Validez de tres métodos de inmuno-diagnóstico de neurocisticercosis: revisión sistemática de la literatura con meta-análisis 1960-2014

Jaiberth Antonio Cardona-Arias, Yoneida Elena Carrasquilla-Agudelo y Deisy Cristina Restrepo-Posada

Validity of three methods for immuno-diagnostic of neurocysticercosis: systematic review of the literature with meta-analysis 1960-2014

Introduction: The screening of neurocysticercosis is complex and immunological methods have varying validity. **Objective:** To evaluate the validity of ELISA for antigen and antibody, and EITB for antibody in the screening of neurocysticercosis. **Methods:** Meta-analysis of diagnostic tests with an *ex-ante* protocol implemented in five databases with 15 search strategies, ensuring reproducibility in the selection and extraction of information. Sensitivity, specificity, likelihood ratios (LR), diagnostic odds ratio and ROC curve were estimated in MetaDiSc, and predictive values, and Youden index were estimated in Epidat. **Results:** EITB presented sensitivity of 85.7% (95% CI 83.5-87.7), specificity 93.9% (95% CI = 92.7-95.0), PLR 19.6 (95% CI = 8.6-44.6), NLR 0.16 (95% CI = 0.12-0.21), OR diagnostic 136.2 (95% CI = 54.7-342.6) and area under the curve 0.926. In ELISA for antibody sensitivity was 87.5% (95% CI = 86.1-88.8), specificity 92.2% (95% CI = 91.4-93.0), PLR 11.3 (95% CI = 8.45-15.11), NLR 0.15 (95% CI = 0.13-0.18), diagnostic OR 87.4 (95% CI = 60.1-127.1) and area under the curve 0.950. ELISA for antigen showed low diagnostic validity. No differences were found in these parameters by sample, antigen or antibody type. **Conclusion:** ELISA for antibodies and EITB have a similar diagnostic value, detection of serum and CSF showed a similar validity.

Key words: neurocysticercosis; immunologic tests; validity of tests; meta-analysis.

Palabras clave: neurocisticercosis; pruebas inmunológicas; validez de las pruebas; meta-análisis.

Universidad de Antioquia.
Medellín, Colombia.

Escuela de Microbiología
Grupo de investigación Salud y
Sostenibilidad (IAC, YEC, DCR).

Universidad Cooperativa de
Colombia, Medellín, Colombia.
Facultad de Medicina (IAC).

Fuente de financiamiento:

Universidad de Antioquia,
Universidad Cooperativa de
Colombia Estrategia Sostenibilidad
2014.

Los autores declaran no tener
conflicto de interés.

Recibido: 30 de septiembre de
2015

Aceptado: 7 de diciembre de 2016

Correspondencia a:

Jaiberth Antonio Cardona Arias
jaiberthcardona@gmail.com

Introducción

La cisticercosis es una enfermedad infecciosa causada por el estadio larval del parásito *Taenia solium* o cisticerco. La infección se da por el consumo de agua o alimentos contaminados con heces humanas que contiene los huevos de *T. solium* o por auto-infección; por lo tanto, es una infección que se transmite de persona a persona por vía fecal-oral, favorecido principalmente por falta de higiene y saneamiento¹. El ciclo de vida de *T. solium* involucra al ser humano como hospedero definitivo al alojar la forma adulta, y al cerdo como hospedero intermediario al alojar la forma larvaria o cisticerco; sin embargo, el hombre también puede actuar como hospedero intermediario al ingerir huevos de *T. solium*, desarrollando en ese caso cisticercosis. Los huevos ingeridos eclosionan en el intestino y el embrión liberado atraviesa la pared intestinal donde llega al sistema circulatorio². Puede afectar a diferentes tejidos sólidos del organismo como músculo, ojos, hígado, pulmones, cerebro y médula espinal donde se establece y continúa su transformación en cisticerco, el cual desplaza las estructuras normales y genera inflamación²⁻⁵.

La cisticercosis del sistema nervioso central (SNC) o neurocisticercosis (NCC) es la forma más grave y constituye la enfermedad neurológica de origen parasitario más importante. El parásito subsiste en el SNC y presenta pocos cambios inflamatorios. Al iniciar el ciclo de vida del cisticerco se presentan varios estadios: se inicia con el vesicular en el que el cisticerco se encuentra vivo, puede permanecer por décadas y la reacción inflamatoria es escasa; después de una reacción inflamatoria efectiva aparece el estadio coloidal en el cual hay una involución, la membrana del cisticerco se vuelve más gruesa y el escólex muerto se transforma en gránulos mineralizados, dando origen al estadio nodular granular el cual presenta duración variable y posteriormente da origen a la etapa nodular calcificada en la cual sólo se identifica un nódulo calcificado con escasa reacción inflamatoria⁶⁻⁹.

La NCC es una de las principales causas de epilepsia de aparición tardía en países en vía de desarrollo y es una de las enfermedades más importantes en salud pública por sus implicaciones sociales y económicas⁵. Es endémica en algunas regiones de centro y sur América (Brasil y México), África medial, sureste asiático, India y China¹⁰. La Organización Mundial de la salud (OMS) estima que

más de 80% de los 50 millones de personas afectadas en el mundo por epilepsia viven en países de bajos y medianos ingresos, en muchos de los cuales las infecciones por *T. solium* son endémicas en las personas y los cerdos. Los principales factores de riesgo que favorecen la aparición de esta entidad son la falta de higiene, saneamiento deficiente y utilización en la agricultura de aguas sin tratar o insuficientemente tratadas^{4,11}.

La prevalencia en el mundo es desconocida y sólo se conocen datos procedentes de investigaciones; en un estudio publicado en 2014 se encontró una frecuencia global de NCC de 29%¹²; algunas estimaciones en India y Latinoamérica indican que entre 26,3 y 53,8% de los casos activos de epilepsia son producto de la NCC¹⁰, se estima que 75.000.000 personas en América Latina habitan en regiones endémicas, de las cuales aproximadamente 400.000 han presentado síntomas. En reportes del Instituto Nacional de Salud de Colombia se han citado las siguientes seroprevalencias de NCC: Brasil 3,0-5,6%; México 1,3-10,0%; Perú 7,1-26,9%; Honduras 15,6-17,0%; Ecuador 2,6-14,3%; Guatemala: 10-17%; Bolivia: 22%; Venezuela: 4-36,5%; Colombia: 1,8-2,2%¹³. En Medellín-Colombia, un estudio encontró una seroprevalencia de cisticercosis en la población general de 8,5%, la más alta se presentó en el departamento de Vaupés (40,2%) y la menor en el departamento de Caldas (0,5%)¹⁴.

El diagnóstico de la NCC requiere de la correlación de datos clínicos, serológicos, epidemiológicos y de neuroimagen, debido a que la enfermedad presenta signos y síntomas inespecíficos. Para establecer el diagnóstico definitivo y el tipo de enfermedad se requiere la tomografía computarizada (TC) y/o la imagen por resonancia magnética (RM); sin embargo, son procedimientos muy costosos, poco disponibles en zonas endémicas y en muchos pacientes no se obtienen resultados claros debido a la ubicación cerebral o al estado de desarrollo del cisticerco. Por esta razón, se utilizan pruebas serológicas como ayudas diagnósticas; no obstante, en muchos ensayos se han reportado datos de sensibilidad y especificidad muy bajas, por lo que actualmente sólo se utiliza de rutina el ensayo inmunoenzimático de electrotransferencia (EITB) para la detección de anticuerpos y el inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) para la detección de antígenos o anticuerpos, que además de presentar alta sensibilidad y especificidad, son menos costosos, más asequibles en zonas endémicas, lo que deriva en un menor tiempo de diagnóstico, tratamiento oportuno y disminución de las secuelas de la enfermedad¹⁵⁻¹⁷.

