales a establecer sistemas de vigilancia y notificación y a adoptar acciones hacia la prevención y control de la cisticercosis y la teniasis por medio de investigaciones e intervenciones en el campo. ¹⁵

La elevada frecuencia con la que se presenta la parasitosis por *T. solium*, así como sus consecuencias en la salud y su impacto económico justifican los intentos para prevenirla. Debido a las limitaciones para controlar la transmisión mejorando el nivel de vida de la población en los países subdesarrollados, y tomando en cuenta el papel esencial del cerdo como hospedero intermediario en el ciclo de vida de *T. solium*, el desarrollo de una vacuna efectiva ofrece la posibilidad real para el control de esta parasitosis, interrumpiendo la transmisión al disminuir la prevalencia de la cisticercosis porcina. ⁶¹

4. Generalidades

4.1. Historia

La teniosis humana se conoce desde la antigüedad. Hipócrates, Aristóteles y Teofrasto llamaron platelmintos a los gusanos responsables, por su parecido con cintas o listones, que Celso y Plinio el Viejo vertieron al latín con la expresión "*lumbricus latus*", gusano ancho. La medicina árabe, con Serapión a la cabeza, creía que cada proglótido era un gusano diferente. Los musulmanes le impusieron el nombre de "cucurbitineos", no sólo por su parecido con las semillas de la calabaza, sino también porque éstas constituyeron uno de los remedios más antiguos contra la teniosis, todavía en uso. Se atribuye a Arnau de Vilanova, a comienzos del siglo XIV, la primera descripción de la especie. Recogía el viejo error de que sólo había un parásito por persona (aunque muchos individuos se encuentran infectados con un solo gusano, se dan también infecciones múltiples).

La primera referencia a un caso de cisticercosis humana se la debemos a Johann Udalric Rumler en 1558, quien la atribuyó a un tumor en la duramadre de un epiléptico. Domenico Panarolus en 1652 observó quistes parecidos en el cuerpo calloso del cerebro de otro epiléptico. Pero no se aludiría a su carácter parasitario hasta 1697, cuando Marcello Malpighi descubrió el origen animal de estos quistes y describió el escólex. En 1784, Johann August Ephraim Goeze, ajeno al trabajo de Malpighi, volvió a examinar a los cisticercos de cerdo e identificó su naturaleza helmíntica. Dos años después, Werner redescubrió la cisticercosis humana en la autopsia de un soldado; halló dos quistes en el músculo pectoral que le recordaban los observados en la cisticercosis porcina.

A finales del siglo XVIII se conocían ya la teniosis y la cisticercosis. Pero, al ignorarse el ciclo biológico del parásito, no se las asoció. Un primer paso se dio con el descubrimiento de los huevos de platelmintos. Algunos se plantearon entonces la formación del gusano adulto. Goeze en 1784 y Félix Dujardin en 1845 notaron similitudes en la forma del escólex del gusano adulto con el del cisticerco y sospecharon de una conexión entre ambos.

El desarrollo de cisticercos en cerdos quedó demostrado en 1853, cuando Pierre-Joseph Van Beneden alimentó a un cerdo con huevos de *T. solium* y encontró cisticercos en los músculos durante la necropsia. Van Beneden utilizó como animal control a otro cerdo que mantuvo en las mismas condiciones, aunque sin darle huevos; en éste no halló ningún cisticerco.

Dos años después, en un estudio controvertido, Friedrich Küchenmeister demostró que las tenias se desarrollaban a partir de cisticercos. En su ensayo, introdujo cisticercos en la dieta de un condenado a la pena capital, sin su conocimiento. En la necropsia subsiguiente a la ejecución observó tenias en el intestino.^{16,29}

4.2. Epidemiología

La neurocisticercosis humana es una enfermedad que se relaciona con el subdesarrollo, se presenta en países que no tienen una buena infraestructura sanitaria ni suficiente educación para la salud. Se considera que es la parasitosis más frecuente del sistema nervioso central que, en alrededor de 70% de los casos, genera crisis convulsivas de inicio tardío. Siempre se había considerado que la enfermedad se adquiría por comer verduras y frutas, incluyendo las fresas, contaminadas con huevos por haber sido irrigadas con aguas negras. Sin embargo, en la última década del siglo pasado, después de varios estudios de campo, se ha identificado al principal factor de riesgo: la presencia de un portador del gusano intestinal entre los convivientes o en la cercanía. Este hallazgo cambia el concepto del control de la enfermedad en vista de que es más fácil tratar a un portador que modificar el manejo del drenaje y de la infraestructura de irrigación de los países en desarrollo. La cisticercosis es endémica en varios países de América Latina, África y Asia (Figura 1); además, debido a la migración, hay múltiples pacientes de países en desarrollo que acuden a hospitales en diversas ciudades de los Estados Unidos; también se han encontrado portadores de *Taenia solium* en ese país y aún en los países musulmanes que, en principio, no ingieren carne de cerdo. Por lo tanto, ahora se considera a la cisticercosis como una enfermedad infecciosa emergente en los

Estados Unidos y un problema de salud pública en diversos países de América Latina, África y Asia. ^{15,16,31}

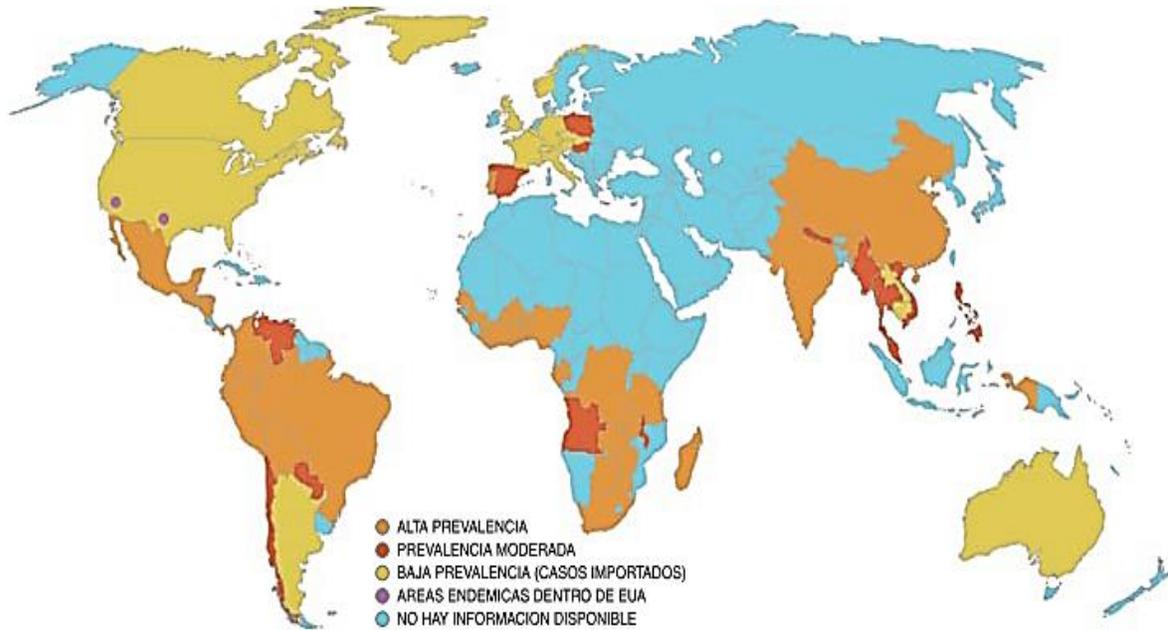


Figura 1. Distribución mundial de la cisticercosis. (Tomado de Flisser et al., 2006)

4.3. Clasificación filogenética ³¹

Phylum Platyhelminthes,
Clase Cestoda,
Orden Cyclophyllidae,
Familia Taenidae,
Género Taenia,
Especie solium.

4.4. El parásito adulto

Los organismos del género *Taenia* son gusanos aplanados, excepcionalmente largos. *Taenia solium* normalmente mide entre 1.5 y 5m de longitud; el escólex, del tamaño de una cabeza de alfiler, posee cuatro ventosas y un rostelo coronado por dos hileras de ganchos. El número de ganchos rostelares puede variar de 22 a 32, y

su tamaño entre 159 a 173µm. Tanto las ventosas como el rostelo son estructuras de fijación que capacitan a la solitaria para mantenerse anclada en la pared del yeyuno. Después del escólex continúa el cuello a partir del cual se forman los segmentos llamados proglótidos, que básicamente son unidades reproductoras y de diseminación del parásito. Estos segmentos forman el estróbilo que semeja un listón formado por cientos de ellos. Los proglótidos más cercanos al cuello son inmaduros; les siguen los maduros que contienen órganos sexuales masculinos y femeninos y en ellos se lleva a cabo la fecundación; los últimos, que se desalojan con la materia fecal, son proglótidos grávidos ya que contienen alrededor de 60,000 huevos cada uno. Cada proglótido mide entre 0,5 y 2cm. Conforme se van expulsando, van gestándose otros nuevos en el cuello (Figura 2).^{4,15,16,61}

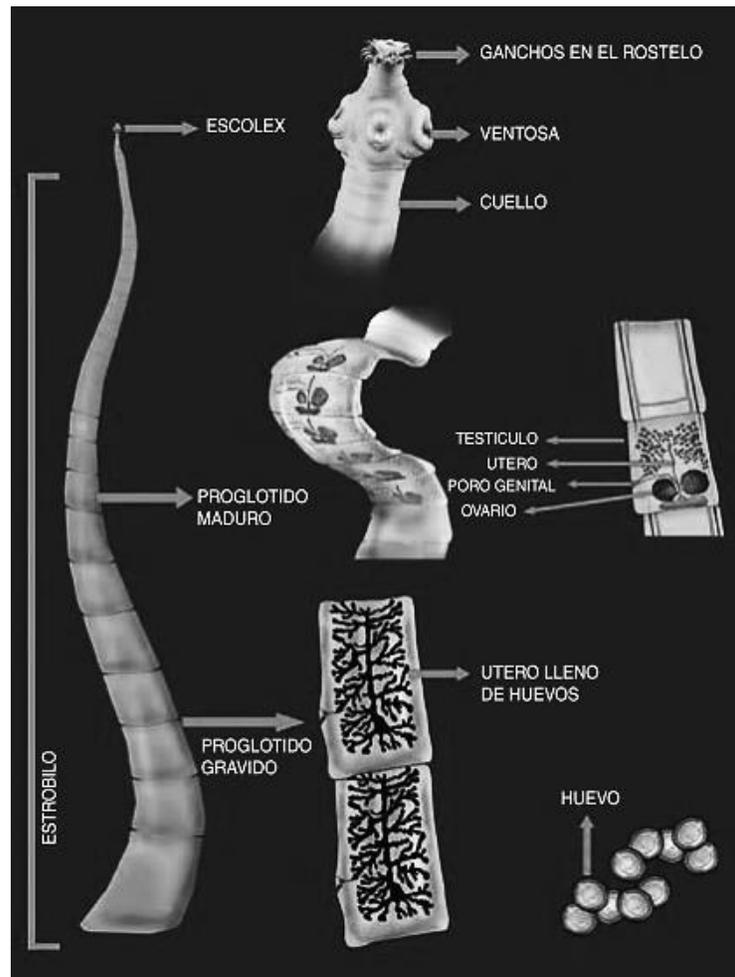


Figura 2. Anatomía de *Taenia solium*. (Tomado de Flisser et al., 2006)

4.5. El huevo

Los huevos de *T. solium* son esféricos y miden de 20 a 40µm (Figura 3). Poseen varias envolturas que posibilitan la supervivencia de la oncosfera. La envoltura más externa es el vitelo o cápsula, constituida por un grupo de células formando un sincicio. La siguiente envoltura es el embrióforo, formado por pequeños bloques proteicos unidos entre sí por un material cementante. Esta envoltura, además de ser la más importante en la protección de la oncosfera, confiere a los huevos su apariencia estriada característica. A su vez, el embrióforo es producido por una envoltura celular más profunda llamada célula embrioforesal. Finalmente, la membrana oncosferal rodea directamente al embrión, este posee tres pares de ganchos por esto es que recibe el nombre de embrión hexacanto. Cuando los huevos son ingeridos por el hospedero intermediario, el embrióforo se desbarata de inmediato y libera la oncosfera. Los huevos pueden madurar fuera del hospedero y permanecer viables e infectivos en aguas negras, ríos o pasturas por semanas.^{16,61}

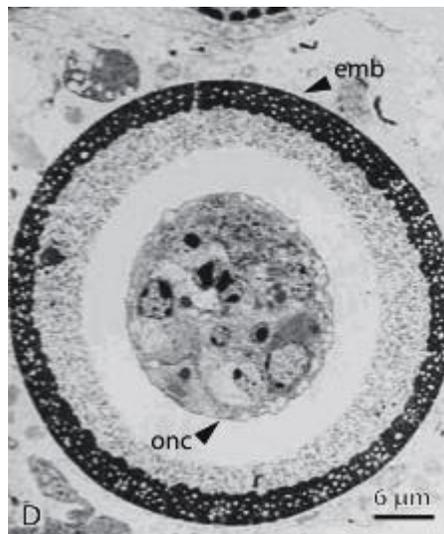


Figura 3. Corte de un huevo de *Taenia solium* observado en microscopio electrónico de transmisión. Onc: oncosfera, Emb: embrióforo. (Tomado de Willms et al., 2006)

4.6. Fase larvaria

El cisticerco de *T. solium* es una vesícula ovalada y translúcida, llena de líquido, de 0,5 a 2cm de diámetro y dotada de un pequeño escólex en su interior (Figura 4). El cisticerco de la *T. solium* fue designado como *Cysticercus cellulosae*, a principios del siglo XIX. Sin embargo, dicho término dejó de tener validez taxonómica una vez que se demostró que el cisticerco es la forma larvaria de la tenia.

El cisticerco puede presentar dos formas: racemosa o monovesicular. La forma racemosa, que se observa en la neurocisticercosis humana, es grande, con una vesícula multilobulada, a menudo con forma de racimo de uvas. El escólex en general no es visible, aunque en la mayor parte de los casos, una revisión macroscópica exhaustiva permite la identificación del escólex o de sus restos. Por su parte, la forma monovesicular es pequeña, esférica u ovalada, con una vesícula translúcida a través de la cual se puede observar el escólex.^{4,16,61}

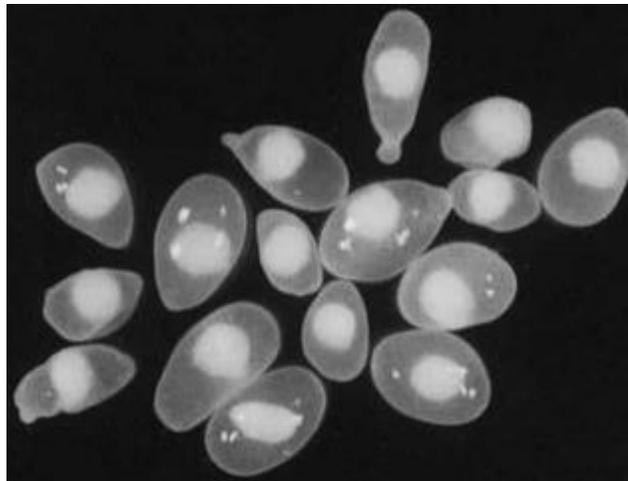


Figura 4. Cisticercos disecados de músculo esquelético de cerdo.
(Tomado de Willms et al., 2006)

4.7. Ciclo biológico

En condiciones naturales, *Taenia solium* habita únicamente en el intestino delgado del ser humano. Su nombre común (solitaria) alude a que en la mayor parte de los casos se encuentra un solo gusano en cada portador; sin embargo, no es raro encontrar más de una solitaria en el mismo paciente.

El parásito alterna entre el ser humano como hospedero definitivo y el cerdo como principal hospedero intermediario. En su estado adulto, el platelminto habita el intestino humano, infección conocida como teniosis. La tenia o solitaria produce miles de huevos, que se expulsan en la materia fecal. El cerdo se infecta al ingerir heces donde hay segmentos (proglótidos) o huevos del parásito. Cada huevo tiene el potencial para convertirse en un cisticerco, forma larvaria del parásito, ocasionando la cisticercosis porcina. El ciclo se completa cuando el hombre consume carne de cerdo insuficientemente cocida infectada con cisticercos, lo que permite la supervivencia de los cisticercos. Estos últimos se fijan en las paredes del intestino humano donde maduran hasta convertirse en gusanos adultos. La falta de higiene y la convivencia con un portador del parásito adulto, pueden ocasionar la ingestión de huevos, produciéndose la cisticercosis humana (Figura 5).^{16,31}

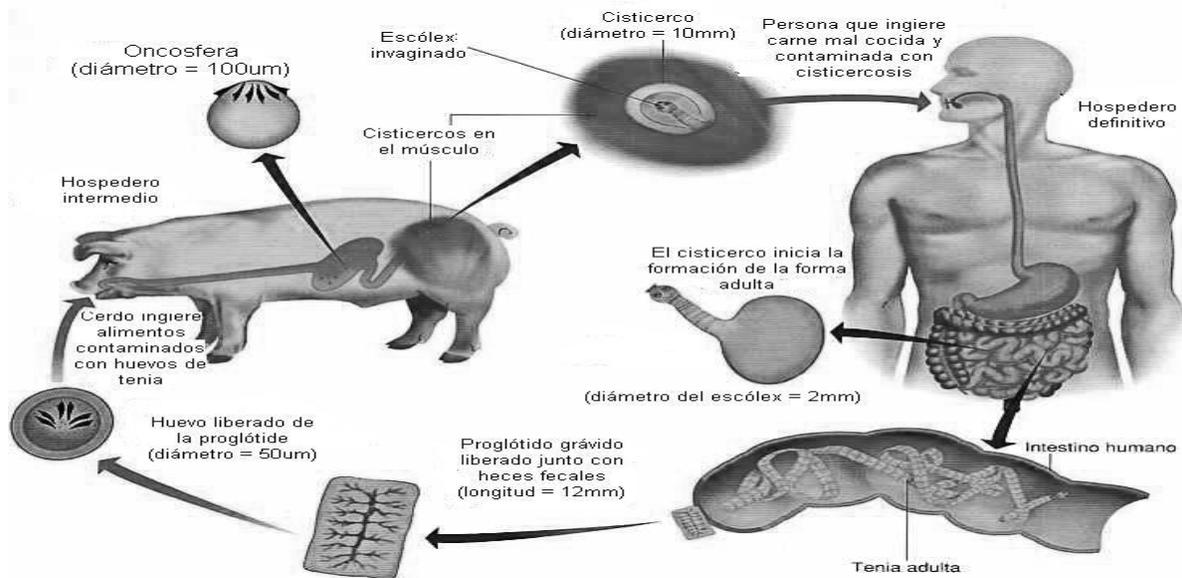


Figura 5. Ciclo de vida de *Taenia solium*.

(Tomado de <http://rmedica.blogspot.mx/2012/06/taenia-solium-ciclo-biologico.html>)

4.8. Factores de riesgo

El nivel socioeconómico se encuentra fuertemente asociado con la presencia de teniosis-cisticercosis y otras parasitosis; el bajo nivel socioeconómico provoca situaciones como fecalismo al aire libre, costumbre bastante difundida, que provoca la contaminación de alimentos, agua y aire con excremento. Otra situación es el hacinamiento; en este caso, el mayor riesgo se encuentra cuando se convive con un portador ya que aumenta la posibilidad de adquirir cisticercosis. ^{39,49}

El hospedero intermediario (cerdo) juega también un papel importante en la infección por este parásito, debido a los hábitos coprofágicos del cerdo que en ocasiones tiene acceso a las letrinas, donde posiblemente se alimente de excrementos de un portador de tenia quedando infectado, por lo que el cerdo es considerado de alto riesgo sobre todo si se acostumbra a comer carne de estos animales. ^{48,49}

4.9. Aspectos clínicos

La infección con cisticercos puede ser asintomática si es ligera, siempre que no afecte un tejido vital. En las infecciones más intensas, hay mayor posibilidad de que la larva se desarrolle en el ojo, pulmón, corazón, cerebro y peritoneo. ^{13,31}

Los síntomas dependen de la localización y extensión de las lesiones. Tras una fase silente de 5 a 8 años o muchos más, aparecen signos que sugieren un síndrome tumoral. ^{4,31}

La cisticercosis ocular puede dar como resultado uveítis y desprendimiento de la retina, se ha observado dolor, destellos de luz, figuras grotescas en el campo visual y otras molestias. Los quistes que se desarrollan en el ojo conducen a una disminución de la agudeza visual. ^{4,31}

En la cisticercosis muscular, al morir la larva puede calcificarse y producir una pseudohipertrofia muscular que se acompaña de miositis, fiebre alta y eosinofilia. El quiste produce una reacción inflamatoria que forma una cápsula fibrosa alrededor de él. ^{4,31}

La forma más grave es la cisticercosis cerebral, pues los cisticercos pueden desarrollarse en los ventrículos, en las cisternas subaracnoideas o en el parénquima. Dentro de los ventrículos, la presencia de cisticercos puede conducir a una hidrocefalia obstructiva en la cisterna; se puede producir una meningitis aguda, subaguda o crónica, con hidrocefalia no obstructiva y posiblemente con implicación de los nervios craneales. Las lesiones parenquimales pueden provocar ataques, mal funciones neurológicas focales o ambos casos a la vez. La compresión del tronco encefálico superior puede dar lugar a síntomas inespecíficos y signos como letargia, reflejos tendinosos hiperactivos, limitación parcial de la visión ascendente y pupilas dilatadas poco reactivas. ^{13,31}

4.10. Diagnóstico

La cisticercosis es difícil de diagnosticar clínicamente debido a la heterogeneidad de las manifestaciones que puede desencadenar. Se dispone actualmente de dos tipos diferentes de técnicas de apoyo diagnóstico de la cisticercosis: las de imagen (tomografía computarizada y resonancia magnética) y las inmunitarias. ¹⁶

Antes de la difusión de los instrumentos radiológicos modernos (tomografía computarizada y resonancia magnética), se utilizaba la radiografía simple del cráneo, la neumocencefalografía, la ventriculografía, la angiografía y la mielografía. Aparte de la radiografía simple, estos procedimientos demasiado invasivos son ahora poco utilizados. La radiografía aún tiene interés cuando en ocasiones muestra imágenes hiperdensas que, cuando son redondeadas y miden entre 3 y 6mm de diámetro, sugieren parásitos calcificados. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de tal estudio es baja. Así mismo, estudios de autopsias confirmaron que la radiografía simple no detecta todas las calcificaciones. ^{13,16,31}

