

**Diagnóstico neuroinmunológico de meningoencefalitis eosinofílica
producida por *Angiostrongylus cantonensis***

Neuroimmunological diagnosis of eosinophilic meningoencephalitis caused
by *Angiostrongylus cantonensis*

Alejandro Ramo Robledo¹ <http://orcid.org/0000-0003-2239-6520>

Alberto Juan Dorta Contreras^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-8818-4697>

¹Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Miguel Enríquez”, Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: adorta@infomed.sld.cu

RESUMEN

El diagnóstico de la meningoencefalitis por *Angiostrongylus cantonensis* se establece por la presencia de las larvas del helminto en el líquido cefalorraquídeo, pero esta evidencia es muy difícil de encontrar ya que las larvas son lábiles en este medio y no se hallan con frecuencia. Debido a que en Cuba, la presencia del parásito se remonta a 1981 y este parásito es el único que puede provocar esta enfermedad en el país, se realiza una revisión con el objetivo de revisar la literatura publicada sobre el tema para acopiar toda la evidencia que ayude al diagnóstico auxiliar de meningoencefalitis eosinofílica. Se propone que el estudio de la síntesis intratecal de IgE y C3c, unido al patrón de síntesis local de IgA+IgG principalmente y de IgG1+ IgG2 resultan las más indicadas. Existen otras proteínas que pudieran auxiliar como la síntesis intratecal de C4 y en menor proporción MBL.

Palabras clave: meningoencefalitis eosinofílica; *Angiostrongylus cantonensis*; líquido cefalorraquídeo; diagnóstico; IgA; IgG; IgG1; IgG2; C3c; C4; MBL.

ABSTRACT

Diagnosis of meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis* is based on the presence of helminth larvae in cerebrospinal fluid, but such evidence is very hard to find,

since the larvae are labile in this medium and cannot be spotted easily. Based on the fact that presence of the parasite in Cuba dates back to 1981, and this is the only agent of the disease in the country, a review was conducted with the purpose of going over the published literature about the topic and gather evidence leading to the auxiliary diagnosis of eosinophilic meningoencephalitis. The study of the intrathecal synthesis of IgE and C3c, alongside the local synthesis pattern for IgA+IgG mainly and IgG1+IgG2, are proposed as the most appropriate. Other useful proteins are the intrathecal synthesis of C4 and to a lesser extent MBL.

Key words: eosinophilic meningoencephalitis, *Angiostrongylus cantonensis*, cerebrospinal fluid, diagnosis, IgA, IgG, IgG1, IgG2, C3c, C4, MBL.

Recibido: 26/08/2019

Aprobado: 11/09/2019

Introducción

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 America Latina y el Caribe y el amplio número de personas que involucra.⁽¹⁾

Este nemátodo parasita de manera habitual, el pulmón de la rata como hospedador definitivo y al hombre como hospedador casual, cuando éste 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.⁽²⁾

La forma más común de diagnosticar la meningoencefalitis eosinofílica se realiza teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas. La presencia de eosinófilos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre periférica y el antecedente epidemiológico de vivir en áreas endémicas orienta el diagnóstico. También el hábito de ingerir caracoles que albergan larvas infectantes crudos o mal cocidos en los países donde estos hábitos alimentarios existen. El diagnóstico de certeza es muy poco probable de obtener porque reside en la

observación de larvas L3 en el LCR, porque muy pocas veces se logran visualizar ya que esta larva es muy lábil y al poco tiempo se destruye.^(3,4)

En las condiciones propias de Cuba se pueden obtener evidencias neuroinmunológicas que ayuden al diagnóstico de esta parasitosis ya que la única causa de meningitis eosinofílica en el territorio nacional es la producida por larvas de *Angiostrongylus cantonensis* que invaden el sistema nervioso central. La causa más probable en el mundo de producir meningoencefalitis eosinofílica es por este parásito. Cobra mayor importancia, por la introducción desde hace varios años del caracol gigante africano (*Lissachatina fulica*) que, al igual que los caracoles terrestres cubanos, pueden transmitir la enfermedad.⁽⁵⁾

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura publicada sobre el tema para acopiar toda la evidencia que ayude al diagnóstico auxiliar de meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* en las condiciones típicas cubanas o en regiones donde no existan hábitos de ingerir caracoles crudos y no existan otros agentes biológicos que produzcan meningoencefalitis eosinofílica.

Desarrollo

El motor de búsqueda empleado fue coleccionar todas las publicaciones de autores cubanos o foráneos en revistas nacionales e internacionales sobre la enfermedad y la caracterización de la respuesta inmune en el sistema nervioso central.

Para ello se utilizó el siguiente algoritmo en la base de datos de Scopus:

Affilcountry (Cuba) and title-abs-key (*eosinophilic* and *meningoencephalitis*) and Title-Abs-Key (*Angiostrongylus* and *cantonensis*) and Pubyear aft 1981.

Luego adicionamos los siguientes términos que dieron por resultado 29 artículos y de estos quedaron 25 porque el resto estaban relacionados con resultados de Ecuador.

Affilcountry (Cuba) and Title-Abs-Key (*angiostrongylus* and *cantonensis*) and Title-Abs-Key (*eosinophilic meningitis*) or Title-Abs-Key (*meningoencephalitis*) and Pubyear > 1981.