A pesar de las ventajas que presentan estas pruebas serológicas, en estudios previos se han encontrado las siguientes limitaciones: *validez diagnóstica divergente*, por ejemplo en ELISA para detección de anticuerpo se ha reportado sensibilidad tan baja como 37%¹⁸ y 40%¹⁹,

o tan alta como 98%²⁰ y 95%²¹; en EITB sensibilidad de 35%²² y 47%^{18,23} hasta valores de 98%²⁴ y 94%^{25,26}; mientras en ELISA para detección de antígenos se ha reportado sensibilidad de 59%²⁷ y 46%²⁸; *evalúan pocos pacientes*, como estudios donde incluyen 20²⁹, 14^{30,31} o 10³² pacientes con la enfermedad; *se estudian poblaciones diferentes* como niños³³⁻³⁵ o adultos^{28,29,36}.

Por tales limitaciones, el objetivo de esta investigación es evaluar la validez diagnóstica de ELISA para detección de antígenos y anticuerpos, y EITB para detección de anticuerpos en el diagnóstico de NCC, a partir de una revisión sistemática con meta-análisis de estudios publicados en el periodo 1960-2014. La relevancia de la revisión sistemática con meta-análisis radica en que este método permite la integración de estudios individuales mediante una búsqueda exhaustiva y reproducible para obtener una visión global de las características diagnósticas de las pruebas serológicas, disminuye sesgos, presenta mayor precisión y validez de las conclusiones y se obtiene mayor evidencia a menor costo³⁷.

Material y Métodos

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura con meta-análisis.

Protocolo de búsqueda y selección de los artículos según las fases de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)³⁸

Identificación o búsqueda de información. Se realizó una búsqueda de artículos originales publicados en las bases de datos PubMed, Scielo, Science Direct, Wiley, Embase y en la Biblioteca Cochrane para revisiones sistemáticas (EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews) a partir de las siguientes estrategias de búsqueda: Cysticercosis AND diagnosis, Cysticercosis AND immunoassay, Cysticercosis AND validity, Neurocysticercosis AND diagnosis, Neurocysticercosis AND immunoassay, Neurocysticercosis AND validity, Cysticerci AND diagnosis, Cysticerci AND immunoassay, cysticerci AND validity, ELISA AND cisticercosis, ELISA AND neurocysticercosis, ELISA AND cysticerci, EITB AND cisticercosis, EITB AND neurocysticercosis, EITB AND cysticerci.

Algunas sintaxis empleadas fueron: (Cysticercosis[Title/Abstract]) AND Diagnosis[Title/Abstract]; TITLE-ABSTR-KEY (Neurocysticercosis) and TITLE-ABSTR-KEY (immunoassay); (Cysticercosis[Title/Abstract]) AND validity[Title/Abstract]; TITLE-ABSTR-KEY (Neurocysticercosis) and TITLE-ABSTR-KEY (validity); (ti:((ab:(ELISA AND cisticercosis))))); (ELISA AND cisticercosis):ti,ab.

Aplicación de los criterios de inclusión

Estudios originales, con términos de búsqueda en título o resumen, desarrollados en humanos, investigaciones de evaluación diagnóstica y que reportaran la sensibilidad y especificidad de las pruebas ELISA-antígeno, ELISA-anticuerpo y EITB, especificando el protocolo de ejecución de las técnicas diagnósticas. En esta etapa se realizó la eliminación de los artículos duplicados.

Elección o aplicación de los criterios de exclusión

Artículos que evaluaban pruebas diferentes para diagnóstico de NCC, aquellos en los que no era posible evaluar la validez interna por no hacer explícitos principios o métodos de las pruebas empleadas (ejemplo el tipo de antígeno o de anticuerpo empleado), los que no hubiesen realizado cegamiento entre evaluaciones o que no definieron la prueba de referencia, aquellos con bajo tamaño de muestra (< 10) o datos incompletos para la estimación de los parámetros de validez diagnóstica y estudios que cumplieran nueve o menos criterios de la guía QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*)³⁹ cabe aclarar que con el último criterio no fue excluido estudio alguno dado que halló una elevada y homogénea calidad metodológica; asimismo, no fue necesario hacer análisis por subgrupos según el grado de calidad metodológica de los estudios individuales.

Recolección de la información

Se realizó una búsqueda por sensibilidad (sin restricción a Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS, o *Medical Subject Headings MeSH*) en la que se aplicaron los filtros propios de cada base de datos (términos en título, resumen o palabra clave), para disminuir la cantidad de artículos obtenidos con cada estrategia de búsqueda, los cuales se exportaron al programa *EndNoteWeb* para la eliminación de artículos duplicados en las diferentes bases de datos y estrategias de búsqueda. De esta forma, se obtuvo el mayor número de estudios posibles indizados en las bases de datos bibliográficas y se garantizó la exhaustividad y reproducibilidad del protocolo de investigación.

La búsqueda de la información la realizaron dos investigadores de forma independiente para garantizar su reproducibilidad; las discrepancias se resolvieron por consenso. Los estudios que cumplieran los criterios de inclusión fueron leídos en su totalidad para aplicar los criterios de exclusión y determinar el número de investigaciones que se incluirían en la síntesis cuantitativa.

Asimismo, se determinaron las variables a analizar en cada estudio: lugar de estudio, año de publicación, tipo de población, técnica evaluada, prueba o pruebas de referencia empleadas, número de sujetos estudiados clasificados en verdaderos positivos (individuos con la infección que presentan un resultado positivo), falsos positivos (individuos sin la infección que presentan

un resultado positivo), falsos negativos (individuos con la infección que presentan un resultado negativo), verdaderos negativos (individuos sin la infección que presentan un resultado negativo), y otras variables como tipo de muestra, de antígeno o anticuerpo, características del parásito (calcificado, viable, único, múltiple). Para la extracción de la información se diseñó una hoja de cálculo en formato Excel (*Microsoft Office*) la cual fue diligenciada independientemente por dos investigadores; para garantizar la reproducibilidad en la extracción de los datos o el acuerdo entre los revisores, se calculó el índice kappa para las variables cualitativas y coeficiente de correlación intraclase para las cuantitativas, con un resultado de 1,00.

Análisis de la información

En los artículos que realizaron la evaluación diagnóstica con varios tipos de muestra, de antígeno o de anticuerpo, se realizó la comparación de su sensibilidad y especificidad para determinar la existencia o no de diferencias estadísticas a partir del intervalo de confianza para la diferencia de proporciones. En el caso de que ambos parámetros fuesen estadísticamente iguales (en las diferentes muestras, antígenos o anticuerpos estudiados), se tomó su valor ponderado; en caso contrario, se ingresó al meta-análisis la información de cada subgrupo de estudio como un resultado independiente.

Para cada prueba se evaluó sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud o cocientes de probabilidad (CP), este último categorizado en: *excelente ayuda en el diagnóstico*: CP- $< 0,1$ y CP+ > 10 ; *buena ayuda diagnóstica o de importancia clínica*: CP- entre 0,1-0,2 y CP+ 5-10; iii) *poca ayuda al médico clínico*: CP- entre 0,21 y 0,5 CP+ entre 2 y 5 y *la prueba no presentaba capacidad discriminante* para CP- entre 0,51 y 1,0 o CP+ entre 1 y 2. Se estimaron curvas *receiver operating characteristic* (ROC) para el área bajo la curva de cada técnica, con la constante de Moses y mínimos cuadrados no ponderados. Se categorizó como *buena* para valores entre 0,75 y 0,89; *muy buena* entre 0,90 y 0,95 y *excelente* a partir de 0,96. La razón de Odds diagnóstica (ORD) se tomó como de *pésima utilidad* en resultados cercanos a 1,0 y de *excelente utilidad* para discriminar a los sujetos sanos de los infectados con valores mayores a 100. Estos parámetros se almacenaron y analizaron en el software *Meta-analysis of studies of evaluations of Diagnostic and Screening tests* Meta-DiSc.

Se empleó el método de aglomeración con el estadístico Prueba Q (χ^2) de Der Simonian-Laird (REM), se agregó 0,5 a las celdas con cero, se calcularon los intervalos de confianza de 95% con corrección por sobre-dispersión. Se determinó la heterogeneidad u homogeneidad de los meta-análisis de cada parámetro de la evaluación diagnóstica a través del estadístico Q de Cochran que sigue

una distribución χ^2 y para el análisis de sensibilidad se estableció el porcentaje de peso de cada estudio individual sobre el resultado global de la CP+, CP- y ORD. Además, en MetaDiSc se realizaron los Forest Plot para la sensibilidad, especificidad, CP+, CP- y ORD, como resultado total del meta-análisis, para evidenciar efectos individuales y el efecto global, con sus respectivos intervalos de confianza.