La tomografía computarizada y la resonancia magnética permiten definir el número, localización y extensión de las lesiones cerebrales. En el espacio subaracnoideo o en los ventrículos pueden alojarse cisticercos grandes. Al aplicar un medio de contraste, se aprecia un anillo blanco, que indica la presencia de un proceso

inflamatorio en torno al parásito. Se observan también calcificaciones redondas o imágenes mixtas.^{13,16,31}

El inmunodiagnóstico es un procedimiento de bajo costo comparado con los estudios de imagen. A pesar del esfuerzo de numerosos grupos de investigadores desde hace más de 50 años, todavía no se dispone de una prueba inmunodiagnóstica que sea sensible, específica y reproducible en un porcentaje cercano al 100%. Actualmente las dos pruebas más utilizadas son el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y el inmunoblot. Detectan anticuerpos anticisticerco o más recientemente antígenos parasitarios y se han utilizado principalmente en suero y líquido cefalorraquídeo.^{13,16}

En general, se considera que cuando se hacen en líquido cefalorraquídeo permiten diagnosticar aproximadamente el 90% de los pacientes con neurocisticercosis, mientras que en suero sólo el 70% de los pacientes con neurocisticercosis son detectados. Además, en suero existen falsos positivos por reacciones cruzadas con otros helmintos, por presencia de cisticercosis no neurológica o por teniosis, o por contacto previo con el parásito pero sin infección. En estudios epidemiológicos realizados en comunidades rurales de países endémicos, se ha estimado que hasta el 75% de los habitantes de las comunidades presentan anticuerpos específicos en ausencia de una imagen por TAC (tomografía axial computarizada) compatible con neurocisticercosis. También el inmunodiagnóstico en suero y líquido cefalorraquídeo encuentra falsos negativos, sobre todo en casos de lesiones calcificadas, de localización parenquimatosa o cuando existen pocos quistes.^{13,16}

Debido a este panorama, la principal utilidad del inmunodiagnóstico está en la evaluación de la exposición al parásito de una población. Para el diagnóstico de caso médico de neurocisticercosis, su utilización es limitada; aunque una prueba positiva en líquido cefalorraquídeo, en un individuo proveniente de una zona endémica, junto a cuadros clínicos y radiológicos sugestivos, sí fortalece el diagnóstico de neurocisticercosis.¹³

4.11. Tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado tomando en cuenta la viabilidad, el número, la localización y el tamaño de los parásitos, la intensidad de la reacción inflamatoria asociada y el estado clínico del paciente. Puede ser específico con antiparasitarios, sintomático o quirúrgico. ¹³

4.11.1. Los fármacos antiparasitarios cestocidas

Dos fármacos son actualmente utilizados:

El albendazol, que es un imidazol y fue utilizado para la neurocisticercosis por primera vez en 1987. Actúa inhibiendo la captación de la glucosa por la membrana parasitaria, lo que provoca en el parásito una depleción energética. Es bien absorbido por vía oral y no tiene metabolismo hepático. No presenta efectos secundarios graves, siendo la alopecia uno de los más llamativos. La administración conjunta de dexametasona aumenta sus niveles plasmáticos. La dosis actualmente recomendada es de 15mg/kg/día durante una semana, cuando los parásitos se localizan en el parénquima. Recientemente se demostró que en caso de localización subaracnoidea o ventricular, una dosis de 30mg/kg/día durante una semana es más efectiva. El tratamiento puede provocar, al principio de su toma, un aumento de la sintomatología neurológica debido a la reacción inflamatoria que acompaña la destrucción del parásito. Para controlar esta reacción, que puede ser intensa, se recomienda la administración conjunta de corticoesteroides. ^{13,16,31}

El praziquantel es una isoquinolina que fue utilizada por primera vez en neurocisticercosis en 1979. Parece actuar dañando los tegumentos del parásito y produciendo una parálisis espástica del escólex. Su absorción por vía oral es buena y su metabolismo es hepático, lo que puede provocar interacciones con otros fármacos. En particular, la administración conjunta de dexametasona, fenitoína o carbamazepina pueden disminuir su nivel plasmático. Clásicamente, la dosis recomendada es de 50mg/kg/día durante 15 días, aunque se ha mostrado que en caso de parásito parenquimatoso, esquemas más cortos son igualmente eficientes.

La utilización de estos fármacos está formalmente contraindicada en casos de encefalitis, ya que su administración podría aumentar la reacción inflamatoria y agravar el cuadro clínico. No deben utilizarse en caso de cisticerco calcificado (muerto) y su utilización en los casos coloidales es controvertida. Ciertos autores consideran que cuando el parásito ya está en fase de degeneración, no es necesario administrarlo, mientras que otros plantean que su administración reduce el riesgo de epilepsia secundaria.^{13,16,31}

Se recomienda que el tratamiento cestocida sea prescrito después de la obtención de una tomografía o, mejor, de una resonancia magnética que confirme el caso, localización y estado del parásito. En caso de localización subaracnoidea o ventricular, el monitoreo de la cuenta celular en el líquido cefalorraquídeo, antes y después del tratamiento, es igualmente recomendado como medición de la inflamación secundaria a la muerte del parásito.¹³

4.11.2. Tratamiento sintomático

En caso de epilepsia se utilizan los antiepilépticos de primera línea (carbamazepina, fenitoína o fenobarbital), y en caso de cefaleas, los analgésicos comunes son generalmente suficientes. Estos fármacos son los únicos indicados cuando los parásitos se encuentran en etapa calcificada.¹³

4.11.3. Tratamiento quirúrgico

Hace 25 años, antes de la utilización de los cestocidas, el tratamiento quirúrgico por medio de la extirpación de los quistes era la única opción terapéutica. Actualmente, debido a la eficacia de los cestocidas, este procedimiento casi no se utiliza. La importancia actual de la cirugía reside en la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal en los casos de hidrocefalia con hipertensión endocraneal, por lo general precedente a la aplicación del tratamiento cestocida. En estos casos, este procedimiento permite frecuentemente salvar la vida del paciente aunque no está exento de complicaciones como la disfunción o la oclusión de las válvulas y la neuroinfección. Raramente, la extirpación de quistes es necesaria cuando existe un efecto de masa importante.^{13,16,31}

4.12. Respuesta inmunitaria

El conocimiento de la respuesta inmunológica en la cisticercosis es relevante para entender los mecanismos inmunológicos que el hospedero desarrolla ante el parásito y la modulación de éstos por el propio cisticerco. El resultado de esta interacción parásito-hospedero pudiera culminar en el éxito de la infección, el desarrollo de la enfermedad, la destrucción del parásito o la contención de sus mecanismos patogénicos. Así mismo, su conocimiento es de interés para el diseño de métodos de inmunodiagnóstico basados en la detección de anticuerpos específicos en contra de antígenos parasitarios y/o la detección de los antígenos del parásito. También la identificación de los elementos de la respuesta inmunológica que inducen protección pudiera servir para el desarrollo de estrategias para la prevención y el tratamiento así como para el manejo más adecuado de los pacientes.

La infección por *Taenia solium* en humanos y cerdos muestra signos de ser vulnerable a la intervención inmunológica. Es especialmente notable que el cisticerco se encuentre frecuentemente destruido aun sin mediar ningún tipo de intervención terapéutica.

En estudios epidemiológicos de comunidades rurales, realizados utilizando tomografía axial computarizada (TAC), en la gran mayoría de los casos en donde se distingue la presencia de una lesión compatible con cisticercos en el sistema nervioso central (>90%), los parásitos se detectan calcificados, habiendo ocurrido su destrucción sin asociarse a sintomatología reconocida por el hospedero. Esta capacidad de destruir el parásito no parece depender sólo de los años de evolución de la infección, ya que también en niños la mayor parte de los cisticercos están calcificados.⁵⁴

El estudio de la respuesta inmunitaria en humanos es complicado y existen muy pocos trabajos, por lo que el uso de los modelos experimentales es de vital importancia para el conocimiento de la relación hospedero-parásito.

Mediante un modelo murino se sabe que al inicio de la infección los ratones infectados con *T. crassiceps* presentan una respuesta inmune tipo Th1 o inmunidad celular, caracterizada por la producción de IFN- γ , IL-2 e IgG2a, así como macrófagos con actividad pro-inflamatoria, evidenciada por los altos niveles de IL-12 y óxido nítrico que producen. La respuesta inmunitaria de los ratones tipo Th1 restringe la reproducción del parásito en las etapas iniciales de la infección, pero conforme el tiempo de infección progresa (después de tres a cuatro semanas de infección), el tipo de respuesta cambia hacia Th2 (respuesta humoral, caracterizada por altos niveles de IL-4, IL-6, IL-10 e IgG1) la cual es más permisiva al crecimiento del parásito. Este cambio se debe a la capacidad del parásito de producir moléculas que regulan el ambiente de citocinas en los hospederos infectados, para de esta manera “manipular” el sistema inmunitario del hospedero y promover su propia supervivencia.^{9,12,16}

Asimismo, en este modelo murino de cisticercosis, se han observado otros cambios en la respuesta inmunitaria del hospedero conforme avanza la infección, los cuales comprenden cambios en las poblaciones celulares del peritoneo de ratones infectados, cavidad donde los parásitos crecen y se reproducen. Al inicio de la infección ocurre el reclutamiento de linfocitos y monocitos a la cavidad peritoneal. Sin embargo, conforme la infección avanza, aparecen otros tipos celulares como eosinófilos, neutrófilos y macrófagos. Éstos últimos, después de tres semanas de infección, expresan diferentes marcadores de superficie en comparación con los que presentan en la fase aguda de la infección, además de que se vuelven pobres productores de citocinas pro-inflamatorias y de óxido nítrico, lo que se asocia con una pobre habilidad de los mismos para inducir proliferación antígeno-específica de células CD4+. Se ha demostrado que la exposición prolongada a helmintos o a sus productos provoca los cambios antes mencionados en los macrófagos, lo que conlleva a la aparición de una población diferente de macrófagos, denominada macrófagos alternativamente activados.^{9,12,16}

En primera instancia, durante la infección murina predomina el perfil definido como Th1, caracterizado por ser un perfil pro-inflamatorio y enfocado en la activación

clásica de macrófagos y de linfocitos CD8+ (denominados también como linfocitos T citotóxicos) que tiene como principal función la de eliminar y atacar a patógenos intracelulares; sin embargo este estado inmunológico es el que resulta restrictivo para la infección.⁶³

Posteriormente, con el avance de la infección, existe un cambio en el proceso inmunológico pasando de un perfil predominantemente tipo Th1 hacia uno predominantemente tipo Th2. Este último se caracteriza por la producción de citocinas anti-inflamatorias y se enfoca en dos tareas importantes: la activación de linfocitos B que puedan disparar la respuesta inmune mediada por anticuerpos como medio de combatir patógenos extracelulares y la limitación del proceso de respuesta inflamatoria que derivaría en daños a los tejidos de mantenerse por periodos largos y sin regulación.⁶³

Los linfocitos CD4+ con un perfil inmunológico tipo Th1 actualmente se caracterizan por la producción de las citocinas: IFN- γ , IL-2 e IL-12. Bajo este microambiente de citocinas, los macrófagos, adoptan un estado denominado clásicamente activado o M1 como forma de analogía al perfil Th1.⁶³

Por su parte los linfocitos CD4+ con un perfil inmunológico Th2 se caracterizan por la producción de las citocinas IL-4, IL-13, en menor medida IL-5 y en ciertos fenotipos IL-10. Bajo estas condiciones de citocinas los macrófagos son llevados a otro estado de activación denominado como alternativamente activado o M2 como analogía al perfil Th2.⁶³

4.12.1. Evasión del sistema inmunitario

Para sobrevivir a una respuesta inmunitaria activa, el parásito desarrolla diversos mecanismos de evasión y depresión de la respuesta inmunitaria: establecimiento en sitios inmunológicamente privilegiados, como el ojo y el cerebro; enmascaramiento de la respuesta inmunitaria, al cubrirse con anticuerpos del hospedero; producción de moléculas que suprimen o desvían la respuesta inmunitaria, y procesos de mutagénesis.¹⁶

4.13. Constitución antigénica del cisticerco

El cisticerco es un parásito complejo y, como tal, expresa un conjunto muy extenso de antígenos. En principio, cada uno de ellos tiene la capacidad de inducir una respuesta inmunológica de características particulares. Si bien queda aún mucho por explorar respecto a la funcionalidad diferencial de los componentes antigénicos del parásito, se ha descrito que los antígenos más compartidos por los cisticercos en diferentes hospederos son los más frecuentemente reconocidos en pacientes con neurocisticercosis, como es el antígeno B. Este antígeno es una paramiosina con propiedades similares a las fibronectinas, por lo que puede asociarse a la colágena del cerdo y del humano. Adicionalmente, puede fijar el factor C1q del complemento y tiene la capacidad de organizar las células que circundan el fenómeno inflamatorio alrededor del parásito; estas observaciones sustentan la propuesta de la capacidad inmunorreguladora de esta proteína. Otros antígenos con propiedades inmunogénicas son las glicoproteínas del parásito. Éstas se expresan en las estructuras parasitarias en contacto con el hospedero, así como en las células de la respuesta inflamatoria que circunda al cisticerco y posiblemente modulan la respuesta inmunológica asociada.^{23,42,45,64}

Así mismo, el cisticerco tiene la capacidad de secretar antígenos al medio circundante. A pesar de su posible participación crítica en la relación hospedero-parásito, los antígenos de secreción de *Taenia solium* no han sido sistemáticamente explorados.

En la cuadro 1 se muestra la mayoría de los antígenos de *Taenia solium* descritos y sus principales características estudiadas.

Cuadro 1. Antígenos de *Taenia solium* utilizados en el estudio de la neurocisticercosis.

Tipos de antígenos	Denominación	Uso	Caracterización funcional
Antígenos totales		Diagnóstico Seguimiento clínico	-Detección de anticuerpos en saliva, suero y LCR de pacientes con NC. -Proliferación específica de CMSP de pacientes con NC.
Fluido vesicular	10kD 26kD 35kD 70kD	Diagnóstico Caracterización	-Detección de anticuerpos en suero y LCR de pacientes con NC. -Diferencias antigénicas entre cisticercos de diferentes continentes. -Proliferación específica de CMSP de pacientes con NC. -Descripción de un antígeno compartido únicamente por la especie <i>Taenia</i> .
Oncosfera	TSOL18 TSOL45 22kD 22.5kD 31.3kD 64kD 70kD	Vacuna Diagnóstico	-Protección casi completa en cisticercosis porcina experimental. -Detección de anticuerpos en suero de cerdos con cisticercosis porcina. -Detección de casos con teniosis.
Escólex	13kD 17kD 26kD	Diagnóstico	-Detección de anticuerpos en suero de pacientes con NC activa. Proliferación específica de CMSP de pacientes con NC.
Pared quística		Diagnóstico	-Detección de anticuerpos en suero de pacientes con NC activa.
Antígenos membranales		Diagnóstico	-Detección de anticuerpos en LCR de pacientes con NC. -Proliferación específica de CMSP de pacientes con NC.
Antígenos de secreción	HP10 66kD 190kD 230kD	Diagnóstico	-Detección de antígenos parasitarios circulantes en LCR y suero de pacientes con NC. -Detección de antígenos parasitarios circulantes en suero de pacientes epilépticos y personas con teniosis. -Detección de anticuerpos en LCR de pacientes con NC. -Correlación con el estadio parasitario.
Antígeno B		Diagnóstico	-Detección de anticuerpos en LCR de pacientes con NC. -Proliferación específica de CMSP de pacientes con NC.
Proteínas de choque térmico	Tsol -sHSP35.6	Diagnóstico	-Detección de anticuerpos en suero de pacientes con NC.
Cotransportador de glucosa sodio-dependiente		Fisiología Parasitaria	-Localización del cotransportador de glucosa sodio-dependiente en diferentes estadios del parásito.
Antígenos éter-deslipidizados		Diagnóstico	-Detección de anticuerpos en suero de pacientes con NC.

CMSP: células mononucleares de sangre periférica; LCR: líquido cefalorraquídeo; LLGP: lentil lectin-purified glycoprotein (Tomado de Sciutto E. et al., 2006)

Cuadro 1. (Cont.) Antígenos de *Taenia solium* utilizados en el estudio de la neurocisticercosis.

Tipos de antígenos	Denominación	Uso	Caracterización funcional
Glicoproteínas	Ts18var1	Diagnóstico	-Detección de anticuerpos en saliva, suero y LCR de pacientes con NC y cisticercosis porcina. -Detección de casos con teniosis. -Detección de personas expuestas al parásito. -Localización de las glicoproteínas antigénicas durante diferentes estadios parasitarios y durante la inflamación. -Proliferación específica de CMSP de pacientes con NC. -Evaluación de la contribución de los carbohidratos a la antigenicidad. -Descripción de los componentes bioquímicos de las diferentes fracciones glicoproteicas.
	LLGP	Fisiopatología	
	GP10	Caracterización	
	GP13		
	GP24		
	GP39-42		
	GP50		
	Ag1V1		
	Ag2		
	12kD		
	16kD		
	18kD		
	30kD		
	32kD		
53kD			
64kD			
100kD			
200kD			
Glicolípido mayor	GSL-I	Diagnóstico	-Detección de anticuerpos en LCR de pacientes con NC.
Fracción de corpúsculo calcáreo	Proteína unidora de calcio	Fisiopatología	-Formación de corpúsculos calcáreos.
		Diagnóstico	-Detección de anticuerpos en suero de pacientes con NC.
Antígenos recombinantes obtenidos de librerías de ADNc	NC-3	Diagnóstico	-Detección de anticuerpos en suero de pacientes con NC.
	NC-9		
	F18		

CMSP: células mononucleares de sangre periférica; LCR: líquido cefalorraquídeo; LLGP: lentil lectin-purified glycoprotein (Tomado de Scitutto E. et al., 2006)

4.14. Situación en México

Una evaluación que se realizó sobre la prevalencia de contactos de personas con el parásito en México se llevó a cabo a finales de los 80's, en ella se encontró una frecuencia promedio de 1% con niveles más altos en el Centro-Oeste y Sureste del país, incluyendo al Distrito Federal. La verdad es que nadie sabe con certeza cuantos casos de neurocisticercosis existen en México.¹⁵

Actualmente los datos manejados de la frecuencia de infecciones por *Taenia solium* en México proviene de dos fuentes: la primera de ellas se refiere a las publicaciones científicas, donde las frecuencias varían de 0.2 a 3.4%. La segunda proviene de las estadísticas oficiales, donde, de 1986 a 1990, se notificaron alrededor de 13,000 casos anuales. A partir de 1991 la notificación ha sido menor, con alrededor de

8,000 casos anuales por *Taenia sp* y a la fecha el número de casos se ha visto disminuido notablemente.⁵⁰

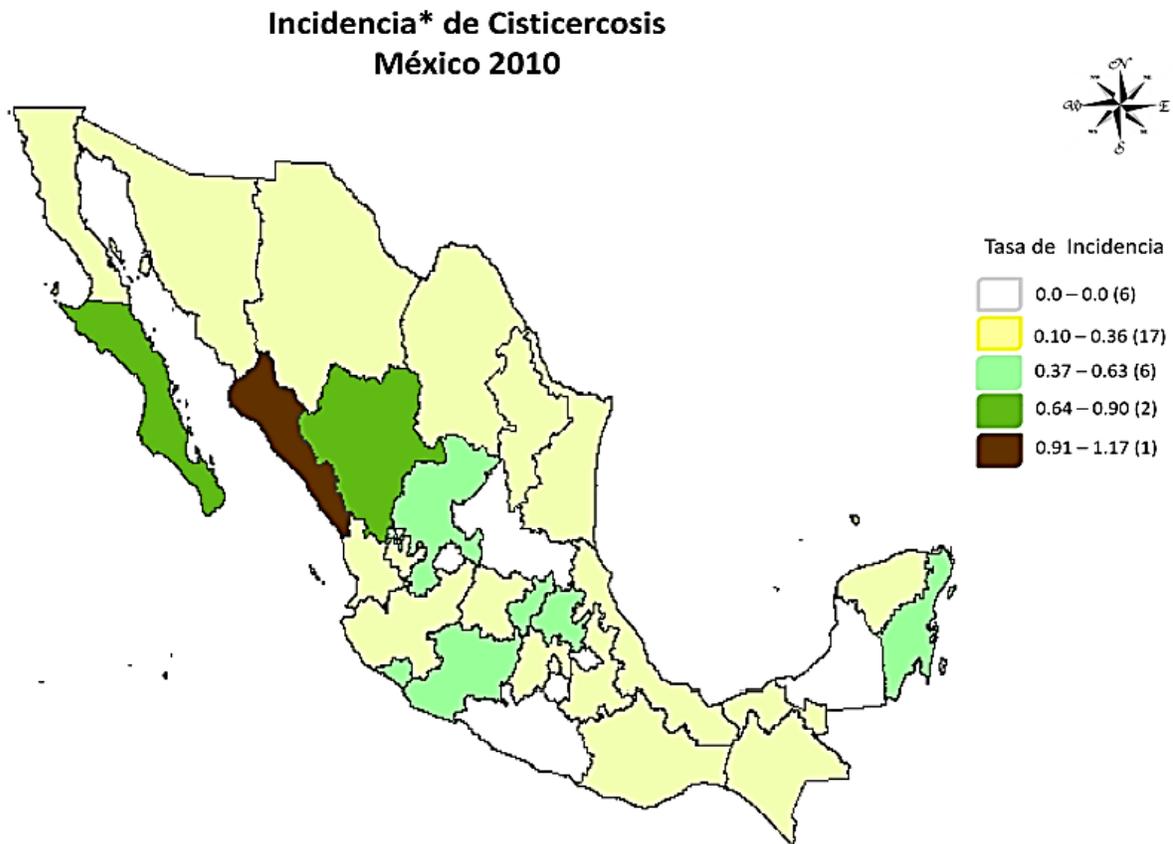


Figura 6. Incidencia de cisticercosis en México en el 2010. *Tasa por 100,000 habitantes. Tomado de www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html consulta del 13/12/2013

El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica ha reportado un descenso en el número de casos en los últimos años, así, en 1999 se informaron un total de 920 casos, en 2002 se identificaron 570 y en 2010 un total de 215 casos confirmados (Figura 6 y 7). Por otro lado, la frecuencia de la cisticercosis porcina en rastros de México varía de 0.004% hasta 12%; sin embargo, estas cifras pueden aumentar si se considera que 35% de la producción porcina es sacrificada sin inspección.⁶²

Año	Casos reportados
2000	660
2001	636
2002	570
2003	513
2004	406
2005	306
2006	325
2007	313
2008	257
2009	222
2010	215

