



Epidemiologia de la epilepsia en el Peru : Neurocisticercosis como causa de epilepsia secundaria en la region norte del Peru

Luz Maria Moyano

► To cite this version:

Luz Maria Moyano. Epidemiologia de la epilepsia en el Peru: Neurocisticercosis como causa de epilepsia secundaria en la region norte del Peru. Human health and pathology. Université de Limoges; Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2016. Español. NNT : 2016LIMO0135 . tel-01544029

HAL Id: tel-01544029

<https://theses.hal.science/tel-01544029>

Submitted on 21 Jun 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**École Doctorale Gay Lussac - Sciences pour
l'Environnement (ED 523)**

FACULTE de MEDECINE de LIMOGES
Institut d'épidémiologie neurologique et de neurologie tropicale
INSERM UMR1094 Neuro-épidémiologie Tropicale

**Thèse Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Limoges**
Discipline / Spécialité: Santé Publique / Sciences de la vie

Présentée et soutenue par
Luz Maria MOYANO VIDAL
Le 22 septembre 2016 à Lima (Pérou)

**Epidemiología de la epilepsia en el Perú:
Neurocisticercosis como causa de epilepsia secundaria en
la región norte del Perú.**

Thèse dirigée par : Pr Pierre-Marie PREUX, Pr Hector Hugo GARCIA
Co-dirigée par le Dr Farid BOUMEDIENE

JURY :

Président du jury

M. Alberto Arregui, Professeur des Universités, Cayetano Heredia University

Rapporteurs

M. Cesar CARCAMO, Professeur des Universités, Cayetano Heredia University
Directeur

M. Alessandra NICOLLETI, Professeur des Universités, University of Catania.

Examineurs

M. Pierre-Marie PREUX, Professeur des Universités, UMR 1094, Limoges

M. Hector H GARCIA, Professeur des Universités, Cayetano Heredia University
Invités.

M. Farid Boumediene, Professeur des Universités, UMR 1094, Limoges.

Agradecimientos.

Quiero agradecer a mi familia, a mis padres por todo el esfuerzo que hicieron por educarme y a mis hermanos mis grandes amigos y son para mí un sustento emocional y espiritual.

Agradezco enormemente que Dios me haya colocado en el camino de grandes personas :

Guillermo Gonzalvez, la persona que me enseñó a respirar epidemiología al 100% con sus enseñanzas tan prácticas, sencillas y lógicas, un hombre con una familia maravillosa una esposa que es una madre para mi grupo de trabajo y nos enseñó el sentido de familia.

Héctor Hugo García, excelente mentor, padre, maestro y guía sofisticado, es la única persona que conozco que emite un trato igualitario a todos sus colaboradores, me siento muy contenta orgullosa de trabajar con él desde hace 13 años.

Pierre-Marie Preux, la persona más inteligente y carismática con una humildad inigualable, me acogió en el instituto y su casa como familia, me siento muy afortunada de tenerlo como mi mentor y maestro, muchas gracias por sus enseñanzas,

Farid Boumediene, un ser maravilloso, inteligente y muy desprendido, mi reconocimiento a el mejor geo-epileptologo.

Y a Seth O'Neal, el mejor Director Científico del CSG.

Contenido	
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
RÉSUMÉ.	7
Listado de Abreviaciones	8
Lista de Tablas	9
Lista de Figuras	10
Lista de Artículos.	11
I. INTRODUCCIÓN.....	12
II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	17
II.1. Planteamiento del problema.	17
II.2. Marco Teórico.	18
II.2.1 Aspectos antropológicos: Historia de la epilepsia en el Perú.....	18
II.2.2 Epilepsia: Definiciones y Clasificación.	24
II.2.3 Clasificación de la epilepsia según ILAE 1993.	27
II.2.4 Clasificación por el periodo convulsivo.....	28
II.2.5 Indicadores epidemiológicos, ILAE 1993.....	29
II.2.6 Epidemiología de la Epilepsia en países no industrializados.....	30
II.2.7 Epidemiología de la epilepsia en Países industriales.	37
II.2.8 Definición de cisticercosis y neurocisticercosis.	38
II.2.9 Ciclo de vida de la Taenia Solium.	39
II.2.10 Métodos diagnósticos para cisticercosis y teniasis.....	40
II.2.11 Enzyme-linked immune-electrotransfer blot (EITB-LLGP).....	41
II.2.12 Tamizaje para Teniasis.....	41
II.2.13 Epilepsia y Neurocisticercosis en Latinoamérica.....	42
II.3 JUSTIFICACIÓN.	45
II.4 OBJETIVOS:	47
III. METODOLOGÍA.	47
III.1 Diseño del estudio:.....	47
III.2 Muestra.....	51
III.3 Procedimientos y Técnicas.	51
III.4 Consideraciones éticas.	51
III.5 Plan de análisis.	52
IV. RESULTADOS.	54

V. DISCUSIÓN.....	54
VI. CONCLUSIONES.....	62
VII. RECOMENDACIONES.	62
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	65
IX. ANEXOS.....	71
IX.1 RÉSUMÉ EN FRANÇAIS.....	71
IX.2 ARTICULOS DE INVESTIGACIÓN.	92
IX.3 AUTORIZACIONES.	191

RESUMEN.

Introducción. La neurocisticercosis (NCC) es una de las enfermedades helmínticas más frecuentes del SNC y causa de epilepsia sintomática en regiones pobres. Hay escasos estudios basados en comunidad sobre esta zoonosis y sus comorbilidades la epilepsia y la NCC. **Metodología.** Se desarrollaron en la Región Norte del Perú tres estudios basados en la comunidad, y una revisión sistemática cuyos objetivos fueron: a) evaluar la prevalencia de NCC asintomática, b) la prevalencia de epilepsia asociada a cisticercosis, c) determinación de la exposición a cisticercosis y d) desarrollar una intervención comunitaria que interrumpa la transmisión de cisticercosis. **Resultados.** De 256 pacientes asintomáticos que tuvieron una tomografía axial computarizada (TAC) cerebral sin contraste, 48 (18%) tuvo una NCC calcificada. La prevalencia de epilepsia encontrada fue de 17.25/1000 habitantes y la proporción de NCC en personas con epilepsia fue de 39% (109/282). El Western Blot (EITB-LLGP) para cisticercosis fue positivo en el 40% de los individuos con epilepsia, y en el 36.9% de la población general. La asociación entre cisticercosis y epilepsia tuvo un OR de 2.7 (95% CI 2.1-3.6, $p < 0.001$). El tratamiento masivo con niclosamida en humanos ($n=3$), y población porcina más vacunación fue implementada en 107 comunidades rurales de Tumbes; en 105 de 107 no hubo nuevos cerdos infectados con cisticercosis. **Conclusiones.** (1) La NCC es un factor contribuidor de epilepsia, (2) Se puede cortar la transmisión de *T. solium* a escala regional.

ABSTRACT.

Backgrounds. Neurocysticercosis is a parasitic infection of the brain and a common cause of epilepsy in poor regions. There are scarce community-based studies about its comorbidities as epilepsy and neurocysticercosis. **Methods.** In the northern region of Peru, we performed three community based-studies and one systematic review a) to assess the prevalence of asymptomatic NCC, b) the prevalence of epilepsy and epileptic seizures and NCC c) seroprevalence of cysticercosis (EITB-LLGP) and d) to perform a community intervention to interrupt the *Taenia solium* transmission. **Results.** Of the 256 residents who underwent CT scan, 48 (18.8%) had brain calcifications consistent with NCC. Lifetime prevalence of epilepsy was 17.25/1000, the proportion of NCC in people with epilepsy was 39% (109/282), and the seroprevalence of EITB-LLGP in individuals with epilepsy was 40% and between 23.4 to 36.9% in the general population. The association between CC and epilepsy had a OR of 2.7 (95% CI 2.1-3.6, $p < 0.001$). Three rounds of mass treatment with niclosamida in humans and mass treatment and vaccination in pigs was implemented in 107 rural communities (n=81,170 people). No infected pigs with cysticercosis were found in 105 of 107 communities. **Conclusion.** NCC is a strong contributor of epilepsy and epileptic seizures. We showed that transmission of *Taenia solium* infection was interrupted on a regional scale in endemic regions in Peru

Keywords: NCC asymptomatic, NCC, *Taenia solium* infection, epilepsy and epileptic seizure

RÉSUMÉ.

Introduction. La neurocysticercosis (NCC) est l'un des maladies helminthiques les plus courantes du SNC et elle cause de l'épilepsie symptomatique dans les régions pauvres. Il existe peu d'études communautaires sur cette zoonose et leurs comorbidités comme l'épilepsie et la NCC. **Méthodologie.** Dans la région nord du Pérou, trois études sur la communauté et une révision systématique ont été développés dont les objectifs étaient les suivants: a) évaluer la prévalence de la NCC asymptomatique, b) la prévalence de l'épilepsie associée à la cysticercose, c) la détermination de l'exposition à la cysticercose d) développer une intervention communautaire pour interrompre la transmission de la cysticercose. **Résultats.** 256 patients asymptomatiques qui avaient une tomodensitométrie (T) sans contraste, 48 (18%) avaient la NCC calcifiés. La prévalence de l'épilepsie trouvée était de 17.25 / 1000 habitants et la proportion de NCC en personnes atteintes d'épilepsie était de 39% (109/282). Le Western Blot (EITB-LLGP) pour la cysticercose a été positive dans le 40% des personnes atteintes d'épilepsie, et dans le 36,9% de la population générale. L'association entre la cysticercose et l'épilepsie avait un OR de 2,7 (95% CI 2.1 – 3.6, $p < 0,001$). Le traitement massif avec niclosamide chez l'homme ($n = 3$), et plus la vaccination de la population porcine a été mis en œuvre dans 107 communautés rurales de Tumbes. Aucun porc infecté avec la cysticercose n'a été trouvé en 105 des 107 communautés. **Conclusions.** (1) La NCC est un facteur contributeur de l'épilepsie, (2) La transmission de *T. solium* peut être réduite à échelle régionale.

Listado de Abreviaciones

BT	Brecha de tratamiento
CC	Cisticercosis
CSG	Centro de Salud Global
CWGP	Cisticercosis Working Group of Peru
EITB-LLGP	Enzyme-linked immune-electrotransfer blot, Western Blot
ELISA-AB	Anticuerpo de ELISA para cisticercosis
ELISA-AG	Antígeno de ELISA para cisticercosis
EEG	Electroencefalograma
FAC	Fármacos anticonvulsivantes.
ILAE	International League against Epilepsy
LAC	Países latino-americanos y del caribe
NCC	Neurocisticercosis
OR	Odds ratio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCE	Personas con epilepsia
PSE	Personas sin epilepsia
SNC	Sistema nervioso central
TAC	Tomografía axial computarizada.

Lista de Tablas

Tabla.1	Palabras quechuas que describen una crisis convulsiva.	p22
Tabla.2	Clasificación de las epilepsias, ILAE 1993	p25
Tabla.3	Estimación del número de personas con epilepsia, Perú	p43

Lista de Figuras

Figura.1	Centro de Salud Global-Tumbes	p15.
Figura.2	Crisis convulsiva por Guamán Poma López de Ayala.	p20.
Figura.3	Prevalencia de vida de epilepsia. Burneo 2005	p28.
Figure.4	Ciclo de vida de la Taenia Solium.	p37.
Figure.5	Carne de cerdo contaminada con cisticercosis.	p37.

Lista de Artículos.

Artículo 1. NEUROCYSTICERCOSIS AS A CAUSE OF EPILEPSY AND SEIZURES IN TWO COMMUNITY-BASED STUDIES IN A CYSTICERCOSIS-ENDEMIC REGION IN PERU. <i>Moyano LM, Saito M, Montano SM, Gonzalvez G, Olaya S, Ayvar V, González I, Larrauri L, Tsang VC, Llanos F, Rodríguez S, Gonzalez AE, Gilman RH, Garcia HH; Cysticercosis Working Group in Peru. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Feb 13;8(2):e2692.</i>	p92
Artículo 2. SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS ESTIMATING ASSOCIATION OF CYSTICERCOSIS AND NEUROCYSTICERCOSIS WITH EPILEPSY. <i>Debaq G, Moyano LM, Garcia HH, Boumediene F, Marin B, Ngoungou EB, Preux PM. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Mar 7;11(3):e0005153.</i>	p119
Artículo 3. HIGH PREVALENCE OF ASYMPTOMATIC NEUROCYSTICERCOSIS IN AN ENDEMIC RURAL COMMUNITY IN PERU. <i>Moyano LM, O'Neal SE, Ayvar V, Gonzalvez G, Gamboa R, Vilchez P, Rodriguez S, Reistetter J, Tsang VC, Gilman RH, Gonzalez AE, Garcia HH; Cysticercosis Working Group in Peru. PLoS Negl Trop Dis. 2016 Dec 19;10(12):e0005130.</i>	p149
Artículo 4. ELIMINATION OF TAENIA SOLIUM TRANSMISSION IN NORTHERN PERU. <i>Garcia HH, Gonzalez AE, Tsang VC, O'Neal SE, Llanos-Zavalaga F, Gonzalvez G, Romero J, Rodriguez S, Moyano LM, Ayvar V, Diaz A, Hightower A, Craig PS, Lightowers MW, Gauci CG, Leontsini E, Gilman RH; Cysticercosis Working Group in Peru. N Engl J Med. 2016 Jun 16;374(24):2335-44.</i>	p170

I. INTRODUCCIÓN.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más antiguas de la humanidad. Las primeras descripciones sobre ella han sido encontradas en textos egipcios donde la denominaban “*nesejet*” (enfermedad enviada por dios) y en la antigua Grecia donde esta enfermedad fue considerada “el mal sagrado” por estar presente solo en las familias reales o de la aristocracia, por las uniones o matrimonios incestuosos (1). Hipócrates inicia la polémica entre denominarla una enfermedad divina o una enfermedad neurológica; haciendo este ilustre personaje de la ciencia médica referencia en sus manuscritos sobre las auras (“soplo de frío”) como una “sensación premonitoria que tenían algunas personas previo a los ataques convulsivos”(1). La concepción divina de este mal por los pobladores incaicos no difiere mucho de la de los egipcios y griegos, siendo lo más llamativo de nuestros antiguos pobladores indígenas la descripción detallada en nuestro idioma ancestral el quechua de los estados convulsivos (Sonko-nanay, Tucku, Aya Huayra, Songopiti, Nahuin, etc.) siendo estas descripciones muy similares a las utilizadas hoy en día por el personal de salud (2).

La epilepsia fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad crónica desatendida con elevada prevalencia en países de pobres recursos (3,4). Cinco millones de personas con epilepsia se encuentran en Latinoamérica y el Caribe (5,6). Ante la falta de una estimación real de la carga de enfermedad de la Epilepsia, la OMS en el año 1997 inició la campaña “saliendo de las sombras”, cuyos objetivos generales fueron: a) incrementar el conocimiento sobre epilepsia y b) generar información epidemiológica básica para dar soporte a los departamentos de salud una vez identificadas las necesidades. Una de las

conclusiones finales de esta estrategia fue que el 10% de la carga de los desórdenes mentales en el mundo era causado por la epilepsia, calculado en AVAD (AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR DISCAPACIDAD) (7). Esta información hizo que el Programa para superar las brechas en salud mental en el año 2008 declarara a la epilepsia como una de las ocho enfermedades de atención prioritaria (8).

A pesar del descubrimiento de nuevas drogas anticonvulsivantes, avances en la comunicación y avances tecnológicos en el diagnóstico de epilepsia en los últimos 20 años, estas herramientas no siempre están disponibles para los pobladores de las comunidades rurales que habitan los países de bajos y medianos ingresos económicos (LMIC). En éstos, la falta de médicos especialistas y la falta de disponibilidad de tratamiento antiepiléptico hace que estos cuadros=crónicos empeoren considerablemente, llevando a las personas a tabla tabla limitar sus capacidades, teniendo como única opción la evaluación por curanderos tradicionales (conocidos como “Chamanes y/o curiosos”) para su atención en salud como en las épocas pre-incaicas (9–11).

La OMS refiere que más de 50 millones de personas en el mundo tienen epilepsia (3,5,6) , mientras que otros grupos de investigación definen esta cifra en 75 millones, de los cuales el 80% se encuentra en los países en vías de desarrollo (12). A pesar que el 70-80% de las personas con epilepsia pueden controlar sus crisis convulsivas, uno de los grandes desafíos hoy en día es lograr disminuir la brecha de tratamiento (6,7). Actualmente hay poca disponibilidad de medicamentos anticonvulsivantes de primera línea (básicos) en el primer nivel de atención (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital y ácido valproico) que permitan un control de las crisis convulsivas. El diagnóstico de epilepsia no se realiza en el primer nivel de atención, sino en los Hospitales Regionales o de Referencia, haciendo tardía la atención de este tipo de

pacientes y muchas veces nula cuando el paciente tiene poca disponibilidad económica para movilizarse a estos Establecimientos de Salud con especialistas.

Adicionalmente, el alto costo de los exámenes de ayuda diagnóstica por imágenes como la tomografía axial computarizada cerebral y la resonancia magnética nuclear, impiden un buen control y una adecuada clasificación de las epilepsias siguiendo los lineamientos de ILAE (Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia) (6).

Estudios realizados desde el año 1975 en Latinoamérica demuestran que la prevalencia de vida-de epilepsia fluctúa en los rangos de 6 a 44.3 por 1000 habitantes y la prevalencia de epilepsia activa en rangos de 5.7 a 57 por cada 1000 habitantes (13). Nuestra población tiene factores extrínsecos prevenibles que ocasionan epilepsia sintomática teniendo como ejemplo en el rubro de las enfermedades infecciosas: cisticercosis, hidatidosis, herpes virus, dengue, encefalitis, etc.

La neurocisticercosis (NCC) es una enfermedad helmíntica del sistema nervioso central y causa frecuente de epilepsia secundaria en países de pobres recursos. La NCC es parte del complejo ciclo de vida Teniasis/cisticercosis, donde los huevos de *Taenia solium* ingresan a nuestro organismo a través de comida contaminada o por autoinfección (transmisión fecal –oral), y luego la actividad de los fluidos gástricos en la superficie del huevo libera el embrión hexacanto, penetrando este la mucosa intestinal y usando al torrente sanguíneo como vía de transporte. De esta manera se asienta en cualquier rincón de nuestro organismo siendo el cerebro y los ojos los lugares que provocan más complicaciones. Su alojamiento en el cerebro provoca manifestaciones diversas como crisis convulsivas, cefalea, hidrocefalia o disturbios psiquiátricos y en los ojos puede ocasionar cisticercosis ocular que puede conducir a la pérdida de la visión (12,14,15).

Un importante número de estudios de investigación acerca de la epilepsia y la cisticercosis se han desarrollado en Latinoamérica (15–20). Burneo et al en la primera revisión sistemática sobre epilepsia en países latinoamericanos reportó que la mediana de prevalencia de epilepsia fue de 15.4 por 1000 habitantes, 2 a 3 veces más comparado con los países desarrollados cuya mediana es de a 5.1/ 1000 habitantes (13).

Coyle y colaboradores estimaron que de los 75 millones de personas que viven en América Latina, entre 11-29 millones estarían infectados con cisticercosis y 14.9 millones podrían tener NCC. De éstos entre 450,000 a 1.5 millones de personas tendrían epilepsia y NCC demostrando que la NCC es un gran problema de salud pública (12).

Las investigaciones del Grupo de Trabajo en Cisticercosis del Perú (Cysticercosis Working Group of Perú [CWGP]) han demostrado la presencia de cisticercosis en diversas regiones del Perú como Huaraz (21), Huancayo (22), Cuzco (23), así como en Macedo , Lamas (24), Piura, y Tumbes. Montano y colaboradores publicaron un estudio desarrollado en el distrito de Matapalo (Tumbes, n=903)) donde se reportó una prevalencia de vida de epilepsia de 32.6/1000 y una prevalencia de epilepsia activa de 16.6/1000, más de dos veces la mediana de prevalencia en países Latinoamericanos (15), y la proporción de NCC en pacientes con epilepsia fue de 38.5%, 1 de cada 4 pacientes con epilepsia tenían neurocisticercosis ,esta proporción creó en el investigador la interrogante de: ¿Será realmente la NCC causa de epilepsia sintomática en la región norte del Perú ?.

El CWGP desarrolló de manera exitosa desde el año 2003 hasta el 2013, el proyecto “Demostración de la Factibilidad de la Eliminación de Cisticercosis en el Norte del

Perú”, una propuesta educativa y de investigación basada en la comunidad que evaluó estrategias de trabajo comunitario para cortar la transmisión del binomio teniasis/cisticercosis combinando intervenciones educativas, intervenciones en población porcina (uso de oxfendazol y vacuna TSOL18) e intervenciones en humanos usando como antiparasitario la niclosamida (25).



Figura.1 Centro de Salud Global-facilidades Tumbes

El centro de operaciones y lugar clínico en Tumbes del CWGP, el Centro de Salud Global (CSG), tiene una infraestructura de 14,000 metros cuadrados (**Figura 1**), y cuenta con una unidad clínica neurológica con registros de 1,500 pacientes con epilepsia de todo el ámbito regional (datos no publicados), con un tomógrafo helicoidal marca SIEMENS para el diagnóstico de neurocisticercosis, un video-EEG de última generación para el registro electroencefalográfico y una unidad de laboratorio con capacidad para procesar test inmunológicos (EITB para cisticercosis, ELISA para teniasis, etc.), a cargo de personal de salud local especializado y capacitado en la detección, seguimiento y monitoreo de pacientes con epilepsia (PCE) y cisticercosis. Las bondades de este grupo de trabajo multidisciplinario y su experiencia en campo los hace el personal ideal para desarrollar propuestas de investigación sobre

cisticercosis en humanos. Y la infraestructura del CSG, el lugar ideal para diagnosticar cisticercosis en comunidades rurales cercanas y estudiar su asociación con epilepsia.

Ante toda esta problemática de salud pública, el objetivo principal de esta tesis es responder nuestra pregunta de investigación: ¿la NCC es causa de epilepsia secundaria en la costa norte del Perú? Nuestra hipótesis de estudio es la afirmación de que esta helmintiasis del sistema nervioso central (SNC) es la causa de epilepsia sintomática en la región norte del Perú, y para demostrar tal afirmación, el investigador hará uso de tres importantes estudios de investigación poblacionales sobre epilepsia y cisticercosis desarrollados en el norte del Perú y una revisión sistemática sobre epilepsia y cisticercosis evaluando las herramientas diagnósticas más utilizadas en este tipo de zoonosis.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

II.1. Planteamiento del problema.

La NCC es una comorbilidad y área de investigación tan amplia que puede abarcar tópicos como el edema perilesional cuya fisiopatología es escasamente conocida, sintomatología psiquiátrica, costos de tratamiento, nuevas propuestas de tratamiento cisticida, etc. Esta tesis tiene como objetivo principal evaluar si la NCC es la causa de epilepsia sintomática. Esto se hará desarrollando intervenciones epidemiológicas puerta-a-puerta en comunidades rurales de la región norteña de Tumbes para determinar la prevalencia de neurocisticercosis en poblaciones rurales, la prevalencia de exposición al binomio (utilizando EITB para cisticercosis) y la prevalencia de epilepsia asociada a NCC usando metodología epidemiológica estandarizada, esto es, haciendo la confirmación del diagnóstico de la NCC y epilepsia por médicos neurólogos, usando adecuado tamaño muestral, y el uso de tomografía axial

computarizada para hacer el diagnóstico imagenológico de cisticercosis. También la aplicación de encuestas estandarizadas para la búsqueda de los pacientes con epilepsia usando las definiciones de epilepsia proporcionados por ILAE. Así mismo planteamos como una opción de control de este binomio en su fase de parásito adulto *Taenia Solium*, un ensayo clínico comunitario fase IV, donde se evaluó diferentes intervenciones de campo para controlar la transmisión de este binomio. La mejor de todas las intervenciones evaluadas fue desarrollada a gran escala en las 107 comunidades rurales de la región.

II.2. Marco Teórico.

II.2.1 Aspectos antropológicos: Historia de la epilepsia en el Perú.

La epilepsia es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad, la descripción más temprana de esta enfermedad neurológica fue hace 3000 años en Mesopotamia y registros de esta enfermedad han quedado inmortalizados en papiros antiguos de la india y textos griegos donde la epilepsia era conocida como **“el mal sagrado”**. Hipócrates fue uno de los primeros sabios en no atribuirle a un origen divino, sino a uno estructural ocasionado por una afectación **cerebral**, y la etiología del “ataque” se desencadenaba porque el humor más frío “la *phlegma*” irrumpía los vasos sanguíneos iba hacia el cerebro y desencadenaba la epilepsia por la obstrucción del paso del aire. El tratamiento para este tipo de enfermedad “*vergonzante*” era una *vida sana* asociada a una *dieta* a base de muchas verduras e ir a gimnasia terapéutica, incluyendo el tratamiento con plantas medicinales de la época. Los sanadores griegos fueron los primeros en usar el término “*aura*” palabra para denominar al “soplo del viento frío”, sensación frecuente manifestada por las personas con epilepsia previa al “ataque” convulsivo (1,11,26).

La concepción de la epilepsia en el Perú Pre-inca e Inca parece ser similar a las descritas por las civilizaciones antiguas, sobre su origen de causas sobrenaturales (dioses y seres maléficos podrían castigar al ser humano con esta enfermedad) (9,27). No hay registros escritos sobre esta enfermedad neurológica en el Imperio del Tahuantinsuyo (Antiguo Perú), pero el folklore y las tradiciones orales transmitidos de padres a hijos y de hijos a nietos seguirán siendo la única fuente de conservación de esta información sobre el Antiguo Perú (9).

Uno de los grandes investigadores de la concepción nosológica de la epilepsia en el Perú fue el médico Psiquiatra Federico Sal y Rosas, natural de Huaraz, Ancash, nacido en el año 1900 y alumno preferido del célebre psiquiatra peruano Dr. Honorio Delgado. Con su gran dominio del quechua, la lengua oficial del estado peruano en aquel entonces, el Dr. Sal y Rosas pudo entrevistar a pacientes con epilepsia y curanderos procedentes del callejón de Huaylas, Cusco y Huancayo (regiones andinas) e investigar ¿cómo era la concepción de esta enfermedad? y ¿Cuáles los tratamientos seguidos por ellos? Toda la información obtenida fue plasmada en dos grandes trabajos *“La concepción mágica de la epilepsia de los indígenas peruanos”*, *“El mal del corazón SONKO-NANAY”*. En las siguientes líneas hablaremos de cada uno de estos mitos y leyendas y como el poblador indígena peruano consideraba y aún considera al Sonko-nanay (9,27).

a. Definición del “Susto” o “Jani”.

Esta palabra quechua cuya simbología sería *“el robo del alma por la madre tierra o pachamama”*, puede ser sinónimo de una gran impresión, una caída o una “conmoción”. Los pacientes con “susto” o “Jani” tenían la energía disminuida, estaban pálidos, inapetentes y asustados, la única persona capaz de curar a un paciente con

susto era el “curandero” o “Hampicamayoc” o “Abicamayoc” (médico al servicio del Inca y la nobleza, siendo se estatus en el imperio uno de sacerdote y consejero), porque podía regresar el alma al cuerpo. El paciente con “susto” se sobresaltaba en las noches y agitaba. Esta palabra está relacionada en muchos lugares del Perú adicionalmente con la epilepsia, ya que el paciente queda con muchas ganas de dormir después del susto (9,27,28).

b. Sonko-nanay, definición, significado, etiología pre-inca y tratamiento.

Palabra quechua para definir a la epilepsia, su traducción literal en castellano es “*dolor al corazón o mal del corazón*”. Para el peruano antiguo el hombre estaba dominado por tres ejes principales: el cerebro, el Sonko y el sexo. El primero ejecutaba las órdenes del Sonko, el segundo era el órgano donde se proclamaba el pensamiento, la memoria, los sentimientos del ser humano, podría ser definido como el corazón, órgano central de la vida y el alma, donde estaban las entrañas y el estómago y el tercero encargado de la procreación (9).

La única representación gráfica de esta parálisis del Sonko fue realizada por el mestizo, Don Guamán Poma de Ayala (1534-1615), en su libro “*El primer nueva crónica y gran gobierno de los incas*”. En el describió como la primera esposa “La Coya” del Inca Cápac Yupanqui, después de su matrimonio presentó el “mal del corazón o Sonko-Nanay”; estos “ataques” desmejoraron el aspecto físico de LA COYA, lo que produjo el rechazo del Inca hacia su esposa y su separación futura. (Figura 2).

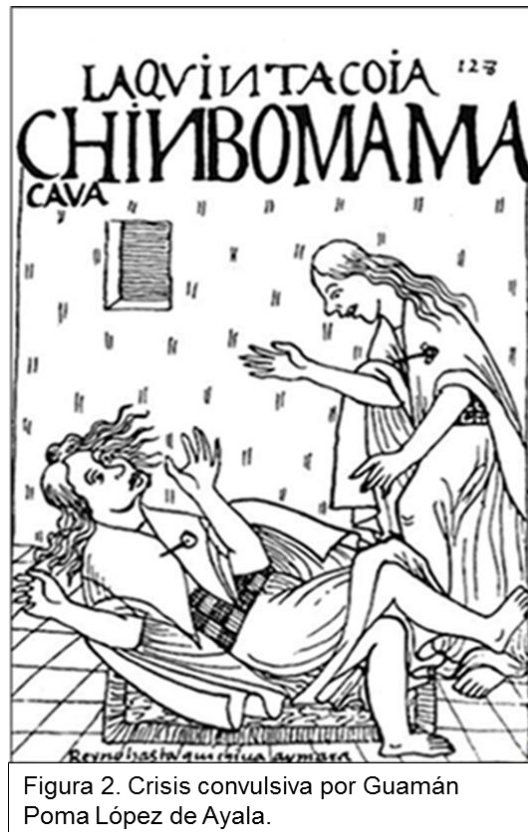


Figura 2. Crisis convulsiva por Guamán Poma López de Ayala.

Dos grandes mitos sobre el origen del Sonko-nanay se manejaba en el Tahuantinsuyo el primero a) **EL MITO DEL LLAQUI**, una persona entraba en sufrimiento intenso debido a la pérdida de un familiar o ser querido o debido a algún desengaño amoroso, este sufrimiento era tan Grave y duraba tanto tiempo, que los dioses de la tierra castigan a la persona y lo condenaban al sufrimiento terrenal de “ataques de tristeza” que llegaría al Sonko, b) **EL MITO DEL AYA HUAYRA**, este castigo proviene de una huaca sagrada (enterramiento), que había sido pisada o profanada, el viento sagrado de la huaca ataca al Sonko de la persona entonces la persona Moría – Resucitaba - volvía a la vida (9,28). Estas dos posibles etiologías del Sonko-Nanay evidencian que esta enfermedad era provocada por los dioses, a diferencia de los aztecas, esta enfermedad no implica ninguna posesión demoniaca.

Palabras sinónimas en el idioma quechua que se referían al Sonko-nanay utilizado hoy por pobladores y curanderos, podrían hablar de una forma indirecta sobre el

conocimiento bastante avanzado de nuestros ancestros con respecto a esta enfermedad neurológica (ver tabla 1).

Tabla 1. Palabras quechuas que describen una crisis convulsiva.

Palabra Quechua	Significado	Semiología
Sonko-nanay	Dolor al corazón	Crisis Convulsiva
Tucku	ataque del pájaro de la noche	Crisis Nocturnas
Songopiti	Gran Mal	Crisis TCG
Chayapuy	Agarrarle-atraparle	Crisis parciales complejas
Aya Huayra	viento de la muerte	aura somatosensorial
Tuta Yachicuy	oscurecimiento, anocheecer	-----
Nahuin	oscurecimiento de "vistas"	aura visual
Patatay	temblor	crisis motoras / clonías
Chapchicuy	convulsión	crisis convulsiva
Upa Yacurin	atontamiento, ausencia	Crisis parciales complejas

Los métodos diagnósticos que el Hampicamayoc usaba para el Sonko-nanay fueron:

a) **el CUY RICUY**, se pasaba el cuy por la persona enferma luego este animal era abierto para buscar que órganos tenían formaciones espumosas en el tejido, en el caso del Sonko-nanay se encontraba espuma rodeando al corazón, y el b) **La KUTIPA**, adivinación por medio de la lectura de las hojas de coca (9).

El tratamiento del Sonko-nanay fue diverso, los médicos del imperio incaico usaban

a) Polvillo de la piedra Sonko-Rumi (piedra del corazón), principio del antiguo imperio incaico que lo parecido evoca a lo pareado, el Sonko-rumi actuaba sobre el Sonko-nanay y podría controlarla, b) también se usó polvo de pica piedras, rurnipa shonkon (granito) y polvo de pasac (piedra caliza) , c) Sangre de algunos animales como el cóndor, llama, golondrina, zarzal, puma, perro , en el norte se sigue usando sangre de gallinazo y cuy , d) Plantas como toronjil, pimpinela, alhelí, masque, ruda y huairuro (semilla roja con negro).

Los Sircay (médicos cirujanos) hacían cirugías “ficticia” en el órgano afectado para que los humores o los “espíritus” salieran. La trepanación craneana fue una práctica quirúrgica rutinaria entre los pobladores de la cultura Tiahuanaco, Paracas e Inca a posteriori hicieron esta intervención quirúrgica ante algún dolor de cabeza o trauma encefalocraneano, no hay alguna evidencia de que hayan hecho cirugía para epilepsia, pero tampoco se descarta (9,28).

c. La concepción de la Epilepsia en la época virreinal.

La epilepsia en esta época tuvo varios sinónimos adicionalmente que muchos de ellos aún persisten en nuestro Perú andino (sierra): *mal caduco, perlesía, alferecías, mal divino, fea enfermedad, mal del corazón, mal del santo, mal de San Valentín, mal de San Juan y Gota Coral*. Si las crisis convulsivas eran muy violentas se les denominaba paroxismos y una persona con paroxismo podría tener dos posibles escenarios: 1) ir a un Loquerío y el 2) como en esta época los españoles creían que tener epilepsia era sinónimo de estar “poseído por el demonio”, el paciente era llevado al tribunal del santo oficio de la inquisición española donde el paciente era flagelado o encarcelado. Si algún esclavo que era vendido presentaba el “gota coral”, era devuelto al vendedor y este debía retornar el dinero (9,28).

El Dr. Hipólito Unanue, precursor de la independencia del Perú, catedrático de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, manejaba el concepto de que las crisis convulsivas eran debido a los “*nervios débiles*” y los movimientos violentos durante las crisis eran debido a la movilidad de los mismos; durante esta época fue muy frecuente la confusión entre alferecía e histeria, concepto que perduró durante muchas décadas, siendo las mujeres el sexo con más tendencia al histerismo, la expresión de sus crisis convulsivas fue una manifestación de las represiones que las mujeres

sufrían (9,27,28). Esta concepción ha evolucionado con el tiempo, pero hay lugares dentro de nuestro país donde estas ideas siguen inmodificables.

II.2.2 Epilepsia: Definiciones y Clasificación.

La epilepsia es una condición neurológica crónica definida como “la presencia de dos o más crisis convulsivas no provocadas con un tiempo entre crisis mayor a las 24 horas “ (3). La OMS refiere que habrían en el mundo cerca de 50 millones de personas con epilepsias (3,5,6). Esta enfermedad neurológica puede ser tratada y controlada, pero en países en vías de desarrollo donde la falta de neurólogos, imágenes de ayuda diagnóstica y medicina anticonvulsivante es un problema existente, tener epilepsia puede ser una causa de discapacidad (8).

