

Relación huésped-parásito en la cisticercosis humana y porcina

ANA FLISSER*

CLAVES: *Taenia solium*, cisticercosis humana, cisticercosis porcina, anticuerpos anticisticercos, respuesta inmune celular, superficie parasitaria.

En este trabajo se evalúan algunas hipótesis que explican por qué se adquiere y cómo se resuelve la cisticercosis en los seres humanos y en los cerdos. Para apoyar estas hipótesis se presentan resultados originales y previamente publicados de la respuesta inmune humoral, celular y en la superficie de los parásitos, así como datos de otras patologías asociadas a la cisticercosis humana y porcina.

La cisticercosis es causada por la forma larvaria del céstodo *Taenia* en diversos mamíferos. En el ser humano y en el cerdo se debe a la *Taenia solium*. La infección se presenta cuando el huésped ingiere huevecillos de este céstodo, los cuales pierden su embrióforo en el aparato digestivo, se activan transformándose en embriones, penetran a la circulación, se distribuyen en diversos órganos y tejidos y se desarrollan en metacéstodos o cisticercos. (Silverman,

1954; Yoshino, 1933). Los cisticercos se establecen principalmente en el músculo esquelético, el sistema nervioso central y el ojo. (Schenone y col., 1982). Cuando un ser humano ingiere carne de cerdo con un cisticerco viable, el parásito evagina en el aparato digestivo, se fija a la pared intestinal donde se desarrolla hasta convertirse en adulto, y así provoca la parasitosis denominada teniasis. El portador de la tenia, desaloja huevecillos con las heces fecales por largos periodos. (Schmidt y Roberts, 1977; Cañedo y col., 1982).

La cisticercosis humana es muy frecuente en varios países en vías de desarrollo. (cuadro 1) (Flisser, y col, 1976; Flisser, 1980; 1985; Mahajan, 1982; Schenone y col., 1982; Woodhouse y col., 1982). La cisticercosis porcina, detectada en diversos rastros de México, llega al 10 por ciento, aunque el análisis de cerdos vivos proporcionan valores tan altos como de 30 por ciento (Aluja, 1982). La alta frecuencia de esta parasitosis ha sido relacionada con los siguientes factores: 1) malas condiciones higiénicas, como la ausencia de letrinas y baños, y la falta de agua potable; 2) conocimiento inadecuado que la población tiene de la transmisión de esta parasitosis; 3) contaminación del medio ambiente con los agentes causales de esta enfermedad por el fecalismo al aire libre, el riego de hortalizas con aguas negras, y la venta de carne de cerdo con cisticercos,

Trabajos de Ingreso presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 13 de agosto de 1986.

* Academia numeraria Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México.

Cuadro 1
Frecuencia de la cisticercosis humana en el mundo

	Casos clínicos Porcentaje	Series de Autopsias Porcentaje
AMÉRICA LATINA		
Brasil	0.7	2.2, 2.4
Chile	0.5	0.06, 0.09
Colombia	0.9	0.4, 0.8
Costa Rica		0.4
Ecuador		0.5
El Salvador		0.4
México	4.5	2.0
Perú	0.5	1.0
Venezuela	0.5	
AFRICA		
Sudáfrica	1.0	
Rwanda		7.0
Transkei	20.4	
Zimbabwe		0.5
ORIENTE		
Ekari de Nueva Guinea	18.3	
India	2.2	
Madagascar	4.0	

que permiten la continuidad del ciclo vital del parásito. (Shnaas, 1972; Flisser, 1985); 4) convivencia con un portador de tenia. (Díaz-Camacho y col., en prensa).

En los seres humanos, los cisticercos se encuentran principalmente en el sistema nervioso central, con menor frecuencia en el ojo, y en raras ocasiones se informa de la presencia del parásito en el músculo esquelético. (Briceño y col., 1961; Schenone y col., 1982). En el cerdo, se encuentran cisticercos en el músculo y en el cerebro en abundancia similar. (Hernández-Jauregui y col., 1973; Saldierna, 1985).

Respecto al tiempo que transcurre entre la infección y la manifestación de la enfermedad, existe únicamente un trabajo, (Dixon y Lipscomb, 1961), que describe un estudio de soldados ingleses con neurocisticercosis, los cuales adquirieron la parasitosis estando en servicio militar en la India. En 83 por ciento de los casos, la aparición del primer síntoma neurológico fue en los primeros siete años, después de la llegada a la India; en 158 de 226 casos aparecieron nódulos subcutáneos 6 años antes de la presencia de sintomatología neurológica.

