

# ¿El fin de la

Guillermo Cárdenas Guzmán



Foto: DGCS-UNAM



*T. solium.*



# cisticercosis?



**El trabajo de científicos mexicanos ha sido fundamental para el desarrollo de tratamientos y vacunas contra esta peligrosa infección.**

**Cada año, al** finalizar la feria en honor del santo patrón del pequeño poblado de San Miguel y tras levantarse los puestos de comida y los juegos mecánicos, queda un gran trabajo que hacer: recoger la basura. Al ejército de voluntarios dedicado a barrer las calles se suman decenas de cerdos de traspatio. Los criadores de la localidad, que prefieren guardar para sus familias el escaso maíz que logran cultivar, liberan a sus cerdos para que se alimenten de los desperdicios de comida y de las heces esparcidos en la vía pública. Suponen que con ello además de alimentar a sus animales, benefician a su comunidad. No es así, esta práctica favorece la propagación de la *Taenia solium*, un gusano parásito conocido comúnmente como tenia o solitaria y cuyos huevos se transmiten a través del agua y los alimentos contaminados causando una enfermedad llamada cisticercosis en cerdos y humanos (ver *¿Cómo ves?* No. 33).

La tenia —un platelminto perteneciente a la clase de los céstodos— comúnmente habita en el intestino humano y a esta parasitosis se le conoce como *teniasis*; es una enfermedad que apenas presenta síntomas y por ello puede pasar desapercibida. En un individuo teniásico pueden producirse diariamente miles de huevos microscópicos de *T. solium* que son desechados en las heces. Si esta persona no se lava las manos y maneja alimentos, éstos se contaminarán con los huevos e infectarán a quien los ingiera. Otra forma de adquirir

la infección es consumir vegetales regados con aguas negras que contengan huevos y que no hayan sido desinfectados. Una vez ingerido, ya sea por un humano o por un cerdo, cada huevo puede transformarse en un cisticerco, el estado larvario de *T. solium*, que puede alojarse en diferentes masas musculares, en los ojos, el sistema nervioso, el tejido graso subcutáneo y el corazón. La forma más grave de la enfermedad ocurre cuando este parásito se introduce en el sistema nervioso central, causando lo que se denomina neurocisticercosis (ver *¿Cómo ves?* No. 159).

El ciclo de vida de *T. solium* se completa cuando una persona ingiere cisticercos en la carne de cerdo contaminada y uno de ellos se desarrolla en su intestino para convertirse en el gusano adulto que a su vez producirá huevos.

## Enfermedad de países pobres

La teniasis-cisticercosis, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera un mal de la pobreza, debió aparecer en nuestros ancestros, según Carlos Larralde y Aline Aluja, en su libro *Cisticercosis, guía para profesionales de la salud*, hace miles de años, probablemente en África, cuando comían los desperdicios de las presas de los grandes carnívoros y convivían en condiciones insalubres.

Esta parasitosis es endémica de América Latina, Asia y África. En Europa fue prácticamente erradicada desde el siglo XX gracias al desarrollo económico y

la consecuente aplicación de medidas sanitarias.

¿Cuántas personas tienen en México teniasis, cisticercosis, y en particular neurocisticercosis? La Dra. Edda Sciutto, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM (IIB), señala que en nuestro país “no hay datos de prevalencia nacional ni estatal. El diagnóstico de la neurocisticercosis se tiene que hacer con tomografía computarizada o resonancia magnética. Muchos individuos pueden tener sintomatología leve como dolor de cabeza y no consultan al médico, sobre todo en comunidades rurales aisladas. Los casos más serios llegan a los hospitales y de ellos se puede tener datos duros”.

De lo que sí hay información más precisa es sobre lo que sucede en comunidades rurales de los estados de México y Puebla; la doctora Agnes Fleury, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Secretaría de Salud (INNN), ha reportado que estudios epidemiológicos hechos con imágenes obtenidas con la técnica de tomografía axial computarizada detectaron neurocisticercosis en el 9-10% de los habitantes de esas localidades.