La comisión de clasificación de epilepsia de la **Liga Internacional de Lucha Contra la Epilepsia (ILAE)** ha propuesto varias clasificaciones desde las reuniones realizadas en 1969, 1981, 1989, 2001 y 2003. Muchas de las clasificaciones antes mencionadas se hicieron en razón al uso de la semiología como herramienta clínica y como examen auxiliar más difundido el electroencefalograma (EEG) “por ser el más asequible”. Con el desarrollo y avances en neuroimagen como la tomografía axial computarizada (1975) y la resonancia magnética nuclear (1986)(29), la clasificación hoy en día es mucho más detallada y fácil de realizar en instituciones que cuenten con esos recursos(30). (ver tabla 2)

Tabla 2. Clasificación de crisis convulsivas y etiología de las epilepsia, Comisión de Clasificación y Terminología ILAE

Comisión de ILAE	año	Definición de términos
Proposal for Revised Clinical and electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures	1981	Definiciones por tipo de crisis: Crisis Focales (Crisis parciales simples, crisis parciales complejas y crisis parciales secundariamente generalizadas), Crisis Generalizadas (crisis de ausencia, crisis mioclónicas, tónicas, clónicas, Tónico-clónicas, atónicas) y crisis convulsivas no definidas. Semiología asociada a hallazgos electroencefalográfico.(31)
Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes	1989	Continúa la clasificación por tipo de crisis en Localizadas y Generalizadas, pero ingresa la clasificación por Tipo de Epilepsia: idiopática, secundaria o sintomática y Criptogénica (32)
Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy Commission	1993	Se da énfasis al hecho de que las crisis convulsivas y epilepsia es un diagnóstico clínico, EEG es una herramienta poco práctica. Definición precisa sobre crisis generalizadas y crisis parciales. Epilepsias Sintomáticas: Provocadas y no provocadas, Epilepsia Idiopática y Criptogénica.(33)
A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology	2001	Síndrome epiléptico Idiopático, síndrome epiléptico sintomático y probable síndrome epiléptico sintomático (epilepsia Criptogénica).(34)

New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century	2011	Crisis focales y crisis generalizadas, Etiología de las epilepsias: Genética (antes la llamada Idiopática, estructural/metabólica (secundaria/sintomática) y de origen desconocida (antes llamada Criptogénica).(35)
The Organization of the Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology	2013 Unpublished classification	Crisis convulsivas generalizadas y focales. Clasificación por etiología sugerida: (1) Genética, (2) Estructural, (3) Metabólica, (4) Inmune, (5) Infecciosa, (6) Desconocida

Para el desarrollo de esta tesis de investigación hemos utilizado la definición de ILAE de 1993 sobre epilepsia (33), por ser la más práctica, estandarizada y es una de las definiciones más utilizadas en estudios de investigación epidemiológicos poblacionales, siguiendo las recomendaciones de la comisión de ILAE sobre clasificación y terminología.

Clasificación de las crisis convulsivas (ILAE) 1993.

Es muy importante enfatizar que esta clasificación está apoyada en el criterio clínico, ya que los EEG en los estudios epidemiológicos de campo no son un instrumento muy disponible. El grupo de trabajo de 1993 considera a las crisis generalizadas, focales y las inclasificables.

a) Crisis Generalizadas.

Cuando la sintomatología referida no evidencia una localización anatómica o no hay una evidencia clínica de un inicio focal, dejando claramente 3 subcategorías: crisis

convulsivas generalizadas (con predominio, tónico, clónico, tónico-clónico), crisis generalizadas no convulsivas (ausencias) y crisis generalizadas mioclónicas (33).

b) Crisis Focales.

Son aquellas crisis convulsivas donde se evidencia un inicio localizado clínico llegando o no a una generalización, la primera manifestación de la crisis llamada por mucho tiempo “aura” tiene mucha significancia clínica en esta definición, porque nos da un indicio anatómico (33).

c) Múltiples tipos de crisis.

Cuando ambos tipos generalizados y parciales están asociados (33).

d) Crisis convulsivas no clasificadas.

Solo debe ser utilizada cuando no hay una información insuficiente (33).

II.2.3 Clasificación de la epilepsia según ILAE 1993.

A. Epilepsia Sintomática.

Son la consecuencia de una disfunción cerebral conocida o sospechada(33).

A.1 La crisis convulsiva provocada (crisis agudas sintomáticas) son aquellas que tienen asociación con alguna patología sistémica, metabólica, agresión tóxica, o alguna lesión aguda del SNC (infección, accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, hemorragia intracerebral, o intoxicación alcohólica aguda o retirada). Estas epilepsias están asociadas con condiciones agudas, pueden ser convulsiones recurrentes o incluso provocar estados epilépticos cuando la condición aguda se repite, por ejemplo, en convulsiones por abstinencia de alcohol (33).

A.2 Las crisis convulsivas no provocadas, pueden ocurrir en relación a un antecedente bien definido, lo que aumenta sustancialmente el riesgo de convulsiones epilépticas. Se pueden clasificar en dos sub-grupos: convulsiones no provocadas sintomáticas remotas resultantes de una encefalopatía estática consecuyente de una agresión estática al sistema nervioso central, tales como trauma cerebral, infecciones del SNC (abscesos, meningitis, parasitosis), enfermedad cerebrovascular, factores de riesgo perinatales, abuso de alcohol, más de uno de los antes mencionados, que generalmente se presume que resulta en una lesión estática. Las convulsiones no provocadas sintomáticas debido a trastornos del SNC progresivos (neoplasias, procesos infecciosos de inicio lento con Creutzfeldt-Jacob o SSPE, procesos autoinmunes (lupus, esclerosis lateral amiotrófica, etc.), y procesos relacionados con errores metabólicos (fenilcetonuria, encefalitis mitocondriales, etc.) (33).

B. Epilepsias no provocadas de etiología desconocida.

B.1 Epilepsia Idiopática.

Las crisis epilépticas idiopáticas son descritos como desordenes o síndromes” no precedidos ni ocasionados por noxa alguna “y posiblemente de una posible causa hereditaria, las epilepsia idiopáticas son definidas como epilepsias relacionadas con la edad y de un presunto origen genético (33).

B.2 Epilepsia Criptogénica.

Se utiliza para incluir crisis convulsivas parciales o generalizada en las que no se ha identificado factor etiológico alguno. Este grupo incluye a los pacientes que no se ajustan a los criterios de las categorías sintomáticas o idiopáticas (33).

II.2.4 Clasificación por el periodo convulsivo.

Epilepsia Activa. Paciente que presenta al menos en los últimos 5 años con o sin tratamiento anticonvulsivante (15,18,33,36).

Epilepsia No-activa. Remisión de las crisis convulsivas, remisión con tratamiento (una PCE que no ha presentado crisis convulsivas en los últimos 5 años y estuvo recibiendo medicación anticonvulsivante) o remisión sin tratamiento (una PCE que no ha presentado crisis en los últimos 5 años y no recibió tratamiento anticonvulsivante)(15,18).

II.2.5 Indicadores epidemiológicos, ILAE 1993

A. Prevalencia de punto.

La proporción de pacientes con epilepsia / sobre la población dada en un punto de tiempo determinado (día de prevalencia), los criterios de inclusión deben ser bien específicos: epilepsia activa y epilepsia no activa o epilepsia en remisión con o sin tratamiento (33).

B. Prevalencia de Periodo.

Es la proporción de pacientes con epilepsia / población determinada durante un tiempo definido (por ejemplo, 1 año). Los criterios de inclusión deben ser bien específicos: epilepsia activa y epilepsia no activa o epilepsia en remisión con o sin tratamiento (33).

C. Prevalencia de vida.

La proporción de pacientes con antecedentes de epilepsia, independientemente del tratamiento o actividad convulsiva reciente (incluye pacientes con epilepsia activa y no activa, son todos los individuos que han tenido diagnóstico de epilepsia alguna vez en su vida). Las prevalencias, que representan a la población total, por lo general se expresaran como casos por 1000 personas (33).

II.2.6 Epidemiología de la Epilepsia en países no industrializados.

El 80% de los pacientes con epilepsia viven en países subdesarrollados (OMS) y 5 millones de ellos se encuentran en Latinoamérica y el Caribe. La disparidad y diferencias en la prevalencia e incidencia de epilepsia entre países desarrollados y países en vías de desarrollo es 1 a 3 (8,13,37). Los factores de riesgo disímiles podrían estar implícitos en esta desigualdad; los países en vías de desarrollo presentan escenarios epidemiológicos diferentes que hacen proclives la presencia de enfermedades infecciosas causantes de epilepsia secundaria como: cisticercosis, tuberculosis, malaria, dengue, hidatidosis, toxocarosis, VIH, nodding disease, oncocercosis y causas no infecciosas como traumas craneoencefálicos y enfermedad cerebro vascular cuya etiología en Latinoamérica es poco tradicional (infecciones del SNC como :NCC, malaria, Dengue y las mordedura de serpientes) .

Epidemiología en Latinoamérica.

Los estudios epidemiológicos puerta-a-puerta y los desarrollados en comunidad son la forma más certera de obtener información en estas regiones. Las bases de datos de hospitales y otros establecimientos de salud no tienen una adecuada calidad de datos por su falta de sistematización (uso solo de historias clínicas escritas a mano), siendo muy engorroso, costoso y poco preciso el trabajo de sistematizarlas solo para investigación.

La primera revisión sistemática sobre epilepsia en Latinoamérica y el Caribe (LAC) fue desarrollada por Burneo y colaboradores en el año 2005 (13), haciendo una evaluación de 1773 artículos publicados desde 1966. La mediana de prevalencia de vida de epilepsia fue de 17.8/1000 con rangos entre 6-44.3/1000 (N=28) (**Figura 3**) y la mediana de la prevalencia de epilepsia activa fue de 12.4 con rangos entre 5.1-

57/1000 (n=11). Estos datos fueron obtenidos de estudios que cumplieron los requisitos estandarizados para estudios epidemiológicos poblacionales (cuestionarios validados, aplicación de encuestas puerta-a-puerta y evaluación médico neurológica) (13). Los exámenes de ayuda diagnóstica como tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear a pesar de su gran disponibilidad en países desarrollados, en regiones rurales de Latinoamérica esta disponibilidad es escasa o nula (una gran proporción de tomógrafos se encuentran en grandes ciudades para asegurar su rentabilidad); 7/28 (25%) de los estudios informaron datos imagenológicos.

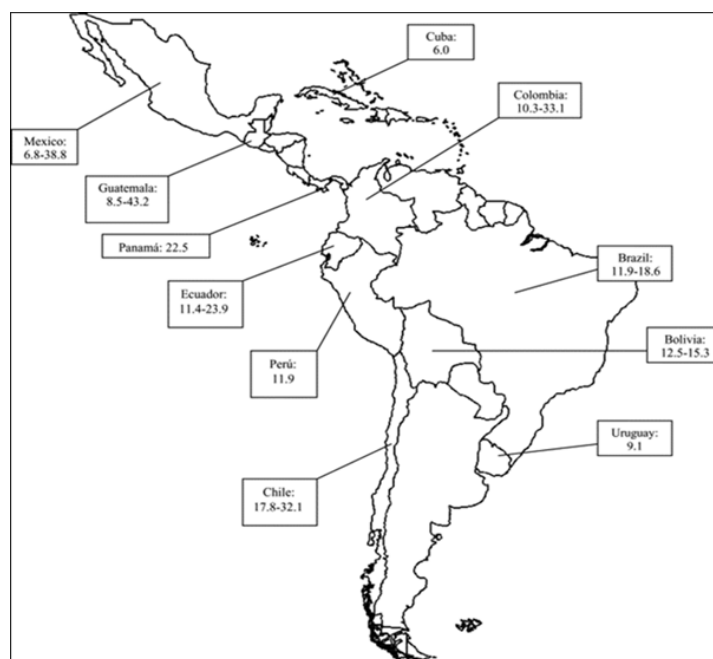


Figura 3. Gráfico de prevalencia de vida de epilepsia. Burneo 2005.

No se encontró diferencia significativa entre la prevalencia de epilepsia en comunidades rurales 16.3/1000 y poblaciones urbanas 19.9/1000, la metodología desarrollada y definiciones fueron las propuestas por la OMS e ILAE, solo un par de estudio usaron definiciones propias o de otros autores.

La incidencia de epilepsia en esta parte del continente se presentó en rangos 77.7-190/ 100,000 personas-año, solo 3/ 2895 artículo evaluados cumplieron con los criterios de selección Lavados y colaboradores (Chile 122/100,000 personas –año), Placencia y colaboradores (Ecuador, 190/100,000 personas-año) y Jallon y colaboradores (Islas Martinica, 77/100,000 personas-año), la metodología aplicada entre estos estudios fue muy variable (13).

La heterogeneidad encontrada en esta revisión tuvo como razones: el inadecuado cálculo del tamaño muestral, la metodología del muestreo, la calidad de la confirmación diagnóstica (encuestas vs evaluación por médico general vs evaluación neurológica), uniformidad de la población de estudio (adultos y niños) y quizá con una cuota no cuantificada la diferencia de los servicios de salud y realidades socioeconómicas entre los países. Cuba fue el único país con una prevalencia de epilepsia similar al de los países desarrollados 6/1000 hab., siendo esta cifra una representación del impacto de un adecuado sistema de salud poblacional (13).

Epidemiología en África Sub-Sahariana.

Ba Diop y colaboradores utilizaron la información de 46 estudios epidemiológicos desarrollados en África del Oeste (Benín, Burkina Faso, Gambia, Ghana, Costa de Marfil, Liberia, Mali, Nigeria, Senegal y Togo), África del Este (Etiopía, Kenia, Tanzania, Uganda), África del Centro (Camerún) y África del Sur (Madagascar, Ruanda, Sud-África y Zambia) desarrollados entre 1983-2012 (38).

La prevalencia de epilepsia fue variable entre los países. Los autores atribuyeron esta diferencia y la heterogeneidad encontrada, a la diferencia metodológica, al cálculo del tamaño de la muestra, a los cuestionarios y herramientas utilizadas (la encuesta de la OMS y del Instituto de Neurología y Neuroepidemiología Tropical de la Universidad

de Limoges para la búsqueda de personas con epilepsia) (39) y las diferencias en la terminología usada (epilepsia activa o prevalencia de vida) . La prevalencia de epilepsia global en este meta-análisis fue de 9.9/1000.

En la meta regresión la estratificación por tipo de metodología aplicada mostró que los estudios epidemiológicos puerta-a-puerta tuvieron una prevalencia incrementada 12.88/1000 (rangos entre 10.77-15.00) comparado con aquellos de cortes transversal.

Las prevalencias de epilepsia activa entre las diferentes regiones fueron: en África del Oeste 14.29/1000 (con rangos entre 11.58-17.00), África del Este 5.12/1000 (con rangos entre 4.38-5.87), África del Centro 59.66/1000 (con rangos entre 46.62-72.69) y África del Sur 10.32 (con rangos entre 4.10-16.54); cifras que podrían quintuplicar las encontradas en regiones de Latinoamérica. A pesar que este análisis no tomó en cuenta el tamaño de la muestra (rango 181- 233,881 habitantes), los autores estimaron que la mediana de prevalencia de epilepsia reportada fue de 14.2 /1000 (rango entre 8.0-33.2), cifra similar a la encontrada en el año 2005 que fue de 15.4/1000 con un rango entre 5.0-74.0/1000. (40). La mayor proporción de pacientes con epilepsia estuvo en el grupo de >20 años, mientras que en los países desarrollados las personas con epilepsia se ven en las poblaciones mayores.

No se encontró diferencia estadística en la prevalencia de epilepsia entre hombres y mujeres a pesar de que la proporción fue ligeramente mayor en varones. La falta de médicos neurólogos y de estudios electroencefalográficos hicieron que la caracterización de las crisis convulsivas no fuera precisa, y los autores refirieron que la proporción de 8% de crisis parciales secundariamente generalizadas fue una cifra subestimada (38).

Pocos estudios epidemiológicos sobre incidencia de epilepsia en África Sub-Sahariana han sido publicados, y solo 8 estudios cumplieron los criterios de este meta-análisis encontrando una incidencia anual de 81.7/100,000 persona-año.

La tasa de mortalidad por epilepsia en Sub-Sahara africana fluctuó en rangos de 7.2-77/1000 persona-año (Etiopía 31.6/1000; Kenia en una cohorte de 5 años encontró 3.5/100 y 33.3/1000 en pacientes con epilepsia activa; Camerún en una cohorte de 10 años de seguimiento encontró 28.9/1000 y Gambia en una cohorte de seguimiento de 2 años 77/1000). Los factores de riesgo encontrados en estas poblaciones fueron los encontrados en países de vías de desarrollo, siendo el más importante la falta de adherencia al tratamiento. El 56 % de las muertes analizadas en estudio fueron relacionadas con las crisis convulsivas per se y el 38% asociada a un status epiléptico (38).

Factores de riesgo de epilepsia en Sub-Sahara Africana.

Entre un 6-60% de pacientes con epilepsia en este continente tuvo una historia familiar de epilepsia (comparado con un 5% en USA), los matrimonios consanguíneos podrían explicar estas cifras pero no es algo muy documentado, las causas perinatales fueron responsables de un 2-65% de los casos de epilepsia, la atención del parto por personas no calificadas podrían explicar estas proporciones así como la falta de personal de salud; entre 6-38% de las personas con epilepsia tuvieron antecedentes de crisis febriles. La malaria como enfermedad metaxénica fue una de las complicaciones más frecuentes (el 71% de los niños con epilepsia de Mali).

La parasitosis infecciosas más reportada fue la cisticercosis (14–17,19,40,41), un 30% de las personas con epilepsia en regiones endémicas tenían imágenes asociadas a NCC; Winkler (42) calculó que el número de personas con cisticercosis

que podrían desarrollar epilepsia en África sub-sahariana estaría entre 1.9- 6.16 millones de personas, cifra muy alta comparada con las descritas por Coyle y colaboradores para Latinoamérica: 1.35 millones de personas(12). El OR entre epilepsia y cisticercosis encontrada en África fue de 3.4 (95% CI 2.7–4.3) (43). La oncocercosis (ceguera del río) estuvo implicada también en la producción de epilepsia, algunos meta-análisis han encontrado asociaciones con un OR de 2.82 (95% CI 1.43–5.56; $p < 0.005$; pero esta asociación aún no es muy clara. Nodding Disease afecta solo a tres regiones de África el norte de Uganda, el sur de Sudán y Tanzania, esta encefalopatía se presenta en mayores de 5 años hasta jóvenes adultos, es caracterizada por una caída constante de la cabeza precipitada por la ingesta de comida, estos pacientes progresan hasta un deterioro cognitivo y mioclonías, la causa es poco conocida, pero hay sugerencias de asociación con Oncocercosis (38,40).

La malaria podría estar implicada en un 9% de causas de epilepsia y la Toxocarosis tuvo un OR de 2.1(95% CI 1.2–3.8). El traumatismo cráneo-encefálico fue el responsable de 7-70% de epilepsia sintomáticas, los tumores cerebrales fueron diagnosticados en sus etapas terminales por falta de disponibilidad de equipos imagenológicos y los accidentes cerebro vasculares no fueron detectados adecuadamente (38,40).

Epidemiología en Asia.

Tu Luong y colegas (44) utilizaron los datos de 119/1348 manuscritos procedentes de 20 países de Asia para una revisión sistemática; en 21 manuscritos que cumplieron sus criterios de inclusión encontraron que la mediana de la prevalencia de epilepsia en Asia fue de 6/1000 (rango 1.5- 14.0), cifra mucho menor a las reportadas en Latinoamérica y África (13,38,40).

Únicamente cinco estudios sobre incidencia de epilepsia ingresaron en el análisis de esta revisión procedentes de dos países India (n=3) y China (n=2), las cifras encontradas en China fueron de 28.8/ 100,000 y 35.0 /100,000 personas-año, y las cifras de India 60/100,000 (44).

La incidencia ajustada por edad y sexo fue de 24-53 /100,000, la más baja reportada entre los países en desarrollo; quedando la incógnita de ¿si tendrían algún tipo de factor protector en Asia?

No hubo diferencia entre la prevalencia de epilepsia por sexo en este continente, los grupos etáreo con mayor proporción de epilepsia fueron los niños, adultos jóvenes y personas ancianas, a diferencia de la presentación bimodal en otras poblaciones. La prevalencia de epilepsia en comunidades rurales y urbanas encontradas fueron de 5.1/1000 y 5.5/1000 (44).

Un estudio de mortalidad encontrado en Laos reportó (44) cifras de 90.0/1000 personas-año, el tamaño muestral fue muy pequeño y fue realizado en una región montañosa de Laos donde el acceso a medicamentos era nulo. Estas cifras fueron bastante elevadas comparados con radios de mortalidad de países desarrollados de Asia como Japón (45/1000 personas-año, cohorte de monitorización larga (media de 18.9 personas-años) y Taiwán 9/1000 personas-año(44).

Factores de riesgo de epilepsia en Asia.

La cisticercosis fue encontrada en los lugares endémicos para *Taenia solium* como: India, Nepal, Bali, Papua e Indonesia. En China reportó que un 56.2% de las personas con epilepsia tuvieron imágenes de cisticercosis. La Paragonimiasis fue endémica en muchas regiones, pero no hubo datos que cuantificaran la importancia, no hubo datos disponibles de malaria cerebral. En Asia la consanguineidad fue muy usual entre

etnias musulmanas e hindús, el OR encontrado fue de 2.6 (95% CI 1.5–4.4), en estudios con 316 personas con epilepsia de Malasia e India, el 29.5% presentó lazos consanguíneos. La epilepsia post-traumática fue una complicación muy frecuente y responsable del 5-20% de las epilepsias sintomáticas (44).

II.2.7 Epidemiología de la epilepsia en Países industriales.

La información epidemiológica en países desarrollados es mucho más accesible porque usan estadísticas hospitalarias confiables y bases de datos poblacionales disponibles (censos, base de datos de aseguradoras, compañías de teléfono, etc.). Muchos de los estudios emblemáticos como los de Rochester, Minnesota, Aarhus y Dinamarca usaron datos hospitalarios como fuente de información.

La prevalencia de vida de epilepsia en países como Noruega fue del 3.5/1000, Reino Unido 4.2/1000 y Estados Unidos 6.8/1000, tres a cinco veces menor que las prevalencias reportadas en Latinoamérica y África Subsahariana (13,38,45). Los estudios basados en la comunidad pueden encontrar cifras de incidencia o prevalencia hasta dos veces más de lo esperado como lo encontrado en Varsovia donde la prevalencia de epilepsia usando récords médicos fue de 5.1/1000 y utilizando una encuesta en un 0.5% de la comunidad encontró una prevalencia de epilepsia de 10.4/1000 (45,46).

Ngugi y colaboradores (47) en el año 2010 investigaron acerca de la heterogeneidad en estudios de prevalencia de países desarrollados y en vías de desarrollo, donde se incluyó estudios retrospectivos, cortes transversales y prospectivos procedentes de estudios hospitalarios y basados en la comunidad. Se utilizó la definición de ILAE de la comisión de clasificación de 1993 (33); de 2009 artículos revisados 31 artículos fueron incluidos procedentes de países desarrollados y 31 procedentes de países en

desarrollo. Encontraron que la mediana de prevalencia de epilepsia en países desarrollados fue de 5.8/1000 (rango 2.7-12.4), mientras que la mediana de epilepsia activa fue de 4.9/1000 (rango de 2.3-10.3); la mediana encontrada en poblaciones rurales de países en vías de desarrollo fue muy similar a la encontrada por Burneo (13) y la mediana de prevalencia de vida de epilepsia en locaciones urbanas fue de 10.3/1000 (rango de 2.8-37.7).

En los estudios de prevalencia de vida, el tamaño de la muestra explicó el 45.3% de la heterogeneidad en los estudios menores a 1,000 sujetos y el nivel de desarrollo del país explico el 26.4%. En los análisis multivariados para los estudios de prevalencia de vida de epilepsia, fueron responsables del 52.8 % de la heterogeneidad: las áreas rurales de países en desarrollo, la categorización por grupos de edad y estudios con tamaño muestral menor de 20,000 sujetos. La heterogeneidad en estudios de prevalencia activa de epilepsia tanto para los análisis univariado como multivariado fue explicado por el nivel de desarrollo del país estudio (31.7% univariado) y el tamaño muestral (26.4% univariado y 42% en el multivariado)(47).

El estudio de Ngugi y colaboradores demostró lo importante de una adecuada metodología de estudio; variables como el tamaño muestral deben ser controladas por los investigadores, y las variables no modificables como áreas rurales y el nivel de desarrollo del país de estudio, debemos considerarlas al realizar los análisis de estudios epidemiológicos poblacionales.

II.2.8 Definición de cisticercosis y neurocisticercosis.

La cisticercosis es un problema económico y de salud pública en muchos de los países en desarrollo, causando lesiones debilitantes en el cerebro, comprometiendo ampliamente la seguridad alimentaria y causando pérdidas económicas importantes

por la carne de cerdo contaminada. La cisticercosis es causada por la forma larvaria de la tenia del cerdo, *Taenia solium*, que infecta tanto a humanos como a cerdos. La cisticercosis es la infección helmíntica más común del sistema nervioso central. *Taenia solium* es la causa principal de epilepsia de inicio tardío en Latinoamérica, Asia y África Sub-Sahariana (13,38,41,43). Aunque se han hecho progresos muy importantes en desarrollar herramientas para el control de la *Taenia solium*, se ha dejado un poco de lado el traslado de estos avances en estrategias de control prácticas para áreas endémicas de pobres recursos. El desarrollo económico con mejoras en infraestructura sanitaria y buenas prácticas en la crianza porcina podría disminuir o eliminar la transmisión, pero esta no es una realidad a corto plazo en muchas de las regiones endémicas. Es necesario contar con estrategias de intervención y control aceptables y prácticas (costo-efectividad) que pueden ser sostenibles en el tiempo.

II.2.9 Ciclo de vida de la *Taenia Solium*.

La cisticercosis es la infección del estado larvario de la *Taenia solium*. Los humanos y los cerdos se contagian de cisticercosis ingiriendo los huevos de la *Taenia solium* diseminados en las heces de humanos infectados con una tenia adulta en los intestinos (teniasis). Tras la ingestión de huevos los jugos gástricos liberan los embriones hexacanto las cuales invaden la pared intestinal y se diseminan por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo para formar quistes. El ciclo de vida se completa cuando un humano consume carne de cerdo contaminada con quistes larvarios de *Taenia solium*, y se desarrolla una Tenia intestinal adulta productora de huevos (**Figura 4**). Este ciclo de vida ocurre primariamente en regiones donde la infraestructura sanitaria es pobre y los cerdos están libres caminando (*cerdos patrulleros*) y tienen acceso a heces humanas (48).

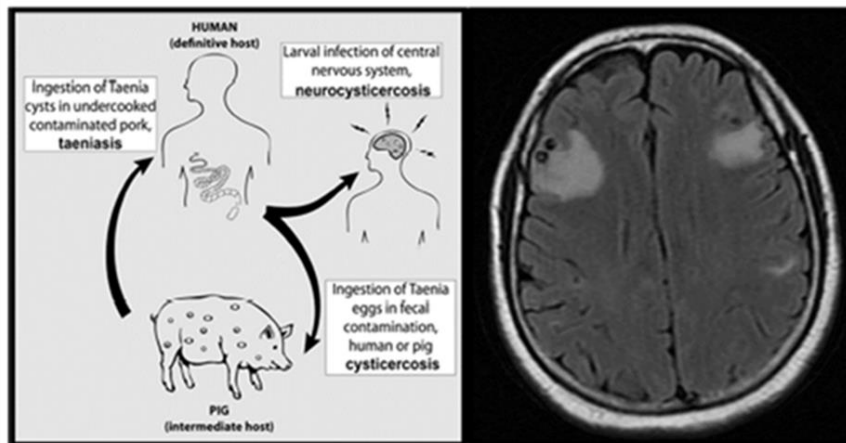


Figure 4. Ciclo de vida de la *Taenia solium* y RMN FLAIR del cerebro que demuestra la larva quística de *T. solium* y varios escólex

II.2.10 Métodos diagnósticos para cisticercosis y teniasis.

La teniasis como tal se adquiere por consumir carne de cerdo infectado con cisticercosis (**Figura 5**). Los lugares más peligrosos donde este cisticerco puede causar graves problemas son el SNC y los ojos, en el primer caso puede ocasionar síntomas como cefalea, migraña, provocar crisis convulsiva que puede terminar en epilepsia, así como puede desencadenar trastornos de la personalidad como esquizofrenia y psicosis; en el segundo caso puede ocasionar pérdida de la visión.



Figura 5. Carne de cerdo contaminada de cisticercosis

La cisticercosis cuando se aloja en el cerebro es llamada neurocisticercosis (NCC), problema de salud pública en más de 75 países alrededor del mundo y causa de epilepsia sintomática en países de bajo recursos (49,50). Las áreas rurales de los países en vías de desarrollo presentan una triada perfecta para la permanencia indefinida de este binomio: escasa salubridad, falta de agua potable y falta de un adecuado sistema de desagüe; este círculo vicioso hace que esta helmintiasis se desarrolle en su máxima expresión.

II.2.11 Enzyme-linked immune-electrotransfer blot (EITB-LLGP).

La prueba serológica estándar es un examen de Inmuno-electrotransferencia enzimática basado en glicoproteínas purificadas lentil-lectin aisladas de quistes nativos (EITB-LLGP). Esta prueba detecta anticuerpos contra *Taenia solium* cisticercosis. El EITB-LLGP utiliza una fracción enriquecida de quistes de *Taenia solium* homogeneizados que contienen 7 antígenos glicoproteína de *Taenia solium*, GP50, GP42, GP24, GP21, GP18, GP14, GP13. La reacción a alguna de las 7 bandas diagnósticas es considerada positiva con una sensibilidad reportada del 97% y especificidad del 100% (51,52). Aunque este examen solo nos demuestra exposición al complejo, se ha encontrado que tanto en animales (cisticercosis porcina) como humanos a mayor cantidad de bandas afectadas (4-7 bandas) hay mayor probabilidad de encontrar un cerdo fuertemente infectado de cisticercosis (tamizaje por lengua), así como en seres humanos hay una gran probabilidad de tener un cisticerco viable en cualquier parte del cuerpo.

II.2.12 Tamizaje para Teniasis.

El screening laboratorial de *Taenia solium* se consigue examinando muestras de heces, así como muestras de suero. La microscopia de luz para buscar huevos o parásitos en heces es el método más ampliamente usado, pero tiene una pobre

sensibilidad para las especies de *Taenia* debido a la excreción intermitente de huevos y proglótidos (22). Un examen de Elisa-coproantígeno descrito por Allan y Craig en el años 1990 , puede detectar los antígenos de la *Taenia solium* en heces con un 99% de sensibilidad y 99% de especificidad (53), permitiendo detectar especímenes jóvenes que no ponen huevos. Sin embargo este método no diferencia la *Taenia solium* de la *Taenia Saginata* (54). Exámenes serológicos usando el método de EITB están disponibles para tamizar Tenias, detectando anticuerpos contra antígenos de *Taenia solium* recombinante (rE33 y rE38) (55) . Estos ensayos son específicos para *Taenia solium* etapa-adulta, pero la duración de anticuerpos después de la eliminación del parásito es desconocido por lo que no es posible diferenciar de una infección activa o pasada con una sola serología.

II.2.13 Epilepsia y Neurocisticercosis en Latinoamérica.

La epilepsia afecta a cerca de 70 millones de personas en el mundo y al menos 5 millones de personas se encuentran en Latinoamérica y el Caribe (LAC). La prevalencia de vida de epilepsia varia en un rango de 6/1000 a 43.2/1000 mientras que la prevalencia de epilepsia activa fluctúa entre 5.1/1000 y 57/1000 hab. La heterogeneidad encontrada en revisiones sistemáticas sobre epilepsia estuvo asociada al tamaño muestral, la estratificación de la localización (urbana y rural) y la estratificación de la edad de los participantes (13,14).

La NCC es una de las causas principales de epilepsia sintomática, y esta asociación ha sido fuertemente observada en diversos estudios (Nicoletti -Bolivia(16), Del Brutto-Ecuador(19), Carpio-Ecuador(56), Medina-Honduras(17), Montano-Perú(15). La NCC en regiones endémicas podría estar en relación a la carga de epilepsia entre 0.6 - 1.8%, esto quiere decir que entre 450,000 y 1.35 millones de personas sufrirían

epilepsia por cisticercosis en regiones de LAC(12), si estas mismas cifras las extrapoláramos a la población peruana y la región norte del Perú, el número de personas con epilepsia en nuestro país tendrían rangos entre 186,910 – 560,730 personas y en la Región de Tumbes entre 1427-4280 personas (ver Tabla 3). El diagnóstico de cisticercosis en pacientes con epilepsia está basado en una serie de criterios que incluyen una evaluación clínica neurológica, evaluación imagenológico (tomografía cerebral, resonancia magnética nuclear), exámenes inmunológicos (EITB LLGP, ELISA, ELISA-Ag, etc.) y su asociación con datos epidemiológicos, haciendo que el diagnóstico de cisticercosis pueda ser catalogado en definitivo y probable, siguiendo los criterios de Del Brutto (57,58).

Tabla N°3. Número de personas con epilepsia en el Perú y regiones del Norte del País.

Población	0.6 %	1.8%
Perú (31´151,647)	186,910	560,730
Tumbes (237,685)	1426,11	4, 279
Piura (1,844,129)	11,065	33,195
Lambayeque (1,260,650)	7,564	22,692
La Libertad (1,859,640)	11,158	33,474

Bruno y colaboradores , en una revisión sistemática en la búsqueda de la asociación de Epilepsia y Cisticercosis en países de Latinoamérica y el Caribe de 2,133 artículos revisados, encontraron 48 artículos que cumplían criterios propuestos para esta revisión (estudios prospectivos y retrospectivos de prevalencia, incidencia mortalidad y brecha de tratamiento, adecuada definición de epilepsia [dos o más crisis convulsivas no provocadas que ocurran en un espacio de 24 horas entre ellas] y una

definición adecuada de Epilepsia Activa) (14,15). Las encuestas para la búsqueda de pacientes con epilepsia más usadas fueron las de OMS (1991) y el cuestionario usado por Placencia (18,59,60). La mediana de la prevalencia de vida de epilepsia (MPVE) fue de 15.8/1000 (95% CI 13.5-18.3), la mediana de prevalencia activa fue 10.7/1000 (95% CI 8.4-13.2); en áreas rurales la MPVE fue de 18.6/1000 (95%CI 15.3-22.1) y la mediana de epilepsia activa fue de 13.5/1000 (95%CI 10.2-17.2), mientras que en las áreas urbanas la MPVE fue de 14.0/1000 (95% CI 11.3-17.0) y la de epilepsia activa fue de 7.8/1000 (95%CI 4.9-11.4).

En LAC uno de los países que tuvo una tasa de prevalencia de epilepsia incrementada fue Honduras y el país de prevalencia de epilepsia más baja fue Argentina. En este meta-análisis la heterogeneidad fue evidente al estratificar por áreas de estudio (Urbana y rural), tal como lo sugirió Ngugi (61). La proporción de NCC en los PCE encontradas en Latinoamérica y el Caribe fue de 32.3% (95%CI 26.0-39.0) por tomografía axial computarizada y por EITB 19.6% (95%CI 14.8-24.9), en las poblaciones rurales estas cifras se intensificaron a 37.5% y 23.7% por EITB versus 29.4% y 12.1% en áreas urbanas respectivamente.

La mediana de la incidencia de epilepsia de las regiones de Latinoamérica fue proporcionada por 5 artículos y fue de 138.2/100,000 personas-año (95%CI 83.6-206.4), en localizaciones rurales la mediana de la incidencia fue de 138.4/100,000 personas-año (95% CI 50.6-269.3) y la observada en áreas urbanas fue de 121.7/100,000 personas-año (96%CI 77.5-175.7). La estimación de la mortalidad se vio representado en 5 estudios y esta fue de 1.4% (95% CI 0.01-6.1), la magnitud de la brecha del tratamiento encontrada en esta revisión fue de 60.6% (95% CI 45.3-74.9), con una diferencia marcada en las localizaciones rurales de 77.8 % (95% CI 67.4-86.8) versus las urbanas 26.2% (95%CI 10.2-46.4). Los estudios realizados en

localidades rurales estuvieron asociados a altas prevalencias de epilepsia que aquellos conducidos en áreas urbanas (OR 4.0; 95% CI 2.4-3.2). Hubo una asociación significativa ($p < 0.001$) entre CC/NCC en pacientes con epilepsia y el OR fue de 2.8 (95% CI 1.9-4.0), cifra que fue estimada de nueve estudios que cumplían los criterios de inclusión; la asociación con EITB-LLGP tuvo un OR de 3.6 (95% CI 2.7-11.3, $p < 0.001$).

Esta revisión concluyó demostrando que existe una alta carga de epilepsia y NCC en Latinoamérica, y estas cifras fueron mucho más elevadas en estudios desarrollados en las áreas rurales. Hay necesidad de tener mucha más información sobre epilepsia y cisticercosis para el entendimiento de posibles factores que inducirían al desarrollo de esta helmintiasis; y poder determinar que otras situaciones aún no evidenciadas podrían estar implícitas.

II.3 JUSTIFICACIÓN.

A pesar que el binomio teniasis/cisticercosis había sido considerado una enfermedad infecciosa helmíntica "potencial erradicable " por la INTERNATIONAL TASK FORCE FOR DISEASE ERADICATION de la OMS (1993), esta enfermedad tropical desatendida aún no puede ser eliminada , las limitaciones en la disponibilidad de herramientas diagnósticas para detectar portadores de la *Taenia solium* e incluso para detectar cisticercosis porcina es muy rudimentario o nulo en el primer nivel de atención, haciendo que un cargador de Tenia siga contagiando cerdos y pueda el mismo contagiarse de NCC. La NCC (fase larvaria de la *Taenia solium* alojada en el cerebro) es un complejo de enfermedades neurológicas con diversas expresiones sintomatológicas, siendo las más frecuentes: cefalea, epilepsia, crisis convulsivas y/o trastornos psiquiátricos como psicosis y esquizofrenia, las últimas pocas veces

estudiadas. Hay pocos estudios de investigación desarrollados en el Perú sobre NCC en la costa norte del Perú, un estudio previo demostró una prevalencia de epilepsia sumamente incrementada y una exposición mayor del 20% de la población a cisticercosis, pero ¿esta es la real prevalencia de exposición de cisticercosis en toda la región norte?, aún en este tiempo, no tenemos respuestas a preguntas básicas como ¿cuánta es la prevalencia de NCC asintomática? ¿Cuál es la prevalencia real de NCC y epilepsia en la región norte del Perú? ¿Bajo qué circunstancias una persona con NCC desarrolla convulsiones?, ¿Está implícito en personas con epilepsia y NCC un fondo genético?, son muchas incógnitas y pocas respuestas.