Existen únicamente tres estudios hechos en cerdos que indican el tiempo que transcurre entre la ingestión de huevos de *T. solium* y la aparición de cisticercos visibles. (Yoshino, 1933; Herbert y Oberg, 1974; Molinari y col., 1983). Los tres concuerdan en

que es entre 30 y 90 días después de la infección. En ningún caso indican sintomatología neurológica debida a la cisticercosis, aunque en los cerdos se encontraron cisticercos cerebrales.

Los cisticercos son organismos vesiculares; cada vesícula está formada por una pared llena de fluido que en el interior contiene un escólex. La gran mayoría de los cisticercos obtenidos de un mismo cerdo, tanto musculares como cerebrales, tienen dimensiones, forma y apariencia microscópica similar; las vesículas están separadas del huésped por una cápsula a la que, generalmente, no están adheridos y prácticamente todos los cisticercos tienen la capacidad de evaginar. (Correa y col., en prensa; Correa, 1985; González, 1985; González y col., 1986; Saldierna, 1985). Estas características contrastan con la apariencia de los cisticercos que se encuentran en el cerebro humano; (Rabiela, y col., 1982) éstos, generalmente, tienen diversos tamaños y estados de conservación, tanto si se comparan entre sí varios cerebros parasitados por un solo cisticerco cada uno, o bien varios cisticercos de un mismo cerebro.

Respuesta inmune humoral

El estudio de la respuesta inmune humoral de seres humanos y cerdos cisticercosos, indica que es heterogénea tanto en el tipo y número de los antígenos del

cisticercos reconocidos por el suero del huésped, (Flisser y col., 1975; 1980; 1982; Romero, 1980; Saldierna, 1985), como en las clases de las inmunoglobulinas que son anticuerpos anti-cisticercos. (Espinoza, 1985; Espinoza y col., 1982; 1986). La identificación de los antígenos detectados por el suero se realiza por medio de la prueba de inmunoelectroforesis, que separa a los componentes proteicos del extracto antigénico por su carga eléctrica, antes de reaccionar con los sueros. Estos detectan un máximo de 8 antígenos diferentes; el antígeno B es el más frecuentemente reconocido por los sueros de seres humanos y de cerdos infectados (Flisser y col., 1980; 1982; Saldierna, 1985) como de ratones inmunizados. (Yakoleff Greenhouse y col., 1982). En el cuadro 2 se muestran las clases anti-cisticercos identificados por medio del ensayo inmunoenzimático (ELISA), el cual se

empleó absorbiendo el extracto antigénico a placas de inmulon, se incubó con el suero o el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los enfermos o de los individuos testigos; se agregó antiinmunoglobulina humana monoespecífica conjugada a fosfatasa alcalina, y la reacción se completó agregando el sustrato de la enzima y leyendo la absorbancia en el espectrofotómetro para placas de ELISA. La respuesta inmune está dada principalmente por IgG, la cual se detecta tanto en suero como en LCR; los datos también muestran que la IgM y la IgA específicas se detectan con diferente frecuencia en ambas muestras; prácticamente no se encontró IgE. La búsqueda de más de un clase de inmunoglobulina en ambas muestras (suero y LCR) permite detectar anticuerpos anti-cisticercos en el 100 por ciento de los enfermos con neurocisticercosis. (Espinoza, 1985; Espinoza y col., 1986). (Cuadro 3).

Cuadro 2

Frecuencia de anticuerpos dirigidos contra un extracto total de cisticercos detectados por Elisa en enfermos con neurocisticercosis

	IgG Suero LCR		IgM Suero LCR		IgA Suero LCR		IgE Suero LCR	
Positivo	35	82	19	14	10	9	1	2
Total	41	91	38	70	39	69	31	60
Porcentaje	85	90	50	20	26	13	3	3

Cuadro 3

Porcentaje de positividad en 38 parejas de suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes con neurocisticercosis frente a un extracto total de la larva de *Taenia solium*

Muestra	Clase de inmunoglobulina detectada	Por ciento de positividad
Suero	IgG	71
Suero	IgG, IgM	74
Suero	IgG, IgA	74
Suero	IgG, IgM e IgA	76
Líquido cefalorraquídeo	IgG	79
Líquido cefalorraquídeo	IgG, IgM	84
Líquido cefalorraquídeo	IgG, IgA	87
Líquido cefalorraquídeo	IgG, IgM e IgA	92
Suero y Líquido cefalorraquídeo	IgG	92
Suero y Líquido cefalorraquídeo	IgG, IgM	97
Suero y Líquido cefalorraquídeo	IgG, IgA	100
Suero y Líquido cefalorraquídeo	IgG, IgM e IgA	100