A partir de esta estrategia de búsqueda en Scopus, quedaron en total 41 artículos relacionados con el tema de la revisión, pues hubo 4 artículos que se relacionaban con Ecuador o no se correspondían con Cuba que fueron excluidos por lo que resultaron ser un total de 40 artículos.

Las limitaciones de esta revisión son, que no incluyen trabajos que hayan sido publicados en otras bases de datos o en revistas no indexadas en bases de datos alguna o que las palabras seleccionadas no sean suficientes para los objetivos trazados.

De los resultados encontrados se ha considerado conveniente dividir el desarrollo de esta revisión bibliográfica en dos secciones:

1. Valor diagnóstico de las pruebas neuroinmunológicas en el ámbito nacional e internacional. En este punto se tomará en cuenta aquellas pruebas que resultaron dar un apoyo importante que contribuya al diagnóstico de esta enfermedad y se hace énfasis en el desarrollo técnico de estas determinaciones
2. Resultados de la aplicación de las pruebas neuroinmunológicas para el diagnóstico auxiliar de la meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. Se señalarán los trabajos que apoyados en las pruebas neuroinmunológicas aportan resultados al conocimiento y/o diagnóstico de esta enfermedad.

Valor diagnóstico de las pruebas neuroinmunológicas en el ámbito nacional e internacional

De todas las determinaciones para evaluar la respuesta inmune en pacientes con meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* las que resultaron tener una gran especificidad dentro de lo general fueron los siguientes reibergramas:

Reibergrama para IgE

La IgE juega un importante papel en los mecanismos de hipersensibilidad anafiláctica tipo 1, con valores elevados en pacientes con enfermedades infecciosas producidas por parásitos acompañadas de eosinofilia. Esta inmunoglobulina tiene una vida media de tres días, se eleva en enfermedades alérgicas como dermatitis atópica, asma, parasitosis y también en casos aislados de mielomas IgE, esta aparece en concentraciones muy altas.⁽⁶⁾ El reibergrama para la IgE aparece en la figura 1.

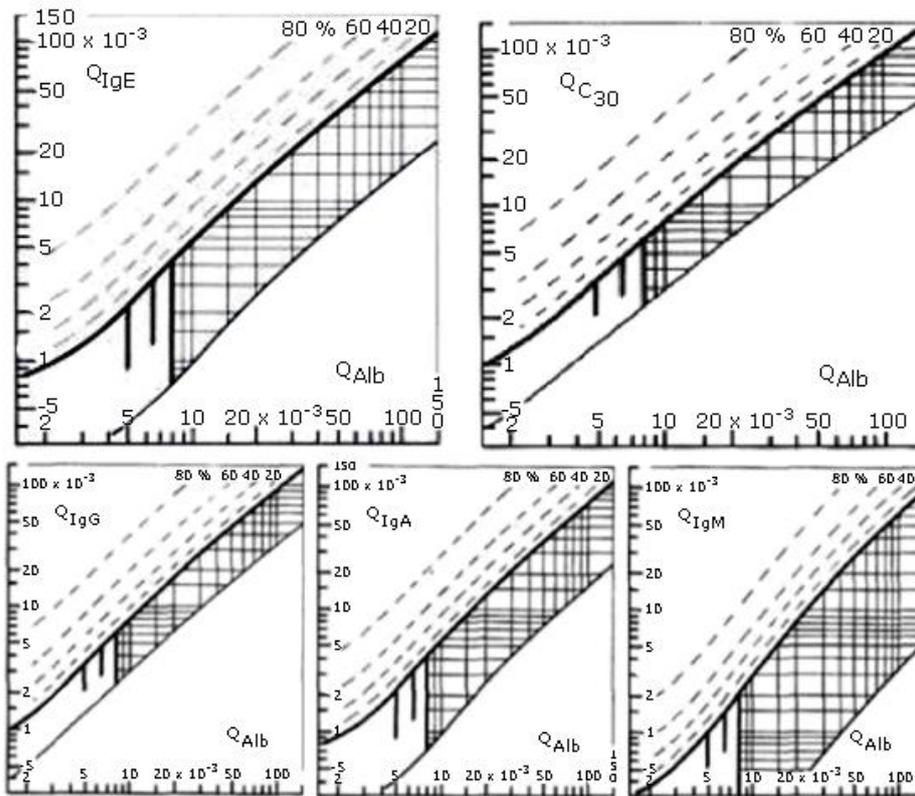


Fig. 1- En la gráfica superior izquierda se muestra el Reibergrama para IgE.⁽⁶⁾ A la izquierda arriba se observa el Reibergrama para el C3c⁽⁸⁾ y en la parte inferior el Reibergrama para las clases mayores de Inmunoglobulinas (IgA, IgM e IgG)⁽⁹⁾.

Al compararse con la IgG1, IgG3 y con la IgA se comprobó que, tanto, por su masa molecular como la masa molecular de su cadena pesada, la asociación porcentual de carbohidratos y su radio hidrodinámico, la IgE guarda más similitud biofísica con la IgA y la IgG3 que con el resto de las moléculas analizadas. De ahí que se pueda usar el reibergrama calculado para la IgA en la determinación de la síntesis intratecal de IgE.⁽⁷⁾ (Fig. 1).