Se debe precisar que el MetaDiSc no presenta los resultados relacionados con los valores predictores, la proporción de resultados falsos, el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados ni el índice J de Youden, por lo que estos parámetros, con sus respectivos intervalos de confianza, fueron estimados con EPIDAT 3.1.

En todos los análisis se tomó una significación estadística de 0,05.

Resultados

En la aplicación de las diferentes estrategias de búsqueda y fuentes de información se identificaron 34.214 estudios, los cuales se redujeron a 1.003 estudios que incluían los términos de búsqueda en el título, se tamizaron 906 estudios y posterior al protocolo de investigación se incluyeron 58 estudios (Figura 1).

Los artículos seleccionados fueron publicados desde 1984 a 2014 y principalmente en países como Brasil, Perú e India, a partir de una población total de 10.770 individuos, 4.090 enfermos, 6.680 controles (4.138 sanos y 2.542 con otras infecciones). Sólo dos estudios evaluaron muestras de orina, en los demás se empleó suero o líquido céfalo-raquídeo (LCR) (Tabla 1).

En EITB los anticuerpos empleados fueron IgG contra glicoproteínas de *T. solium* recombinantes o sintéticas, como LMM (*lower molecular mass*), rTsMFas (*Taenia solium metacestodes recombinant fasciclin-like proteins*), Ts8B1, Ts8B2, Ts8B3 (*Taenia solium metacestodes recombinant proteins*), rGP5- rT24H (*recombinant Taenia solium protein antigens*). En ELISA de anticuerpo la mayoría detecta IgG (en algunos casos se emplearon IgM, IgA o IgE) utilizando antígenos como TS14, Ts18var1, HP6-3, Ts45W1 (*synthetic Taenia solium protein antigens*). J: *Jacalin unbound, for capturing of Taenia spp protein extracts*), DJ (*detergent Jacalin*), AJ (*aqueous Jacalin*), CF (*cystic fluid of Taenia solium*), TsAg (*Taenia solium antigens*), Tcra (*antigens from Taenia crassiceps cysticerci*), VF (*vesicular fluid of Taenia solium cysticerci*), entre otros. En ELISA de antígenos detectan principalmente B160/B60, B158C11 (*excretory/secretory proteins produced by Taenia solium cysts*) mediante anticuerpos monoclonales.

En niños se realizaron cinco estudios (3 con EITB y 2 Elisa), en adultos 11 y en los demás no se hace explícita la población de estudio. En relación con la prueba de referencia, la mayoría empleó como mínimo dos parámetros de clasificación, generalmente clínica y neuroimagen; a estos se sumaron en algunos estudios criterios serológicos, epidemiológicos o histopatológicos.

En la ELISA de antígeno, en 214 pacientes y 117 personas sin la enfermedad, se halló una sensibilidad de 55,6% (IC 95% = 48,7%-62,4%), Se debe precisar que en esta prueba, un estudio⁴¹ evaluó el cisticerco calcificado con una sensibilidad de 19%. La especificidad global fue de 94,0% (IC 95% = 88,1%-97,6%), CPP de 13,3 (IC 95% = 2,2-79,2), CPN de 0,33 (IC 95% = 0,14-0,81), OR diagnóstica de 63,5 (IC 95% = 14,7-274,1) y un área bajo la curva de 0,973.

En ELISA para anticuerpos, a partir de 42 estudios se estimaron los parámetros de la evaluación diagnóstica en 49 grupos debido a que en el estudio de Rosas⁴⁵ se presentaron diferencias entre los valores hallados en suero y en LCR. Los estudios de Scheel¹⁸, Ferrer⁷⁸ y Lee Y¹⁹ presentaron diferencias entre los datos obtenidos en las muestras con cisticercos calcificados o no, únicos o múltiples, activos o inactivo. Con esta prueba se evaluaron 3.334 enfermos y 6.301 sanos o con otras infecciones, hallando una sensibilidad de 76,0% (IC 95% = 74,5-77,4), especificidad de 89,8% (IC 95% = 89,1-90,6), CPP 9,22 (IC 95% = 6,9-12,4), CPN 0,19 (IC 95% = 0,15-0,25),

Figura 1. Algoritmo de selección de los textos.

Tabla 1. Descripción de los estudios

	Año	Lugar	Tipo de muestra	Enfermos	Otra infección	Sanos
EITB						
Villota G (24)	2003	Colombia	Suero	44	0	55
Hancock (26) (Calcificado)	2006	Perú	Suero	194	144	146
Hancock (26) (2+)				103	144	146
Monozzo J (40)	2008	Brasil	LCR	32	0	72
Atluri S (35)	2009	India	Orina/Suero	125	100	25
Soumyaranjan P (23)	2010	India	LCR	70	34	50
			Suero	160	98	100
Rao V (34)	2011	India	Suero	38	16	9
Bae Y (29)	2014	China	Suero	100	249	50
Noh (22) (Múltiple)	2014	Estados Unidos (EU)	Suero	107	210	191
Noh (22) (Simple)				52	210	191
Elisa Ag						
Castillo (41) (Viable)	2009	No definido	Orina	44	0	24
Castillo (41) (Calcificado)				43	0	24
Gabriel S (27)	2012	Tanzania	LCR/Suero	6	0	49
Elisa Ac						
Mohammad I (42)	1984	EU	LCR/Suero	38	38	12
Cho S (43)	1986	Corea	LCR/Suero	71	52	0
Costa J (44)	1986	Brasil	LCR/Suero	83	0	214
Rosas N (45)	1986	EU	Suero	123	0	556
			LCR	126	0	449
Pialarissi C (46)	1987	Brasil	LCR	125	0	94
Chang K (47)	1988	Corea	LCR/Suero	34	4	50
Vaz J (48)	1988	Brasil	LCR/Suero	112	88	69
Pialarissi C (49)	1995	Brasil	LCR	54	48	37
Vaz J (20)	1996	Brasil	LCR	41	0	32
García H (50)	2000	Perú	Suero	46	0	25
Da Costa I (51)	2001	Brasil	LCR	45	48	0
Aguilar R (52)	2002	México	LCR/Suero	24	0	50
Macedo H (53)	2002	Brasil	Suero	43	229	14
Sanchita D (32)	2002	India	LCR	10	20	10
Odashima N (54)	2002	Brasil	LCR	43	0	42
Gekeler F (55)	2002	Alemania	LCR/Suero	60	21	40
Mandal J (56)	2005	India	Suero	80	40	60
Agudelo P (57)	2005	Colombia	LCR/Suero	104	0	150
Arruda G (58)	2005	Brasil	Suero	23	32	48
Bueno E (59)	2005	Brasil	LCR/Suero	203	35	160
Machado G (60)	2007	Brasil	Suero	40	58	40
Suzuki L (61)	2007	Brasil	LCR	23	0	35
Oliveira H (62)	2007	Brasil	Suero	20	58	40
Shukla N (63)	2008	India	Suero	50	0	50
Subba A (33)	2008	India	Suero	125	0	125
Intapan P (31)	2008	Tailandia	Suero	14	44	20

Tabla 1. Descripción de los estudios (continuación)

