



## CIENCIAS BIOMÉDICAS

### Premio Anual de la Academia de Ciencias de Cuba, 2020

# Hallazgos en meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*

Alberto Juan Dorta Contreras † <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8818-4697>

Alejandro Ramos Robledo <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2239-6520>

Luiggi Martini Robles <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2239-6520>

María Esther Magraner Tarrau <sup>3,4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9943-6733>

Christian Meijides Mejía <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1272-137X>

David Gómez Pérez <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0051-2949>

<sup>1</sup> Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo, Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Laboratorio de Parasitología, Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical Dr. Leopoldo Izquieta Pérez. Guayaquil, Ecuador

<sup>3</sup> Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

<sup>4</sup> Hospital Pediátrico de San Miguel del Padrón. La Habana, Cuba

\*Autor para la correspondencia: [ramosrobledo@gmail.com](mailto:ramosrobledo@gmail.com)

## RESUMEN

### Palabras clave

meningoencefalitis eosinofílica; patrones de síntesis intratecal; diagnóstico; inmunoglobulinas; complemento

**Introducción.** La meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* afecta a Cuba y al hemisferio occidental. El objetivo del estudio se planteó sobre la base de describir los aportes principales que ha desarrollado nuestro colectivo al conocimiento de esta enfermedad en Cuba principalmente. **Métodos.** Se compilaron los resultados de las investigaciones de los últimos 15 años sobre la respuesta neuroinmunológica y el sistema de complemento frente al parásito, la activación intratecal del complemento, su diagnóstico neuroinmunológico y algunos hallazgos epidemiológicos en Cuba y Ecuador. **Resultados.** Se describió por primera vez el patrón de síntesis intratecal de las subclases de IgG y de IgE en los pacientes, la síntesis intratecal de C3c y C4 y la activación intratecal a partir de los patrones de síntesis, el papel de la sICAM-1. Se describieron pacientes con afectaciones neurológicas en Cuba y los primeros cubanos con inmunodeficiencia selectiva por *mannose-binding lectin* (MBL). Los patrones de síntesis intratecal de inmunoglobulinas para los primeros enfermos de Ecuador arrojaron diferencias con los de Cuba. Diferentes patrones de síntesis intratecal de inmunoglobulinas indicaron diferentes cepas de *Angiostrongylus cantonensis*. Se identificaron variables meteorológicas que favorecieron la incidencia de la enfermedad y la afectación neurológica grave de un adulto asociado a la presencia del caracol gigante africano en La Habana. Se realizó el primer estudio bibliométrico sobre la enfermedad en Cuba y para América. Se llegó a la conclusión de que la enfermedad reportaba características endémica y estacional y se agravó su incidencia con la introducción del caracol gigante africano por su dispersión y agresividad para el hombre y el medio ambiente con un patrón definido que favoreció su diagnóstico.



# Findings in eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis*

## ABSTRACT

### Keywords

*eosinophilic meningoencephalitis; intrathecal synthesis patterns; diagnosis; immunoglobulins; complement*

**Introduction.** *Angiostrongylus cantonensis* eosinophilic meningoencephalitis affects Cuba and the occidental hemisphere. The aim of this paper is to describe the principal findings for the knowledge of this disease, mainly in Cuba. **Methods.** The research compiled the results of the last 15 years about the neuroimmunological response, the complement system against the parasite, the intrathecal complement activation, the neuroimmunological diagnosis and some epidemiological findings in Cuba and Ecuador. **Results.** Intrathecal synthesis patterns for IgG subclasses and IgE, C3c and C4 and the intrathecal activation of the synthesis patterns and the role of sICAM-1 were described for the first time. Patients with neurological chronic damage in Cuba and the first Cubans with MBL selective immunodeficiency were also described. Intrathecal immunoglobulins patterns of the first Ecuadorean patients were different than the ones of the Cubans. Different intrathecal synthesis patterns indicates different *Angiostrongylus cantonensis* strains. Meteorological variables that favors the incidence of the disease was reported and the neurological damage in an adult associated to the African giant snail was also reported. The first bibliometric study about the disease in Cuba and in America was performed. Concluding, this disease is endemic, seasonal and the increment of the incidence occurred after the introduction of the African giant snail due of its spread and aggressiveness against man and the environment with a defined pattern that favors its diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* se conoce en Cuba desde 1981. <sup>(1)</sup> En 2021 se cumplieron 40 años de la presencia de esta enfermedad en el país, primero en declararla en el hemisferio occidental.

La meningoencefalitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central que mayormente puede ser producida por *Angiostrongylus cantonensis* (Chen, 1935) y resulta de interés creciente en muchas partes del mundo por sus características de infección emergente, su distribución por América Latina y el Caribe y el amplio número de personas que involucra. <sup>(1)</sup> Este nemátodo parasita de manera habitual el pulmón de la rata como hospedador definitivo y al hombre como hospedador casual, cuando este se pone en contacto con las larvas presentes en algunos de los hospedadores intermediarios de su ciclo de vida, que son diversas especies de moluscos terrestres. <sup>(2)</sup>

A lo largo de estos años se han encontrado múltiples hallazgos relacionados con la presencia del parásito, la afectación en la población pediátrica y adulta, las características neuroinmunológicas de la enfermedad y su diagnóstico. Para ello ha sido necesario desarrollar nuevos métodos para la cuantificación del componente intratecal de proteínas que han servido para caracterizar la respuesta inmune intratecal para esta y otras enfermedades del sistema nervioso central.

Las investigaciones comenzaron desde la década de los años 80 del pasado siglo, <sup>(3,4)</sup> siendo relevante la descripción

del primer patrón de síntesis intratecal de las inmunoglobulinas mayores que en años posteriores, sirvió para realizar el diagnóstico auxiliar de esta enfermedad, el primero de su tipo en una enfermedad parasitaria que afecta el sistema nervioso central.