Respuesta inmune celular

La respuesta inmune celular se evaluó por tres parámetros: 1) reactividad de los enfermos hacia el PPD (derivado proteico purificado de *Mycobacterium tuberculosis*, comparada con la reactividad de individuos sanos mexicanos; en estos últimos es del 62 por ciento (Basurto, 1976); 2) Ensayos de transformación blastoide de linfocitos de sangre periférica, purificados en gradientes de ficoll-hypaque y cultivados en presencia de fitohemaglutinina (PHA) (30 ó 50 ug/ml), concanavalina A (Con A) (20 ug/ml) ó fitolaca americana (PWM) (12 ug/ml), durante 72 horas; 12 horas antes de terminar el cultivo, se agregó timidina tritiada (5 Ci/mM) para cuantificar su incorporación al DNA en un contador de centelleo; 3) Cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T en ensayos de inmunofluorescencia con reactivos OKT 4 y OKT 8 (Sigma Chemical Co.) que permiten identificar a la subpoblación de linfocitos T cooperadores y de linfocitos T supresores/citotóxicos respectivamente. Los resultados se presentan en el cuadro 4. El promedio de los valores, tanto de reactividad a PPD como de transformación blastoide, están disminuidos en los enfermos con neurocisticercosis. Además, resalta la gran elevación en la población de linfocitos T supresores en los enfermos. También se evaluó la transformación blastoide de linfocitos de 15 cerdos con cisticercosis; 8 tuvieron una baja incorporación de timidina tritiada.

Respuesta inmune en la superficie parasitaria

La respuesta inmune también ha sido estudiada en la superficie parasitaria; (Correa, 1983; 1985; Correa y col., 1985); para ello se obtuvieron cisticercos de seres humanos, se hicieron cortes frescos y

se llevaron a cabo reacciones de inmunofluorescencia directa con antiinmunoglobulinas humanas monoespecíficas acopladas a isotiocianato de fluoresceína o con anticuerpos fluoresceinados dirigidos contra un componente del sistema del complemento (C3b). Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro 5. La comparación de la frecuencia de inmunoglobulinas en la superficie de cisticercos obtenidos del cerebro y de los localizados en tejidos extracerebrales, indica que estos últimos casi siempre están cubiertos de varias clases de inmunoglobulinas, en cambio, sólo la mitad de los casos de cisticercos cerebrales tenían además IgM, IgA o C3b, y nunca IgE. Cinco de 6 cisticercos cerebrales estaban en vías de destrucción y sólo 2 de 6 de los extracerebrales; estos 2 fueron obtenidos de enfermos con neurocisticercosis. El parásito muscular y el intraocular que le sigue en el cuadro, se obtuvieron del mismo individuo; resulta interesante que el cisticerco del ojo no tenía en su superficie C3b ni IgE y el muscular sí.

Asociación con otros padecimientos

Los enfermos con neurocisticercosis presentaron una mayor frecuencia de ascariasis comparada con la de los individuos sanos, cuyo valor es similar al informado para nuestra población. (Tay y col., 1976). También se detectaron enfermedades asociadas con alteraciones en el sistema inmunocompetente en los enfermos en comparación con las familias de los enfermos y con individuos testigo provenientes del mismo estrato socio-económico (cuadro 6). Por otro lado, los cerdos cisticercosos estudiados fueron animales desnutridos, como generalmente se observa en los cerdos de crianza en traspatio, además se detectaron en algunos casos infecciones bacterianas y

Cuadro 4

Transformación blastoide y subpoblaciones de linfocitos de sangre periférica de individuos sanos y enfermos con neurocisticercosis

Reactividad a PPD			Transformación blastoide (cpm)				Subpoblaciones celulares	
		Medio de cultivo	ConA	PHA	PWM	% T4	9 T8	Relación T4/T8
SANOS								
No. positivos	13	X 308	57277	28509	35719	59	18	3.1
% positividad	56	α^2 75	27418	18824	11405	3	4	1.0
		n 7	7	7	7	3	3	
ENFERMOS								
No. positivos	4	X 419	2338	1709	1729	43	57	0.8
% positividad	11	α^2 547	2797	1958	1878	11	15	0.3
		n 14	14	14	14	10	10	

Cuadro 5
Presencia de componentes de la respuesta inmune
humoral en la superficie de cisticercos extirpados
del cerebro y de otras localizaciones

	C3b	IgG	IgM	IgA	IgE
Cisticercos Cerebrales					
Hialinizado	—	+	—	+	—
Necrosado	—	+	+	+	—
Hialinizado	—	+	+	+	—
Hialinizado	+	+	—	—	—
Hialinizado	+	+	—	—	—
Viable*	+	+	+	+	—
Porcentaje	5 0	100	50	67	0
Cisticercos extracerebrales					
Subcutáneo**	+	+	+	+	—
Subcutáneo**	—	+	+	+	+
Muscular	+	+	+	+	+
Intraocular	—	+	+	+	—
Intraocular	+	+	+	+	—
Subretiniano	—	—	—	+	+
Porcentaje	5 0	83	83	100	50

* Unico cisticerco racemoso.