Hay también indicadores de que la teniasis-cisticercosis ha disminuido de manera importante en nuestro país, que la Dra. Ana Flisser, de la Facultad de Medicina de la UNAM, atribuye al trabajo de la comunidad médica y científica en este campo, al establecimiento de un programa nacional de control en 1994 por parte del

## DE LA ANATOMÍA A LA GENÓMICA

Los antiguos griegos describían a las formas adultas de la *Taenia solium* como “gusanos planos”, por su semejanza con la forma de un listón, mientras los romanos las conocían como *lumbricus latus* (gusanos anchos). El inventario anatómico completo de este parásito se logró hasta fines del siglo XIX.

La primera descripción de un gen responsable de producir una proteína muscular llamada actina en *Taenia solium* fue realizada por Juan Pedro Laclette y sus colaboradores en 1988. Luego se obtuvieron secuencias genéticas completas y parciales de otras decenas de genes.

En 2002 se publicó el genoma mitocondrial (los genes contenidos fuera del núcleo celular) de esta especie. Pero el proyecto más ambicioso de descifrar el genoma completo del parásito en sus diferentes estadios (huevo, larva y adulto), iniciado en 2004 por un equipo interdisciplinario de la UNAM encabezado por Laclette, finalmente se ha concluido.

sector salud y a la mejora en las condiciones socioeconómicas y sanitarias. Un informe del Instituto Nacional de Salud Pública señala que mientras de 1986 a 1990 se notificaron unos 13 000 casos anuales de teniasis, a partir de 1991 la frecuencia bajó hasta unos 8 000. Ana Flisser y la Dra. Dolores Correa, también del IIB, publicaron en 2010, en la revista electrónica *PLOS. Neglected Tropical Diseases*, un análisis de los datos obtenidos por el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) de la Secretaría de Salud; ellas encontraron que el número de casos de cisticercosis descendió de más de 600 en el 2000 hasta poco más de 300 en el año 2009, aunque advierten que se trata sólo de casos reportados.

Otros investigadores han señalado que la neurocisticercosis debe seguirse considerando un problema de salud pública en México: Agnes Fleury, Edda Sciutto y

Carlos Larralde (éste último también del IIB) publicaron en 2012 un artículo en la revista *Salud Pública de México* en el que señalan, con base en varios estudios epidemiológicos realizados por distintos grupos de investigación, que la persistencia de la transmisión de *T. solium* todavía es demasiado alta.

En cuanto a la prevalencia del contagio de este parásito en el mundo, de acuerdo con estimaciones de la Universidad de Melbourne, Australia, cada año se registran unos 50 millones de infecciones y 50 000 muertes relacionadas con los trastornos neurológicos que éstas producen.

### El reto de diagnosticarla

Dada la variedad de formas en que se manifiesta la infección por cisticercos, para su tratamiento deben tomarse en cuenta las características y la cantidad de éstos, la intensidad de la reacción inflamatoria producida y el estado clínico del paciente. Los médicos suelen recetar fármacos antiparasitarios, como el praziquantel y el albendazol, para paliar los síntomas; sólo en algunos casos realizan cirugías. Pero para dar el tratamiento adecuado se requiere también un diagnóstico preciso y éste fue el gran reto que enfrentaron los médicos pioneros mexicanos Luis Mazzotti, Dionisio Nieto

y Clemente Robles cuando a mediados del siglo XX observaban las manifestaciones clínicas de la enfermedad en humanos y porcinos. “La enfermedad fue reconocida como problema de salud pública a través de informes de necropsias

publicadas entre 1947 y 1970, cuando se reportaban altas frecuencias de neurocisticercosis”, escribe la doctora Flisser en el libro *Aspectos novedosos de cisticercosis y neurocisticercosis*, coordinado por Humberto Foyaca.

Conocer la respuesta inmunitaria que desencadena el cisticercos facilitó el



Edda Sciutto.

Foto: DGCS-UNAM

desarrollo de métodos de diagnóstico en la sangre para identificar no sólo los anticuerpos que se producen por su presencia, sino también las proteínas del parásito que generan esta reacción (llamadas antígenos parasitarios). Un antígeno es una sustancia que al introducirse en un organismo animal (que la considera “extraña”) desencadena reacciones de defensa, como la producción de anticuerpos. En el humano los cisticercos producen antígenos en el cerebro, músculos y otros tejidos, mientras los anticuerpos contra esos parásitos se localizan en la sangre y el líquido cefalorraquídeo.