El objetivo de este trabajo es describir los aportes que ha desarrollado nuestro colectivo, que aún conserva su núcleo fundacional de investigadores, y han contribuido al conocimiento de esta enfermedad emergente, también en otros países del continente americano.

## MÉTODOS

Los resultados de las investigaciones de los últimos 15 años se han agrupado en 6 grandes temas: *Respuesta neuroinmunológica. Nuevos patrones de síntesis intratecal de inmunoglobulinas; Sistema de complemento y respuesta frente al parásito. Activación intratecal del sistema del complemento en sus diferentes vías de activación; sICAM-1 en el proceso de la migración de la larva hasta el sistema nervioso central; Diagnóstico neuroinmunológico de la enfermedad; Algunos hallazgos epidemiológicos en Cuba y Ecuador y situación actual después de la introducción del caracol gigante africano en Cuba y Estudios bibliométricos sobre la enfermedad en Cuba y en el hemisferio occidental.* El método utilizado fue el análisis documental de los resultados del período.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Respuesta neuroinmunológica. Nuevos patrones de síntesis intratecal de inmunoglobulinas

Desde 1998<sup>(3)</sup> se había descrito el patrón de síntesis característico de esta enfermedad parasitaria que afectaba el sistema nervioso central. Este consiste en el estudio de la síntesis intratecal de IgA, IgM e IgG en 2 momentos de la enfermedad: en la primera punción lumbar que coincide con el inicio de los síntomas y 8 días después de la primera toma de muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero.

Para ello se utiliza el reibergrama<sup>(5)</sup> que consiste en una carta clínica que permite visualizar a partir de un gráfico la existencia o no de síntesis intratecal de estas inmunoglobulinas mayores y la situación de la barrera sangre-LCR.

El patrón característico de esta enfermedad se fundamenta en que en la primera punción lumbar no se observa síntesis intratecal de ninguna de las 3 clases de inmunoglobulinas mayores y 8 días más tarde se puede observar síntesis de 2 clases, fundamentalmente IGA+ IgG y en menor medida una síntesis de las 3 clases de inmunoglobulinas.<sup>(6)</sup> (figura. 1)

El patrón es típico de esta enfermedad parasitaria que afecta el sistema nervioso central. Estos patrones fueron aprovechados para poder ayudar en el diagnóstico de la enfermedad no solamente en Cuba sino en otros países como Ecuador<sup>(7,8,9)</sup> donde se encontró un patrón algo diferente al encontrado en Cuba<sup>(10)</sup> por lo cual se hipotetizó que posiblemente se tratara de 2 cepas diferentes de la misma especie de parásito.

Este patrón de síntesis intratecal de inmunoglobulinas mayores fue el primero en el mundo en ser identificado en una enfermedad parasitaria que afectaba al sistema nervioso

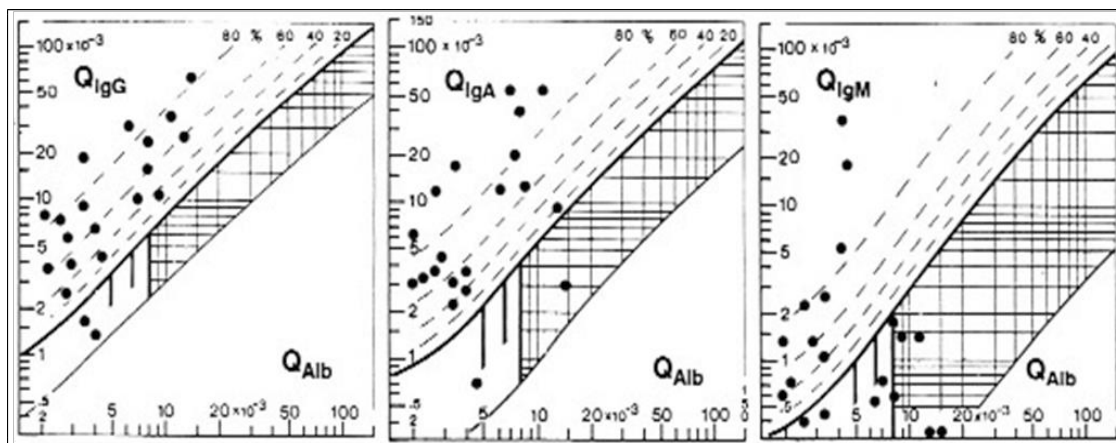
central. Luego fue posible describir el patrón de síntesis de la fase cerebral de la tripanosomiasis africana, siguiendo la misma metodología desarrollada para el helminto en Cuba, por investigadores franceses en África.<sup>(6)</sup>

Más adelante, se perfeccionaron los estudios para los nuevos patrones de síntesis intratecal de inmunoglobulinas donde se incluyeron los patrones específicos de las subclases de IgG<sup>(11)</sup> y la síntesis intratecal de IgE,<sup>(12)</sup> de suma importancia para comprender los mecanismos de la enfermedad y que a su vez contribuyeron a su diagnóstico, para lo cual fue necesario desarrollar primero los reibergramas correspondientes a las subclases de IgG<sup>(13)</sup> y para la IgE.<sup>(14)</sup> (figura 2)