Nuestra propuesta y el objetivo de esta tesis es evaluar si la neurocisticercosis es la principal causa de epilepsia secundaria en la región norte del país. Aprovechando el desarrollo de un exitoso Mega Programa de Eliminación de la Cisticercosis se plantea desarrollar para lograr el objetivo de esta tesis dos estudios epidemiológicos poblacionales de corte transversal puerta-a-puerta, El primero en una población de 403 personas para evaluar NCC asintomática (sería el primer estudio en desarrollarse en Perú y Sudamérica) y un segundo estudio a gran escala puerta-a-puerta para investigar la asociación entre epilepsia y cisticercosis en una población de aproximadamente 20,000 habitantes. El tercer estudio propuesto sería una revisión sistemática cuyo objetivo sería valorar la asociación de epilepsia, cisticercosis y NCC en regiones tropicales endémicas a esta zoonosis alrededor del mundo y el cuarto estudio un ensayo clínico comunitario fase IV, donde se buscará demostrar intervenciones en campo factibles para cortar la transmisión del binomio Teniasis/Cisticercosis. Los resultados obtenidos en esta tesis proporcionarán evidencia para que las autoridades de salud regional puedan mejorar sus estrategias

sanitarias y puedan conocer la real dimensión de este problema de salud pública prevenible.

II.4 OBJETIVOS:

- Evaluar si la neurocisticercosis es la causa de epilepsia secundaria tardía en la Costa Norte del Perú.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la prevalencia de epilepsia en comunidades rurales de la Costa norte del Perú.
- Valorar la proporción de Western Blot positivo en personas con epilepsia.
- Valorar la proporción de Western Blot positivo en la población en general.
- Valorar la proporción de pacientes con NCC sin sintomatología.
- Determinar la brecha de tratamiento de pacientes con epilepsia.
- Desarrollar una estrategia de campo que interrumpa el binomio Teniosis/Cisticercosis.

III. METODOLOGÍA.

III.1 Diseño del estudio:

Para responder la pregunta de investigación se utilizaron tres estudios epidemiológicos, dos de ellos desarrollados en la Región Norte de Tumbes (departamento fronterizo con Ecuador (Huaquillas), con una población de 237, 685 habitantes, INEI 2016), el tercer estudio fue ensayo clínico comunitario “El Estudio Demostrativo de Eliminación de la Cisticercosis en el Perú”, desarrollada en todas las comunidades rurales de la Región de Tumbes y el cuarto estudio una revisión

sistemática en la búsqueda de asociación de epilepsia , cisticercosis y neurocisticercosis.

- **Estudio N°1. Estudio Madre: “Demostración de la Factibilidad de la Eliminación de Cisticercosis en el Norte del Perú”, SIDISI 03101.**

Título: *“Neurocysticercosis as a cause of epilepsy and seizures in two community-based studies in a cysticercosis-endemic region in Peru. (Moyano et al, PLOS 2014).*

(59) Estudio de poblacional basado en la comunidad de corte transversal y analítico, cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de vida de epilepsia en comunidades rurales en una región endémica para Cisticercosis.

Procedimientos y Técnicas: este estudio puerta a puerta se desarrolló en tres fases: Fase I, la aplicación de una encuesta de 9 preguntas puerta-a-puerta previamente validada(15,18) , para la búsqueda de personas con sintomatología sospechosa de epilepsia. Fase II, una evaluación de todos aquellos individuos con una encuesta positiva por un grupo de médicos generales debidamente entrenados para identificar a aquellos **sospechosos de epilepsia** y la Fase III una evaluación por un médico neurólogo (Gold Estándar) para hacer el diagnostico confirmatorio de epilepsia. A todas aquellas personas con un diagnóstico definido de epilepsia se les realizó una tomografía axial computarizada cerebral sin contraste en las instalaciones del centro de salud global para descartar NCC, así como también se les tomo una muestra de sangre para correr WB de cisticercosis, como herramienta para diagnosticar exposición.

- **Estudio N°2, “Evaluación de la transmisión de cisticercosis, utilizando como marcadores cerdos altamente infectados “, SIDISI 50607.**

Título: "High prevalence of asymptomatic neurocysticercosis in an endemic rural community in Peru." (Plos NTD-D-16-00065R1) estudio de corte transversal y analítico que fue desarrollado en una comunidad rural de 403 habitantes, cuyo objetivo principal fue evaluar la prevalencia de NCC asintomática en una comunidad rural.

Procedimientos y Técnicas : este estudio se llevó a cabo en tres fases, Fase I: se invitó a todos los individuos mayores a 18 años a realizarse una tomografía axial computarizada sin contraste previa firma de un consentimiento informado para buscar imágenes sospechosas de NCC, Fase II : a toda la población participante se le aplicó una encuesta de 14 preguntas para buscar sintomatología neurológica sospechosa con Epilepsia y cefalea , y se les realizó un examen serológico de WB de cisticercosis y la Fase III: evaluación por el médico neurólogo para confirmar los diagnósticos neurológicos (epilepsia y/o cefalea).

➤ **Estudio N°3, Título: "LARGE SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS ESTIMATING ASSOCIATION OF CYSTICERCOSIS WITH EPILEPSY" (#PNTD-D-15-01792R3).**

Se realizó la revisión sistemática y meta-análisis de artículos científicos publicados para poder estimar la asociación entre epilepsia, cisticercosis y neurocisticercosis. Se condujo tres subgrupos de análisis: aquellos estudios que usaban EITB_LLGP para valorar la exposición a CC, aquellos estudios que usaban un estudio de imagen (TAC cerebral) para valorar la exposición de NCC y un tercer grupo que uso todos los métodos diagnósticos estandarizados para confirmar epilepsia. Se utilizó las bases de datos bibliográficas Medline, Scopus, ScienceDirect, IngentaConnect, Refdoc (anteriormente Article Science) y la base de datos bibliográfica del Instituto de Neurología y Neuroepidemiología Tropical de la Universidad de Limoges. ([Http://www-](http://www-)

ient.unilim.fr/). Para la búsqueda bibliográfica se utilizarán palabras claves como Epilepsy, NCC, *Taenia solium* and CC con los operados lógicos (AND, OR, NOT), los artículos evaluados fueron en inglés y francés. Los artículos incluidos fueron aquellos que tuvieron a la epilepsia como enfermedad de interés y cisticercosis como exposición, la estimación del tamaño de muestra fue realizada con técnicas apropiadas, los métodos diagnósticos fueron detallados, así como la determinación de la exposición y tuvieron la presencia de un grupo control dentro del análisis.

- Estudio N°4. “Demostración de la Factibilidad de la Eliminación de Cisticercosis en el Norte del Perú”, SIDISI 03101.

Título: Elimination of *Taenia solium* Transmission in Northern Peru. N Engl J Med. 2016 Jun 16; 374 (24):2335-44. Estudio tipo ensayo clínico comunitaria fase IV donde se evaluó y comparó sistemáticamente estrategias de eliminación para demostrar la viabilidad de la interrupción de la transmisión de la infección por *T. solium* en una región altamente endémica en el Perú. Este estudio se aplicó a nivel regional, tomando como referente toda la población de comunidades rurales de Tumbes.

Procedimientos y Técnicas. En la fase 1, se evaluó la eficacia y la viabilidad de seis estrategias de intervención que implicó el tamizaje en seres humanos y cerdos, tratamiento antiparasitario con niclosamida y oxfendazol, la educación como medida preventiva y la sustitución de cerdos en 42 aldeas. En la fase 2, se comparó el tratamiento masivo vs detección focalizada (cada modelo con o sin vacunación de los cerdos) en 17 aldeas. En la fase 3, se implementó la estrategia final del tratamiento masivo en seres humanos junto con el tratamiento masivo y la vacunación de los cerdos en toda la región rural de Tumbes (107 pueblos que comprenden 81,170 personas y 55,638 cerdos). El efecto de la intervención se midió después de las fases

2 y 3 haciendo necropsias a cerdos para detectar quistes viables no degenerados capaces de causar una nueva infección.

III.2 Muestra.

El tamaño de la muestra de cada estudio se encuentra debidamente descrito en cada artículo (ver anexos) utilizado para responder el objetivo principal de esta tesis.

Solo con fines referenciales el tamaño muestral del estudio *“Neurocysticercosis as a cause of epilepsy and seizures in two community-based studies in a cysticercosis-endemic region in Peru.* (Moyano et al, PLOS 2014) fue de **17, 452 habitantes** que participaron en este estudio.

El tamaño de la muestra del estudio *“High prevalence of asymptomatic neurocysticercosis in an endemic rural community in Peru “*fue de **403 habitantes**.

El tamaño de la muestra del estudio *Título: Elimination of Taenia solium Transmission in Northern Peru.* N Engl J Med. 2016 Jun 16; 374 (24):2335-44 fue de **81, 170 personas**.

III.3 Procedimientos y Técnicas.

Se encuentran mencionados en la parte de diseños y están plenamente descritos en cada artículo utilizado para responder el objetivo principal de este estudio.

III.4 Consideraciones éticas.

Los protocolos de estudio y sus consentimientos fueron revisados y aprobados por el comité institucional de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Los procedimientos y aplicación adecuada de los consentimientos informados fueron realizados incluyendo un consentimiento informado para adultos (más de 18 años de

edad), un asentimiento informado para las personas menores de 18 años y un consentimiento informado para padres / tutores legales que firmaron un formato en adicional.

III.5 Plan de análisis.

Esta información se encuentra de manera detallada en cada uno de los manuscritos presentados en este estudio.

Análisis estadístico Estudio N°1. La prueba de Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher se utilizaron para comparar las asociaciones entre variables categóricas. La prevalencia de vida se define como el número de personas con convulsiones o epilepsia detectadas en el estudio dividido por el número de los que respondieron a la encuesta de referencia. El censo nacional de 2007 Perú fue utilizado como población de referencia para los ajustes de edad en la prevalencia. Se estimaron los intervalos de confianza para las estimaciones de prevalencia basado en el método exacto binomial. Los odds ratio (OR) fueron estimados en la regresión logística univariada y el odds ratio ajustado (ORa) se estimó en una regresión logística múltiple. Todos los valores de probabilidad (p) reportados fueron de dos-colas con un nivel de significación de 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Stata versión 11.1 (Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU.).

Análisis estadístico Estudio N°2. Para cada uno de los estudios seleccionados, el odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% se determinaron utilizando Epi-Info6. Un meta-análisis se utilizó para estimar el riesgo de desarrollar epilepsia cuando se expone a CC, la aplicación de un modelo de efectos aleatorios mediante la utilización EasyMA (Departamento de Farmacología Clínica del Hospital de Cardiología Lyon, Francia) para estimar la varianza de cada estudio incluido. Se

determinaron las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza al 95% (IC del 95%). La homogeneidad se puso a prueba mediante la prueba de Cochran-Q de heterogeneidad. Sub-grupos de análisis se realizaron para comprobar la exposición de CC mediante EITB, NCC mediante Tomografía computarizada y aquellos estudios que siguieron a ciertos requisitos para determinar la epilepsia (como se menciona en Métodos del manuscrito). Debido a que la epilepsia tiene múltiples causas y factores asociados, se considera útil conocer la fracción etiológica (FE) es decir, la proporción de casos atribuibles "a" un factor, a través de su prevalencia entre los expuestos y los no expuestos. La fracción etiológica se basó en la estimación combinada del riesgo, en lugar de los estudios individuales utilizando la siguiente fórmula: proporción expuesta (común O-1) / proporción expuesta (común O-1) +1.

Análisis Estadístico Estudio N°3. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para evaluar las diferencias en las proporciones. Se construyeron modelos lineales generalizados de la familia binomial con un enlace logit para evaluar las asociaciones entre variables individuales y la probabilidad de la seropositividad y la presencia de calcificaciones cerebrales individuales. Las variables significativas en el nivel de $p < 0.25$ se mantuvieron en los modelos multivariados en el que los Odds Ratio ajustados fueron calculados. Se utilizó luego los modelos lineales generales de la familia binomial negativa con log Link para estimar los radios de tasas y 95% de intervalo de confianza para las variables asociadas con el número de calcificaciones cerebrales. Errores estándar robustecidos y clusterizados se utilizaron en todos los modelos para dar cuenta de la agrupación dentro del hogar y el ajuste del modelo se evaluó utilizando la información y criterios de Akaike.

Análisis Estadístico Estudio N°4. Todas las tasas de incidencia de acuerdo con el grupo de intervención y los intervalos de confianza del 95% se calcularon con el uso

de regresión de Poisson. Las estimaciones de las tasas de incidencia y asociaciones con un intervalo de confianza del 95% fueron comparados entre los grupos de intervención con el uso de la regresión de Poisson, utilizando al grupo "Educativo" como grupo de referencia. Las estimaciones fueron evaluadas por potenciales confusores (por ejemplo, la edad media de los cerdos en los diferentes grupos de intervención), pero ningún efecto de confusión fue encontrado. Los resultados de los pueblos que recibieron sólo la intervención de fase 3 se compararon con los de los pueblos que habían recibido una intervención previa para determinar cualquier arrastre efecto. Un intervalo de confianza binomial del 95% se calculó por el porcentaje de seres humanos que todavía estaban infectados después de recibir tratamiento con niclosamida. La estadística descriptiva, tales como conteos y prevalencia, fueron utilizados en la evaluación de la estrategia final que fue seleccionada.

IV. RESULTADOS.

Esta información se encuentra debidamente detallada en cada manuscrito utilizado para responder nuestro objetivo.

Ver anexos de manuscritos adjuntos.

V. DISCUSIÓN.

La prevalencia de NCC encontrada en una de las comunidades rurales de la región norte (Tumbes) por un screening tomográfico fue del 18.8% (48/256) en adultos mayores de 18 años, el doble de la prevalencia encontrada en un estudio de similar metodología desarrollado en México 9.1% (62) y lo reportado previamente por autopsias en este mismo país. Todos los casos reportados de NCC fueron calcificaciones y solo un quiste viable, siendo las calcificaciones únicas el denominador común, típico de NCC en Latinoamérica y observado en otros estudios

epidemiológicos.(15–17,19) A pesar de la poca sensibilidad de las tomografías para la detección de pequeños quistes viables parenquimales comparado con la resonancia magnética nuclear cerebral [RMN] (14,43,44,63,64); esta herramienta imagenológica es la menos costosa y en algunos lugares la única disponible. Un estudio poblacional realizado en el distrito de Utar Pradesh (India) utilizó RMN para buscar NCC en una población de criadores de cerdos, encontró NCC asintomática en 15.1%(90/595) de la población, 18% (16/90) fueron quistes viables y un 64% fueron calcificaciones, no fue claro las diferencias entre la modalidad de imagen (ya que algunos participantes se les realizó tomografía cerebral) comparado con las diferencias hospedero-parásito (65).

El 17%(8/48) de los pacientes con tomografía compatible con NCC reportaron algún síntoma neurológico como dolor de cabeza o crisis convulsivas por encuesta validada; no fue posible evaluar el riesgo de desarrollar crisis convulsivas en un estudio de corte transversal, pero un estudio longitudinal podría ayudar a entender algunos factores predisponentes como el Edema Perilesional muy asociado a crisis convulsivas cuya etiopatogenia no es muy comprendida. (66–68)

La prevalencia de EITB-LLGP de cisticercosis fue 36.9%, el más elevado reportado en una comunidad endémica en Latinoamérica comparado con 25.4% encontrado por Montano y colaboradores en Matapalo-Perú, 8.35% en Ecuador, 3.8% en Honduras (15,17,19), sugerente de una constante y alta exposición al binomio y la posible seroconversión rápida de positivo a negativa, pero esta cifra es ligeramente menos a la reportada por Prasad en India donde el EITB de cisticercosis en una población de granjeros criadores de cerdo fue 60% (65). La probabilidad de NCC fue el doble en aquellos individuos de EITB positivo comparado con aquellos con EITB negativo, y se

evidenció que cada año de incremento de edad aumenta el riesgo de tener EITB positivo y cisticercosis en esta comunidad endémica.

Si la prevalencia de NCC asintomática fue elevada en una comunidad rural de un área endémica, donde se evidenció una elevada exposición al binomio, el siguiente paso fue evaluar la prevalencia de epilepsia y NCC en personas de comunidades rurales de esta región.

El estudio realizado en 56 comunidades rurales de la margen derecha e izquierda del río Tumbes durante los años 2006 y 2007, encontró una prevalencia de sobrevida de epilepsia de 17.2/1000 habitantes (301/11, 450) y una prevalencia de epilepsia activa de 10.8/1000, cifras ligeramente incrementadas si comparamos con la mediana de prevalencia de epilepsia a nivel de regiones LAC encontrada por Burneo de 15.4/1000 y Bruno de 15.8/1000 habitantes, pero ligeramente menor a la prevalencia de epilepsia en áreas rurales de 18.6/1000 (13,14). Nuestro estudio tiene cifras de prevalencia 3 veces superior a las reportadas en los países en vías de desarrollo de 5.8/1000 (rango de 4.8-49.6), nuestros valores probablemente estuvieron subestimados ya que una proporción de 11% (223/2025) no fueron evaluados por el médico neurólogo y haciendo un simple ajuste matemático la prevalencia habría podido ser 19.2/1000 y la prevalencia activa de 11.9/1000 respectivamente.

La seropositividad en la población de ambas regiones A y B oscilaron entre 23.4- 35.85 %, siendo la prevalencia de EITB-LLGP encontrada en Rica Playa una de las más elevadas hasta el momento en esta región, reafirmando la conceptualización de exposición continua de las comunidades de esta región al Binomio cisticercosis. El EITB-LLGP es el test ideal para estudios epidemiológicos poblacionales por su sensibilidad 98% y especificidad 100%, un mayor número de bandas (4-7 bandas) y

un examen de imagen (TAC y/o RMN) y una evaluación neurológica, formarían la triada ideal en regiones endémicas podrían ayudar a establecer enfermedad. La proporción de pacientes con epilepsia e imágenes compatibles con NCC fue 39% (109/282) en este estudio a gran escala, cifra que duplica la proporción encontrada en población sin síntomas (18%, Rica playa). Una pequeña proporción 15/282 (5.31%) de PCE presentaron quistes viables, o subaracnoideos o asociados con hidrocefalia, siendo esta cifra casi 4 veces más de lo encontrado en la población en general 1/48 (2.08%) en el mismo territorio. Treinta y cinco por ciento de los pacientes con epilepsia activa tuvo imágenes compatibles con NCC, cifras similares encontradas en otros estudios como los realizados en Honduras 36.6%) (17), Vellore, India (34.0%) (69) y ligeramente elevado comparados con lo reportado por Ecuador (26.3%) (19) y Bolivia (27%) (16).

Mientras se desarrolló este estudio la región de Tumbes contaba con 01 médico neurólogo para una población de 200,000 personas; siendo la falta de médicos especialistas y la medicación anticonvulsivante apropiada haciendo a esta enfermedad capaz de ocasionar un serio deterioro cognitivo y discapacidad. Durante la visita domiciliaria para sus evaluaciones, estos pacientes reportaron que la primera prescripción recibida para su condición neurológica fue hecha por un Shaman o curandero, haciendo combinaciones de Botellas curadas (licor con una mezcla de plantas), asociado en algunas ocasiones a anticonvulsivante como Carbamazepina o fenobarbital, que deben ser tomados de forma diaria al levantarse y al acostarse , siendo su toma tres veces al día en periodos de cambio de fases de la Luna para evitar las crisis convulsivas. La brecha de tratamiento reportada en este estudio fue de 76%, cifras por encima de las reportadas en otras regiones en desarrollo en Asia y Sub-Sahara Africana (43,63).

Nuestro estudio en estas 56 comunidades rurales confirmó la elevada magnitud de la transmisión de cisticercosis, demostrada previamente en Rica Playa, así como el nulo manejo de esta enfermedad en el primer nivel de atención, siendo la epilepsia un diagnóstico de primera intención clínico y que puede ser manejado de inicio antes de ser referido a otras instituciones de mayor respuesta resolutive donde se pueda determinar la etiología de las mismas.

Este estudio demostró lo reportado anteriormente por otros estudios de investigación donde afirmamos que NCC es un fuerte factor contributor de la epilepsia sintomática en regiones endémicas alrededor del mundo (13–17,19).

Utilizando los datos previamente obtenidos tanto en la comunidad de Rica Playa como en la margen derecha e izquierda del río Tumbes, la fracción atribuible de NCC en pacientes con epilepsia sintomática en esta región fue de 71%, cifra alarmante que sobrepasa las fracciones etiológicas encontradas en la revisión sistemática realizada para este estudio, esta fracción atribuible pudiera ser diferente en cada región que conforma el norte del país (Piura-Lambayeque, La Libertad).

La revisión sistemática realizada sobre este binomio demostró que el OR global de Cisticercosis y epilepsia evaluando la exposición (EITB-LLGP) fue de 2.7, pero estas cifras en nuestro estudio en Tumbes fue el doble ajustando por una reacción de anticuerpos fuertes (EITB-LLGP bandas de 4-7), en nuestro estudio el OR más alto fue de 5.74 en los pacientes con epilepsia vs la población en general (Margen A), comparado con la Margen B (OR de 4.33).

A pesar de que el Gold estándar es demostrar el parásito en el CNS y es uno de los criterios definitivos de Del Brutto (57), el método invasivo como la biopsia hoy en día es la menos utilizada, ya que contamos con herramientas imagenológicas

diagnosticas no invasivas como la RMN cerebral y la tomografía axial computarizada que nos permiten de acuerdo a los estadios un diagnóstico acertado , de los 37 estudios de nuestra Revisión Sistemática , solo 08 estudios lograron usar TAC tanto para los casos como para los controles , siendo el OR para los estudios que usaron TAC para medir exposición de NCC de 3.2. A pesar de estar en pleno siglo 21 tenemos una brecha de herramienta imagenológicas por cubrir geográficamente.

Sustentamos de forma contundente con esta revisión sistemática que Cisticercosis es una causa de epilepsia sintomática, a pesar que hay muchos autores que refieren que cisticercosis es la causa de epilepsia sintomática aguda y que tiene un pronóstico favorable de remisión y control (20,70), nosotros discrepamos contundentemente con esta sugerencia, porque esto se podría ver en una pequeña proporción pero no en todos, la cronicidad de esta enfermedad se ve afectada por muchas variables adicionales a su condición, como: accesibilidad al uso de drogas anticonvulsivante (en el primer nivel de atención esta accesibilidad es escasa o nula), el número de lesiones de cisticercosis en el cerebro y ubicación lobular , comorbilidades, concientización de los pacientes sobre el cumplimiento de su medicación , el manejo de sus crisis convulsivas por personal debidamente entrenado y el edema perilesional a las calcificaciones(66), tema poco estudiado, donde se nos demuestra que tenemos muchas incógnitas sobre fisiopatología de NCC y donde es evidente que no tenemos definida claramente la neuroepileptogénesis en NCC. Estudios longitudinales a futuro podrían contestar preguntas básicas como ¿Quiénes desarrollan sintomatología neurológica y quienes no?

Siendo la NCC una helmintiasis prevenible, nuestro estudio de Eliminación de la teniasis demostró que es factible la interrupción de la transmisión a una escala regional y es posible prevenir la cisticercosis humana y porcina. Aunque muchos

estudios han demostrado lo dificultoso del control de *Taenia solium*, para obtener el control es necesario evitar la recuperación de los reservorios parasitarios y así evitar su recuperación, por eso los intervalos de la administración masiva de tratamiento cisticida en cerdos y vacunas aplicadas fue reducido su tiempo de aplicación durante la segunda fase de este estudio, las dos mejores intervenciones de la primera fase se aplicaron con mejoras adicionales, la infección del estado larvario en cerdos llegó hasta casi su completa desaparición en la Fase II.

Se evaluó la eficacia de las estrategias de la eliminación en cerdos en vez de humanos por muchas razones, aunque la *Taenia solium* es causa de cisticercosis en cerdos y humanos, medir los cambios de prevalencia e incidencia conllevaría a la toma de muestras de heces periódicamente lo cual es impráctico y logísticamente no se esperaba que fuera rentable, además descuidos en la manipulación podrían traer problemas en los pobladores; el ataque a los reservorios de teniasis fue intenso con quimioterapias masivas en múltiples rondas. La fase 3 de intervención a gran escala fue en 107 comunidades rurales donde se aplicaron tres rondas de tratamiento masivo con Niclosamida en los participantes, donde un 85% de los pobladores recibió al menos una dosis. Solo en la primera ronda se colectó heces post-tratamiento y se hizo seguimiento a aquellos cuyos resultados indicaban que cargaron un parásito adulto con el test más sensible disponible para verificar muerte (Elisa –Fast para teniasis).

Cambios en la incidencia y prevalencia de neurocisticercosis en humanos podría ser el mejor indicador de los efectos de esta intervención en humanos, pero no es algo que se vaya a ver inmediatamente, porque muchas veces los síntomas aparecen años después de presentada la infección, esta intervención espera una reducción de la incidencia de epilepsia en los próximos 5 a 10 años, similar a los encontrados en otros programas de control como los realizados en Honduras (17). En cambio, los

cerdos son una población de recambio dinámico donde es posible medir los efectos de un programa de control, un poco más de la mitad de la población es renovada cada 6 meses, siendo una nueva cohorte de cerdos expuesta constantemente, hacer necropsias en cerdos seropositivos tampoco es rentable para hacer medidas periódicas, es necesario encontrar un marcador específico para identificar una infección por quistes de *Taenia solium* viables.

Nuestra estrategia final está basada en múltiples rondas de quimioterapia, el uso de niclosamida puede ser una alternativa bastante aceptable en áreas endémicas, en vez del uso de Praziquantel (por sus eventos adversos), pero la eficacia de la niclosamida no es 90% como fue reportada previamente sino aproximadamente 63.2 % (14/38 pacientes que recibieron tratamiento con niclosamida durante la Fase 1 presentaron una falla al tratamiento), es necesario desarrollar estudios para evaluar si un aumento en la dosificación podría traer mejores resultados.

El ingreso de la Vacuna TSOL 18, fue una estrategia para mantener la inmunidad después de la quimioterapia, algunos sugieren que una sola dosis sería suficiente, pero todavía hay incógnitas con este tipo de inmunización, al menos se requeriría dos dosis y esto es ciertamente impráctico en la vida real; el uso combinado de Oxfendazol y Tsol 18 podría ser una alternativa para aquellos cerdos donde la vacunación por su edad sea una restricción temporal.

La inmigración es una constante amenaza para las áreas libres de este complejo, así como los cerdos infectados transportados a zonas no endémicas otra posible fuente de Tenias para estadios adultos. Es necesario un sistema de vigilancia eficiente que permita detectar y mitigar casos nuevos de cisticercosis porcina y teniasis; hacerlo con una participación comunitaria, pero con un respaldo económico y logístico de las

autoridades regionales, sería la estrategia ideal, pero esto implicaría educación para la prevención que deberían ser trabajadas a nivel de educación primaria, la cisticercosis es una enfermedad de gente pobre o con costumbres insalubres; los beneficios en poder expender un cerdo sano, podrías ser el argumento ideal para una cooperación comunitaria.

Hay mucho más trabajo que realizar para alcanzar una eliminación de esta helmintiasis en áreas endémicas, es necesario hacer más estudios para mejorar la intensidad de las intervenciones y hacerlas menos costosas, sin embargo, nuestro trabajo ha dejado disponibles herramientas que son requeridas para un programa de control. Una nueva formulación de la vacuna TSOL18 está siendo probada para eficacia en el Perú, el Oxfendazole está siendo producido y está disponible comercialmente en África, una versión de campo del examen coproantígeno para teniasis está disponible y una versión más replicable basado en anticuerpos monoclonales está siendo evaluado.

VI. CONCLUSIONES.

La NCC es la causa de una gran proporción de epilepsia sintomática o secundaria en un departamento fronterizo del norte del Perú, cifras similares o quizá más elevadas podríamos encontrar en otras regiones aledañas (Piura, Lambayeque- La Libertad). La prevalencia de NCC asintomática demostrada en esta tesis es considerablemente elevada, lo que explica una incrementada y constante exposición al Binomio Teniasis-Cisticercosis, investigaciones a mediano y largo plazo para monitorizar a pacientes asintomáticos proporcionará información aún no respondida en los estudios expuestos sobre la epileptogénesis de los pacientes con NCC.

VII. RECOMENDACIONES.

Con la evidencia del estudio Demostrativo de Eliminación de Teniasis en la Región de Tumbes, poder cortar la transmisión de este complejo en su fase de parásito adulto “Teniasis”, es una realidad y sería menos riesgoso para los pacientes, al no exponerlos a una neurocisticercosis sintomática. Haciendo matemática y simple lógica el tratamiento antiparasitario (niclosamida y oxfendazol) vs Tratamiento y diagnósticos para cisticercosis y epilepsia (TAC, RMN y Tratamiento con Fármacos anticonvulsivantes no menor de 5 años), es mucho más económico buscar la sostenibilidad económica para el primer punto comparado con el segundo. Debemos proporcionar soporte financiero, logístico y estratégico, así como un nuevo Giro de 360 grados a los programas de zoonosis en lugares donde la cisticercosis es endémica. El estudio sobre eliminación de teniasis ha brindado estrategias que podrían ser aplicadas en comunidades rurales endémicas para este binomio y ha permitido desarrollar exámenes diagnósticos como un ELISA para teniasis a bajo costo que podría ser aplicado en puestos de salud de primer nivel de atención. Las autoridades gubernamentales necesitan asegurar la disponibilidad de recursos para expandir el control y sostenibilidad de esta interrupción de la transmisión por algunos años más, involucrar a las comunidades dentro de las estrategias de prevención sería lo más acertado para una sostenibilidad futura.

Esta tesis es el primer paso del desarrollo de nuevos estudios de investigación a corto, mediano y largo plazo:

- Mapa epidemiológico de Epilepsia y cisticercosis en el Perú.
- El Proyecto Tumbes, publicación de la formación de la cohorte y monitorización de una cohorte rural de más de 1500 personas.

- Desarrollar estudios para evaluar y reducir las brechas de tratamiento y cumplimiento la medicación anticonvulsivante en pacientes con epilepsia de comunidades rurales.
- Calidad de Vida y deterioro cognitivo en pacientes con epilepsia.
- Vigilancia epidemiológica de epilepsia en Tumbes, mejoramiento de un sistema de vigilancia ya iniciado desde el año 2012.
- Estudio de prevalencia hospitalaria de Epilepsia y cisticercosis.
- Optimización de tamizaje anillos como tratamiento alternativo en comunidades rurales para cortar la transmisión de Teniasis.
- Un Programa Red de control de Epilepsia que tenga un enfoque nacional.
- Escalamiento a nivel nacional del programa nacional de prevención y control de la cisticercosis en Perú.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. H. Schneble, Krankheit der ungezählten Namen H-VB. The History of Epileptology [Internet]. Museo Aleman de Epilepsia de KORK. 1987. p. 9–11. Available from: http://www.epilepsiemuseum.de/alt/body_historen.html#epilepto
2. Gómez HM. Editorial. Epilepsia: perspectiva histórica. Arch Neurocienc. 2010;15(1):1–3.
3. WHO. Media centre Epilepsy. Media Cent Epilepsy [Internet]. 2015;(Fact sheet N°999):10–3. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/#>
4. Organization WH. Estrategia y plan de acción [Internet]. WASHINGTON: 2011; 2011. 25 p. Available from: http://www.paho.org/hq/dmdocuments/epilepsia_doc.pdf
5. Ilae, IBE (PAHO/WHO), UNICEF U. Declaration of Santiago on epilepsy in Latin America. Epilepsia [Internet]. 2002 Jan;43 Suppl 6:42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12190980>
6. Acevedo C, C M, Manuel C, Roberto C. Informe Sobre La Epilépsia En Latinoamerica. Ops. 2008;
7. De Boer HM. “Out of the shadows”: a global campaign against epilepsy. Epilepsia [Internet]. 2002 Jan;43 Suppl 6:7–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12190967>
8. World Health Organization. Estrategia y plan de acción sobre epilepsia. OPS-OMS [Internet]. Washington; 2011;25. Available from: http://www.paho.org/hq/dmdocuments/epilepsia_doc.pdf
9. Rosas FS y. incidios de la epilepsia en el antiguo peru. Revista de Neuro-Psiquiatria, 1970;33:31–44; 1970;31–44.
10. Cruz G. Rev. Per. Neurol . - Vol 5 N° 3 1999 TRABAJOS ORIGINALES Concepción y evolución histórica de la epilepsia en el Perú precolombino y Virreinato. Rev Peru Neurol [Internet]. 1999;5:1–7. Available from: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/neurologia/v05_n3/concepcion_evol.htm
11. Elferink JGR. Epilepsy and its treatment in the ancient cultures of America. Epilepsia. 1999;40(7):1041–6.
12. Coyle CM, Mahanty S, Zunt JR, Wallin MT, Cantey PT, White a C, et al. Neurocysticercosis: neglected but not forgotten. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Dec 15];6(5):e1500. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3362619&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. Epilepsy Res. 2005;66(1–3):63–74.
14. Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, Strohmeyer M, Bartalesi F, Bustos J a, et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 7];7(10):e2480. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3814340&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

15. Montano SM, Villaran M V, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodriguez S, Bautista CT, et al. Association between seizures , serology , and brain CT in rural Peru. 2005;229–34.
16. Nicoletti A, Bartoloni A, Sofia V, Bartalesi F, Chavez JR, Osinaga R, et al. Epilepsy and neurocysticercosis in rural Bolivia: a population-based survey. *Epilepsia* [Internet]. 2005 Jul;46(7):1127–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16026566>
17. Medina MT, Dur RM, Mart L, Ram J, Estrada AL, Cartagena D, et al. Prevalence , Incidence , and Etiology of Epilepsies in Rural Honduras : The Salam ´ a Study. 2005;46(1):124–31.
18. Placencia M, Sander JW, Roman M, Madera a, Crespo F, Cascante S, et al. The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1994 Mar;57(3):320–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1072822&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Del Brutto OH, Santibáñez R, Idrovo L, Rodríguez S, Díaz-Calderón E, Navas C, et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Atahualpa: a door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *Epilepsia* [Internet]. 2005 Apr;46(4):583–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15816956>
20. Pal DK, Carpio a, Sander JW. Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(2):137–43.
21. Garcia HH, Talley a, Gilman RH, Zorrilla L, Pretell J. Epilepsy and neurocysticercosis in a village in Huaraz, Peru. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 1999 Dec;101(4):225–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10622449>
22. García HH, Gilman RH, Gonzalez AE, Verastegui M, Rodriguez S, Gavidia C, et al. Hyperendemic human and porcine *Taenia solium* infection in Perú. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(3):268–75.
23. Garcia HH, Gilman RH, Gonzalez AE, Pacheco R, Verastegui M, Tsang VCW, et al. Human and porcine *Taenia solium* infection in a village in the highlands of Cusco, Peru. *Acta Trop*. 1999;73(1):31–6.
24. Diaz F, Garcia HH, Gilman RH, Gonzales AE, Castro M, Tsang VCW, et al. Epidemiology of taeniasis and cysticercosis in a Peruvian village. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1992;135(8):875–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103216/pdf/ukmss-31616.pdf>
25. Garcia HH, Gonzalez AE, Rodriguez S, Gonzalvez G, Llanos-Zavalaga F, Tsang VCW, et al. [Epidemiology and control of cysticercosis in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2010;27(4):592–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21308201>
26. La RODE, La IDE. *Anales chilenos de la historia de la medicina*. Hipocrates. 2006.
27. Mariategui J. federico sal y rosas, semblanza y Vigencia. *Rev Neuropsiquiatr*. Lima Peru: revista de Neuro-Psiquiatria, 62: 109-118, 1999; 1999;62:109–18.