** Unicos cisticercos extracerebrales hialinizados.

Cuadro 6
Asociación con otros padecimientos

	Enfermos con neurocisticercosis	Individuos sanos	Familias del enfermo
<i>Amibiasis</i>			
Positivos/total	11/12	6/12	15/32
Positividad por ciento	52	50	47
<i>Ascariasis</i>			
Positivos/total	13/21	3/12	14/32
Positividad por ciento	62	25	44
<i>Teniasis</i>			
Positivos/total	3/21	0/12	2/32
Positividad por ciento	14	0	6
<i>Asma</i>			
Positivos/total	3/21	0/12	2/32
Positividad por ciento	14	0	6
<i>Rinitis</i>			
Positivos/total	9/21	1/12	6/36
Positividad por ciento	43	8	19
<i>Alergia a alimentos</i>			
Positivos/total	3/21	0/12	8/32
Positividad por ciento	14	0	25

parasitarias de localización pulmonar. Es de interés hacer notar que los cerdos no presentaron alteraciones neurológicas ni comportamiento anormal.

Conclusiones

Los cisticercos inducen respuesta inmune humoral, esto es evidente por la cantidad de antígenos que pueden ser reconocidos y la elevada frecuencia de individuos con anticuerpos específicos; sin embargo, estos anticuerpos no destruyen a los parásitos establecidos.

En cisticercosis experimental, la respuesta inmune humoral inducida previamente a la infección, protege (revisado por Flisser y col., 1979); esto sugiere una carrera en el tiempo entre la producción de anticuerpos protectores y el desarrollo de resistencia a esta respuesta por parte del parásito. En la cisticercosis por *Taenia solium* no se conocen los elementos que son protectores, aunque sí se sabe que es posible inducir un cierto grado de inmunidad en cerdos (Hebert y Oberg, 1974; Molinari y col., 1983).

El músculo esquelético, el cerebro y el ojo son sitios predilectos para los cisticercos de *Taenia solium*, tanto en seres humanos como en cerdos. (Hernández-Jauregui y col., 1973; Schenone y col., 1982). Probablemente la eliminación de los cisticercos esté determinada por las condiciones del tejido donde se establecen. En los cerdos, generalmente se detectan los parásitos tanto en músculo como en cerebro durante la autopsia, probablemente debido a que el tiempo de establecimiento de los cisticercos ha sido relativamente corto, ya que los cerdos se envían al rastro cuando tienen alrededor de 9 meses de edad y los cisticercos están aparentemente viables. En seres humanos, rara vez se detectan cisticercos en el músculo, probablemente porque el sistema inmune del huésped ha tenido suficiente tiempo para eliminarlos; generalmente se observan en el cerebro y en el ojo; la neurocisticercosis humana es una enfermedad de larga duración. (Dixon y Lipscomb, 1961; Schenone y col., 1982).

Por lo tanto, probablemente la eliminación de los parásitos se debe a la acción de la respuesta inmune eficaz en sitios accesibles (como el músculo) aunque esto suceda en el transcurso de algunos años, o al

envejecimiento y muerte natural de los parásitos en sitios inmunológicamente privilegiados, como el cerebro y el ojo, (Barker y Billingham, 1977; Kaplan y Streilein, 1977), después de un mayor número de años. Los hallazgos de una mayor frecuencia de inmunoglobulinas en la superficie de cisticercos extracerebrales comparada con la de los intracerebrales en humanos, la presencia de C3b e IgE en el cisticercos muscular y su ausencia en el ocular extirpado del mismo individuo, así como la ausencia de sintomatología neurológica en cerdos, apoyan la hipótesis de que la respuesta inmune del huésped con cisticercosis está compartimentalizada, lo que podría explicar los diferentes tiempos de destrucción del parásito en las distintas localizaciones.