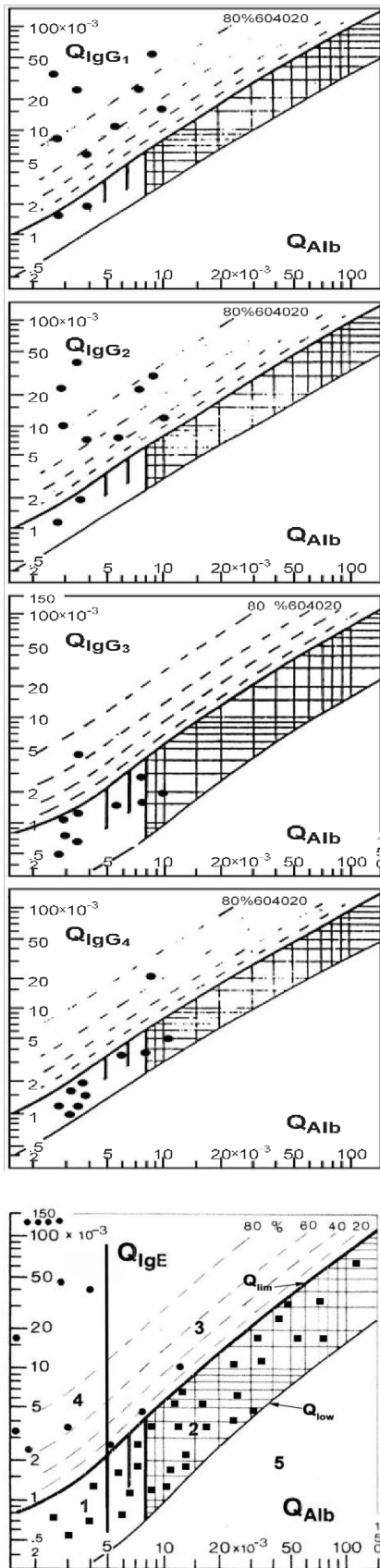
El nuevo patrón de síntesis característico de esta enfermedad parasitaria consiste igualmente en 2 momentos: el patrón de síntesis en el inicio de los síntomas y luego a los 8 días de la primera punción lumbar. En el primer momento se encuentra una síntesis intratecal de IgE y ausencia de síntesis de las inmunoglobulinas mayores y en la segunda punción lumbar hay una síntesis de IgE+IgA+IgG.<sup>(11,12)</sup>

### Sistema de complemento y respuesta frente al parásito. Activación intratecal del sistema del complemento en sus diferentes vías de activación

Como parte de la complejidad molecular de la respuesta inmune frente al parásito está la intervención del sistema del complemento en sus diferentes vías de activación. Primero se crearon los reibergramas para la determinación de la síntesis intratecal de C3c y C4.<sup>(15,16)</sup> Luego, con el desarrollo de las nanotecnologías se comenzó el estudio de la distribución en el LCR y en el suero otras características de algunos de los componentes de la vía de las lectinas. Esta es la más antigua de las vías de activación del complemento, por su filogenéti-



**Fig. 1.** Reibergrama para las clases mayores de inmunoglobulinas. Se muestra el patrón de síntesis intratecal a los 8 días de la primera punción lumbar diagnóstica. Durante la primera punción no hay síntesis intratecal. Fuente: Dorta Contreras *et al.* 2007; reproducido con permiso de Elsevier.



**Fig. 2.** Síntesis de subclases de IgG <sup>(11)</sup> e IgE <sup>(12)</sup> de los pacientes con meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*.  
Fuente: Reproducido con permiso de las editoriales.

ca, se relaciona con la inmunidad innata y es la última en ser descrita. De hecho, aún se encuentra en construcción con el descubrimiento de nuevos componentes en los últimos años.

El sistema de complemento siempre se encuentra activado frente a los numerosos agentes extraños particulados, pero a nivel intratecal este sistema solamente se activa en presencia de algún agente biológico en el sistema nervioso central. Se define la activación intratecal del sistema de complemento como un elemento esencial para discriminar la respuesta inmune local. El uso de nuevas herramientas como los reibergramas diseñados en Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) para el C3c <sup>(15)</sup> y el C4 <sup>(16)</sup> fueron esenciales para el estudio de estos componentes en personas con meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. (figura 3)

La determinación de la síntesis intratecal de C3c en pacientes con meningoencefalitis eosinofílica permitió incorporar a este componente dentro del diagnóstico auxiliar de la enfermedad, ya que en la primera punción lumbar se encuentra siempre la presencia de síntesis intratecal de C3c. <sup>(15)</sup> Luego se estudió a partir del reibergrama para el C4, la síntesis intratecal y por tanto la activación intratecal a partir de este componente del sistema de complemento. <sup>(16)</sup>

Con toda la información contenida en los patrones de síntesis de las clases mayores de inmunoglobulinas y la determinación de la activación intratecal por C3 y C4 se logró reportar unos patrones de síntesis mucho más complejos que fueron descritos en el 2013. <sup>(17)</sup> A medida que se incorporaron nuevos componentes, los patrones se complejizaron. Hasta el momento, estos patrones solamente contaban con una importancia científica para comprender la respuesta inmune intratecal.

Se han establecido hasta el momento 3 variantes que incluyen uno o varios patrones. La síntesis intratecal de al menos una de las inmunoglobulinas mayores y un amplio espectro de patrones pueden ser observados de forma general. La síntesis intratecal de C3c está siempre presente no así para la síntesis intratecal de C4. La diversidad de la síntesis intratecal y la activación de los diferentes componentes de alguna de las vías del complemento han permitido identificar 3 variantes (A, B y C). Este trabajo fue presentado en un evento en Estados Unidos en 2018. <sup>(18)</sup>

La variante A incluye la activación de la vía clásica y de la vía de las lectinas. Esta incluye la síntesis intratecal de una o más clases de inmunoglobulinas mayores con síntesis intratecal de C3 y C4. La variante B involucra la presencia de C4 que proviene de la sangre y produce la activación de la vía clásica solamente y la variante C es cuando solamente está involucrada la vía alternativa. (figura 4)

