

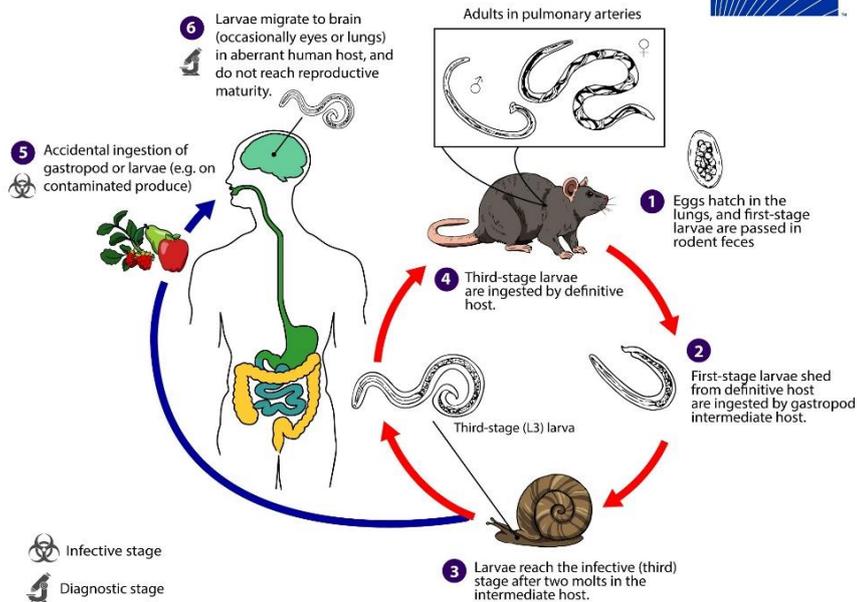
Angiostrongylus cantonensis en España



1DPDx

Angiostrongylus cantonensis

CDC



Cecilia Solís Martín



**UNIVERSIDAD
DE SEVILLA**

FACULTAD DE FARMACIA



Departamento de Microbiología y Parasitología

Grado en Farmacia

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica

“Angiostrongylus cantonensis en España”

Autora: Cecilia Solís Martín

Tutora: María Isabel Cristina Cutillas Barrios

Sevilla, junio 2021

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	5
HISTORIA	5
MORFOLOGÍA	6
CICLO BIOLÓGICO.....	9
OBJETIVOS DEL TRABAJO	12
METODOLOGÍA	13
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
EPIDEMIOLOGÍA.....	15
CLÍNICA.....	20
• Sintomatología	20
• Patología	22
DIAGNÓSTICO	23
• Diagnóstico clínico	23
• Diagnóstico inmunológico	25
• Diagnóstico genético/molecular	27
TRATAMIENTO	28
MEDIDAS PROFILÁCTICAS.....	30
CONCLUSIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

RESUMEN

Angiostrongylus cantonensis es el parásito responsable de la angiostrongiliasis, una enfermedad emergente que amenaza a la población española, especialmente en las Islas Baleares y Canarias. La angiostrongiliasis es endémica de zonas del sureste de Asia y en regiones del Pacífico, pero la globalización ha llevado a encontrar casos en diversas zonas del mundo, entre ellas, Europa. A pesar de que los casos notificados en Europa han sido de personas que viajaban desde lugares donde la infección presenta una elevada incidencia, el parásito ha sido encontrado en moluscos presentes en las Islas Canarias, como *Plutonia lamarckii* y *Theba pisana*, y en erizos (*Atelerix algirus*) que habitan en las Islas Baleares.

La enfermedad producida por *Angiostrongylus cantonensis* es una meningitis eosinofílica, cuyo síntoma más destacado son los dolores de cabeza. Esta sintomatología está relacionada con la reacción eosinofílica que se produce en el cerebro ya que la larva queda atrapada y muere en éste.

Por otro lado, el diagnóstico de esta infección es bastante complejo ya que se basa en la sintomatología del paciente y su historia clínica. Además, los métodos moleculares son difíciles de llevar a cabo en las zonas rurales donde este parasitismo es endémico. Sin embargo, se ha desarrollado la prueba AcQuick^{Dx} que puede facilitar el diagnóstico en estos lugares.

Además, para tratar esta infección es conveniente iniciar con la medicación lo antes posible. Tradicionalmente se ha empleado un antihelmíntico unido a corticoides, pero diversos estudios han demostrado la importancia de la molécula Schisandra B en la mejora de la inflamación producida en el hospedador.

Angiostrongylus cantonensis es un parásito potencialmente peligroso para la salud pública española, por ello es importante desarrollar medidas profilácticas y de control que eviten el paso de éste al humano.

Palabras clave: *Angiostrongylus cantonensis*, angiostrongiliasis y meningitis eosinofílica.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

HISTORIA

Nuestro parásito en estudio, *Angiostrongylus cantonensis*, fue descrito por primera vez en 1935, al sur de China, al encontrarse en el aparato respiratorio de *Rattus rattus* y *Rattus norvegicus* (Cowie 2013; Chester et al., 2003). Sin embargo, el primer caso de meningoencefalitis eosinofílica humana producida por *A. cantonensis* se notificó en el Sudeste Asiático, concretamente en Taiwán en 1937 (Cowie, 2013). Este primer caso correspondió a un niño de 15 años con meningitis, de cuyo líquido cefalorraquídeo se aislaron larvas de *Angiostrongylus cantonensis* (Chester et al., 2003). Por lo tanto, podemos decir que el parásito es endémico del sur de Asia (Foronda et al., 2010).

En los años 60 se notificaron varios casos de neuroangiostrongiliasis en otras zonas, incluyéndose Islas del Pacífico como Nueva Caledonia, Islas Fiji, Islas Marshall, Hawái, etc., de manera que la propagación del parásito parecía centrarse en los trópicos (Cowie, 2013). Posteriormente, se han identificado casos de meningitis eosinofílica en otros países de distintas zonas del mundo, como Australia, Japón, Madagascar, Vietnam, Egipto, Nigeria, Cuba (primer caso detectado en 1981 por Dorta-Contreras et al., 2007), Puerto Rico (primer caso notificado en 1986 por Dorta-Contreras et al., 2007), Sudamérica y otros países (York et al., 2015; Prasadthratsint et al., 2017; Valente et al., 2018). Este parásito también ha sido localizado en las Islas Canarias e Islas Baleares (Foronda et al., 2010; Paredes-Esquivel et al., 2019).

La hipótesis que apoya la rápida expansión del parásito no está bien definida, pero se basa en la existencia del caracol gigante africano (*Achatina fulica*), como vector de transmisión clave en el parasitismo por *Angiostrongylus cantonensis* (Cowie, 2013; Reynosa-Aguilar et al., 2020). Este molusco terrestre africano es uno de los más invasivos y, debido a la actividad del ser humano, hoy día está presente en casi todos los lugares del mundo (Reynosa-Aguilar et al., 2020).

Por otro lado, otro motivo que ha podido favorecer la expansión de *Angiostrongylus cantonensis* por diversas zonas del mundo es el auge de la comunicación internacional a través de barcos cargueros que pueden llevar ratas infectadas y hacer que éstas se instauren en otros países (Chester et al., 2003).

Además de *Achatina fulica*, otras especies invasoras como *Parmarion martensi*, son buenos hospedadores para *A. cantonensis* y han podido tener cierta relevancia en la expansión del parásito por el mundo (Lv et al., 2008). Estas dos especies están presentes en zonas urbanas o a las que el humano puede acceder y tomar contacto con ellas fácilmente, como ocurre en Hawái (Cowie, 2013). Sin embargo, en zonas en las que estas especies no están presentes, la expansión de *A. cantonensis* se atribuye a diferentes especies de ratas, que también es un buen hospedador del parásito; esto es lo que ocurre en zonas de Jamaica y las Islas Canarias (Prociv et al., 2000).

Por último, es importante mencionar que, desde que se describió por primera vez, se han citado más de 2.800 casos de meningitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* en el mundo (Peng et al., 2017).

MORFOLOGÍA

El parásito *Angiostrongylus cantonensis* fue definido por primera vez por Chen en 1935 como *Pulmonema cantonensis*. Pertenece a la familia *Angiostrongylidae* y a la superfamilia *Metastrongyloidea*. Al igual que todos los nematodos de esta superfamilia, *Angiostrongylus cantonensis* presenta un aspecto filariforme y con el cuerpo cilíndrico (Chester et al., 2003; Cowie, 2013).

El tamaño de *Angiostrongylus cantonensis* es diferente según la fase de maduración en la que se encuentre el parásito (Cowie, 2013), pero la medida habitual de estos nematodos filariformes en su estado adulto es 12 – 25 mm para los machos y de 20 – 58 mm para las hembras. Es decir, por lo general, las hembras de *Angiostrongylus cantonensis* podrían llegar a ser casi el doble de longitud que los machos. Podemos observar la diferencia de tamaño entre hembra y macho en la Figura 1.

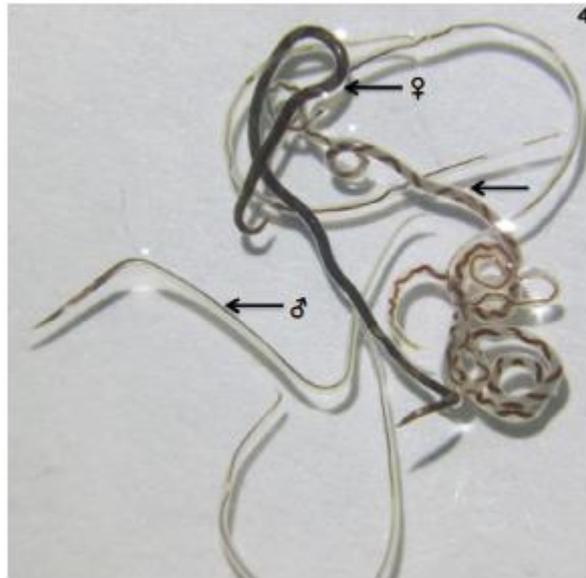


Figura 1. Adultos de *Angiostrongylus cantonensis* encontrados en *Rattus norvegicus* durante un estudio en Ecuador entre 2014 y 2017. Se observa que la hembra (gusano más oscuro) es mucho mayor que el macho (Solórzano-Álava et al., 2019).

