

Cisticercosis Humana: una dolencia olvidada.

Glenda Rojas⁽¹⁾, Cruz Manuel Aguilar⁽²⁾, Elizabeth Ferrer^(1,3), Yenny Alviarez⁽¹⁾, Michael Parkhouse⁽⁴⁾, María M. Cortéz A.⁽¹⁾

RESUMEN

Teniasis/Cisticercosis (T/C) es un binomio que refiere a dos enfermedades diferentes ocasionadas por *Tenia solium*: Teniasis, debida al establecimiento del estadio adulto en el ser humano y Cisticercosis, por el estadio larvario, en el cerdo o humano. La Cisticercosis es considerada una enfermedad olvidada, caracterizada por su prevalencia entre grupos poblaciones empobrecidos y por no ser percibida como una carga importante para la salud pública en comparación con enfermedades como VIH/SIDA, tuberculosis o malaria. La Neurocisticercosis, manifestación clínica por la localización de cisticercos en el sistema nervioso central, es la principal causa de epilepsia de aparición tardía en personas mayores de 25 años en países donde la infección por *T. solium* es endémica y constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial. Ha sido declarada como una enfermedad potencialmente erradicable, sin embargo, su control depende del desarrollo sociocultural y económico de las comunidades, de medidas de infraestructura para saneamiento ambiental y servicios de salud. La comprensión de que el problema de T/C constituye una amenaza, para el bienestar social de todos, permitiría que diferentes actores de la sociedad asuman el compromiso de combatirlos. En Venezuela, hay evidencia de la presencia del binomio T/C en zonas rurales y urbanas y se necesitan propuestas integrales para lograr su control.

Palabras clave: Teniasis, Cisticercosis, Neurocisticercosis, enfermedades olvidadas.

ABSTRACT

Human Cysticercosis: a neglected disease.

Taeniasis/Cysticercosis (T/C) refers to diseases caused by *Taenia solium* in man and pig: Taeniasis is the infection caused by the adult stage, while Cysticercosis refers to infection with the larval or metacestode stage. T/C are recognized as neglected diseases, a group of infections characterized by their prevalence in the poorest populations, and thus not constituting such an important burden to public health as HIV/AIDS, tuberculosis or malaria. However, human Neurocysticercosis (NCC) caused by the cerebral location of the metacestode; is a serious disease and a severe health public problem worldwide, causing a range of debilitating pathologies, including epilepsy-like symptoms. Indeed, there is a strong association between late onset epilepsy and NCC in endemic areas. Cysticercosis was declared as an eradicable disease in 1993, but its control depends on economical and socio-cultural development and control measures to ensure

adequate sanitary and public health services. The recognition that the T/C are a threat to the worldwide welfare would encourage the commitment to finance and develop the technical, social and political measures to eradicate these diseases. In contrast, recent evidence has now showed the presence of T/C in rural and urban areas of Venezuela. Given the highly infectious and debilitating nature of this parasite, there is an urgent priority to optimize the human and financial resources that permit the T/C control.

Key words: Teniasis, Cysticercosis, Neurocysticercosis, neglected diseases.

INTRODUCCIÓN

El parásito *Tenia solium* produce dos enfermedades diferentes; Teniasis y cisticercosis. La teniasis, alojamiento del adulto en el intestino del humano, donde produce huevos que son expulsados a través de las heces al medio ambiente, la posterior ingestión de estos por el cerdo causa la cisticercosis porcina; cuando el humano consume carne de cerdo poco cocida e infectada con cisticercos (estado larvario) se desarrolla un nuevo parásito adulto. Accidentalmente, cuando el hombre ingiere huevos de *T. solium* se produce la cisticercosis humana (1,2).

