

## VIII. CONTROVERSIAS Y PERSPECTIVAS EN NEUROCISTICERCOSIS

JULIO SOTELO

LA TENIASIS/CISTICERCOSIS representa quizá el parámetro más confiable de todo el espectro de patología humana para medir el grado de desarrollo de una comunidad. Su presencia es índice confiable de subdesarrollo sociocultural y deficiente infraestructura sanitaria. La cisticercosis es uno de los pocos padecimientos del que conocemos con precisión su etiología, sus mecanismos fisiopatológicos, sus vías de propagación y sus fortalezas y debilidades como agente patógeno. Además, puesto que es una enfermedad milenaria, hemos documentado evidencias de acciones no médicas, sino socioculturales, efectivas para erradicarla. Puesto que la cisticercosis cerebral es un padecimiento altamente prevalente, costoso en todos los términos, frecuentemente incapacitante y claramente erradicable, se antoja que debe ser objeto de gran atención por parte de las autoridades sanitarias y de los investigadores biomédicos, con la intención de consolidar medidas efectivas y prácticas que lleven a su desaparición.

La teniasis/cisticercosis en humanos es un complejo encuentro ecológico entre el helminto más evolucionado y el mamífero también más evolucionado, ambos han desarrollado en millones de años estrategias evolutivas que les han permitido subsistir. Esto es un fenómeno fascinante, la teniasis es una enfermedad estrictamente humana, y la cisticercosis es una enfermedad humana y también porcina, aunque este último huésped, contrario a la creencia popular, sólo representa un eslabón útil para la reproducción del parásito que tiene lugar exclusivamente en el huésped humano, es decir, la subsistencia del parásito en el cerdo es un medio y en el humano, el fin. Para ello, la estrategia es extraordinaria: incontables huevecillos fertilizados son vertidos cotidianamente al medio ambiente por el humano portador del helminto intestinal, todo para lograr que algunos embriones aniden en el cerdo y otros en el humano (cisticercosis), a su vez sólo unos cuantos embriones del cerdo sobreviven situaciones de increíble adversidad en su siguiente recorrido y alcanzan el desarrollo

final adulto convirtiéndose en tenia dentro del intestino humano. Esto explica, en las dos enfermedades, por qué es tan frecuente la cisticercosis en cerdos y seres humanos, y por qué es tan rara la teniasis en humanos.

En el aspecto estrictamente médico, durante los últimos años ha habido avances que han cambiado drásticamente el tradicional panorama sombrío de la cisticercosis cerebral en el humano; primero, los estudios de neuroimagen (tomografía computarizada y resonancia magnética) que permitieron, por primera vez, localizar, cuantificar y evidenciar los parásitos en el cerebro; y segundo, el advenimiento de fármacos cestocidas efectivos, baratos y farmacológicamente convenientes.

Desde el punto de vista terapéutico, los avances han sido paralelos al espléndido devenir de la medicina moderna en muchas otras enfermedades. Sin embargo, en el espectro de la enfermedad persisten grandes dilemas e incógnitas que deberán ser abordados y, de ser posible, resueltos; los definiré como problemas de ciencia básica y como problemas de ciencia médica. En el conocimiento básico de la enfermedad habrá que dilucidar, entre otros, los siguientes aspectos:

*a)* Cuáles son los factores relacionados con la susceptibilidad individual a la enfermedad; si bien sabemos los factores relacionados con la exposición a la infección, casi nada sabemos sobre los factores genéticos y biológicos que hacen a un sujeto susceptible mientras que otro, expuesto a la misma infección, presenta resistencia y protección natural o intrínseca contra la enfermedad y no la contrae. La medicina genómica ofrece herramientas sin precedentes para abordar este tema, cuya solución rebasaría los límites de la cisticercosis y sería aplicable a otras muchas enfermedades infecciosas.