La bolsa copulatriz de la familia *Angiostrongylidae* es muy importante, ya que permite diferenciar géneros y subgéneros dentro de ésta. Además, la existencia de esta pequeña bolsa copulatriz que se sostiene por la presencia de radios (Figura 2) permite diferenciar a los machos de las hembras (Cowie, 2013; CDC, 2019). Esta bolsa es de tipo bilobulada y las espículas son largas (alrededor de 4 mm) y delgadas (Figura 3), y finalizan en un pequeño gancho (Chester et al., 2003; CDC, 2019).



Figura 2. Imagen al microscopio del extremo caudal del macho de *Angiostrongylus cantonensis* que muestra la existencia de la bolsa copulatriz (flecha azul) sostenida por los radios bursales (flecha roja) (CDC, 2019).

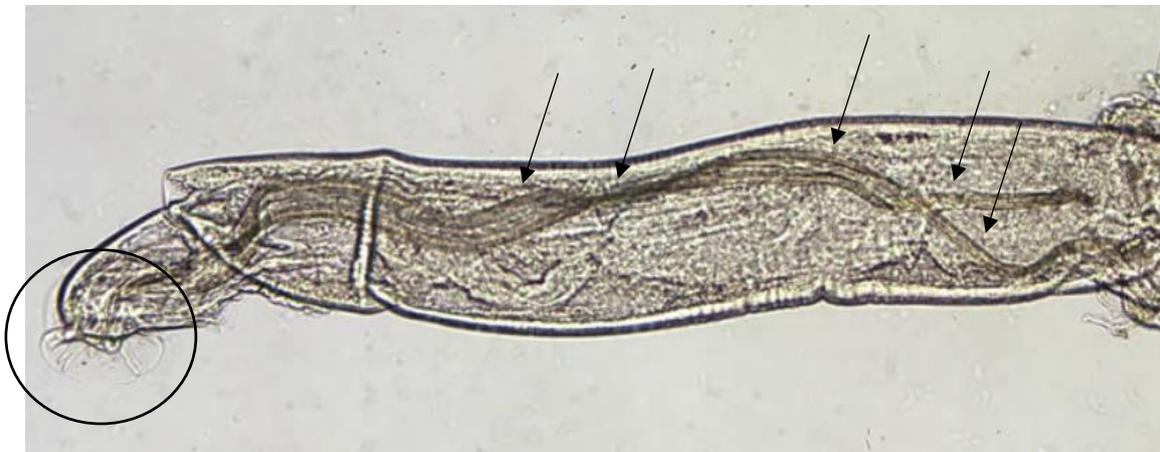


Figura 3. Extremo caudal del macho de *Angiostrongylus cantonensis*, al final se observa la bolsa copulatriz con los radios bursales (círculo) y dentro de su cuerpo las largas espículas (flechas negras) (CDC, 2019).

En cuanto a las hembras, en la Figura 4 podemos observar que la vulva está situada delante del ano, además, su extremo posterior se encuentra enrollado hacia la cara ventral (Chester et al., 2003).

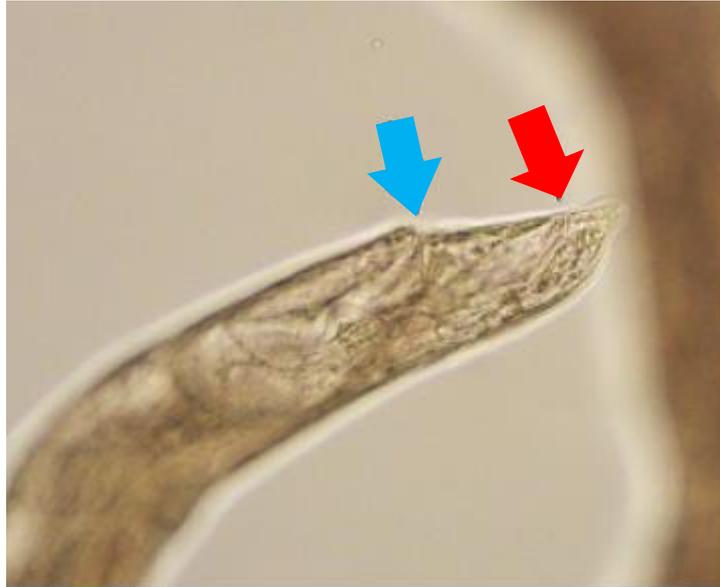


Figura 4. Parte posterior de la hembra de *Angiostrongylus cantonensis*. La flecha azul señala la vulva, que se encuentra por delante del ano (flecha roja) (CDC, 2019).

Por último, es importante mostrar cómo es la larva 3 de *Angiostrongylus cantonensis*, ya que ésta constituye la fase infectante para el ser humano (Figura 5).



Figura 5. Imagen realizada con microscopía de contraste de interferencia diferencial de una larva 3 de *Angiostrongylus cantonensis* obtenida de una babosa (CDC, 2019).

CICLO BIOLÓGICO

El ciclo biológico de *Angiostrongylus cantonensis* es un ciclo de tipo indirecto, especie heteroxena, en el que van a intervenir dos o más hospedadores (Cowie, 2013; da Silva y Morassutti, 2020). Los parásitos que realizan estos ciclos usan un hospedador intermediario, en los que se producen las fases larvarias, y otro definitivo, en los que se reproducen sexualmente. Estos hospedadores, normalmente, pertenecen a especies diferentes (Gállego, 2007).

Como hospedador definitivo encontramos las ratas del género *Rattus* spp., destacando la especie *Rattus rattus*, aunque también *Rattus norvegicus* en China y Brasil (Monte et al., 2014; Spratt, 2015) o *Rattus exulans* en Hawái (Howe et al., 2018).

En cuanto a los hospedadores intermediarios, éstos van a ser diferentes especies de moluscos de agua dulce y gasterópodos terrestres (Monte et al., 2014). Diversos moluscos han sido encontrados en el noreste de Tenerife, España, estos son *Plutonia lamarckii*, encontrado en bosques de laurisilvas y *Theba pisana* en zonas pobladas de la Laguna y El Pris (Martin-Alonso et al., 2015).

También hay que mencionar la existencia de hospedadores paraténicos que, aunque no son necesarios para el desarrollo del parásito, le son útiles para mantenerse vivos y diseminarse. Algunos de ellos son ranas, camarones de agua dulce, planarias, etc. (Spratt, 2015; Federspiel et al., 2020). En éstos, la larva 3 no se desarrolla, pero se mantiene viva, por lo que podrán actuar como fase infectante para el ser humano (Cowie, 2013). De las planarias podemos destacar el gusano plano de Nueva Guinea (*Platydemoius manokwari*), que ha demostrado ser un importante portador de *A. cantonensis* (Howe et al., 2018).

En primer lugar, el hospedador definitivo expulsa la larva 1 en sus heces. Éstas llegarán al hospedador intermediario por ingesta de las heces, a través de la vía respiratoria o a través de la pared corporal (Spratt, 2015). Dentro del hospedador intermediario, la larva 1 evolucionará hasta larva 3, que será ingerida de nuevo por el hospedador definitivo cuando se alimente de babosas y/o caracoles (Cowie, 2013; Spratt, 2015).

Una vez en la rata, un grupo de larvas 3 llegarán a la sangre penetrando la pared intestinal, y otras, alcanzarán el sistema nervioso central, donde el daño causado es mínimo. Estas últimas, una vez en el cerebro, progresarán hasta larva 4 (da Silva y Morassutti, 2020). Desde aquí se dirigirán, ya en estado adulto, al sistema venoso, después ventrículo derecho y por último a las arterias pulmonares (Cowie, 2013; da Silva y Morassutti, 2020).

Una vez en el sistema sanguíneo pulmonar, la hembra de *A. cantonensis* pondrá los huevos, que circularán por los capilares pulmonares (da Silva y Morassutti, 2020). Los huevos eclosionarán, dando lugar a la larva 1 en el tejido pulmonar (Cowie, 2013). En

este punto, la larva se encuentra en el aparato respiratorio por lo que, cuando llegue a la tráquea (da Silva y Morassutti, 2020), después de haber roto la pared de alveolos y bronquiolos (Cowie, 2013), podrá pasar al esófago y ahí ser deglutida por la rata (da Silva y Morassutti, 2020). La larva será expulsada de nuevo en las heces, dando lugar al inicio del ciclo (Cowie, 2013). Este ciclo tiene una duración de 40 – 50 días (da Silva y Morassutti, 2020).

En el caso del ser humano, éste actúa como hospedador accidental y se infecta por la ingesta de hospedadores paraténicos o intermediarios poco cocinados e infectados con la larva 3, o bien por la ingesta de vegetales contaminados con larva 3 (Federspiel et al., 2020). El recorrido de la larva es el mismo que en la rata, pero cuando se encuentra en el cerebro como L4, no pasan a la circulación sanguínea, sino que quedan atrapadas y mueren, es decir, en el ser humano, *A. cantonensis* no alcanza la madurez sexual y, por lo tanto, no se reproduce. Aunque parece que la larva se queda atrapada, también se han encontrado en arterias pulmonares y ojos (Cowie, 2013).

En la Figura 6 podemos observar un esquema de la explicación del ciclo de vida de *Angiostrongylus cantonensis*, así como qué ocurre en cada uno de sus hospedadores. Por otro lado, en la Figura 7 se representa el ciclo de *Angiostrongylus cantonensis* de manera esquematizada y clara.