Este reibergrama para la IgE puede emplearse en combinación con los reibergramas de las inmunoglobulinas mayores y las subclases de IgG y conserva las ventajas que este método tiene, ya que permite evaluar la síntesis intratecal, conocer la funcionabilidad de la barrera sangre/LCR y encontrar patrones de síntesis intratecal típicos para una enfermedad dada y relacionarla con otras enfermedades.

Reibergrama para C3c

La fracción C3c es un producto de la degradación del factor C3 del sistema de complemento y su síntesis en el LCR tiene dos aspectos biológicos importantes: uno de ellos, es que por ser producto de la degradación del C3, es una medida de su concentración y por otro lado indica que todo el C3c que se produce en el SNC ha sido producto de la activación biológica del sistema por la vía clásica o alternativa.⁽⁸⁾ Para confeccionar el reibergrama para el C3c (Fig. 1) se tuvo en cuenta sus características moleculares que eran similares a la IgA por lo cual se adoptó para ser usado en la evaluación del C3c. Dicho reibergrama puede ser usado en combinación con los reibergramas de las inmunoglobulinas mayores, la IgE y las subclases de IgG y conserva las ventajas que este método tiene como se había mencionado.⁽⁸⁾

Además, de resultar esenciales las anteriores determinaciones por ser altamente sensibles para el diagnóstico, existen otras pruebas auxiliares que pudieran ayudar como:

Reibergrama de clases mayores de inmunoglobulinas

Estos reibergramas fueron los primeros que aparecen en la literatura y constituyen artículos clásicos. Estos se publicaron en 1987 (9) y luego estos Reibergramas fueron perfeccionados en 1994 (10). Como en los laboratorios de Neuroinmunología se encuentran bien establecidos los reibergramas para la determinación de la síntesis intratecal de IgG, IgA e IgM, el patrón de síntesis que se evidencia en esta enfermedad es también una prueba que contribuye al diagnóstico auxiliar.

Reibergrama para las subclases de IgG, Reibergrama para C4 y MBL y otras determinaciones

- Subclases de IgG: existía el inconveniente de que al evaluar la síntesis intratecal de IgG3 no se tomaba en cuenta las masas moleculares de esta proteína; por lo que fue necesario diseñar un reibergrama para esta inmunoglobulina. Entonces se utiliza el reibergrama de la IgA por su similitud con su peso molecular y así poder describir el comportamiento de la difusión y síntesis intratecal de IgG3 (Fig. 2) En cuanto al resto de las subclases (IgG1, IgG2 e IgG4); poseen masas moleculares compatibles con el reibergrama tradicional de la IgG.⁽¹¹⁾

- C4: La proteína C4 es una beta-globulina activada por el sistema de complemento y sirve como receptor para C2. El C4a actúa como una anafilotoxina similar al C3a pero más débil, mientras que el C4b actúa como una opsonina promoviendo la fagocitosis por enlace a receptores de complemento. Se utilizaron las constantes para la confección de la fórmula para la detección intratecal de C4 a partir de las constantes de la IgA por ser esta proteína la que más similitud tiene con el C4 a los fines de las leyes de la difusión de *Fick* y se asumió su correspondiente reibergrama⁽¹²⁾ (Fig. 2).

El componente C4 se sintetiza y activa en el SNC cuando hay síntesis intratecal de C4 y esto evidencia que pueden estar activadas la vía clásica y de las lectinas. La síntesis intratecal de C4 nos ayuda, por tanto, a entender los mecanismos fisiopatológicos cuando estamos en presencia de enfermedades neurológicas de índole infecciosa o autoinmune, y también contribuye a corroborar un diagnóstico de una enfermedad neurológica con estas características.

- MBL: El reibergrama de la MBL fue diseñado (Fig. 2) teniéndose en cuenta el peso molecular de esta proteína superior al de la IgM. Bajo cualquier condición de barrera sangre/LCR, el reibergrama puede identificar la ocurrencia de síntesis intratecal de MBL. Es posible cuantificar la fracción de MBL localmente producida en el SNC y diferenciarla de la fracción de MBL que puede haber pasado al LCR procedente de la sangre.⁽¹³⁾

Cuando el peso o masa molecular de las proteínas resulta inferior al de la albúmina no se puede confeccionar un reibergrama como por ejemplo lo que le sucede a algunos iniciadores de la vía de las lectinas como las ficolinas M y H. Otro tanto, le sucede al MASP-2 que es una serin-proteasa que le brinda las características enzimáticas a los cinco iniciadores de la vía de las lectinas.