28. Burneo JG. Sonko-Nanay and epilepsy among the Incas. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2003 Apr [cited 2014 Nov 25];4(2):181–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505003000350>
29. Rodriguez S, Wilkins P, Dorny P. Immunological and molecular diagnosis of cysticercosis. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2012;106(5):286–98. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4005112&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(6):1052–7.
31. League I, Epilepsy A. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsy*. 1981;22:489–501.
32. Pamplona MM, Paris CM, Bethesda RJP, Shizuoka MS, Wolf P, Angeles EL, et al. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. 1989;30(389).
33. League I, Epilepsy A. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(4):592–6.
34. Engel J. ILAE Commission Report A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy : Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology De mo (V isi t htt p : / / w lit me rg er . co m) (V isi t htt p : / / w ww De fsp. *Epilepsia*. 2001;42(6):796–803.
35. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011;52(6):1058–62.
36. Meyer AC, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: A systematic review. *Bull World Health Organ*. 2010;88(4):260–6.
37. OPS O. 51.º CONSEJO DIRECTIVO, OPS. 2011.
38. Ba-Diop A, Marin B, Druet-Cabanac M, Ngoungou EB, Newton CR, Preux P-M. Epidemiology, causes, and treatment of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Oct [cited 2014 Sep 17];13(10):1029–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442214701140>
39. E-mail M, Diagana M, Preux PM, Tuillas M, Hamady AO. Dépistage de l'épilepsie en zones tropicales : validation d'un questionnaire en Mauritanie. 2006;(1):103–7.
40. Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*. 2005;4(1):21–31.
41. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):533–43.
42. Winkler AS. Neurocysticercosis in sub-Saharan Africa: a review of prevalence, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2012;106(5):261–74. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2047773212Y.0000000047>
43. Quet F, Guerchet M, Pion SDS, Ngoungou EB, Nicoletti A, Preux PM. Meta-analysis of the association between cysticercosis and epilepsy in Africa.

- Epilepsia. 2010;51(5):830–7.
44. Mac TL, Tran D-S, Quet F, Odermatt P, Preux P-M, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007 Jun;6(6):533–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509488>
 45. Sander JW a S, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies Methodological issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):433–43.
 46. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2014 Nov 8];16(2):165–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12644744>
 47. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia* [Internet]. 2010 May [cited 2014 Aug 17];51(5):883–90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3410521&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 48. O'Neal SE, Moyano LM, Ayvar V, Rodriguez S, Gavidia C, Wilkins PP, et al. Ring-Screening to Control Endemic Transmission of *Taenia solium*. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Sep [cited 2014 Sep 21];8(9):e3125. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4161340&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 49. Senanayake N, Roman GC. Reviews / Analyses Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993;71(2):247–58.
 50. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;380(9848):1193–201. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61381-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61381-6)
 51. Tsang VCW, Pilcher JA, Zhou W, Boyer AE, Kamango-Sollo EIP, Rhoads ML, et al. Efficacy of the immunoblot assay for cysticercosis in pigs and modulated expression of distinct IgM/ IgG activities to *Taenia solium* antigens in experimental infections. *Vet Immunol Immunopathol*. 1991;29(1–2):69–78.
 52. Tsang VCW, Brand JA, Boyer AE. An Enzyme-Linked Immuno-electrotransfer Blot Assay and Glycoprotein Antigens for Diagnosing Human Cysticercosis (*Taenia Solium*). *J Infect Dis*. 1989;159(1):50–9.
 53. Yurrita P, Garcia-noval J. TAENIASIS BY ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY vigorously. 1996;54(4):352–6.
 54. Levine min, Lewis Melissa, Rodriguez Silvia, Jimenez Juan, Khan Azra, Lin Sehching, García HH, Gonzales Armando GR and TV. Develop EITB assay using recomb antig for dxf T solium taeniasis JPARASIT2007.pdf. *Parasitol J*. 2007;409–17.
 55. Levine MZ, Calderón JC, Wilkins PP, Lane WS, Asara JM, Hancock K, et al. Characterization, cloning, and expression of two diagnostic antigens for *Taenia solium* tapeworm infection. *J Parasitol* [Internet]. 2004;90(3):631–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15270112>
 56. Goodman K a, Ballagh S a, Carpio a. Case-control study of seropositivity for cysticercosis in Cuenca, Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1999 Jan;60(1):70–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9988326>

57. Del Brutto OH. Diagnostic criteria for neurocysticercosis, revisited. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 Jan 2];106(5):299–304. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4005113&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
58. Brutto OR Del, Rajshekhar V, Jr ACW, Tsang VCW, Nash TE. Europe PMC Funders Group Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. 2010;57(2):177–83.
59. Moyano LM, Saito M, Montano SM, Gonzalvez G, Olaya S, Ayvar V, et al. Neurocysticercosis as a cause of epilepsy and seizures in two community-based studies in a cysticercosis-endemic region in peru. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Mar 24];8(2):e2692. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3923674&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
60. Sander JWAS, Shorvon SD, Ellison RH, Cascante SM. VALIDATION OF A SCREENING QUESTIONNAIRE FOR THE DETECTION OF EPILEPTIC SEIZURES IN. 1992;783–94.
61. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883–90.
62. Fleury A, Morales J, Bobes RJ, Dumas M, Yáñez O, Piña J, et al. An epidemiological study of familial neurocysticercosis in an endemic Mexican community. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(6):551–8.
63. Ba-diop A, Marin B, Druet-cabanac M, Ngoungou EB, Newton CR, Preux P. Epidemiology, causes, and treatment of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;13(10):1029–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70114-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70114-0)
64. Yemadje L-P, Houinato D, Quet F, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Understanding the differences in prevalence of epilepsy in tropical regions. *Epilepsia*. 2011;52(8):1376–81.
65. Prasad KN, Verma A, Srivastava S, Gupta RK, Pandey CM, Paliwal VK. An epidemiological study of asymptomatic neurocysticercosis in a pig farming community in northern India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2011;105(9):531–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2011.06.001>
66. Nash TE, Pretell EJ, Lescano AG, Bustos JA, Gilman RH, Gonzalez AE, et al. Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case-control study. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1099–105.
67. Nash T. Edema surrounding calcified intracranial cysticerci: Clinical manifestations, natural history, and treatment. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2012;106(5):275–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368517428%5Cnhttp://www.ingentaconnect.com/content/maney/pgh/2012/0000106/00000005/art00005%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1179/2047773212Y.0000000026%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EM>
68. Nash TE, Mahanty S, Garcia HH. Neurocysticercosis-more than a neglected

disease. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Aug 6];7(4):e1964. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3636045&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

69. Prabhakaran V, Raghava MV, Rajshekhar V, Muliyl J, Oommen a. Seroprevalence of *Taenia solium* antibodies in Vellore district, south India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(3):246–50.
70. Carpio A, Hauser WA. Epilepsy in the developing world. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(4):319–26.

IX. ANEXOS

IX.1 RÉSUMÉ EN FRANÇAIS.

CONTEXTE

L'épilepsie a été déclarée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme une maladie chronique négligée avec une prévalence élevée dans les pays à faible revenu (3,4). Plus de cinq millions de personnes atteintes d'épilepsie vivent en Amérique latine et dans les Caraïbes (5,6). En 1997, constatant l'absence d'une estimation fiable de la morbidité de l'épilepsie, l'OMS a initié la campagne « Épilepsie, sortir de l'ombre ». Les objectifs généraux étaient les suivants : a) accroître les connaissances sur l'épilepsie et b) Produire les indicateurs épidémiologiques pour soutenir et motiver les services de santé, une fois que les besoins seront identifiés. L'une des conclusions de cette stratégie a été que l'épilepsie représentait 10% de la charge des troubles mentaux dans le (7). Cette information a permis aux acteurs du programme de faire reconnaître l'épilepsie comme l'une des 8 maladies d'attention prioritaire pour surmonter les écarts en santé mentale dès 2008 (8).

L'OMS rapporte que plus de 50 millions de personnes dans le monde ont une épilepsie (3,5,6), tandis que d'autres groupes de recherche estiment ce chiffre proche de 75 millions, dont 80% vivraient dans les pays en développement (12). Alors que 70 à 80% des personnes atteintes d'épilepsie pourraient contrôler leurs convulsions avec un traitement de première intention, le principal défi contemporain des chercheurs en santé publique est trouver des solutions permettant de réduire le déficit de traitement de l'épilepsie (6,7). Actuellement, la disponibilité de médicaments antiépileptiques de première intention (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et acide valproïque) au

niveau de soins primaire (centre de santé) est très faible. Le diagnostic de l'épilepsie est réalisé dans les hôpitaux régionaux ou de Référence (au niveau central). La consultation à ce niveau de spécialité, alors que les neurologues sont rares dans le pays, constitue une charge économique supérieure à ce que la majorité de la population peut se permettre.

Concernant le diagnostic, le coût peut devenir très élevé selon les tests d'aide au diagnostic nécessaire, et notamment les imageries (comme la tomodensitométrie et la résonance magnétique nucléaire). Le diagnostic sur les signes cliniques est souvent suffisant, mais pour des formes complexes ou des recherches sur leurs associations avec une neurocysticercose, ils deviennent nécessaires. Une classification adéquate des épilepsies en conformité avec les directives de la Ligue internationale contre l'épilepsie (LICE) (6) est un bon préalable à la prise en charge comme pour la conduite de recherches épidémiologiques.

La Neurocysticercose (NCC) est une helminthiase du système nerveux central et elle semble être la cause la plus fréquente de l'épilepsie dans de nombreux pays en développement. La NCC fait partie du cycle de vie complexe *Taenia/cysticercose*, où les œufs de *Taenia solium* entrent dans le corps humain par des aliments contaminés ou par auto-infection (transmission fécale-orale). Ensuite, l'activité des fluides gastriques à la surface de l'œuf libère l'embryon hexacanthé, qui utilise la circulation sanguine comme moyen de transport. De cette façon, il s'installe en différents points l'organisme, dont certains conduisent à des situations cliniques graves (le cerveau, les yeux). Lorsqu'il est localisé dans le cerveau, il devient la cause de manifestations diverses comme des crises convulsives, des céphalées, l'hydrocéphalie ou des troubles psychiatriques. Localisé dans les yeux, les parasites peuvent causer une cysticercose oculaire qui peut conduire à la perte totale de la vision (12,14,15).

Le CWGP (Cysticercosis Working Group of Peru) a été particulièrement actif de 2003 à 2013, dans la conduite du projet « Démonstration de la Faisabilité de l'élimination de la Cysticercose dans le Nord du Pérou » : une programmation qui a évalué différentes stratégies d'intervention au niveau communautaire visant à réduire la transmission du *Taenia/cysticercose* en combinant les actions éducatives, les soins vétérinaires sur la population porcine (utilisation d'oxfendazole et le vaccin TSOL18), et les soins humains utilisant le niclosamide comme antiparasitaire (25).

Le CWGP et le Centre Global de la Santé (CGS) ont ainsi mis en place et coordonné une infrastructure de 14 000 mètres carrés dotée :

- d'une unité de neurologie clinique (avec les enregistrements de 1 500 patients atteints d'épilepsie de toute la région (données non publiées))
- un tomographe hélicoïdal pour le diagnostic de la neurocysticercose
- une vidéo-EEG pour l'enregistrement électroencéphalographique
- un laboratoire en charge des tests immunologiques (EITB , ELISA, etc.).

Cette infrastructure a été mise au service des chercheurs et des personnels de santé formés à la détection, au suivi et à la surveillance des patients atteints d'épilepsie (PAE) et/ou de cysticercose. Par ses expériences et son expertise, ce groupe de travail pluridisciplinaire a été un environnement idéal pour la réalisation de cette thèse.

Conscient du problème de santé publique que constitue l'épilepsie au Pérou, l'objectif principal de cette thèse était de répondre à la question suivante : la NCC est-elle une cause d'épilepsie secondaire sur la côte nord du Pérou ?

Notre hypothèse est l'affirmation selon laquelle l'helminthiase du système nerveux central (SNC) est la principale cause de l'épilepsie symptomatique dans la région nord du Pérou ; Pour progresser sur ce questionnement, nous avons mis en place trois études de terrain dans le nord du Pérou (région de Tumbes), et une revue systématique de la littérature traitant du lien entre l'épilepsie et de la neurocysticercose (en évaluant les outils diagnostiques les plus utilisés).

JUSTIFICATION DU SUJET ET OBJECTIFS DE LA THESE

Bien que le binôme *Taenia/cysticercose* a été considéré comme une maladie infectieuse «potentiel éradicable» par la groupe de travail international pour l'éradication de maladie de l'OMS (1993), cette maladie tropicale négligée est toujours un problème de santé publique au Pérou. L'utilisation d'outils diagnostiques pour identifier les porteurs de *Taenia solium*, ou pour détecter la cysticercose porcine, était inexistante au niveau des soins communautaires (humains et vétérinaires). Dans le cycle difficilement maîtrisable *Taenia/cysticercose*, les porteurs de *Taenia* continuent à infecter leurs environnements résidentiel, professionnel, villageois, et alimentent en continu la morbidité de la cysticercose, par là-même de la neurocysticercose, et in finé, selon notre hypothèse, significativement celle de l'épilepsie.

La NCC (stade larvaire de *Taenia solium* logé dans le cerveau) est une maladie neurologique complexe avec diverses expressions symptomatologiques. Les plus fréquentes sont les maux de tête, les convulsions et/ou des troubles psychiatriques tels que la psychose et la schizophrénie.

On estime, selon la bibliographie scientifique traitant d'Amérique latine, qu'au moins 20% de la population générale est exposée à la cysticercose (CC). Cette exposition nous apparaît sous-estimée au regard des pratiques villageoises dans le nord du

Pérou. Nous la pensons si forte, qu'il nous semble pertinent de travailler sur la prévalence de la NCC asymptomatique, en parallèle à la prévalence de la NCC chez les personnes vivant avec une épilepsie.

Objectif principal :

Déterminer si la NCC est la cause principale de l'épilepsie dans la région nord du Pérou

Objectifs secondaires :

- Évaluer la prévalence de l'épilepsie dans les communautés rurales
- Evaluer la séropositivité CC chez les personnes vivant avec une épilepsie
- Évaluer la séropositivité à la CC dans la population générale
- Évaluer la prévalence de NCC, notamment des asymptomatiques
- Déterminer le déficit de traitement des personnes vivant avec une épilepsie
- Concevoir une stratégie d'intervention pour interrompre le cycle binomial *Taenia/cysticercose*

Les résultats obtenus dans cette thèse (aussi bien à partir de la méta-analyse que par les 3 enquêtes épidémiologiques) constituent un faisceau d'arguments scientifiques, traduit sous formes de recommandations à l'attention des autorités décisionnaires en matière de santé publique. Cette thèse ambitionne ainsi de :

- permettre de mieux connaître la situation épidémiologique de la cystiticerose,
- de la neurocysticercose et de l'épilepsie,

- de dresser un portrait actualisé de ce problème de santé publique évitable dans une zone endémique,
- de formuler des recommandations aux autorités sanitaires afin d'améliorer leurs modalités d'intervention.

LES QUATRES ETUDES AU CŒUR DE LA THESE

Quatre études ont été menées pour répondre aux objectifs de la thèse. Les quatre publications correspondantes sont présentées dans ce manuscrit (page 78 à 148). La présentation ci-dessous vise à donner un résumé des travaux conduits. Pour une lecture exhaustive des éléments méthodologiques et des résultats, le lecteur est invité à lire les 4 publications précitées. Dans ce résumé, les résultats et la discussion sont présentés à sous la forme d'une synthèse des éléments principaux retenus à partir des quatre publications.

Etude n°1

NEUROCYSTICERCOSIS AS A CAUSE OF EPILEPSY AND SEIZURES IN TWO COMMUNITY-BASED STUDIES IN A CYSTICERCOSIS-ENDEMIC REGION IN PERU

Moyano et al., PLOS 2014 (page 92)

Luz M. Moyano, MD MSC; Mayuko Saito, MD, PhD; Silvia M. Montano, MD, MPH; Guillermo Gonzalvez, MD, MPH; Sandra Olaya, MSc; Viterbo Ayvar, DVM; Isidro González, MD; Luis Larrauri, MD; Victor C. W. Tsang, PhD; Fernando Llanos, MD, MPH; Silvia Rodríguez, MSc; Armando E. Gonzalez, DVM, PhD; Robert H.

Gilman, MD, DTMH; and Hector H. Garcia, MD, PhD, for The Cysticercosis Working Group in Peru.

Contexte: La prévalence élevée de l'épilepsie, dans un contexte de fort déficit thérapeutique, conduit à une morbidité chronique et une mortalité considérable chez les populations pauvres. La neurocysticercose (NCC), une maladie helminthique du système nerveux central, est la principale cause de convulsions et d'épilepsie dans la plupart des pays du monde.

Méthodes: En profitant d'un programme d'élimination de la cysticercose, nous avons effectué deux études transversales communautaires entre 2006 et 2007 dans 58 communautés rurales (20 610 habitants) afin d'évaluer la prévalence et les caractéristiques de l'épilepsie et des crises épileptiques dans cette région endémique. Les données sérologiques et de tomodensitométrie (CT) chez les personnes atteintes d'épilepsie ont été comparées aux enquêtes précédentes conduites dans la population générale de la même région.

Principaux résultats: Au total, 17 450 personnes ont été évaluées. La prévalence de l'épilepsie était de 17,25 / 1000, et la prévalence de l'épilepsie active était de 10,8 / 1000. La prévalence de l'épilepsie augmente après l'âge 25 ans et chute significativement après 45 ans. Seulement 24% (45/188) des patients atteints d'épilepsie active prenaient des médicaments antiépileptiques, tous à des doses sub-thérapeutiques. Des anticorps contre la cysticercose ont été trouvés chez environ 40% des personnes atteintes d'épilepsie dans les deux études. Dans la première enquête, seuls les individus présentant de fortes réactions d'anticorps étaient significativement associés à une épilepsie (OR 5,74; $p < 0,001$). Dans la seconde, la séroprévalence

ainsi que la proportion présentant de fortes réactions d'anticorps étaient significativement plus élevées chez les individus atteints d'épilepsie (OR 2,2 et 4,33 respectivement). La tomodensitométrie a montré des images NCC+ dans 109/282 personnes atteintes d'épilepsie (39%). Tous les individus atteints de parasites viables sur la TDM étaient séropositifs.

Conclusion: La prévalence de l'épilepsie dans cette région endémique de cysticercose est élevée et la NCC en est un facteur important.

Etude n°2

HIGH PREVALENCE OF ASYMPTOMATIC NEUROCYSTICERCOSIS IN AN ENDEMIC RURAL COMMUNITY IN PERU

Moyano et al., PLOS 2016 (page 149)

Luz M. Moyano, MD; Seth E. O'Neal, MD, MPH Viterbo Ayvar, DVM Guillermo Gonzalez, MD, MPH; Ricardo Gamboa MSc; Percy Vilchez MSc , Silvia Rodriguez, MSc; Joe Reistetter, M.S.; Victor C. W. Tsang, PhD; Robert H. Gilman, MD, DTMH; Armando E. Gonzalez, DVM, PhD; and Hector H. Garcia, MD, PhD, for The Cysticercosis Working Group in Peru.

Contexte. La neurocysticercose est une infection helminthique courante du système nerveux central et une cause importante d'épilepsie chez l'adulte dans les pays endémiques. Cependant, peu d'études ont examiné les associations entre les symptômes neurologiques, la sérologie et les résultats radiographiques au niveau communautaire.

Méthodologie. Nous avons mené une étude basée sur la population de résidents ≥ 2 ans dans un village très endémique au Pérou (454 habitants). Nous avons utilisé un outil de dépistage neurologique basé sur 14 questions, et nous avons réalisé un test sérologique pour détecter les anticorps contre la cysticercose de *Taenia solium* à l'aide d'un transfert d'immunoélectrotransfert enzymatique (LLGP-EITB). Nous avons invité tous les résidents âgés de plus de 18 ans à avoir une tomodensitométrie (CT) non contrastée de la tête.

Principaux résultats : Sur les 385 résidents qui ont fourni des échantillons de sérum, 142 (36,9%) étaient séropositifs. Sur les 256 résidents ayant subi une tomodensitométrie, 48 (18,8%) avaient des calcifications cérébrales compatibles avec la CCN; 8/48 (17,0%) ont signalé des antécédents de maux de tête et / ou de convulsions. L'exposition à *T. solium* est très fréquente dans cette communauté endémique où 1 personne sur 5 avait des calcifications cérébrales. Cependant, la grande majorité des personnes ayant des calcifications étaient asymptomatiques.

Conclusion. Cette étude rapporte une prévalence élevée de l'infection à NCC dans une communauté au nord du Pérou et confirme qu'une grande proportion de résidents apparemment asymptomatiques ont des calcifications cérébrales susceptibles de provoquer des crises à l'avenir.

Etude n°3

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS ESTIMATING ASSOCIATION OF CYSTICERCOSIS AND NEUROCYSTICERCOSIS WITH EPILEPSY

Debacq et al., PLOS 2017 (page 119)

Gabrielle Debacq, Luz M. Moyano, Héctor H. Garcia, Farid Boumediene, Benoit Marin, Edgard B. Ngoungou, Pierre-Marie Preux

Contexte: Nous avons examiné les études qui ont analysé la cysticercose (CC), la neurocysticercose (NCC) et l'épilepsie en Amérique latine, en Asie et en Afrique subsaharienne, afin d'estimer le rapport de cote et la fraction étiologique de l'épilepsie due à la CC dans les régions tropicales.

Méthodologie: Nous avons réalisé une étude systématique de la littérature sur la cysticercose et l'épilepsie dans les régions tropicales, en recueillant des données à partir d'études cas-témoins et transversales. Les critères d'exposition pour la CC comprenaient une ou plusieurs des réponses suivantes: ELISA sérique ou positivité EITB, présence de kystes sous-cutanés (non vérifiés et non vérifiés par histologie), histologie conforme aux kystes calcifiés et tomодensitométrie cérébrale compatible avec NCC. Un rapport de cote commun a ensuite été estimé en utilisant la méta-analyse.

Principaux résultats: 37 études de 23 pays ont été incluses (n = 24 646 sujets, 14 934 avec épilepsie et 9,712 sans épilepsie). Parmi celles-ci, 29 étaient des cas-témoins (14 correspondants). L'association entre CC et épilepsie a été significative dans 19 articles. Les rapports de cotes variaient de 0,2 à 25,4 (puissance a posteriori de 4,5 à 100%) et le rapport de cote commun était de 2,7 (IC 95%: 2,1-3,6, p <0,001). Trois analyses de sous-groupes ont donné des odds ratios significativement différents: 2.2 (études basées sur l'EITB), 3.2 (études CT), 1.9 (épilepsie confirmée par un neurologue, enquête porte-à-porte et au moins un contrôle apparié par cas). La

fraction étiologique a été estimée à 63% dans le groupe exposé au sein la population d'étude.

Conclusion : malgré les différences de résultats, cette méta-analyse suggère que la cysticercose contribue de manière significative à l'épilepsie tardive dans les régions tropicales, et son impact peut varier en fonction de l'intensité de la transmission.

Etude n°4

ELIMINATION OF TAENIA SOLIUM TRANSMISSION IN NORTHERN PERU

Garcia et al., New England 2016 (page 170)

Hector H. Garcia, M.D., Ph.D.; Armando E. Gonzalez, D.V.M., Ph.D.; Victor C.W. Tsang, Ph.D.; Seth O'Neal, M.D., M.P.H.; Fernando Llanos-Zavalaga, M.D., M.P.H.; Guillermo Gonzalvez, M.D., M.P.H.; Jaime Romero, D.V.M., Ph.D.; Silvia Rodriguez, M.Sc. *; Luz M. Moyano, M.D.; Viterbo Ayvar, D.V.M.; Andre Diaz, D.V.M.; Allen Hightower, M.S.; Philip S. Craig, Ph.D.; Marshall W. Lightowlers, Ph.D.; Charles G. Gauci, Ph.D.; Elli Leontsini, Ph.D., and Robert H. Gilman, M.D., D.T.M.H., for The Cysticercosis Working Group in Peru

Contexte. La taenose / cysticercose est une cause majeure de convulsions et d'épilepsie. Le parasite responsable, *Taenia solium*, nécessite une transmission entre les humains et les porcs. La maladie est considérée comme éradicable, mais l'élimination régionale n'a jamais été tentée. Un programme de recherche en 3 phases (à Tumbes, au Pérou), apporte une preuve de faisabilité de l'élimination de la cysticercose à une échelle régionale.

Méthodes. La phase I (42 villages) a évalué six stratégies d'intervention impliquant le criblage humain et porcin, le traitement antiparasitaire, l'éducation et le remplacement des porcs malades. La phase II (17 villages) a comparé un traitement de masse avec un dépistage de masse chez les humains, avec systématiquement un traitement et une vaccination des cochons. Enfin, la phase III visait un traitement de masse appliqué aux humains, ainsi qu'un traitement de masse et une vaccination des porcs dans toute la région rurale (107 villages, 81 170 personnes, 55 638 porcs). L'effet a été mesuré après les phases II et III en utilisant une nécropsie détaillée pour identifier les porcs avec des kystes vivants non dégénérés capables de provoquer une nouvelle infection. Les échantillons ont été pondérés pour inclure préférentiellement des porcs séropositifs.

Résultats. La phase I a permis d'obtenir un contrôle de la transmission modeste, mettant en évidence la nécessité d'intensifier les stratégies ultérieures. Après la phase II, aucun kyste capable de transmission supplémentaire n'a été retrouvé chez 658 porcs échantillonnés. Un an plus tard, sans autre intervention, les cochons échantillonnés 7/310 avaient des kystes vivants non dégénérés, mais aucun cochon nouvellement infecté n'a été trouvé dans les villages 11/17, y compris tous ceux qui ont reçu un traitement antiparasitaire de masse et un vaccin. Après la phase III, les cochons 3/342 avaient des kystes vivants, non dégénérés, mais aucun cochon nouvellement infecté n'a été trouvé dans les villages 105/107.

Conclusion. La transmission de *T. solium* peut être interrompue à une échelle régionale.

DISCUSSION GENERALE

La prévalence de NCC trouvée dans l'une des communautés rurales de la région du Nord (Tumbes) détecté par une projection tomographique était 18,8% (48/256) chez les adultes de plus de 18 ans : le double de la prévalence trouvée dans une étude (avec une méthodologie similaire) en Mexique 9,1% (58). Tous les cas rapportés de NCC étaient des calcifications et un kyste viable : les calcifications uniques sont très fréquentes, typique de NCC en Amérique latine et observées aussi dans de nombreuses autres études épidémiologiques (15–17,19). Malgré la faible résolution des tomographes pour la détection de petits kystes viables parenchymateuse en comparaison avec la résonance magnétique nucléaire du cerveau [RMN] (14,39,40,59,60), cet outil d'imagerie est le moins cher et dans certains lieux le seul disponible. Une étude conduite au sein de la population de district de l'Uttar Pradesh (Inde) avait utilisé la RMN pour identifier les NCC dans une population d'éleveurs de porcs : elle a permis d'identifier des NCC asymptomatique dans 15,1 % (90/595) de la population ; 18% (16/90) étaient des kystes viables et 64% étaient des calcifications. Les différences sur l'imagerie (puisque certains participants ont fait un scan du cerveau) n'était pas évidente avec les porteurs du parasites (61).

D'autre part, 17% (8/48) des patients qui ont fait la tomographie positive pour la NCC ont signalé des symptômes neurologiques tels que des maux de tête ou une épilepsie (validée par une enquête postérieure) ; il n'était pas possible évaluer le risque d'avoir une crise convulsive dans cette étude transversale, mais une étude longitudinale pourrait certainement aider à mieux comprendre les facteurs de prédisposition comme l'oedème péri-lésionnel lié à des crises convulsives, même si l'étiopathogénie n'est pas encore clairement connue (62–64).

La séroprévalence (EITB-LLGP) de la cysticercose était de 36,9%, la plus élevée signalée dans une communauté endémique d'Amérique latine : elle était de 25,4% à Matapalo (Pérou), 8,35% en Equateur, 3,8% au Honduras (15,17, 19), et liée à une exposition constante et élevée et la possible séroconversion rapide de positif à négatif. Toutefois, ce chiffre est légèrement inférieur à celui signalé par Prasad en Inde où la prévalence mesurée par EITB dans une population d'éleveurs de porcs était de 60 % (61). La probabilité d'une NCC était deux fois plus élevée chez les individus séropositif a la CC. Dans cette communauté située en région endémique, l'âge (qui se traduit ici en durée d'exposition) était le premier facteur d'augmentation du risque.

L'étude menée dans 56 communautés rurales (de part et d'autre de la rivière de Tumbes) en 2006 et 2007, a révélé une prévalence de l'épilepsie de 17,2/1000 habitants (301/11, 450), et une prévalence d'épilepsie active de 10,8/1000 : Ces indicateurs sont légèrement supérieurs aux attendus si on les compare avec la prévalence moyenne de l'épilepsie dans les régions ALC : 15,4/1000 (13), 15,8/1000 (14). Ils restent toutefois légèrement inférieurs à la prévalence d'épilepsie observés dans les zones rurales de ces mêmes pays qui avoisine 18,6 / 1000 (13,14). Notre étude a une prévalence trois fois plus élevée que celles rapportées dans le pays en développement plus proche de 5,8 / 1000 (47). Nos résultats traduisent probablement une sous-estimation car une proportion de 11% (223/2025) n'a pas été évaluée par le neurologue.

La séropositivité dans les deux régions étudiées était de 23,4 et de 35.85 %. Le test utilisé (EITB-LLGP) est idéal pour réaliser des études épidémiologiques en population générale, car il présente une sensibilité de 98% et une spécificité de 100%. Toutefois cet examen doit être complété par un examen d'imagerie (TDM ou RMN) et une

évaluation neurologique : cette triade représente le gold standard pour un travail dans ces régions où la cysticercose est endémique.

La proportion de personnes avec une épilepsie (PAE) présentant des images la NCC+ étaient de 39% (109/282) dans cette étude conduite à grande échelle. Notons que cette valeur est deux fois plus élevée que les asymptomatiques (18% à Rica Playa).

Une proportion modérée de PAE (31,5%) avait des kystes viables ou arachnoïdiens associés à une hydrocéphalie : cette proportion est plus 15 fois plus élevée que dans la population générale (2,08% - 1/48) du même territoire. 35% des patients atteints d'épilepsie active avait des images NCC+ : cet ordre de grandeur a été retrouvé dans la majorité des études similaires comme celles au Honduras (36,6%) (17), ou à Vellore en Inde (34,0%) (65). Notons toutefois que deux autres études avaient montré une valeur inférieure : en Equateur (26,3%) (19) et en Bolivie (27%) (16).

Pendant que nous conduisions nos études dans la région de Tumbes, et il y avait 1 neurologue pour 200 000 habitants ; le manque des spécialistes et de médicaments anticonvulsivants avait conduit à une sérieuse détérioration et déficience cognitive au sein de la population générale. Pendant nos visites au domicile des patients, nous avons pu constater que la première prescription reçue avait été faite pour un Shaman ou guérisseur. Le traitement traditionnel dispensé était généralement des Bottelas curadas (sorte liqueur à partir d'un mélange de plantes), associées dans certains cas à des anticonvulsivants telle que la carbamazépine ou le phénobarbital. Ces traitements sont pris trois fois par jour, au moment de se lever et de se coucher, mais également pendant les périodes de changement de phases de la lune pour prévenir les crises.

Le déficit de traitement était de 76%, bien supérieur à ceux rapportés dans d'autres régions en développement d'Asie et d'Afrique subsaharienne (39,59).

In finé, nos études confortent ce qui avait été rapporté précédemment dans d'autres études, c'est-à-dire que la NCC est un facteur significatif dans la survenue d'épilepsie symptomatique dans les régions où la CC est endémique (13–17,19).

À partir des données précédemment obtenues tant que la communauté de Rica Playa, la fraction attribuable de NCC chez les patients souffrant d'épilepsie symptomatique dans cette région atteignait 71% : valeur alarmant qui dépasse les fractions étiologiques retrouvées dans la meta-analyse (revue systématique de la littérature), et il faut souligner que cette fraction peut être significativement différente dans chaque région du nord du pays (à Piura-Lambayeque, à la Libertad). Cette revue systématique de la littérature a permis de montrer que l'OR global de la cysticercose et de l'épilepsie était de 2,7 ; mais dans nos études, il était de 5,74 (identifier par les anticorps EITB-LLGP bandes 4-7).

La méthodologie Gold standard doit permettre de démontrer la présence du parasite dans le système nerveux central comme le recommande de Del Brutto (53). La méthode invasive telle que la biopsie est censé être la moins utilisée, d'autant plus lorsque les outils d'imagerie comme la RMN et la tomodensitométrie permettent de poser d'un diagnostic fiable ; toutefois, sur les 37 études de notre méta-analyse, seulement 8 études utilisaient la TDM, tant pour les cas que par les contrôles. L'OR pour les études qui avaient utilisé la TDM pour mesurer l'exposition NCC était de 3,2.

Cette revue systématique de la littérature confirme, comme nos enquêtes de terrain, que la cysticercose est une des causes principales de l'épilepsie symptomatique. De nombreux auteurs rapportent que la cysticercose est la principale cause d'épilepsie

symptomatique aiguë, mais parlent également de pronostic favorable à une rémission (20,66). Nous sommes fortement en désaccord avec cette hypothèse car cela ne pourrait être observé que dans une petite proportion : en effet, la chronicité de la maladie doit être considérée avec les nombreuses autres variables telles que l'accessibilité aux médicaments anticonvulsivants (notamment au niveau des soins primaires), le nombre de lésions et leurs location dans le cerveau, les comorbidités, l'observance au traitement, ou bien encore la présence d'oedème péri-lésionnel aux calcifications (62).

Il existe un consensus sur le fait qu'il perdure de nombreuses inconnues sur la physiopathologie de la NCC, et de ce fait il n'existe pas de définition claire du processus neuroepileptogénique de la NCC. Les futures études longitudinales doivent répondre à des questions relatives au développement des symptômes neurologiques et à la caractérisation de populations les plus affectées.

En cohérence avec le fait que la NCC peut être considérées comme évitable, notre dernière étude a montré qu'il est possible d'interrompre la transmission du parasite (à une échelle régionale) et qu'il est ainsi possible d'éradiquer la cysticercose humaine et porcine. Bien que de nombreuses études ont démontré les difficultés dans le contrôle de la transmission du *Taenia solium*, il est important de garder à l'esprit qu'il est nécessaire d'éviter des « réservoirs parasitaires », et d'empêcher leurs régénération après éradication. Dans la deuxième phase de notre étude, l'administration massive du traitement cysticidal chez les porcs et les vaccins utilisés ont été réduit, ce qui a permis de montrer que les interventions de la première phase avait été plus efficace puisque traitant l'infection à l'état larvaire chez le porc, nous avons assisté à une disparition quasi complète en phase II.

Pour de nombreuses raisons, l'efficacité des stratégies d'élimination a été plus souvent évaluée chez les porcs que chez l'homme. Pour mesurer les changements de la prévalence et de l'incidence (pour suivre l'efficacité d'une stratégie d'élimination), il faudrait réaliser des prélèvements de selles périodiquement, ce qui est peu pratique et logistiquement peu rentable sans compter le risque augmenté par cette manipulation pour les individus. Enfin, pour la question d'éradication des réservoirs du *Taenia Solium*, plusieurs séries de chimiothérapies massives sont nécessaires. La dernière étape du programme (phase 3) d'intervention concernait 107 communautés rurales, où les trois cycles de traitement massif ont été appliqués chez les participants avec de la niclosamide (85% des habitants ont reçu au moins une dose). Les selles après traitement ont été recueillies dans les premières séries, puis nous avons poursuivi seulement avec ceux dont les résultats indiquaient qu'ils étaient porteurs du parasite adulte (identification avec le test le plus sensible disponible pour vérifier la mort du parasite : Elisa-FAST pour *Taenia Solium*).

Les changements dans l'incidence et la prévalence de neurocysticercose chez l'homme pourraient être le meilleur indicateur des effets de cette intervention, mais ce n'est pas quelque chose d'observable rapidement, car les symptômes apparaissent 1 an après l'infection. Une telle intervention sur l'homme ne peut permettre une réduction de l'incidence de l'épilepsie que dans les 5 à 10 prochaines années : c'est en tous les cas la meilleure hypothèse au regard d'autres programmes comme celui réalisé au Honduras (17). Par contre, observer l'évolution de la de l'incidence chez les porcs se révèle plus judicieux : un peu plus de la moitié de la population porcine est renouvelée tous les 6 mois, et il est donc plus facile de relever les nouveaux cas selon un temps d'exposition plus facile à déterminer.

Notre stratégie finale (d'éradication de la transmission du *Taenia*) s'appuie sur plusieurs séries de chimiothérapie. L'utilisation de niclosamide peut être une alternative intéressante Praziquantel (pour les événements indésirables), mais son efficacité (63,2%) s'est révélé inférieure à ce qui était rapporté dans la bibliographie (90%) : 14/38 patients traités par niclosamide pendant la Phase 1 ont montré un échec du traitement. Il est donc nécessaire de conduire des études supplémentaires pour évaluer si une augmentation de la dose pourrait apporter de meilleurs résultats.