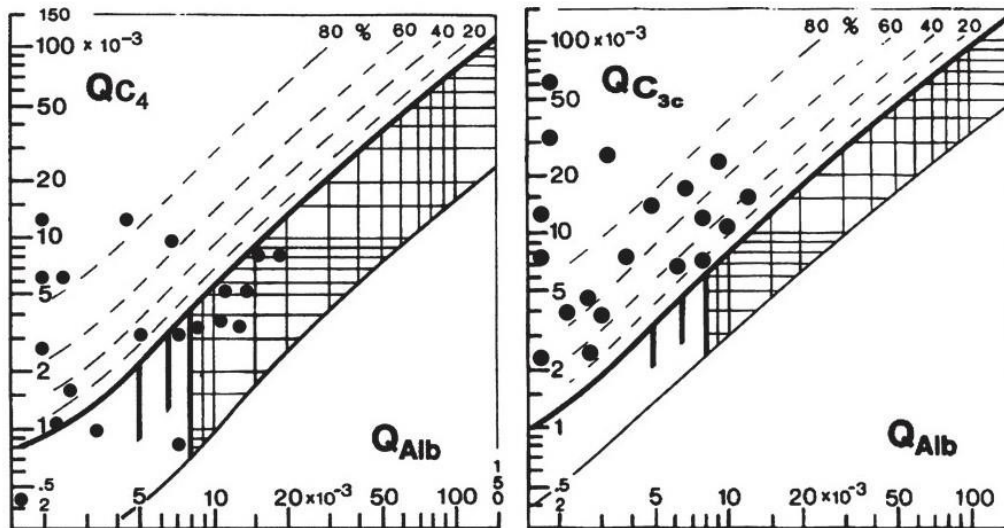


Fig. 3. Reibergrama de la síntesis intratecal de C3c y C4 en meningoencefalitis por *Angiostrongylus cantonensis*. <sup>(17)</sup> Fuente: Reproducido con permiso de la editorial.

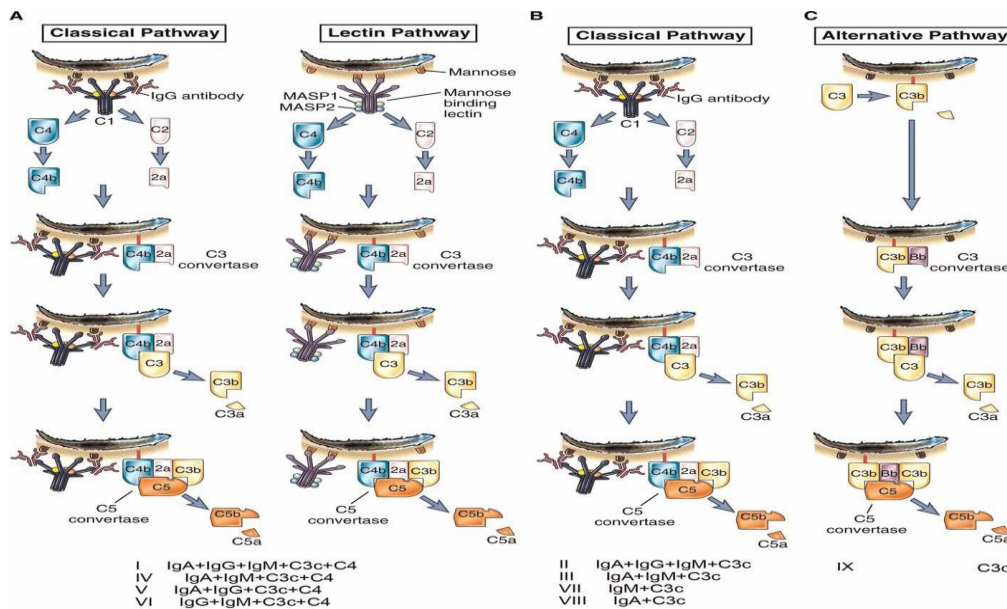


Fig. 4. Cuatro nuevas variantes de patrones de síntesis que incluyen factores del complemento. <sup>(17)</sup> Fuente: Reproducido con permiso de la editorial.

El estudio de los diferentes componentes de la vía de las lectinas y su relación con la meningoencefalitis eosinofílica fueron iniciados a partir del 2011 con el hallazgo de un grupo de pacientes con esta enfermedad que mostraban un déficit selectivo de *Manosse-binding lectin* (MBL) <sup>(19)</sup> y presentados en el último congreso de Hematología en La Habana <sup>(20)</sup> Este fue el primer reporte de esa inmunodeficiencia en Cuba.

La síntesis intratecal de MBL no está presente en todos los pacientes con la enfermedad. Para poder aseverar esto fue necesario primeramente diseñar el reibergrama para esta

molécula <sup>(21)</sup> y posteriormente se calculó la síntesis intratecal de MBL en un grupo de pacientes con la enfermedad y se presentó en el Congreso Experimental de Biología realizado en los Estados Unidos en 2018 y publicado en FASEB J. <sup>(18)</sup> (figura 5)

### SICAM-1 en el proceso de la migración de la larva hasta el sistema nervioso central

Se han realizado otros acercamientos para comprender cómo la larva del tercer estadio de este parásito, infecta al hombre como huésped accidental, como ha sido el estudio de la molécula de adhesión SICAM-1 en estos pacientes. <sup>(22)</sup>

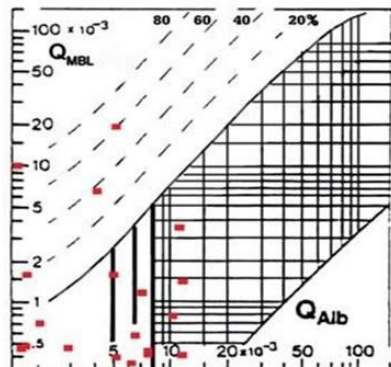


Fig. 5. Síntesis intratecal de MBL en pacientes con meningoencefalitis por *Angiostrongylus cantonensis* <sup>(18)</sup>

La larva aprovecha los mecanismos que utilizan células como los linfocitos T para pasar a través de la barrera sangre-LCR. Se observó síntesis intratecal de sICAM-1 libre en el LCR en pacientes enfermos lo que indicó que estaba siendo utilizada para favorecer el tránsito de la larva.