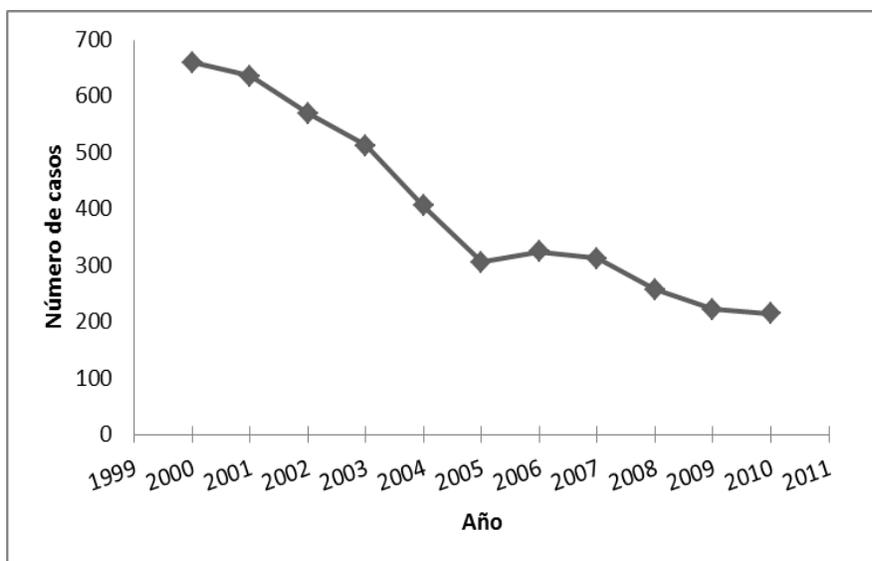


Figura 7. Notificaciones de cisticercosis del número de casos anuales registrados en el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud en México 2000-2010. Tomado de www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html consulta del 13/12/2013

4.15. Profilaxis

La teniosis y la cisticercosis son enfermedades parasitarias que podrían ser evitables y controlables mediante acciones conjuntas de los sectores público, social y privado, impartiendo información educativa para la salud, tecnificación y saneamiento básico de la porcicultura. Para esto se creó la NOM-021-SSA2-1994, para la prevención y control del binomio teniosis/cisticercosis en el primer nivel de atención médica. Esta Norma tiene como objeto establecer los criterios, estrategias y técnicas operativas, en relación a la aplicación de las medidas preventivas y de control de la teniosis y cisticercosis humana y porcina, conforme a la prestación del servicio a la población usuaria en las condiciones y modalidades establecidas para ello en estas áreas, (Anexo 1).^{15,41}

4.15.1. Medidas preventivas

La prevención de la teniosis y la cisticercosis, entre la población en general, se lleva a cabo mediante actividades de promoción de la salud y prevención de la cisticercosis porcina.^{1,31,41}

1. Educación sanitaria del público para impedir la contaminación del suelo con heces humanas en las zonas rurales.
2. No se debe utilizar el afluyente del alcantarillado para el riego de pastos y hortalizas.
3. Debe evitarse el consumo de la carne de cerdo cruda o mal cocida.
4. La cocción a 65°C es letal para los cisticercos, así como la refrigeración a -20°C durante 12 horas destruye las larvas.
5. Inspección adecuada de los cerdos sacrificados para descubrir la carne infectada. Deben destruirse los cadáveres de animales infectados.
6. Los desechos que se dan como alimento a los cerdos deben cocerse. No se debe permitir el acceso de los cerdos a las letrinas, ni a las heces humanas.

4.15.2. Medidas de control

Son aquellas que se llevan a cabo cuando se presenta un caso de teniosis o cisticercosis, y comprenden las siguientes:^{1,31,41}

1. No se debe permitir que las personas infectadas con *Taenia solium* preparen o sirvan alimentos.
2. Eliminación sanitaria de las heces; debe prescribirse una higiene rigurosa, sobre todo el aseo de las manos después de defecar y antes de comer.
3. Inspección sanitaria a conciencia de la carne de cerdo que se va a vender al consumidor.
4. Tratamiento inmediato de las personas que albergan *Taenia solium*, adulta, es una medida esencial para prevenir y controlar la cisticercosis humana.

4.16. Comparación de modelos experimentales

La dificultad de conseguir inmunógenos a partir de *Taenia solium* para poder trabajar en el desarrollo de vacunas y con el fin de poder mejorarlas se comenzó a estudiar la cisticercosis murina causada por otro cestodo, *Taenia crassiceps*. Este parásito se reproduce rápidamente por gemación polar múltiple en la cavidad peritoneal de ratones, ofreciendo así una importante fuente de antígenos obtenidos en condiciones experimentales controladas. Ambos cestodos presenta similitudes:^{34,51}

- La extensa similitud antigénica que existe entre ambos metacestodos ha permitido utilizar los antígenos de *T. crassiceps* con fines diagnósticos. Así, los antígenos de *T. solium* se pueden reemplazar por los de *T. crassiceps* en el inmunodiagnóstico de la cisticercosis humana sin mayor pérdida de sensibilidad ni especificidad.
- Los cisticercos como las tenias de ambas especies presentan una estructura macroscópica similar, con la diferencia de que los cisticercos de *T. crassiceps* son más pequeños y presentan la característica única de dividirse por gemación. Esta característica permite mantenerlos en el laboratorio, infectando ratones con sólo algunos cisticercos, pudiéndose recuperar entre 3 a 4 meses, una gran cantidad de larvas que facilitan obtener hasta gramos de antígeno a partir de cada ratón infectado.

4.16.1 Modelo experimental murino por *Taenia crassiceps*

La frecuencia con la que se presenta la parasitosis por *T. solium*, así como sus consecuencias en la salud y su impacto económico justifican los intentos para prevenirla. Debido a las limitaciones para controlar la transmisión mejorando el nivel de vida de la población en los países subdesarrollados, y tomando en cuenta el papel esencial del cerdo como hospedero intermediario en el ciclo de vida de *T. solium*, el desarrollo de una vacuna efectiva en el cerdo ofrece la posibilidad real para el control de esta parasitosis, interrumpiendo la transmisión al disminuir la prevalencia de la cisticercosis porcina. Así, diferentes grupos de investigación han

comenzado a identificar antígenos de interés para el desarrollo de una vacuna contra la cisticercosis porcina.

La experimentación con cerdos involucra dificultades económicas y experimentales. Un análisis sistemático de los factores biológicos que participan en la susceptibilidad del hospedero al parásito requiere de la instalación de un modelo experimental de cisticercosis por *T. solium*, que no ha sido factible desarrollar. Con el fin de disponer de un modelo experimental de cisticercosis, se comenzó a estudiar un modelo experimental de cisticercosis murina causado por *Taenia crassiceps*, en la cepa susceptible de ratones Balb/cAnN, en donde la cantidad de parásitos recuperados puede utilizarse como un parámetro de susceptibilidad a ser modificado por la vacunación.

Según las observaciones realizadas, la cisticercosis por *T. crassiceps*, presenta características atractivas para ser considerada como un buen modelo experimental, entre las que se puede mencionar:

- Su capacidad de infectar ratones, especie muy estudiada tanto genética como fisiológicamente, lo que facilita el estudio de los mecanismos de protección asociados a esta parasitosis, y la posibilidad de extrapolarlos al hombre y al cerdo.
- Se reproduce por gemación en la cavidad peritoneal de los ratones, propiedad que le permite mantenerse fácilmente en ratones de laboratorio por pases intraperitoneales sucesivos, infectando ratones con solo algunos cisticercos y recuperando en pocos meses de infección una gran cantidad de cisticercos, además de ser un compartimento muy accesible de estudiar y de ser modificado, dando la oportunidad de evaluar los procesos de vacunación de forma sistemática y controlada. La cepa utilizada en este modelo es la cepa ORF, la cual no presenta escólex.
- Existe una extensa similitud antigénica entre *T. solium* y *T. crassiceps*, por lo que estos antígenos compartidos pueden ser importantes tanto para el diagnóstico como para la vacunación.

- El ciclo de vida de *T. solium* y *T. crassiceps* es muy semejante, aunque *T. crassiceps* presenta la característica adicional y diferencial de reproducirse asexualmente por gemación.
- Prácticamente no ofrece riesgos potenciales de infección para el humano.

Estas características han alentado la utilización de la cisticercosis murina como modelo experimental en el cual identificar antígenos de potencial interés en vacunación contra cisticercosis por *T. solium*.

T. crassiceps se encuentra comúnmente en el intestino delgado de cánidos (lobos, perros, zorros árticos y zorros rojos) de Europa y Norteamérica. Sus hospederos intermediarios naturales son roedores pequeños (ratones, ratas y marmotas), los cuales adquieren la infección al ingerir los huevos presentes en las heces de cánidos infectados. Dentro del roedor, los huevos se transforman en cisticercos que pueden además reproducirse por gemación polar múltiple. La forma adulta de *T. crassiceps* se desarrolla cuando un roedor con cisticercos es ingerido por un predador cánido. La tenia alcanza la edad madura después de 6 semanas de haber ingresado los cisticercos en el intestino del cánido, completándose de esta forma el ciclo de vida de *T. crassiceps* (Figura 8).^{27,52,53}

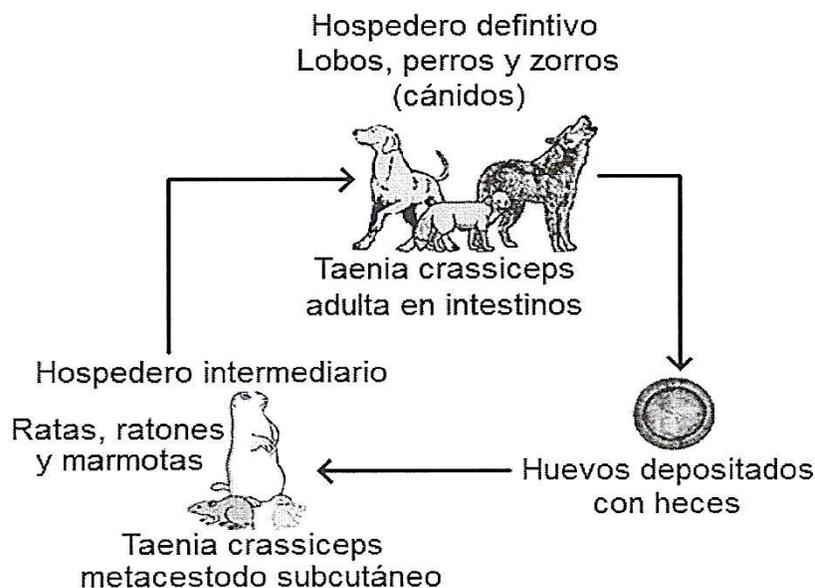


Figura 8. Ciclo de vida de *Taenia crassiceps*. (Tomado de Xinastle L., 2014)

4.16.2. Modelo experimental en hámster dorado por *Taenia solium*

El modelo experimental de teniasis en hámster dorado fue originalmente reportado por Gnezdilov. Desde entonces se ha venido utilizando para el estudio de diferentes aspectos relacionados con la evolución del cisticerco a tenia, aspectos de la respuesta inflamatoria relacionados con la instalación del parásito en el intestino.

La fase adulta del parásito puede instalarse sin la inmunosupresión del hospedero, aunque en estas condiciones el parásito se elimina más tempranamente. En el hámster el cisticerco puede transformarse a tenia, anclarse al intestino, desarrollarse y crecer algunos centímetros. Sin embargo, en el hospedero no inmunosuprimido, *Taenia solium* se puede desprender sin maduración previa al cabo de algunas semanas. Esta es una limitante de este modelo experimental que señala la importancia de desarrollar otros modelos alternativos que permitan simular más cercanamente los fenómenos que ocurren en la teniasis intestinal en el hombre, en donde el parásito puede desarrollarse, madurar y producir miles de huevos permaneciendo hasta años en su hospedero.^{2,34,37,60}

4.16.3 Modelo experimental en cerdo por *Taenia solium*.

El cerdo al ser el hospedero intermediario, es utilizado para el estudio de la cisticercosis con el fin de entender mejor los fenómenos que ocasionan su progresión, los factores patogénicos, los factores que hacen que un hospedero se vea afectado o logre eliminar la infección y para trazar estrategias de combate en contra de la enfermedad.^{34,51}

Los modelos anteriormente expuestos tienen importantes puntos a favor con respecto al modelo en cerdo ya que este posee las siguientes desventajas:

- Implica mantener cerdos en condiciones de laboratorio
- El gran número de animales que se requiere para realizar ensayos con validez estadística y el costo derivado de este hecho.
- Las complicaciones derivadas del sacrificio de estos animales, ya que genera una gran cantidad de desechos que representan un riesgo biológico.

5. Caminos para la obtención de una vacuna

Para tener un control sobre la cisticercosis y la teniosis causada por *T. solium*, evidentemente, debemos cortar el ciclo de vida del parásito en cualquiera de sus etapas. Las dos grandes posibilidades son destruir al parásito una vez que este se ha establecido en el hospedero, la otra sería evitar el establecimiento.

En el primer caso la opción es la quimioprofilaxis con fármacos contra el metacestodo o el adulto de *T. solium*, en el segundo caso la prevención puede lograrse mediante el uso de mejores prácticas higiénicas, mejorando la crianza de cerdos o con la utilización de vacunas.

Actualmente se llevan a cabo grandes esfuerzos por parte de varios grupos para desarrollar una vacuna en contra de la cisticercosis causada por *T. solium*. Se han propuesto varias estrategias basadas en el uso de extractos crudos del parásito, productos recombinantes, péptidos sintéticos, fagos e inmunización génica. Los altos niveles de protección en cerdos presentados por varios de estos grupos, sugieren que el desarrollo de una vacuna en contra de la cisticercosis es posible.

Antígeno, adyuvante, tiempos y ruta de inmunización son aspectos a considerar al momento de elaborar una vacuna. La selección del antígeno es la primera etapa e implica considerar la posibilidad de utilizar el parásito completo vivo atenuado o muerto, un extracto total del parásito, una fracción semipurificada o purificada extraída del parásito, proteínas recombinantes, péptidos sintéticos o epítopes expresados en diferentes sistemas. Una de las formas usadas para seleccionar antígenos que induzcan una respuesta inmunitaria protectora es la búsqueda de biomoléculas indispensables para la supervivencia del parásito.

5.1. Año 2000. Enzima Glutación S-Transferasa

Una de las estrategias para la selección de antígenos para la vacuna es escoger biomoléculas que sean vitales para el parásito, ya sean aquellas que forman parte de su metabolismo o aquellas involucradas en la evasión de la respuesta inmunitaria del hospedero. Basado en esto, se evaluó la protección con la enzima Glutación S-transferasa (GST) de *Taenia solium*. La enzima Glutación S-transferasa se ha usado como antígeno en ensayos de protección, debido a su participación en la detoxificación de sustancias generadas por radicales libres de oxígeno. Como se sabe, varios helmintos permanecen en su hospedero por tiempo indefinido, lo cual logran gracias a la capacidad que tienen de evadir los mecanismos de defensa que en contra de él monta el hospedero, uno de estos mecanismos es la utilización de enzimas antioxidantes que le permiten metabolizar los radicales de oxígeno producidos por los leucocitos.⁸

Como respuesta a la presencia de agentes extraños, algunas células del proceso inflamatorio llevan a cabo un fenómeno llamado estallido respiratorio, el cual implica la producción y excreción de sustancias tóxicas como radicales de oxígeno, entre otros el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilos.²²

Estos intermediarios reactivos de oxígeno (IROs) son capaces de causar daño a membranas lipídicas o dañar proteínas y ácidos nucleicos si logran entrar en contacto con ellos. Los hidroperóxidos lipídicos formados pueden convertirse en carbonilos citotóxicos, ambas entidades químicas pueden tener efectos adversos más agresivos, que los causados por sus precursores, sobre las biomoléculas mencionadas.⁸

Como se observa en la Figura 9, las enzimas parasitarias del sistema de detoxificación de IROs actúan a diferentes niveles, la Superóxido dismutasa actúa sobre el radical Superóxido, convirtiéndolo en Peróxido de Hidrógeno que es metabolizado por la Glutación peroxidasa o por la Peroxiredoxina.

Si se forman hidroperóxidos lipídicos la Glutación S-transferasa y la Glutación peroxidasa forman la segunda línea de defensa, pero si se forman carbonilos citotóxicos entran en juego enzimas del tercer nivel, entre ellas la Glutación S-transferasa, Glutación reductasa y Aldehído reductasa.

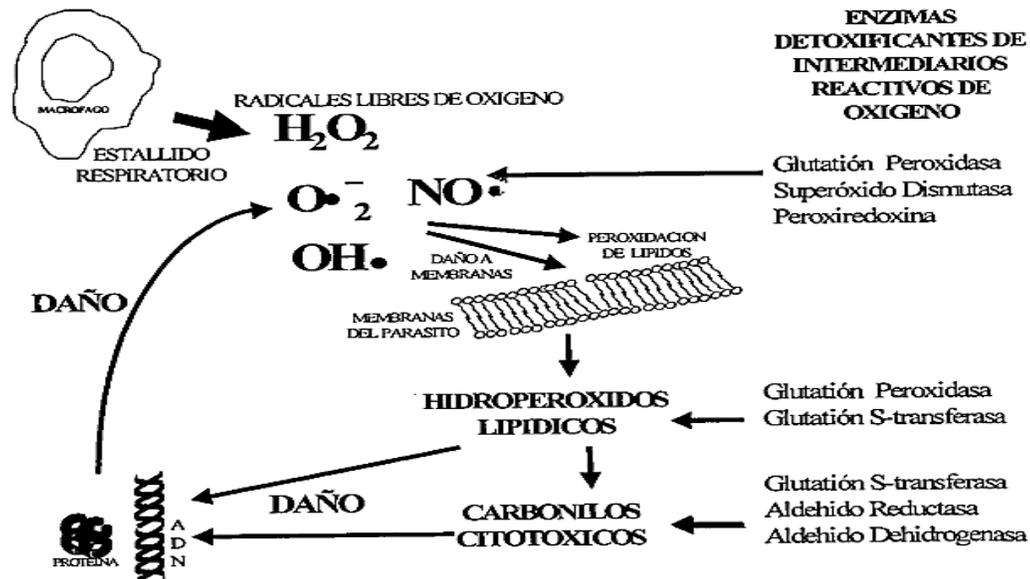


Figura 9. Estallido respiratorio de macrófagos, intermediarios reactivos de oxígeno (IROs) que se forman, daños que causan y enzimas de origen parasitario que intervienen en la detoxificación de IROs. (Tomado de Vibanco N., 2000)

Bajo el marco de la anterior investigación se obtuvieron los siguientes resultados:⁵⁹

- En el extracto crudo de cisticerco de *Taenia solium* se encontró actividad de GST al utilizar 1-cloro-2,4-dinitrobenzenu (CDNB) como sustrato en presencia de glutación reducido (GSH), tal y como se ha descrito para otros helmintos. Al pasar extracto crudo del cisticerco de *T. solium* por una columna de Sefarosa con GSH acoplado, la actividad de GST utilizando CDNB como segundo sustrato, se concentró aproximadamente 25 veces.
- Se evidenció que *T. solium* en su fase de cisticerco posee capacidad enzimática, debida a Glutación S-transferasa, capaz de actuar sobre sustancias tóxicas para el parásito como los carbonilos citotóxicos (Hexa-2,4-dienal y trans-Non-2-enal) e hidroperóxidos lipídicos (Hidroperóxido de Cumeno). El hecho de que solo presentó actividad sobre Hidroperóxido de

Cumeno, pero no sobre H_2O_2 permite postular que posee capacidad de peroxidasa independiente de Selenio y no de peroxidasa dependiente de Selenio, esto es relevante ya que un número significativo de isoenzimas de GST exhiben actividad de Glutación peroxidasa y catalizan la reducción de hidroperóxidos orgánicos a sus correspondientes alcoholes, los sustratos que GST reduce incluye ácidos grasos, fosfolípidos e hidroperóxidos de ADN y como estos compuestos son generados por la lipoperoxidación y daño oxidativo del ADN se considera que las GSTs ayudan a combatir el estrés oxidativo.

- Inmunohistoquímicamente, utilizando anticuerpos anti-GSTTs, la GST de *T. solium* se localizó concentrada principalmente en el tegumento del cisticerco. La impresión que da esta localización es de formación de un gradiente de adentro hacia afuera del parásito. Como la enzima detoxifica al parásito de los productos que se forman después de la lipoperoxidación la necesita en el interior. Por otro lado, la presencia de la enzima en la interfase hospedero-parásito metaboliza compuestos tóxicos como los productos derivados de la acción de radicales libres de oxígeno generados por células del sistema inmune del hospedero y algunos medicamentos antiparasitarios.
- Usando como recipiente la bacteria *Escherichia coli* JM105 se preparó un cultivo de 500mL para la producción de proteína recombinante de la cepa GST26 MC6 en el vector pTrc99A obteniéndose un rendimiento de 12mg de proteína por litro de cultivo. Después de la inducción se sobreexpresa una proteína de peso aproximado a 26kDa y al pasar el lisado del cultivo a través de una columna de GSH-Sefarosa se purificó una proteína del mismo peso, lo que indica que efectivamente la GST que se clonó, corresponde a una de tamaño similar presente en la fracción aislada a partir del parásito (fGSTTs). Los anticuerpos generados al inmunizar conejos con la fGSTTs reconocen a la GST recombinante, esto se aprecia claramente en una cinética de inducción de la proteína a diferentes tiempos donde a partir de 1 hora ya se observa la producción de la proteína recombinante, alcanzando su máxima expresión las 4 horas.