Le vaccin TSOL 18 visait une stratégie pour maintenir l'immunité après la chimiothérapie : certains suggèrent qu'une seule dose serait suffisante, mais il y a encore de nombreuses inconnues à ce type de vaccination. Il nous semble qu'au moins deux doses sont nécessaires, ce qui est peu pratique dans la vie réelle : l'utilisation combinée de l'Oxfendazole et du Tsol 18 pourrait être une alternative pour les porcs où l'âge de la vaccination constitue une restriction temporelle.

A Tumbes, dans cette région frontalière, les flux migratoires ainsi que les échanges de marchandises augmentent le risque de réinfection du milieu après chaque tentative d'éradication. Un système de surveillance efficace pour détecter et atténuer les nouveaux cas de cysticercose porcine et humaine est donc indispensable. Idéalement, il impliquerait les communautés villageoises, avec un soutien économique et logistique des autorités régionales. Une campagne d'éducation et de prévention doit également être raisonnée au niveau de l'enseignement primaire afin de pérenniser les acquis, notamment sur les bonnes pratiques. Mettre en valeurs les avantages de vendre au détail un porc de bonne qualité (et donc qui était en bonne santé), pourrait être l'argument idéal pour animer la coopération communautaire.

La recherche d'un coût efficacité raisonnable des stratégies est fondamentale, car elles s'adressent d'abord a des pays en développement. Notre travail a produit des outils qui sont aujourd'hui considéré comme efficace pour tous programmes visant le contrôle de la transmission du *Taenia solium* :

- Une nouvelle formulation du vaccin TSOL18 est en cours de tes actuellement au Pérou
- L'Oxfendazole est en cours de production dans le pays, mais est déjà disponible sur le marché africain
- une version de champ d'un test de copro-antigènes pour les taeniasés est disponible
- une version répliquable à base d'anticorps monoclonaux est en cours d'évaluation.

CONCLUSION GENERALE

La NCC est la principale cause des épilepsies symptomatiques dans un département frontalier au nord du Pérou, une zone endémique de la CC : 39% des personnes avec une épilepsie ont également une NCC alors qu'ils ne sont que 2 % dans la population générale. Ce constat (situé entre 30 et 40 %) est également valable pour la plupart des régions limitrophes (Piura, Lambayeque, La Libertad). La prévalence de la NCC asymptomatique définie par les enquêtes de cette thèse est très élevée : 83% des NCC+, 15.6 % des CC+ et 10.4% de la population générale.

Rappelons toutefois que pour contextualiser ces résultats, notre zone d'étude se situe dans une région endémique de la Cysticercose, et donc dans un environnement présentant une exposition accrue et constante au *Taenia*.

Enfin, nous pouvons également affirmer aujourd'hui que toutes les recherches visant à surveiller des patients NCC asymptomatiques, à moyen et long terme, sont susceptibles de fournir des informations utiles aux recherches sur l'épileptogénèse des patients atteints d'une neurocysticercose.

IX.2 ARTICULOS DE INVESTIGACIÓN.

TITLE :NEUROCYSTICERCOSIS AS A CAUSE OF EPILEPSY AND SEIZURES IN TWO COMMUNITY-BASED STUDIES IN A CYSTICERCOSIS-ENDEMIC REGION IN PERU

Authors and Affiliations

*Luz M. Moyano, MD MSc;1 Mayuko Saito, MD, PhD;1,2 Silvia M. Montano, MD, MPH;3 Guillermo Gonzalvez, MD, MPH;1 Sandra Olaya, MSc;1 Viterbo Ayvar, DVM;1 Isidro González, MD;4 Luis Larrauri, MD;4 Victor C. W. Tsang, PhD;5 Fernando Llanos, MD, MPH;6 Silvia Rodríguez, MSc;4 Armando E. Gonzalez, DVM, PhD;7 Robert H. Gilman, MD, DTMH;2 and Hector H. Garcia, MD, PhD,1,2,4,6 for The Cysticercosis Working Group in Peru.

1. Cysticercosis Elimination Program and Center for Global Health - Tumbes, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Tumbes, Peru.

2. Department of International Health, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.

3. U.S. Naval Medical Research Unit No.6, Lima, Peru

4. Instituto de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú.

5. Georgia State University, Atlanta, GA, USA.

6. School of Public Health (FL), and Department of Microbiology, School of Sciences (HG), Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.

7. School of Veterinary Medicine, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru.

Corresponding author: Dr. Luz M. Moyano, MD, MSc. Center of Global Health
Facilities-Tumbes, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Av. Panamericana Norte
Km 1275 Puerto El Cura. Tumbes-Peru.Email: luzmariamoyano@gmail.com.

The statistical analysis was conducted by Dr. Moyano under the supervision of Dr.
Saito and Dr. García

Word count: 4741 Summary: 256 Figures: 3 Tables: 3 References: 26

Running title: Epilepsy and neurocysticercosis in Tumbes, Peru

Number of text pages: 21.

Key words: Epilepsy; Parasitic infections; Cysticercosis; Neurocysticercosis; Taenia
solium, Peru.

ABSTRACT

Background: The prevalence of epilepsy added to inadequate treatment results in chronic morbidity and considerable mortality in poor populations. Neurocysticercosis (NCC), a helminthic disease of the central nervous system, is a leading cause of seizures and epilepsy in most of the world.

Methods: Taking advantage of a cysticercosis elimination program, we performed two community-based cross-sectional studies between 2006 and 2007 in 58 rural communities (population 20,610) to assess the prevalence and characteristics of epilepsy and epileptic seizures in this endemic region. Serological and computed tomography (CT) data in individuals with epilepsy were compared to previous surveys in general population from the same region.

Principal findings: In two surveys, 17,450 individuals were evaluated. Lifetime prevalence of epilepsy was 17.25/1000, and prevalence of active epilepsy was 10.8/1000 inhabitants. The prevalence of epilepsy increased after age 25 years and dropped after age 45. Only 24% (45/188) of patients with active epilepsy were taking antiepileptic drugs, all at sub-therapeutic doses. Antibodies to cysticercosis were found in approximately 40% of individuals with epilepsy in both studies. In one survey only individuals presenting strong antibody reactions were significantly associated with having epilepsy (OR 5.74; $p < 0.001$). In the second, the seroprevalence as well as the proportion presenting strong antibody reactions were both significantly higher in individuals with epilepsy (OR 2.2 and 4.33, respectively). Brain CT showed NCC-compatible images in 109/282 individuals with epilepsy (39%). All individuals with viable parasites on CT were seropositive.

Conclusion: The prevalence of epilepsy in this cysticercosis endemic region is high and NCC is an important contributor to it.

Author Summary

Epilepsy is a chronic disease affecting more than 50 million people around the world. In many countries neurocysticercosis (NCC), a parasitic disease of the central nervous system is a frequent cause of seizures and epilepsy. After a human ingests poorly cooked pork with cysts of the tapeworm *Taenia solium*, the larvae develop in the small intestine as an adult tapeworm. The tapeworm carrier becomes a source of infective eggs which are released with the stools and can infect humans or pigs with the larval stage, causing cysticercosis. There are many forms of clinical manifestations of NCC; epilepsy is one of them and the most frequent. Scarce population based-studies to identify individuals with epilepsy in rural communities exist, including only a few from Latin America. Our community-based study used a validated survey applied by trained non-medical professionals (nurse, nurse technicians, mid-wife, etc.) and found 301 individuals with epilepsy (17.25/1000), 70% of them without antiepileptic medication and 39% of them with images suggestive of NCC. The prevalence of epilepsy is high in this region and cysticercosis is a frequent finding in individuals with epilepsy.

INTRODUCTION

Epilepsy is a neurological disorder characterized by sudden, recurrent and unpredictable interruptions of normal brain function [1-4]. This condition results in chronic morbidity and considerable mortality in resource-poor populations because of its high prevalence and inadequate and late treatment [3-10].

One of the leading causes of seizures and epilepsy in developing countries is neurocysticercosis (NCC), a helminthic disease of the central nervous system [5,7-9]. Trauma, genetic predisposition, other infections and social and cultural factors contribute to epilepsy prevalence worldwide [5]. Available epidemiologic data on risk factors for epilepsy is mostly based on North American or European studies, with only a few studies from India, Latin American, or African countries [5, 11, 12]. It is to be expected that etiology, age-specific data and other characteristics will be different in poor regions [13]. Population-based estimates of the contribution of NCC to the prevalence of seizures and epilepsy in endemic regions have been published before, in most cases within a single community or with limited sample size [3, 5, 8, 9, 14].

In a smaller study in Matapalo, Peru (n=903), we previously reported the prevalence of active epilepsy to be 16.6 per 1000, with 39% of individuals with epilepsy having evidence of NCC on CT [8]. Taking advantage of a large cysticercosis elimination program, we used a similar study design in two community-based cross-sectional studies to better estimate the prevalence and characteristics of epilepsy and epileptic seizures in this cysticercosis-endemic region, as well as to examine the contribution of NCC to the seizure burden.

METHODS

Study site: We conducted two cross-sectional studies, involving 20,610 individuals from 58 communities of the Northern coast of Peru. The first study was conducted in 2006 on the right bank of the Tumbes River (Region A), and the second was conducted in 2007 on the left bank of the same river (Region B) (Figure 1). No significant changes in sanitation or other conditions occurred in this rural area between the first and second studies. The study area, with an extension of 4669.2 km², is known to be endemic for

cysticercosis and has a high prevalence of epilepsy (up to 32.1 per 1000 inhabitants) [7]. The population in the area is mostly Mestizo, a mixture of Spaniard and Amerindian. Rice and banana cultivation are the largest economical activities followed by coastal fishery. Most villages have electricity but not sewage facilities nor running water. There are 19 basic-level health centers in both study areas; each staffed by a recently graduated physician performing their one-year rural service, a nurse and health technicians.

Enrollment and evaluations: The study was presented to the local health authorities and community leaders of each of the study villages to ensure their acceptance and collaboration, and then activities were performed in three phases:

Phase I - Epilepsy screening survey. A door-to-door baseline census was carried out to obtain basic demographic information. After appropriate informed consent, a nine-question survey to identify epilepsy-related neurological symptoms was administered by laboratory technicians, nurses and obstetric technicians previously trained by a neurologist and two medical supervisors. This survey tool was originally developed by Placencia [10] then modified and validated by the same team [15] and others [5]. Training involved educational material, lectures, and practice sessions for approximately a week, plus an online course on human subject research protection.

Phase II - Medical evaluation. Consenting positive respondents to the survey were interviewed and evaluated in the local health centers by two physicians to further define suspected cases of seizures or epilepsy, or to exclude other disorders or symptoms. These general practitioners were previously trained to recognize epileptic and non-epileptic seizures and had also participated in similar studies before. Particular care

was taken to include local words like “alferecia”, “susto”, “espanto de los encantos” or “daño” which are used by the local rural population to describe seizures.

Phase III. - Neurological examination, blood sampling and brain CT scan. A team of certified neurologists evaluated suspected epilepsy cases for case confirmation and to rule out non-epileptic events. Seizures were classified as being of partial or generalized onset and the diagnoses of epileptic seizures or epilepsy were confirmed according to the criteria and definitions of the International League against Epilepsy (Figure 2, Study Flowcharts).

Confirmed cases had a blood sample taken for enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) for cysticercosis using lentil-lectin, affinity-purified *Taenia solium* metacestode glycoprotein antigens [16,17]. Serology has been widely used as a proxy for cysticercosis infection or disease in endemic communities as brain imaging is rarely available in these poor settings. In endemic communities, only a minority of antibody-positive individuals have epilepsy.[5,8,9] In addition, approximately half of those individuals with neurocysticercosis and epilepsy present calcified cysts only and their serology has already converted to negative.[8] Non-contrasted brain computed tomography (CT) scan was offered to individuals with a confirmed diagnosis of epilepsy or seizures and performed using a helicoid CT scan (Siemens AG, Germany) in the facilities of the Cysticercosis Elimination Program in Tumbes. Women in reproductive age had a urine pregnancy test performed before brain CT scan.

Comparison data: We used archived serologic data (EITB) from a previous population-based study in 14 of the 58 study communities to estimate the background seroprevalence. In addition, we used 111 brain CT scans taken in a previous study in Tumbes from individuals without a history of epilepsy to estimate the prevalence of

NCC in the general population [8]. The studies were conducted between 2005 and 2007.

Study Definitions.

Resident: A person who had slept in the village two or more days per week on average during the last three months [8].

Epileptic seizure: Clinical manifestation presumed to result from an abnormal and excessive discharge of a set of neurons in the brain, perceived by the patient or an observer (include alteration of consciousness or motor, sensory, autonomic or psychic events) [8, 11, 18, 19].

Epilepsy: Two or more unprovoked seizures in a period of more than 24 hours. Multiple seizures occurring in a 24-hour period are considered a single event [8, 11, 18, 19].

Active Epilepsy: At least one epileptic seizure in the previous five years, regardless of antiepileptic drug (AED) treatment [8,18].

Non-active Epilepsy: Remission with treatment (a person with epilepsy who had no seizures in the last five years and was receiving treatment at the time of ascertainment) or remission without treatment (a person with epilepsy who had no seizures in the last five years and was not receiving treatment at the time of ascertainment) [15,20].

Lesions compatible with NCC on CT scan: Single or multiple cystic, degenerating or calcified lesions in the brain parenchyma, with or without edema, or extraparenchymal lesions (subarachnoid or intraventricular cysts) [21,22].

Blood sampling (serology): Blood samples (5 cc) were taken from all consenting participants by venipuncture.

Positive EITB: One or more reactive specific antibody bands in serum samples assayed by EITB for cysticercosis. Reactions to four or more reactive specific antibody bands in serums assayed by EITB for cysticercosis were defined as strong antibody reactions and analyzed separately.

Ethical considerations: The study protocol and consent forms were reviewed and approved by the institutional review boards of the Universidad Peruana Cayetano Heredia and the Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health. Appropriate informed consent procedures were followed including a signed informed consent form obtained in adults (more than 18 years old) and an assent form for individuals younger than 18 years (parents/guardians also signed an additional written informed consent form).

Statistical analysis: Chi square test and Fisher's exact test were used to compare associations between categorical variables. Lifetime prevalence was defined as the number of persons with seizures or epilepsy detected divided by the number of respondents to the baseline survey. The 2007 Peru national census was used as reference population for age-adjustments in prevalence. Confidence intervals for prevalence estimates were estimated based on exact binomial method. Odds ratios (OR) were estimated in univariate logistic regression, and adjusted OR (aOR) were estimated in a multiple logistic regression. All reported probability (p) values were two-sided with a significance level set at 0.05. Statistical analyses were carried out using Stata version 11.1 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

Limitations. Magnetic resonance imaging (MRI) and EEG are not available on this area. Non-contrast brain CT scan as performed in this study is a useful tool to identify cysts and calcified cysticercosis lesions but small enhancing lesions without edema could have been missed.

RESULTS

Study population: The first study, in 45 communities of the right bank of the Tumbes River and surrounding areas, was performed between April 2006 and January 2007. The second study involved 13 larger communities of the left bank of the Tumbes River and was performed between January and October 2007. From a total combined base population of 20,610 censused inhabitants, those aged 2 years or older (n=20,197) were invited to participate in the door to door surveys and 17,452 (86.41%) consented to participate. Villages in the second study were larger and the participants were older (32 versus 27 years, $p<0.001$, Table 1). Coverage and sex distribution were quite similar between studies. Both study populations were rural and poor. A large proportion of the population surveyed in 2006 had access to in-house potable water, and a larger proportion reported open defecation.

Differences between participants and non-respondents: Compared with survey participants, individuals who did not respond to the survey were more frequently male (1,022/1,737, 58.84% in 2006, and 630/1,010, 62.37% in 2007, $p<0.001$ in both surveys). There were no differences in age or most common sources of water - except for buying from water trucks, which was more frequent in non-respondents in the 2006 study, and less frequent in the 2007 study. Other differences were present in one survey but not in the other (data not shown).

Epilepsy survey: The proportions of positive respondents to the epilepsy questionnaire were 10.21% in 2006 (1,022/10,008) and 13.47% in 2007 (1,003/7,442). In 2006, 124 individuals did not have a medical examination due to diverse reasons. In 2007, 99 individuals did not have a medical/neurological examination. The lifetime prevalence of epilepsy was 17.25/1000 and that of active epilepsy was 10.8/1000 inhabitants, without marked differences between surveys (table 2). After direct age-adjustment to the 2007 Peruvian national census, lifetime epilepsy prevalence was 16.61/1000 and active epilepsy was 10.39/1000 inhabitants.

Individuals diagnosed as having had febrile seizures only (n=32 and n=20 in 2006 and 2007 respectively) were not included [3,8]. Individuals with epilepsy were older than negative survey respondents (mean age 34 ± 18.69 versus 27 ± 21.01 years; $p=0.036$ in 2006; mean age 36.1 ± 18.6 versus 31.7 ± 21.1 ; $p=0.033$ in 2007) but there were no differences in regard to sex, stool disposal, proportion which raised pigs, or mean numbers of pigs raised (data not shown).

Seizures were classified as partial or of partial onset in 149 cases, generalized in 126 cases, and undefined in 26. There were no significant differences between the 2006 and 2007 surveys in regard to the proportion of patients with generalized seizures (70/180, 38.89%, versus 56/121, 46.28%; $p=0.202$). Partial seizures were more frequently reported in 2006 (99/180, 55%, versus 50/121, 41.32%; $p=0.020$), and undefined seizures were more frequently reported in 2007 (11/180, 6.11%, versus 15/121, 12.3%; $p=0.057$). The age at first seizure were quite similar in both surveys and were as follows: before age 5 in 98 cases (32.77 %), 28 of them before one-year-old; between 6 and 10 years in 60 (20.06 %); between 11 and 15 years in 48 (16.05 %); between 16 and 20 years in 27 (9.03 %), and older than 20 years in 66 (22.09 %).

The prevalence of epilepsy by age increased after age 25 years and dropped after age 45 in both the 2006 and the 2007 surveys (Figure 3).

We found a huge epilepsy treatment gap in this developing region. While most of the individuals with active epilepsy had previously received medical care at the local health center at some point, at the time of this study only 45 out of 188 (23.94 %) patients with active epilepsy (30/107 and 15/81 from 2006 and 2007 respectively) were taking AEDs. All of them were receiving sub-therapeutic doses, either 100 mg/d phenytoin or 200 mg/d carbamazepine, and none of them had obtained seizure remission. In most cases the prescription had been received from non-medical staff or even from a witch doctor (commonly prescribing sub-therapeutic AED doses mixed with a “cured bottle”, an extract of medicinal herbs in cane or grape alcohol).

Antibody seroprevalence in individuals with epilepsy and neurologically asymptomatic individuals: The seroprevalence in individuals with epilepsy was approximately 40% in both studies, but the background reference seroprevalence differed between the communities studied in 2006 and those studied in 2007. The analyses of the associations between antibody responses and epilepsy for each study are thus presented separately below.

Serological results in Region A, 2006: The serological results of individuals with epilepsy (169 consenting out of 180) were compared to those of neurologically asymptomatic general population from seven of the same study villages, previously collected as part of a different study. Both groups were similar in age or sex distribution. Compared to the individuals with epilepsy, the comparison group from general population were more likely to defecate in the field (49/169, 28.99%, versus 83/969,

8.65%, $p < 0.001$), raise pigs (657/959, 68.51%, versus 102/169, 60.36%, $p = 0.029$), or obtain water from the river (89/169, 52.66%, versus 445/959, 46.40%, $p = 0.045$).

The seroprevalence in general population was 35.87% (344/959), with 16 individuals (1.5%) having strong serological reactions (4 to 7 bands). The seroprevalence in individuals with epilepsy was 42.01% (71/169), not statistically different from that of the comparison general population group. However, the proportion presenting strong antibody reactions was much higher in individuals with epilepsy (15/169, 8.87% versus 16/959, 1.65%, OR 5.74; 95%CI: 2.8-11.9, $p < 0.001$).

Serological results in Region B, 2007. The serological results of individuals with epilepsy (116 consenting out of 121) were compared to those of neurologically asymptomatic general population from seven of the same study villages, previously collected as part of a different study. Compared to the individuals with epilepsy, the comparison group from general population was younger (33.1 +/- 21.48 years versus 37.2 +/- 18.08 years, $p = 0.043$), but both groups were similar in distribution by sex, source of water, stool disposal, type of household, and frequency of pig rising.

The seroprevalence in general population was 23.4% (656/2808), with 22 individuals (0.78%) having strong serological reactions (4 to 7 bands). The seroprevalence in individuals with epilepsy was 40.5% (47/116), significantly higher (OR 2.2; 95% CI 1.52 to 3.27, $p < 0.001$). The proportion presenting strong antibody reactions was also higher in the epilepsy group (4/121, 3.31% versus 22/2,808, 0.78%, OR 4.33; 95% CI 1.5 to 12.7 $p = 0.004$).

Brain CT scan. Most (282 out of 301) individuals with epilepsy had a brain (CT) scan performed. CTs showed NCC-compatible images in 109 (39%). These individuals had

viable intraparenchymal cysts in six cases (cysts as the only finding in two; median number was 5.09 cysts, range from 1 to 36), subarachnoid cysts in three cases (always associated with other findings), calcifications in 100 cases (calcifications as only finding in 91; median number of calcifications was 3.57, range from 1 to 67), and hydrocephalus in 11 cases (hydrocephalus as only finding in six). Combinations of CT findings included viable cysts and calcifications (n=3), subarachnoid cyst with calcifications (n=2), hydrocephalus and calcifications (n=4), or viable cysts, subarachnoid NCC and hydrocephalus (n=1).

When comparing CT findings in this series to the corresponding control groups from our Matapalo study [8], the overall proportion of CT-positive findings was significantly higher than that reported in non-epileptic general population of similar villages (109/282 [39%] vs. 26/111[23%]; OR: 2.05; 95% CI: 1.25-3.39, $p=0.004$). There were no significant differences in terms of proportion with NCC between individuals with active or inactive epilepsies (66/185 [35.68%] vs. 43/97 [44.33%]; $p=0.156$), nor between those with partial seizures and those with generalized seizures.

Brain CT and Serology: There were 279 individuals with epilepsy who had both a brain CT scan and EITB serology performed, of which 115 were seropositive (41.21%). NCC compatible images were present in 62/115 (53.91%) of the seropositive and 47/164 (33.56%) of the seronegative (OR 2.82, 95% IC 1.72 to 4.65, $p<0.001$). All individuals with viable parasites on CT were seropositive (Table 3). From 91 individuals with calcifications as their only CT finding, multiple calcifications (more than 2) were more frequent in those seropositive compared to seronegative individuals (33/48, 68.75%, versus 19/43, 44.18%, $p=0.018$).

In subgroup analysis, 60% (62/115) of the seropositive individuals with epilepsy had evidence of NCC on CT, compared to 35% (18/53) previously found in villagers without epilepsy and seropositive [8] (OR 2.27, 95%CI 1.15 to 4.47, $p=0.016$); similarly 29% (48/164) of the seronegative individuals with epilepsy had evidence of NCC on CT, compared to 14% (8/58) of villagers without epilepsy and seronegative [8] (OR 2.58, 95% CI 1.14 to 5.86, $p=0.02$).

DISCUSSION

This population based-study in rural communities found a lifetime epilepsy prevalence of 17.2/1,000 (301/17,450), and a prevalence of active epilepsy of 10.8/1,000 (188/17,450). These values are similar or slightly lower than others obtained in rural Latin-America studies (lifetime prevalence 17.8/1000; active epilepsy 12.4/1000) [3,5,6,9]. The usual prevalence of epilepsy in non-endemic industrialized countries ranges between 2.7 and 7.1 per thousand inhabitants [23,24]. The Center for Disease Control and Prevention's Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), estimates the prevalence of active epilepsy in the US to be 8.4/1000 and the lifetime prevalence of epilepsy to be 16.5/1000 [11], although its results may be increased by the use of a self-reporting system. Our values are likely underestimated since 223 out of 2025 (11%) positive respondents to the epilepsy survey did not comply with the medical or neurological interview. Simple adjustment including a similar proportion of those survey positive respondents who did not attend the clinical examination would take the prevalence of epilepsy to 19.2/1,000, and that of active epilepsy to 11.9/1,000.

Our data also showed an important contribution of NCC to epilepsy cases. Thirty-nine percent of our cases had NCC-compatible images on CT, above the expected values for the general population. There were 15 individuals with epilepsy who had viable

brain cysts, subarachnoid NCC, or hydrocephalus, all conditions which are not expected to be found in comparison individuals without neurological symptoms. Also, individuals with epilepsy and only calcified NCC had multiple calcifications (median 3.6), rather than the more frequent finding of a single parenchymal brain calcification in endemic regions. In most community-based studies using similar methodology, brain CT scans were only taken in individuals with active epilepsy [3,5,9,25]. In our study NCC was present in 35.1% of individuals with active epilepsy, a proportion similar to those found in Salama, Honduras (36.6%, n=6473 residents) [3] and Vellore, India (34.0%, n=50 617 individuals) [24], and slightly higher than in rural Ecuador (26.3%, n=2415 residents) [5] and rural Bolivia (27, 4%, n=10,124) [9].

Seropositivity was also highly prevalent in individuals with epilepsy, and was associated with viable NCC as well as increased numbers of lesions. Of particular interest, a strong antibody response was associated with a higher risk of epilepsy in both surveys, despite the high background seroprevalence in the villages surveyed in 2006.

Not surprisingly, our participants share the fate of most individuals with epilepsy in developing countries, where the lack of neurology in rural communities and lack of appropriate treatment in individuals with epilepsy worsen the prognosis [23,24]. Most patients were not receiving AED therapy. Those that were receiving it did not have the drug prescribed by a doctor. Instead, the drug was provided by a Shaman in sub-therapeutic doses. The most frequent form of therapy referred to by our patients was called "cure bottle" (a bottle of liquid made by a Shaman from hard liquor and plants prescribed twice a day). Sometimes Shamans added an AED like carbamazepine or phenobarbital temporarily to the bottle, in periods of increased seizure frequency or

according to the phases of the moon. The epilepsy treatment gap in this rural region (seventy-six percent) is even higher than recently reported estimates from rural Africa where it was 62% [26].

Our data may be affected by unaccounted biases or external effects. The use of CT instead of MRI may have resulted in misclassification by missing individuals with small cysts, cysts in the ventricles, or cysts close to the skull, thus diluting the association effect. Unfortunately, MRI was not available in the area as is typical of cysticercosis-endemic regions. On the other hand, NCC may have coexisted with seizures from other etiologies in a subset of individuals, increasing the effect size. Despite the consistency of the association between antibody serology and seizure disorders as shown in this and other studies, still most seropositive individuals in field conditions do not seem to have neurological symptoms, and a significant proportion of symptomatic individuals with NCC have already calcified disease and their antibody serology has converted to negative. It follows that the use of serology in general population studies would give only a gross estimation of the magnitude of transmission rather than a precise detection of clinical cases.

Our data provides an estimate for epilepsy prevalence in rural Latin America and largely confirms previous surveys, most of them with small size, in the sense that prevalences in this region are higher than those in the US or Europe. There was an almost complete lack of adequate seizure management in the first level of care, exposing an evident deficiency which should be targeted by the local health authorities. It also supports the idea that NCC is a strong contributor to seizures and epilepsy in endemic regions. This population-based study was performed simultaneously with a large scale cysticercosis elimination program. If cysticercosis elimination is obtained,

correlation of the decreases in cysticercosis transmission with the trends in seizure incidence in the following years may open the possibility of avoiding close to 30% of cases of seizures and epilepsy in vast regions of the world.

Acknowledgments: The authors wish to thank the villagers of all 58 communities involved in the studies and The Regional Directorate of Health-Tumbes. We are grateful to A. Jara, R. Atto, P. Vilchez, S. Mimbela, C. Mendoza, R. Camizan, M. Alvarez, V. Benavides, B. Idrogo, L. Heras, E. Oliva, R. Velasquez and R. Gamboa, the village health personal and all the field workers of the Cysticercosis Working Group in Tumbes, Peru. LM wants to thank the support and guidance received from the faculty and fellow students of the program Masters in Epidemiological Research from Universidad Peruana Cayetano Heredia and the US Naval Medical Research Unit Six, Lima, Peru. LM wants to thank the support and guidance received from Dr. JR Zunt (Department of Global Health, University of Washington).

REFERENCES

1. Burneo JG (2003) Sonko-Nanay and epilepsy among the Incas. *Epilepsy Behav* 4: 181-184.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, et al. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46: 470-472.
3. Medina MT, Duron RM, Martinez L, Osorio JR, Estrada AL, et al. (2005) Prevalence, incidence, and etiology of epilepsies in rural Honduras: the Salama Study. *Epilepsia* 46: 124-131.
4. Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW (2001) The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? *Bull World Health Organ* 79: 344-351.
5. Del Brutto OH, Santibanez R, Idrovo L, Rodriguez S, Diaz-Calderon E, et al. (2005) Epilepsy and neurocysticercosis in Atahualpa: a door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *Epilepsia* 46: 583-587.

6. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S (2005) Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* 66: 63-74.
7. Garcia HH, Talley A, Gilman RH, Zorrilla L, Pretell J (1999) Epilepsy and neurocysticercosis in a village in Huaraz, Peru. *Clin Neurol Neurosurg* 101: 225-228.
8. Montano SM, Villaran MV, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodriguez S, et al. (2005) Neurocysticercosis: association between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. *Neurology* 65: 229-233.
9. Nicoletti A, Bartoloni A, Sofia V, Bartalesi F, Chavez JR, et al. (2005) Epilepsy and neurocysticercosis in rural Bolivia: a population-based survey. *Epilepsia* 46: 1127-1132.
10. Placencia M, Sander JW, Shorvon SD, Ellison RH, Cascante SM (1992) Validation of a screening questionnaire for the detection of epileptic seizures in epidemiological studies. *Brain* 115 (Pt 3): 783-794.
11. (2012) *Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding*; England MJ, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM, editors. Washington DC: National Academy of Sciences.
12. Pal DK, Carpio A, Sander JW (2000) Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 137-143.
13. Newton CR, Garcia HH (2012). Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet* 380: 1193-201.
14. Ndimubanzi PC, Carabin H, Budke CM, Nguyen H, Qian YJ, Rainwater E, Dickey M, Reynolds S, Stoner JA (2010). A systematic review of the frequency of neurocysticercosis with a focus on people with epilepsy. *PLoS Negl Trop Dis* 4: e870.
15. Placencia M, Suarez J, Crespo F, Sander JW, Shorvon SD, et al. (1992) A large-scale study of epilepsy in Ecuador: methodological aspects. *Neuroepidemiology* 11: 74-84.
16. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE (1989) An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *J Infect Dis* 159: 50-59.
17. Tsang VC, Wilson M (1995) *Taenia solium* cysticercosis, an under-recognized but serious public health problem. *Parasitol* 11: 124-126.
18. Sander JW, Shorvon SD, In. TE, Martin CN, C. HRA (1998) *The epidemiology of neurological disorders*. London. BMJ Books: 138-167.
19. (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 30: 389-399.

20. Meyer A, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G (2009) Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization* 88: 260-266.
21. Garcia HH, Gonzalez AE, Rodriguez S, Tsang VC, Pretell EJ, et al. (2010) Neurocysticercosis: unraveling the nature of the single cysticercal granuloma. *Neurology* 75: 654-658.
22. Saavedra H, Gonzales I, Alvarado MA, Porras MA, Vargas V, et al. (2010) [Neurocysticercosis diagnosis and management in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 27: 586-591.
23. Chong J, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lopez D, Harris RB, et al. (2013) The prevalence of epilepsy along the Arizona-Mexico border. *Epilepsy Res.*
24. Wang W, Wu J, Dai X, Ma G, Yang B, et al. (2008) Global campaign against epilepsy: assessment of a demonstration project in rural China. *Bull World Health Organ* 86: 964-969.
25. Rajshekhar V, Raghava MV, Prabhakaran V, Oommen A, Muliyl J (2006). Active epilepsy as an index of burden of neurocysticercosis in Vellore district, India. *Neurology* 67: 2135-9.
26. Mbuba CK, Ngugi AK, Fegan G, Ibinda F, Muchohi SN, et al. (2012) Risk factors associated with the epilepsy treatment gap in Kilifi, Kenya: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 11: 688-696.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Map of Tumbes and rural communities intervened in 2006 (region A) and 2007 (region B)

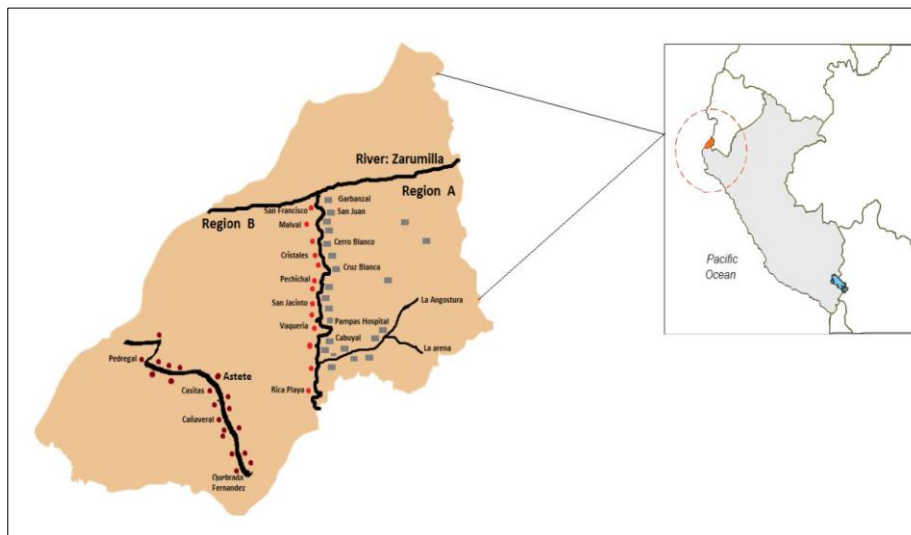


Figure 2. Study Flowchart for region A (2006) and region B (2007)

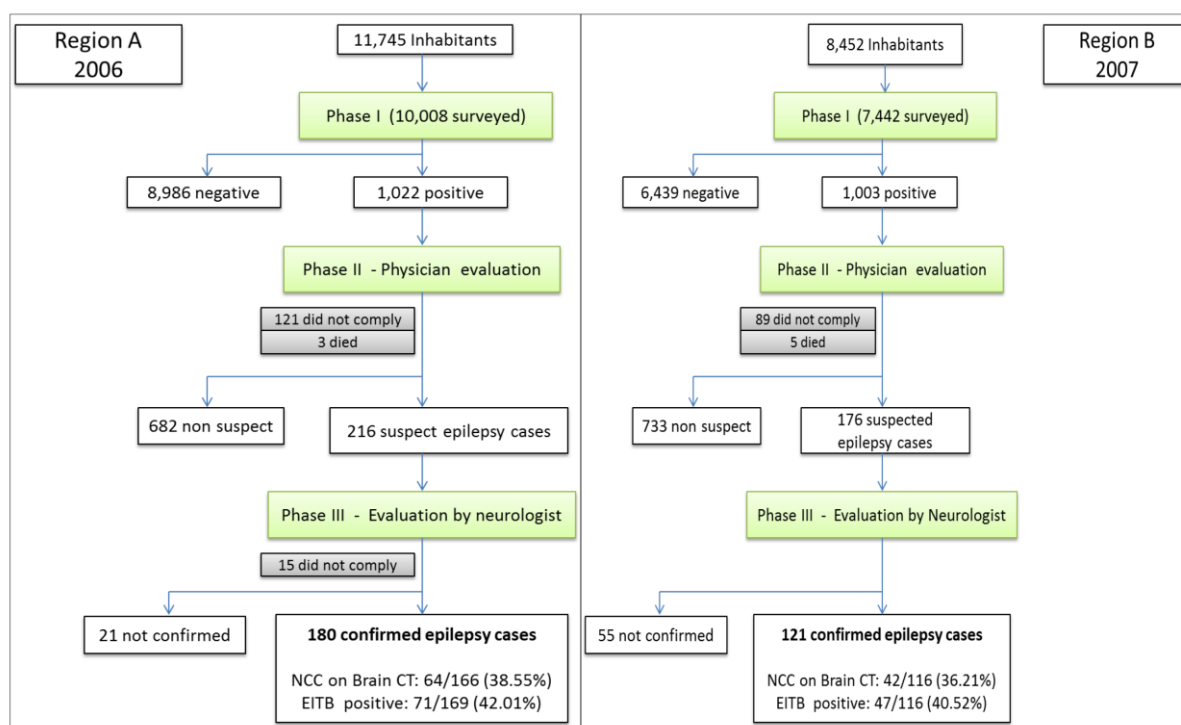


Figure 3. Prevalence of epilepsy stratified by age in 58 rural communities during the population Based-studies interventions in 2006 (region A) and 2007 (region B).