La localización de cisticercos en el sistema nervioso central ocasiona Neurocisticercosis (NCC), considerada como la enfermedad neurológica más importante de origen parasitario en el humano y la principal causa de epilepsia de aparición tardía en los países donde *T. solium* es endémica así como causa importante de síndromes convulsivos en pacientes pediátricos (3). La sintomatología de la NCC presenta gran polimorfismo (convulsiones, cefaleas y déficit neurológicos focales, secuelas neurológicas como epilepsia, hidrocefalia y demencia) de acuerdo al número y estado biológico del parásito, su morfología y el grado de reacciones inmunoinflamatorias que se produzcan, por lo que se hace muy difícil el diagnóstico presuntivo (4,5). El propósito de ésta publicación es, en primer lugar llamar la atención a la comunidad y especialmente al sector de salud pública, sobre la carga social y humana que genera el binomio Teniasis/Cisticercosis (T/C); y en segundo lugar, enfatizar la necesidad de propuestas basadas en enfoques integrados para su control.

Una dolencia olvidada.

El binomio T/C es considerado un problema grave de salud pública en varios países en vías de desarrollo donde las condiciones sociales, económicas y culturales favorecen el mantenimiento de esta zoonosis (6). La OMS la incluye como una de las enfermedades desatendidas u olvidadas, "neglected diseases", que agrupa dolencias que se concentran en las poblaciones más empobrecidas, que no son sujeto de denuncia obligatoria en la mayoría de los países y que no son percibidas como una carga importante para la salud pública, cuando se les compara con el VIH/SIDA, tuberculosis o malaria (las "tres grandes" "the big three") (7, 8, 9, 10).

Instituto de Investigaciones Biomédicas, FCS-Sede Aragua, Universidad de Carabobo (BIOMED-UC) (1). Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales (CIET-UC), FCS, San Carlos. Universidad de Carabobo (2). Departamento de Parasitología, FCS, Sede Aragua. Universidad de Carabobo (3). Instituto Gulbenkian de Ciencia, Oeiras Portugal (4).

Correspondencia: María M. Cortéz A. E-mail: milacortez3@yahoo.com

Financiamiento: Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo CDCH-0001-2004. Proyecto Alma Mater (OPSU) y Proyectos de Inversión Menor Lic. G. Rojas y Y. Alviarez.

Además, la industria farmacéutica no las considera como un blanco lucrativo, lo que desestimula la investigación y el desarrollo de drogas específicas, vacunas y herramientas de diagnóstico en este campo (11). Aunque distintas, estas enfermedades comparten condiciones que favorecen el mantenimiento de ciclos de transmisión que prevalecen entre grupos empobrecidos. Adicionalmente, la carencia de servicios de salud, bajos niveles de alfabetización, desnutrición y pobre higiene personal incrementa la vulnerabilidad a estas infecciones y entorpecen los esfuerzos de prevención (11,12).

Teniasis/Cisticercosis y Pobreza.

La cisticercosis afecta a 50 millones de personas a nivel mundial, y ocasiona aproximadamente 50.000 muertes al año, pudiendo transmitirse de humano a humano al ser adquirida por ruta fecal-oral (13, 3, 2) su presencia es un indicador inequívoco del subdesarrollo de una comunidad (4). El número de casos está creciendo en las áreas más pobres del medio rural de los países en vías de desarrollo (en África, Asia y Latinoamérica); aunque, últimamente, también se refiere como enfermedad emergente en países desarrollados por importación desde zonas endémicas (14).

En la mayoría de los portadores del parásito adulto los síntomas pueden pasar desapercibidos (ocasionales malestares gastrointestinales, pérdida de peso) por lo que ellos desconocen que están infectados y sus consecuencias (1). El signo resaltante es la expulsión de proglótidos, cada uno de los cuales puede contener aproximadamente 50.000 huevos, esto convierte a los portadores de *T. solium* en diseminadores importantes de la cisticercosis (15), pues, se ha demostrado, la presencia de grupos de pacientes con NCC alrededor de individuos portadores teniásicos (16), así mismo, mayor prevalencia de teniasis entre pacientes con NCC, con directa asociación entre la presencia de teniasis y la severidad de la enfermedad. Estas evidencias sugieren un rol importante en la autoinfección externa, relacionada con la severidad de la infección, descartando la concepción de la *Tenia* como un "invitado silencioso" que no ocasiona mayores problemas a los portadores (18).

Teniasis/Cisticercosis y registro de casos.