Una de las pruebas diagnósticas que se utilizan cuando no es posible aplicar las costosas y complejas técnicas de imagenología cerebral la desarrolló un grupo encabezado por el doctor Larralde: esta prueba utiliza antígenos del líquido vesicular del cisticercos. Otro equipo, dirigido por José Luis Molinari, del Instituto de Fisiología



Celular de la UNAM, desarrolló un método para detectar y vigilar la evolución de la neurocisticercosis a partir de ciertos antígenos que produce el cisticerco llamados de *secreción*.

Recientemente se ha confirmado la utilidad de otro procedimiento desarrollado en Inglaterra, basado en la detección de productos del cisticerco con el uso de un anticuerpo monoclonal (un anticuerpo producido en el laboratorio, que es específico para un tipo de antígeno y del que se hacen copias idénticas o clones, ver *¿Cómo ves?* No. 171). Este método fue evaluado en pacientes mexicanos del INN por investigadores del IIB, quienes observaron su utilidad para la detección y seguimiento de las formas más graves de neurocisticercosis, que ocurren cuando el parásito se aloja en la base del cerebro o en los ventrículos. “El procedimiento parece funcionar para el diagnóstico y el seguimiento de la evolución de estos pacientes aún mejor que la tomografía, y es de mucho menor costo”, considera la doctora Sciutto. Disponer de estos métodos de diagnóstico basados en la detección de anticuerpos también permitiría estimar la magnitud de la parasitosis a nivel nacional.

### Vacuna para porcinos

Si los cerdos pueden ser un vehículo de transmisión de cisticercos (hospedero intermedio), ¿por qué no diseñar vacunas para ellos? A esta meta han enfocado sus esfuerzos científicos en Australia, Inglaterra, España y desde luego México. La tarea no es fácil, pues para ser usado extensamente en naciones en desarrollo, un preparado de este tipo debe ser no sólo inmunológicamente

efectivo, sino de bajo costo y fácil aplicación.

La primera inmunización efectiva en el país se desarrolló en 1983, a partir de un extracto de antígenos de cisticercos obtenidos de cerdos infectados. Cabe recordar que las vacunas contienen los mismos antígenos o fragmentos de ellos capaces de inducir una respuesta inmunitaria, pero no causan la enfermedad porque han sido atenuados o inactivados.

José Luis Molinari Solano (el mismo autor del método inmunodiagnóstico) reportó esa primera vacuna en la revista *Veterinary Parasitology* en 1997. Pero había un detalle: contenía el conjunto completo de antígenos del cisticerco, lo cual no es estrictamente necesario, ya que basta con incluir sólo los fragmentos (péptidos) que inducen la respuesta inmunitaria para tener una inmunización eficaz.

A esta labor se dedicaron Sciutto y sus colegas, quienes al lado de científicos de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) elaboraron en 2003 otra versión, esta vez sintética, de la vacuna basada en tres péptidos. Ésta fue evaluada en zonas rurales de Puebla en 240 cerdos. Redujo a la mitad los animales infectados y en 97% la carga parasitaria (cisticercos alojados). Luego obtuvieron una segunda versión con las mismas proteínas, pero en vez de síntesis química emplearon tecnologías de recombinación de ADN para producirla en bacterias.

Esta segunda versión de la vacuna se evaluó mediante necropsias a 1047 cerdos que la habían recibido: redujo en 54% la infección y en 87% la carga parasitaria.

Pero los investigadores mexicanos constataron las dificultades que implica administrarla a animales de traspatio (en los de granja el control higiénico es riguroso), ya que debe inyectarse, por lo que es necesario capturar a los animales. Por ello decidieron trabajar en una tercera versión adecuada para su administración oral.

A nivel comercial hay pocas vacunas orales disponibles y su eficacia es muy baja debido a que la sustancia debe quedar “impermeabilizada” para que no se degrade al atravesar el tracto gastrointestinal. Una alternativa para superar esta limitación es el uso de

### MITOS SOBRE LA INFECCIÓN

- **Comer carne de cerdo contaminada con *T solium* produce cisticercosis.**

No es así. Lo que provoca es la parasitosis intestinal conocida popularmente como solitaria o teniasis, que convierte al humano en foco de infección, pues con sus heces puede arrojar diariamente hasta 200 000 huevos del parásito. Si éstos se transfieren al agua o los alimentos, quien los consuma puede adquirir cisticercosis.