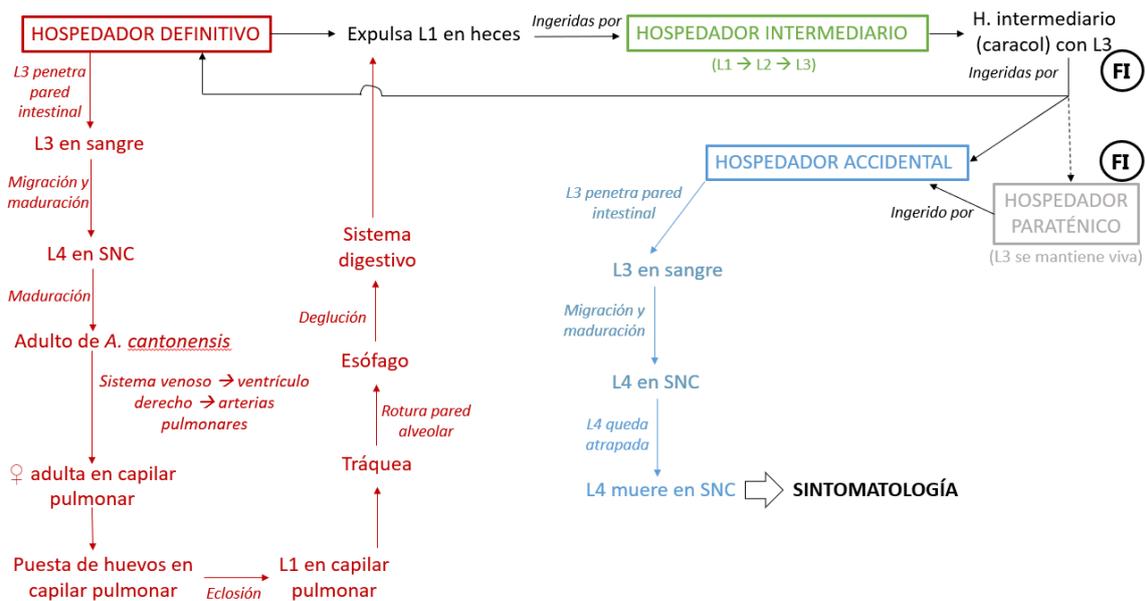


Figura 6. Ciclo biológico del nematodo *Angiostrongylus cantonensis*. Las siglas “FI” indican cuales son las fases infectantes para el hospedador accidental (humano). El color rojo muestra todo lo que ocurre dentro del hospedador definitivo, desde que la larva entra hasta que es expulsada en las heces. El color verde corresponde al hospedador intermediario y el azul a lo que ocurre en el hospedador accidental.

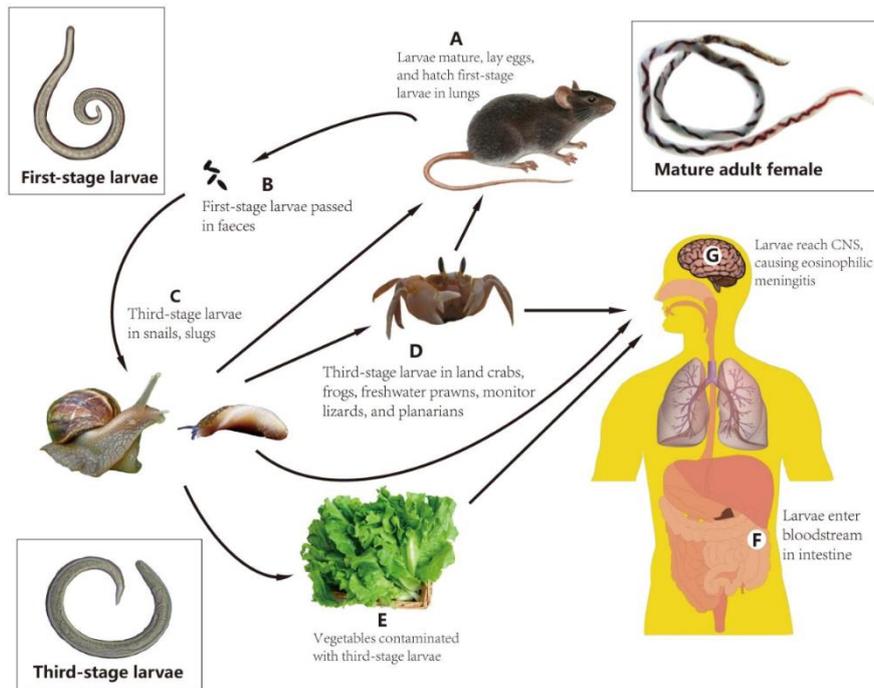


Figura 7. Ciclo biológico de *Angiostrongylus cantonensis* esquematizado (Lai et al., 2016).

OBJETIVOS DEL TRABAJO

Entre los principales objetivos del trabajo se encuentran:

1. Realizar un estudio epidemiológico de los casos y brotes de angiostrongiliasis humana conocidos hasta la fecha a nivel mundial y centrándonos particularmente en los datos citados en nuestro país.
2. Revisar nuevas técnicas de diagnóstico, control y tratamiento actuales de esta enfermedad considerada como emergente.

METODOLOGÍA

Para la elaboración del presente trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática de información relacionada con la neuroangiostrongiliasis y su agente etiológico, *Angiostrongylus cantonensis*. El número total de artículos utilizados asciende a 57.

Dicha búsqueda de información se ha llevado a cabo, principalmente, a través del uso de las siguientes bases de datos:

- *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- *ScienceDirect* (<https://www.sciencedirect.com/>)
- *Dialnet* (<https://dialnet.unirioja.es/>), de procedencia española.

Para acceder a las bases de datos mencionadas, previamente he tenido que acceder, con mi usuario y contraseña de la Universidad de Sevilla, a la página *FAMA de la Universidad de Sevilla* (https://fama.us.es/discovery/search?vid=34CBUA_US:VU1).

Una vez se accedió a las bases de datos, se utilizaron diferentes palabras claves para afinar la búsqueda de artículos, en su mayoría en inglés, pero también en español para la búsqueda a través de Dialnet. La palabra clave más empleada en la búsqueda de artículos fue "*Angiostrongylus cantonensis*". Además, también se utilizó dicha palabra en combinación con las siguientes palabras:

- History
- Epidemiology
- Morphology
- Pathology
- Symptoms
- Diagnosis
- Treatment
- Prophylaxis
- Spain

Entre estas palabras mencionadas y "*Angiostrongylus cantonensis*", se utilizó la palabra *AND* como conector.

Como se puede deducir de las palabras empleadas en la búsqueda, los artículos encontrados al emplear cada combinación fueron utilizados principalmente para un apartado en concreto. De manera que, por ejemplo, los artículos encontrados con la combinación *Angiostrongylus cantonensis AND pathology*, fueron utilizados, principalmente, para el apartado de “patología”.

Además de artículos, como fuentes bibliográficas también he utilizado varios libros:

- “Manual de parasitología: morfología y biología de los parásitos de interés sanitario” del autor Gállego Berenguer
- “Parasitología clínica de Craig Faust” de Paul Chester Beaver y otros autores relacionados.
- “Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA”, editado por varios autores.

Por último, he de mencionar que también he utilizado algunas páginas webs como son la página de los *Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC* (<https://www.cdc.gov/spanish/index.html>) y de la editorial médico - científica *Elsevier* (<https://www.elsevier.com/es-es/connect>).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

Para comprender la epidemiología y distribución de *Angiostrongylus cantonensis*, tenemos que mencionar la gran influencia que tienen los factores: globalización, cambio climático y aumento de la interacción hombre – animal en la emergencia de las zoonosis parasitarias (Patz et al., 2000; Bengis et al., 2004). Además, es de destacar que el factor más importante en la distribución del parásito por el mundo son los viajes (Cowie, 2013). A pesar de la globalización del parásito y de los fallecimientos que ha producido en algunas zonas, no se trata de un problema que afecte a la salud pública a nivel mundial ya que se ha detectado en humanos solo en determinadas zonas (Lindo et al., 2004). De este modo, cabe destacar que la angiostrongiliasis se considera una zoonosis parasitaria emergente (Reynosa-Aguilar et al., 2020).

La angiostrongiliasis por *Angiostrongylus cantonensis* es endémica del sureste de Asia y determinadas regiones del Pacífico (Sohal et al., 2021), pero, como ya hemos dicho, debido a la globalización, ha sido encontrado en diversas zonas como el Caribe, Australia, Nueva Caledonia, Japón o algunas zonas de África como Nigeria o Egipto (da Silva y Morassutti, 2020; Reynosa-Aguilar et al., 2020). Cabe destacar que en Estados Unidos no se han observado casos de meningitis eosinofílica por *A. cantonensis* en humanos (Dorta-Contreras et al., 2007), sino que la presencia del parásito solo se ha observado en animales salvajes, domésticos y primates no humanos (Kim et al., 2002; Duffy et al., 2004). A pesar de que en Europa se han notificado casos de meningitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* en viajeros procedentes de zonas del Caribe (Prasidthrathsint et al., 2017), en este lugar no se ha informado ninguna epidemia de esta enfermedad (Dorta-Contreras et al., 2007). Esto es extraño ya que en Cuba se dan las condiciones adecuadas para que se de la enfermedad: presencia del caracol gigante africano, clima y detección del parásito *Angiostrongylus cantonensis* que fue citado por primera vez en 1981 (Aguilar et al., 1981; Dorta-Contreras et al., 2007; Reynosa-Aguilar et al., 2020). Todo esto lleva a concluir que la mayoría de los casos de meningitis eosinofílica en estas zonas son confundidos con meningitis víricas, lo que hace necesaria la existencia de un adecuado diagnóstico diferencial (Dorta-Contreras et al., 2007).

Según la revisión realizada por Federpiel et al., en 2020, podemos observar como de los 22 casos europeos citados entre 1988 y 2019 (Tabla 1), 21 habían viajado a diferentes zonas extranjeras en las que *Angiostrongylus cantonensis* estaba presente (Tabla 2).

Tabla 1. Distintos países europeos en los que se reportaron casos de neuroangiostrongiliasis que se utilizaron para la revisión mencionada con anterioridad (modificado de Federspiel et al., 2020).

Países europeos	Número	Porcentaje (%)
Francia	9	40.9
Alemania	3	13.6
Países Bajos	2	9.1
Suiza	3	13.6
Bélgica	1	4.5
Croacia	1	4.5
Italia	1	4.5
España	1	4.5
Reino Unido	1	4.5

Tabla 2. Países a los que viajaron 21 de las 22 personas europeas infectadas con *Angiostrongylus cantonensis* (modificada de Federspiel et al., 2020).

Países de destino	Número de casos detectados	Porcentaje (%)
Tahití, Polinesia francesa	8	38.1
Tailandia	4	19.0
Cuba	2	9.5
República Dominicana	2	9.5
Filipinas	2	9.5
Malasia y Singapur	1	4.8
Países de Latinoamérica y Australia	1	4.8

Como puede observarse en las tablas anteriores, de los 22 pacientes implicados en el estudio de Federspiel et al. (2020), 21 de ellos habían viajado, sin embargo, hubo uno que no lo hizo. Este caso fue definido como primer caso autóctono y correspondía a un paciente de Francia (Federspiel et al., 2020; Law et al., 2017).

Según lo citado anteriormente, podemos concluir que prácticamente todos los casos detectados en Europa son importados desde otros países como pueden ser Cuba o Filipinas (Serrano-Moliner et al., 2018).