- Al realizar una comparación inmunológica de la fracción con actividad de GST de *T. solium* con GSTs de otras especies se encontró que los anticuerpos que reconocen a la fGSTTs reconocen también a GSTs de *Taenia saginata*, *Taenia taeniaeformis* y *Taenia crassiceps*, es decir, parásitos del mismo género, por el contrario, la GST del parásito *Schistosoma mansoni* y a las GSTs de hígado de cerdo, conejo y ratón no fueron reconocidas. Esto es importante, ya que se pone de manifiesto que los hospederos y animales utilizados como modelo experimental poseen GSTs que son lo suficientemente diferentes a la de *T. solium* para que puedan generar una respuesta inmunitaria contra la enzima del parásito. Además, confirma la factibilidad de utilizar modelos animales heterólogos para evaluar la capacidad protectora de la fGSTTs, como es el caso del modelo de cisticercosis *Taenia crassiceps*-ratón.
- Se realizaron ensayos de protección para determinar la influencia de tres distintos adyuvantes (Adyuvante de Freund, Hidróxido de Aluminio y Saponina) sobre los eventuales niveles de protección que podría conferir la enzima GST de *T. solium*. De igual manera se realizaron ensayos preliminares que permitieran establecer las concentraciones más adecuadas de antígeno, los ensayos en esta etapa se realizaron con el protocolo corto (sacrificio a los 30 días post-reto), la vía de inmunización siempre fue la subcutánea y el antígeno empleado en esta etapa fue la fGSTTs.
Se observó que cuando usamos adyuvante de Freund (1µL por cada µg de proteína) y 10µg de ECMTs (Extracto crudo de metacestodo de *T. solium*) se logró un nivel de protección del 78.6% muy similar al 74.2% logrado al usar el mismo adyuvante y la misma cantidad de antígeno fGSTTs, al disminuir la concentración de fGSTTs a 1µg se redujo el nivel de protección al 54.1%, podemos decir que cuando usamos adyuvante de Freund y fGSTTs el nivel de protección es directamente proporcional a la dosis de antígeno empleada. Cuando la Saponina fue empleada como adyuvante (10µg/ratón) se observó que el ECMTs a la dosis de 10µg fue más eficiente como antígeno protector en comparación a los otros dos adyuvantes evaluados, logrando un 81.9% de

reducción de la carga parasitaria, sin embargo al usar fGSTTs como antígeno la mayor capacidad protectora se observó a dosis de 1µg (62.5%) en relación con el uso de 10µg (39.9%), los datos sugieren que, en este caso la relación concentración de antígeno/protección usando estas dos dosis es inversamente proporcional.

Al utilizar Hidróxido de Aluminio como adyuvante (1µg por cada 30µg de proteína), se lograron niveles de protección inversamente proporcionales a la cantidad de antígeno empleado, cuando se empleó la fGSTTs como antígeno, 67.5% al usar 1µg y 35.2% al usar 10µg. Los niveles de reducción de la carga parasitaria, al utilizar este adyuvante y el ECMTs, fue la de menor magnitud comparada con el uso de los otros dos adyuvantes evaluados en este trabajo, tan solo del 52.1%.

Adyuvante	Antígeno	Dosis de Antígeno µg/ratón	X del número de cisticercos±DE	% de reducción de parásitos
Saponina	PBS	-----	127±30	-----
	ECMTs	10	23±21	81.9*
	FGSTTs	10	77±47	39.9*
Ady. de Freund	FGSTTs	1	48±39	62.5*
	PBS	-----	137±65	-----
	ECMTs	10	29±28	78.6*
	FGSTTs	10	35±48	74.2*
Al(OH) ₃	FGSTTs	1	63±40	54.1*
	PBS	-----	105±50	-----
	ECMTs	10	50±44	52.1
	FGSTTs	10	68±45	35.2
	FGSTTs	1	34±29	67.5*

Cuadro 2. Ensayo de protección contra la cisticercosis en ratón causada por *Taenia crassiceps* con protocolo corto (sacrificio 30 días post-reto). Cada grupo se formo con 7 ratones Balb/cAnN hembras de 4 a 6 semanas de edad. (DE) desviación estándar. * Diferencia significativa respecto al grupo testigo. (Tomado de Vibanco N., 2000)

Estos resultados dieron una primera evidencia de que la fracción con actividad de GST de *T. solium* es lo suficientemente importante en el metabolismo de detoxificación del parásito y que si se usa como antígeno, es posible que se induzca una respuesta inmunitaria protectora en el modelo de cisticercosis intraperitoneal causada por *T. crassiceps* en ratón.

Pensando en que eventualmente la GST de *Taenia solium* podía ser usada como antígeno en el modelo natural en cerdo, se descartó el uso de Adyuvante completo de Freund por no ser utilizable debido a las lesiones que llega a producir en los animales inyectados. La decisión de usar Saponina exclusivamente en todos los siguientes experimentos se basó en el hecho de que es una sustancia cuyo uso esta permitido en protocolos de inmunización a animales ya que no deja lesiones y por otro lado, los niveles de protección que se alcanzaron con ella parecía podían mejorarse al usar otras dosis de antígeno. Por otro lado, a pesar de que $Al(OH)_3$ esta permitido para su uso como adyuvante en humanos y que los niveles de protección en los ensayos fueron del mismo nivel que saponina, se descartó su uso ya que está reportando que dirige la respuesta inmune, de manera preferente , hacia un tipo TH2.

La dosis de fGSTTs de elección final usando Saponina como adyuvante fue de 5 μ g, esta misma dosis se usó cuando se ensayaron las proteínas aisladas de 26kDa, 28kDa y la GSTrTs. Los niveles de protección logrados con esta dosis de fGSTTs y usando 10 μ g de Saponina por ratón como adyuvante, fueron del 90% en los experimentos cortos y del 85% en los experimentos largos (sacrificio a los 60 días post-reto). Estos valores son de los más altos logrados al utilizar GST como antígeno pues ya que el 89% es el dato más alto reportado en la literatura y se refiere a la disminución de huevos en heces de *S. matteei* usando como antígeno GST recombinante de *S. bovis*.

Antígeno	Dosis de antígeno µg/ratón	(n)	X del número de cisticercos ± DE	% de reproducción de parásitos
PBS	-----	21	121 ± 35	-----
ECMTs	10	21	24 ± 27	80*
fGSTTs	0.5	14	51 ± 31	58*
fGSTTs	1	21	60 ± 35	50*
fGSTTs	5	14	12 ± 29	90*
fGSTTs	10	14	56 ± 47	54*
GST26Ts	5	7	65 ± 39	46
GST28Ts	5	7	32 ± 27	74*
GSTrTs	5	14	90 ± 38	25

Cuadro 3. Ensayo de protección contra la cisticercosis en ratón causada por *Taenia crassiceps* con protocolo corto (sacrificio 30 días post-reto), usando 10µg de saponina por ratón como adyuvante. (n) Número total de ratones que recibieron el mismo tratamiento, cada grupo se formo con 7 ratones BALB/cAnN hembras de 4 a 6 semanas de edad. (DE) desviación estándar. * Diferencia significativa respecto al grupo testigo. (Tomado de Vibanco N., 2000)

5.2. Año 2001. Péptidos KETc-1, KETc-12 y GK-1

Se había observado que los antígenos totales de *T. crassiceps* protegen en forma parcial a los cerdos en contra de la cisticercosis porcina. Sin embargo, los efectos de la vacunación con extractos totales no resultan la alternativa más adecuada, ya que se ha observado que la capacidad de inducir protección, utilizando antígenos totales, depende críticamente de la dosis utilizada y puede a altas dosis inducir facilitación de la parasitosis. Considerando esto, se identificaron los antígenos protectores presentes en un extracto antigénico total de cisticercos de *T. crassiceps*. Se obtuvieron fracciones antigénicas que fueron separadas electroforéticamente obteniéndose 12 fracciones antigénicas (8kDa - 220kDa) las cuales fueron utilizadas individualmente para evaluar su capacidad protectora en ratones. De estas 12 fracciones antigénicas sólo ocho tuvieron un efecto significativo en la reducción de la carga parasitaria de los animales inmunizados con respecto a los controles. De ellas se seleccionaron las tres fracciones antigénicas (56, 66 y 74kDa) que indujeron los mayores niveles de protección a bajas y altas dosis y fueron reevaluadas en su

capacidad protectora. Los resultados mostraron que la inmunización con estas tres fracciones antigénicas redujo de manera importante la carga parasitaria en ratones. Al mismo tiempo dichos antígenos fueron capaces de ser reconocidos por sueros de cerdos infectados con cisticercos de *T. solium*.³²

A pesar que este método permitió identificar antígenos de interés y con el propósito de disponer de cantidades adecuadas de estas fracciones para vacunaciones en forma masiva, este tipo de obtención de antígenos no era el adecuado, por su alto costo, reproducibilidad y tiempo. Por lo tanto, se decidió producirlos por medio de ADN recombinante. Se obtuvieron un total de 180,000 clonas individuales. A partir de esta biblioteca se seleccionaron trece clonas recombinantes, las cuales fueron identificadas por medio de inmunodetección, utilizando anticuerpos policlonales específicos producidos en conejo, en contra de las fracciones antigénicas protectoras de 56, 74 y 66kDa. De las clonas identificadas se seleccionaron aquellas que también fueron reconocidas por sueros de cerdos infectados con *T. solium*, ya que de esta manera se pudo asegurar que las clonas codificaran a antígenos de *T. crassiceps* homólogos a los de *T. solium*. Las clonas se denominaron KETc-1, KETc-4, KETc-7, KETc-11 y KETc-12.

Posteriormente, se evaluó la eficacia de las proteínas recombinantes en la prevención de la cisticercosis, procediendo a la vacunación de ratones de la cepa susceptible BALB/cAnN. En los ratones vacunados con lisados de las clonas KETc-1, KETc-4, KETc-11, y KETc-12 se observaron eficientes niveles de protección contra la cisticercosis murina causada por *T. crassiceps*.

Con el propósito de identificar las regiones antigénicas protectoras en estos antígenos recombinantes, se comenzó a analizar el antígeno KETc-7. Con base en su secuencia, que consta de 100 aminoácidos, se realizó una predicción teórica de las regiones de mayor antigenicidad de éste polipéptido. Por medio de esta predicción se seleccionaron tres regiones que se denominaron GK-1, GK-2, y GK-3, las que fueron sintetizadas químicamente. Se confirmó su antigenicidad utilizando un panel de sueros de individuos infectados (humanos y cerdos) con *T. solium* y con

sueros de ratones parasitados con *T. crassiceps*. Los tres péptidos fueron reconocidos por individuos cisticercosos y no así por no infectados.

Respecto a la clona KETc-1 y KETc-12 se identificó que su secuencia codificaba para dos péptidos de 12 y 8 aminoácidos, respectivamente. Estos péptidos se identificaron químicamente y su reactividad fue confirmada utilizando la misma estrategia.

Teniendo como evidencia que los tres péptidos GK-1, KETc-1 y KETc-12 fueron ampliamente reconocidos por individuos infectados así como su capacidad protectora contra la cisticercosis murina se propuso evaluar la capacidad protectora en contra de la cisticercosis porcina, así como la respuesta inmune humoral asociada a protección.

Se procedió a la evaluación de una vacuna constituida por los tres péptidos y los resultados obtenidos de este trabajo fueron los siguientes: ²⁰

- Se exploró la posibilidad de vacunar a las cerdas gestantes con el propósito de proteger a los lechones en etapas tempranas a través del calostro, por medio de la transferencia de inmunidad de la madre a la cría. La vía por la que los anticuerpos maternos llegan al feto dependerá de la naturaleza de la barrera placentaria de la especie animal. En el cerdo, el tipo de placentación es epiteliocorial con seis capas que separan la circulación materna de la fetal y que impide la transferencia de inmunoglobulinas casi en su totalidad. Sin embargo esta ausencia de transferencia de inmunoglobulinas en la etapa fetal no es sorprendente considerando que el cerdo es la especie que, en porcentaje, tiene la más alta concentración de inmunoglobulinas en el calostro, sobre todo del tipo IgA y en menor proporción IgG. El calostro representa las secreciones acumuladas en las últimas semanas de la gestación dentro de la glándula mamaria, así como proteínas procedentes de la circulación sanguínea por efecto de los estrógenos y la progesterona. Al respecto de la transferencia de inmunidad a través del calostro, se observaron que la vacunación indujo la formación de anticuerpos (IgA e IgG)

anticisticerco en la cerda vacunada, mismos que se transfirieron a los lechones. Los anticuerpos en el calostro se detectaron desde las 8 y hasta las 48 horas post-parto. Los niveles de anticuerpos en el calostro de la cerda vacunada con respecto a la no vacunada fueron significativamente superiores. Con el propósito de explorar esta posibilidad solo se dispuso de dos cerdas gestantes, una vacunada y otra no, tomándoles suero y calostro durante las primeras 48 horas. Los resultados sugieren que el calostro contiene suficientes anticuerpos por lo menos hasta las primeras 48 horas después del parto, para proteger a las crías. El pequeño número de cerdas gestantes y el hecho que solo se presentan datos hasta las 48 horas post-parto no autorizan a llegar a conclusiones definitivas a este respecto.

- Los cerdos vacunados y sus controles fueron sacrificados entre los 10 y 12 meses de edad y se les practicó la necropsia para determinar el número y el estado histológico de los cisticercos, observándose un mayor porcentaje de carga parasitaria en los cerdos controles respecto a los vacunados. Se observaron en el grupo control 18 cerdos infectados de 120 en total mientras que en el vacunado 9 de 120. Por lo tanto la vacuna redujo el número de cerdos infectados un 50%. Los cisticercos recuperados de cerdos vacunados presentaron un mayor grado de daño tanto macro como microscópico, indicando que la vacuna tiene una capacidad preventiva y posiblemente cisticida. Al respecto de la capacidad cisticida cabe la posibilidad de que el número de cisticercos instalados fue menor en los cerdos vacunados por una respuesta inmune más intensa capaz de dañar al parásito.

Posteriormente se realizó otro trabajo con este grupo de péptidos encontrando los siguientes resultados: ¹⁰

- Se observó la relevancia de la inmunidad adquirida en contra de la tenia. Una primera infección aumenta significativamente la resistencia del huésped a una segunda infección. La capacidad de inducir naturalmente protección por primo-infección permite considerar factible simular la primo-infección por

vacunación con resultados al menos similares. Adicionalmente, esta observación podría estar relacionada con la baja frecuencia de portadores de la fase adulta del parásito en medio endémico en donde se reportan altos porcentajes de individuos seropositivos y con proliferación positiva (ambos indicadores de contactos previos con el parásito). Así, se podría considerar que vivir en el medio endémico, la inmunidad adquirida por contacto con el parásito en alguna de sus formas, podría ser efectiva en interrumpir el establecimiento y/o desarrollo del parásito en el intestino.

- Se observó que inmunizando tanto por vía sistémica con la vacuna S3Pvac como por vía oral con la proteína quimérica lumazina sintetasa (BLS-KETc1), se reduce el número de tenias establecidas en el intestino en la infección experimental. La vacunación con ambos inmunógenos redujo el número de tenias instaladas desde un 85% hasta un 100%. Un hallazgo muy relevante es la capacidad de inducir altos niveles de protección a través de la inmunización oral, aún sin el uso de adyuvantes. La prevención a través de una intervención por vía oral representa una inmensa ventaja considerando su factibilidad de aplicarla en forma masiva en programas de vacunación.

En los últimos años se ha demostrado que la vacuna denominada S3Pvac constituida por los tres péptidos sintéticos denominados GK-1, KETc-1 y KETc-12 de 18, 13 y 9 aminoácidos respectivamente, reduce en 97.8% la cantidad de cisticercos en cerdos criados en forma rústica expuestos al desafío natural. La vacuna actualmente disponible se produce por síntesis química. Considerando la importancia de reducir los costos de producción de la vacuna (lo que facilitaría su aplicación) los péptidos se expresaron en forma recombinante utilizando el sistema de fagos filamentosos. Este procedimiento (Phage Display) está basado en la expresión de un gran número de péptidos (hasta 109) o proteínas fusionados a la proteína 3 de la cubierta viral (cpIII) o proteína 8 (cpVIII) sobre la superficie del bacteriófago filamentosos M13. La expresión repetida de los epítopes en el contexto de estas proteínas virales permite en general aumentar la inmunogenicidad de los

epítopes en cuestión. Adicionalmente se ha observado que la propia estructura del fago puede exhibir propiedades adyuvantes. Los tres péptidos vacunales protectores (KETc-1, GK-1, KETc-12) y el péptido protector KETc-7 del cual deriva la secuencia de GK-1 fueron expresados en la superficie del fago filamentoso M13. Su capacidad protectora fue evaluada en condiciones experimentales en el modelo murino de cisticercosis y en contra de la cisticercosis experimental porcina con resultados que indican la alta capacidad protectora de esta nueva versión de vacuna. ^{19,33}

También se evaluó la capacidad protectora de la vacuna SP3vac expresada en fagos filamentosos (S3Pvac-fago) en contra de la cisticercosis por *Taenia solium*, en cerdos expuestos a condiciones naturales de transmisión, considerando la relevancia de factores de exposición y los propios del hospedero. Los resultados fueron: ³⁸

- Se realizó el estudio en el que se revisaron un total de 562 cerdos en 13 diferentes comunidades para determinar la prevalencia de cisticercosis antes de comenzar el programa de vacunación. Se encontró que el 13% de los cerdos de los de la "Sierra de Huautla" presentó cisticercosis en la lengua, con variaciones significantes entre pueblos (0-33%).
- Al comparar las prevalencias determinadas por inspección en necropsias de 331 de los cerdos incluidos en el estudio se encontró un 14.2% para el grupo testigo y 6.6% para el grupo tratado.

La vacuna fue capaz de reducir el número de metacestodos en estado vesicular en los animales inmunizados. Se determinó en el grupo testigo 65.5 ± 74.2 cisticercos y en el grupo vacunado 8.4 ± 14.4 . Las diferencias resultaron altamente significativas.

Adicionalmente, la vacuna influye sobre la distribución que los metacestodos de *T. solium* presentaron por sitio anatómico en el hospedero. Cabe señalar que en todos los casos el promedio de los cisticercos vesiculares encontrados fue mayor en el grupo control en comparación con el vacunado. El músculo del diafragma en el caso de los vacunados fue el que más número de parásitos en estado vesicular presentó. El porcentaje de parásitos

encontrados en los tejidos indica que el diafragma tuvo el mayor porcentaje de cisticercos para el grupo control, 44.1%, y 45.3% para el grupo vacunado, el corazón mostró el 31% para ambos grupos, la lengua (14.6% para el grupo testigo y 14% para el vacunado) y 9,6% vs 9,3% para el masetero.

- Considerando los reportes sobre la alta mortalidad en los primeros meses de vida de los lechones criados en forma no tecnificada, se decidió incluir en el programa de vacunación cerdos de entre 3 y 5 meses de edad. Para el seguimiento oportuno en las visitas continuas a las comunidades, se identificaron los cerdos con microchips y aretes plásticos que permitieron la ubicación más rápida de los cerdos en los tiempos de inspección de los mismos y en los sacrificios. Por último, la factibilidad de este estudio aumentó debido al interés de los propietarios de los cerdos en participar en el protocolo de vacunación sin modificar su manera de crianza de los cerdos. Los resultados obtenidos señalan que la vacuna redujo significativamente la cantidad de cerdos cisticercosos y con mayor eficiencia la cantidad de parásitos instalados, aunque se observaron en estado vesicular en ambos grupos, la cantidad fue notoriamente menor en el grupo vacunado. Estos resultados indican que la vacunación puede reducir la cantidad de parásitos con mayor eficiencia que la observada en proteger completamente al cerdo de la instalación, resultados similares a los observados durante la evaluación en campo con la versión sintéticamente producida de S3Pvac.
- Se observó mayor prevalencia de la parasitosis en hembras gestantes que en no gestantes. La castración en los machos aumenta también la prevalencia de cisticercosis porcina en cerdos criados en condiciones no tecnificadas. Recientemente se ha reportado que sementales rústicos infectados naturalmente presentaban niveles reducidos de testosterona respecto a los no infectados con cisticercos.

Cuando se calculó la eficiencia de vacunación en función del porcentaje de cerdos totalmente protegidos se observa que la vacuna reduce significativamente el porcentaje de hembras con cisticercosis del 22 al 7.4% mientras no modifica el porcentaje de cerdos con cisticercosis. Cuando se

observa el efecto de la vacuna en la disminución de la cantidad de parásitos recuperados, la vacuna reduce la cantidad de parásitos recuperados tanto en machos como en hembras en proporción similar. Estos resultados indican que en un ambiente sexual de las hembras se induce una respuesta esterilizante por vacunación que no se induce en los machos. Estos datos indican que los factores asociados al sexo participan en la protección total del cerdo a la parasitosis e indican el interés biológico de ahondar en la relación entre inmunidad inducida por vacunación con S3Pvac-fago y factores asociados al sexo.

- En este estudio se utilizaron ambos criterios de diagnóstico (inspección en lenguas y necropsias) por lo que fue factible estimar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico por inspección en lenguas practicada por los técnicos que participaron en este estudio. La sensibilidad de la inspección en lengua en el grupo control fue del 78%, con una especificidad del 93%, mientras que para el grupo inmunizado con la vacuna S3Pvac-fago se observó una menor sensibilidad de la prueba diagnóstica (66%) y una especificidad similar del 90%. La menor sensibilidad observada en el grupo vacunado podría ser consecuencia de la menor cantidad de parásitos en este grupo.

5.3. Año 2005. Proteína recombinante: Paramiosina

Se investiga un posible camino para la elaboración de una vacuna con el uso de un antígeno recombinante. La paramiosina de *T. solium* es sin duda el antígeno mejor caracterizado de este parásito. Originalmente, se describió en pruebas serológicas como uno de los antígenos de *T. solium* que los anticuerpos de pacientes con neurocisticercosis reconocen con más frecuencia. También conocida con el nombre de antígeno B, tal sobrenombre proviene de ensayos clásicos de inmunoelectroforesis, en los que aparecía frecuentemente como un arco de precipitación denominado B, cuando se hacía reaccionar un extracto crudo del parásito con anticuerpos de pacientes cisticercosos.¹⁴

La primera evidencia de que el antígeno B correspondía a la paramiosina de *T. solium* provino de secuencias parciales de aminoácidos e identidad inmunológica. El ADNc de la paramiosina o Antígeno B de *T. solium* se aisló y caracterizó a partir de una biblioteca de ADNc de cisticercos. La secuencia de aminoácidos deducida a partir de la secuencia nucleotídica codifica una proteína de 863 residuos de aminoácidos, que tiene una identidad del 75% con la paramiosina del trematodo *Schistosoma mansoni*, así como un 35% con paramiosinas de nematodos como *Caenorhabditis elegans* y *Dirofilaria immitis*. Estos resultados demostraron que el Antígeno B es la paramiosina de la *T. solium* (TPmy).^{24,25,26}

La TPmy es un antígeno inmunodominante de la cisticercosis humana y porcina. Se trata de una proteína de 100kDa con una estructura alfa-hélice superenrollada asociada al músculo y a estructuras tegumentarias del cisticerco. La TPmy tiene la propiedad de unirse al C1q lo que resulta en una inhibición de la cascada del complemento. La TPmy probablemente se une al C1q a través sus dominios tipo colágena y podría estar relacionada con una estrategia parasitaria para modular la respuesta inmunitaria del hospedero. En el hombre y en el ratón, la respuesta inmunitaria humoral en contra de la TPmy está preferentemente dirigida hacia el extremo carboxilo terminal mientras que el extremo amino terminal de la TPmy induce una respuesta protectora celular de tipo Th1.²⁵

La posible función inmuno-moduladora de la TPmy sugiere que, en caso de que provea protección, estaría dirigida en contra del desarrollo de los cisticercos, y no de su establecimiento en el hospedero. Esta observación constituyó una limitación del modelo murino de cisticercosis por *Taenia crassiceps* que solo permite evaluar el efecto inmuno-protector de antígenos candidatos a vacuna en contra del estadio larvario y no en contra de la infección con huevos.

