

11232  
3  
2ej

RECIBO  
SECRETARIA DE SALUD  
21/02/95



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Postgrado  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital de Especialidades del  
Centro Médico La Raza

## CORRELACION CLINICA DE LA NEURO- CISTICERCOSIS CON LOS NIVELES DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL



hospital de especialidades

T E S I S

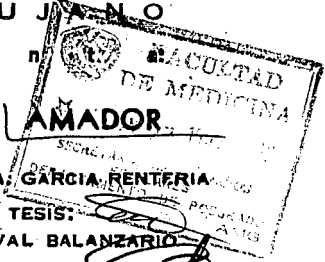
DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA

Que para obtener el Título de  
NEUROCIURJANO

p r e s e n t a

*[Handwritten signature]*

JESUS HUMBERTO AMADOR



PROFR. CURSO: DR. JOSE A. GARCIA RENTERIA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MIGUEL A. SANDOVAL BALANZARIO

*[Handwritten signature]*



IMSS

México, D. F.

Febrero de 1995

*[Handwritten signature]*

FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

0.- AGRADECIMIENTOS.	3
I.- INTRODUCCION.	5
II.- ASPECTOS HISTORICOS.	6
III.- CICLO BIOLOGICO DEL PARASITO.	7
IV.- ANATOMIA PATOLOGICA.	8
V.- EVOLUCION DE LA NEUROGISTICERCOSIS.	10
VI.- INMUNOLOGIA DE LA CISTICERCOSIS.	11
VII.- CUADRO CLINICO.	12
VIII.-DIAGNOSTICO.	13
IX.- TRATAMIENTO.	16
X.- FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	21
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.	22
VARIABLES.	23
HIPOTESIS.	24
TIPO DE ESTUDIO.	24
MATERIAL Y METODOS.	25
OBTENCION DE LAS MUESTRAS.	26
AMBITO GEOGRAFICO.	27
ANALISIS ESTADISTICO.	28
RESULTADOS.	29
DISCUSION.	31
GRAFICAS Y TABLAS.	33
BIBLIOGRAFIA.	48

DEDICATORIAS

A MI PADRE:

EN SU MEMORIA Y CON RESPETO  
POR LOS MOMENTOS QUE PASAMOS JUNTOS  
Y LOS MUCHOS QUE NOS FALTARON. .

A MI MADRE:

GRACIAS POR TU COMPRENSION Y  
EL APOYO BRINDADO CON TU FORTALEZA  
EN MIS MOMENTOS DE FLAQUEZA.  
POR TU AMOR QUE NO SE COMPARA CON NADA  
Y POR AYUDARME A CUMPLIR CON MI META  
DE OBTENER ESTA ESPECIALIDAD.

AGRADEZCO A DIOS, EL HABERME DADO UNOS  
PADRES COMO USTEDES.

**AGRADECIMIENTOS**

**A MI ESPOSA:**

**MA. ANDREA MEDINA CORDERO.**

**\* POR SU AMOR, APOYO Y COMPRENSION.**

**A MI HIJO:**

**\* JESUS HUMBERTO AMADOR MEDINA.**

**A MIS HERMANOS:**

**\* JESUS RICARDO.**

**\* JESUS REBECA.**

**\* FRUCTUOSO.**

**\* JESUS BEATRIZ.**

**\* JUANITA.**

**\* JESUS MARIBEL.**

**\* JOSE RAMON.**

**\* A MIS ABUELITOS Y TODA LA FAMILIA.**

A LOS PROFESORES DEL CURSO:

\* DR. JOSE ANTONIO GARCIA RENTERIA

\* DR. MIGUEL SANDOVAL BALANZARIO.

\* DR. JOSE ANTONIO MALDONADO LEON.

\* DR. JAIME ARTURO LEON RANGEL.

\* DR. MIGUEL ANGEL CELIS LOPEZ.

\* DRA. MAGDALENA BECERRA LOMELI.

FOR SUS ENSEÑANZAS, PACIENCIA Y AMISTAD.

QUIEN COMUNICA UNA IDEA CONSTRUCTIVA,

LO ENRIQUECE PARA SIEMPRE.

SON ELLOS QUIENES PUSIERON EN MIS MANOS ELEMENTOS

Y CONOCIMIENTOS PARA TENER ACCESO A LA REGION MAS

IMPORTANTE Y SENSACIONAL DE LA CREACION.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES:

POR LOS GRATOS Y DIFICILES MOMENTOS COMPARTIDOS.

MI MAS PROFUNDO AGRADECIMIENTO.

## INTRODUCCION

La cisticercosis es una enfermedad que se produce cuando el hombre se convierte en huésped intermediario del cestodo *Taenia solium* al infestarse con su forma larvaria denominada cisticerco (1). Su elevada frecuencia y la predilección de los parásitos por alojarse en el sistema nervioso, hace de la Neurocisticercosis (NCC) una de las patologías más frecuentes de la práctica neurológica, sobre la cual es necesario tomar medidas destinadas a controlar su propagación y facilitar el diagnóstico y tratamiento oportuno. Los avances recientes al respecto han aumentado nuestro conocimiento acerca de la enfermedad y han cambiado su pronóstico (2), sin embargo, las secuelas neurológicas y la elevada tasa de mortalidad reportada en algunas formas de NCC, aún son preocupantes. Por otra parte, existen aspectos de esta enfermedad que son mal comprendidos y otros controversiales, uno de ellos es la respuesta inflamatoria del huésped frente al parásito, parcialmente responsable del pleomorfismo clínico y la gravedad de la enfermedad.

## ASPECTOS HISTORICOS

La cisticercosis es conocida desde los tiempos de Aristóteles como una enfermedad del cerdo; sin embargo, la primera descripción en el ser humano fué hecha en 1550 por Paronoli, quien encontró vesículas redondas y llenas de líquido en el cuerpo calloso de un individuo que falleció a consecuencia de un evento vascular cerebral. Paronoli no identificó estas vesículas como parásitos; tal cosa fué hecha por Malpighi en el siglo XVII y posteriormente por Laennec, quien denominó cisticercos a dichas vesículas, nombre que deriva de las raíces griegas "KISTIC" y "KERKOS" que significan quiste y cola respectivamente (3). A mediados del siglo XIX, varios investigadores alemanes demostraron su asociación entre cisticercos y *Taenia solium*, estableciendo en forma definitiva que los primeros representan la forma larvaria del céstodo adulto. Los informes subsecuentes han sido múltiples y actualmente se considera a la cisticercosis como la parasitosis más frecuente en el sistema nervioso central (4,6).

