

Simposio

INTERFAZ ENTRE ANIMALES, EL HOMBRE Y LOS ECOSISTEMAS: UNA NUEVA PERSPECTIVA

Circulación de *Fasciola hepatica* en áreas de endemia humana: hacia un enfoque zoonótico-ambiental integrado

Santiago Mas-Coma

Departamento de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia,
WHO Collaborating Centre on Fascioliasis and Its Vectors, Valencia, España

Introducción

En estos últimos años, la Organización Mundial de la Salud ha lanzado ya las iniciativas de control de fascioliasis humana en aquellas áreas y países endémicos en donde se presentan las situaciones de salud pública más graves (WHO, 2008). La definición de las medidas por aplicar dentro de estas iniciativas se ha basado en los estudios previos de transmisión y epidemiología efectuados durante las dos últimas décadas (Mas-Coma, *et al.*, 2009) y en la disponibilidad de un medicamento de altísima eficacia y seguridad, como el triclabendazol, para uso humano (comercializado como Egaten®) cuya donación gratuita por parte de la empresa farmacéutica Novartis fue acordada por la Sede Central de la Organización Mundial de la Salud hace escasos años (WHO, 2007).

La problemática que ahora se plantea es el cómo reducir las probabilidades de reinfección de la gente (esencialmente, niños) tratada en las zonas de endemia. Dos ejes de acción se muestran aquí como esenciales: (i) medidas de control a aplicar a nivel de los animales reservorios con el fin de reducir las prevalencias en los mismos y la consiguiente contaminación del medio ambiente con huevos del parásito, iniciadores de todas las fases de transmisión de la enfermedad, y (ii) educación esencialmente destinada a evitar la ingestión de metacercarias infestantes mediante el consumo de vegetales (Ashrafi, *et al.*, 2006). Aquí nos vamos a concentrar únicamente en el primero de estos aspectos.

Los reservorios domésticos primarios

Esencialmente, el ganado bovino pero también el ovino se muestran como los reservorios principales en las zonas de endemia humana (Mas-Coma, *et al.*, 1999). Esta característica parece ser, más o menos, uniforme en todas las zonas de endemia humana, independientemente del continente,

del país, de la región y del área de endemia en cuestión. Las medidas generales a aplicar en estas dos especies son bien conocidas. Sin embargo, las zonas de endemia humana se dan en lugares en donde las tradiciones del manejo de estos animales difieren muy pronunciadamente de un lugar a otro y ello implica que las medidas no siempre resultan aplicables por igual e incluso deben ser diferentes según las características de cada área, en determinados casos (Mas-Coma, *et al.*, 2009).

Los reservorios domésticos secundarios

Es a nivel de reservorios secundarios donde se han detectado diferencias más significativas según las áreas de endemia humana en cuestión. Así, en los países andinos se ha detectado un papel epidemiológico muy importante del cerdo y del asno (Mas-Coma, *et al.*, 1997). No sólo las prevalencias en estas dos especies animales, sino tanto las intensidades en huevos por gramo de heces como la contribución individual a la contaminación del medio ambiente en cada una de ellas, se mostraron muy elevadas y, en algunos casos, semejantes a las mostradas por bovinos y ovinos.

Además, los estudios experimentales vinieron a demostrar la inexistencia de diferencias de viabilidad y contagiosidad de los huevos de porcinos y asininos cuando se compararon con las de huevos emitidos por bovinos y ovinos (Valero, *et al.*, 2002). Tampoco las metacercarias de aislamientos de bovinos, ovinos, porcinos y asininos mostraron diferencias en viabilidad, con una supervivencia que llegó a ser de hasta de dos años (Valero y Mas-Coma, 2000).

Esta situación andina difiere de la propia de las zonas de endemia humana de África y Asia, donde el cerdo desaparece totalmente (delta del Nilo, Egipto) o parcialmente (Vietnam) y es sustituido por el búfalo doméstico.