- **El cerdo es “culpable” de que se transmita la parasitosis.**

Este animal es sólo un hospedero intermedio: se contagia cuando ingiere heces u otros desperdicios orgánicos contaminados con cisticercos. Pero si la carne del cerdo no se cuece adecuadamente la infección se transmite al humano, que puede desarrollar teniasis.

- **Los cisticercos resisten a la cocción de la carne.**

Sólo pueden sobrevivir algunos de ellos si la carne se cuece insuficientemente o en trozos tan grandes que el calor no penetre de manera uniforme. Normalmente, si se trata de trozos pequeños de carne, la temperatura del aceite hirviendo es suficiente para matarlos.

- **Los cisticercos logran sobrevivir a temperaturas congelantes.**

Mueren cuando la carne de cerdo que las aloja es sometida a temperaturas de -20°C.

células de vegetales como medios de cultivo para expresar los antígenos vacunales, como lo consigna la propia Edda Sciutto.

En un artículo publicado en 2011 en la revista *Bioprocess Sciences and Technology*, la investigadora plantea que las células de vegetales también podrían reducir los costos de producción de vacunas, pues ya no tendrían que purificarse los antígenos ni usarse tecnologías para encapsularlos.

Gracias al trabajo con modelos de experimentación como ratones y conejos, los científicos del IIB y de la BUAP —apoyados por colegas del Cinvestav Irapuato— ya lograron expresar la vacuna en células vegetales de papaya transgénica cultivadas en laboratorio. Esta vacuna fue evaluada por la Dra. Gabriela Rosas, de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos; ella encontró que supera el 85% de eficiencia en prevenir el establecimiento

to de cisticercos tanto en el ratón como en el conejo. “Ahora estudiamos cuál es la dosis más adecuada para generar la respuesta inmunitaria (en los porcinos) y evaluarla en el campo”, explica Sciutto, quien precisa que existe un nivel óptimo que aún debe definirse, pues porciones muy grandes no necesariamente producen mayor protección.

Dicha alternativa sería más económica que las inyecciones y podría aplicarse a unos cuatro millones de cerdos de traspatio que son criados anualmente en México. La vacuna recombinante inyectable (segunda versión) se

aplica actualmente dentro de un programa piloto dirigido al control de la teniasis-cisticercosis. Éste es financiado por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación y comenzó en 2009 en Guerrero bajo la dirección de la Dra. Aline Aluja, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

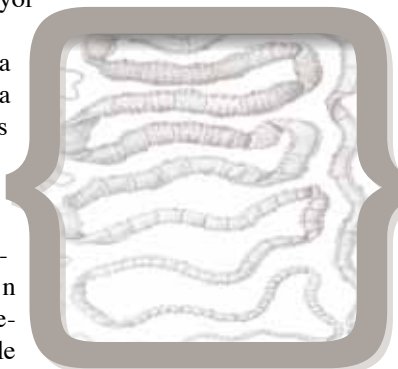
### De la higiene a los genes

A los grandes avances en la investigación sobre teniasis-cisticercosis en nuestro país, se suma ahora el desciframiento del genoma completo de *T. solium*. Este proyecto comenzó en la UNAM en 2004, encabezado por el Dr. Juan Pedro Laclette, del IIB; participaron 21 investigadores de las facultades de Ciencias y Medicina, los institutos de Investigaciones Biomédicas y de Biotecnología y del Centro de Ciencias Genómicas, junto con un equipo multinacional del Sanger Institute del Reino Unido (ver sección “Ráfagas” en esta



Foto: DGCS-UNAM

Juan Pedro Laclette.



biológico frecuentemente usado en la investigación científica.

Juan Pedro Laclette está convencido de que la información genómica de *T. solium* (que contiene unos 130 millones de pares de bases o “letras” genéticas) podrá aprovecharse para hacer nuevas versiones de vacunas, diagnósticos y tratamientos mucho más eficaces, y además manipular los genes e introducirlos al cerdo en beneficio de los hospederos humanos o porcinos.