La frecuencia de la NCC. es variable y se encuentra íntimamente relacionada con factores económicos y socioculturales (7).



## CICLO BIOLÓGICO DEL PARASITO

En la forma usual de transmisión, el ser humano porta en el intestino - la *Taenia solium*, popularmente conocida como "solitaria" y es el huésped único definitivo de dicho céstodo (1); éste se adquiere al ingerir carne de cerdo mal cocida, infestada con cisticercos. La *Taenia* adulta elimina diariamente proglótides grávidos que contienen aproximadamente cincuenta mil huevecillos cada uno. Estos huevecillos contaminan al cerdo, cuando este es eliminado con excretas humanas y así desarrolla cisticercosis muscular y cerebral. Similarmente, cuando el hombre ingiere alimentos contaminados con huevecillos de *Taenia solium*, se convierte también en huésped intermediario en el ciclo biológico de dicho céstodo y desarrolla cisticercosis.

Una vez ingeridos los huevecillos de *Taenia solium* entran en contacto con el jugo gástrico; dicha interacción favorece la eliminación del embrión hexacanto que atraviesa la pared intestinal y llega a la circulación sistémica donde es transportada a los tejidos del huésped para los que el parásito tiene trofismo (1). Prácticamente cualquier órgano de la economía puede sufrir infestación con cisticercos, sin embargo, los más frecuentemente infestados son ojo, músculo esquelético y sistema nervioso central (4).

## ANATOMIA PATOLOGICA

El cisticerco está compuesto de una membrana de tamaño variable, consta de 3 capas; cuticular externa, celular media y reticular interna (9). En la mayoría de las vesículas es posible observar el escólex invaginado presenta una estructura similar a la *Taenia solium*. El estudio microscópico permite identificar el estróbilo así como la membrana de la larva. Existe otra forma microscópica del cisticerco en la que no se identifica el escólex. Se acostumbra denominar "*cysticercus cellulosa*" a las larvas en las que se encuentra el escólex y "*cysticercus racemosus*" aquellas en las que el escólex ha degenerado (8), sin embargo, pensamos que tal terminología es inadecuada ya que se trata de un mismo parásito en distintas etapas evolutivas y no como se ha postulado (11,12), proveniente de 2 especies diferentes de *Taenia*.

El aspecto macroscópico de los cisticercos varía de acuerdo a su localización (4,9,10,13,14). Los cisticercos parenquimatosos son usualmente pequeños, pueden ser únicos o múltiples.

Los cisticercos meníngicos pueden ser pequeños o agruparse en racimos es frecuente observar engrosamiento anormal de las leptomeninges, más evidente en la base del cráneo (13). Un hallazgo frecuente en la cisticercosis meníngea es la afección de vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, que sufren un proceso de endarteritis y eventualmente oclusión secundaria (9,10). El sistema ventricular cerebral se afecta por cisticercos en dos formas diferentes; por desarrollo de endodermis o por la presencia de quistes intraventriculares (15,16). La endodermis granular ocurre a nivel de los agujeros de Monro o en el acueducto de Silvio (10,16).

Los cisticercos alcanzan el sistema ventricular generalmente atravesando los plexos coroideos de los ventrículos laterales y luego descienden -

hacia el III y IV ventrículos con el flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) (9).

En el canal espinal, los cisticercos pueden encontrarse en el parénquima medular o en el espacio subaracnoideo (74).

La reacción leptomenígea suele ser más intensa que los quistes cerebrales (9,13,14).

## EVOLUCION

Para comprender la gran variabilidad clínica de la NCC. es necesario revisar los cambios que sufren, en la mayoría de los casos, los parásitos a consecuencia de la reacción inflamatoria que el huésped desarrolla a su alrededor (19). Una etapa temprana es la forma vesicular con la membrana transparente, es delgada, el líquido que contiene es claro y la larva invaginada es de aspecto normal, así mismo, existe poca inflamación tisular a su alrededor. La segunda etapa es la vesicular coloidal, la membrana es gruesa, el líquido en su interior es turbio, la larva deleznable se observa el desarrollo de una cápsula de tejido conectivo alrededor del parásito con infiltrado inflamatorio compuesto principalmente de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Existe además, infiltrado inflamatorio - perivascular, gliosis moderada, signos de edema tisular, necrobiosis neuronal e hipervascularización en el parénquima adyacente. La tercera etapa evolutiva es la granular nodular, en la cual la vesícula reduce su tamaño y su contenido se vuelve semisólido incluyendo a la larva; se forma acúmulos de infiltrado inflamatorio entre la cápsula conectiva y la membrana vesicular, lo cual prácticamente despega al parásito del tejido nervioso adyacente. Dicho infiltrado se introduce a la larva a través del orificio de entrada del canal espinal y posteriormente penetra por el mismo. La membrana vesicular sufre un proceso de hialinización, posteriormente afecta a la larva. En esta etapa se observa además depósito temprano de calcio tanto en la membrana como en la larva. La última fase evolutiva del cisticerco es la nodular calcificada, en la cual el parásito se transforma en un nódulo sólido, calcificado y se rodea de una cápsula de tejido conectivo densa. En esta etapa se observan macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño rodeando al parásito; la gliosis puede ser intensa (14).

## INMUNOLOGIA DE LA CISTICERCOSIS

Uno de los aspectos más interesantes es la variabilidad que existe en el grado de respuesta inmune del huésped ante el parásito; la importancia de esta respuesta radica en su expresión clínica. Algunos pacientes con infestación masiva de cisticercos se encuentran prácticamente asintomáticos, mientras que otros con escasas lesiones presentan un cuadro neurológico complejo que eventualmente condiciona la muerte. En estos casos el grado de respuesta inflamatoria del huésped es determinante y que la respuesta física de los parásitos no explicaría por sí misma la gravedad del cuadro clínico.