### Diagnóstico neuroinmunológico de la enfermedad

La ampliación del diagnóstico neuroinmunológico de la enfermedad quedó establecida a partir de la inauguración del LABCEL el 14 abril del 2004. Es a partir del año 2005 que se ampliaron los servicios de diagnóstico auxiliar para esta enfermedad en todo el país y comenzaron a llegar muestras de suero y LCR de todo el país.

El diagnóstico confirmativo de la enfermedad se realizó a partir de la observación de la larva de tercer estadio (L3) en el LCR. Esto en la práctica es casi imposible por la labilidad de la larva en el medio hostil del LCR para su desarrollo como helminto adulto por lo que resulta poco probable encontrar la larva. Es por eso que se utilizó este medio auxiliar de diagnóstico, a partir de la observación de los patrones de síntesis antes descritos. Estos patrones que se fueron describiendo no fueron concebidos para el diagnóstico al inicio de las investigaciones sino para la descripción de la respuesta inmune frente al parásito.

Actualmente es el diagnóstico auxiliar por excelencia que se utiliza en Cuba <sup>(23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33)</sup> y en otros países. <sup>(7,8,9,10)</sup>

### Algunos hallazgos epidemiológicos en Cuba y Ecuador y situación actual después de la introducción del caracol gigante africano en Cuba

A raíz de la introducción en Ecuador del caracol gigante africano, se desencadenaron los primeros brotes de meningoencefalitis eosinofílica en ese país. En ese año se procesaron en LABCEL las primeras muestras procedentes de enfermos de ese país <sup>(7)</sup> Pronto se apreciaron que los patrones de

síntesis que exhibían los enfermos cubanos y ecuatorianos diferían. <sup>(8,9)</sup> Los patrones de los pacientes ecuatorianos fueron a expensas de IgM + IgA a diferencias de los pacientes cubanos que eran IgG + IgA. <sup>(34)</sup>

Al principio se pensaba que esto pudiera deberse a la carga parasitaria que poseían los pacientes ecuatorianos debido a la costumbre ancestral andina de consumir caracoles crudos, pero luego se hipotetizó que podía deberse a diferentes cepas del *Angiostrongylus cantonensis* que afectaban a Cuba y a Ecuador <sup>(10)</sup> y repercutían en la diferencia en los patrones de síntesis intratecal observada ya que existían importantes antecedentes que permitían aseverar esta hipótesis.

Desde el punto de vista epidemiológico, la meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* en Cuba tiene un comportamiento epidémico y estacional. El número de pacientes se incrementa con el aumento de las lluvias caídas y con temperaturas medias. Los enfermos se concentraron en períodos en que la humedad promedio anual osciló entre 75 % y 76 %, mientras que la humedad ambiental varió entre 65 % y 80 %. La probabilidad de encontrar casos enfermos es mayor entre los años con lluvia anual promedio entre 68 mm y más de 120 mm. <sup>(35)</sup>

Para la temperatura la correlación fue negativa, a medida que se registró un aumento de temperaturas hubo una disminución del número de enfermos. Se comprobó que el mayor número de casos de enfermos coincidió con las condiciones de humedad ambiental y temperaturas óptimas para el desarrollo de las larvas de tercer estadio en los caracoles, que constituyen el hospedero intermediario del helminto.

En Cuba, se han reportado pacientes con meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* en forma de brotes epidémicos, pero pocos han sido publicados. El brote de Cienfuegos a partir del consumo de lechugas contaminadas de un organopónico de un centro laboral fue bien documentado y a partir de este quedaron 2 pacientes adultos con secuelas neurológicas. <sup>(26,27)</sup>

A raíz de la introducción del caracol africano en Cuba, se ha intensificado y diversificado la búsqueda de pacientes afectados con la enfermedad y su diagnóstico. En La Habana la situación del caracol gigante africano ha sido particularmente importante.

Se ha reportado la presencia de caracoles infectados con las larvas L3 del helminto, recolectados en los municipios de San Miguel del Padrón y Regla. <sup>(29)</sup> En este último municipio se encontraron caracoles <sup>(36)</sup> pero no existía percepción del riesgo y la población no conocía la forma efectiva de eliminarlos. Esta información fue obtenida antes de la campaña nacional para la eliminación del molusco. Estos últimos trabajos han sido protagonizados por jóvenes estudiantes de medicina que se han incorporado de forma decisiva a LABCEL.

En el municipio de San Miguel del Padrón fue el lugar donde se registró el primer paciente en 1981 y en especial, el hospital Pediátrico de ese municipio ha sido un destacado colaborador para muchos de los hallazgos encontrados y publicados en estos 40 años de investigación.

En 2016 se avistó el caracol gigante africano en este municipio y se hicieron acciones que involucraron a la comunidad en la eliminación de esta especie invasora. En el 2019 se encontraron caracoles infectados y se pudo determinar desde el punto de vista epidemiológico y neuroinmunológico un paciente adulto con secuelas neurológicas importantes. <sup>(33)</sup>

Recientemente fue examinado un grupo de pacientes con la enfermedad, antes y después de la introducción de esta especie invasora para determinar si existían diferencias entre los pacientes que sufrieron meningoencefalitis eosinofílica antes y después de la introducción del caracol gigante africano. El 14 % de los pacientes fueron adultos antes de la aparición de este molusco, en contraste con el momento actual, donde el 50 % son pacientes con edades superiores a 18 años. El porcentaje de síntesis de IgG intratecal media fue mayor en los enfermos actuales, aunque no de manera significativa por lo que existen diferencias antes y después de la aparición del caracol gigante africano dado por la respuesta de síntesis intratecal en los pacientes asociados con el caracol gigante africano que denota una mayor agresividad del parásito y la edad promedio mayor de los enfermos que son los que manipulan y dispersan el molusco. <sup>(34)</sup>

También se ha compilado mucha información en este período tanto en Cuba como en otros países relacionados con la meningoencefalitis <sup>(28, 30, 31,37)</sup> y la introducción del caracol gigante africano.