A pesar de la limitación, el uso del modelo murino de cisticercosis resulta atractivo para los ensayos de protección con antígenos en contra del estadio larvario, ya que permite evaluar el desarrollo y la proliferación de los cisticercos alojados experimentalmente en el peritoneo de ratones previamente inmunizados. Con ello,

fue posible explorar inicialmente el potencial de antígenos candidatos a vacuna en contra de la cisticercosis por *T. solium*. Posteriormente fue necesario realizar los ensayos de vacunación en cerdos para confirmar las observaciones hechas en el modelo murino. Los resultados obtenidos fueron: ⁵⁶

- Los antígenos recombinantes de *T. solium* (la paramiosina y sus fragmentos, el antígeno de oncosfera TSOL18, y la calreticulina) fueron expresados en cultivos bacterianos, y purificados a partir de la biomasa, mediante un sencillo proceso de cromatografía de afinidad. De esta forma, se obtuvieron fracciones de cada uno de los antígenos con un alto grado de pureza.
- Los ensayos de vacunación, basados en la paramiosina de *T. solium*, revelaron que la mayoría de los epítomos protectores en contra de la cisticercosis murina se localizan cerca del extremo amino terminal de la proteína. Varios experimentos confirmaron que el fragmento llamado VW2-1, correspondiente a los primeros 268 aminoácidos en el extremo amino terminal (recVW2-1 cuando se hace referencia al producto recombinante) induce consistentemente una reducción del 50% en promedio de la carga parasitaria en ratones desafiados por vía intraperitoneal con cisticercos de *T. crassiceps*. Otros fragmentos recombinantes de la paramiosina disminuyeron la carga parasitaria, aunque en forma menos consistente y en un porcentaje menor al alcanzado con VW2-1. Por lo tanto, los niveles de protección alcanzados con el fragmento recVW2-1, fueron similares a los obtenidos con la paramiosina completa.
- Las evidencias encontradas a lo largo de varios ensayos en ratones inmunizados con fragmentos recombinantes de la paramiosina de *T. solium*, indicaron que la respuesta protectora esta asociada a un perfil de tipo Th1. La caracterización de la producción de isotipos de anticuerpos en ratones vacunados con el fragmento protector recVW2-1 reveló la presencia de niveles altos de IgG2a, en contraste con niveles bajos de IgG1. Además, se encontraron altos niveles de IFN- γ e IL-2 en los sobrenadantes de cultivo de

células extraídas de los bazos de ratones vacunados y estimuladas con recVW2-1.

En una segunda etapa de este proyecto, se exploró otra estrategia de inmunización. La inmunización génica se presentó como una estrategia con ventajas atractivas para el desarrollo de una vacuna de uso veterinario.

La inmunización génica es una estrategia reciente de presentación antigénica que consiste en inyectar en los tejidos del huésped, un ADN plasmídico que contiene la secuencia codificadora de uno o varios antígenos de interés. El ADN plasmídico entra al interior de las células y alcanza el núcleo donde se transcribe, y expresa los antígenos en cuestión.

Las construcciones plasmídicas incluyen promotores virales que dirigen la expresión de los genes que a su vez pueden ser expresados como productos de fusión con secuencias secretoras que permiten el transporte de las proteínas hacia el espacio extracelular. La inmunización génica es absolutamente específica en contra del antígeno codificado que se expresa in vivo, lo que resulta en la producción de anticuerpos y en la estimulación de células del sistema inmunitario.

La inmunización génica presenta ventajas para el desarrollo de vacunas con respecto a otros métodos tradicionales como son el uso de extractos o versiones atenuadas de agentes infecciosos, péptidos sintéticos o proteínas recombinantes. Se trata de un inmunógeno relativamente fácil de producir en grandes cantidades. Además, a diferencia de las proteínas, el ADN plasmídico es estable a temperatura ambiente, lo cual permite almacenarlo y transportarlo con facilidad. El ADN plasmídico no requiere de ser mezclado con vehículos adyuvantes convencionales como pueden ser la saponina o el adyuvante de Freund, ya que únicamente se disuelve en solución salina para ser almacenado y posteriormente inyectado. Varios reportes en modelos animales indican que la inmunización génica induce respuestas de anticuerpos y linfocitos de larga duración, atractivas para el desarrollo de vacunas de uso veterinario.

Utilizando esta estrategia, los resultados de esta segunda etapa fueron: ⁵⁶

- La caracterización de la respuesta por anticuerpos en ratones vacunados génicamente con el fragmento VW2-1 de la paramiosina, reveló la producción de inmunoglobulinas principalmente del isotipo IgG2a. A través de un ensayo de western blot se determinó que los anticuerpos generados en los ratones vacunados génicamente con la paramiosina, reaccionaron en contra de los productos recombinantes de la proteína y revelaron bandas de igual peso en extractos crudos de *T. solium* y *T. crassiceps*.

Los ensayos de inmunolocalización, con los sueros de los ratones vacunados génicamente con VW2-1, mostraron una localización de la paramiosina en cortes histológicos de cisticercos de *T. crassiceps*, similar a lo reportado anteriormente en cisticercos de *T. solium*.

- En etapas tempranas de la infección, con cargas parasitarias bajas, se encontró que la vacunación génica con VW2-1 resultó en 66-79% de reducción de la carga parasitaria de los ratones infectados con *T. crassiceps*. La incorporación tanto de IL-12 como de IL-4 resultó en una reducción ligeramente mayor de la carga parasitaria en los ratones. Cabe mencionar que el grupo de ratones vacunados con la paramiosina completa, junto con IL-12, solo indujo una reducción de 48% en la carga parasitaria de los animales.
- Se llevaron a cabo ensayos de vacunación con VW2-1 en contra de la cisticercosis porcina, tanto por inmunización génica como por el producto recombinante de VW2-1. Los resultados en ambos experimentos arrojaron resultados similares en cuanto a la disminución de la carga parasitaria de los animales. En ambos casos también se observó que entre los cerdos vacunados con VW2-1, se encontró una población correspondiente aproximadamente a la mitad de animales, con cargas parasitarias bajas. En el caso del experimento de vacunación génica, hubo grandes dificultades para encontrar las tenias para llevar a cabo la infección experimental de los cerdos. Por ello, se desafiaron a los animales cinco meses después de la

inmunización génica. Además, se tuvieron que eliminar dos cerdos de cada grupo, debido al número reducido de huevos de *T. solium* disponibles en ese momento. Debido a la variabilidad de la carga parasitaria de los animales vacunados, así como el número reducido de cerdos incluidos en ambos experimentos, resultó difícil certificar los hallazgos realizados en el modelo murino de cisticercosis por *T. crassiceps*. Sin embargo, la reducción de la carga parasitaria promedio de los cerdos vacunados con VW2-1 sugiere que el efecto podría ser similar al que se encontró en los ratones desafiados con *T. crassiceps*.

5.4. Año 2005. Enzima Triosafosfato isomerasa

Una alternativa viable para romper el ciclo del parásito, evitando así la propagación del mismo, es la inhibición de enzimas esenciales en el metabolismo energético del parásito, como la Triosafosfato isomerasa (TPI).

Los helmintos son organismos que consumen grandes cantidades de glucosa, de la cual obtienen su energía a través de la vía glucolítica. Por lo que varios autores han considerado que las enzimas involucradas en la glucólisis serian blancos importantes para destruir a estos organismos, en el caso de *T. solium* pocos son los estudios que se refieren al metabolismo energético pero en uno de ellos se ha encontrado que la TPI podría ser utilizada como blanco para destruir a este parásito. ^{3,21,43}

La triosafosfato isomerasa es una enzima que cataliza la interconversión de dihidroxiacetona fosfato (DHAP) a su isómero D-gliceraldehido 3-fosfato (DGAP), esta reacción es reversible y tiene un importante papel en la glucólisis, gluconeogénesis, síntesis de ácidos grasos y la vía de las pentosas. ²¹

En mamíferos se ha observado que la deficiencia de TPI (menos de un 50% de lo normal) provoca complicaciones en el desarrollo, las cuales derivan en la muerte ya que al no haber TPI suficiente que catalice la interconversión de DHAP, esta se acumula siendo tóxica para el organismo. Otras consecuencias de la deficiencia de

TPI son: disfunción muscular progresiva, cardiomiopatía e incremento de la susceptibilidad a infecciones. ²¹

La distribución y localización de TPI en cestodos no es conocida, esta enzima es probablemente esencial para el parásito, ya que no existe evidencia de que otra enzima realice función catalítica similar a la de la TPI. ²¹

La TPI de *T. solium* (TTPI) ha sido parcialmente caracterizada y se ha demostrado que el sistema inmunitario es capaz de reconocer y montar una respuesta contra esta enzima; ensayos de vacunación usando un modelo murino de cisticercosis mostraron que al inmunizar con esta enzima, la carga parasitaria de los animales infectados se reduce en un 50%. Al igual que las otras TPIs la TTPI es muy conservada en su estructura, sin embargo, existen regiones no conservadas que pueden ser responsables de la inhibición selectiva, como la que corresponde al primer tercio de la molécula que es la región menos conservada entre las especies, por lo que también ha sido sugerida como un blanco para el desarrollo de inhibidores selectivos. ^{21,5}

Por lo anterior, el propósito de este trabajo fue evaluar si anticuerpos en contra de la TTPI producían un efecto inhibitorio en la actividad de la TTPI y de esta manera contribuir al diseño de un tratamiento farmacológico y/o inmunológico en contra de la *T. solium*, encontrando los siguientes resultados: ⁵

- Purificación de TTPI recombinante fusionada en su parte amino-terminal a una cola de 6 histidinas. Esta característica permitió purificarla en un solo paso utilizando una cromatografía de afinidad con metales, aprovechando la propiedad de las histidinas de unirse a los mismos, como el Ni^{2+} , y la propiedad del EDTA de quelar metales para eluir a la TTPI con histidinas de la columna.
- La obtención del primer tercio de la TTPI, se llevó a cabo mediante la digestión de la enzima TTPI con la enzima V8 de *S. aureus*. La elección de esta proteasa se realizó mediante un estudio computacional de digestión que

se basó en la composición de la estructura primaria de la TTPI, así como a la propiedad de la proteasa V8 de digerir en los sitios carboxilo de Asp y Glu.

- Se purificó la TTPI completa y el fragmento correspondiente al $\frac{1}{3}$ NH₂-TTPI, con estos se inmunizaron conejos para la producción de los anticuerpos de interés.
- En cuanto a la especificidad de los anticuerpos obtenidos, se observó que son sumamente específicos pues no se presentó reacción cruzada con las TPIs de otros organismos a pesar de ser una enzima muy conservada; por mencionar un ejemplo: la identidad encontrada en la secuencia de amino ácidos de la TTPI y la TPI del humano, hospedero definitivo del parásito es del 59%.
- Ensayos de inhibición mostraron que los anticuerpos presentes en el suero anti-TTPI completa y anti- $\frac{1}{3}$ NH₂TTPI inhiben específicamente la actividad de la enzima en un alto porcentaje, a una dilución 1:10 se presentó una inhibición en la actividad de la TTPI del 81% y 73.7% y en una dilución 1:100 de ambos sueros, se observó que inhibieron a la TTPI en 64.0% y 52.8%, respectivamente. El suero normal de conejo aumenta en 9% la actividad de la TTPI, respecto al control, sin embargo este dato no es estadísticamente representativo pues la desviación estándar que presenta es muy alta.

5.5. Año 2008. Proteína recombinante: Calreticulina

La calreticulina recombinante de *T. solium* (TsCRTr) es un candidato como vacuna contra la teniosis en humanos. La calreticulina (CRT) es una proteína multifuncional que reside en el retículo endoplásmico, es reguladora de la homeostasis de Ca²⁺ y actúa como chaperona. Es una proteína ubicua y altamente conservada a nivel de su organización genómica y secuencia de aminoácidos, lo que denota su importancia fundamental en los sistemas biológicos y le confiere la capacidad de poder responder a estímulos extracelulares y coordinar las respuestas celulares.^{35,40}

La CRT de *T. solium* está presente en células subtegumentarias y musculares del cisticerco y del adulto, también se le ha localizado en otros sitios celulares donde participa en diversos procesos como la adhesión celular y se expresa durante la embriogénesis, lo que la convierte en un candidato a vacuna contra teniosis ya que una respuesta inmunitaria en su contra interferiría con la viabilidad del parásito y evitaría su desarrollo. Esta posibilidad se apoya en la demostración de que una CRT de *Schistosoma* es uno de los antígenos inmunodominantes en la vacuna oral desarrollada en su contra, la cual confiere la mayor protección en modelos experimentales de esquistosomiasis y es capaz de estimular linfocitos B y T in vitro.

Además de su amplia distribución en humanos, se han identificado homólogos de CRT en diversos parásitos. En estudios de inmunolocalización, utilizando anticuerpos específicos anti TsCRTr se demostró que esta proteína se expresa diferencialmente en los estadios del ciclo de vida de *T. solium*. En pacientes con tripanosomiasis, esquistosomosis y oncocercosis, así como con enfermedades autoinmunitarias, se ha informado sobre la presencia de anticuerpos anti CRT.^{11,36}

El objetivo de este proyecto fue evaluar la protección inducida por la inmunización oral con TsCRTr en el modelo de teniosis intestinal en el hámster dorado, los resultados encontrados son los siguientes:^{30,47}

- Se evaluó si la TsCRTr, administrada por vía oral, es capaz de inducir una respuesta protectora contra la infección por *T. solium* en hámster, el cual ha demostrado ser uno de los modelos más permisivos a la infección y que mejor la reproducen, con la ventaja de que las tenias que se desarrollan no producen proglótidos grávidos por lo que no representan riesgo para la salud del operador. Para este efecto, se diseñó un experimento de inmunización con esta proteína y el posterior reto con cisticercos, en el cual se evalúa de manera simultánea, el efecto de la TsCRTr sola o con toxina colérica (TC) como adyuvante, el porcentaje de recuperación de tenias, los cambios en el tamaño y características morfológicas de las mismas. El estudio macroscópico de los porcentajes de recuperación de tenias fue muy alentador

ya que hubo una menor recuperación de estas en el grupo de animales vacunados con TsCRTr (47.5%) en comparación con los no inmunizados (75%) las cuales, además, presentaron un tamaño menor (2.1cm contra 11.7cm en promedio entre ambos grupos, respectivamente) y con localización más alejada del estómago (9.16 cm) que en los otros grupos de animales inmunizados con TC 7.26cm, bacterias BL-21 sin transformar (denominado vector vacío (V.V.)) 7.36cm y diluyente 7.48cm.

Algunos autores sugieren que la respuesta inmunitaria protectora contra los parásitos adultos intestinales se manifiesta no solo en una disminución en el número de parásitos, sino también en una reducción en tamaño, fecundidad y patología. La localización posterior del parásito en el intestino del hospedero, se ha relacionado con el desarrollo de una respuesta inmunitaria protectora que induce un ambiente hostil para los gusanos en la mucosa. Por lo tanto la inmunización oral con TsCRT, indujo una reducción en el número de tenias adultas, inhibiendo su desarrollo y modificando su localización en el intestino.

Cuadro 4. Resultados de la búsqueda de tenias adultas en intestino delgado de los hámsteres.

Vacunación	# Animales	# de tenias recuperadas por hámster	# de tenias P ± DE	Longitud de tenias (mm) P ± DE	Localización (cm) P ± DE	% Recup
TsCRT + TC	10	2,2,2,2,2,2,2,2,4	2.2 ± 0.66	6.1 ± 12.2*	9,38 ± 2,16	55
TsCRT	10	0,1,1,2,2,2,2,3,3,3	1.9 ± 0.99	2.1 ± 0.45	9,16 ± 2,24	47.5
TC	10	1,2,2,2,3,3,3,3,4,4	2.7 ± 0.94	4.6 ± 7.36*	7,26 ± 1,37	67.5
Bacterias sin Trans. (V.V.)	10	0,3,3,3,3,4,4,4,4,4	3.2 ± 1.22	5.9 ± 11.5*	7,36 ± 1,64	80
Diluyente	10	1,1,3,3,3,3,4,4,4,4	3.0 ± 1.15	11.7 ± 25.9*	7,48 ± 2,57	75

Localización: Indica la localización de la primera tenia encontrada y es la distancia en el intestino delgado entre ésta y el estómago.

% Recuperación: Porcentaje de tenias recuperadas en los hámsteres después de infectarlos con 4 cisticercos.

P: Promedio.

DS: Desviación estándar.

*: Indica que dada la variación, no son resultados estadísticamente significativos.

(Tomado de Ruíz K., 2008)

- Con el propósito de analizar la respuesta de anticuerpos IgA específicos inducidos por la inmunización oral con TsCRT, se realizaron ELISAs utilizando extractos fecales de los hámsteres en donde se encontró protección. Los grupos de animales inmunizados con TsCRT+TC desarrollaron anticuerpos a partir de la segunda inmunización con un incremento significativo después del reto. Por el contrario, ninguno de los animales inmunizados con CT, proteínas de bacterias sin transfectar o con el diluyente desarrolló anticuerpos.
- Para conocer si la inmunización oral con TsCRT+TC modifica la respuesta inmunitaria en la mucosa, se cuantificó el número de células cebadas y caliciformes justo en la zona de anclaje de los parásitos que permanecieron en el intestino. Estas poblaciones celulares han sido ampliamente relacionadas con protección en contra de helmintos intestinales. Como comparación, se utilizó zonas distales del intestino que correspondieron a una parte de la mucosa en donde no se encontró el parásito, se observó que las zonas distales mantuvieron la estructura general del tracto gastrointestinal con vellosidades completas, alargadas, redondeadas y con pocas células cebadas y caliciformes. Por el contrario, en las zonas de anclaje de las tenias tanto de grupos control como inmunizados, se presentó la pérdida de la estructura de la mucosa y una alta producción de moco alrededor del parásito. Además, se observó un incremento significativo en el número de las células caliciformes en el grupo que recibió la inmunización oral con TsCRT+TC respecto al grupo inmunizado con el diluyente.

6. Discusión

A lo largo de este trabajo se han presentado diferentes investigaciones enfocadas hacia el desarrollo de una vacuna en contra de la cisticercosis. La vacunación es una de las medidas biotecnológicas más prometedoras para el control de las enfermedades infecciosas, en el caso de infecciones parasitarias causadas por cestodos en humanos, la situación sugiere que algunas vacunas pueden ser efectivas.

La primera vacuna reportada efectiva contra la cisticercosis porcina en México consistió en un extracto total de antígenos de cisticercos de *T. solium* extraídos de cerdos infectados. En investigaciones posteriores se busca identificar, aislar y producir los antígenos responsables de la protección inmunológica, con el fin de eliminar componentes irrelevantes y potencialmente patógenos, así como para estabilizar y uniformar la actividad inmunogénica.

En resumen, entre los candidatos vacunales contra *T. solium* y sus resultados figuran los presentados a continuación:

- a) Enzima Glutación S-Transferasa ⁵⁹
 - La fracción con actividad de GST a partir de un extracto crudo de cisticercos indujo una respuesta inmunitaria protectora capaz de reducir la carga parasitaria en un 90%, las formas de 26 y 28kDa inducen niveles de protección del 50 y 74% respectivamente, mientras que la GST recombinante solo 25%. El tipo de respuesta inmunitaria protectora es compatible con el tipo Th1.
- b) Vacuna sintética SP3vac constituida por los péptidos KETc-1, KETc-12 y GK-1 ^{10,20,38}
 - Al evaluar la vacuna en el año 2001, de un total de 120 cerdos controles, 18 se encontraron infectados en músculo esquelético con un total de 66,563 cisticercos y se observó microscópicamente que el 3.9% de los cisticercos recuperados presentaban daño (caseosos y calcificados). En los 120 cerdos vacunados, 9 estuvieron infectados con un total de 1,369

cisticercos, de estos 41% de los cisticercos obtenidos resultaron caseosos y/o calcificados. El daño inflamatorio que mostró la observación histológica en los inmunizados fue de 84.1% y en los controles 19.3%. Se observó un incremento significativo de los niveles de anticuerpos después de la vacunación. La vacunación redujo el porcentaje de cerdos infectados, el número de cisticercos instalados y su viabilidad.

- En el 2006, Se utilizó como vacuna S3Pvac por vía subcutánea y al péptido KETc1 como quimera recombinante asociado a la proteína polimérica lumazina sintetasa (BLS-KETc1). La vacunación con ambos inmunógenos redujo el número de tenias instaladas desde un 85 % hasta un 100%. Un hallazgo muy relevante es la capacidad de inducir altos niveles de protección a través de la inmunización oral, aún sin el uso de adyuvantes.
- En el 2008 la vacuna redujo en un 70% la cisticercosis porcina según inspección en lengua de 530 cerdos de 7 a 8 meses de edad (223 controles, 307 vacunados). Se determinó una eficiencia de vacunación del 54% por disección de lengua, masetero, corazón y diafragma de 331 cerdos sacrificados y mayores de 12 meses de edad. Se detectaron cisticercos en 19 de los 134 cerdos del grupo control (14.1%); mientras que el grupo vacunado solo 13 de 197 cerdos presentaron algún cisticercos (6.5%). Adicionalmente, la vacunación redujo en un 88% la cantidad de parásitos instalados. El diafragma mostró la mayor carga parasitaria (42%) y el masetero el menor porcentaje (10%) en ambos grupos.

c) Proteína recombinante: Paramiosina ⁵⁶

- Los ensayos de vacunación génica en contra de la cisticercosis murina por *T. crassiceps*, a diferentes tiempos de la infección, mostraron que los ratones vacunados génicamente con VW2-1 presentaron disminuciones de la carga parasitaria del 60 al 80%. La respuesta por inmunización génica indujo niveles altos de anticuerpos IgG2a, específicos hacia la paramiosina, así como buenos índices de

estimulación en células de bazo cultivadas in vitro con paramiosina recombinante.