La respuesta inflamatoria puede variar desde la tolerancia inmune en la cual el parásito permanece durante mucho tiempo, inclusive años en etapa vesicular, hasta una reacción de hipersensibilidad en la cual el cisticercos rápidamente presenta las 4 etapas evolutivas descritas y es destruido por el huésped. El problema en este último es la lesión concomitante del parénquima encéfalico causado por los mecanismos de inflamación. Tales extremos de respuesta inflamatoria no son explicables por variaciones en la capacidad antigénica de los cisticercos, sino por amplias variaciones en la respuesta inmune del huésped que podrían estar genéticamente determinadas, o bien, modificadas por diferencias de susceptibilidad individual al parásito (20,21).

Recientemente se demostró que la intensidad de la respuesta inflamatoria en la NCC. parenquimatososa es mayor en mujeres (22).

Existen estudios que sugieren que la intensidad de la respuesta en la NCC. esta influenciada por mecanismos donde participan interacciones entre sexo y antígenos de histocompatibilidad, fenómeno que ha sido documentado en padecimientos autoinmunes del sistema nervioso: E. Multiple (25).

#### CUADRO CLINICO

Las manifestaciones clínicas de la Neurocisticercosis son muy variadas y dependen, en gran parte, de la localización y número de las lesiones, del grado de respuesta inflamatoria del huésped y de secuelas ocasionadas por infestaciones previas (2,5,6,27,29,55,56). No existe un síndrome característico, ya que aún una de sus manifestaciones más frecuentes, la epilepsia, se presenta únicamente en el 52% de los casos (5). Por otra parte, más del 50% de los pacientes presentan formas mixtas de la enfermedad y uno de cada 4 con Neurocisticercosis sintomática cursa con exámen neurológico normal (2,5). Estos datos enfatizan el pleomorfismo de la enfermedad y la importancia de individualizar cada paciente, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos (32).

## DIAGNOSTICO

En la actualidad, el diagnóstico pre-operatorio de la NCC. es posible en la mayoría de los pacientes, mediante una interpretación adecuada de los hallazgos de tomografía computada (TC) y del LCR. (32). Antes de la introducción de dichos procedimientos, el diagnóstico se basaba en hallazgos de radiografías simples de cráneo (66,76), pneumoencefalogramas (75), los cuales eran insuficientes o poco confiables en un porcentaje considerable de pacientes. Durante muchos años se ha utilizado pruebas serológicas para su diagnóstico, los resultados obtenidos son controversiales.

TOMOGRAFIA COMPUTADA.—Es método de utilidad en el diagnóstico y categorización de la NCC. parenquimatosa, ya que permite identificar el número y localización de las lesiones, así como el grado de actividad de la enfermedad (41,46). Se conocen 4 patrones tomográficos de NCC. parenquimatosas únicas o múltiples que representa la forma inactiva de la NCC.

- a.— Calcificaciones únicas o múltiples que representan la forma inactiva.
- b.— Lesiones hipodensas de contornos bien definidos que no se acompañan de edema perilesional y que no refuerzan después de la administración del medio de contraste; dichas lesiones representan quistes viables — que encuentran tolerancia inmune del huésped y no inducen reacción inflamatoria a su alrededor.
- c.— Reacciones hipodensas que se rodean de edema y refuerzan en forma anular o nodular después de la administración de contraste; dichas lesiones representan la fase encefálica aguda de la NCC parenquimatosa (44) en la cual el sistema inmune del huésped reacciona en forma activa contra el parásito condicionando su eventual desaparición espontánea (47) o su transformación en una lesión inactiva (45).
- d.— Edema difuso de la sustancia blanca subcortical con múltiples zonas hipercaptantes luego de la administración de contraste; esta imagen

corresponde a una forma particular de NCC. parenquimatosa denominada encefalitis cisticercosa (24,34).

Los hallazgos tomográficos de la NCC. subaracnoidea son:

- a.- Hidrocefalia secundaria a obstrucción de los agujeros de Luschka y Magendie por fibrosis (23,35,36,42,43).
- b.- Captación anormal del medio de contraste a nivel de las cisternas basales y tienda del cerebelo debido a aracnoiditis (48).
- c.- Infartos cerebrales secundarios a endarteritis cisticercosa (31,42,57)
- d.- Lesiones hipodensas de aspecto tumoral a nivel de la cisura de Silvio (28,30), ángulo pontocerebeloso (37), convexidad de los hemisferios cerebrales (30) o región selar (38), estas imágenes corresponden a quistes de gran tamaño o a racimos de cisticercos.

La NCC. intraventricular se presenta tomográficamente en forma de lesiones hipodensas que deforman y dilatan el sistema ventricular, interfiriendo con la circulación normal del LCR. (15,18,35,36,48,49).

IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (IRM).- Pensamos será particularmente útil para el diagnóstico de formas de NCC. en donde la TC. presenta dificultades técnicas como en casos de quistes intraventriculares, lesiones basales, quistes del tallo cerebral y lesiones intramedulares; así como para definir el grado de edema e inflamación perilesional. En la forma calcificada, la TC. es mejor que la IRM. para detectar cisticercos (51). Con respecto a la localización de las lesiones, la IRM. es mejor a la TC.

MIELOGRAFIA.- Es de utilidad en el diagnóstico de NCC espinal (42). Los hallazgos comunes de esta forma, se incluyen múltiples defectos de llenado en casos de NCC. leptomenígea o bloqueos parciales o completos al flujo de la columna del material de contraste o ensanchamiento del parénquima en los casos de NCC. intramedular.



ESTUDIO DEL LCR.-- Su estudio es de fundamental importancia para diagnóstico y categorización adecuada de la NCC. (5). En el LCR. existen dos indicadores del grado de actividad de la enfermedad; las alteraciones citoquímicas manifestadas por pleocitosis y/o hiperproteíorraquia y la posibilidad de las pruebas inmunológicas destinadas a detectar la presencia de la respuesta inmune del huésped contra el cisticerco.