Sin embargo, es posible calcular si hay síntesis intratecal cuando las concentraciones en el LCR no se pueden justificar por el simple paso de la sangre al LCR. Cuando la cantidad encontrada de estas proteínas resulta superior en dos desviaciones estándar a la cantidad esperada por simple difusión, se puede asegurar que existe síntesis intratecal de estas proteínas. También, se puede calcular la presencia de formas poliméricas y formas agregadas de estas proteínas que pasan en estas condiciones al LCR a partir de análisis de las concentraciones en LCR y su correspondiente Q albumina.⁽¹⁴⁾

En la década de los años 90 del pasado siglo se reportaron algunos intentos de diagnosticar esta enfermedad a partir de la obtención de antígenos de excreción-secreción por técnicas de fijación de complemento y coaglutinación pero las reacciones cruzadas con otros antígenos de otras especies impidieron la extensión de esta tecnología⁽¹⁵⁾ y en la actualidad se hacen algunos intentos de hacer diagnósticos apoyados en biología molecular.⁽¹⁶⁾

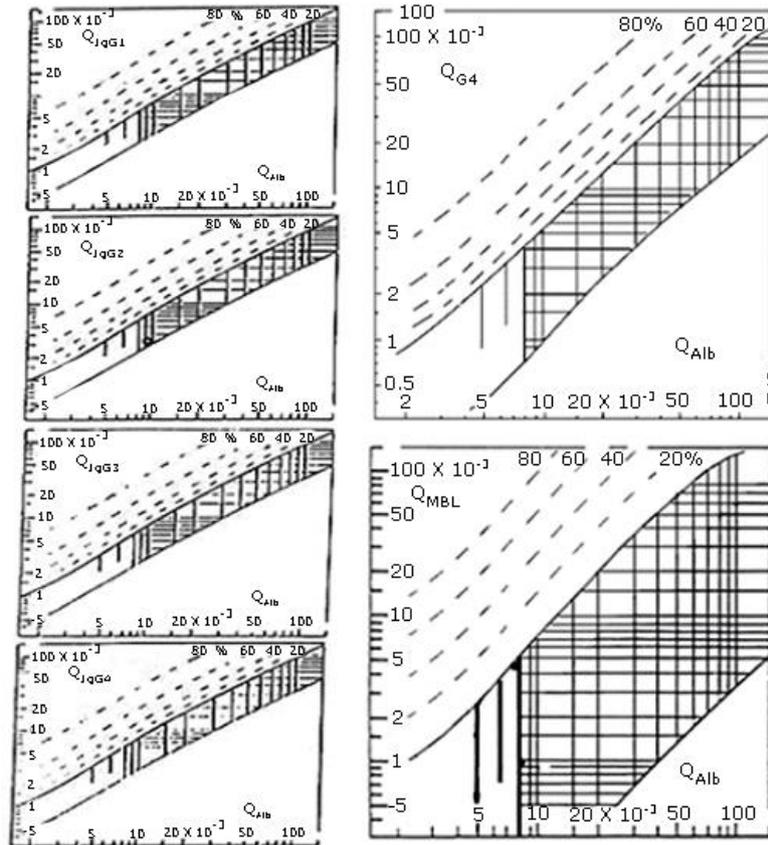


Fig. 2- En el diagrama de la izquierda aparecen los Reibergramas para las subclases de IgG⁽¹¹⁾ y a la derecha superior el Reibergrama para el C4⁽¹²⁾ y en la parte inferior derecha el Reibergrama para la MBL.⁽¹³⁾

Resultados de la aplicación de las pruebas para el diagnóstico auxiliar de meningoencefalitis eosinofílica producida por *Angiostrongylus cantonensis*

Reibergrama IgE

En un estudio realizado por *Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ* y otros en 2008⁽⁷⁾ donde se incluyó a trece pacientes, el estudio del LCR arrojó que los valores de IgE en LCR fueron más de 100 veces superiores al valor que se esperaba encontrar en este líquido biológico,

por el paso de esta proteína al difundir, a través, de la barrera sangre/LCR. Esto se interpreta como una intensa síntesis intratecal de IgE. (Fig. 3) En cambio, en los pacientes control no fue encontrada síntesis intratecal de IgE.

Yen y Chen en 1991⁽¹⁷⁾ se encontraron niveles más altos de IgE específica en LCR para *Angiostrongylus cantonensis* que en casos de meningitis eosinofílica por otra etiología.⁽¹⁸⁾ Al cuantificar solamente IgE en LCR se detectó el total de IgE producida en el cerebro más la que pudiera haber pasado por difusión de la sangre al LCR.

Se plantea que los eosinófilos presentan receptores para la IgE, lo cual explica su participación en la defensa contra los helmintos, particularmente *Angiostrongylus cantonensis*. La IgE es la inmunoglobulina que más se eleva en las meningoencefalitis eosinofílica por esta causa. En Cuba, no existen evidencias de otras parasitosis que causen meningoencefalitis eosinofílica, lo cual le confiere a la síntesis intratecal de IgE una herramienta diagnóstica valiosa en nuestro medio, y podría llegar a ser un marcador y diagnosticador auxiliar de esta neuroparasitosis.⁽¹⁹⁾