	Año	Lugar	Tipo de muestra	Enfermos	Otra infección	Sanos
Elisa Ac						
Mayta H (64)	2009	Perú	Suero	20	0	20
Sahu P (65)	2009	India	LCR/Suero	62	132	150
Zimic M (66)	2009	Perú	Suero	50	109	0
Oliveira H (67)	2010	Brasil	Suero	40	62	40
Goncalves F (68)	2010	Brasil	Suero	40	45	30
Carvalho R (69)	2010	Brasil	LCR	22	44	0
Lee Y(19) (CDC 2+)	2011	EU Perú	Suero	108	252	114
Lee Y (19) (CDC Calcificado)				199	252	114
Lee Y (19) (Perú 2+)				150	0	248
Lee Y (19) (Perú Calcificado)				299	0	248
Carod J (30)	2012	Madascargar	Suero	14	60	99
Suzuki L (70)	2012	Brasil	LCR	64	65	0
Alves G (71)	2013	Brasil	Suero	40	62	30
EITB y ELISA						
Díaz (72) (EITB)	1992	Perú	Suero	34	0	51
Díaz (72) (ELISA)				34	0	51
Lee J (73)	1993	Corea	Suero	115	0	165
García E (74)	1995	México	LCR	100	0	100
Sloan L (75)	1995	EU	Suero	29	0	39
da Silva A (21)	2000	Alemania	LCR	57	50	0
Shiguekawa K (76)	2000	Brasil	Suero	22	55	30
Proaño N (77)	2002	México	Suero	100	0	70
			LCR	100	0	70
Scheel (18) (2+)	2005	Perú	Suero	73	79	97
Scheel (18) (Calcificado)				133	79	97
Ferrer (78) (Activo)	2007	Venezuela, España	Suero	31	57	30
Ferrer (78) (Inactivo)				31	57	30
Michelet (28) (ELISA-Ab)	2011	México	LCR	121	0	20
Michelet (28) (ELISA-Ag)				121	0	20
Michelet (28) (EITB)				121	0	20

OR diagnóstica de 56,2 (34,6-91,5) y área bajo la curva de 0,943.

Para EITB se tomaron 17 subgrupos de 12 estudios, de forma similar a ELISA. Algunos estudios presentaron datos estadísticamente diferentes al tomar cisticercos calcificados o no, único o múltiple; en éstos se incluyeron 1.786 enfermos y 3.174 sanos o con otras infecciones, hallando una medida global de sensibilidad 72% (IC 95% = 69-74), especificidad 93% (IC 95% = 92-94), CPP 19,06 (IC 95% = 8,41-43,23), CPN 0,25 (IC 95% = 0,18-0,34), OR diagnóstica 85,62 (IC 95% = 32,8-223,2) y área bajo la curva de 0,927.

A pesar de que los resultados anteriores de ELISA

para anticuerpos y EITB resultan satisfactorios, se debe precisar que la medida global presentó una eleva heterogeneidad, principalmente por los estudios que incluyeron muestras de orina y evaluación con cisticercos calcificados, degenerados o inactivos; en este sentido, para ELISA se hallaron valores de sensibilidad tan bajos como 37%¹⁸, 40%¹⁹, 44%¹⁹, 48%⁷⁸; mientras que en EITB se presentaron hallazgos similares con valores de sensibilidad de 35%²², 47%^{18,23}, 56%²⁶ y 64%³⁵.

Debido a los resultados insatisfactorios en la validez diagnóstica se realizó un análisis sin los estudios con cisticercos calcificados, degenerados, únicos y evaluados en orina.

Con posterioridad a esto, en EITB se halló una sensibilidad de 85,7% (IC 95% = 83,5-87,7), especificidad de 93,9% (IC 95% = 92,7-95,0), CPP 19,57 (IC 95% = 8,59-44,62), CPN 0,16 (IC 95% = 0,12-0,21), OR diagnóstica 136,2 (IC 95% = 54,7-342,6) y área bajo la curva de 0,926 (Figura 2).

En ELISA para anticuerpos la sensibilidad fue 87,5% (IC95% = 86,1-88,8), especificidad 92,2% (IC 95% = 91,4-93,0), CPP 11,3 (IC 95% = 8,45-15,11), CPN 0,15 (IC 95% = 0,13-0,18), OR diagnóstica 87,4 (IC 95% = 60,1-127,1) y área bajo la curva de 0,950 (Figura 3).

En la Tabla 2 se comparan los datos de validez, desempeño y eficiencia diagnósticas; en ésta se corrobora la baja utilidad diagnóstica de las pruebas en cisticercos calcificados dado que presentan un área bajo la curva menor al que se hallaría por azar (0,50), índices J de Youden menores a 0,5 y una proporción de pacientes correctamente diagnosticados muy baja. Entretanto, al eliminar las muestras con cisticercos calcificados, los resultados de validez, desempeño y eficiencia diagnóstica de la ELISA de anticuerpos y la EITB resultan iguales en todos los parámetros estimados.

Discusión

La NCC es la enfermedad parasitaria más frecuente del SNC; constituye un grave problema de salud pública y clínica dada su elevada magnitud y la generación de limitaciones físicas o mentales. La información clínica y epidemiológica orientan el diagnóstico, pero éste es principalmente por neuro-imagen, TC y RM, presentando mayor sensibilidad esta última, pero con la desventaja de ser más costosa y no detectar correctamente las calcificaciones^{79,80}.

Las técnicas inmunológicas usadas en el diagnóstico de la NCC detectan anticuerpos o antígenos específicos de *T. solium* en suero o LCR, actualmente se utilizan de rutina el EITB y el ELISA¹⁶. En esta revisión, la investigación más antigua que evaluó simultáneamente ambas técnicas data de 1992⁷².

EITB es un western blot que emplea siete glicoproteínas (GP) del cisticerco de *T. solium*, para la detección de anticuerpos en suero o LCR, posteriormente fue reconocido por la Organización Panamericana de Salud (OPS) como el método de elección en el inmunodiagnóstico de la NCC⁸¹, considerando que la reacción es positiva cuando se detectan anticuerpos contra una o más de las siete glicoproteínas. La prueba está disponible comercialmente y se ha reportado una alta sensibilidad y especificidad, que en el caso de este meta-análisis fue de 85,7% (IC 95% = 83,5-87,7) y 93,9% (IC 95% = 92,7-95,0) respectivamente. Sin embargo, se ha encontrado una muy baja sensibilidad de la

Figura 2. Metanálisis de la evaluación diagnóstica de EITB para neurocisticercosis.

Figura 3. Metanálisis de la evaluación diagnóstica de ELISA de anticuerpos para neurocisticercosis.

Tabla 2. Comparación de la validez diagnóstica de las tres pruebas y estratificada según la presencia o no de cisticercos calcificados

Parámetro	ELISA Ag	ELISA Ac			EITB		
		Total	Calcificado	Resto	Total	Calcificado	Resto
# Enfermos	214	3.334	662	2.672	1.786	394	1.392
# Sanos	117	6.301	877	5.424	3.174	598	2.576
S	56 (49-62)	76 (75-77)	42 (38-46)	87 (86-89)	72 (69-74)	51 (46-57)	86 (84-88)
E	94 (88-98)	90 (89-91)	94 (92-96)	92 (91-93)	93 (92-94)	95 (93-97)	94 (93-95)
CPP	13,3 (2,2-79,2)	9,2 (7-12)	7,1 (3-18)	11,3 (8-15)	19,1 (8-43)	12,9 (3-56)	19,6 (9-45)
CPN	0,33 (0,14-0,81)	0,19 (0,1-0,3)	0,63 (0,5-0,7)	0,15 (0,1-0,2)	0,25 (0,1-0,3)	0,51 (0,4-0,6)	0,16 (0,1-0,2)
ORD	63 (15-274)	56 (35-91)	12 (4-32)	87 (60-127)	86 (33-223)	25 (5-134)	136 (55-343)
ROC	0,973	0,943	0,450	0,950	0,927	0,165	0,926
VPP	94,4	79,8	67,1	85,7	85,3	87,9	89,1
VPN	53,7	87,6	65,8	93,2	85,5	74,9	91,9
Youden	0,5	0,66	0,26	0,8	0,65	0,47	0,8
PPCD	69,2	85	66,1	90,6	85,4	77,9	90,9

S: Sensibilidad. E: Especificidad. CPP: Cociente de Probabilidad Positivo. CPN: Cociente de Probabilidad Negativo. ORD: Razón de Odds Diagnóstica. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo. PPCD: Proporción de Pacientes Correctamente Diagnosticados.

prueba cuando existe un único cisticerco en el cerebro, no es una prueba cuantitativa, requieren de cerdos infectados con *T. solium* como fuente de glicoproteínas, la extracción del antígeno y realización de la prueba requiere experiencia del personal y laboratorios especializados, por lo que resulta costosa y poco asequible en áreas endémicas y estudios de campo^{30,82}.