*b)* En mi experiencia clínica, quizá el mayor acertijo radica en las dramáticas diferencias interindividuales en la respuesta inmune de un sujeto a otro. Algunos pacientes (sobre todo niños y jóvenes) presentan una vigorosa respuesta inmune prácticamente desde la implantación tisular del parásito; en cambio otros, sin inmunodeficiencia alguna, presentan una sorprendente tolerancia al parásito y su respuesta inmune es nula o tan modesta que permite la sobrevida y crecimiento irrestricto de los parásitos en el cerebro, incluso por varios años. Esta sorprendente convivencia entre el parásito y su huésped, que va desde la intolerancia total hasta la armónica supervivencia, ha encontrado algunas respuestas en investigaciones que identifican antígenos de histocompa-

tibilidad parcialmente asociados, respuesta inmune cualitativamente relacionada al género, en donde las mujeres responden con mayor intensidad inmunológica que los hombres, y algunas evidencias sobre diferencias individuales en moléculas mediadoras (interleucinas) de la respuesta inmune. Sin embargo, en mi opinión el tema de la tolerancia e intolerancia inmunológica al parásito continúa como una de las grandes preguntas aún sin contestar. Respuestas adecuadas a este tema serían aplicables a otras enfermedades parasitarias e incluso a temas aparentemente tan distantes como la autoinmunidad. Es tan importante este punto que su clarificación tendría enormes repercusiones, principalmente en el manejo complicado de la inflamación secundaria a la presencia del parásito, que en una gran cantidad de casos es la que produce, más que el parásito mismo, las más graves complicaciones de la enfermedad (meningitis, hidrocefalia, edema cerebral, etc.).

c) Puesto que la neurocisticercosis es una enfermedad distribuida mundialmente, su expresión clínica en los enfermos varía de manera radical; por ejemplo, en pacientes de Asia (China, Corea, India) es común la cisticercosis muscular y rara la hidrocefalia secundaria a aracnoiditis cisticercosa; mientras que la neurocisticercosis en Latinoamérica raramente se acompaña de cisticercosis muscular y en cambio la hidrocefalia por aracnoiditis es frecuente. Igualmente, la infestación masiva por parásitos, que no encuentran resistencia inmunológica del huésped, parece ser más frecuente en Asia que en América. Como la cisticercosis fue llevada de Europa a América y posiblemente también a Asia, parece ser que en los últimos 400 años ha habido cambios evolutivos en el parásito y en sus huéspedes que han llevado a peculiaridades clínicas en ambos continentes. La pregunta sería si las diferencias clínicas en la expresión de la enfermedad son debidas a diferencias entre los parásitos o lo son entre los huéspedes, o lo son entre ambos en estas regiones tan distantes geográficamente una de la otra.

d) Otra pregunta de importancia fundamental es si las vacunas son una posibilidad efectiva, costo-eficiente y aplicable como método de prevención en humanos. Actualmente hay resultados que exploran esta posibilidad en el cerdo. En este huésped las expectativas son buenas, primero porque no tiene mayores complicaciones bioéticas, y segundo porque la vida promedio del huésped es breve, alrededor de 12 meses, por lo tanto la respuesta a la inmunización tendría que provocarse por un corto lapso. En cambio, en humanos la posibilidad de una vacuna efectiva parece más remota, las dificultades que veo son grandes; en términos históricos generales, las vacunas son eficientes contra

virus, poco eficientes contra bacterias y prácticamente nulas contra parásitos. Hay que ver el caso del paludismo, en donde el parásito es incomparablemente menos complejo que la tenia y mucho más accesible a la respuesta inmune primaria del huésped; aún así, a pesar de incontables, costosos y largos esfuerzos, una vacuna costeable contra la malaria parece remota. En el caso de la cisticercosis, parecería aún más remota. Sin embargo, el cúmulo de conocimientos actuales sobre la respuesta inmune del humano y su potencial manipulación terapéutica quizá genere información que permita hacer vacunas no sólo contra agentes infecciosos, sino contra otros agentes patogénicos como las sustancias adictivas y el cáncer, por ejemplo. Si esto ocurre, quizá una vacuna para humanos contra el cisticercos no sería tan remota como parece ahora.