Por otra parte, las pruebas inmunológicas en LCR. son de gran utilidad diagnóstica y presentan rangos elevados de especificidad y sensibilidad (32). La primera en utilizarse fué la reacción de fijación de complemento descrita por Nieto (33) y ampliamente utilizada en la actualidad. Con dicha reacción se alcanza una sensibilidad del 83% en casos de NCC meníngea activa asociada con LCR. inflamatorio, la cual disminuye hasta 22% cuando el LCR. es normal (5). La especificidad de la reacción también es elevada, encontrándose únicamente esporádicos falsos-positivos en pacientes con neurosífilis (5,33,50).

Posteriormente, Rosas y col. (40) describieron un nuevo método diagnóstico en LCR. de pacientes con NCC., el cual tiene la ventaja de detectar casos en los cuales el LCR. no presenta alteraciones citoquímicas. Dicho método consiste en determinar la presencia de Ig.M. contra el cisticerco mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas ELISA: enzyme-linked immunoabsorbent assay). Con esta prueba se alcanza el 87% de sensibilidad y 95% de especificidad en casos de NCC. meníngea activa.

## TRATAMIENTO

Por regla general, existen 2 parámetros que determinan el abordaje terapéutico; la actividad de la enfermedad y la localización de las lesiones. A continuación describiremos las conductas terapéuticas a seguir en cada una de las formas clínicas de la NCC.

NEUROGISTICERCOSIS PARENQUIMATOSA.— Los pacientes cuya única evidencia de NCC. sea la presencia de calcificaciones, no deben recibir tratamiento específico. Aquellos con evidencia de quistes parenquimatosos viables que encuentran tolerancia inmunológica del huésped son los más beneficiados con el tratamiento anticisticercoso específico.

Los pacientes con NCC. parenquimatosa en fase encefálica aguda pueden resultar beneficiados con el uso de drogas anticisticercosas. (52). Los pacientes con encefalitis cisticercosa no deben recibir tratamiento anticisticercoso hasta que no se recupere de la fase aguda, se podría complicar (24).

NEUROGISTICERCOSIS SUBARACNOIDEA.— En la etapa activa que presenta hidrocefalia, requieren como primera medida la implantación de una válvula de derivación ventricular (35, 36), luego se puede intentar un curso de prazicuantel (53) o albendazol. Algunas drogas anticisticercosas han demostrado mejorar el pronóstico de la aracnoiditis cisticercosa (53).

En la fibrosis meníngea crónica secundaria a NCC. no se benefician con las drogas anticisticercosas.

El tratamiento de los racimos de cisticercos subaracnoideos es controversial. Algunos autores recomiendan su resección quirúrgica. (27,30):

NEUROGISTICERCOSIS INTRAVENTRICULAR.— Los quistes intraventriculares son resistentes al tratamiento con drogas anticisticercosas, por lo tanto, una vez hecho en diagnóstico, la medida terapéutica recomendada es -

la extirpación quirúrgica de la lesión (39).

Los pacientes con ependimitis granular e hidrocefalia deben ser manejados inicialmente en forma sintomática, esto es, implantación de válvula de derivación ventricular (54).

NEUROCISTICERCOSIS ESPINAL.- Para la forma leptomenígea activa, es aconsejable iniciar un curso terapéutico con drogas anticisticercosas. Si el tratamiento médico no fue satisfactorio o si la mielografía muestra quiste único, es factible la cirugía.

FORMAS MIXTAS DE NEUROCISTICERCOSIS.- Dentro del tratamiento de este tipo de pacientes es importante considerar más de un esquema terapéutico.

## FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

Durante los últimos 25 años, se ha detectado, caracterizado y purificado, un grupo importante de mediadores peptídicos. Estos mediadores, llamados citocinas, funcionan como reguladores del incremento y disminución de las respuestas inmunológicas, inflamatorias y reparadoras de la lesión.

El TNF-alfa es un péptido incluido dentro del grupo de las citocinas se describió, al principio, como actividad en suero de necrosis hemorrágica en ciertos tumores in vivo, más tarde se describió como catequina, mediador circulante de la hemaciación durante enfermedad parasitaria (58).

El TNF-alfa ejerce diversos efectos en una amplia variedad de células incluyendo células tumorales, linfocitos, fibroblastos y células endoteliales (59). Los niveles normales de TNF-alfa en suero son de 5 pg/ml.

Poco se ha estudiado del papel de las moléculas inmunomoduladoras en la patogenia de la NCC.. Es importante mencionar que los inmunomoduladores causan alteraciones funcionales en las células endoteliales. Los efectos de estas moléculas incluyen incremento en la actividad precoagulante, expresión de antígeno de histocompatibilidad (HLA), producción de prostaglandinas y formación de moléculas adhesivas a linfocitos (60). En particular se ha demostrado in vitro que el TNF-alfa y en menor grado la interleucina (IL-6) y las linfoquinas son agentes mitogénicos para los astrocitos maduros del cerebro bovino (61). Así mismo el TNF-alfa, interferon gama (IFN-gama) y la interleucina 1 (IL-1) son capaces de inducir in vitro a células endoteliales del cerebro del ratón para producir óxido nítrico, lo cuál puede promover reacción inflamatoria.

Esta bien establecido que el TNF-alfa es una proteína con un amplio rango de actividad biológica. Esta molécula es producida principalmente por macrófagos y junto con otras citocinas como la IL-1, IL-6 e IFN-gama tie-

nen un papel crucial en el proceso inflamatorio, ya que estimulan a células endoteliales para sintetizar moléculas que incrementan la adhesión de granulocitos a la superficie de los vasos, así como favorecer el fenómeno de diapedésis (62). También de manera sinérgica estimulan a granulocitos para la producción de óxido nítrico el cual tiene efectos citotóxicos contra algunos microorganismos. El TNF-alfa actúa sobre centros termorreguladores produciendo fiebre y pueden estimular a macrófagos para matar a tripanosomas y esquistosomas (63,64). Es importante mencionar que altos niveles de TNF-alfa pueden producir algunos efectos negativos como contribuir a la caquexia, provocar daño tisular y choque tóxico (65).