Se han desarrollado proteínas sintéticas o recombinantes a partir de estas glicoproteínas, usando otros métodos de extracción e incluso obteniéndose antígenos desde parásitos relacionados como *T. crassiceps*, *T. hydatigena* y *T. saginata* para ser usados en ELISA u otras pruebas inmunológicas; sin embargo, la detección de anticuerpos específicos en suero o LCR indica exposición al parásito y no necesariamente presencia de enfermedad porque los anticuerpos pueden detectarse por largo tiempo después de pasada la infección⁸².

Aunque existe una alta variabilidad de los antígenos usados, principalmente en ELISA, este estudio no encontró diferencia significativa en la utilidad diagnóstica de la prueba cuando se usaba uno u otro antígeno, lo que evidencia que esta variable no constituye un aspecto esencial para las diversas pruebas diagnósticas.

La técnica de ELISA es fácil de realizar, cuantitativa, requiere de laboratorios menos especializados y por tanto, tiene mayor disponibilidad en los laboratorios de las zonas endémicas³⁰. Con esta técnica se puede detectar antígenos o anticuerpos para el diagnóstico de NCC; sin embargo, cuando se detectan antígenos (siendo el antígeno B de

T. solium el más usado), a diferencia de la detección de anticuerpos, predice la presencia de parásitos viables en el cerebro, e incluso, correlaciona los niveles de antígenos con el número y localización de las lesiones, siendo principalmente útil en aquellas personas inmunosuprimidas en las que la detección de anticuerpos no es posible, pero se han reportado sensibilidad y especificidad variables y sólo es útil en casos en que el cisticerco esté viable en el cerebro, por lo que no es usada de rutina en el diagnóstico^{82,83}.

Para comprender mejor los parámetros de evaluación diagnóstica expuestos en los resultados, es oportuno aclarar que la sensibilidad y especificidad indican la probabilidad de obtener un resultado concreto positivo o negativo, reflejando características intrínsecas de las pruebas sin verse afectados por la prevalencia de la enfermedad; sin embargo, tienen poca utilidad clínica a la hora de tomar una decisión frente a un resultado obtenido; por esta razón, es necesario determinar el valor predictor positivo (VPP) y el valor predictor negativo (VPN) que expresan la seguridad de la prueba diagnóstica, determinando la probabilidad de que un resultado positivo corresponda a un verdadero enfermo y que un resultado negativo corresponda a un verdadero sano, respectivamente. Sin embargo, estos valores se ven afectados por la prevalencia de la enfermedad en la población de estudio, haciendo necesario la determinación de otros parámetros que tengan utilidad en decisiones clínicas y no sean afectados por la prevalencia, como el cociente de probabilidades positivo (CPP) y negativo (CPN) que miden cuánto más probable

es un resultado positivo o negativo según la presencia o ausencia de enfermedad, respectivamente⁸⁴.

Se considera que una prueba es válida cuando la sensibilidad y especificidad están por encima del 80%, asimismo valores mayores de CPP indican mejor capacidad para diagnosticar la presencia de enfermedad y valores de CPN menores indican una mejor capacidad para diagnosticar la ausencia de enfermedad⁸⁵.

Para determinar índices de exactitud diagnóstica se realiza un análisis mediante curvas ROC que unifican el proceso de evaluación de las pruebas⁸⁵, determinando el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta y comparando la capacidad discriminativa entre varios test o varios estudios en el caso de los meta-análisis. El punto de corte donde se alcanza la más alta sensibilidad y especificidad y la prueba demuestra mayor capacidad de discriminación es aquel en el que se presenta el mayor índice de Youden (índice resumen de validez), que corresponde al ángulo superior izquierdo del gráfico⁸⁶. Se debe tener en cuenta que en la curva ROC no se puede observar en el gráfico el valor de los puntos de corte y tampoco se ve el número de sujetos de la muestra⁸⁵; asimismo es importante recordar que en algunas circunstancias las pruebas requieren mayor sensibilidad o especificidad de acuerdo al propósito para el que están diseñadas; en estos casos no se debe utilizar el índice Youden para determinar un único punto de corte porque resulta más útil determinar puntos de corte diferentes para cada parámetro⁸⁶.

Por otra parte, debido a la dificultad diagnóstica de la enfermedad, en el año 2000 del Brutto y cols., establecieron los siguientes criterios diagnósticos de NCC: *Absolutos*, demostración histológica del parásito, evidencia del escólex en estudios de neuro-imagen, visualización del parásito sub-retinal; *mayores*, evidencia altamente sugestivas de NCC en neuroimagen, EITB positivo, respuesta al tratamiento antiparasitario; *menores*, lesiones compatibles en neuroimagen, manifestaciones clínicas sugestivas, ELISA en LCR positivo para antígenos o anticuerpos anticisticercos, evidencia de cisticercosis extraneural; *epidemiológico*, estar o vivir en área endémica, historia de viaje a una zona endémica, contacto familiar con *T. solium*⁸⁷. Estos criterios se relacionan para establecer el diagnóstico definitivo o probable de NCC y entre ellos están las pruebas inmunológicas evaluadas en este meta-análisis; sin embargo, los resultados de EITB presentan mayor relevancia diagnóstica que la técnica de ELISA, que además de ser un criterio menor, debe realizarse en LCR. No obstante, este estudio demuestra que tanto EITB como ELISA para detección de anticuerpos, presentan similar utilidad diagnóstica, con sensibilidad de 86 y 87% y especificidad de 94 y 92%, respectivamente, y adicionalmente ELISA fue clasificada como muy buena ayuda diagnóstica, presentando CPN entre 0,1-0,2, CPP > 10 y área bajo la curva ROC 0,95.

Dado que la técnica de ELISA es fácil de realizar, requiere de laboratorios menos especializados y tiene mayor disponibilidad en los laboratorios de las zonas endémicas, sus resultados en suero deberían tomarse como *un criterio mayor* para el diagnóstico de la NCC junto con EITB, ya que no existe diferencia en su utilidad diagnóstica de estas pruebas cuando se realiza en suero o LCR; este hallazgo resulta de gran relevancia clínica, porque demuestra que no es necesario tomar una muestra tan invasora como el LCR cuando se pueden obtener los mismos resultados utilizando suero.

Aunque la detección de anticuerpos mediante ELISA o EITB, presentan buena sensibilidad y especificidad y ambas tienen alta capacidad discriminante entre sanos y enfermos, estas técnicas no tienen utilidad diagnóstica cuando el cisticercos está calcificado; no obstante, cabe resaltar que la reacción inflamatoria se presenta cuando pasa del estadio vesicular, donde se encuentra viable, al estadio coloidal, donde inicia el proceso de involución⁶⁻⁹, por tanto es en esos estadios donde mayor sintomatología se presenta y es importante el diagnóstico.

Además, se encontró que ELISA para detección de antígeno, aunque tiene una buena especificidad (94%) y presenta un buen CPP, la sensibilidad es muy baja (56%) y el CPN está por encima de 0,3, por tanto, tiene poca utilidad diagnóstica, lo que hace controversial su utilización en el diagnóstico de NCC porque la probabilidad de obtener falsos negativos es muy alta.

En términos metodológicos, vale destacar que el meta-análisis permite sintetizar la evidencia procedente de estudios disponibles sobre un tema de interés o pregunta de investigación concreta en el marco de una revisión sistemática previa⁸⁸, este presentan como principales ventajas el aumentar el tamaño de muestra, mejorando así el alcance estadístico, permitiendo detectar diferencias que pasaron inadvertidas en los estudios individuales; extraer conclusiones a partir de estudios con resultados contradictorios; generalizar conclusiones cuando se presenta heterogeneidad y responder preguntas que no se han respondido en los estudios originales⁸⁹. Así, este método ofrece un aumento en los tamaños de muestras en estudios demasiado pequeños para detectar un efecto y ser estadísticamente significativo, y la unificación de los estudios que presenten divergencias en la utilidad diagnóstica para NCC.