La no obligatoriedad de denuncia de casos de T/C, la escasa sensibilización de la comunidad médica hacia esta parasitosis y las diferencias de calidad y disponibilidad de recursos en los servicios médicos, determinan marcado sub-registro de casos (19). El estado actual del conocimiento sobre la carga en salud pública ocasionada por la Cisticercosis es deficiente, la mayor parte de la información se refiere a tasas de infección, pero escasean los datos sobre morbilidad y consecuencias socio-económicas. De hecho, la ausencia de datos epidemiológicos confiables de Cisticercosis es uno de los principales obstáculos en la planificación de campañas de control y prevención (20, 21).

Hasta ahora, el grupo de trabajo de Cisticercosis de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Carabobo ha diagnosticado y tratado 9 casos de T/C, y es de resaltar, que sólo uno, fue canalizado por un organismo oficial. La obligación de informar sistemáticamente los casos diagnosticados permitiría exponer ante clínicos y planificadores de políticas sanitarias su carga real en la población. La propuesta de declarar a la Cisticercosis humana como una enfermedad internacional de denuncia obligatoria pretende facilitar la cuantificación de la incidencia y prevalencia de NCC a nivel mundial, como paso necesario

para la aplicación de mecanismos de vigilancia apropiados (3). Sin embargo, algunos autores (21) difieren de este planteamiento considerando que T/C no ocasiona epidemias a gran escala, por lo que proponen la vigilancia y reporte a nivel nacional como rutina epidemiológica.

Teniasis/Cisticercosis como problema humano y social.

Desde lo social, la T/C constituyen entidades estigmatizantes, algunos pacientes presentan resistencia a participar en las evaluaciones, o rechazan la convivencia íntima de pareja. Podría presumirse que esta conducta está basada en vergüenza y miedo de ser confirmados como portadores del parásito adulto o de sufrir Cisticercosis; sin embargo se necesitan más estudios para evaluar adecuadamente la morbilidad, mortalidad y letalidad en términos de indicadores de salud pública, además de daños físicos, psicológicos y económicos que ella produce. La presión psicológica aumenta considerablemente debido a la estigmatización y a la discriminación que rodean a esta enfermedad, lo que puede obstaculizar el diagnóstico y tratamiento adecuado y la condición de NCC como problema de salud pública (19, 22, 23). Asimismo, la epilepsia causada por NCC representa incapacidad y pérdida de productividad del enfermo, un enorme gasto en anticonvulsivantes y en consultas médicas para el paciente y núcleo familiar afectado (3). Por otra parte, el grupo poblacional femenino, se ve directamente afectado, en su desarrollo personal y productivo, al tener que asumir el rol de cuidadoras de enfermos, a ellas se les impone socialmente este rol, y esto afecta la organización e infraestructura de la comunidad a corto y largo plazo por el impacto, principalmente, en las condiciones del hogar, en la educación y la formación de los niños.

En cuanto la expansión de la endemia, existe una real amenaza para una mayor diseminación de T/C hacia nuevas comunidades, por migración de portadores del parásito adulto, no identificados, desde áreas rurales endémicas hacia centros urbanos en busca de mejores condiciones de vida (14).

Otro aspecto a considerar es la cría de cerdos, lo cual constituye un dilema: pueden ser la única fuente de ingreso familiar y la depreciación o eliminación de la carne de cerdo infectada contribuye a agravar el cuadro de pobreza de estas familias (21); sin embargo, la cría de cerdos en forma libre en medios contaminados por heces humanas y el consumo de su carne sin inspección sanitaria, contribuye en el incremento de la Cisticercosis y sus consecuencias para la salud pública.

Por otra parte, el tratamiento masivo con antihelmínticos (praziquantel o niclosamida) ha sido utilizado como medida de control, no obstante, considerando que estas drogas actúan sobre el gusano adulto y que las comunidades afectadas carecen de facilidades para la disposición de excretas; este tipo de acciones podrían causar un incremento en la dispersión de los huevos de *T. solium* post-tratamiento, lo que agravaría el problema de transmisión de la infección en esas comunidades. En este sentido, algunos autores recomiendan tratamientos individuales, ya que reduce costos y evita posibles exacerbaciones de síntomas neurológicos en los individuos con NCC (6).

Una propuesta de acción para el control de la T/C en las zonas endémicas.