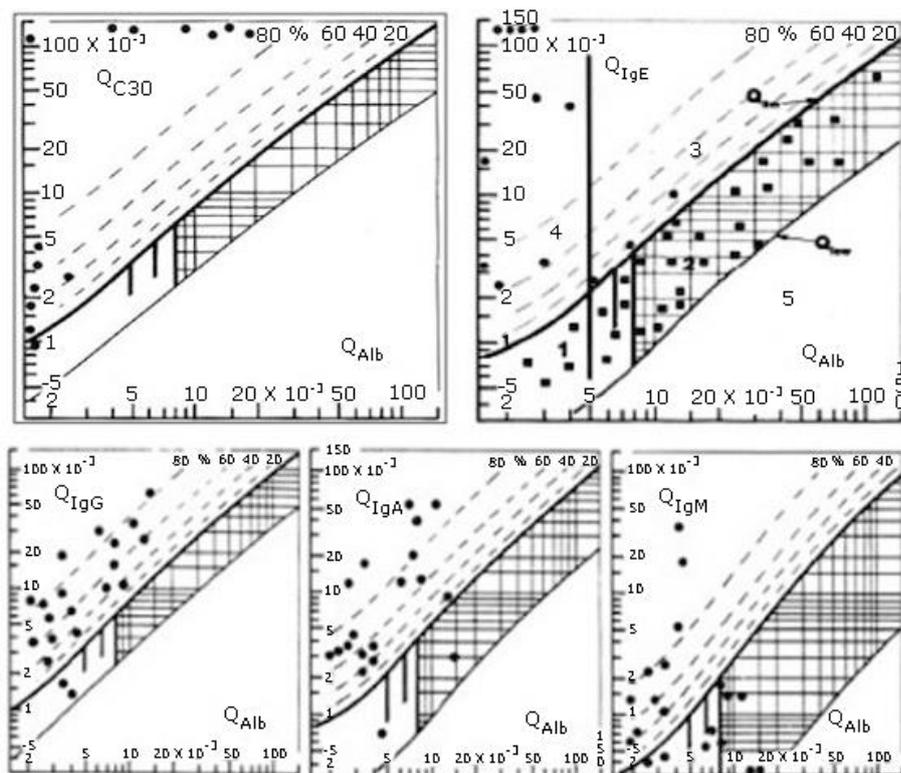


Fig. 3- Se muestran los resultados obtenidos en pacientes con meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* en la gráfica superior izquierda se observan los resultados obtenidos para el C3c⁽²⁰⁾ donde prácticamente el 100 % de los pacientes sintetizan C3c. Otro tanto ocurre con los pacientes referidos a la IgE⁽⁷⁾ en este caso los

puntos corresponden a los resultados de la IgE. En la parte inferior se destaca los resultados para determinación de la síntesis intratecal de las clases mayores de inmunoglobulinas⁽²²⁾ Puede observarse más frecuentemente síntesis intratecal de IgG e IgA.

Reibergrama C3c

Para este estudio, se recogieron muestras de suero y LCR de 14 niños con un promedio de edad de 4,5 años, con diagnóstico de meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* durante los años 2003-2008, que ingresaron en el Hospital Pediátrico San Miguel del Padrón de La Habana.⁽²⁰⁾

Los niveles de C3c en el suero y LCR se cuantificaron y para poder discriminar si hubo síntesis intratecal de C3c y conocer la situación de la barrera sangre/LCR, se procedió igualmente a cuantificar la albúmina en el suero y LCR. Los resultados obtenidos a partir de las cuantificaciones fueron ploteados en el reibergrama diseñado para C3c (Fig. 3).

Obsérvese que todos los pacientes, a excepción de uno, mostraron síntesis intratecal de este componente. Las fracciones de síntesis intratecal son elevadas si tomamos en cuenta las líneas percentiles expresadas en porcentaje en el reibergrama de C3c. Aunque no se ha establecido una relación entre la fracción intratecal y el momento en que se produce la invasión de las larvas de tercer estadio del *A. cantonensis*, llama la atención la ubicación de los puntos en el reibergrama, en el que la mayoría de los pacientes cursa con una fracción intratecal de síntesis de C3c muy alta.

Los resultados obtenidos a partir de este estudio, permitieron profundizar en los mecanismos que se emplean en la destrucción de la larva en el LCR y, además, contribuyeron al diagnóstico diferencial de meningoencefalitis producida por *A. cantonensis*.

Reibergrama de clases mayores de Inmunoglobulinas

Al momento de la fase aguda que generalmente coincide en nuestro país con la aparición de los primeros signos,⁽²¹⁾ no se encuentra síntesis intratecal de IgG. Sin embargo, en una punción evolutiva a los 8 días de efectuada la primera punción lumbar diagnóstica se pudo determinar dos tipos de patrones de síntesis: una síntesis intratecal de las tres clases de inmunoglobulinas mayores y otro patrón de síntesis caracterizado por dos clases de inmunoglobulinas, fundamentalmente IgG + IgA. (Fig.3).^(22,23)

Los resultados obtenidos en esa oportunidad, han sido corroborados en trabajos posteriores, lo que demuestra que existe cierta regularidad en el patrón de síntesis de estas clases de inmunoglobulinas, cuando el paciente está afectado por las larvas de tercer estadio del parásito por lo que este se puede convertir en un elemento auxiliar en el diagnóstico.⁽⁷⁾

Reibergramas para las subclases de IgG

En un grupo de pacientes con meningoencefalitis por *Angiostrongylus cantonesis* se les cuantificaron los niveles de subclases de IgG en suero y LCR y se les representó en el reibergrama correspondiente (Fig. 4). Dada la complejidad antigénica de la larva de tercer estadio la respuesta de síntesis intratecal de subclases reflejó un patrón predominante IgG1 +IgG2 lo que respalda la existencia de respuesta frente al mosaico antigénico larval y pudiera ayudar en el diagnóstico diferencial.^(24,25)

Reibergrama para C4

Aunque no todos los pacientes con meningoencefalitis por *Angiostrongylus cantonesis* tienen síntesis intratecal de C4 (Fig. 4) los resultados son en extremo importantes porque permitieron comprobar que algunos pacientes a partir que exhibían síntesis intratecal de C4 estaba activada la vía de las lectinas.⁽²⁶⁾ Desde el punto de vista inmunológico se comprueba que la respuesta inmune intratecal es una respuesta compleja y donde pueden intervenir más de una de las vías del complemento, aun en ausencia de síntesis intratecal de inmunoglobulinas.