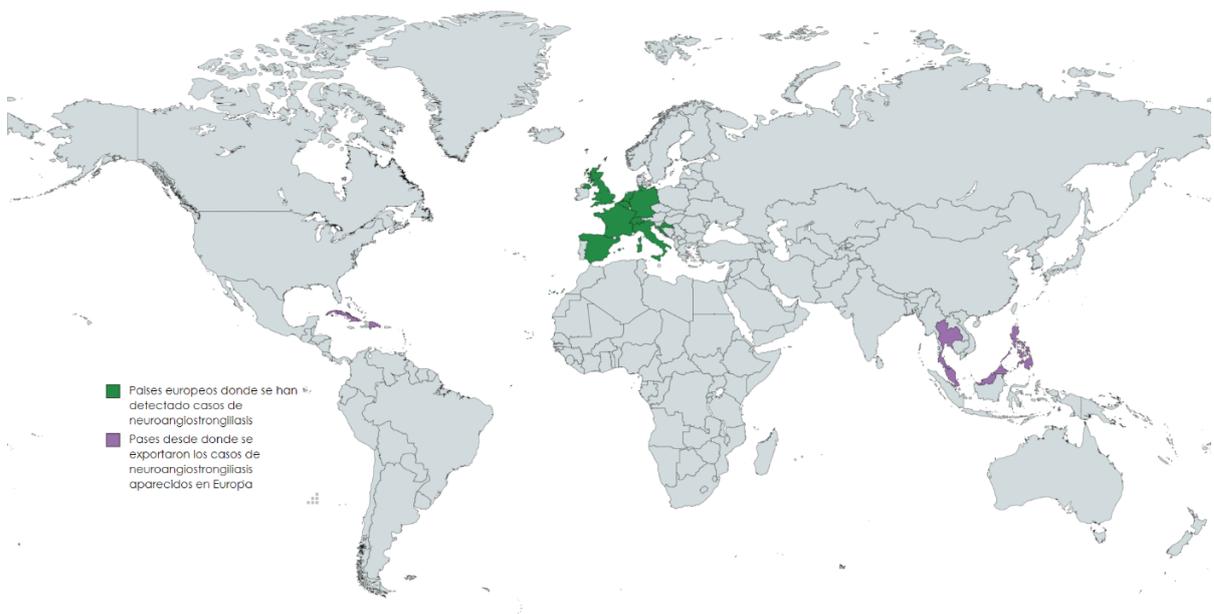


Figura 8. Mapa del mundo donde aparecen los países europeos donde se han notificado casos de neuroangiostrongiliasis en humanos (verde) y los países responsables de la exportación de casos al continente europeo (morado), además de algunos países de Australia y Latinoamérica.

En lo que respecta a España, *Angiostrongylus cantonensis* ha sido detectado en Tenerife, Islas Canarias (Foronda et al., 2010). Nuestro parásito ha sido encontrado infectando a ratas de la especie *Rattus rattus* en los bosques de laurisilva, donde las condiciones climáticas son óptimas para la larva (Lv et al., 2006). Debido a que el hospedador intermediario *A. fulica* no ha sido encontrado en el Archipiélago, es importante determinar la existencia de potenciales hospedadores intermediarios que expliquen la transmisión del parásito (Foronda et al., 2010). Como ya mencionamos en el ciclo biológico, estos hospedadores intermediarios encontrados en Tenerife son *T. pisana* y

P. lamarckii (Martin-Alonso et al., 2015), se puede ver una fotografía de ambos en la Figura 10. El motivo principal de la aparición del nematodo en las Islas Canarias son las conexiones portuarias internacionales de las islas con África, América y Europa. Según esto, la presencia de *Angiostrongylus cantonensis* quizás debiera ser mayor en el puerto de Gran Canaria, ya que este es el más importante, sin embargo, la presencia del parásito en las Islas se centra únicamente en Tenerife, concretamente en el norte, donde las condiciones climáticas son más favorables. Por último, es importante destacar la elevada presencia de ratas infectadas con *Angiostrongylus cantonensis* en zonas cercanas a las ciudades de Sata Cruz de Tenerife y San Cristóbal de La Laguna, como puede verse en la figura 8 (Martín-Carrillo et al., 2021).

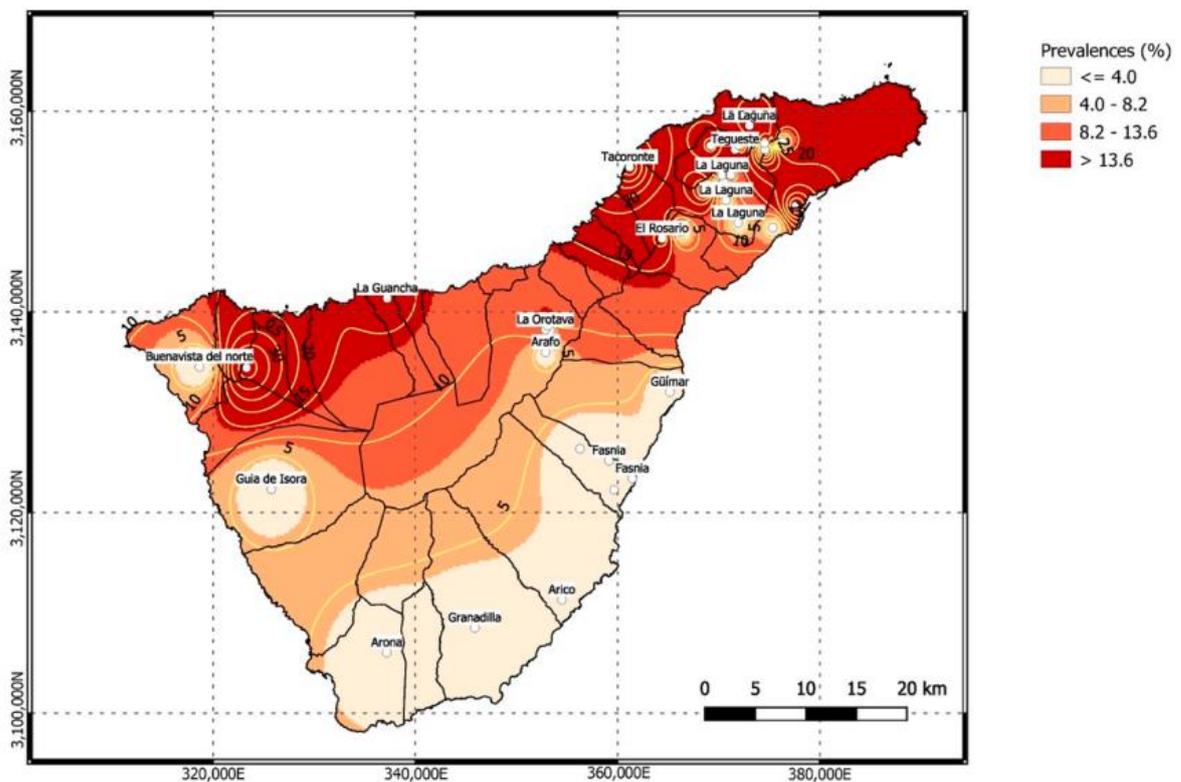


Figura 9. Mapa de calor de Tenerife donde se muestran las zonas de elevada prevalencia de *Angiostrongylus cantonensis* (color rojo) en ratas de la especie *Rattus norvegicus* (obtenido de Martín-Carrillo et al., 2021).



Figura 10. A la izquierda *Theba pisana* (Biodiversidad virtual, 2020) y a la derecha *Plutonia lamarckii* (Biodiversidad virtual, 2010).

Además, *Angiostrongylus cantonensis* también ha sido encontrado infectando a erizos de la especie *Aterix algerus* en Mallorca, Islas Baleares (Paredes-Esquivel et al., 2019). A pesar de que el erizo participa en el ciclo de algunos parásitos, no se ha considerado, hasta ahora, reservorio de *Angiostrongylus* (Spratt, 2015), por lo tanto, el hallazgo de erizos infectados necesita ser estudiado para aclarar la participación de éstos en el ciclo biológico de nuestro nematodo (Paredes-Esquivel et al., 2019). El hecho de que Mallorca sea un sitio de elevada afluencia turística, junto a la existencia de determinados caracoles, puede explicar la propagación del parásito por la isla (Paredes-Esquivel et al., 2019). Hay que mencionar también que, los hospedadores intermediarios *Theba pisana* y *Coronu aspersum*, que forman parte de la fauna de las Islas Baleares, han demostrado ser buenos hospedadores para *Angiostrongylus cantonensis* (Martin-Alonso et al., 2015).

La importancia del hallazgo de *Angiostrongylus cantonensis* en los moluscos mencionados anteriormente se encuentra en que, en las Islas Baleares y Canarias, es muy común la ingesta de ambos. Por lo tanto, para evitar la aparición de casos de neuroangiotrongiliasis en humanos en España, sería conveniente un control y/o buen cocinado de éstos antes de su consumo en estas zonas (Paredes-Esquivel et al., 2019; Martin-Alonso et al., 2015).

En este contexto, cabe destacar, el hallazgo, en Tenerife, de un paciente con anticuerpos frente a *Angiostrongylus cantonensis*. Esto indica un problema de salud pública emergente ya que la infección en humanos puede ocurrir en España y debería ser

tomado en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial en pacientes con meningitis en las Islas Canarias (Martín-Alonso et al., 2015).

CLÍNICA

- **Sintomatología**

El parasitismo producido por *Angiostrongylus cantonensis* es una zoonosis transmitida a través de alimentos, que recibe el nombre de angiostrongiliasis humana (da Silva y Morassutti, 2020). Como ya describimos en el ciclo biológico, la larva migra hasta el cerebro y queda atrapada en éste (Federspiel et al., 2020), por lo que su principal forma clínica es la meningitis eosinofílica, que afecta principalmente a la piamadre (Yang et al., 2019), aunque según la zona que afecte podrá presentarse también como encefalitis o meningoencefalitis eosinofílica (da Silva y Morassutti, 2020).

Una vez ingerida la larva, las manifestaciones clínicas suelen desarrollarse entre los 2 y 35 días después (Serrano-Moliner et al., 2018).

En cuanto a la sintomatología, el síntoma más prevalente va a estar relacionado con el SNC, se trata de un intenso dolor de cabeza (Kramer et al., 2020) de una a dos semanas de duración (Federspiel et al., 2020). En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Khon Kaen, Tailandia durante 1997 y 2019, se han observado diferencias significativas en la duración del dolor de cabeza entre hombres y mujeres, siendo de menor duración en hombres (Sawanyawisuth et al., 2020). Este dolor de cabeza, sin embargo, puede no estar presente, pero no por ello se debe excluir la existencia de infección (Kramer et al., 2020).