Los reservorios silvestres

La lista de especies de mamíferos silvestres en los cuales es capaz de desarrollarse *F. hepatica* es muy larga, destacando los roedores (Mas-Coma, et al., 1988). Sin embargo, no ha sido sino hasta recientemente que se ha verificado que algunos de estos animales silvestres pueden llegar a desempeñar un importante papel epidemiológico en lugares de infección humana.

Así, la rata negra (*Rattus rattus*) ha mostrado que es capaz de mantener la existencia de *F. hepatica* en la isla mediterránea de Córcega, en lugares en donde el ganado no se adentra y en donde ha tenido lugar la infección humana (Valero, et al., 1998, 2002; Mas-Coma, et al., 2003). También el coypu, o falsa nutria (*Myocastor coypus*), importado en Francia continental desde Suramérica, ha demostrado su capacidad ya no sólo de mantener el ciclo de *F. hepatica*, sino incluso de contribuir a la expansión de la enfermedad (Houin, et al., 2004). Ha sido precisamente la inesperada intervención de este último en la contaminación de cultivos comerciales de berros en este país el desencadenante de una reciente epidemia de fascioliasis humana en el norte de Francia (Mailles, et al., 2006).

Control de la infección animal en zonas de endemia humana

El control de las especies de reservorios secundarios merece atención singular, sobre todo en el caso de porcinos y asininos. Sucede que estas dos especies no han sido nunca utilizadas en ensayos de tratamientos de medicamentos fasciolicidas y, consecuentemente, la respuesta de las fasciolas al tratamiento en estos animales constituye una gran incógnita sobre la cual no se ha comenzado a trabajar sino muy recientemente.

El segundo de los problemas inmediatos reside en la capacidad de los fasciolídos en generar resistencia al triclabendazol, único fármaco de elección para el tratamiento de la fascioliasis humana en la actualidad. Como sea que la resistencia al triclabendazol no para de expandirse, incluyendo su reciente descubrimiento en América Latina por primera vez (Brasil—Oliveira, et al., 2008; Argentina—Olaechea, et al., 2010), no queda otro remedio que empezar a recomendar la utilización de otros fasciolicidas en el caso de los animales presentes en las zonas de endemia humana, con la finalidad de reducir en lo posible la presión de selección de resistencia en estas áreas.

Agradecimientos

Estudios financiados por los proyectos SAF 2010-20805 del MICINN, y RICET RD06/0021/0017,

RETICS/FEDER, FIS, Ministerio de Sanidad, Madrid, España.

Referencias

1. Ashrafi K, Valero MA, Massoud J, Sobhani AR, Solaymani-Mohammadi S, Conde P, et al. Plant-borne human contamination by fascioliasis Am J Trop Med Hyg. 2006;75:295-302.
2. Houin R, Moquet C, Czeher C, Vallois JP. *Myocastor coypus*, an imported rodent, changes the fundamentals of transmission of *Fasciola hepatica*. In: Mas-Coma S, et al., editors. Multidisciplinarity for parasites, vectors and parasitic diseases. Valencia: J. Aguilar S.L.; 2004. p. 265-266.
3. Mailles A, Capek I, Ajana F, Schepens C, Illef D, Vaillant V. Commercial watercress as an emerging source of fascioliasis in Northern France in 2002: results from an outbreak investigation. Epidemiol Infect. 2006;134:942-5.
4. Mas-Coma S, Angles R, Esteban JG, Bargues MD, Buchon P, Franken M, et al. The northern Bolivian altiplano: a region highly endemic for human fascioliasis. Trop Med Int Health. 1999;4:454-67.
5. Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA, Fuentes MV. Adaptation capacities of *Fasciola hepatica* and their relationships with human fascioliasis: from below sea level up to the very high altitude. In: Combes C, Jourdane J, editors. Taxonomy, ecology and evolution of metazoan parasites. Perpignan: Presses Universitaires de Perpignan; 2003. p. 81-123.
6. Mas-Coma S, Fons R, Feliu C, Bargues MD, Valero MA, Galán-Puchades MT. Small mammals as natural definitive hosts of the liver fluke, *Fasciola hepatica* Linnaeus, 1758 (Trematoda: Fasciolidae): a review and two new records of epidemiologic interest on the island of Corsica. Riv Parassitol. 1988;5:73-8.
7. Mas-Coma S, Rodríguez A, Bargues MD, Valero MA, Coello JR, Angles R. Secondary reservoir role of domestic animals other than sheep and cattle in fascioliasis transmission in the Northern Bolivian Altiplano. Res Rev Parasitol. 1997;57:39-46.
8. Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD. *Fasciola*, lymnaeids and human fascioliasis, with a global overview on disease transmission, epidemiology, evolutionary genetics, molecular epidemiology and control. Adv Parasitol. 2009;69:41-146.
9. Olaechea FV, Lovera V, Larroza M, Raffo F, Cabrera R. Triclabendazole-resistant liver fluke in Patagonian (Argentina) cattle. In: Conference abstracts, ICOPA XII, Melbourne, 2010.
10. Oliveira DR, Ferreira DM, Stival CC, Romero F, Cavagnolli F, Kloss A, et al. Triclabendazole resistance involving *Fasciola hepatica* in sheep and goats during an outbreak in Almirante Tamandare, Paraná, Brazil. Rev Brasil Parasitol Vet. 2008;17(Supl.1):149-153.
11. Valero MA, Marcos MD, Fons R, Mas-Coma S. *Fasciola hepatica* development in experimentally infected black rat, *Rattus rattus*. Parasitol Res. 1998;84:188-94.