Con el propósito de optimizar la estrategia de inmunización génica, se desarrollo una nueva generación de vectores plasmídicos que contienen la secuencia codificadora del fragmento protector de la paramiosina (VW2-1) pero con el uso de codones adaptado para mamíferos (synVW2-1), así como de varias citosinas del cerdo y del ratón, como agentes moduladores de la respuesta inmunitaria. Los ensayos de vacunación génica con synVW2-1 en contra de la cisticercosis murina por *T. crassiceps*, resultaron en una disminución de la carga parasitaria de 43 a 48% similar a lo obtenido con recVW2-1.

d) Enzima Triosafosfato isomerasa ⁵

- Se produjo una TTPI recombinante fusionada a cola de histidinas en la bacteria *Escherichia coli* BL21. Esta TTPI se purificó por cromatografía de afinidad y se sometió a digestiones con la proteasa V8 de *S. aureus*, generando un fragmento correspondiente al primer tercio de la enzima (1/3NH₂ de TTPI) que fue purificado por el mismo procedimiento cromatográfico, dicho fragmento es poco conservado en las TPIs. Con la TTPI completa y el fragmento antes mencionado se generaron sueros anti-TTPI y anti-1/3NH₂TTPI.

El suero anti-TTPI inhibió la actividad de la enzima en 81% y 64%, y el suero anti-1/3NH₂TTPI inhibió en 73.7% y 52.8% a diluciones 1:10 y 1:100, respectivamente.

e) Proteína recombinante: Calreticulina ^{30,47}

- Se obtuvo TsCRT en un sistema de expresión bacteriano y con esta proteína más toxina colérica (TC) como adyuvante, se inmunizaron hámsteres por vía oral en 4 ocasiones una vez por semana. Los grupos control fueron inmunizados con TC, bacterias sin transfectar o con diluyente. Quince días después de la última inmunización los hámsteres se retaron por vía oral con 4 cisticercos. Durante la necropsia se determino el porcentaje de infección, la longitud y la

localización de los parásitos en el intestino. El resultado fue alentador ya que hubo una menor recuperación de tenias en el grupo de animales vacunados con TsCRTr (47.5%) en comparación con los no inmunizados (75%). En los animales inmunizados las tenias encontradas fueron pequeñas y modificaron su zona de anclaje en el intestino.

El análisis de la respuesta inmunitaria mostró un incremento en la producción de anticuerpos IgA en la mucosa e IgG sistémico después de la segunda inmunización. Además, se observó aumento en la hiperplasia de células calciformes y en la expresión de IL-4 e IFN- γ en la zona de anclaje de los parásitos en el intestino de los animales inmunizados.

Para que un antígeno ascienda de “candidato para vacuna” al estatus de “vacuna” requiere ser demostradamente efectivo en prevenir la enfermedad naturalmente adquirida en condiciones reales. No basta que el antígeno sea efectivo en condiciones experimentales altamente controladas, utilizando cerdos de una misma raza, edad y sexo, sanos y bien nutridos, y desafiándolos experimentalmente una sola vez, con huevos procedentes de una misma tenia. Las condiciones reales en el campo difieren en todas las variables mencionadas, con implicaciones de enorme trascendencia para la probabilidad de infección y de reacción inmunitaria competente. En el campo, los cerdos son extremadamente heterogéneos genéticamente y están, además, mal alimentados, estresados y expuestos a otras enfermedades, sometidos a erráticos programas oficiales de vacunación obligatorios contra otras infecciones, y también están expuestos a ingerir huevos de tenia en múltiples ocasiones y cantidades variables, probablemente procedentes de diferentes tenias: un conjunto de circunstancias imposibles de reproducir de manera experimental y claramente relacionadas con la efectividad de la respuesta del sistema inmunitario y de cualquier intervención biotecnológica que no sea de gran y sostenida efectividad.

Es entonces crucial el diseño con que se evalúa la efectividad de una vacuna. Las variables a considerar son múltiples, entre ellas se distinguen: la edad de los cerdos a incluir en el estudio, la composición genética de la población a vacunar, posibles circunstancias biológicas que modifiquen la eficiencia de la vacunación como el estado de castración o preñez, así como el régimen de crianza. Con todo lo anterior, en los grupos de cerdos incluidos en el estudio para la evaluación de la eficiencia de la vacunación (vacunados y no vacunados), los efectos críticos a evaluar son: a) la diferencia en la prevalencia de la cisticercosis en cerdos vacunados respecto a la prevalencia en cerdos no vacunados; b) la diferencia en el número de parásitos encontrados en los cerdos vacunados y en los no vacunados, y c) el efecto de la vacunación en los parásitos instalados en los cerdos vacunados y no vacunados.

Sólo uno de los candidatos a vacuna anticisticercosis porcina ha sido evaluado críticamente y en las condiciones reales de la enfermedad naturalmente adquirida por los cerdos rústicos en localidades rurales altamente endémicas de México. Esta vacuna, constituida por tres péptidos producidos en forma sintética (S3Pvac), es a la fecha la única vacuna compuesta por antígenos definidos y validada en campo mexicano, con la certificación correspondiente de las autoridades de Salud Animal de México.⁵⁴

Con el avance en técnicas moleculares, los antígenos recombinantes y los sintéticos pueden producirse sistemáticamente en condiciones controladas y en forma masiva. Es posible que S3Pvac sea superada a muy corto plazo utilizando los mismos péptidos vacunales pero ahora expresados en otros sistemas que permitan aumentar su eficiencia y reducir de manera importante su costo de producción. Por ejemplo el uso de fagos filamentosos, que administrados por vía sistémica u oral ya han demostrado alta efectividad contra la cisticercosis porcina, al menos en condiciones experimentales de evaluación.

7. Conclusión.

A la fecha no se tienen resultados contundentes respecto a la profilaxis inmunitaria contra la cisticercosis. La investigación de los antígenos del parásito ha sido recopilada en los últimos años sin resultados que lleven al desarrollo de una vacuna. Es importante seguir investigando al respecto, pero mientras se deben aprovechar las herramientas que se han descubierto para combatir la cisticercosis.

La evidencia experimental presentada en los distintos proyectos, resalta el hecho de que la utilización de vacunas para prevenir la cisticercosis es posible, e invita a la búsqueda de mejores adyuvantes y sistemas de liberación de antígenos que permitan el desarrollo de vacunas más efectivas. Además de proveer información sobre el comportamiento fisiológico del cisticerco, de esta forma se pueden desarrollar rutas alternas para evitar la proliferación y reproducción del mismo.

Esta recopilación es una parte de los proyectos que se siguen en diferentes centros de investigación. El condensado de esta información sirve como complemento para poder seguir las demás secuencias de la obtención de vacunas contra la cisticercosis.

8. Bibliografía

1. Aline S. de Aluja. Cisticercosis. Guía para profesionales de la salud. IV. La cisticercosis porcina en México. Fondo de cultura económica, Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Fundación Mexicana para la Salud. 2006.
2. Avila G., Aguilar L., Benitez S., Yopez-Mulia L., Lavenat I., and Flisser A. 2002. Inflammatory responses in the intestinal mucosa of gerbils and hamsters experimentally infected with the adult stage of *Taenia solium*. *Int J Parasitol.* 32(10):1301-1308.
3. Bakker B. M., Westerhoff H. V., Opperdoes F. R., Michels PAM. Metabolic control analysis of glycolysis in trypanosomes as an approach to improve selectivity and effectiveness of drugs. *Molecular and Biochemical Parasitology.* 2000. 106:1-10.
4. Becerril-Flores M.A, *Parasitología Médica: de las moléculas a la enfermedad.* McGraw Hill. México, 2005. 131-135.
5. Belmont Guzmán Iarazet. Anticuerpos específicos: inhibidores de la actividad de la triosafosfato isomerasa de *Taenia solium*. Tesis que para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM Fac Quím. 2005.
6. Brophy P. M. and Barrett J. 1990a. Strategies for detoxification of aldehydic products of lipid peroxidation in helminths. *Molecular and Biochemical Parasitology.* 42:205-212.
7. Brophy P. M. and Barrett J. 1990b. Glutathione transferase in helminths. *Parasitology.* 100:345-349.
8. Brophy P. M., Pritchard D. I. 1992 Immunity to helminths: ready to tip the biochemical balance? *Parasitology Today.* 8:419-422.
9. Chavarria A., Fleury A., Bobes R.J., Morales J., Fragoso G., Sciutto E. A depressed peripheral cellular immune response is related to symptomatic neurocysticercosis. *Microbes Infect.* 2006 8:1082-1089.
10. Cruz Revilla Carmen. Evaluación experimental de diferentes estrategias de vacunación en contra de la teniasis/cisticercosis. Tesis que para obtener el grado de Maestro en Ciencias Biológicas. UNAM Fac Ciencias. 2006.
11. Eggleton P., Ward F. J., Johnson S., Khamashta M. A., Hughes G. R., Hajela V. A., Michalak M., Corbett E. F., Staines N. A., Reid K. B. Fine specificity of autoantibodies to calreticulin: epitope mapping and characterization. *Clin Exp Immunol.* 2000. 120:384-391.
12. Fleury A., Gómez T., Álvarez I., Meza D., Huerta M., Chavarría A., R. A. Carrillo-Mezo, Lloyd C., Desein A., P. M. Preux, Dumas M., Larralde C., Sciutto E. y Fragoso G. 2003. High prevalence of calcified silent neurocysticercosis in a rural village of Mexico. *Neuroepidemiology.* 22(2):139-145.

13. Fleury A., Escobar A., Chavarría A., Carrillo-Mezo R., Sciutto E. Cisticercosis. Guía para profesionales de la salud. II. Cisticercosis en el ser humano. Fondo de cultura económica, Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Fundación Mexicana para la Salud. 2006.
14. Flisser A., Woodhouse E., Larralde C. 1980. Human cysticercosis: antigens, antibodies and non-responders. Clin. Exp. Immunol. 39: 27-37.
15. Flisser A. Cisticercosis: enfermedad desatendida. Bol Med Hosp Infant Méx. 2011.68(2):138-145.
16. Flisser A., Vargas-Parada L., Laclette P. Taenia solium: Un parásito cosmopolita. Investigación y ciencia. 2006. 24-33.
17. Gevorkian G., Manoutcharian K., Larralde C., Hernández M., Almagro J. C., Viveros M., Sotelo J., García E. and Sciutto E. 1995 . Immunodominant synthetic peptides of Taenia crassiceps in murine and human cysticercosis. Immunology Letters 49: 185–189.
18. Hayes J. D., Pulford D. J. 1995. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. Critical reviews Biochemistry and Molecular Biology. 30:445-600.
19. Huerta M, de Aluja AS, Fragoso G, Toledo A, Villalobos N, Hernández M, Gevorkian G, Acero G, Díaz A, Álvarez I, Ávila R, Beltrán C, García G, Martínez JJ, Larralde C, Sciutto E. Synthetic peptide vaccine against Taenia solium pig cysticercosis: successful vaccination in a controlled field trial in rural México. Vaccine 2001; 20: 262-266.
20. Huerta Orea Mirna. Evaluación de una vacuna sintética constituida por tres péptidos (Ketc-1 Ketc-12 y Gk-1), contra la cisticercosis porcina por Taenia solium en condiciones naturales de transmisión. Tesis que para obtener el grado de Doctor en Ciencias Veterinarias. UNAM Fac Med Vet Zoo. 2001.
21. Jiménez L., Vibanco-Pérez N., Navarro L., Landa A. Cloning, expression and characterization of a recombinant triosephosphate isomerase from Taenia solium. International Journal for Parasitology 2000. 30:1007-1012.
22. Johnston R. B. Jr., Kitagawa S. 1985. Molecular basis for the enhanced respiratory burst of activated macrophages. Federation Proceedings. 44(14):2927-2932
23. Laclette J. P., Rodríguez M., Landa A., Arcos L., de Alba P., Mancilla R. y Willms K. 1989. The coexistence of Taenia solium cysticerci and the pig: role of the antigen B. Acta Leidensia 57(2):115-122.
24. Laclette J. P., Landa A., Arcos L., Willms K., Shoemaker C.B. 1991. Paramyosin is the Schistosoma mansoni (trematoda) homologue of antigen B from Taenia solium (Cestoda). Mol. Biochem. Parasitol. 44: 287-296.

25. Laclette J.P., Shoemaker C.B., Richter D., Arcos L., Pante N., Cohen C., Bing D., Nicholson-Weller A. 1992. Paramyosin inhibits complement C1. *J. Immunol.* 148:124–128.
26. Landa A., Laclette J.P., Nicholson-Weller A., Shoemaker C.B. 1993. cDNA cloning a expression of collagen-binding and complement inhibitory activity of *Taenia solium* paramyosin (AgB). *Mol. Biochem. Parasitol.* 60: 343-348.
27. Larralde C., Montoya R. M., Sotelo J., Hayunga J., Sciutto E., Palencia G., Padilla A., Govezensky T. and Díaz L. 1990. Murine *T. crassiceps* antigens in immunodiagnosis of *T. solium* human neurocysticercosis, *T. saginata* bovine cysticercosis and human *E. granulosus* hydatidosis. *Bull Soc Fr Parasitol* 8:S 8B.
28. Larralde C., Padilla A., Hernández M., Govezensky T., Sciutto E., Gutierrez G., R. Tapia-Conyover, Salvatierra B. and Sepúlveda J. 1992. Seroepidemiología de la cisticercosis en México. *Salud publica de México.* 34(2):197-210.
29. Lasso J. 1994. Contribución a la historia de la cisticercosis cerebral. *Cuadernos de Neurología.* Vol XXI.
30. León Cabrera Sonia. Evaluación de la calreticulina recombinante de *Taenia solium* como posible vacuna contra teniosis. Tesis que para obtener el grado de Doctor en Ciencias Biomédicas. UNAM Fac Med. 2011.
31. Llop A., Valdés-Dapena, Zuazo J. *Microbiología y Parasitología Médicas*, Tomo III, Editorial Ciencias Medicas, La habana, 2001. 135-142.
32. Manoutcharian K., Larralde C., Fragoso G., Rosas G., Hernández M., Govezensky T., Baca M. and Sciutto E. 1995. Advances in the development of a recombinant vaccine against *Taenia solium* pig cysticercosis. *Vaccines* 95:63-68.
33. Manoutcharian K., Díaz-Orea A., Gevorkian G., Fragoso G., Acero G., González E., Aluja A., Villalobos M. N., Gómez-Conde E., Sciutto E. Recombinant bacteriophage-based multiepitope vaccine against *Taenia solium* pig cysticercosis. *Vet Imm. and Immunophatol.* 2004. 99:11-24.
34. Maravilla P., Avila G., Cabrera V., Aguilar L. and Flisser A. 1998. Comparative development of *Taenia solium* in experimental models. *J Parasitol.* 84(5):882-886.
35. Mendlovic F., Ostoa-Saloma P., Solis C. F., Martinez-Ocana J., Flisser A, Laclette J. P. Cloning, characterization, and functional expression of *Taenia solium* calreticulín. *J Parasitol.* 2004. 90:891-893.
36. Mendlovic F., Carrillo-Farga J., Torres J., Laclette J. P., Flisser A. Differential expression of calreticulín in developmental stages of *Taenia solium*. *J. Parasitol.* 2006. 92:789-795.

37. Merchant M. T., Aguilar L., Avila G., Robert L., Flisser A. and Willms K. 1998. *Taenia solium*: description of the intestinal implantation sites in experimental hamster infections. *J. Parasitol.* 84(4):681-685.
38. Morales Soto Julio. Evaluación de la eficiencia de la vacuna expresada en fagos contra la cisticercosis porcina: factores de exposición y del hospedero en la protección. Tesis que para obtener el grado de Doctor en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal. UNAM Fac Med Vet Zoo. 2008.
39. Moran C., Cruz V., Teniosis-cisticercosis. Epidemiología y factores de riesgo. *Rev Fac Med UNAM Vol.43 No. 2 Marzo-Abril 2000.*
40. Nakhasi H. L., Pogue G. P., Duncan R. C., Joshi M., Atreya C. D., Lee N. S., Dwyer D. M. Implications of calreticulin function in parasite biology. *Parasitol Today.* 1998. 14:157-159.
41. NOM-021-SSA2-1994, para la prevención y control del binomio teniosis/cisticercosis en el primer nivel de atención médica.
42. Obregón-Henao, Londono D. P., Gómez D. I., Trujillo J., Teale J. M. y Restrepo B. I. 2003. In situ detection of antigenic glycoproteins in *Taenia solium* metacestodes. *J. of Parasitology* 89(4):726-732.
43. Opperdoes F. R., Michels PAM. Enzymes of carbohydrate metabolism as potential drug targets. *International Journal of Parasitology.* 2001. 31:482-490.
44. Orosz FBG, Vertessy S., Hollan M., Horanyi and Ovadi. Triosephosphate isomerase deficiency: Predictions and facts . *Journal of Theoretical Biology.* 182: 437-447.
45. Ramos-Kuri M., Montoya R. M., Padilla A., Govezensky T., Díaz M. L., Sciutto E., Sotelo J. y Larralde C. 1992. Immunodiagnosis of neurocysticercosis. Disappointing performance of serology (enzyme-linked immunosorbent assay) in an unbiased sample of neurological patients. *Archives of Neurology* 49(6):633-636.
46. Rokeach L. A, Zimmerman P. A., Unnasch T. R. Epitopes of the *Onchocerca volvulus* RAL1 antigen, a member of the calreticulin family of proteins, recognized by sera from patients with onchocerciasis. *Infect Immun.* 1994. 62:3696-3704.
47. Ruíz Tovar Karina. Evaluación de la respuesta inmune celular a la vacunación oral con calreticulina recombinante de *Taenia solium* en el modelo de teniosis experimental. Tesis que para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM FES Cuautitlán. 2008.
48. Sarti-Gutiérrez E. J., Schantz P. M., Lara-Aguilera, Gómez Dandoy and Flisser A. *Taenia solium* taeniasis and cisticercosis in a Mexican village. *Trop Med Parasitol* 1988. 39(3):194-198.
49. Sarti E., Schantz P. M., Plancarte A., Wilson M., Gutierrez I. O., López A. S., Roberts J. and Flisser A. Prevalence and risk factors for *Taenia solium*

- taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, México. *Am J Trop Med Hyg.* 1992. 46(6):677-685.
50. Sarti E., Vedantam R. Measures for the prevention and control of *Taenia solium* taeniosis and cisticercosis. *Acta Tropica* 2003, 87:137-143.
 51. Sciutto E., Fragoso G., Trueba L., Lemus D., Montoya R., Díaz M., Govenzensky T., Lomely., Tapia G. and Larralde C. 1992. Cysticercosis vaccine: cross protein immunity with *T. solium* antigens experimental murine *T. crassiceps* cysticercosis. *Parasite Immunology.* 12:687-696.
 52. Sciutto E., Fragoso G., Baca M., De la Cruz V., Lemus L. and Lamoyi E. 1995a. Depressed T-cell proliferation associated with susceptibility to experimental infection with *Taenia crassiceps* infection. *Infect Immun* 63: 2277-2281.
 53. Sciutto E., Aluja A., Fragoso G., Rodarte L. E., Hernández M., Villalobos M. N., Padilla A., Keil bach N., Baca M., Govezensky T., Larralde C. 1995. Immunization of pigs against *Taenia solium* cysticercosis: factors related to effective protection. *Veterinary Parasitology.* 60:53-67.
 54. Sciutto E., Fragoso G., Larralde C. Cisticercosis. Guía para profesionales de la salud. VI. Vacunas contra cisticercosis. Fondo de cultura económica, Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Fundación Mexicana para la Salud. 2006.
 55. Solís C., Vázquez-Talavera, Laclette J. P. Hacia el desarrollo de una vacuna en contra de la cisticercosis porcina basada en la paramiosina de *Taenia solium*. *Gaceta Méd. Méx.* 2004. Vol. 140 No.2, 129-138.
 56. Solís Aguirre Carlos. Uso de proteínas recombinantes en el desarrollo de una vacuna en contra de la cisticercosis murina y porcina. Tesis que para obtener el grado de Doctor en Ciencias Biomédicas. UNAM Instituto de Investigaciones Biomédicas. 2005.
 57. Tielens AGM. Energy generation in parasitic helminths. *Parasitology today* 1994; 10:346-352.
 58. Valdez F., Hernández T., Govezensky T., Fragoso G. and Sciutto E. 1994. Immunization against *Taenia crassiceps* cysticercosis. Identification of the most promising antigens in the induction of protective immunity. *J. Parasitol.* 80:931-936.
 59. Vibanco Perez Norberto. La enzima Glutación S-Transferasa de *Taenia solium*, su caracterización y evaluación en protección. Tesis que para obtener el grado de Doctor en Ciencias Biomédicas. UNAM Fac Med 2000.
 60. Willms K., Merchant M.T., Gomez M. and Robert L. 2001. *Taenia solium*: germinal cell precursors in tapeworms grown in hamster intestine. *Arch Med Res* 32(1):1-7.

61. Willms K., Vargas-Parada L., Laclette J.P. Cisticercosis. Guía para profesionales de la salud. I. Biología del parásito. Fondo de cultura económica, Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Fundación Mexicana para la Salud. 2006.
62. www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html consulta del 13/12/2013
63. Xinastle L. Análisis de la expresión de genes relacionados con marcadores del cambio fenotípico en macrófagos intraperitoneales durante la cisticercosis murina causada por *Taenia crassiceps*. Tesis para obtener el título de químico farmacéutico biólogo. UNAM Facultad de Química. 2014. 22-26
64. Yakoleff-Greenhouse, Flisser A., Sierra A. y Larralde C. 1982. Analysis of antigenic variation in cysticerci of *Taenia solium*. *Journal of Parasitology* 68(1):39-47.

Anexo 1

Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-021-SSA2-1994, Para la prevención y control del complejo teniosis/cisticercosis en el primer nivel de atención médica, para quedar como NOM-021-SSA2-1994, Para la prevención y control del binomio teniosis/cisticercosis en el primer nivel de atención médica.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

MODIFICACION A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-021-SSA2-1994, PARA LA PREVENCION Y CONTROL DEL COMPLEJO TENIOSIS/CISTICERCOSIS EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCION MEDICA, PARA QUEDAR COMO NOM-021-SSA2-1994, PARA LA PREVENCION Y CONTROL DEL BINOMIO TENIOSIS/CISTICERCOSIS EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCION MEDICA.