### Estudios bibliométricos sobre la enfermedad en Cuba y en el hemisferio occidental

Otro de los elementos importantes para conocer la extensión de los estudios sobre este parásito en nuestro continente han sido los estudios bibliométricos que se han publicado por el colectivo de LABCEL en los 2 libros específicos sobre el tema y en revistas internacionales. En el libro *Aportes cubanos al estudio de *Angiostrongylus cantonensis** <sup>(38)</sup> publicado en 2007, se compiló lo publicado en los primeros 25 años posteriores al primer reporte sobre este parásito. Esto también fue motivo de diversas publicaciones <sup>(23,24)</sup> y algunas revisiones, <sup>(39)</sup> y posteriormente, en 2016 fue publicado el libro *Angiostrongylus cantonensis. Emergencia en América*, <sup>(40)</sup> que fue realizado por un colectivo de autores cubanos, ecuatorianos y brasileños ante la aparición de la meningoencefalitis eosinofílica a partir de la introducción del caracol gigante africano en el cono sur en los primeros años de este siglo. Un estudio más

completo de la producción científica cubana desde el punto de vista bibliométrico fue publicado en 2016 <sup>(41)</sup> y de todo el hemisferio occidental en el propio año. <sup>(39)</sup>

### Agradecimientos

Se agradece la colaboración de los investigadores Fidel Ángel Núñez, Oliver Pérez Martín, Domingo Sabina Molina, Jenny Muzzio Aroca, Kiria Hernández Ferreras y Rolando Zamora Fung.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pascual JE, Aguiar PH, Gálvez MD. Hallazgos del *Angiostrongylus cantonensis* en un niño con meningoencefalitis eosinofílica. Rev Cubana Med Trop. [Internet] 1981 [Consultado 29/10/2020]; 33:92-5. Disponible en: <http://revecuatneurolog.com/wp-content/uploads/2015/06/Meningoencefalitis-Eosinofilica.pdf>
2. Patel S, Kasura J. Enfermedades por Helminths, en: Tratado de Pediatría Nelson, 19na ed., cap. 274. Madrid. España, Editorial Elsevier; 2019.1162-4p.
3. Dorta Contreras AJ, Reiber H. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis*. Clin Diagn Lab Immunol [Internet] 1998 [Consultado 29/10/2020]; 5:452-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC95598/>
4. Dorta Contreras AJ. Patrones de síntesis intratecal de inmunoglobulinas en meningoencefalitis infecciosas pediátricas Noviembre 2004 Tesis: Doctor en Ciencias de la Salud Tutor: Profesor Hansotto Reiber. Disponible en: <https://www.researchgate.net/10.13140/RG.2.2.31792.79369https://files.sld.cu/digitalizacion-bmn/files/2018/01/T2004.441-05.pdf>
5. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF): a concept common to normal blood-CSF barrier function and today's function in neurological diseases. J Neurol Sci 1998; 122:189-203.
6. Courtioux B, Bissler S. Patrones de la neuroinflamación en la tripanosomiasis africana humana En: Dorta Contreras AJ y cols. Neuroinmunología Clínica. Academia 2009. Ciudad de La Habana 93-104p. ISBN 959-270-147-2
7. Sabina Molina D, Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B, Bu-Coifiú-Fanego R. Neuroimmunological findings from the first report of *Angiostrongylus cantonensis* outbreak in Ecuador[abstract] Int J Infect Dis 2010;14S1:76.023. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(10\)00499-6/](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(10)00499-6/)
8. Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ, Moreira JM, Martini Robles L, Muzzio Aroca J, Alarcón F, Magraner Tarrau ME, Bu Coifiú-Fanego R. Comparison of major immunoglobulins intrathecal synthesis patterns in Ecuadorian and Cuban patients with angiostrongyliasis. Am J Trop Med Hyg. [Internet] 2011 [Consultado 19/10/2020];84(3):406-10 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7216674/>
9. Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B, Moreira JM, Martini Robles L, Muzzio Aroca J, Alarcón F et al. Neuroimmunological findings in *Angiostrongylus cantonensis* meningitis in Ecuadorian patients. Arq Neuropsiquiatr. [Internet] 2011 [Consultado 24/10/2020]; 69(3):466-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21755123/>

10. Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ. Different intrathecal immunoglobulins synthesis patterns in human host indicate different strains of *Angiostrongylus cantonensis*. MedHypotheses. [Internet] 2012 [Consultado 24/10/2020]; 79:311-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22683444/>
11. Dorta Conteras AJ, Noris García E, Escobar Pérez X, Padilla Docal B. IgG1, IgG2 and IgE intrathecal synthesis in *Angiostrongylus cantonensis* meningoencephalitis. J NeurolSci. [Internet] 2005 [Consultado 19/10/2020]; 238:6570. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X05002339>
12. Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ, Bu Coifui Fanego R, Fundora Hernández H, Callol Barroso J, Sanchez Martínez C. Intrathecal synthesis of IgE in children with eosinophilic meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. Cerebrospinal Fluid Res. [Internet] 2008 [Consultado 19/10/2020]; 5(1):18. Disponible en: <http://www.cerebrospinalfluidresearch.com/content/5/1/18>
13. Dorta Contreras AJ, Noris García E, Escobar Pérez X, Dueñas Flores A, Mena López R. Patrones de síntesis intratecal de subclases de IgG por *Angiostrongylus cantonensis*. Rev Neurol. 2003; 36:506-9.
14. Dorta Conteras AJ, Noris García E, Escobar Pérez X, Padilla Docal B. IgG1, IgG2 and IgE intrathecal synthesis in *Angiostrongylus cantonensis* meningoencephalitis. J NeurolSci. [Internet] 2005 [Consultado 19/10/2020]; 238:6570. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X05002339>
15. Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ, Bu Coifui-Fanego R. Activación y biosíntesis intratecal de C3c en niños con meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. Rev Neurol. [Internet] 2009 [Consultado 29/10/2020]; 48:632-5. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2008557>
16. Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ, Bu Coifui Fanego R, Rodríguez Rey A, Gutiérrez Hernández JC, de Paula Almeida SO. Reibergram of intrathecal synthesis of C4 in patients with eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. Am J Trop Med Hyg [Internet] 2010 [Consultado 19/10/2020]; 82(6):1094-8. Disponible en: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2010.09-0651>
17. Padilla Docal B, Iglesias González I, Bu Coifui Fanego R, Socarrás Hernández CA, Dorta Contreras AJ. Intrathecal activation as a typical immune response within the central nervous system in angiostrongyliasis. Am. J. Trop. Med. Hyg. [Internet] 2013 [Consultado 24/10/2020]; 88(2):230-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23390222/>
18. González Losada C, Padrón González AA, Lumpuy Castillo J, Rodríguez Pérez A, Castillo González W, Dorta Contreras AJ. Intrathecal Activation of the Lectin Pathway in Patients with Eosinophilic Meningitis by *Angiostrongylus cantonensis*. FASEB J [Internet] 2018;32,1\_supplement:741.2. Disponible en: [https://www.fasebj.org/toc/fasebj/32/1\\_supplement](https://www.fasebj.org/toc/fasebj/32/1_supplement)
19. Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ, Bu Coifui Fanego R, Martínez Alderete R, De Paula Almeida OS, Reiber H, Jensenius JC. Mannose binding lectin deficiency with eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in children: a case series. J Med Case Reports. [Internet] 2011 [Consultado 24/10/2020]; 5:330. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3183035/>
20. Dorta Contreras A. Deficiencia de manosa unida a lectina (MBL) en niños con meningoencefalitis por *Angiostrongylus cantonensis*. Una serie de casos. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet] 2017 [Consultado 24/10/2020]; 33(S1): Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/799>
21. Padilla Docal B, Ramírez Agüera PJ, Reiber H, Jensenius JC, Dorta Contreras AJ. Reibergram para evaluar la síntesis intratecal de Lectina de unión a Manosa. Rev Cubana de Invest Bioméd. [Internet] 2014 [Consultado 24/10/2020]; 33(2):168-76. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086403002014000200008&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002014000200008&lng=es&nrm=iso)
22. Dorta Contreras AJ, Noris García E, Padilla Docal B, Rodríguez Rey A, Bu Coifui Fanego R, Magraner Tarrau ME, Martí Brenes M. sICAM-1 in meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis*. Arq. Neuro-Psiquiatr. [Internet] 2006 [Consultado 19/10/2020]; 64(3A):589-91. Disponible en: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0004282X2006000400011&lng=es&nrm=iso](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004282X2006000400011&lng=es&nrm=iso)
23. Dorta Contreras AJ, Núñez Fernández FA, Pérez Martín O, Lastre González M, Magraner Tarrau ME, Bu Coifui Fanego R. Meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. A un cuarto de siglo de una enfermedad emergente en las Américas. Rev Ecuatoriana Neurol. [Internet] 2007 [Consultado 19/10/2020]; 2(2):103-13. Disponible en: [http://revuecuatneurol.com/wpcontent/uploads/2015/06/Meningoencefalitis\\_Eosinofilica.pdf](http://revuecuatneurol.com/wpcontent/uploads/2015/06/Meningoencefalitis_Eosinofilica.pdf)
24. Dorta Contreras AJ, Núñez Fernández FA, Pérez Martín O, Lastre González M, Magraner Tarrau ME, Bu Coifui Fanego R. Peculiaridades de la meningoencefalitis por *Angiostrongylus cantonensis* en América. Rev Neurol. [Internet] 2007 [Consultado 19/10/2020]; 45:755-63. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2007393>
25. Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B, Moreira JM, Martini Robles L, Muzzio Aroca J, Alarcon F, Bu Coifui Fanego R. Dos casos de meningitis crónica por *Angiostrongylus cantonensis*. Rev Neurol. [Internet] 2011 [Consultado 19/10/2020]; 52(1):60-1. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2011079>
26. Sabina Molina D, Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B, Bu Coifui Fanego R. Dos casos de meningitis crónica por *Angiostrongylus cantonensis*. Réplica. Rev Neurol. [Internet] 2011 [Consultado 19/10/2020]; 52(7):448. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2011095>
27. Sabina Molina D, Padilla Docal B, Bu Coifui Fanego R, Dorta Contreras AJ. Meningitis crónica por *Angiostrongylus Cantonensis*. Rev Ecuat Neurol. [Internet] 2013 [Consultado 24/10/2020]; 22(1-3):117-22. Disponible en: <http://revuecuatneurol.com/wpcontent/uploads/2015/06/17MeningitisCrnicaporAngiostrongylusCantonensis.pdf>
28. Gómez Pérez D, Meijides Mejías C, Dorta Contreras AJ. Human neuroimmune response against *Angiostrongylus cantonensis*. Rev cuban invest bioméd. [Internet]. 2019 [Consultado 7/06/2019]; 38(1): Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/100>
29. Rodríguez Pérez J, Meijides Mejías C, Ramos Robledo A, Pérez del Vallín V, Mirabal Viel A, Gómez Pérez D, Castillo González W, Dorta Contreras AJ, Martini Robles L, et al. Strongylides in