Aunque por el tamaño de la muestra empleado y por los resultados encontrados hay otros resultados que se han publicado, aplicándose la determinación de otras proteínas del complemento y otros componentes principalmente de la vía de las lectinas que de acuerdo, con los cuales no podemos concluir que contribuyan al diagnóstico auxiliar. Tales son los trabajos publicados en el periodo referido a la MBL, donde se encontraron pacientes con inmunodeficiencia selectiva a esta proteína en pacientes con meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonesis* (Fig. 4)⁽²⁷⁾ y síntesis intratecal en parte de la muestra estudiada. También existe reportes sobre el comportamiento de la sICAM soluble,⁽²⁸⁾ los niveles de MASP2 y las ficolinas M y H.⁽²⁹⁾

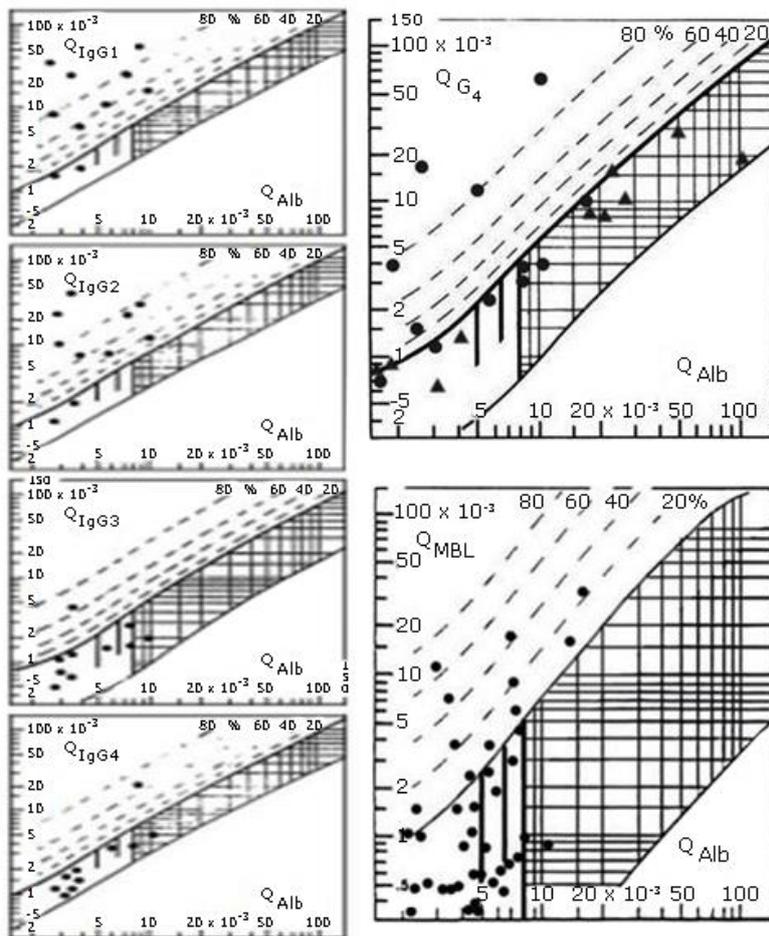


Fig. 4- A la izquierda se observan la síntesis intratecal de las subclases de IgG.⁽²⁴⁾ Se observa un predominio de IgG1+IgG2. La síntesis intratecal de C4 no se observa en todos los pacientes con meningoencefalitis por *Angiostrongylus cantonesis* identificados por los puntos en negro en la figura superior derecha.⁽²⁶⁾ En el extremo inferior derecho aparecen los resultados de la síntesis intratecal de MBL para estos pacientes.⁽²⁷⁾

El tamaño de la muestra que pudiera objetarse en estas últimas referencias pudiera solventarse si esta parasitosis resultara diagnosticada en el país de una manera más contundente, con las evidencias clínicas que lo permiten y esto a su vez, pudiera influir en mejorar el diagnóstico auxiliar y mejorar las evidencias como las referidas anteriormente. Esta parasitosis emergente en Cuba debe ser mejor diagnosticada y reportada en el medio cubano y depende de que se incluya en los reportes de enfermedad obligatoria como meningoencefalitis eosinofílica. Al no poderse cerrar oficialmente una meningoencefalitis eosinofílica como tal, entonces en el momento actual, se reportan como meningoencefalitis virales por el predominio a linfocitos en el LCR.