Se sabe que la presencia de antígenos circulantes en la parasitosis ocasionada por el *Plasmodium falciparum* desencadena eventos inmunológicos importantes, observándose asociada una elevación de TNF-alfa en humanos con paludismo cerebral (61), y el efecto que ejerce esta molécula se ha relacionado directamente con sus niveles de concentración (67). Por otro lado se ha demostrado que antígenos termoestables del *Plasmodium falciparum* puede inducir a los macrófagos de ratón a liberar TNF in vitro e in vivo a que algunos antígenos de kDa activan a monocitos humanos in vitro (61). Además, el complejo antigénico denominado antígeno 7 del *Plasmodium falciparum* que induce la producción de IL-6 y TNF in vitro (67).

La inducción de TNF por los antígenos ocasiona una elevación de los niveles séricos de éste, encontrándose que los niños con paludismo cerebral tienen niveles significativamente altos de TNF-alfa circulante, lo que puede ser importante en la patogénesis de esta enfermedad. También se ha observado que en los ratones susceptibles el desarrollo de la encefalomielitosis está relacionada con la elevación del TNF-alfa (68,69,70).

El efecto del TNF a nivel local y sistémico se ha visto en otras parasitosis como Leishmaniasis en donde su efecto estimulador sobre los macrófagos es efectivo como Leishmanicida, teniendo en este caso un efecto citotóxico benéfico (71,72,73), al igual que en la Tripanosomiasis causada por el Trypanosoma brucei (63). El papel tóxico del TNF-alfa en los estudios mencionados ha sido evidenciado unicamente con protozoarios. Sin embargo el TNF es efectivo contra metazoarios, ya que se ha observado efecto larvicida del TNF-alfa contra la esquistosomula del tremátodo Schistosoma mansoni (64).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La evolución de los pacientes con NCC. es variable. existen pacientes con evolución clínica maligna y benigna, inclusive en no pocos casos con fallecimiento de los mismos. A la fecha no se ha encontrado una respuesta satisfactoria a esta evolución, atribuyéndose a causas inmunológicas e inflamatorias inespecíficas.

Se ha demostrado que los niveles elevados de TNF-alfa en suero de huéspedes con malaria aumentan la mortalidad y morbilidad, probablemente de origen neurológico

¿ Los niveles altos de TNF-alfa estarán relacionados con la mala evolución clínica y la respuesta inflamatoria de los pacientes con NCC. ?

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- A.- Cuantificar los niveles de TNF-alfa en suero y LCR. de los pacientes con NCC.
- B.- Relacionar los niveles de TNF-alfa en suero y LCR. con el estado clínico del paciente y localización del cisticerco.



## VARIABLES

**VARIABLE INDEPENDIENTE.**- Determinación de los niveles de TNF-alfa en el suero y en LCR.. Escala de medición a intervalo.

**VARIABLE DEPENDIENTE.**- La evolución clínica.

**VARIABLES EXTERNAS.**- Edad y sexo del paciente, tiempo de evolución de la enfermedad, localización del cisticerco y citoquímico del LCR. con diferencial. Escala de medición nominal y ordinal.

#### HIPOTESIS

H 0 .- La evolución clínica maligna de los pacientes con NCC. esta relacionada con los niveles altos de TNF-alfa en suero y en LCR.

H 1 .- La evolución clínica maligna de los pacientes con NCC. no esta relacionada con los niveles altos de TNF-alfa en suero y en LCR.

#### TIPO DE ESTUDIO

PROSPECTIVO, TRANSVERSAL Y COMPARATIVO.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 27 pacientes, los cuales se intervinieron quirúrgicamente en el departamento de Neurocirugía del HECMR., para su estudio se tomaron muestras de LCR. y suero y se procesaron con la técnica de ELISA para la determinación de TNF-alfa humano.

Se clasificaron de acuerdo a los siguientes grupos;

- 1.- Pacientes con NCC. comprobada por cirugía.
- 2.- Pacientes con NCC. por estudios radiológicos.
- 3.- Pacientes con probable NCC. por estudios radiológicos.
- 4.- Pacientes con enfermedad neurológica, sin NCC. y sin procesos inflamatorios o neoplásicos del SNC., INCLUIDO COMO GRUPO CONTROL.
- 5.- Pacientes con enfermedad neurológica intracraneal y espinal, no NCC.

Además se dividieron los pacientes en evolución benigna y maligna, de acuerdo a la escala de Karnofsky, considerando de evolución benigna a los que tuvieron denominación entre 60-100 y la evolución maligna a aquellos con denominación entre 50-0.

Fueron incluidos con el diagnóstico de Neurocisticercosis a pacientes con quistes de cisticercos demostrados por estudios radiológicos o por la cirugía.

#### OBTENCION DE LAS MUESTRAS

Se tomaron muestras de suero y LCR. al momento en que el paciente era intervenido quirurgicamente, ya sea, en forma urgente o programada, para la medición de TNF-alfa endogeno humano mediante la prueba de ELISA.

Para mejor control de las variables externas de no ser procesadas las muestras inmediatamente se sometían a congelación.

#### AMBITO GEOGRAFICO

El estudio clínico y la toma de las muestras se realizará en el Departamento de Neurocirugía del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza".

El procesamiento de las muestras se realizará en el Laboratorio de Inmunología y Enfermedades Infecciosas del Hospital de Pediatría del Centro - Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

Coasesores: Dr. José Antonio Enciso Moreno.

Q.B.P. Norma Patricia Llaguno Violante.

## ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó la prueba de correlación de S. de Spearman, es una prueba de correlación paramétrica. Este procedimiento utiliza los 2 conjuntos de rango que pueden asignarse a los valores de "X" y "Y", las variables independientes y continua en 2 variables.

$$\text{FORMULA } r_s = 1 - \frac{6 \sum d_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

## RESULTADOS

El primer paso para obtener los niveles de TNF-alfa fué el de medir su concentración en suero y LCR. en pacientes neurológicos, sin procesos inflamatorios ni tumorales del sistema nervioso central (SNC), aparentemente "sanos", encontrando un nivel promedio de TNF-alfa en suero de 28.98 pg/ml., con una desviación estandar de  $\pm 14.8$  pg/ml., y en LCR. 0 pg/ml. como podemos ver en la tabla I.