12. Valero MA, Mas-Coma S. Comparative infectivity of *Fasciola hepatica* metacercariae from isolates of the main and secondary reservoir animal host species in the Bolivian Altiplano high human endemic region. *Folia Parasitol.* 2000;47:17-22.
13. Valero MA, Panova M, Comes AM, Fons R, Mas-Coma S. Patterns in size and shedding of *Fasciola* *hepatica* eggs by naturally and experimentally infected murid rodents. *J Parasitol.* 2002;88:308-13.
14. World Health Organization. Fact sheet on fascioliasis. In: Action Against Worms. Newsletter 2008;10:1-8.
15. World Health Organization. Report of the WHO Informal Meeting on use of triclabendazole in fascioliasis control. WHO/CDS/NTD/PCT/2007.1. Geneva: World Health Organization; 2007.
- ● ●

Programa de control de la equinococosis quística en Uruguay

Ciro Ferreira¹, Pilar Irabedra¹, Susana Elola¹, Julio Sayes¹, Gualberto González-Sapienza², Jorge Guisantes³

¹ Comisión Nacional de Zoonosis, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay

² Departamento de Inmunología, Facultad de Química, Universidad de la República, Uruguay

³ Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco, Vitoria, España

Antecedentes

La equinococosis quística es una zoonosis de gran importancia en Uruguay que produce una importante carga, tanto desde el punto de vista de salud humana y animal como de producción ganadera. Desde diciembre de 2005, el Programa de Control de esta enfermedad se ha llevado a cabo por la Comisión Nacional de Zoonosis del Ministerio de Salud Pública. Se presentan los resultados obtenidos por este Programa.

Métodos

El programa de control actualmente en curso está basado en varias líneas de acción: a) diagnóstico, tratamiento y control de la población canina; b) educación sanitaria; c) diagnóstico humano; y d) evaluación de la prevalencia en el ganado. Se ha realizado el diagnóstico de equinococosis canina utilizando una prueba de ELISA para coproantígenos (ELISA CpAg), en 18 pueblos piloto a lo largo de todo el país. El control de la población canina se ha basado en un programa de esterilización quirúrgica canina. Los tratamientos antihelmínticos se realizan sólo con praziquantel, o con praziquantel, pamoato de pirantel y febantel en las áreas de riesgo. El diagnóstico en humanos se realiza mediante tamizaciones por ultrasonido en todo el territorio nacional. La educación para salud se ha abordado a través de jornadas interdisciplinarias de salud. Los datos de prevalencia en el ganado, provenientes de los establecimientos de faena, son aportados por el Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca.