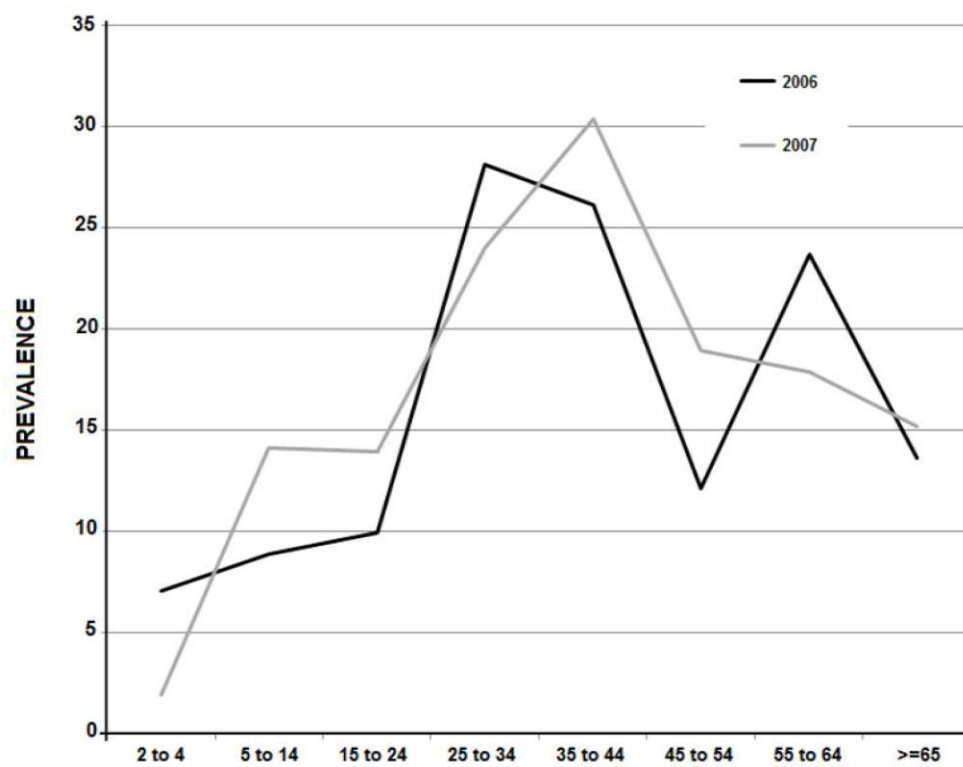


Table 1. Demographic Characteristics of two wide scale cross-sectional studies in 2006 and 2007.

variable	Region A (2006)	95% CI	Region B (2007)	95% CI
	(%)	(%)	(%)	(%)
Base population	11,935 (11,745 age 2 or older)		8,675 (8,452 age 2 or older)	
Communities	45		13	
Consenting participants	10,008		7,442	
Coverage	85.21	83.19-84.51	88.05	87.35-88.74
Households	2,882		2,157	
Male	5,180 (51.76)	50.77-52.73	4,361 (51.60)	50.53-52.66
Median age	27 (SD 20.08)		32.23 (SD 21.10)	
In-house potable water	5,074 (43.20)	42.30-44.09	2,208 (26.12)	25.18-60.48
Water from river or wells	5,191 (44.20)	43.29-45.09	5,200 (61.52)	60.48-62.56
Defecate in the field	3,698 (31.49)	30.64-32.32	1,371 (16.22)	15.43-17.00
Raised pigs	6,960 (59.26)	58.37-60.14	4,547 (53.80)	52.73-54.86

Table 2. Prevalence's of epilepsy and seizures in the studied populations

variable	Region A (2006)	95% CI	Region B (2007)	95% CI	Combined	95% CI
	prevalence	%	prevalence	%		%
Consenting participants	10,008		7,442		17,452	
Positive survey	1,022		1,003		2,025	
	10.21%		13.47%		11.60%	
Confirmed epilepsy cases	180 (18/1000)	15.5 to 20.8	121 (16.3/1000)	13.5 to 19.3	301 (17.25/1000)	17.1 to 21.4
Active epilepsy	107 (10.7/1000)	8.7 to 12.9	81 (10.9/1000)	8.6 to 13.5	188 (10.8/1000)	9.3 to 12.4
Non-active epilepsy	73 (7.3/1000)	5.7 to 9.2	40 (5.3/1000)	3.8 to 7.3	113 (6.5/1000)	5.3 to 7.8
Single seizure	68 (6.8/1000)	5.2 to 8.6	40 (5.3/1000)	3.8 to 7.3	108 (6.2/1000)	5.1 to 7.5

Table 3. NCC-compatible CT findings in seronegative and seropositive individuals with epilepsy in Tumbes, Peru.

NCC-compatible CT (n= 109)	Seropositive (n=62)*	Seronegative (n=47)
Subarachnoid NCC, with or without other lesions	3	0
Viable cysts, with or without edema	6	0
Calcified cysts without hydrocephalus	53	43
Calcified cysts with hydrocephalus	2	2
Hydrocephalus only	4	2

Disclaimer

The views expressed in this article are those of the author and do not necessarily reflect the official policy or position of the Department of the Navy, Department of Defense, nor the U.S. Government.

Copyright statement

Doctor Silvia Montano is an employee of the U.S. Government. This work was prepared as part of her official duties. Title 17 U.S.C. §105 provides that 'Copyright protection under this title is not available for any work of the United States Government.' Title 17 U.S.C. §101 defines a U.S. Government work as a work

prepared by a military service member or employee of the U.S. Government as part of that person's official duties.

TITLE: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS ESTIMATING ASSOCIATION
OF CYSTICERCOSIS AND NEUROCYSTICERCOSIS WITH EPILEPSY

AUTHORS AFFILIATION

Gabrielle Debacq¹, **Luz M. Moyano**^{1,2,3}, Héctor H. Garcia^{2,4}, Farid Boumediene¹,
Benoit Marin¹, Edgard B. Ngoungou^{1,5}, Pierre-Marie Preux^{1,6}

1. INSERM, Univ. Limoges, CHU Limoges, UMR_S 1094, Tropical

*Neuroepidemiology, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS
FR 3503 GEIST, F-87000 Limoges, France*

2. Center for Global Health, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Perú

3. Epidemiology Unit. Hospital Regional II-2 Tumbes, Perú

4. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Unidad de Cisticercosis. Lima-Perú

*5. Université des Sciences de la Santé, EA NEMIT, Faculté de Médecine, Libreville,
Gabon*

6. CHU, CEBIMER, Limoges, France.

CORRESPONDING AUTHOR:

Dr. Luz M. Moyano, MD, MSc.

Center of Global Health Facilities-Tumbes,

Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Av. Panamericana Norte Km 1275 Puerto El Cura. Tumbes-Peru.

Email: luzmariamoyano@gmail.com.

The statistical analysis was conducted by Gabrielle Debacq under the supervision of Prof Pierre-Marie Preux and revision of Benoit Marin.

Word count: 2641 Summary: 239 Figures: 5 Tables: 3 References: 50

Running title: Systematic review of NCC and epilepsy in the world.

Number of text pages: 26

Keywords: cysticercosis, epilepsy, meta-analysis, epidemiology

Abstract

Background: We reviewed studies that analyzed cysticercosis (CC), neurocysticercosis (NCC) and epilepsy across Latin America, Asia and Sub-Saharan Africa, to estimate the odds ratio and etiologic fraction of epilepsy due to CC in tropical regions.

Methodology: We conducted a systematic review of the literature on cysticercosis and epilepsy in the tropics, collecting data from case-control and cross-sectional studies. Exposure criteria for CC included one or more of the following: serum ELISA or EITB positivity, presence of subcutaneous cysts (both not verified and unverified by histology), histology consistent with calcified cysts, and brain CT scan consistent with NCC. A common odds-ratio was then estimated using meta-analysis.

Principal findings: 37 studies from 23 countries were included (n= 24,646 subjects, 14,934 with epilepsy and 9,712 without epilepsy). Of these, 29 were case-control (14 matched). The association between CC and epilepsy was significant in 19 scientific articles. Odds ratios ranged from 0.2 to 25.4 (*a posteriori* power 4.5-100%) and the common odds ratio was 2.7 (95% CI 2.1-3.6, $p < 0.001$). Three subgroup analyses performed gave odds ratios as: 2.2 (EITB-based studies), 3.2 (CT-based studies), 1.9 (neurologist-confirmed epilepsy; door-to-door survey and at least one matched control per case). Etiologic fraction was estimated to be 63% in the exposed group among the population.

Significance: Despite differences in findings, this meta-analysis suggests that cysticercosis is a significant contributor to late-onset epilepsy in tropical regions around the world, and its impact may vary depending on transmission intensity.

Author Summary.

Cysticercosis is a helminthic infection of the central nervous system (CNS) and the leading cause of late onset epilepsy in low-and middle-income countries. This neurological disease is a public health problem in Sub-Saharan Africa, Asia and Latin America, affecting impoverished rural and peri-urban populations where sanitation is inadequate. Diagnostic criteria for NCC vary according to regional availability and access to imaging and serological tests. This systematic review highlights the lack of appropriate methodology in most observational studies, with few studies including control groups, a basic epidemiological criteria needed to demonstrate an association. EITB for cysticercosis was widely used to measure exposure, and brain CT scan was a non-invasive alternative used to identify cysts. Neurocysticercosis (NCC) is a preventable neurological condition in the tropics despite resource limitations in LMIC regions. Well-designed studies are needed to provide quality evidence to support control interventions and surveillance systems for this important zoonotic disease.

Introduction

Cysticercosis (CC) is a parasitic infection caused by the larva stage (*cysticercus*) of the tapeworm *Taenia solium*. It has been a major public health problem since historical times [1], and remains so, particularly in the developing world (low-and middle-income countries; LMIC), due to inadequate hygiene, rudimentary pig management and slaughter, and poor waste water management [2]. Developed regions such as Europe

and North America are considered to be virtually free of endemic transmission, although there remains a substantial disease burden in these regions due to migration [3]. Neurocysticercosis (NCC) is considered a common helminthic infection of the central nervous system (CNS) across Latin America, Sub-Saharan Africa and Asia [4-7], and a common cause of late-onset epilepsy in LMIC [4,5,8]. For instance, a study in Burundi showed a strong link between CC and epilepsy, with an etiologic fraction of 50% (95% CI: 42-57) and an odds ratio of 3.8 (95% CI: 2.5 to 5.1) [6]. It was estimated in a recent meta-analysis that people infected with CC in Sub-Saharan Africa (SSA) are at 3.4-3.8 fold greater risk of having epilepsy [7]. It is noted that despite the importance of these diseases at an individual and population level, there are still discrepancies in the literature about their precise impact [4]. Moreover, earlier reviews focused on specific regions alone [7]. We conducted a review of studies that analyzed CC, NCC, and epilepsy across Latin America, Asia and Africa, to estimate the probability and etiologic fraction of epilepsy due to CC in tropical regions.

Methods

Literature search

Systematic searches were conducted for articles in English and French using the following databases: Medline, Scopus, Science Direct, Ingenta Connect, Refdoc (formerly Article Science). We also searched for articles and theses in the bibliographic database of the Institut d'Epidemiologie et de Neurologie Tropicale <http://www.unilim.fr/ient/>. Keywords used were (cysticercosis OR *Taenia solium* OR neurocysticercosis) AND epilepsy. Logical operators (AND, OR, NOT) were used. Bibliographies of published reviews and meta-analyses were also searched.

Data extraction. Two reviewers (GD and PMP) extracted data using methodology applied in previous meta-analyses [7] that focused on sub-Saharan Africa. Data types collected included; General: authors, year of publication, country, and study design used. Epilepsy: case sources, definition used, how and who confirmed epilepsy, source of people without epilepsy i.e. controls, and matching criteria. CC: methods used to evaluate CC and NCC (serological tests including enzyme-linked immunoelectrotransfer blot-*EITB* and enzyme-linked immunosorbent assay-*ELISA*, as well as neuroimaging) Methods: sample size for the following four groups: people with epilepsy affected by cysticercosis (PWE + CC), people with epilepsy not affected by cysticercosis (PWE - CC), people without epilepsy affected by cysticercosis (PWOE + CC), people without epilepsy unaffected by cysticercosis (PWOE - CC).

Eligible studies included those that 1) had epilepsy as a disease of interest and cysticercosis as exposure, 2) estimated sample size using appropriate techniques, 3) included detailed methods for diagnosis and determination of exposure, and 4) included a **control group in the analysis**. Case-reports, notes, letters to the editor, scientific reviews and other meta-analyses were excluded at this stage. For manuscripts in which authors presented results for multiple methods, we followed an order of priority. For instance, we considered computed tomography (CT) results more relevant than EITB or ELISA assays, and we retained EITB in preference to ELISA.

Subgroup analyses

We conducted three subgroup analyses by taking into account those studies that used specific diagnostic tools for CC or NCC and epilepsy. The first group comprised studies that used EITB to determine CC exposure. The second analysis included studies that

used brain CT scan to assess NCC exposure. The third analysis involved studies that had used standardized diagnostic methods to confirm epilepsy in population-based studies, such as neurological surveys applied in a door-to-door fashion with evaluation by well-trained general practitioners and /or neurological evaluation to confirm cases, and including at least one matched control per case. Finally, we performed an analysis by continent.

Statistical analysis

For each of the selected studies, the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval was determined using Epi-Info 6 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA). A meta-analysis was used to estimate the risk of developing epilepsy when exposed to CC, applying a random-effects model using Stata software, version 10.1 (Stata-Corp, College Station, TX, USA) to account for the variance of each included study [9]. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CIs) were determined. Homogeneity was assessed by I squared tests. Subgroup analyses were also conducted for studies ascertaining CC by EITB assays, CT scan and those studies that followed certain requirements for determining epilepsy (as mentioned under Methods, above). Because epilepsy has multiple causes and associated factors, we calculated the etiologic fraction (EF) i.e. the proportion of cases “attributable” to cysticercosis, by comparing the prevalence among exposed and the unexposed. The EF provided an unadjusted estimate of the proportion of cases of epilepsy that could be prevented if exposure to CC were eliminated. The etiologic fraction was based on the pooled estimate of risk, rather than single risk estimates for individual studies, by using the following formula: $\text{proportion exposed (common OR-1) / proportion exposed (common OR-1) + 1}$.

Results

In total, our searches identified 1709 publications. Of these, 1287 articles were excluded at the title level and 350 at the abstract level because they did not meet the inclusion criteria. Seventy-six articles were read in entirety; 37 were found to meet inclusion criteria and were included in the analysis (see Fig. 1). These 37 studies (see Fig. 2) were conducted in 23 different countries (five countries each from Asia and Latin America, and 13 from Africa). In total, these 37 studies covered 24,646 subjects (14,934 PWOE and 9,712 PWE). Seventy eight percent (29/37) were case-control studies, of which 14/29 (48.27%) were matched studies, (see Table 1).

Epilepsy, CC and NCC

Twenty studies defined epilepsy, of which 18/20 (90%) followed at least one definition recommended by the International League against Epilepsy (ILAE, 1981, 1989, 1993, 2006). One study each used definitions proposed by the World Health Organization and that recommended for LMICs [10]. As noted in **Table 1**, there was great variability in the tools used for assessing exposure to CC, ranging from physical examination of subcutaneous nodules to Computed Tomography of the brain (CT), MRI images, cyst histology, and bioassays in serum or cerebrospinal fluid (CSF).

A total of 21/37 (56.75%) studies determined exposure to CC by detecting antibodies or antigens in serum using ELISA or ELISA-Ag. Seven studies used EITB to confirm or refute the results of ELISA and 12 studies used only EITB to determine CC exposure. One study used a hemagglutination test with sheep red blood cells sensitized to cysticercus antigens to determine exposure to CC. NCC exposure was determined by measuring antibodies in the CSF, but only 5/37 studies (13.51%) did

so, by using ELISA (n=3) or EITB (n=2). CT was used in 14 studies, including 13 to assess NCC, and one [11] focused on the soft parts of the thigh.

Association between CC and epilepsy

As shown in **Table 2**, the association between CC and epilepsy was statistically significant in 19 studies, leaving 18 with a non-significant association. The association was in fact nearly significant for two studies [12,13]. Odds ratios ranged from 0.2 to 25.4 and the *a posteriori* statistical power ranged from 4.5% to 100.0%.

Meta-analysis and subgroup analyses

A meta-analysis of 37 studies based on the determination of exposure through detection of antibodies by ELISA or EITB, antigen detection by ELISA, or CT findings, is shown in Fig. 3. The common odds ratio was estimated to be 2.7 (95% CI 2.1-3.6), $p < 0.001$. Heterogeneity was substantial with a I squared at 78% ($p < 0.0001$).

Three subgroup analyses were also performed as detailed in the methods section above. The first was based on studies that used EITB (n=19), Fig. 4a. The common odds ratio obtained was 2.2 (95% CI 1.6-3.0), $p < 0.001$. Another subgroup analysis (Fig. 4b) was based on studies that used brain computer tomography (n=8). This gave a common odds-ratio of 3.2, (95% CI 2.5-4.1, $p < 0.001$). The third subgroup analysis, Fig. 4c, was based on the methods used to confirm epilepsy (n=13), and gave a common odds ratio of 1.9 (95% CI 1.2-3.0), $p < 0.001$. We also performed an analysis by continent, showing that the effect was quite similar around the world (Fig. 3).

Etiologic fraction

The etiologic fraction was estimated to be 63.0% (95% CI: 61.4-64.5) in the exposed group among the population. In other words, 63% of epilepsies were reportedly due to CC.

Discussion

Our work was based on 37 studies conducted in many regions of Latin America, Asia and Africa. Particular efforts were made to identify studies by searching many databases and sources, including those that do not have a large international readership or were not in English. However, published information was available from only 23 countries, suggesting an evident information gap (see Fig. 2).

A substantial proportion of these publications (n=11) reported hospital-based studies, four were performed in health centers or medical clinics and another in a very specific population of mine-workers. There is a need to conduct well-designed interventions with appropriate methodology and to use validated tools to improve data quality, thereby reducing basic epidemiological biases. The lack of a control group, even in analytic cross-sectional studies, made it impossible to probe the association between this CNS helminthic infection and late-onset epilepsy by itself (i.e. ELISA or EITB for cysticercosis tested in PWE vs general population). This is one reason why several wide-scale or hospital studies were not included in this meta-analysis [14,15,16]. This type of study is also vulnerable to selection bias, particularly in rural areas, as epilepsy is stigmatized and may not also be visible (partial, mild seizures) or reported [17]. The remaining 21 studies were population-based that did include a control group.

The association between CC and epilepsy was statistically significant in only 19 studies, (Tables 1-2) and nearly significant in two studies. The odds ratios ranged from 0.2-25.4, and the *a posteriori* statistical power from 4.5% to 100.0% (Table 3). This wide variability could in part be due to non-adjustment of one or several other factors responsible for epilepsy occurrence. Many other factors, such as family predisposition, childbirth problems or head trauma, could lead to epilepsy and almost all studies failed to take into account all of these possible factors. Data elsewhere also support evidence that while in some populations there is a positive association between CC and epilepsy [12], in other studies conducted at a similar point of time these associations are absent [18]. Moreover, several studies with positive association between CC and epilepsy have their fair share of inconsistencies as well. For instance, one study in Burundi used an unmatched case-control study design [12] in which there were fewer control subjects than cases and controls were recruited from the same families as the cases. Overall, the global OR from 37 studies was estimated to be 2.7 with a 95% confidence interval of 2.1 to 3.6. This degree of association conforms to individual studies conducted elsewhere [8]. Another review from SSA yielded an OR of 3.4 [7].

Although we did not conduct any analyse based on the type of epilepsy, the literature suggests, although again not without exceptions, a stronger association of CC with late-onset epilepsy and partial seizures[4]. Another issue that can be raised is the temporality. We cannot be sure if seizures actually predated infection as several of our studies (see above) were cross-sectional surveys. Given the challenges in the availability of reliable patient records in most LMICs and excessive reliance on backward patient reporting about exposures to risk factors, even within case-control

studies, it is not always and possible to confidently assess the temporality of this exposure before epilepsy becomes visible. [19].

Two different serological tests to detect *antibodies T solium* in serum were applied in 27/37 (72.97%) studies. In field conditions, EITB-LLGP (known as western blot or immunoblot) is a useful tool to identify exposure, but does not discriminate between active or inactive lesions. In the clinical setting, a positive EITB-LLGP can support a diagnosis of NCC when there are suggestive images on brain CT scan or MRI. The sensitivity of this test is reported to be 98% with 100% specificity [20]; however, the sensitivity is much lower for NCC with less than 2 parenchymal cysts or for calcified NCC. This is contrast to ELISA, which is specific to viable cyst infection (93.7%) but much less sensitivity in single-lesion. The prevalence of viable NCC cases are low in field conditions (most of them asymptomatic) making this tool unhelpful for epidemiological interventions. Detection of CC would, therefore, depend on the type, accuracy, cost and availability of these tests. Studies that used EITB antibody detection gave a common OR of 1.9, much lower than the global OR obtained by taking into account all 37 studies. Other factors may also reduce the strength of any association between serologically-defined CC and other disease conditions, including *a)* high background seroprevalence in the general population (usually considered to be 10-25%), and *b)* many individuals with calcified CC become seronegative over the years [5].

The gold standard tool for determining CC exposure is to demonstrate the parasite in the CNS, by biopsy, although this is not without risk. Modern neuroimaging can provide strong evidence of NCC and should be done for both cases and controls. As shown

above, many studies do not include neuroimaging due to cost, radiation exposure, and guidelines. Of the 37 studies reviewed, only eight used CT in both cases and controls; in these, the common OR reached 3.2, a value close to, but higher than, that obtained by considering all studies.

Based on our 37 studies, the etiologic fraction was estimated to be 63% among the exposed group in the population. This indicates an excellent opportunity to prevent a large fraction of late onset epilepsy given that CC can be prevented by controlling transmission of *T. solium* [21]. This study suggests that adequate control measures and surveillance of CC in endemic regions should be key issues in preventing late-onset epilepsy in tropical regions.

Perspectives

We propose that future field interventions should meet basic requirements to be more useful:

- Adequate design and use of validated surveys in community-based studies
- Case-control studies with high levels of exposure to CC
- Sufficient statistical power by recruiting adequate numbers of people with epilepsy and controls
- Matching of controls by sex, age and location
- Computed tomography of the brain without contrast and serological assays (Ag-ELISA and EITB) should be performed for all included subjects.
- Use of International League Against Epilepsy guidelines for epidemiological studies to standardized concepts of classification of epilepsy (ILAE 1993).
- Include family trees to assess familial history of seizures.

- Efforts should be made to assess all other possible risk factors for epilepsy.

Conclusions

Cysticercosis is an active helminthic infection common in tropical regions. Many questions are still unanswered and there are still many limitations in epidemiological base-studies. Based on the current data, NCC is significantly associated with symptomatic epilepsy in low and middle-income countries. However, the strength of this association certainly varies depending on the transmission intensity (rural areas, poor sanitation, lack of potable water, etc). More meta-analyses that are meaningful require good quality studies in tropical regions following certain basic methodological requirements listed above. Finally, epilepsy attributable to CC is preventable. There is a need to focus our efforts on research, control and prevention of CC to avoid increased costly neurological morbidity of this zoonotic disease.

Acknowledgments

We acknowledge copyediting of the final manuscript by Mr. William Francis (France) and Dr. Seth O'Neal (US, Oregon Health & Science University).

References

1. Armstrong H (1888) A case of *Cysticercus cellulosae* of brain in a native coolly. *Ind Med Gaz* 23: 252.
2. Prasad KN, Prasad A, Verma A, Singh AK (2008) Human cysticercosis and Indian scenario: a review. *J Biosci* 33: 571-582.
3. EU (2000) Opinion of the scientific committee on veterinary measures relating to Public Health on the control of taeniosis/cysticercosis in man and animals. Belgium: European Commission. 1-31.
4. Garcia HH, Del Brutto OH (2005) Cysticercosis Working Group in Peru. Neurocysticercosis : updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol* 4: 653-661.
5. Garcia HH, Talley A, Gilman RH, Zorrilla L, Pretell J (1999) Epilepsy and neurocysticercosis in a village in Huaraz, Peru. *Clin Neurol Neurosurg* 101: 225-228.
6. Nsengiyumva G, Druet-Cabanac M, Ramanankandrasana B, Bouteille B, Nsizabira L, et al. (2003) Cysticercosis as a major risk factor for epilepsy in Burundi, east Africa. *Epilepsia* 44: 950-955.
7. Quet F, Guerchet M, Pion SD, Ngoungou EB, Nicoletti A, et al. (2010) Meta-analysis of the association between cysticercosis and epilepsy in Africa. *Epilepsia* 51: 830-837.
8. Andriantsimahavandy A, Lesbordes JL, Rasoaharimalala B, Peghini M, Rabarijaona L, et al. (1997) Neurocysticercosis: a major aetiological factor of late-onset epilepsy in Madagascar. *Trop Med Int Health* 2: 741-746.
9. Cucherat M, Boissel JP, Leizorovicz A (1997) Manuel pratique de méta-analyse des essais thérapeutiques Lyon, France: University of Lyon.
10. Winkler AS, Blocher J, Auer H, Gotwald T, Matuja W, et al. (2009) Epilepsy and neurocysticercosis in rural Tanzania-An imaging study. *Epilepsia* 50: 987-993.
11. Maldonado P, Dandelot JB, Wolga J, Ambroise-Thomas P (1986) Prévalence de la cysticercose calcifiée dans l'île de La Réunion - étude corrélative à l'épilepsie chez 625 malades hospitalisés, par la radiographie des parties molles. *Médecine et Maladies Infectieuses* 16: 393-395.
12. Newell E, Vyungimana F, Geerts S, Van Kerckhoven I, Tsang VC, et al. (1997) Prevalence of cysticercosis in epileptics and members of their families in Burundi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91: 389-391.
13. Nicoletti A, Bartoloni A, Reggio A, Bartalesi F, Roselli M, et al. (2002) Epilepsy, cysticercosis, and toxocariasis: a population-based case-control study in rural Bolivia. *Neurology* 58: 1256-1261.

14. Goel D, Dhanai JS, Agarwal A, Mehlotra V, Saxena V (2011). Neurocysticercosis and its impact on crude prevalence rate of epilepsy in an Indian community. *Neurol India*. Jan-Feb;59(1):37-40.
15. Rajshekhar V, Raghava MV, Prabhakaran V, Oommen A, Muliyl J (2006). Active epilepsy as an index of burden of neurocysticercosis in Vellore district, India. *Neurology* 67:2135-9.
16. Prabhakaran V, Raghava MV, Rajshekhar V, Muliyl J, Oommen A (2008). Seroprevalence of *Taenia solium* antibodies in Vellore district, south India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 102:246-50.
17. Jacoby A, Austin JK (2007) Social stigma for adults and children with epilepsy. *Epilepsia* 48 Suppl 9: 6-9.
18. Druet-Cabanac M, Preux PM, Bouteille B, Bernet-Bernady P, Dunand J, et al. (1999) Onchocerciasis and epilepsy: a matched case-control study in the Central African Republic. *Am J Epidemiol* 149: 565-570.
19. Diwan AR, Coker-Vann M, Brown P, Subianto DB, Yolken R, et al. (1982) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibody to cysticerci of *Taenia solium*. *Am J Trop Med Hyg* 31: 364-369.
20. Proano-Narvaez JV, Meza-Lucas A, Mata-Ruiz O, Garcia-Jeronimo RC, Correa D (2002) Laboratory diagnosis of human neurocysticercosis: double-blind comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and electroimmunotransfer blot assay. *J Clin Microbiol* 40: 2115-2118.
21. Morales J, Martinez JJ, Manoutcharian K, Hernandez M, Fleury A, et al. (2008) Inexpensive anti-cysticercosis vaccine: S3Pvac expressed in heat inactivated M13 filamentous phage proves effective against naturally acquired *Taenia solium* porcine cysticercosis. *Vaccine* 26: 2899-2905.
22. Chopra JS, Kaur U, Mahajan RC (1981) Cysticerciasis and epilepsy: a clinical and serological study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 75: 518-520.
23. Mignard C, Mignard D, Dandelot JB, Polydor JP, Laporte JP, et al. (1986) Enquête épidémiologique sur l'endémie cysticerquienne à la Réunion. *Rev Neurol (Paris)* 142: 635-637.
24. Dumas M, Grunitzky E, Deniau M, Dabis F, Bouteille B, et al. (1989) Epidemiological study of neuro-cysticercosis in northern Togo (West Africa). *Acta Leiden* 57: 191-196.
25. Gracia F, de Lao SL, Castillo L, Larreategui M, Archbold C, et al. (1990) Epidemiology of epilepsy in Guaymí Indians from Bocas del Toro Province, Republic of Panama. *Epilepsia* 31: 718-723.
26. Dansey RD, Hay M, Cowie RL (1992) Seizures and neurocysticercosis in black men. *S Afr Med J* 81: 424-425.
27. Nzisabira L, Nsengiyumva G, Bouteille B, Ndayiragije A, Niyongabo T, et al. (1992) La cysticercose dans la province de Kanyanza (Burundi). *Bull Soc Pathol Exot* 85: 374-377.

28. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez IO, et al. (1992) Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 46: 677-685.
29. Garcia HH, Gilman R, Martinez M, Tsang VC, Pilcher JB, et al. (1993) Cysticercosis as a major cause of epilepsy in Peru. The Cysticercosis Working Group in Peru (CWG). *Lancet* 341: 197-200.
30. Kong Y, Cho SY, Cho MS, Kwon OS, Kang WS (1993) Seroepidemiological observation of *Taenia solium* cysticercosis in epileptic patients in Korea. *J Korean Med Sci* 8: 145-152.
31. Bouteille B, Preux PM, Grunitzky EK, Avode DG, Hegbe M, et al. (1994) Approche épidémiologique de l'association cysticercose-épilepsie au Togo et au Bénin, Afrique de l'Ouest. 19ème Réunion Scientifique de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF). Rennes, France.
32. Theis JH, Goldsmith RS, Flisser A, Koss J, Chioino C, et al. (1994) Detection by immunoblot assay of antibodies to *Taenia solium* cysticerci in sera from residents of rural communities and from epileptic patients in Bali, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 25: 464-468.
33. Aranda-Alvarez JG, Tapia-Romero R, Alcantara-Anguiano I, Meza-Lucas A, Mata-Ruiz O, et al. (1995) Human cysticercosis: risk factors associated with circulating serum antigens in an open community of San Luis Potosi, Mexico. *Ann Trop Med Parasitol* 89: 689-692.
34. Grill J, Rakotomalala W, Andriantsimahavandy A, Boisier P, Guyon P, et al. (1996) High prevalence of serological markers of cysticercosis among epileptic Malagasy children. *Ann Trop Paediatr* 16: 185-191.
35. Handali S, Liying H, Lusikoy C, Senis J, Sihombing D (1997) A survey report--July 1993: cysticercosis in the Grand Dani Valley, Jayawijaya District, Irian Jaya Province, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 28 Suppl 1: 22-25.
36. Correa D, Sarti E, Tapia-Romero R, Rico R, Alcantara-Anguiano I, et al. (1999) Antigens and antibodies in sera from human cases of epilepsy or taeniasis from an area of Mexico where *Taenia solium* cysticercosis is endemic. *Ann Trop Med Parasitol* 93: 69-74.
37. Cruz ME, Schantz PM, Cruz I, Espinosa P, Preux PM, et al. (1999) Epilepsy and neurocysticercosis in an Andean community. *Int J Epidemiol* 28: 799-803.
38. Balogou AA, Grunitzky KE, Beketi KA, Bouteille B, Dumas M (2000) Cysticercose et épilepsie au nord du Togo dans le Tone. *Rev Neurol (Paris)* 156: 270-273.
39. Mittal V, Singh VK, Ichhpujani RL (2001) Detection of antibodies to *Taenia solium* in sera of patient with epilepsy using ELISA. *J Commun Dis* 33: 23-27.
40. Macharia W, Ramanankandrasana B, Druet-Cabanac M, Nsengiyumva G, Bouteille B, et al. (2002) Kenya: A new human cysticercosis focus. *Afr J Neurol Sci* 21: 46.

41. Rakatobe D (2002) Lien entre cysticercose et épilepsie : difficultés rencontrées lors de l'analyse d'une enquête cas-témoins réalisée à Ambilobe.
42. Dongmo L, Druet-Cabanac M, Moyou SR, Zebaze DRM, Njamnshi AK, et al. (2004) Cysticercose et épilepsie : étude cas-témoins dans la Vallée du Mbam, Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot* 97: 105-108.
43. Del Brutto OH, Santibanez R, Idrovo L, Rodriguez S, Diaz-Calderon E, et al. (2005) Epilepsy and neurocysticercosis in Atahualpa: a door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *Epilepsia* 46: 583-587.
44. Montano SM, Villaran MV, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodriguez S, et al. (2005) Neurocysticercosis: association between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. *Neurology* 65: 229-233.
45. Li T, Craig PS, Ito A, Chen X, Qiu D, et al. (2006) Taeniasis/cysticercosis in a Tibetan population in Sichuan Province, China. *Acta Trop* 100: 223-231.
46. Tran DS, Odermatt P, Le Oanh T, Huc P, Phoumindr N, et al. (2007) Risk factors for epilepsy in rural Lao PDR: a case-control study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 38: 537-542.
47. Prasad A, Gupta RK, Pradhan S, Tripathi M, Pandey CM, et al. (2008) What triggers seizures in neurocysticercosis? A MRI-based study in pig farming community from a district of North India. *Parasitol Int* 57: 166-171.
48. Secka A, Grimm F, Victor B, Marcotty T, De Deken R, et al. (2010) Epilepsy is not caused by cysticercosis in The Gambia. *Trop Med Int Health* 15: 476-479.
49. Nitiema P, Carabin H, Hounton S, Praet N, Cowan LD, et al. (2012) Prevalence case-control study of epilepsy in three Burkina Faso villages. *Acta Neurol Scand* 126: 270-278.
50. Singh G, Bawa J, Chinna D, Chaudhary A, Saggar K, et al. (2012) Association between epilepsy and cysticercosis and toxocariasis: a population-based case-control study in a slum in India. *Epilepsia* 53: 2203-2208.
51. Elliott I, Jerome A, Angwafor SA, Smith ML, Takougang I, et al. (2013) Epilepsy and cysticercosis in north-west Cameroon: a serological study. *Seizure* 22: 283-286.
52. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Wagner RG, Kakooza-Mwesige A, et al. (2013) Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet Neurol* 12: 253-263.
53. Rodriguez S, Wilkins P, Dorny P. (2012) Immunological and Molecular diagnosis of cysticercosis. *Pathogens and Global Health* 5: 286-298.

Supporting Information Legends.

S1 PRISMA checklist

Figure 1, Flowchart of literature search

Figure 2, Locations of studies that evaluated association of cysticercosis and epilepsy

Figure 3: Meta-analysis assessing the association between CC and epilepsy globally and by continents: OR (odds ratio) of each study and common OR estimated using a random effects model

Figure 4: Various subgroup meta-analyses assessing the association between CC and epilepsy in Latin America, Asia and Africa: OR (odds ratio) of each study and common OR estimated using a random effects model.

Table 1, Description of the methods used in studies seeking an association between cysticercosis and epilepsy, classified by year of publication.