Las características clínicas, localización del cisticerco y los niveles de TNF-alfa encontrados tanto en suero como en LCR. en los pacientes comprobados por cirugía ser portadores de NCC. es esquematizado en la tabla II, en resumen el nivel promedio en suero fué de 5.15 pg/ml. con una desviación estandar de  $\pm 2.6$  pg/ml. y el promedio en LCR. fué de 5.69 pg/ml. con una desviación estandar de  $\pm 2.25$  pg/ml.

En la tabla III se esquematizan las características clínicas, localización del cisticerco y los niveles de TNF-alfa en suero como en LCR. en pacientes con NCC. diagnosticados por estudios radiológicos, encontramos un nivel promedio en suero de 4.77 pg/ml., con una desviación estandar de  $\pm 3.29$  pg/ml. y el promedio en LCR. fué de 3.85 pg/ml. con una desviación estandar de  $\pm 3.79$  pg/ml.

En la tabla IV se esquematizan las características clínicas, localización del cisticerco y los niveles de TNF-alfa en suero como en LCR. de los pacientes diagnosticados como probable NCC. por estudios radiológicos con un nivel promedio en suero de 9.01 pg/ml., con una desviación estandar de  $\pm 5.28$  pg/ml. y el promedio en LCR. fué de 6.81 pg/ml. con una desviación estandar de  $\pm 2.4$  pg/ml.

En la tabla V se esquematizan las características clínicas y diagnósticos de los pacientes con lesiones tumorales e inflamatorias no neurocisticercosis, así como los niveles de TNF-alfa en suero como en LCR., encon-

trandose en suero un promedio de 11.46 pg/ml. con una desviación estandar de  $\pm 14.8$  pg/ml. y el promedio en LCR. fué de  $\pm 54.42$  pg/ml. con una desviación estandar de  $\pm 87$  pg/ml.

En la tabla VI y gráfica 4 y 5 son los resultados de pacientes catalogados con el diagnóstico de NCC., los cuales fueron divididos de acuerdo a su evolución clínica en benigna y maligna, encontrandose que el nivel promedio de TNF-alfa en la benigna fué de 7.01 pg/ml. en suero con desviación estandar de  $\pm 3.51$  pg/ml. y su nivel promedio de TNF-alfa en LCR. es de 6.04 pg/ml. con una desviación estandar de  $\pm 3.35$  pg/ml. y en la maligna el nivel promedio de TNF-alfa en suero fué de 6.79 pg/ml. con desviación estandar de  $\pm 2.16$  pg/ml. y su nivel promedio en LCR. fué de 5.75 pg/ml. con una desviación estandar de  $\pm 6.20$  pg/ml..

En la tabla VII se esquematizan los niveles de TNF-alfa en suero como en LCR. de los siguientes grupos de pacientes: neurológicos no inflamatorios con 28.98 pg/ml. en suero y 0 en LCR., con NCC. en suero 6.30 pg/ml. y en LCR. 4.77 pg/ml. y tumorales e inflamatorios con 11.46 pg/ml. en suero y en LCR. 54.42 pg/ml.

En la gráfica 1 son resultados completos de los niveles de TNF-alfa en suero como en LCR. de los 5 grupos del estudio.

En la gráfica 2 estan los resultados completos de los niveles de TNF-alfa en suero como en LCR. de los 5 grupos, con derivaciones estandar.

En la gráfica 3 se encuentran los pacientes con NCC. y pacientes con probable NCC., de acuerdo al tiempo de evolución divididos en meses, encontrandose que 9 pacientes estuvieron entre 1-6 meses (56.25%).

En la gráfica 6 y 7 se encuentran los pacientes con NCC. comprobada, la relación que guardan con el tiempo de evolución de la enfermedad con niveles de TNF-alfa en LCR. y suero, encontrando niveles  $< 10$  pg/ml.

En la gráfica 8 muestra la mortalidad, encontrando un 6.25%.



## DISCUSION

El primer objetivo fué establecer la validéz de la medición de TNF-alfa en LCR. y suero para eso utilizamos la prueba de ELISA estandarizada para la obtención del TNF-alfa los controles de la propia placa fueron los adecuados y estudiamos a 5 pacientes sin NCC. o patología neurológica inflamatoria o neoplásica. La concentración que obtuvimos de TNF-alfa en suero y LCR. fueron de 28.98 y 0 pg/ml. respectivamente (tabla I). Es esperable este resultado ya que no existía ninguna alteración neurológica que condicionara el aumento de TNF-alfa en LCR., más sin embargo, encontramos niveles altos en suero lo cual indica que hay otra enfermedad subyacente en estos pacientes; esto también nos indica que debe existir una integridad de la barrera hematoencefálica.

Los pacientes con NCC. los dividimos en 2 categorías:

A.- Los comprobados por cirugía.

B.- Los diagnosticados por estudios radiológicos.

Encontramos en el primer grupo que los niveles de TNF-alfa tanto en LCR. como en suero estuvieron elevados. Desafortunadamente son insuficientes pacientes como para poder inferir en una conclusión definitiva que la NCC. de inclinación quirúrgica presenta unos niveles altos de TNF-alfa. Practicamente no encontramos una diferencia significativa entre las concentraciones de TNF-alfa en suero y LCR., ya que los valores fueron muy similares en los grupos establecidos.

En el grupo de pacientes con probable NCC. (tabla IV), en los que no se demostró un quiste de NCC. tuvimos los niveles altos de TNF-alfa tanto en LCR. como en suero. Esto probablemente sea secundario a una reacción inflamatoria importante aunque no se pudo demostrar por el aspecto microscópico del LCR., ya que los resultados fueron normales.