Resultados

En 2008 se estudiaron 441 perros por ELISA CpAg, de los cuales, 12 % fueron positivos. El 10 % de los perros pertenecientes a los establecimientos

ganaderos ubicados 5 km alrededor de los pueblos resultaron positivos. En 2009, con la misma metodología de tamización y la misma prueba, se estudiaron 349 perros, de los cuales, 2 % resultaron positivos. De los 167 perros pertenecientes a los establecimientos ganaderos estudiados, 5,4 % resultaron positivos. Las diferencias entre 2008 y 2009 son significativas.

El tratamiento con praziquantel fue administrado cada 30 días a 113.000 perros en 2009 y a 112.300 perros en 2010. El tratamiento antihelmíntico de amplio espectro fue administrado a 226.000 perros en 2009. Desde el comienzo del programa de esterilización canina en 2006, hasta diciembre de 2010, se realizaron 76.065 esterilizaciones caninas.

En relación a las jornadas de salud, se realizaron 97 y 139 en 2009 y 2010, respectivamente. Se han realizado también talleres para promotores de salud en zoonosis y otras actividades. En 2009 se realizaron 14.817 ecografías, detectando 57 personas con imágenes quísticas (3,8 por 1.000 habitantes). En 2010 (hasta octubre) se hicieron 12.582, y se detectaron imágenes quísticas en 52 personas (4,8 por 1.000 habitantes). En cuanto a la prevalencia en el ganado, en 2009 se faenaron 1'992.740 bovinos, de los cuales, 7,05 % tenía quistes en el hígado y 5,7 % en los pulmones. En el mismo año, se faenaron 1'810.819 ovinos y se detectaron 5,9 % y 3,6 % quistes en hígado y pulmones, respectivamente.

Conclusión

Las actividades de la Comisión Nacional de Zoonosis en los últimos años han llevado a: 1) un nuevo abordaje en la lucha contra la equinococosis, incluyendo el uso de nuevas tecnologías, y 2) un mejor conocimiento del estado actual de esta zoonosis en el Uruguay.

Combating cysticercosis: establishing a “road map” towards elimination

A. Lee Willingham

UNDP/UNICEF/World Bank/WHO Special Program for Tropical Diseases Research and Training (TDR),
Geneva, Switzerland

Taeniasis and cysticercosis caused by the zoonotic pork tapeworm, *Taenia solium*, occur worldwide, primarily in poor rural communities in developing countries of Latin America, sub-Saharan Africa and Asia where pigs are raised, pork consumed and poor sanitation allows pigs access to human faeces. In humans, cysticercosis can lead to epilepsy and death. In pigs, it reduces the market value of the animal and makes the pork unsafe to eat. Thus the infection is of both public health and agricultural importance.

Human and porcine cysticercosis are focal in nature, which has important implications for prevention and control strategies. Human *T. solium* taeniasis will not occur in the absence of the intermediate host, the pig, and human and porcine cysticercosis cases are usually clustered around human tapeworm carriers. People harbouring tapeworms who migrate can take the infection to non-endemic areas and infect other humans who do not normally consume pork. Distribution of infected pork may also spread the infection outside of an endemic area.

The major public health impact of *T. solium* infections is neurocysticercosis, which is frequently responsible for chronic debilitating illness, including epilepsy, and can be fatal. In endemic countries, the proportion of neurocysticercosis among people with epilepsy has been found through a WHO-commissioned systematic review to be more than 29%.

Cysticercosis is endemic in much of Latin America, with “hotspots” of the disease in Mexico (e.g., Yucatán, Guanajuato, Guerrero, Morelos, Puebla), several Central American countries, such as Guatemala, Honduras and Nicaragua, the Andean countries of Bolivia, Ecuador and Perú (e.g., Tumbes), Colombia, Venezuela and northern Brazil. Human cases of taeniasis and cysticercosis have been detected in the USA, mostly in immigrants from endemic Latin American countries. Neurocysticercosis is thus a significant public health problem in the Americas region, while porcine cysticercosis is a constraint to food security and a major cause of income loss in Latin America.