e) En una investigación que rebasa los límites biomédicos, será crucial planear estrategias sanitarias y educativas costo-efectivas y racionalmente adaptadas a las peculiares características socioculturales, tanto rurales como urbanas, que permitan cumplir con el ideario médico de erradicar la enfermedad, para así obtener el único éxito total en la lucha contra la cisticercosis, que se resume en el ancestral refrán que reza “más vale prevenir que remediar”. Creo que ahora estamos ante el umbral de esta imperiosa necesidad; ya no necesitamos mejores métodos diagnósticos, ya los tenemos en la neuroimagen; tampoco mejores medicamentos, ya los tenemos en los modernos cestocidas. Aunque siempre hay lugar para mejorar, el armamento con que contamos ahora para diagnóstico y tratamiento es razonablemente bueno; ahora tenemos que erradicar la enfermedad. Quizá un buen proyecto conjunto con sociólogos, antropólogos, educadores, sanitaristas y políticos interesados pueda articular una estrategia exitosa para la desaparición (que sabemos posible) de la teniasis/cisticercosis. Por ejemplo, un detalle nimio pero toral en la persistencia de la enfermedad es el conocimiento erróneo, y ampliamente difundido en prácticamente todas las comunidades endémicas del mundo, de que la cisticercosis se adquiere por ingerir carne de cerdo infectada. Esta creencia, lógica en sus orígenes pero equívoca en la realidad, es un gran obstáculo para la erradicación del parásito. Cuando en todas las comunidades prevalezca el conocimiento correcto, sólidamente arraigado en la cultura popular, de que la ingestión de cualquier alimento contaminado con materia fecal humana es el único camino potencial para adquirir cisticercosis (y varias otras enfermedades asociadas a la insalubridad), se habrá dado un paso gigantesco para la eventual erradicación del parásito. Esto, que parece sencillo y barato no se ha logrado, ni con mucho, realizar adecuadamente.

Los problemas de ciencia médica que identifico como tareas a cumplir tienen mucho que ver con la compleja relación huésped-parásito y también con el hecho de que el principal órgano blanco del cisticerco es el cerebro humano, la sustancia biológica más intrincada de la naturaleza. Dichos problemas son los siguientes:

*a)* Los estudios de imagen cerebral, tomografía computarizada y resonancia magnética son costosos. Esto es de vital importancia en una enfermedad que afecta predominantemente a los estratos socioeconómicos más desprotegidos; sin embargo, para el diagnóstico de la enfermedad estos estudios son el estándar de oro e imprescindibles. Más aún, aunque los dos estudios permiten visualizar el tejido cerebral y sus alteraciones, cada uno de ellos tiene ventajas y desventajas en comparación con el otro. La tomografía es superior para detectar y cuantificar los granulomas y calcificaciones que constituyen más del 50% de las lesiones producidas por cisticercos; en cambio, la resonancia es superior para detectar quistes oculares, lesiones en la base del cráneo y cisticercos sub-aracnoideos, así como para dilucidar edema cerebral y procesos inflamatorios. El dilema es: ¿cuál estudio es mejor? Como los dos son costosos (más aún la resonancia) y en general los pacientes no tienen recursos económicos, la respuesta a esta pregunta no es trivial. Un buen propósito para el futuro será diseñar un estudio barato que combine los beneficios de los dos. Como vivimos una época sorprendente de desarrollo tecnológico, esta aspiración no me parece tan ociosa.