Comparando la NCC. de evolución maligna y benigna no encontramos infe -

rencia en los niveles de TNF-alfa en suero como en LCR., por lo cual podemos concluir que en este grupo de pacientes el TNF-alfa no tiene papel importante en su sintomatología.

En general encontramos niveles bajos de TNF-alfa, pocos pacientes tuvieron una concentración arriba de 10 pg/ml. esto pudiera ser secundario a la cronicidad de la enfermedad y que seguramente asistimos a las etapas finales de la misma, ya que cuando existe un padecimiento neurológico relativamente agudo como tumores o eventos vasculares los niveles son más altos, como se muestra en la tabla V y VII.

En la fisiopatología de la NCC. intervienen varios factores, el inmunológico ya demostrado, el inflamatorio y el compresivo. Con los datos obtenidos podemos pensar que el TNF-alfa aparentemente no tiene papel importante en la fisiopatología de la NCC., como lo es en otras parasitosis como la malaria.

Tabla I

**NEUROCISTICERCOSIS  
TNF-alfa**

<b>NEUROLOGICOS. NO INFLAMATORIOS NI TUMORALES</b>					
<b>Caso</b>	<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>TNF-alfa LCR pg/ml</b>	<b>TNF-alfa suero pg/ml</b>
1	26	F	Defecto óseo	0	44.50
2	40	M	Neuralgia Vnervio craneal	0	27.72
3	37	M	Espasmo hemifacial	0	38.18
4	68	M	Sx. radicular	0	28.42
5	35	M	Fístula LCR *	0	6.11
<b>TOTAL</b>				<b>0</b>	<b>144.93</b>
<b>PROMEDIO</b>				<b>0</b>	<b>28.98</b>

\* Líquido cefalorraquídeo

DS = ±0      ±14.8

Tabla II

## NEUROCISTICERCOSIS TNF-alfa

### NEUROCISTICERCOSIS COMPROBADA POR CIRUGIA

Caso	Edad	Sexo	Estado clínico	Localización	LCR	TNF-alfa LCR pg/ml	TNF-alfa suero pg/ml
1	32	F	B	Ventricular	(-)	4.61	10.04
2	47	F	M	Subaracnoideo	(-)	0	9.38
3	58	M	B	Ventricular	(-)	8.68	4.61
4	33	M	M	Ventricular	(-)	4.61	4.61
5	25	F	B	Ventricular	(-)	8.68	11.40
6	62	F	B	Aracnoiditis	(-)	4.61	5.97
7	26	M	B	Aracnoiditis	(-)	8.68	10.04
<b>TOTAL</b>						<b>39.87</b>	<b>36.05</b>
<b>PROMEDIO</b>						<b>5.69</b>	<b>5.15</b>

\* Inflamatorio y no inflamatorio

DS=  $\pm 2.25$   $\pm 2.6$

Tabla III

### NEUROCISTICERCOSIS TNF-alfa

#### NEUROCISTICERCOSIS POR ESTUDIOS RADIOLOGICOS

Caso	Edad	Sexo	Estado clínico	Localización	LCR	TNF-alfa LCR pg/ml	TNF-alfa suero pg/ml
1	74	M	B	Calcificada	(-)	3.25	10.04
2	55	F	B	Subaracnoidea	(-)	0	3.25
3	35	F	B	Calcificada	(-)	11.39	5.97
4	46	F	B	Quística	(-)	4.61	0
5	72	M	M	Subaracnoidea	(-)	0	4.61
<b>TOTAL</b>						<b>14.25</b>	<b>23.87</b>
<b>PROMEDIO</b>						<b>3.85</b>	<b>4.77</b>

\*Inflamatorio o no inflamatorio

DS =  $\pm 3.79$      $\pm 3.29$

Tabla IV

**NEUROCISTICERCOSIS**  
**TNF-alfa**

**PROBABLE NEUROCISTICERCOSIS**

Caso	Edad	Sexo	Estado clínico	Localización	LCR	TNF-alfa LCR pg/ml	TNF-alfa suero pg/ml
1	73	M	M	Aracnoiditis	(-)	7.32	9.36
2	26	F	B	Aracnoiditis	(-)	3.25	1.90
3	28	M	M	Aracnoiditis	(-)	5.97	16.82
4	26	M	B	Aracnoiditis	(-)	10.04	8.68
<b>TOTAL</b>						<b>27.27</b>	<b>36.07</b>
<b>PROMEDIO</b>						<b>6.81</b>	<b>9.01</b>

\* Inflamatorio y no inflamatorio

DS =  $\pm 2.4$        $\pm 5.28$

Tabla V

**NEUROCISTICERCOSIS**  
**TNF-alfa**

**TUMORALES E INFLAMATORIOS NO NEUROCISTICERCOSIS**

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	TNF-alfa LCR pg/ml	TNF-alfa suero pg/ml
1	48	F	Glioblastoma multiforme	7.32	14.11
2	33	M	Epidermoide	0	41.92
3	44	M	Higroma	262	12.75
4	62	F	Hemorragia subaracnoidea	19.53	0
5	48	F	Paraparesia	18.18	0
6	62	F	Hemorragia subaracnoidea	19.53	0
<b>TOTAL</b>				<b>326.56</b>	<b>68.78</b>
<b>PROMEDIO</b>				<b>54.42</b>	<b>11.46</b>

DS= ± 8.7      ± 14.8

Tabla VI

**NEUROCISTICERCOSIS  
TNF-alfa**
**RESULTADOS\*\***

Niveles pg/ml de TNF-alfa	Ncc. benigna*	Ncc. maligna*
Suero	7.01 (DS=±3.5)	6.79 (DS=±2.16)
LCR	6.04 (DS=±3.35)	5.75 (DS=±6.20)

\* DE ACUERDO A ESCALA DE KARNOFSKI

\*\* CORRELACION S. DE SPEARMAN NO SIGNIFICATIVA



Tabla VII

**NEUROCISTICERCOSIS  
TNF- alfa****RESULTADOS**

Niveles pg/ml de TNF-alfa	pacientes neurológicos no inflamatorios	pacientes cisticercosos*	pacientes tumores e inflamatorios
Suero	28.98	6.38	11.46
LCR	0	4.77	54.42