En Venezuela no existen datos oficiales sobre la prevalencia de T/C, ni de la morbilidad y mucho menos de la mortalidad que ésta pueda ocasionar; sin embargo, ha sido demostrada la presencia de casos de T/C, por seroprevalencia de

anticuerpos y antígenos de cisticercos y por diagnóstico parasitológico, en los estados Carabobo y Yaracuy (24), Táchira (25, 26), Lara (27) Sucre (28), Cojedes (29, 30), y Zulia (31) y Amazonas (32.) Esto evidencia la necesidad de evaluar la relevancia de la T/C en salud pública así como su impacto en la cría porcina de subsistencia y en la economía para nuestro país.

En cuanto a erradicación, aunque se ha planteado ésta posibilidad en T/C, y se han formulado estrategias para el control basadas en intervenciones amplias a corto y largo plazo, basada en tratamientos masivos para eliminar los focos de transmisión (13); ello es improbable en el futuro cercano, considerando el precario saneamiento ambiental, la escasa educación sanitaria, los deficientes servicios de diagnóstico y atención médica, junto al escaso desarrollo socioeconómico de estas comunidades (7, 21, 2, 34), sumado a la indiferencia de organismos públicos y privados ante la amenaza que significan las enfermedades olvidadas para el bienestar social. Por ello, indudablemente se requiere de: un abordaje integral, con asociación de los diferentes actores sociales, incluida la comunidad a riesgo; dependiendo el éxito de las propuestas de la voluntad política, del apoyo de las instituciones de educación superior (investigación, extensión y servicio), de la sociedad civil, de mejores financiamientos y de una planificación organizacional efectiva en el control de la transmisión en los focos detectados.

Dado que T/C forma parte del grupo de enfermedades olvidadas, las propuestas para su control se orientarían como acciones conjuntas tendientes a producir un beneficio múltiple (10, 11, 12, 32). Estas acciones deben dar rol predominante a la "participación comunitaria" en la solución integral del problema con el apoyo interinstitucional que ello amerita; donde el fortalecimiento de los aspectos educativos sobre la transmisión del parásito, los daños que el ocasiona, la necesidad de la disposición adecuada de las excretas humanas y el saneamiento ambiental deben ser enfatizados, todo ello, considerando que la comunidad es la determinante en el análisis y toma de decisiones de sus propias creencias, prácticas y decisión sobre posibles acciones (35).

Las instituciones de salud y de educación superior asesoran, acompañan, y además realizan acciones específicas en su campo de actuación (evaluación clínica, diagnóstico, tratamiento, etc.) y de evaluación de infraestructuras de servicio (mejoras de acceso a agua potable, construcción de letrinas). Los beneficios generados de estas acciones estarían representados no sólo en la disminución de la prevalencia de la T/C sino también en otras enfermedades olvidadas y sus consecuencias (diarreas, otras parasitosis intestinales, anemias, ausentismo escolar y laboral) ya que estas dolencias comparten condiciones de transmisión. El financiamiento de estas propuestas puede ser obtenido a través de los aportes de la empresa privada en cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica de Ciencia, Tecnología e Innovación (LOCTI) y de entes gubernamentales en relación a obras de infraestructura.

En conclusión, la T/C, al igual que las otras enfermedades olvidadas, actualmente significa un serio obstáculo para el desarrollo socioeconómico y la calidad de vida en países endémicos. La persistencia del círculo vicioso entre pobreza, enfermedad y escaso desarrollo, demuestra la importancia de enlazar las actividades del sector salud con los sectores de educación, vivienda, saneamiento, trabajo, obras públicas, transporte, agricultura, industria y desarrollo económico, con la

finalidad de lograr el mejoramiento de la salud, la promoción del desarrollo sustentable de las comunidades afectadas enfocando sus factores de riesgo, control y prevención. En resumen, el abordaje basado en dos aspectos básicos: saneamiento ambiental (disponibilidad de agua y letrinas) y educación sanitaria de escolares y adultos (información y modificación de hábitos de higiene), constituye el fundamento para el control no sólo de la teniasis, sino también de otras parasitosis intestinales, y para la eliminación de otros factores claves en el mantenimiento del ciclo, *pobreza/enfermedad*. Este ciclo obviamente, mantiene a los llamados "países en vías de desarrollo" en una "eterna vía", sin llegar al desarrollo. Venezuela no escapa de esta realidad.