Authors (year)	Country	Continent	Sub-continent	Design	People with epilepsy			People without epilepsy		Exposure		
					Sources	Definition	Conf	Sources	criteria	Examination	Criteria/CC	Criteria/NCC
Chopra, 1981[22]	India	Asia	Southern Asia	CCS	Hospital	NS	NS	GenPop	None	Cranial X-Ray , HAT	(+) HAT	(+)Cranial X-ray
Maldonado, 1986[11]	La Réunion	Africa	Eastern Africa	CCS	Hospital	NS	NS	Hospital	None	X-Ray st	Calcified Lesion	None
Mignard, 1986 [23]	La Réunion	Africa	Eastern Africa	CCS	Hospital	NS	CK	Hospital	None	ELISA, CT	(+) ELISA	(+) CT
Dumas, 1989 [24]	Togo	Africa	Western Africa	CSS	GenPop	NS	Neur ol	GenPop	House ^a	Bx, Cranial X-ray , ELISA	(+) ELISA/His	(+) Cranial X-ray
Gracia, 1990[25]	Panama	America	Central America	CCS	GenPop	ILAE 1970	Neur ol	GenPop	sex, age >5	WB	(+)WB	None
Dansey, 1992 [26]	South Africa	Africa	South Africa	CCS	Miners	NS	CE	Miners	None	CT	None	(+) CT
Nzisabira, 1992 [27]	Burundi	Africa	Eastern Africa	CCS	GenPop	NS	Neur ol	GenPop	None	ELISA (CSF) , CT,Bx	(+)ELISA	(+)ELISA/(+) CT
Sarti, 1992 [28]	Mexico	America	North America	CSS	GenPop	NS	NS	GenPop	None	EITB	(+)EITB	None

García, 1993 [29]	Peru	America	South America	CCS	Hospital	NS	Neuro	Hospital	None	EITB	(+)EITB	None
Kong, 1993[30]	Korea	Asia	Eastern Asia	CCS	GenPop*	NS	NS	GenPop	None	ELISA	(+)ELISA	None
Bouteille, 1994 [31]	Benin	Africa	Western Africa	CSS	GenPop ^a	ILAE 1993	Neuro	GenPop	None	Bx, ELISA	(+)ELISA/His	None
Theis, 1994 [32]	Indonesia	Asia	South-Eastern Asia	CCS	Hospital	NS	NS	GenPop	None	ELISA, EITB	(+) Elisa/EITB	None
Aranda-Alvarez, 1995 [33]	Mexico	America	North America	CSS	GenPop ^b	NS	NS	GenPop ^b	None	ELISA-Ag	(+)ELISA-Ag	None
Grill, 1996 [34]	Madagascar	Africa	Eastern Africa	CCS	Hospital ^a	NS	Neuro	Hospital	None	CT, ELISA /EITB (CSF)	(+) ELISA/EITB	(+) ELISA /EITB /CT
Andriantsimahavandy, 1997 [8]	Madagascar	Africa	Eastern Africa	CCS	Hospital	OMS 1981	CK	Hospital	Province, sex, age>10	EITB (CSF/ser)	(+)EITB	(+)EITB (CSF)
Handali, 1997 [35]	Indonesia	Asia	South-Eastern Asia	CSS	GenPop	NS	NS	GenPop	None	Bx	Cyst presence	None
Newell, 1997 [12]	Burundi	Africa	Eastern Africa	CCS	MR	NE	MD	Family	Household	ELISA-Ag, EITB	(+)ELISA-Ag/EITB	None
Correa, 1999 [36]	Mexico	America	North America	CCS	GenPop	NS	NS	GenPop	None	ELISA-Ag, EITB	(+)ELISA-Ag/EITB	None
Cruz, 1999 [37]	Ecuador	America	South America	CCS	GenPop	ILAE 1993	Neuro	GenPop	None	EITB ,CT	(+)EITB	(+) CT

Balogou, 2000 [38]	Togo	Africa	Western Africa	CSS	GenPo p	ILAE 1993	Neur ol	GenPo p	None	Bx, Cranial X-ray, ELISA	(+) ELISA/His	(+) Cranial X-ray
Mittal, 2001 [39]	India	Asia	Southern Asia	CCS	Hospital	NS	NS	NE	None	ELISA	(+)ELISA	None
Nicoletti, 2002 [13]	Bolivia	Americ a	South America	CCS	GenPo p	ILAE 1993	Neur ol	GenPo p	Villa, sex, age >5	EITB	(+)EITB	None
Macharia, 2002 [40]	Kenya	Africa	Eastern Africa	CCS	Hospital	ILAE 1993	CK	Hospita l	Province,age ,sex	ELISA	(+)ELISA	None
Rakatobe, 2002 [41]	Madaga scar	Africa	Eastern Africa	CCS	GenPo p	ILAE 1989	Neur ol	GenPo p	Family	ELISA, WB	(+) WB	None
Nsengiyumva, 2003 [6]	Burundi	Africa	Eastern Africa	CCS	Hospital	ILAE 1993	Neur ol	Hospita l	Province,age	ELISA	(+)ELISA	None
Dongmo, 2004 [42]	Camero un	Africa	Middle Africa	CCS	GenPo p ^a	ILAE 1993	Neur ol	GenPo p	Age > 5	ELISA	(+)ELISA	None
Del Brutto, 2005 [43]	Ecuador	Americ a	South America	CCS	GenPo p	ILAE 1989	Neur ol	GenPo p	Sex, age > 5	WB, CT	(+)WB	(+) CT
Montano, 2005 [44]	Peru	Americ a	South America	CSS	GenPo p	ILAE 1989	Neur ol	GenPo p	None	EITB, CT	(+)EITB	(+) CT
Li, 2006 [45]	China	Asia	Eastern Asia	CSS	GenPo p	NS	MD	GenPo p	None	ELISA	(+)ELISA	None

Tran, 2007 [46]	Lao	Asia	South-Eastern Asia	CCS	GenPop	ILAE 1993	Neuro	GenPop	Villa, sex, age > 5	ELISA, WB	(+) ELISA/WB	None
Prasad, 2008 [47]	India	Asia	Southern Asia	CCS	GenPop	ILAE 1993	NS	Family	Family	EITB, MRI	(+)EITB	(+) MRI
Winkler, 2009 [10]	Tanzania	Africa	Eastern Africa	CCS	Hospital b	Winkler 2007	Neuro	Hospital	None	ELISA (CSF, Ser), CT	(+)ELISA	(+)ELISA(CSF)/ CT
Secka, 2010 [48]	Gambia	Africa	Western Africa	CCS	Hospital, MR	ILAE 1989	NS	GenPop	Villa, sex, age > 5	ELISA-Ag, EITB, CT	(+)ELISA-Ag/EITB	(+) CT
Nitiéma, 2012 [49]	Burkina Faso	Africa	Western Africa	CCS	GenPop c	ILAE 2006	MD	GenPop c	None	ELISA-Ag	(+)ELISA-Ag	None
Singh, 2012 [50]	India	Asia	Southern Asia	CCS	GenPop a	ILAE 1989	Neuro	GenPop a	Sex, age > 2	EITB	(+)EITB	None
Elliott, 2013 [51]	Cameroon	Africa	Middle Africa	CCS	MR	ILAE 1989	MD	GenPop	Sex, age	EITB	(+)EITB	None
Ngugi, 2013 [52]	Kenia *	Africa	Eastern Africa	CCS	GenPop d	ILAE 1989	MD	GenPop d	Age	WB	(+)WB	None

Source, NS: non-specific, GenPop: general population, GP*: population from Charity centers, GenPop a: General population older than 5 years old, GenPop b: General Population older than 14 years old. GenPop c: General Population older than 7 years old, GenPop d: General Population followed by centers for surveillance of health and demographic, Hospital a: Hospital Population older than 1 year old, Hospital b: Hospital Population older than 5 years old, MR: Medical Records.

Criteria, House a: House & Neighborhood. Confirmation, CK: cases know from local health centers, CE: clinical evaluation, MD: medical doctor, Neurol: neurologist.
HAT: hemagglutination test, X-Ray st: X-Ray soft Tissue , WB: Western Blot , Bx: Biopsy, His: Histology, Elisa-Ag: Elisa Antigen , Ser: serum, CSF: Cerebro Spinal Fluid
CT: computed tomography of the brain, MRI : Magnetic Resonance of the Brain
*Kenia *: Kenya, Sud-Africa, Uganda, Tanzania, Ghana.*
CSS: cross-sectional study, CCS: case-control studies, Conf: confirmation, Criteria: selection criteria

Table 2, Results obtained in studies looking for an association between cysticercosis and epilepsy classified by year of publication.

Authors	PWE	PWOE	PWE CC+		PWOE CC+		SP	OR (95%IC)	P value
	n	n	n	%	n	%	(%)		
Chopra, 1981[22]	771	98	267	25.7	2	2	100	25.4 (6.2-104.0)	< 0.001
Maldonado, 1986[11]	240	385	40	16.7	19	5	99.9	3.9 (2.2-6.8)	< 0.001
Mignard, 1986[23]	242	385	45	18.6	32	8.3	96.9	2.5 (1.6-4.1)	< 0.001
Dumas, 1989 [24]	88	1439	27	30.7	98	6.8	100	6.1 (3.7-10.0)	< 0.001
Gracia, 1990 [25]	19	36	1*	5.3	1*	2.8	6.6	1.9 (0.1-32.9)	0.772
Dansey, 1992 [26]	165	138	63	38.2	20	14.5	99.5	3.6 (2.1-6.4)	< 0.001
Nzisabira, 1992 [27]	98	30	40	40.8	1*	3.3	96.9	20.0 (2.6-152.9)	< 0.001
Sarti, 1992 [28]	16	1533	5	31.3	162	10.6	67.8	3.9 (1.3-11.2)	0.245
Kong, 1993[30]	189	309	22	11.6	8	2.6	98.6	1.9 (1.1-3.3)	0.018
Garcia, 1993 [29]	2667	750	108	4.1	16	2.1	66.4	5.0 (2.2-11.4)	< 0.001
Bouteille, 1994 [31]	22	1421	2	9.1	55	3.9	21.2	2.5 (0.6-10.9)	0.49
Theis, 1994 [32]	74	746	10	13.5	94	12.6	4.5	1.1 (0.5-2.2)	0.967
Aranda-Alvarez, 1995 [33]	46	854	3	6.5	6	0.7	92.7	9.9 (2.4-40.8)	0.002
Grill, 1996 [34]	256	113	153	59.8	30	26.5	100	4.1 (2.5-6.7)	< 0.001

Andriantsimahavandy, 1997[8]	104	104	33	31.7	14	13.5	88.6	3.0 (1.5-6.0)	0.003
Handali, 1997 [35]	241	260	163	67.6	215	82.7	99.2	0.4 (0.3-0.7)	< 0.001
Newell, 1997 [12]	103	72	12	11.7	2	2.8	56.8	4.6 (1.0-21.3)	0.065
Cruz, 1999 [37]	26	118	14	53.8	17	14.4	99.4	7.0 (2.7-17.5)	< 0.001
Correa, 1999 [36]	68	133	15	22.1	17	12.8	38	1.9 (0.9-4.2)	0.134
Balogou, 2000[38]	115	1343	12	10.4	37	2.8	99.1	4.1 (2.1-8.1)	< 0.001
Mittal, 2001[39]	1881	50	196	10.4	1*	2	96.1	5.7 (0.8-41.5)	0.088
Nicoletti, 2002 [13]	113	233	22	19.5	27	11.6	47	1.8 (1.0-3.4)	0.071
Macharia, 2002 [40]	99	124	5	5.1	3	2.4	19.1	2.2 (0.5-9.2)	0.492
Rakatobe, 2002 [41]	99	107	2	2	13	12.1	72.4	0.2 (0.1-0.7)	0.011
Nsengiyumva, 2003[6]	324	648	193	59.6	204	31.5	100	3.2 (2.4-4.2)	< 0.001
Dongmo, 2004 [42]	93	81	17	18.3	12	14.8	9.3	1.3 (0.6-2.9)	0.683
Del Brutto, 2005 [43]	19	19	5	26.3	1	5.3	42.8	6.4 (0.7-61.5)	0.182
Montano, 2005 [44]	39	111	15	38.5	26	23.4	41.8	2.0 (0.9-4.5)	0.109
Li, 2006 [45]	55	445	9	16.4	11	2.5	99.9	7.7 (3.0-19.6)	< 0.001
Tran, 2007 [46]	31	124	1*	3.2	6	4.8	5.2	0.7 (0.1-5.7)	0.923
Prasad, 2008 [47]	60	107	29	48.3	31	28.9	70.9	2.3 (1.2-4.4)	0.02
Winkler, 2009 [10]	212	198	38	17.9	10	5.1	98.2	4.1 (2.0-8.5)	< 0.001

Secka, 2010 [48]	210	420	1*	0.5	1*	0.2	6.6	2.0 (0.1-32.2)	0.802
Nitiéma, 2012 [49]	39	814	5	12.9	28	3.4	67.1	4.1 (1.5-11.4)	0.022
Singh, 2012 [50]	106	106	27	25.5	13	12	77.7	2.4 (1.2-5.1)	0.011
Elliott, 2013 [51]	249	245	11	4.4	13	53	7.6	0.8 (0.4-1.9)	0.803
Ngugi, 2013 [52]	533	835	15	28.1	18	21.5	52.7	1.3 (0.7-2.6)	0.533

**Result = 0 in the study, modified to calculate the odds ratio, otherwise OR independent, SP : a posteriori statistical power*

OR: Odds ratio, PWE + CC: people with epilepsy affected by cysticercosis, PWE - CC: people with epilepsy not affected by cysticercosis, PWOE + CC: people without epilepsy affected by cysticercosis, PWOE - CC: people without epilepsy unaffected by cysticercosis

Table N°3, Results obtained in studies looking for an association between cysticercosis and epilepsy classified by continent and sub-continent.

Authors	continent	sub-continent	PWE n	PWOE n	PWE CC+		PWOE CC+		SP (%)	OR (95%IC)
					n	%	n	%		
Chopra, 1981[22]	Asia	Southern Asia	771	98	267	25.7	2	2	100	25.4 (6.2-104.0)
Maldonado, 1986[11]	Africa	Eastern Africa	240	385	40	16.7	19	5	99.9	3.9 (2.2-6.8)
Mignard, 1986 [23]	Africa	Eastern Africa	242	385	45	18.6	32	8.3	96.9	2.5 (1.6-4.1)
Dumas, 1989 [24]	Africa	Western Africa	88	1439	27	30.7	98	6.8	100	6.1 (3.7-10.0)
Gracia, 1990[25]	America	Central America	19	36	1	5.3	1	2.8	6.6	1.9 (0.1-32.9)
Dansey, 1992 [26]	Africa	South Africa	165	138	63	38.2	20	14.5	99.5	3.6 (2.1-6.4)
Nzisabira, 1992 [27]	Africa	Eastern Africa	98	30	40	40.8	1	3.3	96.9	20.0 (2.6-152.9)
Sarti, 1992 [28]	America	North America	16	1533	5	31.3	162	10.6	67.8	3.9 (1.3-11.2)
Garcia, 1993 [29]	America	South America	2667	750	108	4.1	16	2.1	66.4	5.0 (2.2-11.4)
Kong, 1993 [30]	Asia	Eastern Asia	189	309	22	11.6	8	2.6	98.6	1.9 (1.1-3.3)
Bouteille, 1994 [31]	Africa	Western Africa	22	1421	2	9.1	55	3.9	21.2	2.5 (0.6-10.9)
Theis, 1994 [32]	Asia	South-Eastern Asia	74	746	10	13.5	94	12.6	4.5	1.1 (0.5-2.2)
Aranda-Alvarez, 1995 [33]	America	North America	46	854	3	6.5	6	0.7	92.7	9.9 (2.4-40.8)
Grill, 1996 [34]	Africa	Eastern Africa	256	113	153	59.8	30	26.5	100	4.1 (2.5-6.7)

Andriantsimahavandy, 1997 [8]	Africa	Eastern Africa	104	104	33	31.7	14	13.5	88.6	3.0 (1.5-6.0)
Handali, 1997[35]	Asia	South-Eastern Asia	241	260	163	67.6	215	82.7	99.2	0.4 (0.3-0.7)
Newell, 1997 [12]	Africa	Eastern Africa	103	72	12	11.7	2	2.8	56.8	4.6 (1.0-21.3)
Cruz, 1999 [37]	America	South America	26	118	14	53.8	17	14.4	99.4	7.0 (2.7-17.5)
Correa, 1999 [36]	America	North America	68	133	15	22.1	17	12.8	38	1.9 (0.9-4.2)
Balogou, 2000 [38]	Africa	Western Africa	115	1343	12	10.4	37	2.8	99.1	4.1 (2.1-8.1)
Mittal, 2001 [39]	Asia	Southern Asia	1881	50	196	10.4	1	2	96.1	5.7 (0.8-41.5)
Nicoletti, 2002 [13]	America	South America	113	233	22	19.5	27	11.6	47	1.8 (1.0-3.4)
Macharia, 2002 [40]	Africa	Eastern Africa	99	124	5	5.1	3	2.4	19.1	2.2 (0.5-9.2)
Rakatobe, 2002 [41]	Africa	Eastern Africa	99	107	2	2	13	12.1	72.4	0.2 (0.1-0.7)
Nsengiyumva, 2003 [6]	Africa	Eastern Africa	324	648	193	59.6	204	31.5	100	3.2 (2.4-4.2)
Dongmo, 2004 [42]	Africa	Middle Africa	93	81	17	18.3	12	14.8	9.3	1.3 (0.6-2.9)
Del Brutto, 2005 [43]	America	South America	19	19	5	26.3	1	5.3	42.8	6.4 (0.7-61.5)
Montano, 2005 [44]	America	South America	39	111	15	38.5	26	23.4	41.8	2.0 (0.9-4.5)
Li, 2006 [45]	Asia	Eastern Asia	55	445	9	16.4	11	2.5	99.9	7.7 (3.0-19.6)
Tran, 2007 [46]	Asia	South-Eastern Asia	31	124	1	3.2	6	4.8	5.2	0.7 (0.1-5.7)
Prasad, 2008 [47]	Asia	Southern Asia	60	107	29	48.3	31	28.9	70.9	2.3 (1.2-4.4)
Winkler, 2009 [10]	Africa	Eastern Africa	212	198	38	17.9	10	5.1	98.2	4.1 (2.0-8.5)
Secka, 2010 [48]	Africa	Western Africa	210	420	1	0.5	1	0.2	6.6	2.0 (0.1-32.2)

Nitiéma, 2012 [49]	Africa	Western Africa	39	814	5	12.9	28	3.4	67.1	4.1 (1.5-11.4)
Singh, 2012 [50]	Asia	Southern Asia	106	106	27	25.5	13	12	77.7	2.4 (1.2-5.1)
Elliott, 2013 [51]	Africa	Middle Africa	249	245	11	4.4	13	53	7.6	0.8 (0.4-1.9)
Ngugi, 2013 [52]	Africa	Eastern Africa	533	835	15	28.1	18	21.5	52.7	1.3 (0.7-2.6)

**Result = 0 in the study, modified to calculate the odds ratio, otherwise OR independent, SP : a posteriori statistical power*

OR: Odds ratio, PWE + CC: people with epilepsy affected by cysticercosis, PWE - CC: people with epilepsy not affected by cysticercosis,

PWOE + CC: people without epilepsy affected by cysticercosis, PWOE – CC: people without epilepsy unaffected by cysticercosis

TITLE: HIGH PREVALENCE OF ASYMPTOMATIC NEUROCYSTICERCOSIS IN AN ENDEMIC RURAL COMMUNITY IN PERU.

AUTHOR AFFILIATIONS

Luz M. Moyano, MD;^{1, 2,3} Seth E. O'Neal, MD, MPH;⁴ Viterbo Ayvar, DVM;¹ Guillermo Gonzalez, MD, MPH;¹ Ricardo Gamboa MSc;^{1,3} Percy Vilchez MSc ^{1,3}, Silvia Rodriguez, MSc;⁵ Joe Reistetter, M.S.;⁴ Victor C. W. Tsang, PhD;⁶ Robert H. Gilman, MD, DTMH;⁷ Armando E. Gonzalez, DVM, PhD;⁸ and Hector H. Garcia, MD, PhD,^{1,5,8} for The Cysticercosis Working Group in Peru.

1. *Cysticercosis Elimination Program and Center for Global Health - Tumbes, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Tumbes, Peru.*
2. *UMR 1094 Inserm Neuroépidémiologie Tropicale (NET), Institut d'Epidémiologie et de Neurologie Tropicale (IENT), Faculté de Médecine de l'Université de Limoges.*
3. *Epidemiology Unit, Hospital Regional II-2 Tumbes, Tumbes.*
4. *Department of Public Health and Preventive Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA.*
5. *Instituto de Ciencias Neurológicas, Lima, Peru.*
6. *Georgia State University, Atlanta, GA, USA.*
7. *Department of International Health, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.*

8. *Department of Microbiology, School of Sciences, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.*

Corresponding author:

Dr. Luz M. Moyano, MD, MSc.

Center of Global Health Facilities-Tumbes, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Av. Panamericana Norte Km 1275 Puerto El Cura. Tumbes-Peru.

Email : luzmariamoyano@gmail.com

The statistical analysis was conducted by Dr. Seth O' Neal.

Word count: 2477 Summary: 128 Figures: 3 Tables: 4 References: 22

Running title: Asymptomatic neurocysticercosis in rural Tumbes, Peru

Number of text pages: 14.

Key words: Parasitic infections; Cysticercosis; Neurocysticercosis; *Taenia solium*, Peru.

Abstract

Background. Neurocysticercosis is a common helminthic infection of the central nervous system and an important cause of adult-onset epilepsy in endemic countries. However, few studies have examined associations between neurologic symptoms, serology and radiographic findings on a community-level.

Methodology. We conducted a population-based study of resident's ≥ 2 years old in a highly endemic village in Peru (pop. 454). We applied a 14 -question neurologic screening tool and evaluated serum for antibodies against *Taenia solium* cysticercosis using enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (LLGP-EITB). We invited all residents ≥ 18 years old to have non-contrast computerized tomography (CT) of the head.

Principal findings: Of the 385 residents who provided serum samples, 142 (36.9%) were seropositive. Of the 256 residents who underwent CT scan, 48 (18.8%) had brain calcifications consistent with NCC; 8/48 (17.0%) reported a history of headache and/or seizures. Exposure to *T. solium* is very common in this endemic community where 1 out of 5 residents had brain calcifications. However, the vast majority of people with calcifications were asymptomatic.

Conclusion. This study reports a high prevalence of NCC infection in an endemic community in Peru and confirms that a large proportion of apparently asymptomatic residents have brain calcifications that could provoke seizures in the future.

Author Summary

Neurocysticercosis is a parasitic infection of the brain and a common cause of epilepsy in many countries in Latin America, Asia and Africa. In this study, we applied a

combination of head CT, serology and symptoms screening in a rural village in northern Peru. We found that the infection was very common in this community, where nearly one in five adults had calcified lesions in the brain. While the majority of these people reported never had experienced seizures, brain calcifications are known to result in chronic intermittent seizures in some. Follow-up studies are needed to help understand how many people with calcifications will go on to experience seizures in their lifetime, and to better predict those who are at greatest risk so that preventive intervention can be offered.

Introduction

Neurocysticercosis (NCC) is a common helminthic infection of the central nervous system and the cause of late-onset epilepsy in many lower and middle-income countries [1, 2]. This chronic neurological condition is the most serious health consequence of the lifecycle of *Taenia solium*, the parasite which causes the disease. Humans acquire NCC by ingesting tapeworm eggs shed in the feces of someone infected with an adult intestinal tapeworm. Once ingested the eggs release oncospheres that penetrate the intestinal wall and disseminate to form cysts throughout the body including the brain. As these cysts degenerate they can provoke an inflammatory process that may produce seizures [3]. A persistent calcified lesion may result and become foci for chronic seizure activity [4,5]. Not all NCC infections are symptomatic and it remains unclear why some people develop seizures while others do not.

Neuroimaging by either computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) is required for diagnosis of NCC, yet these tools are often unavailable in areas

where *T. solium* is endemic. Nonetheless there have been several communities-based studies in Latin-American countries which have evaluated the association between epilepsy or headache and NCC [6-10]. Other studies have evaluated the association between epilepsy or headache and positive serology for cysticercosis [11-12]. Only two studies provide a direct measure of the prevalence of NCC; they both find that a high proportion of asymptomatic or serologically negative persons had NCC [7,10]. We conducted a cross sectional study in northern Peru using CT scan, serology and symptoms survey to provide an estimate of the background prevalence of NCC in endemic areas.

Methods

Study site and participants

In 2005, we conducted a cross-sectional study in the rural village of Rica Playa (n=454), Tumbes, Peru, a region where cysticercosis is endemic. This village was chosen by convenience as it was the site of an ongoing study of porcine cysticercosis. The population in this region is mostly mestizo, a mixture of Spaniard and Amerindian. It is common for residents of this area to raise pigs for consumption and sale by allowing the animals to roam and forage. This practice exposes pigs to human feces, as open defecation is common.

Study procedures

We conducted a door-to-door survey collecting household level information on the presence of latrine, water source, number of inhabitants and animal husbandry practices.

All residents aged 2 years and older were invited to provide a 5ml blood sample to be evaluated for antibodies against *T. solium* , and to answer a 14-question neurologic survey to screen for a history of seizures and headaches (appendix); the survey was completed by a parent or legal guardian if the participant was less than 12 years old. This survey was developed in Ecuador and later validated in Peru [11, 13-15]. We offered in-home clinical evaluation by a neurologist to all participants who screened positive for a history of seizures or severe headaches. The International League Against Epilepsy classification of 1993 and the 2nd Edition of The International Classification of Headache Disorders guidelines were applied to diagnose the disorders [16, 17]. All residents aged 18 years and older were also invited to receive a non-contrast computerized tomography (CT scan) of the head to evaluate for lesions consistent with neurocysticercosis. Participants who agreed to receive a CT scan were transported to the clinical facilities at the Center for Global Health Tumbes, where the exam was performed using a helicoid model (Siemens AG, Germany). The CT images were read independently by two radiologists who were blind to the symptoms and serology results of each participant. Women of reproductive age had a urine pregnancy test before receiving the CT scan. There were no exclusion criteria other than age.

Sera were separated using a centrifuge and samples were stored at -20°C until processing at the Instituto de Ciencias Neurológicas, Lima. Samples were analyzed by enzyme-linked immunoelectrotransfer blot for presence of antibodies against *T. solium* cysts using lentil-lectin purified glycoprotein antigens (LLGP-EITB) as previously described [18]. The LLGP-EITB assay uses a semi-purified fraction of homogenized *T.*

solium cysts containing 7 glycoprotein antigens named after the kDa molecular weights of the corresponding reactive bands (GP50, GP42, GP24, GP21, GP18, GP14, GP13). Reactions to any of these 7 glycoprotein antigens are considered positive. This assay is reported to be 100% specific to exposure to *T. solium* cysticercosis in humans, although it does not distinguish active infection from exposure (see supplemental table) [18]. The sensitivity is reported to be 98% when more than one viable cysts are present, but it is substantially lower for single viable cysts or when only calcified cysts are present [19,20].

We analyzed data using STATA SE12 (StataCorp; College Station, TX). We used two-sided Fisher's exact test to evaluate differences in proportions. We constructed binomial family general linear models with a logit link to evaluate associations between individual variables and odds of both seropositivity and presence of brain calcifications. Variables significant at the level of $p < 0.25$ were retained in the multivariable models in which adjusted odds ratios were estimated. We then used negative binomial family general linear models with log link to estimate rate ratios and 95% confidence intervals for variables associated with the number of brain calcifications. Cluster-robust standard errors were used in all models to account for intrahousehold clustering and model fit was evaluated using Akaike Information Criteria.

Geospatial analysis was conducted in ArcGIS version 10.2.1 with data projected from WGS84 to UTM 17S. 5 households were removed from this analysis because they were outside the town center. We calculated Moran's I and Getis-Ord General G statistics to evaluate the spatial distribution of calcifications (number of calcifications per household)

and seropositivity (number of household residents with ≥ 3 reactive bands on LLGP-EITB) using squared inverse spatial weighting and 200-meter distance thresholds. P-values were determined using the randomization null hypothesis.

Ethical considerations

The study protocol and consent forms were reviewed and approved by the institutional review board of the Universidad Peruana Cayetano Heredia. We provided a written informed consent form and a detailed oral explanation to all potential participants. Informed consent was documented by the participant's signature for adults (18 years or older) or by signature of a parent or guardian for children.

Results

Of the 454 total residents in Rica Playa, 442 were eligible for the study based on age ≥ 2 years old. Figure 1 and Table N°1 shows eligibility, participation and results of the various screening activities. The median age of participants was 28 years (range 2-95 years) and 232 (52.5%) were male. The distribution of participants by serology and head CT results are shown in Table 2. Of the 403 people who participated in the neurologic survey, 43 (10.7%) reported a history of seizures and 33 (8.2%) reported a history of severe headache. Six people (1.5%) reported history of both seizure and headache.

Of the 385 individuals who provided a blood sample, 36.9% ($n=142$; 95% CI: 32.2 to 41.8) were seropositive for antibodies against cysticercosis. However, the majority (113/142) of seropositive participants denied any history of seizures or severe headache (79.6%;

95% CI: 72.1 to 85.5). Results of bivariable and multivariate analyses are shown in Table 3. After controlling for other variables, age and pig ownership remained statistically associated with seropositivity. For every 1-yr increase in age, there was a 3% increase in the odds of seropositivity (OR 1.03; 95% CI 1.02 to 1.04) (Figure 2). Among adults aged 18 years and older, the seroprevalence was 45.4% (119/262) (95% CI 39.4 to 51.5%). Pig ownership nearly doubled the odds of seropositivity (OR 1.87; 95% CI 1.07 to 3.25).

The prevalence of brain calcifications on CT scan among adults aged 18 years and older was 18.8% (48/256) (95% CI 14.4 to 24.0%). However, the majority of participants with calcification denied any history of seizure or severe headache (40/48, 83.3%; 95% CI 69.5 to 91.7). Of the 48 people with calcifications, 32 (66.7%) had a single calcification, 14 (29.2%) had between 2-10, and 2 (4.2%) had 11 or more. One participant had a single cystic parenchymal lesion in addition to having calcifications. There was no difference in the proportion of participants with calcifications among those who reported headache and/or seizure (8/48, 17.0%) versus those who were asymptomatic (40/209; 19.1%, $p=0.8$). Although CT scan and antibody positivity were significantly associated in this population (McNemar χ^2 , $p<0.001$), this association was far from perfect. Only 28 of 47 CT positive individuals (59.6%) were positive on LLGP-EITB, and 85 out of 202 CT negative individuals (42.1%) were LLGP-EITB positive.

Age, seropositivity and lack of a household latrine were significantly associated with the presence of brain calcifications after controlling for other factors (Table 4q). For every 1-yr increase in age the odds of having brain calcifications increased by 3%. The number

of calcifications present also increased by 3% with each 1-yr age increase. Brain calcifications were twice as likely among seropositive people compared to those who were seronegative. However, latrines were protective against having calcifications, with the odds of having brain calcifications reduced in half if there was a latrine at the household. There was no evidence of geospatial clustering of calcifications or seropositivity (Figure 3A,3B).

Participation in follow-up clinical evaluation with the study physician was low which limited our ability to construct models based on clinical diagnosis of headache and seizure. Of the 70 people who reported a history of headache or seizure only 38 (54.2%) agreed to be evaluated by the physician; 25 (65.8%) reported a history of headache, 17 (44.7%) a history of seizure, and 4 (10.5%) a history of both headache and seizure. Of the 38, 4 were confirmed as having epilepsy, 3 as having single non-febrile seizure events, and 4 as having severe headaches. Six of the 7 participants with seizure history provided a blood sample and only one was seropositive; three had CT scan and none had brain calcifications. All 4 of the participants with headache participated in blood sampling and one was seropositive; three underwent CT scan and two had calcifications.

Discussion

This study found widespread infection with *T. solium* in an endemic village in northern Peru where nearly one in five adults had NCC with calcified cysts in the brain. This is one of the only studies of NCC in which neuroimaging was offered in the general population without prior screening, and therefore provides a direct estimate (18.8%) of the

prevalence of NCC among adults. Children were not imaged in this study due to the potential risks associated with CT and cumulative radiation.

Most infections were asymptomatic at the time of imaging. Only 17% of those people who had brain calcifications (8/48) reported ever having experienced seizures or severe headaches, the main clinical sequel of NCC. Because calcifications are chronic, it is possible that some of these people will progress to having symptoms in the future. Intermittent peri-lesional edema around calcifications is associated with seizures but the cause and timing of the edema is not well understood [4,5]. However, we cannot evaluate the risk that asymptomatic people with brain calcifications will go on to develop seizures in this cross-sectional study. A longitudinal study is needed to estimate the risk of symptom progression and to understand the factors involved in progression or protection. The fact that in endemic communities most individuals with NCC have asymptomatic calcified brain lesions has been pointed out before [6-10].

All of the NCC cases had calcifications on CT scan; only a single case had a viable cyst. A single calcified lesion was the most common presentation, occurring in two-thirds of the NCC cases. This predominance of single calcifications is typical for NCC in Latin America and has been noted in multiple other studies [6-9,13]. All of these studies, as well as our own, relied on CT scan only, however, which has a lower sensitivity for detecting cysts compared to MRI. It is likely that all of these studies failed to detect some cysts, particularly small parenchymal cysts, and those occurring in the base of the brain or in the extraparenchymal spaces. The only population-based imaging study of NCC to use

MRI found cysts in 15.1 % of a high-risk, selected asymptomatic population (90/595), although calcifications again predominated (58/90, 64%) [10]. It is not clear how much of this difference is due to imaging modality compared to host-parasite differences.

The 36.9% seroprevalence of antibodies against *T. solium* cysticercosis in this study is among the highest reported in Latin America and is consistent with the high prevalence of NCC. Given the rapid rate of seroconversion of the LLGP-EITB from positive to negative, this suggests a highly endemic state with frequent ongoing exposure to *T. solium* eggs in the study community [21,22]. The lack of clustering of positive serology or brain calcifications in our study also suggests widespread exposure to the parasite. We noted NCC was twice as likely among people who were seropositive compared to those who were not. Increasing age was the primary risk factor for both seropositivity and NCC, suggesting that continued exposure to the endemic environment increased the risk of acquiring NCC. When compared against CT findings on the population level, the LLGP-EITB has a sensitivity of 59.6% and a specificity of 57.9%. This is consistent with our findings that the main disease presentation in this study community was asymptomatic calcifications and that only a single participant had a live brain cyst. In clinical settings, the sensitivity of the LLGP-EITB for patients with multiple live brain cysts is of 98% and specificity 100%, with stronger antibody responses (4-7 bands) increasing the likelihood of have active NCC lesions. The presence of a latrine was protective against NCC though not against positive serology. At first glance, this may appear paradoxical. However, this could reflect broad low-level exposure to tapeworm eggs within the overall community with risk of infection concentrated in areas with poorest sanitation. There was no

evidence, however, of spatial clustering of calcifications or seropositivity within the community.

This study had several limitations in addition to those previously mentioned. This was a single small study in northern Peru in a community with extremely high endemic transmission. The results may not be generalizable to other regions where underlying conditions are different. Although clinical evaluation and verification of symptoms was planned, nearly half of those who reported symptoms refused evaluation by the neurologist for religious reasons despite our efforts to obtain support from local church leaders. We therefore rely on self-report of symptoms in the analysis, for which the positive predictive value is known to be low.

In conclusion, this study reports a high prevalence of NCC infection in an endemic community in Peru and confirms that a large proportion of apparently asymptomatic residents have brain calcifications that could provoke seizures in the future. Long-term follow-up of these individuals could provide an estimate of the risk of symptom development. Effective control interventions are needed in *T. solium* endemic regions around the world to reduce the incidence of disease.

Acknowledgments: The authors wish to thank the villagers of Rica Playa involved in the studies and The Regional Directorate of Health-Tumbes. LMMV wants to thank to Dr. Hugo Garcia and Dr. Seth O 'Neal for guidance, assistance, and for comments that

significantly improved this research work, and to the Cysticercosis Working Group in Peru: S. O'Neal, V. Ayvar, G. Gonzalvez, R. Gamboa, P. Vilchez, S. Rodriguez, J. Reistetter, V. CW Tsang, R. Gilman, AE Gonzales and HH García whose provided insight and expertise that greatly assisted the research.

References

1. Coyle CM, Mahanty S, Zunt JR, Wallin MT, Cantey PT, et al. Neurocysticercosis: neglected but not forgotten. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1500.
2. Ndimubanzi PC, Carabin H, Budke CM, Nguyen H, Qian YJ, et al. A systematic review of the frequency of neurocysticercosis with a focus on people with epilepsy. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4: e870.
3. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol*. 2014;13(12):1202-1215.
4. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurol* 2004; 62: 1934–38.
5. Nash TE, Pretell J, Garcia HH. Calcified cysticerci provoke perilesional edema and seizures. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1649–53.
6. Garcia-Noval J, Allan JC, Fletes C, Moreno E, DeMata F, et al. Epidemiology of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in two rural Guatemalan communities. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55(3):282-9.
7. Fleury A, Gomez T, Alvarez I, Meza D, Huerta M, Chavarria A, et al. High prevalence of calcified silent neurocysticercosis in a rural village of Mexico. *Neuroepidemiology*. 2003;22:139–45.
8. Cruz ME, Cruz I, Preux PM, Schantz P, Dumas M. Headache and cysticercosis in Ecuador, South America. *Headache*. 1995;35(2):93-7.
9. Del Brutto OH, Santibáñez R, Idrovo L, Rodríguez S, Díaz-Calderón E, et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Atahualpa: a door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *Epilepsia*. 2005;46(4):583-7.
10. Prasad KN, Verma A, Srivastava S, Gupta RK, Pandey CM, Paliwal VK. An epidemiological study of asymptomatic neurocysticercosis in a pig farming community in northern India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(9):531-6.
11. Montano SM, Villaran M V, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodriguez S, et al. Association between seizures, serology , and brain CT in rural Peru: *Neurology*. 2005;65(2):229-33.
12. Sánchez AL, Lindbäck J, Schantz PM, Sone M, Sakai H, et al. A population-based, case-control study of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis. *Ann Trop Med Parasitol*. 1999;93(3):247-58.