Por otro lado, la adquisición de la cisticercosis se debe probablemente a múltiples factores. La información presentada en este trabajo apoya la hipótesis de que, en un momento dado y debido a condiciones especiales, el huésped potencial se vuelve susceptible y permite el establecimiento de cisticercos. Los datos indican que la cisticercosis se presenta en individuos que a su vez tienen otros padecimientos, tanto por parásitos como por alteraciones del sistema inmune; los cerdos cisticercosos son cerdos desnutridos y también tienen otras enfermedades. La baja respuesta de los linfocitos a la estimulación con mitógenos y la menor respuesta a PPD en los enfermos con neurocisticercosis, apoyan esta hipótesis. Alternativamente la inmunosupresión asociada a cisticercosis puede ser una consecuencia de la misma infección.

Finalmente, llama la atención que el habitar en un medio familiar de alto riesgo se asocia a la neurocisticercosis: 3 enfermos tenían también teniasis así como 2 familiares. Este resultado, y el encontrado en un estudio epidemiológico reciente, (Díaz-Camacho y col., en prensa), son los únicos datos que señalan que la convivencia con un portador de *Taenia* es un factor importante para el ser humano en el riesgo de padecer neurocisticercosis.

Agradecimientos

Al personal de los servicios de apoyo del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, por la ayuda que siempre nos brinda.

Comentario oficial

ROBERTO KRETSCHMER*

La década de los 70s vió nacer la inmunoparasitología, a la que los investigadores mexicanos han contribuido en forma substancial en dos ramas fundamentales: en la inmunología de la amibiasis, donde el centro de gravedad se reparte entre el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Instituto Politécnico Nacional y la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), y la inmunología de la cisticercosis, centrada en la UNAM, la Secretaría de Salud y el Instituto Mexicano del Seguro Social. Las contribuciones mexicanas en estos dos campos han sido internacionalmente reconocidas. En el caso de la cisticercosis, la doctora Ana Flisser juega un papel fundamental y brillante, como lo demuestran sus ininterrumpidas publicaciones nacionales e internacionales. Además, con ejemplar entusiasmo y eficiencia organizó con sus colaboradores un Simposio de Cisticercosis en San Miguel Allende, en 1981, cuyos resultados publicaría la Academic Press constituyendo un parteaguas en la literatura de este campo.

Tan notable carrera se inició con un seminal estudio serológico realizado a fines de la década pasada y que se ha convertido en una mina de conceptos

que Ana Flisser y sus colaboradores han explotado en forma muy consecuente. Así, observaron que sólo la mitad de los pacientes con cisticercosis presentaban anticuerpos detectables por inmunoelectroforesis, pero que de estos, 85 por ciento reacciona contra del antígeno B, uno de varios antígenos por ellos descritos. Esta observación les condujo a la caracterización de este material para fines diagnósticos y quizás profiláticos. Observaron también que otro de los antígenos, el denominado H, era el responsable de la síntesis de anticuerpos de clase IgE. La notable heterogeneidad de la respuesta inmune del huésped contra el cisticerco fue claramente identificado por la doctora Flisser y su grupo, quienes lejos de dejarse amedrentar por este aparente caos, han creado una sistematización operativa dentro del mismo. Más allá de sus interesantes especulaciones iniciales para explicar la ausencia de respuesta inmunológica humoral en 50 por ciento de los pacientes, aplicaron procesos de creciente sensibilidad a los sueros, identificando ahora con la prueba ELISA, una respuesta en cerca de 90 por ciento de los pacientes, con una especificidad del 96 por ciento. Gracias a esto la serología ahora constituye una condición *sine qua non* en el diagnóstico de la cisticercosis. El grupo de Ana Flisser fue igualmente instrumental en describir y estudiar la interfase del parásito y los tejidos, zona que se rige por reglas

* Académico numerario.

inflamatorias diferentes a las de otras enfermedades, ya que el enorme tamaño relativo del cisticerco, comparado con el de los leucocitos impone condiciones inmunoinflamatorias muy especiales.

Recientemente la doctora Flisser y su grupo han comenzado a estudiar la respuesta inmune celular hacia el cisticerco, habiendo identificado un estado de hiporreacción general y quizás específica, similar al que existe en otras infecciones y que podría ser importante para el establecimiento del cisticerco en

los tejidos. Asimismo, exploraran la posibilidad de que la heterogenia de la respuesta inmune al cisticerco tuviera una base genética, y si no la encontraron en el sistema HLA-A y B, seguramente seguirán estudiando el locus D del sistema HLA.

En fin, hoy la Academia Nacional de Medicina se enriquece con el ingreso de la doctora Ana Flisser, esa notable mezcla de excelencia y entusiasmo que no pasará inadvertida. Le deseamos a la doctora. Flisser una vida académica muy fructífera.