AGRADECIMIENTOS

A las Profas. M. Martínez e I. Dávila, (Dpto Parasitología FCS-Aragua y Carabobo), Sra. María Lares y estudiantes tesisistas de pregrado y postgrado, que han contribuido a la realización de trabajos sobre T/C en el CIET-UC y BIOMED-UC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flisser A, Vargas-Parada L, Lacleste JP. *T. solium*: un parásito cosmopolita. Investigación y Ciencia. 2006; mayo 24-33.
2. Sciutto E, Fragoso G, Fleury A, Lacleste JP, Sotelo J, Aluja A, et al. *T. solium* disease in humans and pigs: an ancient parasitosis disease rooted in developing countries and emerging as a major health problem of global dimensions. Microb and Infect 2000; 2: 1875-1890.
3. Roman G, Sotelo J, Del Brutto O, Flisser A, Dumas M., Wadia N., et al. A proposal to declare neurocysticercosis an internacional reportable disease. Bull World Health Organ 2000; 78 (3): 399-406.
4. Carpio A, Escobar A, Hauser W. Cisticercosis and Epilepsy: a critical review. Epilepsia. 1998; 39(10):1025-1040.
5. Molinari J, García-M E, De la Garza Y, Ramírez J, Sotelo J y Tato P. Discrimination between active and inactive neurocysticercosis by metacestode excretory/secretory antigens of *T. solium* in an enzyme-linked immunosorbent assay. Am J Trop Med Hyg 2002; 66 (6):777-781.
6. Flisser A, Sarti E, Lightowlers M, Schantz P. Neurocysticercosis: regional status, epidemiology, impact and control measure in Americas. Act Trop 2003; 87:43-51.
7. Pawlowski Z, Allan J, Sarti E. Control of *T. solium* taeniasis/cysticercosis: from research towards implementation. Int J Parasitol 2005; 35:1221-232.
8. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Ottesen E, Ehrlich-S S, Sachs JD. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria. A comprehensive pro-poor health policy and strategy for the developing world. PLoS Med. 2006; 3(5) e102:576-584.
9. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Ehrlich-S S, Sachs JD, Savioli L. Control of Neglected diseases. N Engl J Med 2007; 357:1018-1027.
10. Ault SK. Pan American Health Organization. Regional strategic framework for addressing neglected diseases in neglected population in Latin America and the Caribbean. Mem Inst Oswaldo Cruz 2007; 102 (suppl. I): 99-107.