A pesar de las ventajas descritas, este estudio presenta múltiples limitaciones como se indica a continuación. Una cantidad importante de artículos de investigación no estuvieron disponibles dado que fueron retirados de las bases de datos por ser publicados hace más de 15 años. No fue posible realizar análisis por sub-grupos o meta-regresión por variables como el tipo de pacientes (sintomáticos o asintomáticos), de antígenos (crudo, purificado, recombinante), ubicación del cisticercos en el sistema nervioso

central, entre otras variables que potencialmente podrían explicar la heterogeneidad reportada en los parámetros de la validez diagnóstica. No fue posible evaluar el efecto que, sobre los parámetros de la evaluación diagnóstica, presentan las variaciones en las técnicas y principios de cada una de las pruebas estudiadas.

A pesar de ello, en la actual investigación se presentan múltiples ventajas como el incluir individuos de diferentes regiones endémicas y población general, un elevado tamaño poblacional, análisis por subgrupos según tipo de muestra, de cisticercosis, entre otras condiciones que ponen de manifiesto la elevada validez de los hallazgos o resultan útiles para orientar y mejorar la formulación y desarrollo de investigaciones en esta línea.

Conclusión

Se evidenció que ELISA para la detección de anticuerpos presenta una utilidad diagnóstica similar a EITB y por tanto debería utilizarse como *criterio mayor* en el diagnóstico de NCC, además, el tipo de muestra, así como los antígenos, no afectan los parámetros de validez diagnóstica por lo que debería considerarse la evaluación diagnóstica en suero, evitando el uso de procedimientos invasores para el análisis de LCR. No obstante, debido a que no fue posible identificar todas las potenciales fuentes de heterogeneidad, con excepción de presentar o no cisticercosis calcificada, el grado de recomendación de la conclusión es bajo.

Resumen

Introducción: La tamización de neurocisticercosis es compleja y los métodos inmunológicos presentan validez variable y generalmente bajos tamaños de muestra. **Objetivo:** Evaluar la validez de ELISA para detección de antígeno y anticuerpo, y EITB para detección de anticuerpo en la tamización de neurocisticercosis. **Métodos:** Meta-análisis de pruebas diagnósticas con un protocolo *ex-ante* aplicado en cinco bases de datos con 15 estrategias de búsqueda, garantizando reproducibilidad en la selección y extracción de la información. Se estimó sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad (CP), razón de odds diagnósticas y curva ROC en MetaDiSC, y valores predictores, índice de Youden y exactitud en Epidat. **Resultados:** EITB presentó sensibilidad de 85,7% (IC 95% = 83,5-87,7), especificidad 93,9% (IC 95% = 92,7-95,0), CPP 19,6 (IC 95% = 8,6-44,6), CPN 0,16 (IC 95% = 0,12-0,21), OR diagnóstica 136,2 (IC 95% = 54,7-342,6) y área bajo la curva 0,926. En ELISA para anticuerpos la sensibilidad fue 87,5% (IC 95% = 86,1-88,8), especificidad 92,2% (IC 95% = 91,4-93,0), CPP 11,3 (IC 95% = 8,45-15,11), CPN 0,15 (IC 95% = 0,13-0,18), OR diagnóstica 87,4 (IC 95% = 60,1-127,1) y área bajo la curva 0,950. ELISA para antígeno presentó baja validez diagnóstica. No se hallaron diferencias en estos parámetros según tipo de muestra, antígeno o anticuerpo. **Conclusión:** ELISA para anticuerpos y EITB presentan una utilidad diagnóstica similar, la detección de suero presentó una validez similar al líquido cefalorraquídeo.

Referencias bibliográficas

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Control de la neurocisticercosis [Internet]. Asamblea mundial de la salud. [Actualizado 2003 Mar. Citado 2015 Feb]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA56/sa5610.pdf.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Parasites-Cysticercosis [Internet]. USA. [Actualizado 2010 Jun. Citado 2015 Feb]. Disponible en: http://www.cdc.gov/parasites/cysticercosis/gen_info/index.html.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Teniasis/Cisticercosis [Internet]. [Actualizado 2015 May. Citado 2015 May]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs376/es/>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurocysticercosis [Internet]. USA. [Actualizado 2015 May. Citado 2015 May]. Disponible en: http://www.cdc.gov/media/DPK/2014/docs/npi/NPIs%20in%20US_Neurocysticercosis_May%202014.pdf.
- García H, Gonzales A, Evans C, Gilman R. *Taenia solium* cysticercosis. Lancet 2003; 362 (9383): 547-56.
- Ferrer E, Gárate T. Taeniosis and Cysticercosis. Helminth Infections and Their Impact on Global Public Health. Pisa, Italy: Springer; 2014. p. 201-28.
- Burneo J, Cavazos J. Neurocysticercosis and Epilepsy. Epilepsy Curr 2014; 14 (1): 23-8.
- Del Brutto O. Neurocysticercosis: A review. Sci World J 2014; 1 (1): 1-8.
- Fleury A, Escobar A, Chavarria A, Carrillo R, Sciutto E. Cisticercosis en el ser humano [Internet]. México. [Actualizado 2006 Jan. Citado 2015 Mar]. Disponible en: <http://www-lab.biomedicas.unam.mx/cistimex/s1.html>.
- Prasad K, Prasad A, Verma A, Singh A. Human cysticercosis and Indian scenario: a review. J Biosci 2008; 33 (4): 571-82.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cysticercosis. Epidemiology & Risk Factors [Internet]. USA. [Actualizado 2014 Ap. Citado 2015 Jan]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/parasites/cysticercosis/epi.html>.
- Ndimubanzi P, Carabin H, Budke C, Nguyen H, Qian Y, et al. A systematic review of the frequency of neurocysticercosis with a focus on people with epilepsy. PLoS Negl Trop Dis 2010; 2; 4 (11): e870.
- Instituto Nacional de Salud (INS), República de Colombia. Cisticercosis: Situación de la parasitosis [Internet]. Colombia. [Actualizado 2009 Nov. Consulta 2015 May]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiológico/Cisticercosis%202009.pdf>.
- Flórez A, Pastrán S, Vargas N, Beltrán M, Enríquez Y, et al. Cysticercosis in Colombia. Seroprevalence study 2008-2010. Acta Neurol Colomb 2013; 29 (2): 73-86.
- Nash T, García H. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. Nat Rev Neurol 2011; 7 (10): 584-94.
- Del Brutto O, Rajshekhar V, White, Tsang V, Nash T. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. Neurology 2001; 57 (2): 177-83.
- García H, Nash T, Del Brutto O. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. Lancet Neurol 2014; 13 (12): 1202-15.
- Scheel C, Khan A, Hancock K, García H, González A, Gilman R, Tsang V.