Otros síntomas comunes incluyen rigidez de cuello, síntoma típicamente presente en todas las meningitis (Federspiel et al., 2020), fiebre que puede o no estar presente, debilidad muscular, vómitos y náuseas (da Silva y Morassutti, 2020), disestesia y parestesia (Federspiel et al., 2020) (Federspiel et al., 2020). Además, en un menor número de casos ocurre también diarrea (Federspiel et al., 2020).

Los síntomas de papiledema, ataxia (debido a la presencia del parásito en el cerebelo (Yang et al., 2019)), anomalías en los pares craneales e hiperestesia migratoria son considerados como característicos de la presencia de infección (Kramer et al., 2020), aunque muchos de ellos tienen una baja prevalencia (Sawanyawisuth et al., 2020).

Además, la presencia de déficit motor y evolución hacia el coma han demostrado ser signos de mal pronóstico, pues en un estudio realizado con 26 pacientes con meningoencefalitis eosinofílica por *A. cantonensis* en 2006 en Cuba, 6 pacientes con estos síntomas fallecieron. Además, la autopsia de estos pacientes fallecidos demostró la existencia de hipertensión cerebral debido a la presencia de un edema cerebral (Dorta-Contreras et al., 2007).

En la Tabla 3 se recoge la prevalencia observada en el estudio del Hospital Universitario de Khon Kaen, Tailandia durante 1997 y 2019, sobre alguno de los síntomas más característicos.

Tabla 3. Prevalencia, en porcentaje, de los síntomas más comunes producidos por la infección de *Angiostrongylus cantonensis* en humanos (modificada de Sawanyawisuth et al., 2020).

Síntomas	Prevalencia (%)
<i>Dolor de cabeza</i>	100
<i>Rigidez en el cuello</i>	50
<i>Fiebre</i>	7.4
<i>Náuseas y vómitos</i>	55.6
<i>Parestesia</i>	14.8
<i>Papiledema</i>	1.9

A pesar de que la forma más común es la que afecta al sistema nervioso central (SNC), también existe la que afecta a los ojos, que es conocida como angiostrongiliasis ocular (Yang et al., 2019). Este tipo de parasitismo, aunque rara vez ocurre, se traduce en pérdida permanente de la visión (Sawanyawisuth et al., 2020) y daño ocular (da Silva y Morassutti, 2020).

Por último, hablaremos de las manifestaciones clínicas en niños entre las que destacamos algunas comunes a las producidas en adultos como pueden ser fiebre, vómito, fatiga y dolor muscular. Sin embargo, existen otras que pueden ocurrir solo en niños: irritabilidad, dolor abdominal y pérdida de apetito, llanto persistente y letargo (Kramer et al., 2020).

- **Patología**

Antes de nada, es importante aclarar que, aunque la fisiopatología de la neuroangiostrongiliasis se ha podido, en cierta medida, aclarar, los mecanismos patogénicos no están claros y se necesitan más estudios (Ramos-Robledo et al., 2020).

La fisiopatología se debe a que la larva de *Angiostrongylus cantonensis*, una vez llega al cerebro, no es capaz de salir de éste. El hecho de que la larva no pueda salir del cerebro se debe a la llegada de eosinófilos al parénquima cerebral con el fin de matar a la larva. Todo esto provocará una fuerte reacción inflamatoria que llevará a los pacientes a sufrir una meningitis eosinofílica (Ramos-Robledo et al., 2020; da Silva y Morassutti, 2020).

Diversos estudios han demostrado que, en respuesta a la infección, los eosinófilos proliferan y migran desde la médula ósea al lugar donde se encuentran las larvas, es decir, al cerebro. Esto explicaría que la mayoría de los pacientes presenten un elevado número de eosinófilos en el líquido cefalorraquídeo además de en sangre (Tabla 4) (Wang et al., 2020; Yang et al., 2019).

Según varios estudios realizados en ratones, lo que hace que los eosinófilos se dirijan al cerebro es el aumento de los niveles de ciertos quimioatrayentes (Wang et al., 2020). En este contexto cabe mencionar a la interleucina 5 (IL – 5), producida por linfocitos Th2 y que actúa como activador del sistema inmune al ser una molécula activadora de eosinófilos. Por tanto, lo que ocurre en el cerebro es que el movimiento de la larva provoca el aumento de moléculas quimioatrayentes (IL – 5) y, con ello, la llegada de eosinófilos (Ramos-Robledo et al., 2020; Elsevier Connect, 2019; da Silva y Morassutti, 2020).

Una vez en el cerebro, los eosinófilos liberan de sus gránulos determinados agentes citotóxicos y la proteína catiónica del eosinófilo que lograrán la lisis de la larva de *A. cantonensis* (Yan et al., 2018; Elsevier Connect, 2019).

El daño cerebral producido puede terminar en un daño neurológico permanente debido a la presencia de la larva muerta en el cerebro, al fallo vascular producido por la inflamación, y a la liberación de los factores quimioatrayentes junto con los agentes liberados por los eosinófilos (da Silva y Morassutti, 2020; Yan et al., 2018). Por último, podemos aclarar que la presencia de la larva va a hacer que se afecten principalmente

los ventrículos del cerebro (Yan et al., 2018) y la piamadre (Yang et al., 2019), mientras que la respuesta inmune hará que se afecte todo el parénquima cerebral (Yan et al., 2018).

Además, podemos mencionar la presencia de ciertas inmunoglobulinas, como la IgE (Yan et al., 2018). Las IgE se han encontrado en el líquido cefalorraquídeo en elevada concentración en la fase aguda de la enfermedad, tras realizar una punción lumbar (Padilla et al., 2009). La explicación de esto se encuentra en que la IgE es muy importante en la lucha contra helmintos (Zubeldia et al. 2012).

DIAGNÓSTICO

La principal dificultad del diagnóstico de la infección producida por *Angiostrongylus cantonensis* es la inexistencia del parásito o huevos en heces (da Silva y Morassutti, 2020). Además, a esto se le une la falta de infraestructuras en las zonas endémicas y el problema de que los métodos de laboratorio empleados no están estandarizados y varían según la pureza del antígeno empleado (Qvarnstrom et al., 2016).

El diagnóstico se basa, principalmente, en los síntomas clínicos de una meningitis eosinofílica y en el historial médico donde conste la ingestión de hospedadores intermediarios o paraténicos (Federspiel et al., 2020). En países endémicos, la neuroangiostrongiliasis suele detectarse a través de la sintomatología descrita anteriormente junto con algunas pruebas seroinmunológicas de laboratorio (Somboonpatarakun et al., 2019).

Debido a estas dificultades, diversos estudios se han llevado a cabo para lograr la creación de un método de diagnóstico que permita detectar el parásito de manera eficaz. A continuación, vamos a describir el método de diagnóstico tradicional (clínico), así como los que están en desarrollo (serológico e inmunológico).

- **Diagnóstico clínico**

El hallazgo microscópico de la larva en el líquido cefalorraquídeo del paciente es considerado como diagnóstico diferencial y definitivo. Sin embargo, la observación de ésta en muestras de líquido cefalorraquídeo ocurre en muy pocas ocasiones. De hecho, en un estudio realizado sobre 33 pacientes, solo en uno de ellos se encontró la larva en el líquido cefalorraquídeo (Figura 10) (Qvarnstrom et al., 2016).

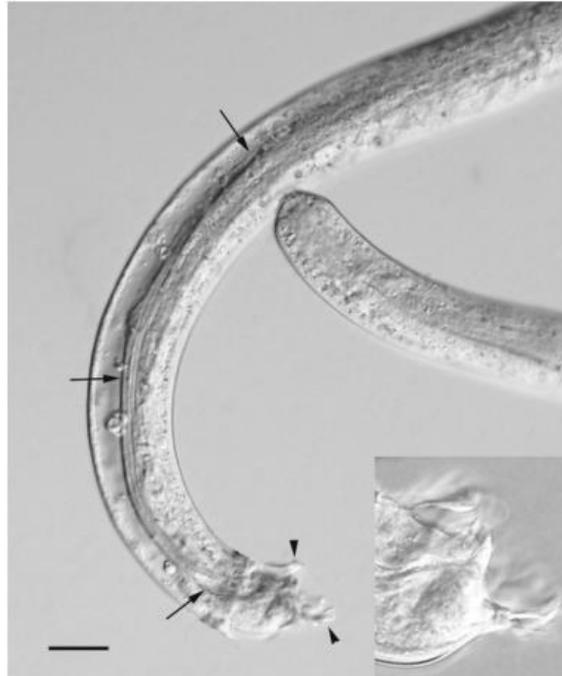


Figura 11. Microfotografía de la parte posterior de la larva de *Angiostrongylus cantonensis* encontrada en el líquido cefalorraquídeo de uno de los pacientes que participó en el estudio realizado por Qvarnstrom et al., en 2016. Las flechas señalan a las largas espículas y las puntas de flecha a la bolsa copulatriz en desarrollo (ampliada en el cuadrado situado abajo a la derecha) (Qvarnstrom et al., 2016)

Por lo tanto, como diagnóstico clínico de la infección por *Angiostrongylus cantonensis* usaremos la sintomatología descrita anteriormente, que tarda de 1 a 3 semanas en aparecer (Yang et al., 2019). Sin embargo, no puede emplearse como diagnóstico diferencial.

Por otro lado, los análisis de laboratorio que pueden realizarse para el diagnóstico incluyen análisis de tipo rutinario y bioquímico de sangre, así como análisis rutinario, bioquímico e inmunológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), en el que se mide la cantidad de eosinófilos, proteínas y anticuerpos IgG, además de realizar la búsqueda de la larva (Tabla 4) (Yang et al., 2019). Los datos recogidos en un estudio realizado sobre 27 pacientes en Dali, China, ofrecieron los resultados que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados obtenidos en Dali, China, tras los exámenes de laboratorio realizados en distintas muestras de *Angiostrongylus cantonensis*, con un tamaño de muestra n = 27 (modificada de Yang et al., 2019).