*b)* Los estudios inmunodiagnósticos están muy lejos de ser confiables. Las propias peculiaridades biológicas y epidemiológicas de la enfermedad predicen —en consonancia con estudios similares para inmunodiagnóstico de amibiasis y tuberculosis, en donde los esfuerzos para generar una prueba diagnóstica serológica han sido abandonados después de incontables esfuerzos— que las pruebas inmunodiagnósticas en suero para cisticercosis no podrán cumplir la aspiración de confiabilidad médica para depender de ellas. Las razones son varias: 1) la cisticercosis es endémica en enormes regiones del mundo, es por ello que muchos sujetos sanos han tenido contacto ecológico con el parásito por lo que tienen anticuerpos contra el parásito sin padecer la enfermedad, por lo tanto son falsos positivos en la prueba inmunodiagnóstica —en nuestra experiencia éste es el caso del 30% de los sujetos sanos en áreas endémicas—; 2) el cisticerco pertenece filogenéticamente a helmintos complejos que comparten antígenos con muchos otros parásitos, notablemente con el equinococo

y con la *Taenia saginata*, lo que hace que haya reacciones cruzadas positivas interindividuales en pruebas inmunodiagnósticas en casos con diferentes padecimientos; 3) en la mitad de los enfermos de neurocisticercosis las lesiones (granulomas, calcificaciones y fibrosis) son residuales, en donde el parásito activo desapareció mucho tiempo antes, por lo tanto una prueba inmunológica tendrá en este caso una amplia probabilidad de resultar negativa y no contribuir al diagnóstico o, peor aún, de descartar, inadecuadamente, el diagnóstico; 4) muchos pacientes intensamente infectados tienen una notable anergia al parásito y una alta probabilidad de dar una prueba inmunodiagnóstica falsa negativa; 5) el resultado de una prueba inmunodiagnóstica en suero no discrimina entre el problema médico crucial, la neurocisticercosis y una forma asintomática y médicamente sin relevancia, como sería el caso de algunos parásitos alojados en músculo. En resumen, al igual que muchos neurólogos, cuando veo un resultado de inmunoblot positivo, solicito un estudio de imagen porque pudiera ser un falso positivo, y cuando lo veo negativo, también lo solicito porque bien pudiera ser un falso negativo. Y lo peor es que a pesar de los muchos avances tecnológicos, y después de muchos intentos en diversos laboratorios, incluyendo el nuestro, creo que la suerte de las pruebas inmunodiagnósticas en suero para la cisticercosis será la misma que la de pruebas similares para la amibiasis y la tuberculosis: el abandono de todas ellas por razones similares, no por limitaciones técnicas (que serían las únicas susceptibles de mejoría científica). Tal vez la biología molecular provea en el futuro una prueba confiable, aunque creo que no estaría basada en detección de respuesta inmune. Como herramienta confiable de escrutinio médico inicial, una prueba serológica sería ideal, pero yo la veo remota e improbable.

c) El tratamiento médico tiene igualmente sus bemoles, tenemos dos fármacos efectivos y convenientes económica y farmacológicamente. Sin embargo, en muchos enfermos la patogenia de la enfermedad es más secundaria a la inflamación que a la presencia misma del parásito; éste es el caso de vasculitis, infartos, hidrocefalia y meningitis; el tratamiento de todas ellas requiere tecnología médica costosa y sofisticada, la administración de cestocidas efectivos es sólo una parte modesta del enfoque médico integral. Igualmente, en muchos pacientes las manifestaciones clínicas (principalmente epilepsia) son secundarias a granulomas y calcificaciones sin la presencia de formas activas del parásito; en todos estos casos el manejo de la epilepsia es largo y costoso, y no hay parásitos que eliminar con tratamiento cestocida. Existe una tendencia actual en

algunos grupos a sugerir que pacientes asintomáticos con parásitos vivos no reciban tratamiento en vista de que no tienen molestias; esta extraña opinión me parece absurda, privar a un enfermo de un tratamiento barato, efectivo, rápido e inocuo porque su enfermedad infecciosa no le da molestias va contra toda lógica y pretende con candidez que una enfermedad siga su curso.

Los puntos anteriores refuerzan la preeminencia de un ideal a ser alcanzado en el futuro. Con mucho, la única perspectiva efectiva en el porvenir será erradicar la enfermedad a toda costa. Pienso que los mejores esfuerzos deben ser encaminados a este fin que, por cierto, al ser alcanzado, no será tan vistoso como desarrollar un nuevo método diagnóstico o terapéutico, pero será incomparablemente más valioso.