- Serodiagnosis of neurocysticercosis using synthetic 8-kD proteins: comparison of assay formats. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73 (4): 771-6.
- 19.- Lee Y, Handali S, Hancock S, Pattabhi S, Kovalenko V, Levin A, et al. Serologic Diagnosis of Human *Taenia solium* Cysticercosis by Using Recombinant and Synthetic Antigens in Quick ELISA. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84 (4): 587-93.
 - 20.- Vaz J, Nakamura P, Camargo M, Camargo E, Ferreira A. Dot-ELISA for the detection of anti-cysticercus cellulosa antibodies in cerebrospinal fluid using a new solid phase (Resin-treated polyester fabric) and cysticercus longicollis antigens. *Rev Inst IVied Trop São Paulo*. 1996; 31 (6): 391-6.
 - 21.- da Silva A, Quagliato E, Rossi C. A quantitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the immunodiagnosis of neurocysticercosis using a purified fraction from a *Taenia solium* cysticerci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37 (1): 87-92.
 - 22.- Noh J, Rodríguez S, García H, Lee Y, Wilkins P. Recombinant protein- and synthetic peptide-based immunoblot test for diagnosis of neurocysticercosis. *J Clin Microbiol* 2014; 52 (5): 1429-34.
 - 23.- Soumyaranjan P, Chandra S, Jayachandran S. Antibody specific to 43 kDa excretory-secretory antigenic peptide of *Taenia solium* metacestode as a potential diagnostic marker in human neurocysticercosis. *Acta Trop* 2010; 115 (1): 257-61.
 - 24.- Villota G, Gómez D, Volcy M, Franco A, Cardona E, et al. Similar diagnostic performance for neurocysticercosis of three glycoprotein preparations from *Taenia solium* metacestodes. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68 (3): 276-80.
 - 25.- Diaz J, Verastegui M, Gilman R, Tsang V, Pilcher J. Immunodiagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*): a field comparison of an antibody-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), an antigen-ELISA, and an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) Assay in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46 (1): 610-5.
 - 26.- Hancock K, Pattabhi S, Whitfield F, Yushak M, Lane W, et al. Characterization and cloning of T24, a *Taenia solium* antigen diagnostic for cysticercosis. *Mol Biochem Parasitol* 2006; 147 (1): 109-17.
 - 27.- Gabriel S, Blocher J, Dorny P, Abatih E, Schmutzhard E, et al. Added value of antigen elisa in the diagnosis of neurocysticercosis in resource poor settings. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6 (10): e1851.
 - 28.- Michelet L, Fleury A, Paris L, Sciutto E, Kendjo E, Bouteille B. Human neurocysticercosis: comparison of different diagnostic tests using cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (1): 195-200.
 - 29.- Bae Y, Yeom J, Wang H, Kim S, Ahn C, Yang H, Kong Y. *Taenia solium* metacestode fasciclin-like protein is reactive with sera of chronic neurocysticercosis. *Trop Med Int Health* 2014; 19 (6): 719-25.
 - 30.- Carod J, Randrianarison M, Razafimahefa J, Ramahefarisoa R, Rakotondrazaka M, Debruyne M, et al. Evaluation of the performance of 5 commercialized enzyme immunoassays for the detection of *Taenia solium* antibodies and for the diagnosis of neurocysticercosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 72 (1): 82-5.
 - 31.- Intapan P, Hotsri P, Kanpittaya J, Chotmongkol V, Maleewong W, Morakote N. Evaluation of IgG4 and total IgG antibodies against cysticerci and peptide antigens for the diagnosis of human neurocysticercosis by ELISA. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008; 26 (4): 237-44.
 - 32.- Sanchita D, Mahajan R, Ganguly N, Sawhney I, Dhawan V, Malla N. Detection of antigen B of *Cysticercus cellulosae* in cerebrospinal fluid for the diagnosis of human neurocysticercosis. *Trop Med Int Health* 2002; 7 (1): 53-8.
 - 33.- Subba A, Singhi P, Khandelwal N, Malla N. Serodiagnosis of neurocysticercosis in children with the use of *T. solium* cysticerci excretory secretory antigens by ELISA and immunoblotting. *13th Int Congr Infect Dis* 2008; 12: 12.
 - 34.- Rao VS, Singhi P, Khandelwal N, Malla N. 2D-PAGE analysis of *Taenia solium* metacestode 10-30 kDa antigens for the serodiagnosis of neurocysticercosis in children. *Acta Trop* 2011; 118 (2): 165-9.
 - 35.- Atluri S, Singhi P, Khandelwal N, Malla N. Evaluation of excretory secretory and 10-30 kDa antigens of *Taenia solium* cysticerci by EITB assay for the diagnosis of neurocysticercosis. *Parasite Immunol* 2009; 31 (3): 151-5.
 - 36.- Yera H, Dupont D, Houze S, Ben M, Gay F, Pilleux F, et al. Confirmation and follow-up of neurocysticercosis by real-time PCR in cerebrospinal fluid samples of patients living in France. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (12): 4338-40.
 - 37.- Haidich A. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia* 2010; 14 (1): 29-37.
 - 38.- Urrutia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin Barc* 2010; 135 (11): 507-11.
 - 39.- University of Bristol. The development of QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic test accuracy studies background [Internet]. University of Bristol. [Consulta 2015 may] Disponible en: <http://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/quadas/migrated/documents/background-doc.pdf>.
 - 40.- Monozzo J, de Moura J, Monteiro S, Thomaz V. Crude antigen from *Taenia crassiceps* cysticercus used as heterologous antigen in ELISA and in EITB for neurocysticercosis diagnosis of patients from Paraná-Brazil. *Braz Arch Biol Technol N Int J* 2008; 51 (6): 1127-37.
 - 41.- Castillo Y, Rodríguez S, García H, Brandt J, Hul A, Silva M. Urine antigen detection for the diagnosis of human neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80 (3): 379-83.
 - 42.- Mohammad I, Heiner D, Miller B, Goldberg M, Kagan I. Enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of cerebral cysticercosis. *J Clin Microbiol* 1984; 20 (4): 775-9.
 - 43.- Cho S, Kim S, Kang S, Choi D, Suk J. Evaluation enzyme-linked immunosorbent assay in serological diagnosis of human neurocysticercosis using paired samples of serum and cerebrospinal fluid. *Korean J Parasitol* 1986; 24 (1): 25-41.
 - 44.- Costa J. Teste imunoenzimático (ELISA) no diagnóstico da neurocisticercose. *Arq Neuro-Psiquiatr São Paulo* 1986; 44 (1).
 - 45.- Rosas N, Sotelo J, Nieto D. ELISA in the diagnosis of neurocysticercosis. *Arch Neurol* 1986; 43 (4): 353-6.
 - 46.- Pialarissi C. Estudo comparativo de testes sorológicos no diagnóstico imunológico da neurocisticercose. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1987; 29 (6): 367-73.
 - 47.- Chang KH, Kim W, Cho S, Han M, Kim C. Comparative evaluation of brain CT and ELISA in the diagnosis of neurocysticercosis. *AJNR* 1988; 9: 125-30.
 - 48.- Vaz J, Ferreira A. Imunodiagnóstico da neurocisticercose: teste imunoenzimático com antígenos quimicamente ligados a suportes para pesquisa de anticorpos em soro e líquido cefalorraquiano. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1988; 30 (1): 1-10.
 - 49.- Pialarissi C, Nitrini S. Comparação entre os testes de eritroimunoadsorção por captura, imunoenzimático e hemaglutinação passiva utilizados no diagnóstico da neurocisticercose. *Rev Saude Publica* 1995; 29 (2): 115-9.
 - 50.- Garcia H, Parkhouse R, Gilman R, Montenegro T, Bernal T, et al. Serum antigen detection in the diagnosis, treatment, and follow-up of neurocysticercosis patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 (6): 673-6.
 - 51.- da Costa I, Mineo J, Oliveira D, Ferreira M, Moura L, Biondi G, et al. Detection of IgG in cerebrospinal fluid for diagnosis of neurocysticercosis: evaluation of saline and SDS extracts from *Taenia solium* and *Taenia crassiceps* metacestodes by ELISA and immunoblot assay. *Trop Med Int Health* 2001; 6 (3): 219-26.
 - 52.- Aguilar R, Meza A, Torres J, Cedillo R, Enciso A, García R, et al. Evaluation of the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay for diagnosis of neurocysticercosis in children. *J Child Neurol* 2002; 17: 416-20.
 - 53.- Macedo H, Saramago R, Cipriano A, Sarmiento M, Vaz A, Peralta J. Avaliação de testes imunológicos para o diagnóstico da