Tipo de muestra	Valor medido	Estado del valor	n° de casos	Porcentaje (%)
Sangre periférica	<i>Eosinófilos</i>	Normal	10	37.0
		Elevado	17	63.0
LCR	<i>Eosinófilos</i>	Normal	10	37.0
		Elevado	17	63.0
	<i>Proteínas</i>	Normal	6	22.2
		Elevado	21	77.8
	<i>Anticuerpos IgG</i>	Positivo	16	59.3
	<i>Presencia de larva</i>	Positivo	7	25.9

Por último, también serán importantes las manifestaciones detectadas a través del examen por resonancia magnética. Según los datos obtenidos en el estudio mencionado anteriormente, todos los pacientes presentaron anomalías intracraneales que afectan principalmente a la piamadre, los vasos parameningeos y nódulos intracraneales (Yang et al., 2019).

Como ya se ha dicho anteriormente, la meningitis producida por *Angiostrongylus cantonensis* puede ser confundida fácilmente con otras meningitis producidas por distintos parásitos, como la producida por *Gnathostoma spinigerum*. Debido a ello, es necesaria la creación de métodos de diagnóstico específicos y diferenciales para la larva en estudio (Senthong et al., 2013).

- **Diagnóstico inmunológico**

De entre todos los antígenos estudiados para llevar a cabo un diagnóstico serológico de la angiostrongiliasis, la glicoproteína 31 kDa del parásito ha demostrado ser el más adecuado (da Silva y Morassutti, 2020). Esta glicoproteína se purificó mediante electroelución, después de ser descrita por primera vez para su uso en serodiagnóstico en 1996 (Eamsobhana y Yong, 2009).

Tradicionalmente, en los países endémicos, la detección de *Angiostrongylus cantonensis* se ha estado realizando mediante test ELISA e inmunotransferencia (Eamsobhana et al.,

2018). La realización de test ELISA en muestras de pacientes infectados ha permitido la detección de antígenos específicos del parásito. En el caso del test ELISA, como agente captador se ha utilizado el anticuerpo monoclonal AW – 3C2, que muestra una especificidad del 100% pero una sensibilidad del 50%. Además, se ha visto, que, según se han ido desarrollando y acoplando al test ELISA nuevos anticuerpos monoclonales, se ha obtenido una mayor sensibilidad en la detección de antígenos (Eamsobhana y Yong, 2009).

La bibliografía consultada permite esclarecer que el problema principal de estos métodos de diagnóstico es que requieren de laboratorios con instrumentación necesaria, pero en los países donde esta enfermedad es endémica, estos laboratorios no siempre están disponibles. Debido a esto, el desarrollo de un método de diagnóstico rápido y manejable supone una gran ventaja para estas poblaciones.

Ante la perspectiva de la necesidad de un método de diagnóstico útil para estos países endémicos, aparece el test AcQuick^{Dx}. El antígeno 31 kDa purificado mencionado anteriormente, se acopló a una banda inmunocromatográfica permitiendo la fabricación de este test rápido y de fácil utilización que permite detectar la presencia de anticuerpos frente a *A. cantonensis* (Eamsobhana et al., 2018). Este dispositivo puede ser almacenado a temperatura ambiente y ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad del 100% y 98.72% respectivamente. Además, presenta un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 100% (Eamsobhana et al., 2018).

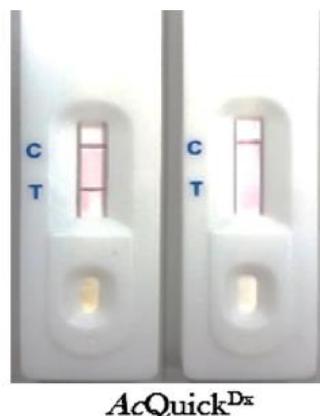


Figura 12. Interpretación visual del Test AcQuick^{Dx}. La marca C corresponde a la línea de control y la presencia de una línea roja al lado de T va a permitir conocer la existencia, o no, de IgG frente *Angiostrongylus cantonensis* en la muestra. Para la detección de IgG

se emplea una anti – inmunoglobulina G de ratón. A la izquierda de la imagen se muestra un resultado positivo debido a la presencia de línea roja tanto en C como en T. Por otro lado, a la derecha, se muestra un resultado negativo (Eamsobhana et al., 2018).

Es importante mencionar que este test rápido AcQuick^{Dx} supone una gran ventaja frente al detector rápido no enzimático conocido como ensayo de filtración de inmuno – oro (dot immunogold filtration assay) (DIGFA), que requiere refrigeración para ser almacenado (Eamsobhana et al., 2018).

Sin embargo, el empleo de este AcQuick^{Dx} test es útil para fases tardías de la infección, cuando los anticuerpos ya han sido desarrollados. Para fases agudas es más adecuado el empleo de un inmunoensayo rápido de flujo lateral (rapid lateral Flow immunoassay) (LFIA). Éste, permite la detección de antígenos específicos de *A. cantonensis* con una especificidad y sensibilidad del 100% y 91.1%, respectivamente (Chen et al., 2016).

Por último, y como ya hemos mencionado, hay que destacar la importancia que tiene la creación del test AcQuick^{Dx} en áreas endémicas como Tailandia, ya que permite una detección de manera rápida y a temperatura ambiente de los anticuerpos frente *A. cantonensis* en suero humano (Eamsobhana et al., 2018).

- **Diagnóstico genético/molecular**

Este tipo de diagnóstico se basa en la realización de una PCR cuantitativa (qPCR) del líquido cefalorraquídeo durante las fases tempranas de la infección por *Angiostrongylus cantonensis*. Esto ha demostrado ser un método útil para el diagnóstico del parásito incluso antes de que sea posible su detección por la producción de anticuerpos, así como a la hora de realizar un diagnóstico diferencial (Qvarnstrom et al., 2016).

Para realizar la PCR, se han utilizado varios cebadores que reconocen distintos genes de la larva *Angiostrongylus cantonensis*, los cuales han demostrado tener una eficacia variable. Esta variabilidad se debe, entre otras causas, a la diferente especificidad del cebador por el gen que utilicemos. Así, la qPCR dirigida al Espaciador Transcrito Interno 1 (ITS1) del ADN ribosómico del parásito, demostró una baja especificidad. Sin embargo, cuando la qPCR se dirigió al gen de la unidad I de *citocromo oxidasa* (*Cox1*), los resultados obtenidos fueron lo suficientemente sólidos (Qvarnstrom et al., 2016). Por tanto, el diagnóstico por qPCR dirigido al gen *Cox1* parece ser el más acertado.

Aunque no existe consenso sobre la manera adecuada de diagnosticar este parásito mediante PCR (da Silva y Morassutti, 2020), varios laboratorios han obtenido buenos resultados al tratar, con diferentes métodos, las muestras obtenidas en diferentes fases de la infección (Wilkins et al., 2013).

La secuenciación del genoma de *Angiostrongylus cantonensis* permitiría la adquisición de nuevas herramientas para mejorar el diagnóstico genético de la enfermedad (Morassutti et al., 2013).

TRATAMIENTO

La evolución de la meningitis eosinofílica producida por *Angiostrongylus cantonensis* es de 1 a 4 semanas, por ello, se recomienda un diagnóstico precoz para comenzar el tratamiento lo antes posible (Prociv y Turner, 2018).

El tratamiento se ha basado principalmente en el alivio de la sintomatología con antiinflamatorios como los corticoides, y acetaminofeno, así como en el tratamiento con antihelmínticos como el albendazol. Además, se recomienda terapia de apoyo con analgésicos y punciones lumbares (Sawanyawisuth y Sawanyawisuth, 2008).

La necesidad de usar acetaminofeno para tratar el dolor de cabeza se ve disminuida cuando se emplea prednisolona (corticoide), durante una o dos semanas (Chotmongkol et al., 2000; Sawanyawisuth et al., 2004).

El uso de la terapia conjunta con corticoides, como la dexametasona o prednisolona, junto con antihelmínticos, como el albendazol o mebendazol, parece ser más efectiva ya que permiten limitar la reacción inflamatoria y matar a la larva, respectivamente (Diao et al., 2011; Lam et al., 2020). Respecto al mecanismo de acción de estos dos fármacos, como ya hemos dicho, el albendazol, lo que hace es matar de manera efectiva a la larva mediante la unión a la β – tubulina de *A. cantonensis* y mediante la inhibición de la absorción y uso de la glucosa por parte del parásito. Por otro lado, para tratar el problema de la neuroinflamación, se utiliza en combinación con corticoides (Wang et al., 2006; Lam et al., 2020). Los corticoides han demostrado ser eficaces en la disminución de la inflamación cerebral a corto plazo, pero a la larga, el uso de estos fármacos produce diversas reacciones adversas como son la inmunosupresión y la supresión del eje adrenal (Lam et al., 2020).

A fin de encontrar una terapia de calidad que permita disminuir la inflamación neuronal sin usar corticoesteroides, aparece la Schisandra B, molécula bioactiva obtenida de la planta *Schisandra chinensis* que ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antitumorales (Zhang et al., 2017; Xin et al., 2017). El objetivo de usar esta molécula es disminuir el daño cerebral a través de la reducción de la inflamación, así como favorecer la protección del SNC mediante la disminución de la apoptosis (Lam et al., 2020).

La molécula Schisandra B ha demostrado jugar un papel muy importante en la regulación de la respuesta inflamatoria del hospedador infectado con *Angiostrongylus cantonensis*, aunque sus efectos no están del todo claros. De este modo, los mecanismos neuroprotectores de la Schisandra B parecen estar relacionados con la inhibición de la activación de las caspasas, enzimas cuya activación produce la muerte celular (también observada en los casos en los que solo se usó albendazol como tratamiento), así como en la inmunoregulación (Lam et al., 2020).

La hipótesis del mecanismo de la Schisandra B se centra en la inmunoregulación, que permite mejorar la función neuronal e inflamación en los afectados con meningoencefalitis por *A. cantonensis*. Los siguientes resultados fueron obtenidos al emplear la terapia conjunta, albendazol – Schisandra B, en un estudio en ratones (Lam et al., 2020):

- Relacionado con los linfocitos Th2:
 - Niveles de IL – 4 disminuidos, esto podría explicar la mejora de comportamiento observada en los ratones ya que esta citocina ayuda a importantes funciones cerebrales como el aprendizaje y la memoria (Lam et al., 2020; Derecki et al., 2010).
 - Niveles de IL – 10 (principal citocina antiinflamatoria (Ostabal et al., 2003)) disminuidos en comparación con el grupo infectado y no tratado. Esto afianza la hipótesis de que la terapia conjunta puede disminuir el daño neurológico (Lam et al., 2020).
- Relacionado con los linfocitos Th1:
 - IL – 2 se ve aumentada, lo que afirma la idea de que la Schisandra B tiene funciones inmunorreguladoras (Lam et al., 2020). Esta interleucina se

encarga de promover la producción de linfocitos T (Ostabal et al., 2003), por tanto, su aumento durante el tratamiento implica una mejora para el sistema inmune del hospedador (Lam et al., 2020).