ROBERTO TAPIA CONYER, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4o. de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o. fracción XV, 13 apartado A) fracción I, 133 fracción I, 135, 140 y 145 de la Ley General de Salud; 38 fracción II, 40 fracciones III y XI, 41, 43 y 47 fracción IV, y 51 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, y 7 fracciones V, XVI y XIX, 37 fracciones I y VI del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, me permito ordenar la publicación en el **Diario Oficial de la Federación** la Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-021-SSA2-1994, Para la prevención y control del complejo teniosis/cisticercosis en el primer nivel de atención médica, para quedar como NOM-021-SSA2-1994, Para la prevención y control del binomio teniosis/cisticercosis en el primer nivel de atención médica.

CONSIDERANDO

Que con fecha 21 de agosto de 1996, se publicó esta Norma Oficial Mexicana en el **Diario Oficial de la Federación**.

Que de conformidad con el artículo 51 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización el 11 de septiembre del 2000, se publicó el Proyecto de Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-021-SSA2-1994, Para la prevención y control del complejo teniosis/cisticercosis en el primer nivel de atención médica, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a la fecha de publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades.

Que las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, fueron publicadas previamente a la expedición de esta Norma en el **Diario Oficial de la Federación**, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades, se expide la siguiente:

MODIFICACION A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-021-SSA2-1994, PARA LA PREVENCION Y CONTROL DEL COMPLEJO TENIOSIS/CISTICERCOSIS EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCION MEDICA, PARA QUEDAR COMO NOM-021-SSA2-1994, PARA LA PREVENCION Y CONTROL DEL BINOMIO TENIOSIS/CISTICERCOSIS EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCION MEDICA

PREFACIO

En la elaboración de esta Norma participaron las siguientes instituciones:

SECRETARIA DE SALUD

Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud

Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica

Dirección General Adjunta de Epidemiología

Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos

Dirección General de Promoción a la Salud

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Dirección General de Control Sanitario de Productos y Servicios

Dirección General de Salud Ambiental

Coordinación de Institutos Nacionales de Salud

Instituto Nacional de Salud Pública

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Instituto Nacional de Pediatría

Consejo de Salubridad General

SECRETARIA DE AGRICULTURA, GANADERIA, DESARROLLO RURAL, PESCA Y ALIMENTACION

Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria

Dirección General de Salud Animal

Dirección General de Desarrollo Pecuario

Comisión Nacional del Agua

SECRETARIA DE LA DEFENSA NACIONAL

Dirección General de Sanidad Militar

SECRETARIA DE EDUCACION PÚBLICA

Dirección de Educación para la Salud y Ambiente Escolar

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Programa IMSS-OPORTUNIDADES

Coordinación Salud Comunitaria

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

Subdirección de Regulación de Servicios de Salud

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

Facultad de Medicina, Veterinaria y Zootecnia

SOCIEDAD MEXICANA DE PARASITOLOGIA A.C

CONFEDERACION NACIONAL GANADERA

COMISION NACIONAL DE PORCICULTORES A.C.

CONSEJO MEXICANO DE PORCICULTURA

REPRESENTACION DE LA OPS/OMS EN MEXICO

INDICE

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones
4. Clasificación
5. Actividades
6. Bibliografía
7. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
8. Observancia de la norma
9. Vigencia

0. Introducción

La teniosis es una parasitosis intestinal, causada por la forma adulta del género *Taenia*, con dos especies: la *Taenia solium*, que se adquiere por la ingestión de carne de cerdo con cisticercos vivos, insuficientemente cocida o cruda; y la *Taenia saginata*, por la ingestión de carne de res con cisticercos vivos, insuficientemente cocida o cruda. El hombre participa como hospedero definitivo de las especies *T. solium* y *T. saginata*; el cerdo y el bovino son intermediarios durante la fase larvaria del metacéstodo (cisticerco).

El hombre puede convertirse en hospedero intermediario y desarrollar la cisticercosis humana, enfermedad parasitaria causada por la presencia de las larvas de *Taenia solium* en los tejidos y órganos; se adquiere por la ingestión de huevos de *Taenia solium* expulsados por los portadores de la fase adulta del parásito, a través del consumo de alimentos contaminados, o por la cohabitación con una persona portadora de la *Taenia solium*, con deficientes hábitos higiénicos, que prepare los alimentos contaminándolos y causando la cisticercosis a sus convivientes que los ingieran.

La cisticercosis porcina es una enfermedad parasitaria, que contrae el cerdo por la ingestión de los huevos o de los proglótidos grávidos de la *Taenia solium* contenidos en la materia fecal humana.

Los datos de notificación oficial indican que, en el periodo comprendido de 1994 a 1999, la teniosis en México registra una mediana de la tasa de 4.85 casos por 100,000 habitantes; su comportamiento es descendente, con una tasa de 3.10 para 1999.

La mortalidad por cisticercosis notificada para el año de 1995 (último año notificado), muestra que los estados de Guanajuato, Jalisco y Michoacán son aquellos que arrojan las tasas más altas, al ubicarse en 0.76, 0.51 y 0.50 muertes por 100,000 habitantes, respectivamente, en tanto que la media nacional se estableció en 0.32 por 100,000. El Estado de México notifica el mayor número de decesos por cisticercosis (37), con tasa de 0.33 por 100,000 habitantes.

Diversas publicaciones muestran frecuencias altas de cisticercosis humana, que, en promedio, son de 2% en estudios de autopsias, 8% en pacientes de hospitales de neurología y 12% en estudios de seroepidemiología. Para teniosis, van de 0.5% a 1.5%.

El problema de la cisticercosis porcina se identifica principalmente en los cerdos criados rústicamente, o en traspatio, no confinados y en contacto con materia fecal contaminada por huevos de *Taenia solium*. Bajo este sistema de producción se encuentra el 30% del total nacional del inventario, y comprende una población en riesgo de adquirir la cisticercosis de 3,200,000 cabezas.

La información sobre hallazgos de cisticercos en cerdos procesados en rastros y mataderos municipales para 1999, identifica un 0.012% de positividad; sin embargo, los animales positivos a cisticercos no son sacrificados regularmente en estas instalaciones y, de acuerdo con el volumen anual, el 25% (4,000,000 cabezas) se realiza por matanza *in situ*.

La teniosis y la cisticercosis son enfermedades parasitarias que podrían ser evitables y controlables mediante acciones conjuntas de los sectores público, social y privado, impartiendo información educativa al respecto y en función de una vigilancia epidemiológica eficaz, atención médica oportuna y adecuada, verificación sanitaria eficiente, dotación de agua potable entubada a las localidades y la disposición sanitaria de excretas, evitando el riego de sembradíos hortofrutícolas con aguas negras, así como a través de la educación para la salud de manejadores y expendedores de alimentos.

La fase de huevo de la *Taenia solium* es infecciosa para los seres humanos, desarrollándose la cisticercosis, potencialmente mortal; lo que no ocurre con la *Taenia saginata*. Por tanto, la importancia médica de la parasitosis es aquella que se refiere a la *Taenia solium*.

La cisticercosis porcina es una enfermedad parasitaria evitable mediante educación para la salud, tecnificación y saneamiento básico de la porcicultura.

1. Objetivo y campo de aplicación

1.1 Esta Norma tiene como objeto establecer los criterios, estrategias y técnicas operativas, en relación a la aplicación de las medidas preventivas y de control de la teniosis y cisticercosis humana y porcina, conforme a la prestación del servicio a la población usuaria en las condiciones y modalidades establecidas para ello en estas áreas.

1.2 Esta Norma Oficial Mexicana es obligatoria en todo el territorio nacional para todo el personal de salud en los establecimientos de atención médica, públicos, sociales y privados del Sistema Nacional de Salud, para el personal profesional y técnico de las subdelegaciones de Ganadería del Sector Agropecuario, para los médicos veterinarios zootecnistas dedicados a la práctica privada en granjas porcinas, productores, propietarios de ganado porcino y toda persona involucrada en el traslado y comercialización de esta especie.

2. Referencias

Para la correcta aplicación de esta Norma, es conveniente consultar:

2.1 Norma Oficial Mexicana NOM-009-Z00-1994, Proceso Sanitario de la Carne.

2.2 Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, Para la Vigilancia Epidemiológica.

2.3 Norma Oficial Mexicana NOM-016-SSA2-1994, Para la vigilancia, prevención, control, manejo y tratamiento del cólera.

3. Definiciones

Para los fines de esta Norma, se entiende por:

3.1 Area endémica, sitio geográfico definido, donde persisten la teniosis y la cisticercosis humana y porcina.

3.2 Aseguramiento, medida de seguridad sanitaria que deja en depósito el producto, en tanto se determine su destino. En caso de productos perecederos contaminados, que no son aptos para su consumo, serán destruidos de inmediato.

3.3 Atención primaria a la salud, asistencia sanitaria esencial, basada en métodos y tecnología prácticos, científicamente fundados y socialmente aceptables, puesta al alcance de todos los individuos y familias de la comunidad mediante su plena participación, y a un costo que la comunidad y el país puedan soportar en todas y cada una de las etapas de su desarrollo, con un espíritu de autorresponsabilidad y autodeterminación.

3.4 Calcificación, proceso por el cual un tejido endurece por el depósito de sales de calcio en los cisticercos y en otros procesos patológicos.

3.5 Canal de cerdo, cuerpo del animal, desprovisto de vísceras, cabeza y patas.

3.6 Caso sospechoso de cisticercosis, aquel que presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas: crisis convulsivas, cefalea, mareos, nerviosismo, deterioro mental, hipertensión

intracraneal, parálisis, mialgias, debilidad muscular, alteración de la agudeza visual, y antecedentes de teniosis personal, familiar, o en su entorno social.

3.7 Caso probable de cisticercosis, caso sospechoso, que presenta al menos uno de los siguientes signos y síntomas: crisis convulsivas de inicio tardío (después de los diez años), parálisis sin causa aparente, hipertensión intracraneana, o presencia de nódulos subcutáneos.

3.8 Caso compatible de cisticercosis, caso probable, en el cual no es posible identificar la fase larvaria del parásito mediante estudios de gabinete y laboratorio, y la información es insuficiente para establecer otro diagnóstico.

3.9 Caso confirmado de cisticercosis, caso en el cual se ha identificado al parásito en su etapa larvaria por medio de exámenes de gabinete y, en su caso, estudios de laboratorio.

3.10 Caso sospechoso de teniosis por *T. solium*, caso con antecedentes de consumo frecuente de carne de cerdo infectada, o procedente de un área endémica, y que presenta alguno de los signos o síntomas siguientes: dolor abdominal, náusea, debilidad, pérdida de peso, aumento de apetito, cefalea, constipación, mareos, diarrea, prurito anal y nerviosismo.

3.11 Caso probable de teniosis, caso sospechoso, en el cual el paciente registra la eliminación de proglótidos, espontáneamente o con la defecación, pero que no son confirmados por el médico o en el laboratorio.

3.12 Caso compatible de teniosis, caso probable, en el cual no es posible precisar el diagnóstico por estudio de laboratorio, y la sintomatología desaparece después del tratamiento específico.

3.13 Caso confirmado de teniosis, caso asociado con la eliminación de proglótidos y en el cual, el médico constata o identifica el parásito por pruebas de laboratorio.

3.14 Cerdo de traspatio, animal de baja calidad genética, que se cría en libertad, sin alimentación balanceada o instalaciones adecuadas.

3.15 Cisticerco, forma larvaria de la *Taenia solium*, constituido por una vesícula que contiene fluido y escólex invaginado.

3.16 Cisticercosis, infección parasitaria caracterizada por la presencia de metacéstodos (cisticercos) de *Taenia solium* en el organismo y es originada por el consumo de huevos del mismo parásito.

3.17 Comunicación educativa, proceso para el desarrollo de esquemas (divulgación) sustentado en técnicas de mercadotecnia educativa, médica y social, dirigido a la producción y difusión de mensajes de alto impacto, con el objetivo de reforzar los conocimientos relativos a la salud, y promover conductas saludables entre la población.

3.18 Contacto, ser humano o animal que ha estado en relación directa o indirecta, con personas o animales infectados o con ambiente contaminado, y que tuvo la oportunidad de contraer la infección.

3.19 Contaminación, a la presencia de un agente causal, en cualquier vehículo o ambiente.

3.20 Control, aplicación de medidas para disminuir la incidencia de casos.

3.21 Diagnóstico, identificación de teniosis y cisticercosis, mediante datos epidemiológicos, clínicos, pruebas de laboratorio y gabinete, o la presencia del parásito.

3.22 Educación para la salud, proceso de enseñanza-aprendizaje que permite, mediante el intercambio y análisis de información, desarrollar habilidades y cambiar actitudes, encaminado a modificar comportamientos, con el fin de cuidar la salud individual, familiar y colectiva.

3.23 Explotación animal, infraestructura y proceso destinados a la crianza y manejo de los animales de abasto para autoconsumo y comercio.

3.24 Matadero o rastro, establecimientos donde se sacrifican animales de abasto, destinados a la alimentación y comercialización, al mayoreo de sus productos.

3.25 Participación social, proceso que permite involucrar a la población, a las autoridades locales, a las instituciones públicas y a los sectores social y privado, en la planeación, programación, ejecución

y evaluación de los programas y acciones de salud, con el propósito de lograr un mayor impacto y fortalecer al Sistema Nacional de Salud.

3.26 Población en riesgo, personas que tienen una probabilidad mayor que el resto de la población de entrar en contacto con huevos de *Taenia solium*, como son: agricultores, grupos rurales o individuos que han habitado en el mismo lugar con un portador de la fase adulta del parásito.

3.27 Portador asintomático, persona infectada, por alguno de los parásitos en cuestión, que no presenta signos o síntomas de la enfermedad, pero constituye una fuente potencial de infección.

3.28 Prevención, conjunto de métodos y procedimientos sanitarios, destinados a proteger al ser humano y a los animales contra agentes patógenos o infecciosos.

3.29 Producto rechazado, canales, vísceras y demás productos de origen animal, considerados inapropiados para el consumo humano y que únicamente pueden ser aprovechados para uso industrial.

3.30 Productores, propietarios de ganado, entre cuyas actividades se encuentran las de reproducción, engorda, ordeña u otras similares.

3.31 Proglótido de la *Taenia solium*, segmento del estróbilo, puede ser inmaduro, maduro cuando contiene los órganos sexuales y grávido que contiene un útero con 9 a 12 ramas laterales llenas de huevos.

3.32 Proglótido de la *Taenia saginata*, segmento del estróbilo que puede ser: inmaduro; maduro, cuando contiene los órganos sexuales; y grávido, si presenta más de 13 ramificaciones uterinas llenas de huevos.

3.33 Promoción de la salud, proceso que permite fortalecer los conocimientos, aptitudes y actitudes de las personas para participar corresponsablemente en el cuidado de su salud y para optar por estilos de vida saludables, facilitando el logro y conservación de un adecuado estado de salud individual, familiar y colectivo.

3.34 Teniosis, enfermedad provocada por la fase adulta de la *T. solium* o *T. saginata*.

3.35 *Taenia solium*, céstodo hermafrodita, de localización intestinal, que mide entre 2 y 7 metros de longitud. Presenta escólex con doble corona de ganchos.

3.36 *Taenia saginata*, céstodo hermafrodita, de localización intestinal, que mide entre 4 y 8 metros. Carece de ganchos y rostelo.

3.37 Unidad de salud, todo establecimiento de los sectores público, social y privado, en el que se presta atención médica o servicios para la salud.

3.38 Unidad de segundo nivel, a la prestación de servicios de salud que tiene como eje de atención el otorgamiento de los servicios de las especialidades de medicina Interna, Cirugía General, Ginecoobstetricia y Pediatría.

3.39 Unidad de tercer nivel, a la prestación de servicios de salud que tiene como eje de atención el otorgamiento de los servicios de subespecialidades.

3.40 Vigilancia epidemiológica, al estudio permanente y dinámico del estado de salud, así como de sus condicionantes, en una población.

3.41 Vigilancia epizootiológica, conjunto de actividades que permiten reunir información indispensable para identificar y evaluar la conducta de las enfermedades, detectar y prever cualquier cambio que pueda ocurrir por alteraciones en los factores, condiciones o determinantes, con el fin de recomendar oportunamente, con bases científicas, las medidas indicadas para su prevención, control y erradicación.

4. Clasificación

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud, de la Organización Mundial de la Salud, en su X revisión, la teniosis se clasifica como infección

por *Taenia solium*, forma intestinal B 68.0 y la cisticercosis, como infección por *Taenia solium*, forma larvaria B 69.0.

5. Actividades

Para efecto de esta Norma, las actividades se han dividido en: medidas de prevención; medidas de control en el ser humano y en el cerdo; y vigilancia epidemiológica y epizootiológica.

5.1 Medidas de prevención.

La prevención de la teniosis y la cisticercosis, entre la población en general, se lleva a cabo mediante actividades de promoción de la salud y prevención de la cisticercosis porcina.

5.1.1 La promoción de la salud se lleva a cabo mediante actividades de: educación para la salud; participación social; y comunicación educativa.

5.1.1.1 En materia de educación para la salud, el personal de las unidades de salud debe:

5.1.1.1.1 Informar, orientar y capacitar a la población, sobre:

5.1.1.1.1.1 Procesos que modifiquen el comportamiento de las personas para mejorar su salud, la de su familia, y la de su comunidad.

5.1.1.1.1.2 Importancia de la teniosis/cisticercosis como problema de salud pública, mecanismos de transmisión y medidas preventivas.

5.1.1.1.1.3 Cambios de hábitos alimenticios, para reducir las probabilidades de contraer la teniosis, tales como: cocción doméstica de la carne y vísceras de cerdo, cortándola en trozos o tiras de 5 centímetros de grosor y sometiéndola a temperatura elevada en agua hirviendo o aceite, durante una hora, hasta que ya no aparezcan indicios de sangre en medio de los cortes.

5.1.1.1.1.4 Cambios en los hábitos higiénicos y alimentarios de la población, encaminados a reducir la probabilidad de contraer cisticercosis, tales como: lavado de manos antes de comer, preparar y servir alimentos y después de ir al baño; evitar el fecalismo a ras del suelo; consumir agua potable y hervida o clorada; consumir alimentos limpios y bien cocidos; lavar las frutas y verduras con agua y jabón; y desinfectar estas últimas como lo indica la NOM-016-SSA2-1994, Para la vigilancia, prevención, control, manejo y tratamiento del cólera.

5.1.1.1.1.5 Acciones de saneamiento básico a nivel familiar.

5.1.1.2 En materia de participación social, el personal de las unidades de salud debe:

5.1.1.2.1 Invitar a gobiernos locales, instituciones, organizaciones no gubernamentales y otros grupos sociales, a que colaboren en actividades de promoción de la salud.

5.1.1.2.2 Motivar a maestros, padres de familia, porcicultores y grupos de servicio, para que intervengan activamente en mejorar a nivel familiar y colectivo las condiciones sanitarias de los seres humanos y de los cerdos de traspatio, y evitar la presencia de porcinos en la vía pública y áreas comunes.

5.1.1.2.3 Promover la participación intersectorial, para ampliar la cobertura de los programas de saneamiento básico, letrización y drenaje.

5.1.1.2.4 Sugerir a los propietarios de cerdos, que realicen el sacrificio de sus animales en rastros autorizados y disminuir el sacrificio clandestino.

5.1.1.2.5 Invitar a los grupos de población en riesgo a que acudan a las unidades de salud para solicitar el diagnóstico y en su caso el tratamiento antiparasitario específico si detectan segmentos de tenia en las heces, como se establece en los numerales 5.2.1.4 y 5.2.1.5.

5.1.1.3 En materia de comunicación educativa, el personal de las unidades de salud debe elaborar y difundir mensajes para:

5.1.1.3.1 Apoyar las actividades de educación para la salud y participación social, con énfasis en higiene personal, manejo de alimentos y desecho de excretas.

5.1.1.3.2 Informar a la población sobre los aspectos relevantes del problema teniosis/cisticercosis, su prevención y control.

5.1.1.3.3 Sensibilizar a la población para que colabore en el desarrollo de actividades preventivas y de control.

5.1.1.3.4 Promover la concertación de agrupaciones de profesionales en los campos de la salud y de la comunicación, para que se vinculen y participen proporcionando información veraz, confiable y oportuna a la población en general, de manera continua, considerando los lineamientos de esta Norma, en especial a las personas con perfil de riesgo, en aquellas entidades federativas con índices más altos de morbilidad y mortalidad por teniosis/cisticercosis.

5.1.2 La prevención de la cisticercosis porcina se lleva a cabo mediante la aplicación de las siguientes medidas:

5.1.2.1 Evitar la presencia de cerdos en vía pública y áreas comunes, y mantenerlos en porquerizas cerradas.

5.1.2.2 No usar las porquerizas como baño, a fin de evitar que el cerdo tenga acceso a la excreta humana.

5.2 Medidas de control:

5.2.1 Son aquellas que se llevan a cabo cuando se presenta un caso de teniosis o cisticercosis, y comprenden las siguientes actividades:

5.2.1.1 En cuanto a la teniosis, la confirmación del caso se establece a partir de los datos clínicos y estudios de laboratorio, de la siguiente manera:

5.2.1.1.1 Obtención de datos clínicos: presencia de síntomas sugerentes de teniosis, y en lo posible con la observación de los proglótidos en la materia fecal.

5.2.1.1.2 Estudios de laboratorio para confirmar el caso de teniosis, los cuales deben cumplir los siguientes requisitos:

5.2.1.1.2.1 Ser practicados por laboratorios públicos o privados en el país que realicen diagnóstico de teniosis, y que estén integrados al sistema del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos de la Secretaría de Salud.

5.2.1.1.3 Para efectuar el diagnóstico de laboratorio se debe:

5.2.1.1.3.1 Reconocer el parásito a partir de:

5.2.1.1.3.1.1 Observar los huevos del parásito, por medio de las técnicas que estén disponibles y que demuestren sensibilidad y especificidad, tales como Ritchie, Kato-Katz, Graham y Faust, aunque estos estudios no diferencian entre los huevos de *Taenia solium* o de *Taenia saginata*.

5.2.1.1.3.1.2 Observar directamente al microscopio los proglótidos, para diferenciar *Taenia solium* de *Taenia saginata*.