- Achatina (Lissachatina)fulica (Mollusca, *Achatinidae*) in Havana, Cuba. Rev. cuban invest. bioméd [Internet]. 2019 [Consultado 24/10/2020]; 38(4): Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/312>
30. Ramos Robledo A, Dorta Contreras AJ. Diagnóstico neuroinmunológico de meningoencefalitis eosinofílica producida por *Angiostrongylus cantonensis*. Rev Cuban InvestBioméd. [Internet]. 2019 [Consultado 24/10/2020]; 38(4): Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/302>
31. Ramos Robledo A, Zamora Fung R, Dorta Contreras AJ. Análisis métrico sobre las publicaciones del caracol gigante africano más recientes. 16 de abril. [Internet] 2019 [Consultado 24/10/2020]; 58(273):62-5. Disponible en: [http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_04/article/view/833/pdf\\_214](http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/833/pdf_214)
32. Zamora Fung R, Ramos Robledo A, Mejjides Mejías C, Gómez Pérez D, Dorta Contreras AJ. Percepción de riesgo, control y erradicación del caracol gigante africano. 16 de abril. [Internet] 2019 [Consultado 24/10/2020]; 58(273):77-82. Disponible en: [http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_04/article/view/832/pdf\\_216](http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/832/pdf_216)
33. Hernández-Ferreras k, Sánchez-Aldereguía S, Gómez-Pérez D, Dorta Contreras AJ. Evidencias clínico-epidemiológicas vinculadas a Lissachatina fulica en un adulto con meningoencefalitis eosinofílica causada por Angiostrongylus cantonensis. Rev cuban investbioméd. [Internet]. 2020 [Consultado 24/10/2020]; 39(1). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/590>
34. Leyva Hernández L, Mejjides Mejías C, Ramos Robledo A, Dorta Contreras A. Particularidades de la meningoencefalitis eosinofílica en la era del caracol gigante africano. Revcubaninvest. bioméd [Internet]. 2020 [Consultado 24/10/2020]; 39(2). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/578>
35. Dorta Contreras AJ, Ramos Plasencia A, Padilla Docal B, Bú Coifí Fanego R, Iglesias Margarita I. Meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* y variables meteorológicas. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2015 [Consultado 24/10/2020]; 0(5). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/780>
36. Mejjides Mejías C, Gómez Pérez D, Hernández Almanza Y, Ramírez Matos R, Dorta Contreras AJ. Percepción de riesgo ante el caracol gigante africano (*Lissachatina fulica*) en el municipio Regla, La Habana, Cuba. 16 de abril. 2018;57(269):170-6.
37. Ramos Robledo A, Mejjides Mejías C, Zamora Fung R, Dorta Contreras AJ. Meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. Archivos de Neurociencias (Mex) INNN. [Internet]. 2020 [Consultado 24/10/2020]; 25(2):45-54. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/344359052\\_Meningoencefalitis\\_eosinofilica\\_por\\_Angiostrongylus\\_cantonensis](https://www.researchgate.net/publication/344359052_Meningoencefalitis_eosinofilica_por_Angiostrongylus_cantonensis)
38. Dorta Contreras AJ, Noris García E, Padilla Docal B, Rodríguez Rey A, González Hernández M, Magraner Tarrau ME. Aportes cubanos al estudio del *Angiostrongylus cantonensis*. Academia 2006 Ciudad de la Habana. 1-76p. ISBN 959-270-085-0
39. Dorta Contreras AJ, Magraner Tarrau ME, Sánchez Zulueta E. Angiostrongiliasis in the Americas. Emerg Infect Dis. [Internet] 2009 [Consultado 19/10/2020]; 15:991. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727313/>
40. Martini Robles L, Dorta Contreras AJ, editores. *Angiostrongylus cantonensis*. Emergencia en América. La Habana: Academia; 2016. ISBN 978-959-270-368-1
41. Junco Rodríguez J, Cárdenas de Baños L, Pacheco Mendoza J, Dorta Contreras A. Producción científica cubana sobre *Angiostrongylus cantonensis*. 1981-2015. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. 2016 [Consultado 24/10/2020]; 15(4):610-29 Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1048>

---

Recibido: 01/10/2021

Aprobado: 23/12/2021

---

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

### Contribuciones de los autores

Conceptualización: Alberto Juan Dorta Contreras, Luiggi Martini Robles

Curación de datos: Alberto Juan Dorta Contreras, Alejandro Ramos Robledo, Luiggi Martini Robles, María Esther Magraner Tarrau, Christian Mejjides Mejía, David Gómez Pérez

Análisis formal: Alberto Juan Dorta Contreras, Alejandro Ramos Robledo, Luiggi Martini Robles

Investigación: Alberto Juan Dorta Contreras, Alejandro Ramos Robledo, Luiggi Martini Robles, María Esther Magraner Tarrau, Christian Mejjides Mejía, David Gómez Pérez

Recursos: Luiggi Martini Robles

Redacción-borrador original: Alberto Juan Dorta Contreras, Alejandro Ramos Robledo, Luiggi Martini Robles, María Esther Magraner Tarrau, Christian Mejjides Mejía, David Gómez Pérez

### Financiación

Los autores declaran que no contaron con ninguna fuente de financiación.

### Cómo citar este artículo

Dorta Contreras AJ, Ramos Robledo A, Martini Robles L, Magraner Tarrau ME *et al*. Hallazgos en meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [internet] 2022[citado en día, mes y año];12(1):e1150. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1150>