- INF – γ , con propiedades tanto antiinflamatorias como proinflamatorias, también se ve aumentada. Esto supone un beneficio para el infectado ya que diversos estudios también han demostrado que INF – γ tiene funciones neuroprotectoras (Hindinger et al., 2012; Lam et al., 2020).

Con toda esta información y los estudios realizados por Lam et al., en 2020, podemos afirmar que la terapia conjunta de albendazol y Schisandra B implica mejores resultados en el tratamiento de la infección por *Angiostrongylus cantonensis*, que si se emplean estas moléculas por separado.

MEDIDAS PROFILÁCTICAS

Teniendo en cuenta la presencia de *Angiostrongylus cantonensis* en hospedadores intermediarios que habitan en las Islas Baleares y, sobre todo, en las Islas Canarias, hay que considerar este parasitismo un riesgo a estudiar para la salud pública en España.

Las medidas profilácticas de este parasitismo deben ir encaminadas a evitar el contagio del hombre, por tanto, son recomendables medidas de control sobre las ratas, que actúa como fuente de infección. De este modo evitaremos que infecten a los hospedadores intermediarios (caracoles), y éstos a nosotros (Martín -Alonso et al., 2011).

La implantación de medidas profilácticas adecuadas es una necesidad en aumento ya que la llegada de este parásito a España ya ha aparecido incluso en la prensa tanto nacional (Figura 13) como internacional (Figura 14).

ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS

El gusano parásito que transmite meningitis y ha sido hallado en Mallorca

ELENA SOTO
Palma
Actualizado Lunes, 23
septiembre 2019 -
10:36



Comentar

Los investigadores de la UIB han confirmado el hallazgo en dos erizos de Mallorca de *Angiostrongylus cantonensis*, un nemátodo capaz de causar afecciones neurológicas en la fauna y, también, en humanos.



Bolsa copulatoria del nemátodo macho '*Angiostrongylus cantonensis*'. UIB

El director de El Mundo selecciona las noticias de mayor interés para ti.

[Recibir Newsletter](#)

Figura 13. Artículo publicado en el periódico español El Mundo en septiembre de 2019 donde se alerta de la presencia de *Angiostrongylus cantonensis* en las Islas Baleares (El Mundo, 2019).

En España

Alerta en Europa: detectan un gusano que enferma de meningitis a los humanos y tratan de erradicarlo

Lo hallaron en Mallorca y causó preocupación porque podría diseminarse por el continente europeo en muy poco tiempo.



Angiostrongylus cantonensis. El gusano que causa la meningitis fue hallado en China en la década del treinta del siglo pasado. Foto/Wikipedia

Figura 14. Artículo publicado en la sección internacional del periódico argentino Clarín en abril de 2021 en el que alertan sobre el peligro potencial que supone la aparición de *Angiostrongylus cantonensis* en España (Clarín, 2021).

Además, debemos mencionar la importancia de las medidas profilácticas que se deben adoptar cuando se viaje a alguna zona donde la incidencia del parasitismo sea elevada. Entre estas medidas (Cowie, 2013) incluimos:

- Evitar la ingesta indiscriminada de moluscos, babosas, ranas y camarones crudos o pocos cocinados (hospedadores intermediarios y paraténicos del parásito)
- Lavar bien las verduras que se vayan a comer.
- Lavar las manos antes de comer, especialmente si previamente se han manejado babosas o caracoles.

Estas medidas también son útiles para aquellas personas que viven en zonas endémicas. Junto a éstas, es importante destacar el adecuado filtrado del agua de lluvia que se recolecta para uso cotidiano y en agricultura. La importancia de esto radica en la posibilidad de infectarse con *Angiostrongylus cantonensis* a través de la ingesta y empleo de estas aguas contaminadas, algo que explicaría el elevado número de casos de meningitis eosinofílica en zonas como Hawái. La contaminación de estas aguas se produce cuando el hospedador intermediario *P. martensi* muda la piel y libera en ella larvas tres infectantes. Estas larvas se mantienen vivas en el agua durante semanas y son capaces de atravesar los filtros convencionales empleados para el filtrado de agua (20 μm). Yendo aún más lejos, Howe et al., en 2019, han demostrado que también son capaces de atravesar filtros de 10, 5 y 1 μm . Todo esto lleva a la necesidad de encontrar un método adecuado para destruir las larvas presentes en el agua y de educar en la adecuada desinfección del agua a los usuarios en zonas de elevada incidencia (Howe et al., 2019).

CONCLUSIONES

Tras el estudio realizado en el presente Trabajo Fin de Grado podemos concluir:

- La angiostrongiliasis es un parasitismo que supone un peligro potencial para la salud pública en España ya que se trata de una enfermedad que puede llegar fácilmente al hombre a través de los diversos hospedadores intermediarios encontrados en el archipiélago Canario y Balear (*T. pisana* y *P. lamarckii* principalmente).

- Debido a que se trata de una enfermedad potencialmente emergente en España, es importante alertar a las autoridades sanitarias pertinentes para tratar de llevar a cabo medidas profilácticas que eviten la infección de humanos con *Angiostrongylus cantonensis*.
- La difícil detección del parásito en el líquido cefalorraquídeo lleva a la necesidad de desarrollar métodos de diagnóstico serológicos eficaces, como es el caso de AcQuick^{DX}, que puede ser de gran utilidad en las zonas rurales donde este parasitismo es endémico.
- El tratamiento de la enfermedad no está del todo definido y se basa en antiinflamatorios para tratar la inflamación que produce la meningitis eosinofílica. Debido a esto, las medidas de control cobran gran importancia para las personas que viajen o habiten en zonas donde *Angiostrongylus cantonensis* está presente de forma endémica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas AK. Células implicadas en las reacciones alérgicas. 9ª ed. Elsevier Connect: agosto de 2019. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/inmunologia-celulas-implicadas-en-las-reacciones-alergicas#:~:text=Los%20gr%C3%A1nulos%20de%20los%20eosin%C3%B3filos,de%20reacci%C3%B3n%20de%20fase%20tard%C3%ADa> [Consultado en mayo 2021].

Aguiar PH, Morera P, Pascual J. First record of *Angiostrongylus cantonensis* in Cuba. Am J Trop Med Hyg. 1981; 30(5): 963.

Bengis RG, Leighton FA, Fischer JR, Artois, Mörner T, Tate CM. The role of wildlife in emerging and re-emerging zoonoses. Rev Sci Tech. 2004; 23(2): 497-511.

Chester Beaver P, Clifton Jung R, Wayne Cupp E. Parasitología clínica de Craig Faust. 3ª ed. México: Masson Doyma Mexico, SA: 2003.

Chen MX, Chen JX, Chen SH, Huang DN, Ai L, Zhang RL. Development of lateral flow immunoassay for antigen detection in human *Angiostrongylus cantonensis* infection. Korean J Parasitol. 2016; 54(3): 375-380.

Chotmongkol V, Sawanyawisuth K, Thavornpitak Y. Corticosteroid treatment of eosinophilic meningitis. Clin Infect Dis. 2000; 31(3): 660-662.

Clarín. Alerta en Europa: detectan un gusano que enferma de meningitis a los humanos y tratan de erradicarlo. Clarín Internacional: abril 2021. Disponible en: https://www.clarin.com/internacional/alerta-europa-detectan-gusano-enferma-meningitis-humanos-tratan-erradicarlo_0_9eAGrIXz.html [Consultado en junio 2021].

Cowie RH. Biology, systematics, life cycle, and distribution of *Angiostrongylus cantonensis*, the cause of rat lungworm disease. Hawaii J Med Public Health. 2013; 72(6): 6-9.

Cowie RH. Pathways for transmission of Angiostrongyliasis and the risk of disease associated with them. Hawaii J Med Public Health. 2013; 72(6): 70-74.

Da Silva AJ, Morassutti AL. *Angiostrongylus* spp. (Nematoda; Metastrongyloidea) of global public health importance. Res Vet Sci. 2020.

Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, Quinnes KM, Carihfield A, Lynch KR, et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: A key role for IL-4. J Exp Med. 2010; 207(5): 1067-1080.

Diao Z, Wang J, Qi H, Li X, Zheng X, Yin C. Treatment of angiostrongyliasis using a combination of albendazole and dexamethasone: The results of a retrospective and comparative study. Ann Trop Med Parasitol. 2011; 105(1): 65-69.

Dorta-Contreras AJ, Núñez-Fernández FA, Pérez-Martín O, Lastre-González M, Magraner-Tarrau ME, Bu-Coifiú Fanego R, et al. Peculiaridades de la meningoencefalitis por *Angiostrongylus cantonensis* en América. Rev Neurol. 2007; 45(12): 755-763

DPDx – Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern (Angiostrongyliasis, Neural). Centers for Disease Control and Prevention: última revisión en junio de 2019. Disponible en: https://www.cdc.gov/dpdx/angiostrongyliasis_can/index.html [Consultado en marzo 2021].

Duffy MS, Miller CL, Kinsella JM, De Lahunta A. *Parastrongylus cantonensis* in a nonhuman primate, Florida. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10(12): 2207-2210.

Eamsobhana P, Tungtrongchitr A, Wanachiwanawin D, Yong H Sen. Immunochromatographic test for rapid serological diagnosis of human angiostrongyliasis. *Int J Infect Dis*. 2018; 73: 69-71.

Eamsobhana P, Yong H Sen. Immunological diagnosis of human angiostrongyliasis due to *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda: Angiostrongylidae). *Int J Infect Dis*. 2009; 13(4): 425-431.

Elena Soto. El gusano parásito que transmite meningitis y ha sido hallado en Mallorca. *El Mundo*: lunes, 23 septiembre 2019. Disponible en: <https://www.elmundo.es/baleares/2019/09/23/5d8882e7fdddf164d8b4604.html>
[Consultado en junio 2021]

Federspiel F, Skovmand S, Skarphedinsson S. Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in Europe. *Int J Infect Dis*. 2020; 93: 28-39.

Foronda P, López-González M, Miquel J, Torres J, Segovia M, Abreu-Acosta N, et al. Finding of *Parastrongylus cantonensis* (Chen, 1935) in *Rattus rattus* in Tenerife, Canary Islands (Spain). *Acta Trop*. 2010; 114(2): 123-127.