5.2.1.1.4 El diagnóstico clínico considera los siguientes síntomas y signos sugerentes de teniosis, pero no específicos, en cuyo caso se debe identificar el parásito en la materia fecal:

5.2.1.1.4.1 Expulsión de proglótidos.

5.2.1.1.4.2 Dolor abdominal.

5.2.1.1.4.3 Náusea.

5.2.1.1.4.4 Pérdida de peso.

5.2.1.1.4.5 Debilidad.

5.2.1.1.4.6 Bulimia.

5.2.1.1.4.7 Cefalea.

5.2.1.1.4.8 Constipación.

5.2.1.1.4.9 Malestar general.

5.2.1.1.4.10 Diarrea.

5.2.1.1.4.11 Prurito anal o nasal.

5.2.1.1.4.12 Nerviosismo.

5.2.1.1.4.13 Aumento o pérdida de apetito.

5.2.1.2 Ante un caso de teniosis, el personal de las unidades de salud debe:

5.2.1.2.1 Dar tratamiento antiparasitario, como se indica en los numerales 5.2.1.4 y 5.2.1.5.

5.2.1.2.2 Identificar los contactos y someterlos a tratamiento.

5.2.1.2.3 Reforzar las medidas preventivas que se indican en el numeral 5.1.1.

5.2.1.3 El tratamiento de un caso sospechoso, probable o confirmado de teniosis que manifieste sintomatología sugerente de cisticercosis, como la referida en el numeral 5.2.2.1, debe administrarse el antiparasitario bajo vigilancia médica, durante las primeras 48 horas.

5.2.1.4 El medicamento que se utiliza para el tratamiento de la teniosis, en niños menores de cinco años, es el albendazol (suspensión o tabletas), en la dosis e indicaciones que señala la tabla siguiente:

TABLA 1
MEDICAMENTO Y RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA TENIOSIS EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS

CLAVE	NOMBRE GENERICO Y PRESENTACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION	OBSERVACIONES
1345	Albendazol Frasco Suspensión 1 mililitro/20 miligramos	20 mililitros en toma única al día, durante tres días	No necesita ayuno ni uso de laxantes
1344	Albendazol Tabletas de 200 miligramos Envase con 2	2 tabletas (400 miligramos) juntas al día, durante tres días	Se pueden masticar las pastillas.

5.2.1.4.1 Si no se presenta mejoría en tres semanas, repetir el medicamento a la dosis indicada.

5.2.1.4.2 Después de tres meses de haber dado el tratamiento y para efectuar su control, se deben hacer los estudios de laboratorio como se indica en el numeral 5.2.1.1.2.

5.2.1.4.3 Precauciones para su uso:

5.2.1.4.3.1 Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento; embarazo¹.

5.2.1.4.3.2 Efectos indeseables: cefalea, náuseas, vómito, molestias gastrointestinales.

5.2.1.4.3.3 Efecto teratogénico y embriotóxico en animales.

5.2.1.4.3.4 En caso de sobredosificación:

a) Provocar vómito y valorar el lavado gástrico.

b) Tratamiento sintomático y de sostén (hidratación, antieméticos y analgésicos).

5.2.1.4.5 No existe antídoto específico.

5.2.1.5 El medicamento que debe utilizarse para el tratamiento de la teniosis en niños mayores de cinco años y para la población en general, es el praziquantel de 150 miligramos, en la dosis e indicaciones que se señalan en la tabla siguiente:

TABLA 2
MEDICAMENTO Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TENIOSIS, EN NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS Y POBLACION EN GENERAL

CLAVE	NOMBRE GENERICO Y PRESENTACION	DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION	OBSERVACIONES
1346	Praziquantel Tabletas de 150 miligramos	10 miligramos por kilogramo de peso, como dosis única (Dosis máxima 600 miligramos)	No necesita ayuno ni uso de laxantes; se debe ingerir con leche o alimentos ligeros. La tableta puede deglutirse, masticarse, o molerse previamente

5.2.1.5.1 Si no se presenta mejoría en tres semanas después del tratamiento, repetir el medicamento en la dosis indicada.

5.2.1.5.2 Después de tres meses de haber dado el tratamiento y para su control, se deben efectuar los estudios de laboratorio como se indica en el numeral 5.2.1.1.

5.2.1.5.3 Precauciones:

5.2.1.5.3.1 Antes de iniciar el tratamiento, el médico debe buscar los datos sugerentes de cisticercosis indicados en el numeral 5.2.2.1 y, en caso afirmativo, remitir al paciente a la unidad de segundo o tercer niveles de atención.

5.2.1.5.3.2 Todo tratamiento debe ser estrictamente supervisado y vigilado, durante las 48 primeras horas, por el médico tratante, de preferencia y si es posible recuperar el parásito.

5.2.1.5.3.3 Contraindicaciones: embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, hipersensibilidad al principio activo del medicamento, alergias de cualquier etiología, cisticercosis ocular.

5.2.1.5.3.4 Efectos indeseables: cefalea, náuseas, mareo, fiebre, hiporexia, dolor abdominal y vómito; en el caso de que no desaparezcan a las 48 horas, derivar al paciente a unidad de segundo o tercer niveles de atención. Si la cefalea persiste más de 48 horas o hay hipertensión intracraneal, el paciente debe ser canalizado, a una institución de segundo o tercer niveles de atención, para completar su estudio y descartar o confirmar la cisticercosis.

5.2.1.5.3.5 Efecto teratogénico y embriotóxico en animales.

5.2.1.5.3.6 En caso de sobredosificación:

a) Provocar el vómito.

b) Remitir a hospital, ya que se deben tomar medidas de apoyo contra hipertensión, insuficiencia renal, convulsiones y depresión respiratoria.

5.2.1.6 Los remedios caseros tradicionales que se administran en el tratamiento de la teniosis, incluyen ciertas plantas, semillas de calabaza (cucurbitáceas), epazote de zorrillo, canchalagua, helecho macho y tlatlancauye, que provocan la expulsión de la tenia; en algunos lugares del país, es el recurso disponible como auxiliar para la atención de los enfermos de esta parasitosis.

5.2.2 En la cisticercosis humana, el personal de las unidades de salud debe enviar al enfermo al segundo nivel de atención médica, para su diagnóstico, confirmación y tratamiento.

5.2.2.1 El diagnóstico de un caso de cisticercosis es sospechoso o compatible, cuando se presentan:

5.2.2.1.1 Crisis convulsivas de aparición tardía.

5.2.2.1.2 Hipertensión intracraneana.

5.2.2.1.3 Cefalea crónica.

5.2.2.1.4 Deterioro mental.

5.2.2.1.5 Alteraciones de la visión.

5.2.2.1.6 Nódulos subcutáneos.

5.2.2.1.7 Presencia de anticuerpos en suero.

5.2.2.1.8 Antecedentes de:

5.2.2.1.8.1 Convivencia con un enfermo de teniosis.

5.2.2.1.8.2 Ser portador de *Taenia*.

5.2.2.1.8.3 Residir en área endémica de cisticercosis porcina, teniendo como indicador la presencia de enfermos de teniosis.

5.2.2.2 Todo caso sospechoso o probable de cisticercosis se enviará al segundo nivel de atención, para su confirmación y tratamiento.

5.2.2.3 El registro y la notificación del caso, se efectúan como se indica en los numerales 5.3.1. y 5.3.4.1 de esta Norma.

5.2.3 Medidas de control para la cisticercosis porcina.

5.2.3.1 Se lleva a cabo a través de la difusión de mensajes, con el fin de evitar la comercialización y el consumo de carne de cerdo parasitada, así como subproductos cárnicos de producción casera.

5.2.3.2 En los rastros y mataderos, las actividades de control comprenden la identificación de los cisticercos por medio de vigilancia sanitaria, sacrificio, aseguramiento, decomiso de productos y destrucción, las cuales deben ser aplicadas en forma permanente por médicos veterinarios zootecnistas oficiales, o aprobados conforme a las disposiciones aplicables.

5.2.3.3 Las técnicas generales para detectar cisticercosis porcina en los rastros y mataderos, son:

5.2.3.3.1 Antes del sacrificio y siempre que sea factible, mediante la observación y palpación de la superficie inferior de la lengua de los animales.

5.2.3.3.2 Después del sacrificio, mediante dos incisiones en los músculos tríceps y ancóneo, así como en el masetero.

5.2.3.4 Se consideran como no aptos para consumo humano, a los porcinos o a las canales, vísceras y cabeza en los que se confirme la presencia de cisticercos, como lo establece el artículo 156 de la Ley General de Salud, y el Título Sexto del Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios.

5.3 Vigilancia epidemiológica y epizootiológica.

5.3.1 De la teniosis y cisticercosis humana se llevará a cabo, conforme lo prescribe la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, Para la Vigilancia Epidemiológica, en lo referente a:

5.3.1.1 Notificación de la morbilidad por teniosis y por cisticercosis.

5.3.1.2 Registro y difusión periódica de la información.

5.3.2 La información epidemiológica generada será enviada a cada nivel inmediato superior correspondiente (jurisdiccional, estatal o nacional).

5.3.3 De los casos sospechosos, probables o confirmados de teniosis/cisticercosis humana, se debe realizar lo siguiente:

5.3.3.1 Diagnóstico clínico presuntivo.

5.3.3.2 Estudios de laboratorio y, en caso de cisticercosis, de gabinete.

5.3.3.3 Estudio epidemiológico de caso, y envío del formato respectivo, que incluye:

5.3.3.3.1 Identificar el caso y sus contactos.

5.3.3.3.2 Establecer la fuente de infección.

5.3.3.3.3 Identificar y localizar los casos de cisticercosis porcina.

5.3.3.3.4 Determinar el mecanismo de transmisión.

5.3.3.3.5 Identificar los factores de riesgo.

5.3.3.3.6 Derivar al segundo nivel de atención médica en caso de neurocisticercosis.

5.3.4 Registro, periodicidad y difusión de la información.

5.3.4.1 El registro y la notificación de los casos nuevos de teniosis y cisticercosis humana, se realiza a través del Informe Semanal de Casos Nuevos de Enfermedades.

5.3.5 El seguimiento del caso terminará hasta que se efectúe su alta sanitaria.

5.3.6 De la vigilancia epizootiológica de cisticercosis porcina.

5.3.6.1 De conformidad con sus respectivos ámbitos de competencia, la Secretaría de Salud en coordinación con la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, deberán realizar las acciones necesarias para que los médicos veterinarios zootecnistas oficiales o aprobados responsables del control y la vigilancia sanitaria de rastros y mataderos, así como establecimientos Tipo Inspección Federal (TIF) donde se sacrifique ganado porcino, notifiquen la presencia de cerdos y canales infectados con cisticercos, conforme a las disposiciones aplicables.

5.3.6.2 Asimismo, los médicos veterinarios dedicados a la práctica privada en granjas porcinas, productores, propietarios de ganado porcino y toda persona involucrada en la producción, traslado y comercialización de esta especie, deberá notificar a las autoridades de salud animal la presencia de cerdos con cisticercos, conforme a lo dispuesto en los artículos 8o. y 12 fracción XIII de la Ley General de Sanidad Animal.

6. Bibliografía

6.1 Allan, J.C.; Avila, G.; García Noval, J.; Flisser, A.; Craig, P.S. Immunodiagnosis of Taeniasis by Coproantigen Detection. *Parasitology*, 101. 473-477, 1990.

6.2 Atias Antonio. *Parasitología Médica*. Ed. Mediterráneo. 1999

6.3 Cárdenas, F.; Quiroz, H.; Plancarte, A.; Meza, A.; Dalma, A.; Flisser, A. *Taenia solium* Ocular Cysticercosis: Findings in 30 Cases. *Ann. Ophthalmol.* 24. 25-28, 1992.

6.4 Colorado, R.Y., Treviño A., Domínguez, R., Mazzotti L. La Semilla de Calabaza en el Tratamiento de la Teniasis. *Rev. Inst. de Sal. y Enf. Trop.* XI, 1. 57-59, 1950.

6.5 Correa, D.; Sandoval, M.A.; Harrison, L.; Parkhouse, R.M.E.; Plancarte, A.; Meza Lucas, A.; Flisser, A.; Human Neurocysticercosis: Comparison of Enzyme Immunoassay Capture Techniques Based on Monoclonal and Polyclonal Antibodies for the Detection of Parasite Products in Cerebrospinal Fluid. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* 83. 814-816, 1989.

6.6 Correa, M.D.; Plancarte, A.; Sandoval, M.A.; Rodríguez del Rosal, E.; Meza Lucas, A.; Flisser, A.; Immunodiagnosis of Human and Porcine Cysticercosis Detection of Antibodies and Parasite Products. *Acta Leidensia* 57. 93-100, 1989.

6.7 Cruz, M.; Cruz, I. and Hartton, J. Albendazole versus praziquantel in the treatment of cerebral cysticercosis: clinical evaluation. *Trans. Royal. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85. 224-247, 1991.

- 6.8** Díaz Camacho, S.; Candil Ruiz, A.; Suate Peraza, V.; Zazueta Ramos, M.L.; Félix Medina, M.; Lozano, R.; Willms, K. Epidemiologic Study and Control *Taenia solium* Infections with Praziquantel in a Rural Village of Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 45. 522-531, 1991.
- 6.9** Díaz Camacho, S.; Candil Ruiz, A.; Uribe-Beltrán, M.; Willms, K. Serology as an Indicator of *Taenia solium* Tapeworm Infections in a Rural Community in Mexico. *Trans. Royal. Soc. Trop. Med. Hyg.* 84. 563-566, 1990.
- 6.10** Flisser A.; Plancarte A; Correa D.; Rodríguez Del Rosal E.; Feldman, M.; Sandoval, M.; Torres, A.; Meza, A.; Parkhouse, R.M.E.; Harrison, L.J.S.; Wilson, M.; Avila, G.; Allan, J.; Craig, P.S.; Vallejo, V.; Ortiz, D.; García E.; Mc. Manus, D.P. New Approaches in the Diagnosis of *Taenia solium* Cysticercosis and Taeniasis. *Ann. Parasitol. Hum. Comp. Suppl.* 1. 95-98, 1990.
- 6.11** Flisser, A. Neurocysticercosis in Mexico. *Parasitology Today.* 4. 131-137, 1988.
- 6.12** Flisser, A. Taeniasis and Cysticercosis due to *Taenia solium*. En: Sun, T. (ed). *Progress in clinical Parasitology*, 4. CRC Press Inc. Boca Raton, Florida. 1994.
- 6.13** Flisser, A. y Malagón, F. (eds), *Cisticercosis humana y porcina. Su conocimiento e investigación en México.* Limusa-Noriega, CONACYT, 266, 1989.
- 6.14** Flisser, A., Madrazo, I., Plancarte A., Schantz, P., Allan, J., Craig, P., Sarti, E. Neurological symptoms in occult neurocysticercosis after a single taeniacidal dose of praziquantel. *The Lancet*, 342. 748, 1993.
- 6.15** Flisser, A., Madrazo, Y., Delgado H. *Cisticercosis Humana.* Manual Moderno S.A. de C.V., México, D.F. 1997.
- 6.16** Flisser, A., Willms, K., Laclette, J.P., Larralde, C., Ridadura, C. and Beltrán, F. (eds). *Cysticercosis: present state of knowledge and perspectives.* Academic Press, New York, 700. 1982.
- 6.17** Flisser, A.; Plancarte, A; Correa, D. *Taenia solium* cysticercosis: a review. *Res. Rev. Parasitol.* 51. 17-23, 1991.
- 6.18** García, H. H.; Martínez, M.; Gilman, R.; Herrera, G.; Tsang, V.C. W.; Pitcher, J.B.; Díaz, F.; Verástegui, M.; Gallo, C.; Alvarado, M.; Naranjo, J.; Miranda, E. and the Cysticercosis Working Group in Peru. Diagnosis of Cysticercosis in Endemic Regions. *Clinical Practice. The Lancet.* 338. 549-551, 1991.
- 6.19** *Glosario de Terminología en Microbiología, Parasitología, Micología, Virología y Entomología de la Asociación de Profesores de Microbiología y Parasitología, A.C. Ed. Fac. de Med. UNAM,* 360, 1993.
- 6.20** Gracey J. F., *Higiene de la Carne.* Interamericana Mc Graw Hill, 8a. ed. 1989.
- 6.21** Kassi, T. and et. al. Standardized Nomenclature of Animal Parasitic Diseases (SNOAPD) *Parasitology* 1988; 29. 299-326.
- 6.22** Lara Aguilera, R.; Aguilar Bucio, M. T.; Martínez Toledo, J.L. Teniasis, Amibiasis y otras Parasitosis Intestinales en Niños de Edad Escolar del Estado de Michoacán, México. *Bol. Med. Hosp. Infant. Méx.* 47. 3, 153-159, 1990.
- 6.23** Larralde, C.; Padilla, A.; Hernández, M.; Govezensky, T.; Sciutto, E.; Gutiérrez, G.; Tapia Conyer R.; Salvatierra B.; Sepúlveda J. Seroepidemiología de la Cisticercosis en México. *Sal. Púb. Méx.* 34. 2, 197-210, 1992.
- 6.24** Ley Federal de Sanidad Animal.
- 6.25** Madrazo, I. and Flisser, A. Parasitic infestations of the cerebrum. Cysticercosis. En: Apuzzo J.M.L. (ed). *Braian surgery. Complication avoidance and management.* Churchill Livingstone, New York, pp. 1419-1430, 1992.
- 6.26** Medina, M.T., Rosas, E., Rubio-Donnadieu, F. and Sotelo, J. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico. *Arch. Intern. Med.* 150: pp. 325-327, 1990

- 6.27** Norma Mexicana NMX-AA-113-SCFI-1999, análisis de agua-determinación de huevos de helminto-método de prueba. D.O.F. 5 de agosto de 1999.
- 6.28** Norma Oficial Mexicana NOM-001-ECOL-1996, que establece los límites permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales y bienes nacionales.
- 6.29** Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-010-Z00-1994, Especificaciones zoosanitarias para la construcción y equipamiento de establecimientos para el sacrificio de animales y los dedicados a la industrialización de productos cárnicos.
- 6.30** Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-194-SSA1-2000, Bienes y servicios, disposiciones y especificaciones sanitarias en los establecimientos dedicados al faenado de animales para abasto, corte, deshuese, envasado, almacén y expendio.
- 6.31** Ramos Kuri, M.; Montoya, R. M.; Padilla, A.; Govezenski, T.; Díaz, M. L.; Sciutto. E.; Sotelo, J.; Larralde, C. Immunodiagnosis of Neurocysticercosis. Disappointing Performance of Serology (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) in an Unbiased Sample of Neurological Patients. Arch. Neurol. 49. 633-636, 1992.
- 6.32** Richards, F.; Schantzeter, M. Laboratory Diagnosis of Cysticercosis. Clin Lab Med. 11. 1011-1028, 1991.
- 6.33** Sarti E. La teniosis y cisticercosis por *Taenia solium*. Rev. Salud Púb. Méx. 39: 225-231;1997.
- 6.34** Sarti E., Schantz P., Avila G., Medina R., Ambrosio J., Flisser A. Mass Treatment against human taeniosis for the control of cysticercosis a population based intervention study. Transac. Royal Soc. Trop. Med. Hyg. 94: 85-89:2000
- 6.35** Sarti, E., Flisser, A., Schantz, P., Gleizer, M., Plancarte, A., Avila, G. Allan, J., Craig, P., Bronfman, M., and Wijeyaratne P. Development and Evaluation of Health Education Intervention Against *Taenia solium* in a Rural Community in Mexico. Am. J. Trop. Med. Hyg. 56. 127-132, 1997.
- 6.36** Sarti, E., Schantz, P., Plancarte, A., Wilson, M., Gutiérrez, I., Aguilera, J., Roberts, J., Flisser, A. Epidemiological Investigation of *Taenia solium* Taeniasis and Cysticercosis in a Rural Village of Michoacan State, Mexico. Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg. 88. 49-52, 1994.
- 6.37** Sarti, E.; Schantz, P.M.; Plancarte, A.; Wilson, A.; Gutiérrez, I.O.; López, A.S.; Roberts, J.; Flisser, A. Prevalence and Risk Factors for *Taenia solium*. Taeniasis and Cysticercosis in Humans and Pigs in a Village in Morelos, Mexico. Am. J. Trop. Med. Hyg. 46. 677-685, 1992.
- 6.38** Sarti-Gutiérrez E.J.; Schantz P.M.; Lara Aguilera R.; Gómez D. H.; Flisser A. *Taenia solium* Taeniasis and Cysticercosis in a Mexican Village. Trop. Med. Parasit. 39. 194-198, 1988.
- 6.39** Schantz, P.; Moore, A.; Muñoz, J.I.; Schaefer, J. A.; Aron, A.; Persaud, D.; Sarti, E.; Wilson, M.; Flisser, A. Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish Community in New York City. New Engl J Med. 692-695, Sept. 1992.
- 6.40** Schantz, P.; Sarti, E.; Plancarte, A.; Wilson, M.; Criales, J.L.; Roberts, J.; Flisser, A. Community-based epidemiological investigation of cysticercosis due to *Taenia solium*: comparison of serological screening tests and clinical findings in two populations in Mexico. Clin. Infect. Dis. 18; 1994.
- 6.41** Sotelo, J., Flisser, A., Neurocysticercosis, Practical Treatment Guidelines, CNS Drugs, 1997.
- 6.42** Sotelo, J.; Escobedo, F. and Penagos, P. Albendazole vs. praziquantel for therapy of neurocysticercosis. A controlled trial. Arch. Neurol. 46. 1231-1236, 1989.
- 6.43** Tay, J; Lara, A.R; Velasco, C.D. y Gutiérrez, Q.M. Parasitología Médica. Méndez Ed. Méx., 5a. Ed. 498; 1993.
- 6.44** Tsang, V.C.W.; Brand Joy, A.; Boyer, A.E. An Enzyme-Linked Immunoelctrotransfer Blot Assay and Glycoprotein Antigens for Diagnosing Human Cysticercosis (*Taenia solium*). J Infec Dis. 159. 50-59, 1989.

6.45 Wilson, M.; Bryan, A.T.; Fried J.; Ware, D.; Schantz, P.; Pilcher, J.; Tsang, V.C.W. Clinical Evaluation of the Cysticercosis Enzyme Linked Immunoelctrotransfer Blot in Patients with Neurocysticercosis. J Infec. Dis. 164. 1007-1009; 1991.

7. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta Norma es equivalente con ninguna norma internacional o mexicana.

8. Observancia de la Norma

La vigilancia del cumplimiento de esta Norma compete a la Secretaría de Salud, así como a los gobiernos de las entidades federativas, en el ámbito de sus respectivas competencias.

Las secretarías de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación y de Salud, vigilarán lo referente a los numerales 5.2.3; 5.2.3.1, 5.2.3.2; 5.2.3.3; 5.2.3.3.1; 5.2.3.3.2; 5.2.3.4; 5.3.6; 5.3.6.1, y 5.3.6.2.

9. Vigencia

Esta Norma entrará en vigor al día siguiente al de su publicación en el **Diario Oficial de la Federación**.

México, D.F., a 24 de enero de 2003.- El Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades, **Roberto Tapia Conyer**.- Rúbrica.