The World Health Organization, recognizing the important burden of *T. solium* infections especially in developing countries, is giving more attention

to research, capacity building and control efforts to combat the parasite. WHO’s Department of Control of Neglected Tropical Diseases includes taeniasis/cysticercosis in its *Global Plan to Combat Neglected Tropical Diseases 2008–2015*, as well as in a new initiative addressing integrated control of neglected zoonotic diseases, and has recently added cysticercosis to the list of major neglected tropical diseases. In addition, WHO’s Department of Food Safety and Zoonoses has included taeniasis/cysticercosis in an initiative aimed at assessing the global burden of foodborne diseases. The World Bank/UNDP/UNICEF/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), as part of its expanded mandate to address infectious diseases of poverty, has included taeniasis/cysticercosis as a priority disease under its Disease Reference Groups on Helminth Infections and Zoonoses and Marginalized Diseases. The WHO/FAO/OIE Guidelines for surveillance, prevention and control of taeniasis/cysticercosis, initially published in 1983, were revised in 2005 in recognition of important advances over the previous 20 years. Currently WHO’s Department of Non-Communicable Diseases and Mental Health is in the process of estimating the burden of epilepsy due to neurocysticercosis and working with the International League against Epilepsy and the International Bureau for Epilepsy (IBE) to increase attention to neurocysticercosis as a major preventable cause of epilepsy.

In 2003 the Fifty-sixth World Health Assembly considered the issue of control of neurocysticercosis and encouraged national authorities to establish surveillance and reporting systems and adopt a more active approach towards prevention and control of taeniasis and cysticercosis through further research and trials of intervention methods while also noting the need for conducting intervention trials through the formulation and validation of a simple package of cost-effective, appropriate and acceptable interventions, such as the strategic use of anthelmintics against the adult tapeworm in humans and the larval parasite in swine that will give optimal, long-term relief from the burden of cysticercosis.

Proof of principle

The Cysticercosis Elimination Project in Perú,

funded by the Bill and Melinda Gates Foundation, recently reported that it has managed to prove the principle that transmission of taeniasis/cysticercosis can be interrupted through large-scale treatment of taeniasis in humans with niclosamide and simultaneous treatment of pigs with oxfendazole and TSOL18 vaccine. However, an intense intervention schedule was needed, which may be difficult to transfer to routine settings elsewhere. Consideration is now being given to how to make the results of these efforts more sustainable and transferable. The project experience has indicated that there is still substantial room for improvement of elimination tools, especially on the veterinary side. The experience in Perú can be used as a basis for improving control tools and formulating best practice guidelines for interrupting transmission of cysticercosis. These can then be tested in pilot projects in selected endemic sites.

Core intervention packages to combat *T. solium* infections

Human tapeworm carriers and infected pigs are the only important actors in transmission of *T. solium*, and are thus the targets for prevention and control efforts. To be effective and sustainable, a practical, cost effective combination of simple interventions, targeting both the intermediate and the definitive host, should be considered. The core interventions for taeniasis/cysticercosis include treatment of human taeniasis and treatment and vaccination of pigs, together with complementary measures, such as community education, and improved sanitation (eliminate open defecation), meat hygiene and pig husbandry practices. These complementary measures can help sustain the results of preventive chemotherapy and pig vaccination but are for the most part longer term measures that require fundamental societal change.

The way forward

In 2009 WHO held an Expert Consultation on the control/elimination of *T. solium* taeniasis/cysticercosis in Lao PDR. The participants in the Expert Consultation agreed that there are not yet sufficient appropriate tools for pilot interventions for control or elimination of *T. solium* taeniasis/cysticercosis. A number of operational research issues will need to be dealt with and improved tools developed. In the interim, however, there may be opportunities to assess the collateral benefits of control programmes for other relevant neglected tropical diseases on transmission of taeniasis/cysticercosis, such as the integrated NTD control programmes in Africa and elsewhere, and the

planned pilot projects for control of foodborne trematode infections in Latin America and Asia.