Fotografía y Biodiversidad. Invertebrados insectariumvirtual [en línea] [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://www.biodiversidadvirtual.org/>.

Gállego Berenguer J, Manual de parasitología: morfología y biología de los parásitos de interés sanitario. Barcelona: Publicacions i edicions; 2007.

Hindinger C, Bergmann CC, Hinton DR, Phares TW, Parra GI, Hussain S, et al. IFN- γ signaling to astrocytes protects from autoimmune mediated neurological disability. *PLoS One*. 2012; 7(7): 1-12.

Howe K, Kaluna L, Fisher BT, Tagami Y, McHugh R, Jarvi S. Water transmission potential of *Angiostrongylus cantonensis*: Larval viability and effectiveness of rainwater catchment sediment filters. *bioRxiv*. 2018: 1-20.

Kim DY, Stewart TB, Bauer RW, Mitchell M. *Parastrongylus* (= *Angiostrongylus*) *cantonensis* now endemic in Louisiana wildlife. J Parasitol. 2002; 88(5): 1024-1026.

Kramer K, Yates J, McMillan JK, Gosnell W, Murphy GS, Blalock E, et al. Special Feature: Diagnosis and Treatment of Neuroangiostrongyliasis in Hawai'i. Hawai'i J Heal Soc Welf. 2020; 79(12): 353-357.

Lai D, Dai X, Hide G, Lun Z. *Angyostrongylus cantonensis* and human angiostrongyliasis. University of Salford (Manchester). 2016.

Lam HYP, Liang TR, Jiang SJ, Peng SY. Albendazole-schisandrin B co-therapy on angiostrongylus cantonensis-induced meningoencephalitis in mice. Biomolecules. 2020; 10(7): 1-17.

Law J, Jovel J, Patterson J, Ford G, Keefe OS, Wang W, et al. Fatal autochthonous Case of Eosinophilic Meningitis Caused by. Emerg Infect Dis. 2017; 23(6): 8-9.

Lindo JF, Escoffery CT, Reid B, Codrington G, Cunningham-Myrie C, Eberhard ML. Fatal autochthonous eosinophilic meningitis in a Jamaican child caused by *Angiostrongylus cantonensis*. Am J Trop Med Hyg. 2004; 70(4): 425-428.

Lv S, Zhang Y, Steinmann P, Zhou XN. Emerging angiostrongyliasis in mainland China. Emerg Infect Dis. 2008; 14(1): 161-164.

Lv S, Zhou X-N, Zhang Y, Liu H-X, Zhu D, Yin W-G, et al. The effect of temperature on the development of *Angiostrongylus cantonensis* (Chen 1935) in *Pomacea canaliculata* (Lamarck 1822). Parasitol Res. 2006; 99(5): 583-587.

Martín-Alonso A, Abreu-Yanes E, Feliu C, Mas-Coma S, Bargues MD, Valladares B, et al. Intermediate hosts of *Angiostrongylus cantonensis* in Tenerife, Spain. PLoS One. 2015; 10(3): 1-10.

Martín-Carrillo N, Feliu C, Abreu-Acosta N, Izquierdo-Rodríguez E, Dorta-Guerra R, Miquel J, et al. A Peculiar distribution of the emerging nematode *Angiostrongylus cantonensis* in the Canary Islands (Spain): Recent introduction or isolation effect? Animals. 2021; 11(5): 1267.

Monte TCC, Gentile R, Garcia J, Mota E, Santos JN, Maldonad AM. Brazilian *Angiostrongylus cantonensis* haplotypes, ac8 and ac9, have two different biological and morphological profiles. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014; 109(8): 1057-1063.

Morassutti AL, Perelygin A, DE Carvalho MO, Lemos LN, Pinto PM, Frace M, et al. High throughput sequencing of the *Angiostrongylus cantonensis* genome: a parasite spreading worldwide. Parasitology. 2013; 140(10): 1304-1309.

Ostabal Artigas M, Fragero Blesa E, Comino García A. Estructura y función de las citocinas. Med Integral. 2003; 41(3): 151-161.

Padilla Docal B, Dorta-Contreras AJ, Bu-Coifiú Fanego R. Activación y biosíntesis intratecal de C3c en niños con meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. Rev Neurol. 2009; 48(12): 632.

Paredes-Esquivel C, Sola J, Delgado-Serra S, Riera MP, Negre N, Miranda MÁ, et al. *Angiostrongylus cantonensis* in North African hedgehogs as vertebrate hosts, Mallorca, Spain, October 2018. Eurosurveillance. 2019; 24(33): 1-5.

Patz JA, Graczyk TK, Geller N, Vittor AY. Effects of environmental change on emerging parasitic diseases. Int J Parasitol. 2000; 30(12-13): 1395-1405.

Peng J, He ZP, Zhang S, Lun ZR, Wu ZD, Fan CK, et al. Phylogeography of *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda: Angiostrongylidae) in southern China and some surrounding areas. PLoS Negl Trop Dis. 2017; 11(8): 1-18.

Prasidthrathsint K, Lewis J, Couturier MR. Closing the briefcase: *Angiostrongylus cantonensis* eosinophilic meningitis in a returned traveler. J Clin Microbiol. 2017; 55(10): 3147-3148.

Prociv P, Spratt DM, Carlisle MS. Neuro-angiostrongyliasis: unresolved issues. Int J Parasitol. 2000; 30(12): 1295-1303.

Prociv P, Turner M. Perspective piece neuroangiostrongyliasis: The «subarachnoid phase» and its implications for anthelmintic therapy. Am J Trop Med Hyg. 2018; 98(2): 353-359.

Qvarnstrom Y, Xayavong M, Da Silva ACA, Park SY, Christian AW, Calimlim PS, et al. Real-time polymerase chain reaction detection of *Angiostrongylus cantonensis* DNA in cerebrospinal fluid from patients with eosinophilic meningitis. *Am J Trop Med Hyg.* 2016; 94(1): 176-181.

Ramos-Robledo A, Meijides-Mejías C, Zamora Fung R, Dorta-Contreras AJ. Meningoencefalitis por *Angiostrongylus cantonensis*. *AN (Mex).* 2020; 25(2): 45-56.

Reynosa-Aguilar Y, Sucet K, Armas E, Vega-Puentes JO, Céspedes-Pereña V. El riesgo de parasitismo por *Angiostrongylus cantonensis*: una problemática reemergente en Cuba. *Rev Inf Cient.* 2020; 99(2): 178-187.

Sawanyawisuth K, Limpawattana P, Busaracome P, Ninpaitoon B, Chotmongkol V, Intapan PM, et al. A 1-week course of corticosteroids in the treatment of eosinophilic meningitis [2]. *Am J Med.* 2004; 117(10): 802-803.

Sawanyawisuth K, Sawanyawisuth K. Treatment of angiostrongyliasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008; 102(10): 990-996.

Sawanyawisuth K, Sawanyawisuth K, Senthong V, Limpawattana P, Intapan PM, Maleewong W, et al. Clinical features and course of *Angiostrongylus cantonensis* eosinophilic meningitis in patients receiving supportive therapy. *Food Waterborne Parasitol.* 2020; 21: e00095.

Senthong V, Chindaprasirt J, Sawanyawisuth K. Differential diagnosis of CNS Angiostrongyliasis: A short review. *Hawaii J Med Public Health.* 2013; 72(6): 52-54.

Serrano-Moliner M, Morales-Suarez-Varela M, Valero MA. Epidemiology and management of foodborne nematodiasis in the European Union, systematic review 2000–2016. *Pathog Glob Health.* 2018; 112(5): 249-258.

Sohal RJ, Gilotra TS, Lui F. *Angiostrongylus cantonensis*. StatPearls: última actualización en marzo 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556067/> [Consultado en junio 2021].

Solórzano-Alava L, Sánchez-Amador F, Valverde T. Huéspedes intermediarios y definitivos en Ecuador, 2014-2017. *Biomédica.* 2019; 39(2): 370-384

Somboonpatarakun C, Intapan PM, Sanpool O, Wongkham C, Maleewong W. Application of recombinant *Angiostrongylus cantonensis* galectin-2 protein for serodiagnosis of human angiostrongyliasis by immunoblotting. *Am J Trop Med Hyg*. 2019; 101(4): 851-858.

Spratt DM. Species of *Angiostrongylus* (Nematoda: Metastrongyloidea) in wildlife: A review. *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 2015; 4(2): 178-189.

Valente R, Robles M del R, Navone GT, Diaz JI. *Angiostrongylus* spp. in the Americas: Geographical and chronological distribution of definitive hosts versus disease reports. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018; 113(3): 143-152.

Wang JJ, Wu ZS, Chung LY, Lu CY, Yen CM. Galectin-9-like from *Angiostrongylus cantonensis* young adult worms modulates eosinophil chemotaxis in vitro. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(4): 604-611.

Wang LC, Jung SM, Chen CC, Wong HF, Wan DP, Wan YL. Pathological changes in the brains of rabbits experimentally infected with *Angiostrongylus cantonensis* after albendazole treatment: Histopathological and magnetic resonance imaging studies. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57(2): 294-300.

Wilkins PP, Qvarnstrom Y, Whelen AC, da Silva AJ, Eamsobhana P. The current status of laboratory diagnosis of *Angiostrongylus cantonensis* infections in humans using serologic and molecular methods. *Hawaii J Med Public Health*. 2013; 72(6): 55-57.

Xin DQ, Hu ZM, Huo HJ, Yang XJ, Han D, Xing WH, et al. Schisandrin B attenuates the inflammatory response oxidative stress and apoptosis induced by traumatic spinal cord injury via inhibition of p53 signaling in adult rats. *Mol Med Rep*. 2017; 16(1): 533-538.

Yan LZ, Shi XM, Zu YW, Shen YY, Chen XX, Zhao MJ, et al. The opposite roles of PAS-5 and Galectin-1 in immune response during the early infection of *Angiostrongylus cantonensis*. *Parasites & Vectors*. 2018; 11(1): 1-8.

Yang B, Yang L, Chen Y, Lu G. Magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations in cerebral angiostrongyliasis from Dali, China. *Brain Behav*. 2019; 9(8): 1-8.

York EM, Creecy JP, Lord WD, Caire W. Geographic range expansion for the rat lungworm in North America. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(7): 1234-1236.

Zhang W, Sun Z, Meng F. Schisandrin B ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *Inflammation.* 2017; 40(6): 1903-1911.

Zubeldia JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ. Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. 1ª ed. Bilbao: Fundación BBVA; 2012.