“La transfección de los cerdos consistiría en introducirles genes vacunales (a través del cisticerco); es decir, genes

capaces de expresar proteínas que induzcan una respuesta inmunitaria protectora en el animal”, explica el doctor Laclette. El porcino quedaría protegido contra otras enfermedades comunes de su especie, como lengua negra o rabia. Al final, dice el investigador, se le administrarían medicamentos como el praziquantel que son casi

misma edición). Los resultados se publicaron el pasado 13 de marzo en la versión electrónica de la revista *Nature* bajo el título “Los genomas de cuatro especies de gusano plano revelan adaptaciones al parasitismo”, pues además del genoma de *T. solium* se descifraron otros tres correspondientes a *Echinococcus multilocularis*, *Echinococcus granulosus* (casusante de equinococosis) e *Hymenolepis microstoma*.

Los dos equinococos afectan al ser humano y a animales como borregos y camellos, mientras que *H. microstoma* es un modelo

biológico frecuentemente usado en la investigación científica.

Juan Pedro Laclette está convencido de que la información genómica de *T. solium* (que contiene unos 130 millones de pares de bases o “letras” genéticas) podrá aprovecharse para hacer nuevas versiones de vacunas, diagnósticos y tratamientos mucho más eficaces, y además manipular los genes e introducirlos al cerdo en beneficio de los hospederos humanos o porcinos.

“La transfección de los cerdos consistiría en introducirles genes vacunales (a través del cisticerco); es decir, genes

capaces de expresar proteínas que induzcan una respuesta inmunitaria protectora en el animal”, explica el doctor Laclette. El porcino quedaría protegido contra otras enfermedades comunes de su especie, como lengua negra o rabia. Al final, dice el investigador, se le administrarían medicamentos como el praziquantel que son casi



**MÁS INFORMACIÓN**

- Larralde, Carlos y Aline Aluja (coords.), *Cisticercosis, guía para profesionales de la salud*, Colección Biblioteca de la Salud, FCE, Instituto Nacional de Salud Pública, FUNSALUD, México, 2006.
- [www.innn.salud.gob.mx/interior/atencionapacientes/padecimientos/cisticercosiscerebral.html](http://www.innn.salud.gob.mx/interior/atencionapacientes/padecimientos/cisticercosiscerebral.html)

al 100% eficaces durante dos semanas antes de sacrificarlo para su consumo. El animal así inmunizado no tendría ningún problema sanitario.

Otro hallazgo derivado de este trabajo es que ciertos genes involucrados en los procesos infecciosos por cisticercosis y equinococosis son similares a otros presentes en el desarrollo de tumores malignos. En consecuencia, estas enfermedades podrían ser susceptibles a los tratamientos disponibles contra algunos cánceres.

Más allá de las aplicaciones prácticas de identificar proteínas específicas involucradas en la respuesta inmunitaria, el desciframiento del genoma de este parásito “fascinante”, como lo considera Laclette, permitirá entender mejor su maquinaria biológica. Según el investigador, los céstodos, como la *T. solium*, son organismos altamente adaptados para la vida parasitaria. Esto significa que han perdido sus capacidades biosintéticas, puesto que toman sus nutrientes del huésped. “El gusano adulto vive en un universo de ácidos grasos en el tubo digestivo del humano y simplemente se dedica a tomarlos. Es un parásito que se la está jugando en la evolución, porque depende absolutamente de su huésped”.

Con todas estas herramientas, los científicos pronto podrán dar el golpe definitivo a la cisticercosis y erradicarla, o al menos contenerla: “En los últimos 50 años, México ha desarrollado tecnologías para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad. Tenemos el conocimiento para terminar con ella, aunque prevalezcan las condiciones de pobreza”, señala la doctora Sciutto. 🐷

Guillermo Cárdenas, colaborador frecuente de *¿Cómo ves?*, es periodista de temas de ciencia y salud. Ha laborado en diarios como *El Sol de México*, *Reforma* y *El Universal*, donde actualmente coordina la página semanal de ciencia (*ConCiencia*).