En todo el país existen condiciones propicias para que el helminto sea capaz de producir la enfermedad. Sin embargo, solamente existen publicaciones provenientes principalmente de La Habana,^(30,31,32,33,34) Cienfuegos particularmente por un brote ocurrido en un centro laboral^(35,36,37) y Villa Clara.⁽³⁸⁾

Con la aparición del caracol gigante africano, en los países del hemisferio donde se ha reportado incluida Cuba,⁽³⁹⁾ la invasión de esta especie ha implicado un aumento de la meningoencefalitis eosinofílica. Hasta el presente esto no sucede en Cuba porque el subregistro puede impedir tener una mejor aproximación de la realidad. Si se lograra reportar adecuadamente pudiera aumentar la percepción de riesgo entre la población y aumentar el número de pacientes con muestras susceptibles de poder ser diagnosticadas con estos resultados neuroinmunológicos que se evidencian a partir de esta revisión.⁽⁴⁰⁾

A manera de conclusiones esta revisión permite asegurar que es posible lograr un diagnóstico de las meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* a partir de las evidencias neuroinmunológicas reportadas.

Referencias bibliográficas

- 1- Pascual JE, Aguiar PH, Gálvez MD. Hallazgos del *Angiostrongylus cantonensis* en un niño con meningoencefalitis eosinofílica. Rev Cubana Med Trop. 1981;33:92-5.
- 2- Patel S, Kasura J. Enfermedades por Helmintos, en: Tratado de Pediatría Nelson, 19na ed., cap. 274. Madrid. España, Editorial Elsevier; 2019. p. 1162-4.
- 3- Slom TJ, Cortese MM, Gerber SI, Jones RC, Holtz TH, López C, *et al.* An outbreak of eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in travelers returning from the Caribbean. N Engl J Med. 2002;346:668-675.
- 4- Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ, Moreira JM, Martini Robles L, Muzzio Aroca J, Alarcón F, *et al.* Comparison of major immunoglobulins intrathecal synthesis patterns in Ecuadorian and Cuban Patients with *Angiostrongyliasis*. Am J Trop Med Hyg. 2011;84:406-10.
- 5- Vázquez AA, Sánchez J. First record of the invasive land snail *Achatina (Lissachatina) fulica* (Bowdich, 1822) (*Gastropoda: Achatinidae*), vector of *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda: *Angiostrongylidae*), in Havana, Cuba. Molluscan Research. 2015;35(2):139-42.

- 6- Dorta-Contreras AJ, Noris-García E, Reiber H. Reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de IgE. Rev Neurol. 2004;39:794-5.
- 7- Dorta-Contreras AJ, Noris-García E, Escobar-Pérez X, Padilla-Docal B. IgG1, IgG2 and IgE intrathecal synthesis in *Angiostrongylus cantonensis* meningoencephalitis. J Neurol Sci. 2005;238:65-70.
- 8- Dorta Contreras AJ. Reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de C3cArq. Neuro-Psiquiatr. 2006;64(3A):585-8.
- 9- Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood-CSF barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. Clin Chim Acta. 1987;163:319-28.
- 10- Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) - a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. J Neurol Sci. 1994;122:189-203.
- 11- Dorta, Contreras AJ. Nuevo reibergrama para la evaluación de la síntesis intratecal de IgG3. Rev. Neurol. 2001;33:694-6.
- 12- Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ, Bu Coifiu-Fanego R, Rodríguez -Rey A. CSF/serum quotient graphs for the evaluation of intrathecal C4 synthesis Cerebrospinal Fluid Research. 2009 [acceso 24/08/2019];6:8 Disponible en: <http://www.cerebrospinalfluidresearch.com/content/6/1/8>.
- 13- Padilla Docal B, Ramírez Aguera PJ, Reiber H, Jensenius JC, Dorta Contreras AJ. Reibergrama para evaluar la síntesis intratecal de Lectina de unión a Manosa. Rev Cubana de Invest Bioméd. 2014;33(2):168-76.
- 14- Padilla Docal B, Castillo González W, González Losada C, Iglesias González I, Jensenius JC, Reiber H, *et al.* Neuroinmunología de la meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. En: Martini Robles, Dorta Contreras AJ, editores. *Angiostrongylus cantonensis*. Emergencia en América. La Habana: Academia; 2016. p. 7-17. ISBN 978-959-270-368-1
- 15- Rojas Rivero L, Fonte GL, Finlay VC. Identification of *Angiostrongylus cantonensis* in infected rats with a coagglutination assay. Southeast Asian J Tropical Med Public health. 1995;26(4):716-8.
- 16- Morassutti AL, Graeff Teixeira C. Meningitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* en Brasil. Diagnóstico de laboratorio de la meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. En: Martini Robles, Dorta Contreras AJ, editores.

Angiostrongylus cantonensis. Emergencia en América. La Habana: Academia; 2016. p. 83-96. ISBN 978-959-270-368-1

17- Yen CM, Chen ER. Detection of antibodies to *Angiostrongylus cantonensis* in serum and cerebrospinal fluid of patients with eosinophilic meningitis. Int J Parasitol. 1991;21:17-21.

18- Dorta Contreras AJ. Patrones de síntesis intratecal de inmunoglobulinas en meningoencefalitis infecciosas pediátricas. Biotecnología Aplicada. 2006 [acceso 24/08/2019];23(4):376-86. Disponible en:

<https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0>.

19- Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ, Bu-Coifui-Fanego R, Fundora Hernandez H, Callol Barroso J, Sanchez Martinez C, et al. Intrathecal synthesis of IgE in children with eosinophilic meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. Cerebrospinal Fluid Res. 2008 [acceso 24/08/2019];5(1):18. Disponible en:

<http://www.cerebrospinalfluidresearch.com/content/5/1/18>.

20- 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. 2009;48:632-5.

21- Dorta Contreras AJ, Ramos Plasencia A, Padilla Docal B, Bú-Coifui-Fanego R, González IMI. Meningoencefalitis Eosinofílica por *Angiostrongylus Cantonensis* y variables meteorológicas. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2015;14(5):654-65.

22- Dorta Contreras AJ, Reiber H. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis*. Clin Diagn Lab Immunol. 1998;5:452-55.

23- 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. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2013;88(2):230-5.

24- 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.

25- Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ. Different intrathecal immunoglobulins synthesis patterns in human host indicate different strains of *Angiostrongylus cantonensis*. Medical Hypotheses. 2012 [acceso 25/08/2019];79(3):311-2. Disponible en:

<https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0>

- 26- 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. 2010;82(6):1094-8.
- 27- 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. 2005 [acceso 24/08/2019];33(S1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/799>
- 28-Dorta Contreras AJ, Reiber H, Lewczuk P. Evaluation and relevance of sICAM-1 in meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis*. Brain Res. 1999;848:A36.
- 29- Padilla Docal B, Dorta Contreras AJ, Reiber H, Iglesias González IM, Jensenius JC, González Losada, *et al.* Marcadores moleculares del sistema de complemento en la meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. En: Martini Robles, Dorta Contreras AJ, editores. *Angiostrongylus cantonensis*. Emergencia en América. La Habana: Academia; 2016. p. 18-56. ISBN 978-959-270-368-1.
- 30- Companioni A, Peraza J, Menéndez Z, González A, López LX, Rodríguez AE, *et al.* Infección por *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda: Metastrongylidae) en *Rattus rattus* (Rodentia: Muridae) en una localidad de La Habana, Cuba. Rev Haban C Méd. 2019 [acceso 25/08/2019];18(2):298-307. Disponible en: <https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0>
- 31- Dorta Contreras AJ, Núñez Fernández FA, Pérez Martín O, Lastre González M, Magraner Tarrau ME, Bu Coifui Fanego R, *et al.* Meningoencefalitis eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis*. A un cuarto de siglo de una enfermedad emergente en las Américas. Rev Ecuatoriana Neurol. 2007(2):103-13.
- 32-Dorta Contreras AJ, Magraner Tarrau ME, Sánchez Zulueta E. *Angiostrongyliasis* in the Americas. Emerging Infectious Diseases. 2009;15(6):991.
- 33- Dorta Contreras AJ. Aporte de Cuba al estudio de *Angiostrongylus cantonensis*. ACIMED. 2007 [acceso 25/08/2019];16(4). Disponible en: <https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0>
- 34- Dorta Contreras AJ, Ferra Valdes M, Bu-Coifui-Fanego R., Alarcón Romero LC, Parra Rojas I. Velocidad de síntesis de IgG y ruptura de la barrera hematoencefálica en meningoencefalitis eosinofílica por *angiostrongylus cantonensis* (Chen, 1935). Rev Esp Pediat. 1993;49:507-8.

- 35- Molina DS, Morales BJ, Cabrera RN. Presentación y enseñanzas del primer caso de un brote. Rev Cubana Med. 2007 [acceso 23/08/2019];46(4). Disponible en: <https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->
- 36- Molina DS, Brito AE, Cabrera RN, Troya OC, Cabrera, JR, Torralbas AD, et al. Brote epidémico de meningoencefalitis eosinofílica en una comunidad rural. Rev Cubana Med Trop. 2009 [acceso 23/08/2019];61(1). Disponible en: <https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-65949106576&partnerID=40&md5=3875c77c27a93d04f8508ea71ceafc9>)
- 37- Sabina Molina D, Dorta Contreras AJ, Padilla Docal B, Bu-Coifiú Fanego R. Dos casos de meningitis crónica por *Angiostrongylus cantonensis*. Rev Neurol. 2011;52(1):60-1.
- 38- Martínez Delgado JF, González Cortinas M, Tapanes Cruz TR, Ruiz Méndez A. Meningoencefalitis eosinofílica en Villa Clara (Cuba). Estudio de 17 pacientes. Rev Neurol. 2000;31(5):417-21.
- 39- Vázquez AA, Sánchez J, Martínez Alba E, Alvarez-Lajonchere L, Matamoros M, Coupland JB, et al. Fulica in Havana, Cuba Updated distribution and experimental life-history traits of the recently invasive snail Lissachatina. Acta Trópica. 2018;185:63-8.
- 40- Rodríguez JMJ, De Baños LC, Pacheco Mendoza J, Dorta Contreras AJ. Producción científica cubana sobre *Angiostrongylus cantonensis* 1981-2015. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2016 [acceso 25/08/2019];15(4):610-29. Disponible en: <https://www2.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Alejandro Ramos Robledo, aportó la idea, hizo la búsqueda, participó en la redacción y revisó la versión final.

Alberto Juan Dorta Contreras, participó en la redacción y discusión de los resultados y revisó la versión final.