13. Moyano LM, Saito M, Montano SM, Gonzalvez G, Olaya S, et al. Neurocysticercosis as a cause of epilepsy and seizures in two community-based studies in a cysticercosis-endemic region in Peru. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8: e2692.
14. Placencia M, Sander JW, Shorvon SD, Ellison RH, Cascante SM. Validation of a screening questionnaire for the detection of epileptic seizures in epidemiological studies. *Brain*. 1992;115:783-94.
15. Placencia M, Sander JW, Roman M, Madera a, Crespo F, et al. The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57: 320–325.
16. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
17. 2nd Edition of The International Headache Classification (ICHD-2) 2004. Available at: <http://ihs-classification.org/en/>. Accessed 01_06_15
18. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *J Infect Dis* 1989;159: 50–59.
19. Wilson M, Bryan RT, Fried JA, Ware DA, Schantz PM, et al. Clinical evaluation of the cysticercosis enzyme-linked immunoelectrotransfer blot in patients with neurocysticercosis. *J Infect Dis*. 1991;164:1007–9.
20. Singh G, Kaushal V, Ram S, Kaushal RK, Dhanuka AK, Khurana S. Cysticercus immunoblot assay in patients with single, small enhancing lesions and multilesional neurocysticercosis. *J Assoc Phys India*. 1999;47:476–9.
21. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH, Palacios LG, Jimenez I, et al. Short report: transient antibody response in *Taenia solium* infection in field conditions-a major contributor to high seroprevalence. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(1):31-2.
22. Coral-Almeida M, Rodríguez-Hidalgo R, Celi-Erazo M, García HH, Rodríguez S, et al. Incidence of human *Taenia solium* larval Infections in an Ecuadorian endemic area: implications for disease burden assessment and control. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5):e2887.

Supporting Information Legends.

S1 Checklist Strobe

S1 Neurological survey 14q.

Figure 1. Study flowchart showing eligibility, participation and results of neurologic survey, serology and non-contrast computerized tomography (CT) of the head.

Figure 2. Prevalence of brain calcifications non-contrast computerized tomography (CT) of the head and seroprevalence of antibodies against *Taenia solium* cysticercosis (LLGP-EITB) by age-group.

Figure 3. Maps of Rica Playa, Peru, showing location of **A)** the number of brain calcifications per household as detected by non-contrast computerized tomography (CT) of the head, and **B)** the number of household residents seropositive with ≥ 3 reactive bands on LLGP-EITB. There was no evidence of clustering of either brain calcifications ($I=0.06$, $p=0.64$; $G=4.6 \times 10^{-5}$, $p=0.64$) or seropositivity ($I=-0.27$, $p=0.11$; $G=6.8 \times 10^{-5}$, $p=0.55$) using Moran's I and Getis-Ord tests respectively.

Table N°1. Number of participants with different result combinations for symptoms, serology and CT scan screening, among the 249 adults that completed all three-study activities.

Screening method			
Symptoms survey	Serology (LLGP-EITB)	CT-scan of head	Number of participants (n=249)
+	-	-	22
-	+	-	70
-	-	+	17
+	+	-	15
+	-	+	2
-	+	+	23
+	+	+	5
-	-	-	95

Table 2. Distribution of individual and household-level characteristics by serologic and radiologic results.

Variable	Serology (LLGP-EITB [†])		Computerized tomography (non-contrast, head)	
	No. positive (%)	No. negative (%)	No. positive (%)	No. negative (%)
Sex				
Male	75 (39.1)	117 (60.9)	23 (16.4)	117 (83.6)
Female	67 (34.7)	126 (65.3)	25 (21.6)	91 (78.5)
No. residents per household				
1-5	77 (41.4)	109 (58.6)	21 (15.4)	115 (84.6)
6-7	38 (38.0)	62 (62.0)	17 (27.9)	44 (72.1)
8-10	27 (27.3)	72 (72.7)	10 (17.0)	49 (83.1)
Latrine in household				
Yes	69 (36.9)	118 (63.1)	17 (13.7)	107 (86.3)
No	73 (36.9)	125 (63.1)	31 (23.5)	101 (76.5)
Pigs raised at household				
Yes	126 (38.2)	204 (61.8)	41 (18.5)	181 (81.5)
No	16 (29.1)	39 (70.9)	7 (20.6)	27 (79.4)

[†] Lentil-lectin glycoprotein purified enzyme-linked immunoelectro transfer blot

Table 3. Association between individual and household-level characteristics and serologic or evidence of cysticercosis.

Variable	Serology (LLGP-EITB [†])			
	OR, crude*	<i>p</i>	OR, adj.**	95% CI
Age	1.03	<0.01	1.03	1.02-1.04
Female	0.83	0.38	--	--
Owens pigs	1.51	0.09	1.87	1.07-3.25
Latrine present	1.00	1.0	--	--
Number of residents	0.91	0.04	0.96	0.87-1.06
Symptom screening:				
Headache	1.26	0.48	--	--
Seizure	1.53	0.28	--	--

[†] Lentil-lectin glycoprotein purified enzyme-linked immunoelectro transfer blot

* Bivariable regression using binomial family generalized lineal model with logit link

** Multivariable regression using binomial family generalized lineal model with logit link and retaining variables with $p < 0.25$ on bivariable analysis

Table 4. Association between individual and household-level characteristics and evidence of brain calcifications on non-contrast computerized tomography of the head.

	Presence of calcifications				Number of calcifications			
Variable	OR, crude *	<i>p</i>	OR, adj. **	95% CI	IRR, crude §	<i>p</i>	IRR, adj. §§	95% CI
Age	1.02	0.03	1.02	1.00-1.04	1.03	<0.01	1.03	1.01-1.05
Female	1.40	0.33	--	--	2.52	0.02	2.01	1.03-3.93
Owens pigs	0.87	0.77	--	--	0.79	0.70	--	--
Latrine present	0.52	0.04	0.51	0.27-0.96	0.58	0.21	0.57	0.29-1.12
Number of residents	1.07	0.34	--	--	0.93	0.43	--	--
Symptom screening:								
Headache	1.09	0.89	--	--	2.28	0.17	2.47	0.80-7.69
Seizure	1.05	0.92	--	--	0.94	0.88	--	--
Seropositive	2.03	0.02	1.93	1.04-3.58	2.37	0.04	1.81	0.89-3.65

* Bivariable regression using binomial family generalized lineal model with logit link.

** Multivariable regression using binomial family generalized lineal model with logit link.

Variables significant at $p < 0.25$ on bivariable analysis were retained in this model

§ Bivariable regression using negative binomial family generalized lineal model with log link.

§§ Multivariable regression using negative binomial family generalized lineal model with log link. Variables significant at $p < 0.25$ on bivariable analysis were retained in this model.

TITLE: ELIMINATION OF *TAENIA SOLIUM* TRANSMISSION IN NORTHERN PERU

Hector H. Garcia, M.D., Ph.D.^{1,2,3}; Armando E. Gonzalez, D.V.M., Ph.D.⁴; Victor C.W. Tsang, Ph.D.⁵; Seth O'Neal, M.D., M.P.H.^{6,1}; Fernando Llanos-Zavalaga, M.D., M.P.H.⁷; Guillermo Gonzalvez, M.D., M.P.H.⁸; Jaime Romero, D.V.M., Ph.D.⁹; Silvia Rodriguez, M.Sc.^{3*}; **Luz M. Moyano, M.D.¹**; Viterbo Ayvar, D.V.M.¹; Andre Diaz, D.V.M.¹; Allen Hightower, M.S.¹⁰; Philip S. Craig, Ph.D.¹¹; Marshall W. Lightowlers, Ph.D.¹²; Charles G. Gauci, Ph.D.¹²; Elli Leontsini, Ph.D.¹³, and Robert H. Gilman, M.D., D.T.M.H.¹³, for The Cysticercosis Working Group in Peru.

Affiliations

1. *Center for Global Health - Tumbes, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru*
2. *Department of Microbiology, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru*
3. *Cysticercosis Unit, Instituto Nacional de Ciencias Neurologicas, Lima, Peru*
4. *Universidad Nacional Mayor de San Marcos, School of Veterinary Medicine, Lima, Peru*
5. *Georgia State University, Atlanta, Georgia, USA*
6. *School of Public Health, Oregon Health & Sciences University and Portland State University, Portland, Oregon, USA*
7. *School of Public Health, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru*
8. *Panamerican Health Organisation, Managua, Nicaragua*
9. *Inter-american Institute for Cooperation on Agriculture, Lima, Peru*

10. Consultant, Ho Chi Minh City, Vietnam

*11. University of Salford, School of Environment and Life Sciences, Greater Manchester,
United Kingdom*

*12. University of Melbourne, Faculty of Veterinary and Agricultural Sciences, Werribee,
Victoria, Australia*

*13. Department of International Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public
Health, Baltimore, Maryland, USA*

** Deceased*

Corresponding author

Hector H. Garcia, M.D., Ph.D.. Center for Global Health – Tumbes and Department of Microbiology, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru; and Cysticercosis Unit, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Peru. H. Delgado 430, SMP, Lima 31, Peru. Telephone +511 3287360, Fax +511 3284038, email hgarcia@jhsph.edu

Word count (abstract 239, main text 2,767)

ABSTRACT

Background. Taeniasis/cysticercosis is a major cause of seizures and epilepsy. The causative parasite, *Taenia solium*, requires transmission between humans and pigs. The disease is considered eradicable but regional elimination has not been attempted. A three-phase control program in Tumbes, Peru, provides proof of concept for feasibility of regional elimination.

Methods. Phase I (42 villages) evaluated six intervention strategies involving human and pig screening, antiparasitic treatment, education and pig replacement for effectiveness and feasibility. Phase II (17 villages) compared mass treatment versus mass screening in humans applied with combinations of pig treatment and vaccination. Phase III applied mass treatment of humans along with mass treatment and vaccination of pigs to the entire rural region (107 villages ; 81,170 people; 55,638 pigs). Intervention effect was measured after Phases II and III using detailed necropsy to detect pigs with live, non-degenerated cysts capable of causing new infection. Samples were weighted to preferentially include seropositive pigs.

Results. Phase I obtained modest control highlighting the need to intensify subsequent strategies. After Phase II, no cysts capable of further transmission were found in 658 sampled pigs. One year later, without further intervention, 7/310 sampled pigs had live, non-degenerated cysts but no infected pigs were found in 11/17 villages including all which received mass antiparasitic treatment plus vaccine. After Phase III, 3/342 pigs had live, non-degenerated cysts but no infected pigs were found in 105/107 villages.

Conclusions. *T. solium* transmission can be interrupted on a regional scale.

Infection of the human brain by cystic larvae of the pork tapeworm, *Taenia solium*, is the most frequent cause of late onset seizures and epilepsy in the world.^{1,2} Transmission is sustained in rural areas through a pig-human cycle in which humans harbor the adult intestinal tapeworm (taeniasis) and pigs carry the cystic larvae in their flesh (cysticercosis). In poor rural villages domestic pig husbandry and lack of sanitation allow pigs to become infected by consuming human feces containing tapeworm eggs. Humans in-turn acquire taeniasis by consuming pork contaminated with larval cysts, or acquire neurocysticercosis (NCC) through incidental ingestion of tapeworm eggs.

In 1992 the International Task Force for Disease Eradication determined that *T. solium* was eradicable.^{3,4} Over the ensuing decades, however, attempts to control transmission have been limited to studies targeting one or two villages with most achieving transitory effects at best. Interventions have included controlling taeniasis in the human population through targeted or mass human antiparasitic therapy,⁵⁻¹⁰ or controlling cysticercosis in pigs through education,⁹ immunotherapy,¹¹ and treatment of pigs.^{12,13} Nonetheless, important advances throughout this period including new diagnostics, cheaper and more efficacious treatments and a highly effective pig vaccine, suggested that regional elimination was a possible goal.¹⁴⁻¹⁶ Our objective was to systematically test and compare elimination strategies to demonstrate feasibility of interrupting *T. solium* transmission in a high-endemic region in Peru.

METHODS

Program Overview

This was a multi-institutional effort between two Peruvian universities (Universidad Peruana Cayetano Heredia and San Marcos University), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, and the US Centers for Disease Control. The objective was to demonstrate the feasibility of eliminating *T. solium* in rural regions of the study area (Tumbes Province, Northern Coast of Peru, Figure 1) using a three-phase design to select the most effective and practical combination of human and animal interventions (Figure 2). The outcome was measured in pigs as the rapid turnover of this population allows timely assessment of overall transmission. Human disease was not measured as an outcome because neurocysticercosis may manifest years after infection and the low prevalence of taeniasis (0.5 to 1%) makes it difficult to assess changes. The study was reviewed and approved by the main IRB of the Universidad Peruana Cayetano Heredia, the Ethical Committee of Animal Welfare of the School of Veterinary Medicine, San Marcos University, and by the Peruvian Institute of Health, all in Lima, Peru. Details regarding intervention procedures used are found in the Supplementary Appendix.

Phase I – Initial comparison of six intervention strategies

Phase I compared effectiveness and acceptability of 6 intervention strategies in 42 villages along the Eastern margin of the Tumbes River (Figures 1 and 2). Study arms included Mass Treatment, Minimal Mass Treatment, Mass Screening, Strategic Treatment, Prevention Education, and Pig Replacement, details in Supplemental Appendix. All medicines (niclosamide for humans and oxfendazole for pigs) and tests, as well as the porcine vaccine TSOI18, were acquired by the study and provided to villagers

at no cost. The main outcome was seroincidence of antibodies against *T. solium* cysticercosis in all pigs measured every 3 months with Prevention Education as the reference group. Phase I interventions began in December 2004 and continued for one year.

Phase II – Refinement and comparison of two most effective intervention strategies

The two most effective strategies from Phase I, Minimal Mass Treatment and Mass Screening, were selected and modified (increasing the number of treatment rounds and by shortening the interval between treatments) for head-to-head comparison. A total of 17 larger villages along the Western margin of the Tumbes River were assigned to one of four groups (Mass Treatment or Mass Screening, either with or without pig vaccine) (Figure 2). The Mass Screening strategy was modified by replacing pig screening with mass pig chemotherapy for logistical reasons, although screening for taeniasis in humans was still performed. We applied TSOL18 vaccine^{14,15} in two subgroups to assess the additional impact of pig vaccination. Due to the high background seropositivity noted in necropsy-negative pigs in Phase I (data presented in results section), we changed our outcome measure to the prevalence of pigs with live, non-degenerated cysts on necropsy (Figure 3). Within one month after the last treatment round we attempted to purchase all seropositive pigs and a random sample of approximately 5% of seronegative pigs for necropsy. One year after interventions had ceased we completed a second necropsy using the same sampling strategy though fewer seronegative pigs were included since infection proved rare in seronegative animals. Phase II interventions began in Jan 2007.

Phase III – Population-wide application of final intervention strategy

A final elimination strategy of mass chemotherapy of humans with niclosamide and pigs with oxfendazole in combination with pig vaccination (Final Mass Treatment with Vaccine) was applied to all 107 rural villages in the Tumbes region over a period of one year (Figures 1 & 2). The outcome measure was the frequency of pigs with live, non-degenerated cysts upon necropsy. Due to the greatly expanded scale of the intervention the sampling strategy was changed to limit the number of necropsies while increasing the likelihood of detecting infected pigs. We systematically sampled all pigs between the ages of 6-8 months old as these pigs were born during the intervention period and were old enough to reduce the likelihood of having persistent maternal antibodies.¹⁷ We attempted to purchase and necropsy all seropositive pigs with 3 or more reactive bands on western blot as prior necropsies demonstrated that most viable infections occurred in this group.¹⁸ We also included a random 10% sample of pigs seropositive with 1-2 bands.

RESULTS

Baseline characteristics of villages participating in the elimination program across all phases are summarized in Table 1. Phase I interventions covered a total population of 10,753 humans and 17,102 pigs. Mass Screening and Minimal Mass Treatment were the only strategies to show statistically significant reduction in seroincidence compared to Prevention Education, although the effects were modest (IRR 0.78 95% CI 0.64-0.95 and 0.79 95% CI 0.65-0.97, respectively). These strategies were selected for modification and further evaluation in Phase 2. The IRR for the other strategies were 0.93 and 0.96 for

Strategic Treatment and Mass Treatment, respectively (Supplemental Table S1). Participation in Pig Replacement was deemed insufficient to achieve elimination, as we were only able to purchase 70% (326/464) of the pigs, so pig seroincidence was not monitored in these villages.

Results from the Pig Replacement group, however, had important implications for effect measurement in subsequent phases. We performed detailed necropsy of all 326 culled pigs quantifying cyst number as an estimate of the infectious reservoir in pigs in non-intervened villages. Necropsy of these animals demonstrated that 5.5% (18/326) had live, non-degenerated cysts (range 1-2698 cysts per animal) (Table 2). The majority of pigs 55.2% (180/326), however, were seropositive for antibodies against cysticercosis which suggested poor predictive value of serology for determining the size of the infectious reservoir in pigs. We tested 172 cysts from 11 pigs for viability and evidence for viability (the scolex evaginated and moved) was demonstrated in 125 cysts (72.7%) from 7 pigs (63.6%).

Phase II interventions covered a total population 10,380 humans and 13,488 pigs (Table 1). Immediately after the intervention, a total of 8 live, non-degenerated cysts were found in 6 out of 658 pigs necropsied (selected from over 4000 pigs) (Table 2). However, only 4 of these cysts from 3 pigs were confirmed as true cysticerci, and none appeared capable of further transmission. The 3 most healthy-appearing cysts were tested for viability and none evaginated. The 4th underwent histopathology which showed a parasite cystic wall structure that did not contain a scolex. No pigs with live, non-degenerated cysts were

found in 14 of 17 villages. We then conducted a second necropsy 12 months after Phase II interventions had ceased and no further interventions had been implemented. We found live, non-degenerated cysts in 7 of 310 pigs necropsied (selected from over 3000 pigs); however, viability testing was not done in this necropsy. There were no pigs with live, non-degenerated cysts in 11 of 17 villages ; 5 of the 6 villages with infected pigs had not received vaccine in Phase II.

In Phase III the final scaled-up intervention was applied in 107 villages covering a population of 81,170 people and a total of 55,638 pigs (Table 1). Mass treatment with vaccine was chosen for the final scaled-up intervention since there was no difference between strategies in Phase II and because mass screening was considered logistically impractical at this scale. Niclosamide was administered in rounds 1-3, with 84.7% of the entire population receiving at least one dose. Adverse reactions to niclosamide were rare with the most frequent being mild abdominal pain (0.38% of individuals), liquid stools (0.20%), and headache (0.15%). There were no severe adverse events associated to niclosamide. For pigs, oxfendazole was given every 2 months and two vaccination campaigns of two rounds each were also performed. At the end of the intervention we screened 3530 pigs aged 6-8 months by serology and conducted necropsy on 342 seropositive pigs, including 66.7% of pigs seropositive with 3 or more reactive bands (289/433) and 9.4% of pigs with 1 or 2 bands (53/565) (Table 2). We found three pigs with live, non-degenerated cysts, two of which were heavily-infected. These three pigs were not recorded in the intervention rounds and may have been missed or imported after

the interventions. No pigs with live, non-degenerated cysts were found in 105 of the 107 villages.

DISCUSSION

Taenia solium taeniasis/cysticercosis is one of a few diseases considered to be potentially eradicable. The results of this program demonstrate that it is feasible to interrupt *T. solium* transmission on a regional scale thereby preventing human and porcine cysticercosis. The infectious reservoir in the intermediate host was eliminated in 105 of 107 villages through a one-year attack phase. Elimination persisted in most areas for at least one year in the absence of further intervention. However, this program was designed to demonstrate feasibility of interrupting parasite transmission in a defined geographic region, not to maintain elimination. We fully expect that the effect will be temporary if not bolstered by additional activities.

As many previous studies have demonstrated, *T. solium* is resistant to control.^{5-10,12} Control gains may quickly disappear if the parasite reservoir is not reduced beyond the point where the population can recover.^{20,21} The modest effect of Phase I interventions prompted us to intensify subsequent approaches by shortening the interval between mass treatment rounds and by applying TSOL18 vaccine in pigs.¹⁴⁻¹⁶ The result of intensification was dramatic with almost complete disappearance of the infectious larval stage reservoir in Phase II. The few cysts that were found did not appear capable of perpetuating the lifecycle. Critically, we were then able to reproduce elimination in a much

larger population during Phase III. Although we did find three infected pigs at the end of Phase III, we were not able to determine whether these pigs were missed during or imported after the intervention. It is also possible that we missed some infected pigs in our endpoint sampling. However, the prevalence of pigs with viable cysts was reduced to minimal levels thus decreasing the potential for further transmission from most if not all villages. The results in villages previously intervened during Phase I or II (2 pigs with cysts found) were similar to those in newly intervened villages (1 pig with cysts), suggesting that carry-over effect in previously intervened villages was not a major factor.

We evaluated the efficacy of our elimination strategies in pigs rather than in humans for multiple reasons. Although taeniasis is the immediate source of cysticercosis in pigs and humans, measuring changes in taeniasis prevalence or incidence requires mass stool collection and screening which is impractical on an elimination scale.²² We chose not to measure taeniasis as an outcome due to the logistical complexities and costs involved, as well as to the potentially detrimental effect of stool collection on villager participation. In retrospect, we recognize that stool collection and ELISA coproantigen detection at the end of Phase III could have provided an additional gauge of the intervention effect. However, the attack on the reservoir of taeniasis with multiple rounds of chemotherapy was robust. Phase III interventions against taeniasis included 3 rounds of mass treatment resulting in 85% of the population being treated at least once. Furthermore, we collected post-treatment stools in the first mass treatment and followed cases with the most sensitive test available to verify that the parasites were killed.²³

Measuring changes in prevalence or incidence of symptomatic NCC would provide the best indicator of human health impact if not for the long latent period. In most cases symptoms appear and persist years after infection.^{24,25} We do however expect to produce a decrease in seizure incidence over the next 5 or 10-years as shown in a control program in Honduras.²⁶ Pigs, on the other hand, provide a convenient and dynamic measure of control effect. Approximately half of the pig population is renewed every 4 to 6 months, so new cohorts of unexposed pigs are continuously introduced.²⁷ We measured the effect of our intervention using detailed necropsy of seropositive pigs, an expensive and labor-intensive process. This would not be feasible for large scale programs so alternative markers for viable infection specific to *T. solium* cysticercosis are needed.

Our final strategy was based on applying multiple rounds of mass chemotherapy as we found that mass screening involved significant operational challenges with no additional outcome benefit. The safety profile of niclosamide allowed this approach; safety concerns may preclude the use of praziquantel as an alternate drug in *T. solium* endemic areas.²⁸ Unfortunately, we found the efficacy of niclosamide to be substantially lower than the 90% previously reported,²⁹ with 37% of people with taeniasis (14/38, 36.8%, 95 % CI= 21.8 - 54.0%) still infected as shown by coproantigen ELISA plus stool microscopy 2 weeks after mass treatment in Phase I. Higher or repeated doses may increase efficacy but these have not been evaluated for safety. Whether interruption of transmission can be achieved in fewer rounds of intervention cannot be assessed from our data.

Our strategy also incorporated TSOL18 vaccine which we included to maintain herd immunity after elimination via chemotherapy. Others have argued that vaccination can contribute to the attack phase, suggesting that one round of oxfendazole in pigs plus sustained vaccination may suffice to eliminate transmission. The efficacy of TSOL18 makes this a possibility.¹⁴⁻¹⁶ However, there are still unsolved issues with pig immunization. The current vaccine formulation requires two doses which may be impractical in the field. Infections in pigs prior to an age at which they can feasibly be immunized presents challenges for vaccination,³⁰ although combined use of vaccination plus oxfendazole may address this issue.¹⁶

The few infected pigs found at the end of Phase III could reflect reintroduction of the parasite. Once established, elimination zones should be expanded to surrounding populations to buffer against reintroduction. Immigration is a constant threat, as people with taeniasis will migrate into disease-free areas. Infected pigs and pork will also be transported into disease-free areas and can give rise to new intestinal tapeworms. A functioning surveillance system is therefore paramount to efficiently detect and mitigate new cases before the parasite can re-establish. Ideally, surveillance should be operated at the community level with oversight and tangible support from regional and national government. A series of non-biological factors should be also taken into account to ensure program success and sustainability, including community involvement, prevention education, and ongoing surveillance. Cysticercosis is a disease of poverty, and the economic impact of pig cysticercosis will be the most convincing argument for villager cooperation.

Substantial work remains for elimination to become a programmatic reality in endemic regions around the world. Controlled experiments should be conducted on refined, less intensive and expensive strategies. However, the basic tools are available and costs should decrease substantially when these are produced in quantities required for control programs. A new formulation of the TSOL18 vaccine produced under GMP in India is being tested for efficacy in Peru, and oxfendazole is now produced and commercialized in Africa. A field version of the coproantigen test is now available and a more replicable version based on monoclonal antibodies is currently being tested. *T. solium* elimination requires a short-term attack phase compared to the sustained efforts over decades required for control of filarial or hydatid disease.³¹ Resources to sustain and expand control will need to be ensured by governments and sustained for at least a few years. Our program in Peru is ongoing and includes an expansion of the elimination area using cheaper and simpler methods, providing cost estimates for elimination strategies based on these methods, and sharing outcome data with appropriate authorities. .

Disclosure :

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

Acknowledgements :

We are deeply grateful to all the personal at our field headquarters in Tumbes and our supporting laboratories at the Universidad Peruana Cayetano Heredia, the Universidad

Nacional Mayor de San Marcos, and the Instituto Nacional de Ciencias Neurologicas, all in Lima, Peru, as well as to Patricia Wilkins, Sukwan Handali, John Noh, and others at CDC who collaborated along the years of this program. The support and collaboration of the local branches of the Ministries of Health and Agriculture in Tumbes is also acknowledged.

Sources of Support :

The Cysticercosis Elimination Project was funded by the Bill and Melinda Gates Foundation through grants 23981, 4380 and 1016506. Work which led to this effort was previously funded by the US National Institutes of Health, the Fogarty International Center (Training grant D43 TW001140), and the Wellcome Trust. TSOL18 vaccine was produced at the University of Melbourne by C. Gauci and C. Kyngdon with the support of the Australian National Health and Medical Research Council grants 1003546 and 1043327. H.G. is now supported by a Wellcome Trust International Senior Research Fellowship in Public Health and Tropical Medicine. Dr. Tsang was the Chief of Parasitology Diagnostics at the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) throughout the operational phase of the elimination program, but has since retired. Additionally, Allen Hightower was Chief of the Data Management Activity of the same organization and became involved during the analytic stage, but has also since retired.

References

1. Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol* 2005;4:653-61.
2. Schantz PM, Wilkins PP, Tsang VCW. Immigrants, imaging and immunoblots: the emergence of neurocysticercosis as a significant public health problem. In: Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, eds. *Emerging Infections 2*. Washington: ASM Press; 1998:213-41.
3. Schantz PM, Cruz M, Sarti E, Pawlowski Z. Potential eradicability of taeniasis and cysticercosis. *Bull Pan Am Health Organ* 1993;27:397-403.
4. International Task Force for Disease Eradication. Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:1-38.
5. Cruz M, Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS, Proano J. Operational studies on the control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in Ecuador. *Bull World Health Organ* 1989;67:401-7.
6. Keilbach NM, de Aluja AS, Sarti-Gutierrez E. A programme to control taeniasis-cysticercosis (*Taenia solium*): experiences in a Mexican village. *Acta Leidensia* 1989;57:181-9.
7. Diaz Camacho SP, Candil Ruiz A, Suate Peraza V, et al. Epidemiologic study and control of *Taenia solium* infections with praziquantel in a rural village of Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:522-31.
8. Allan JC, Velasquez-Tohom M, Fletes C, et al. Mass chemotherapy for intestinal *Taenia solium* infection: effect on prevalence in humans and pigs. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91:595-8.
9. Sarti E, Flisser A, Schantz P, Bronfman M, Wijeyaratne P. Intervention strategies for the prevention and control of *Taenia solium* taeniosis and cysticercosis in rural areas of Mexico. In: Garcia HH, Martinez SM, eds. *Taenia solium Taeniasis/Cysticercosis*. Lima: Ed. Universo; 1999:327-38.
10. Sarti E, Schantz PM, Avila G, Ambrosio J, Medina-Santillan R, Flisser A. Mass treatment against human taeniasis for the control of cysticercosis: a population-based intervention study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:85-9.
11. Molinari JL, Rodriguez D, Tato P, Soto R, Arechavaleta F, Solano S. Field trial for reducing porcine *Taenia solium* cysticercosis in Mexico by systematic vaccination of pigs. *Vet Parasitol* 1997;69:55-63.
12. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH, et al. Combined human and porcine mass chemotherapy for the control of *Taenia solium*. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:850-5.

13. Gonzales AE, Garcia HH, Gilman RH, et al. Effective, single-dose treatment of porcine cysticercosis with oxfendazole. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:391-4.
14. Flisser A, Gauci CG, Zoli A, et al. Induction of protection against porcine cysticercosis by vaccination with recombinant oncosphere antigens. *Infect Immun* 2004;72:5292-7.
15. Gonzalez AE, Gauci CG, Barber D, et al. Vaccination of pigs to control human neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:837-9.
16. Assana E, Kyngdon CT, Gauci CG, et al. Elimination of *Taenia solium* transmission to pigs in a field trial of the TSOL18 vaccine in Cameroon. *Int J Parasitol* 2010;40:515-9.
17. Gonzalez AE, Verastegui M, Noh JC, et al. Persistence of passively transferred antibodies in porcine *Taenia solium* cysticercosis. Cysticercosis Working Group in Peru. *Vet Parasitol* 1999;86:113-8.
18. Gavidia CM, Verastegui MR, Garcia HH, et al. Relationship between serum antibodies and *Taenia solium* larvae burden in pigs raised in field conditions. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2192.
19. Gonzalez AE, Lopez-Urbina T, Tsang B, et al. Transmission dynamics of *Taenia solium* and potential for pig-to-pig transmission. *Parasitol Int* 2006;55 Suppl:S131-5.
20. Anderson RM, May RM. Population dynamics of human helminth infections: control by chemotherapy. *Nature* 1982;297:557-63.
21. Flisser A, Viniegra AE, Aguilar-Vega L, Garza-Rodriguez A, Maravilla P, Avila G. Portrait of human tapeworms. *J Parasitol* 2004;90:914-6.
22. Schantz PM. *Taenia solium* cysticercosis: an overview of global distribution and transmission. In: Singh G, Prabhakar S, eds. *Taenia solium* cysticercosis. From basic to clinical science. Oxon: CABI Publishing; 2002:63-73.
23. Bustos JA, Rodriguez S, Jimenez JA, et al. Detection of *Taenia solium* taeniasis coproantigen is an early indicator of treatment failure for taeniasis. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:570-3.
24. Dixon HB, Lipscomb, FM. Cysticercosis: an Analysis and Follow-up of 450 cases. London: Medical Research Council; 1961.
25. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurology* 2004;62:1934-8.
26. Medina MT, Aguilar-Estrada RL, Alvarez A, et al. Reduction in rate of epilepsy from neurocysticercosis by community interventions: the Salama, Honduras study. *Epilepsia* 2011;52:1177-85.
27. Garcia HH, Gonzalez AE, Del Brutto OH, et al. Strategies for the elimination of taeniasis/cysticercosis. *J Neurol Sci* 2007;262:153-7.

28. Torres JR, Noya O, de Noya BA, Mondolfi A. Seizures and praziquantel. A case report. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 1988;30:433-6.
29. Campbell WC. The chemotherapy of parasitic infections. *J Parasitol* 1986;72:45-61.
30. de Aluja AS, Martinez MJ, Villalobos AN. *Taenia solium* cysticercosis in young pigs: age at first infection and histological characteristics. *Vet Parasitology* 1998;76:71-9.
31. Craig PS, McManus DP, Lightowlers MW, et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:385-94.

Figure Legends

Figure 1. Map of Tumbes, Peru, showing regions covered during each phase of the Cysticercosis Elimination Demonstration Program. Phase III covered the entire state of Tumbes including those regions previously covered in Phases I and II.

Figure 2. a) Live, non-degenerated cyst defined as a cystic structure filled with clear fluid found in pig muscle or brain tissue. A central scolex is clearly visible within this cyst. b) Evagination of the tapeworm when the cyst is placed in a warm bile solution confirms viability.

Table 2. Characteristics of human and pig populations during each phase of the Cysticercosis Elimination Demonstration Program, Tumbes, Peru.

	Phase I						Phase II		
	Mass Treatment	Minimal Mass Treatment	Strategic Treatment	Mass Screening	Prevention Education	Pig Replacement	Mass Treatment with vaccine	Mass Treatment without vaccine	Mass Screening with vaccine
Villages, no.	7	7	7	7	8	6	3	6	3
Humans, no.	2651	2127	2285	1660	1554	476	3418	2323	175
Male, %	51.3	52.6	53.8	51.8	53.0	52.7	51.1	54.6	50.1
Age, median years [IQR]	27 [13-44]	26 [13-42]	25 [13-44]	27 [13-44]	26 [13-45]	24 [10-43]	26 [14-43]	27 [15-46]	28 [14-44]
Pigs, no.	3557	2909	3478	3441	3253	464	3255	3485	287
Male, %	42.7	45.7	44.7	46.2	46.4	42.2	44.9	43.4	42.1
Age, median months [IQR]	6 [2-12]	6 [3-12]	6 [3-12]	6 [3-12]	5 [2-12]	7 [3-18]	6 [3-10]	6 [3-10]	6 [3-10]
Baseline seroprevalence, %	44.6	34.7	45.7	41.0	50.2	42.9	24.5	47.8	47.1

Table 3. Results of pig necropsy by serologic status for pigs sampled at each phase of the Cysticercosis Elimination Demonstration Program, Tumbes, Peru.

EITB LLGP	Pig blood sample	Pig necropsy sample		Pigs with live, non-degenerated cysts**	
<i>no.</i> of bands	<i>no.</i>	<i>no.</i>	%	<i>no.</i>	%.
PHASE I*					
Seronegative	197	146	74.1	2	1.4
1-2 bands	186	128	68.8	4	3.1
3 bands	73	47	64.4	10	21.3
4-7 bands	8	5	62.5	2	40.0
<i>Total</i>	464	326	70.3	18	5.5
PHASE II (immediately post-intervention)					
Seronegative	3024	178	5.9	1	0.6
1-2 bands	556	184	33.1	0	0
3 bands	414	279	67.4	4	1.4
4-7 bands	25	17	68.0	1	5.9
<i>Total</i>	4019	658	16.4	6	0.9
PHASE II (12 months after interventions completed)					
Seronegative	2362	37	1.6	0	0
1-2 bands	505	143	28.3	2	1.4
3 bands	186	114	61.3	3	2.6
4-7 bands	20	16	80.0	2	12.5
<i>Total</i>	3073	310	10.1	7	2.3
PHASE III (immediately post-intervention)					
Seronegative	2532	0	0	--	--
1-2 bands	565	53	9.4	0	0
3 bands	365	235	64.4	1	0.4
4-7 bands	68	54	79.4	2	3.7
<i>Total</i>	3530	342	9.7	3	0.9

* Phase I necropsy was conducted during a culling intervention in which the majority of pigs were removed from 6 geographically isolated villages in which no chemotherapy or vaccine had been previously applied. The necropsies in Phases II-III were conducted as a measurement of intervention effect either immediately after the intervention or 12 months post intervention. Necropsy samples covered most seropositive pigs to maximize the likelihood of detecting infections.

** Live, non-degenerated cysts were defined as cystic structures filled with clear fluid. Formal viability testing and histopathology were performed in Phase II only.

IX.3 AUTORIZACIONES.

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jan 18, 2017

This Agreement between Luz Maria Moyano ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4032271281254
License date	Jan 18, 2017
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Epilepsy Research
Licensed Content Title	Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence
Licensed Content Author	Jorge G. Burneo,Jose Tellez-Zenteno,Samuel Wiebe
Licensed Content Date	August–September 2005
Licensed Content Volume Number	66
Licensed Content Issue Number	1-3
Licensed Content Pages	12
Start Page	63
End Page	74
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of	1 figures/tables/illustrations
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes

Number of languages	2
Languages	Spanish French
Order reference number	
Original figure numbers	Figure N°1
Title of your thesis/dissertation	Epidemiología de la epilepsia en el Perú: Neurocisticercosis como causa de epilepsia secundaria en la región norte del Perú
Expected completion date	Mar 2017
Estimated size (number of 1 pages)	
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Requestor Location	Luz Maria Moyano Resd Heroes del Cenepa Block 5 Dpto 104, puyango-Tumbes
Tumbes,	Tumbes 24000 Peru
Attn: Luz Maria Moyano	
Total	0.00 USD