11. Ehrenberg JP, Ault SK. Neglected diseases of neglected populations: Thinking to reshape the determinants of health in Latin America and the Caribbean. *BMC Public Health* 2005;5:119.
12. Holveck JC, Ehrenberg JP, Ault SK, Rojas R, Vasquez J, Cerqueira MT, et al. Prevention, control, and elimination of neglected diseases in the Americas: Pathways to integrated, inter-programmatic, intersectoral action for health and development. *BMC Public Health*, 2007; 7:6.
13. Schantz PM, Cruz M, Sarti E, Pawloski Z. Potencial eradicability of Taeniasis and Cisticercosis. *Bull Pan Am Health Org.* 1993; 27: 397-403.
14. Schantz PM, Moore AC, Muñoz JL, Hartman BJ, Schaefer JA, Aron AM, et al. Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish community in New York City. *N Engl J Med* 1992; 327:692-695.
15. Willms K, Vargas-Parada L, Lacleite JP. Biología del parásito. Cisticercosis: guía para profesionales de la salud. Larralde C y de Aluja AS. 1° ed. México: Fondo de Cultura Económica. 2006, pp.19-40.
16. Sarti E, Schantz P, Plancarte A, Wilson M, Guitierrez O, Aguilera J, et al. Epidemiologic investigation of *T. solium* T/C in a rural village of Michoacan State, Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88:49-52.
17. Garcia HH, Gilman RH, Gonzalez AE, Pacheco R, Verastegui M, Tsang VCW. Human and porcine *T. solium* infection in a village in the highlands of Cusco. Perú. *Act Trop* 1999;73:31-36
18. Gilman RH, Del Brutto OH, García HH, Martínez M. Prevalence of taeniosis among patients with neurocysticercosis is related to severity of infection. *The CWG in Perú. Neurology* 2000; 55: 1062.
19. Organización Mundial de la Salud. (OMS) 55ª Asamblea Mundial de la Salud. 2002 Punto 13.18 del orden del día provisional A55/23.
20. Organización Panamericana de la Salud (OPS) 1994. Epidemiología y control de la taeniosis y cisticercosis en América Lat. OPS/OMS, Washington, 3, pp. 1-150.
21. Engels D, Urbani C, Belotto A, Meslin F, Savioli L. The control of human (neuro)cysticercosis: which way forward? *Act Trop* 2003; 87: 177-182
22. Cook G.C. Taeniasis and cisticercosis *J Roy Soc Med* 1998; 91 534-535.
23. DeGiorgio C, Pietsch-E. S, Tsang V, Corral-Leyva G, Ng L, Medina M, et al. Sero-prevalence of *T. solium* cisticercosis and *T. solium* taeniasis in California, USA. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 84-88.
24. Vera, A. (1994). Prevalencia de Teniasis por *T. solium* y riesgo epidemiológico de cisticercosis en las comunidades del Valle del Río Temerla (Capita) Estados Carabobo y Yaracuy. 1994. Tesis de Residencia en Salud Pública. Universidad de Carabobo. Venezuela.
25. Meza N, Rossi N, Sánchez N, Muñoz J, Hernández M, Urdaneta H. Teniasis y cisticercosis humana en una población rural del estado Táchira, Venezuela. *Act Cient Venez* 1999; AsoVAC; 50(supp 2) 265.
26. Meza NW, Rossi NE, Galeazzi TN, Sánchez NM, Colmenares FI, Medina OD, et al. Cysticercosis in chronic psychiatric inpatients from Venezuelan. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(3):504-9.
27. Ferrer E, Cabrera Z, Rojas G, Lares M, Vera A, de Noya BA, et al. Evidence for high seroprevalence of *T. solium* cisticercosis in individuals from three rural communities in Venezuela. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97:522-526.
28. Guzmán M, Guilarte del Valle, Urdaneta H. Seroprevalence of Teniasis and Cisticercosis in School Children From Peñón, Sucre, Venezuela. *Kasmera*, 2004; 32, 108-116.
29. Alviarez Y, Rojas G, Lares M, Santaella V, Vizcaya K, Rodríguez L, et al. Prevalencia de cisticercosis humana y porcina en la comunidad rural 'Valle del Río', Edo Cojedes. 2005. *Act Cient Venez.* 2007;58(1):463.
30. Rojas G, Alviarez Y, Lares M, Rodríguez L, Martínez M, Aguilar C. M., et al. Detección de coproantígenos de *Taenia* sp. mediante ELISA de captura con anticuerpos policlonales. *Acta Cient Venez.* 2007; 58 (Supl. 1): 456.
31. Villalobos-Perozo R, Cheng R, Díaz O, Estevez J, Beauchamp S, Cava J, et al. Seroprevalence and Risk factors of cysticercosis in pig farm workers and artisan/traditional pig breeders in the municipality of Mara, state of Zulia, Venezuela. *Kasmera* 2007; 35(1):26-37.
32. Ferrer E, Cortez MM, Perez H, de la Rosa M, de Noya BA, Dávila I, et al. Serological evidence for recent exposure to *T. solium* in Venezuelan Amerindians. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66:170-174.
33. Guisti TC. Noya-Alarcón OG. Enfermedades Desatendidas: una oportunidad para promover la Salud y el Desarrollo. *Rev Soc Med Quir Hosp. Emerg Perez de León.* 2007; 38 (Supl. 1):50-51.
34. Centre for Diseases Control and Prevention. Recommendations for the international Task Force for Diseases Eradication. *MMWR*1993; 42:1-38.
35. Propuesta PHAST, "Participatory Hygiene and Sanitation Transformation" disponible:http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_EOS_98.3_part1.pdf Consultado: 21/01/08.