A number of important operational constraints to efforts to control or eliminate taeniasis/cysticercosis were identified during the Consultation. A research plan to address these operational issues was formulated, with the aim of being “tool ready” for pilot control projects within 2-3 years. The priority operational issues and tools needed are:

- Rapid assessment methods for community diagnosis of taeniasis/cysticercosis should be developed and validated in different endemic regions.
 - An agreed standardized method is needed, which is easy and convenient to use, noninvasive and acceptable to the affected communities.
 - An interagency working group on taeniasis/cysticercosis should be established to facilitate risk mapping.
 - WHO should coordinate the collaboration of the multiple stakeholders.
- A strategy for identifying, treating and monitoring *T. solium* taeniasis should be developed and validated.
 - The efficacy and safety of praziquantel (10 mg/kg of body weight) and niclosamide (possibly at doses greater than the current 2 g) for taeniasis treatment should be compared.
 - An agreed standardized protocol is needed for detection, treatment and monitoring of *T. solium* taeniasis, which should then be validated in the field.
- Rapid, specific, field-applicable tools for detecting human and porcine *T. solium* infections should be developed.
 - Rapid tests for detecting porcine cysticercosis and human taeniasis/cysticercosis that can be used at the bedside or point of care need to be developed, evaluated and made available.
 - A species-specific antigen-ELISA is needed for detecting *T. solium* cysticercosis in pigs.
- The vaccine and specific treatment for porcine cysticercosis should be improved.
 - Field tests of the vaccine should be completed, refined and scaled up.
 - Oxfendazole should be registered for use in pigs.
 - The withdrawal time following a 30 mg/kg of body weight dose of oxfendazole should be determined.
 - Oxfendazole needs to be made readily available in an acceptable format.
 - Consensus is needed on a strategy for prevention and control of porcine cysticercosis, based on

- treatment with or without vaccination.
- The impact of Community Led Total Sanitation (CLTS) on transmission of taeniasis/cysticercosis should be investigated.
 - Studies should be conducted in pilot sites to compare the impact of preventive chemotherapy, with and without CLTS, on transmission of taeniasis/cysticercosis.

Better documentation of the socioeconomic impact of cysticercosis and a better understanding of the transmission dynamics of taeniasis/cysticercosis in the different endemic regions are also urgently needed.

The public health and economic relevance of cysticercosis, its impact on marginalized populations and its link with poverty need to be better documented, in order to raise awareness among affected communities, decision-makers and potential investors in efforts to combat the problem. Political will is a key factor for sustainability of control efforts, and depends on decision-makers understanding the burden of cysticercosis and its impact on health, agricultural systems and overall development, as well as on the affected populations demanding action.

References

1. Countries and areas at risk of cysticercosis. Geneva: World Health Organization; 2009. Available at: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_cysticercosis_2009.png.
2. First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Geneva: World Health Organization; 2010. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564090_eng.pdf.
3. Global plan to combat neglected tropical diseases 2008-2015. Geneva: World Health Organization; 2007. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/who_cds_ntd_2007.3_eng.pdf.
4. Ndimubanzi PC, Carabin H, Budke CM, Nguyen H, Qian Y-J, Rainwater E, Dickey M, Reynolds S and Stoner JA. A systematic review of the frequency of neurocysticercosis with a focus on people with epilepsy. PLoS Neg Trop Dis. 2010;4:e870. Available at: <http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0000870>.
5. Report of the Director-General, Provisional agenda item 14.2, Control of neurocysticercosis, Fifty-sixth World Health Assembly. Geneva: WHO; 2003. Available at: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA56/ea5610.pdf.
6. Report of the WHO Expert Consultation on Foodborne Trematode Infections and Taeniasis/Cysticercosis, Vientiane, Lao People's Democratic Republic, 12-16 October, 2009. Geneva: World Health Organization; 2011. Available at: http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/WHO_HTM_NTD_PCT_2011.3.pdf.
7. WHO/FAO/OIE. Guidelines for the surveillance, prevention and control of taeniasis/cysticercosis. Paris: OIE; 2005.

• • •