- neurocisticercose. J Bras E Med Lab 2002; 38 (2): 93-103.
- 54.- Odashima N, Takayanagui O, de Castro J. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of IgG, IgM, IgE and IgA against *Cysticercus cellulosae* in cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis. Arq Neuropsiquiatr 2002; 60 (2B): 400-5.
- 55.- Gekeler F, Eichenlaub S, Mendoza E, Sotelo J, Hoelscher M, Löscher T. Sensitivity and specificity of ELISA and immunoblot for diagnosing neurocysticercosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21 (3): 227-9.
- 56.- Mandal J, Singhi P, Khandelwal N, Malla N. Evaluation of ELISA and dot blots for the serodiagnosis of neurocysticercosis, in children found to have single or multiple enhancing lesions in computerized tomographic scans of the brain. Ann Trop Med Parasitol 2006; 100 (1): 39-48.
- 57.- Agudelo P, Botero D, Palacio L. Evaluación del método ELISA de punto para el diagnóstico de la cisticercosis humana y para estimar valores de prevalencia en una región endémica en Colombia. Biomedica 2005; 25: 488-95.
- 58.- Arruda G, da Silva A, Quagliato E, Maretti M, Rossi C. Evaluation of *Taenia solium* and *Taenia crassiceps* cysticercal antigens for the serodiagnosis of neurocysticercosis. Trop Med Int Health 2005; 10 (10): 1005-12.
- 59.- Bueno E, Scheel C, Vaz A, Machado L, Livramento J, et al. Application of synthetic 8-kD and recombinant gp50 antigens in the diagnosis of neurocysticercosis by enzyme-linked immunosorbent assay. Am J Trop Med Hyg 2005; 72 (3): 278-83.
- 60.- Machado G, Santiago F, Mineo J, Costa J. Assessment of antigenic fractions of varying hydrophobicity from *Taenia solium* metacestodes for the diagnosis of human neurocysticercosis. Trop Med Int Health 2007; 11: 1369-76.
- 61.- Suzuki L, Arruda G, Barasnevicius E, Rossi C. Evaluation of *Taenia solium* and *Taenia crassiceps* cysticercal antigens for immunodiagnosis of neurocysticercosis using ELISA on cerebrospinal fluid samples. Rev Soc Bras Med Trop 2007; 40 (2): 152-5.
- 62.- Oliveira H, Machado G, Cabral D, Costa J. Application of *Taenia saginata* metacestodes as an alternative antigen for the serological diagnosis of human neurocysticercosis. Parasitol Res 2007; 101 (4): 1007-13.
- 63.- Shukla N, Husain N, Agarwal G, Husain M. Utility of *Cysticercus fasciolaris* antigen in dot ELISA for the diagnosis of neurocysticercosis. Indian J Med Sci 2008; 62 (6): 222-7.
- 64.- Mayta H, Hancock K, Gilmant R, Zamudio R, Castillo Y, Levine M. A novel *Taenia solium* protein that resembles troponin t proteins. J Parasitol 2009; 95 (3): 591-7.
- 65.- Sahu P, Parija S, Narayan S, Kumar D. Evaluation of an IgG-ELISA strategy using *Taenia solium* metacestode somatic and excretory-secretory antigens for diagnosis of neurocysticercosis revealing biological stage of the larvae. Acta Trop 2009; 110 (1): 38-45.
- 66.- Zimic M, Pajuelo M, Rueda D, López C, Arana Y, Castillo Y, Calderón M. Utility of a protein fraction with cathepsin L-like activity purified from cysticercus fluid of *Taenia solium* in the diagnosis of human cysticercosis. Am J Trop Med Hyg 2009; 80 (6): 964-70.
- 67.- Oliveira H, Machado G, Mineo J, Costa J. *Taenia saginata* metacestode antigenic fractions without affinity to concanavalin A are an important source of specific antigens for the diagnosis of human neurocysticercosis. Clin Vaccine Immunol 2010; 17 (4): 638-44.
- 68.- Goncalves F, Machado G, Oliveira H, Nunes M, Rezende P, et al. Hydrophobic fraction of *Taenia saginata* metacestodes, rather than hydrophilic fraction, contains immunodominant markers for diagnosing human neurocysticercosis. Rev Soc Bras Med Trop 2010; 43 (10): 254-9.
- 69.- Carvalho R, Costa D, Carvalho S, Nery C. Evaluation of an enzyme immunoassay for clinical diagnosis of neurocysticercosis in symptomatic patients. Rev Soc Bras Med Trop 2010; 43 (6): 647-50.
- 70.- Suzuki L, Rossi C. Evaluation of cysticercus-specific IgG (total and subclasses) and IgE antibody responses in cerebrospinal fluid samples from patients with neurocysticercosis showing intrathecal production of specific IgG antibodies. Arq Neuropsiquiatr 2012; 71 (2): 106-9.
- 71.- Alves G, de Oliveira H, Gennari M, Mineo J, Costa J. Serodiagnosis of human neurocysticercosis using antigenic components of *Taenia solium* metacestodes derived from the unbound fraction from jacalin affinity chromatography. Mem Inst Oswaldo Cruz 2013; 108 (3): 368-75.
- 72.- Díaz J, Verastegui M, Gilman R, Tsang V, Pilcher J, Gallo C, et al. Immunodiagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*): a field comparison of an antibody-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), an antigen-ELISA, and an enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) assay in Peru. The Cysticercosis Working Group in Peru (CWG). Am J Trop Med Hyg 1992; 46 (5): 610-5.
- 73.- Lee J, Kong Y, Ryu J, Cho S. Applicability of ABC-ELISA and protein A-ELISA in serological diagnosis of cysticercosis. Korean J Parasitol 1993; 31 (1): 49-56.
- 74.- García E, Ordóñez G, Sotelo J. Antigens from *Taenia crassiceps* cysticerci used in complement fixation, enzyme-linked immunosorbent assay, and western blot (Immunoblot) for diagnosis of neurocysticercosis. J Clin Microbiol 1995; 33 (12): 3324-5.
- 75.- Sloan L, Schneider S, Rosenblatt J. Evaluation of enzyme-linked immunoassay for serological diagnosis of cysticercosis. J Clin Microbiol 1995; 33 (12): 3124-8.
- 76.- Shiguekawa K, Mineo J, Moura L, Costa J. ELISA and western blotting tests in the detection of IgG antibodies to *Taenia solium* metacestodes in serum samples in human neurocysticercosis. Trop Med Int Health 2000; 5 (6): 443-9.
- 77.- Proaño J, Meza A, Olga Mata O, Correa D. Laboratory diagnosis of human neurocysticercosis: double-blind comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and electroimmunotransfer blot assay. J Clin Microbiol 2002; 40 (6): 2115-8.
- 78.- Ferrer E, Bonay P, Foster M, Gonzales L, Dávila I, Cortez M, et al. Molecular cloning and characterisation of Ts8B1, Ts8B2 and Ts8B3, three new members of the *Taenia solium* metacestode g 8 kDa diagnostic antigen family. Mol Biochem Parasitol 2007; 152 (1): 90-100.
- 79.- Del Brutto O. Neurocysticercosis. Rev Hondureña Neurocienc 1999; 3 (1): 96-9.
- 80.- Escalante H, Miranda E, Lorca M, Verástegui M, Torres P. La técnica de «Western blot» con antígenos de fluido vesicular de *Cysticercus cellulosae* para el diagnóstico de la cisticercosis. [Internet]. Chile. [Consulta 2015 Feb]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/parasitologia/v11_n1/pdf/a07v11n1.pdf.
- 81.- Ferrer E. Teniasis/Cisticercosis: Avances en diagnóstico inmunológico y molecular. Bol Mal Salud Amb 2006; 46 (1): 1-13.
- 82.- Deckers N, Dorny P. Immunodiagnosis of *Taenia solium* taeniosis/cysticercosis. Trends Parasitol 2010; 26 (3): 137-44.
- 83.- Fleury A, Hernández M, Fragoso G, Parkhouse R, Harrison R, Sciuotto E. Detection of secreted cysticercal antigen: a useful tool in the diagnosis of inflammatory neurocysticercosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2003; 97 (5): 542-6.
- 84.- Fernández P, Díaz F. Pruebas diagnósticas. Cad Aten Primaria 2003; 10 (1): 120-4.
- 85.- Burgueño M, García J, González J. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. Med Clin Barc 1995; 104 (1): 661-70.
- 86.- Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. Rev Chilena Infectol 2012; 29 (2): 138-41.
- 87.- del Brutto. Diagnostic criteria for neurocysticercosis, revisited. Pathogens Global Health 2012; 106 (5): 229.
- 88.- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) statement. Syst Rev 2015; 4 (1): 1.
- 89.- González J, Balaguer A. Revisión sistemática y metaanálisis (I): conceptos básicos. AEPap 2007; 3 (4): 1.