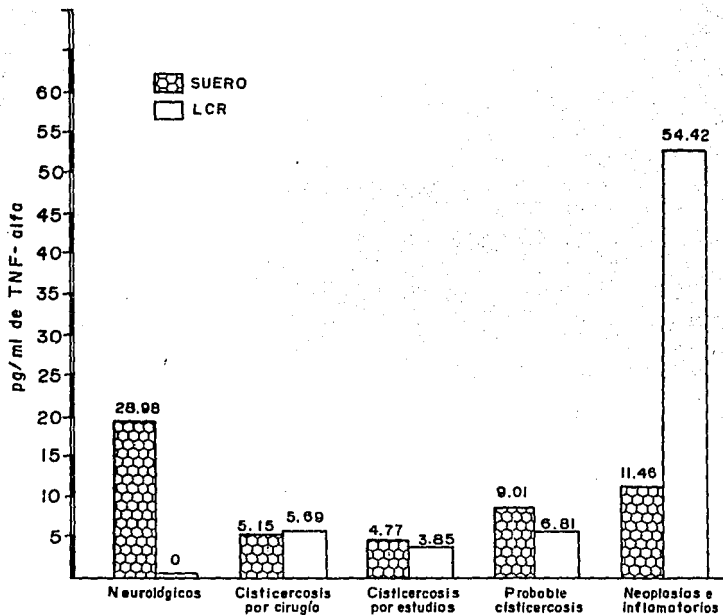
\* Se incluyeron comprobados y probables

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Gráfico 1

**NEUROCISTICERCOSIS**  
**TNF- $\alpha$**

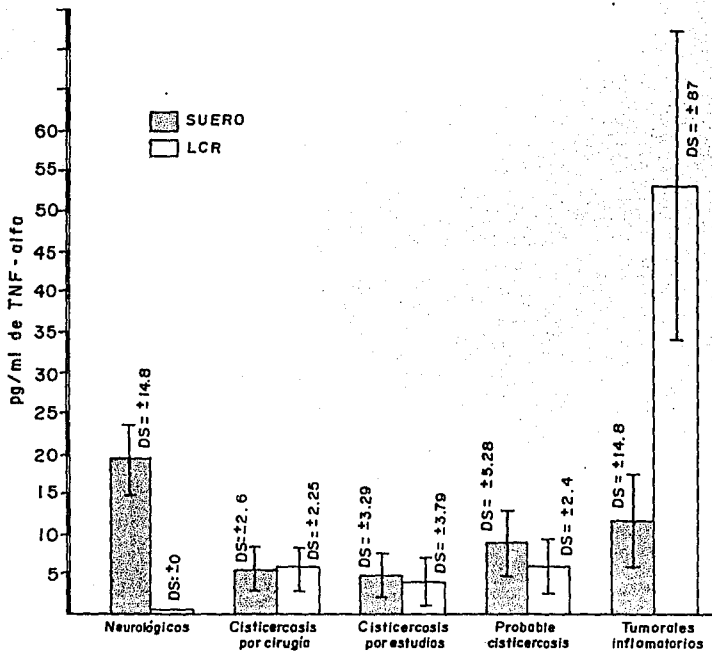
**RESULTADOS COMPLETOS**



Gráfica 2

NEUROCISTICERCOSIS  
TNF- alfa

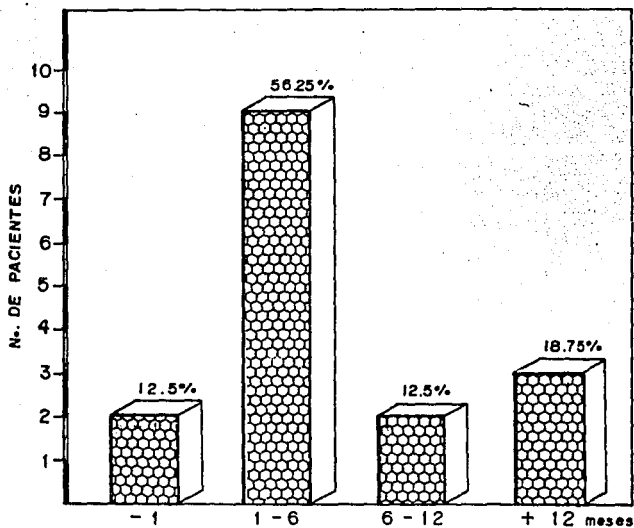
GRAFICA DE DESVIACION ESTANDAR (DS)



Gráfica 3

**NEUROCISTICERCOSIS**  
**TNF-alfa**

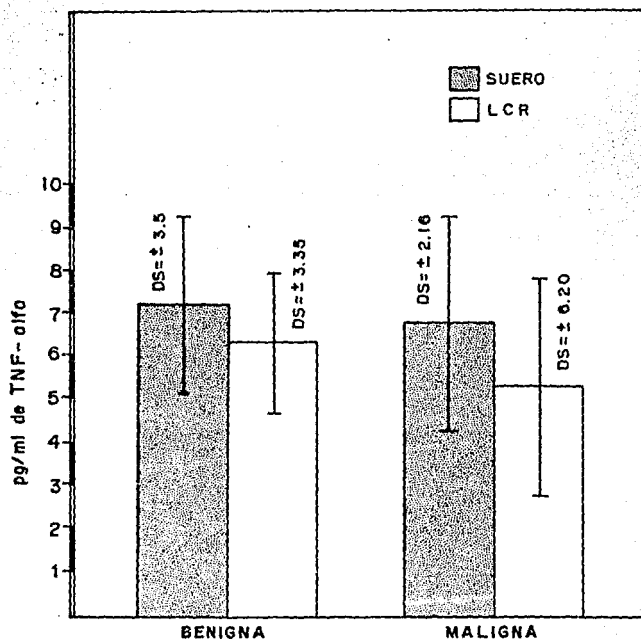
**TIEMPO DE EVOLUCION**



Incluyendo probable neurocisticercosis

NEUROCISTICERCOSIS  
TNF- alfa

DESVIACION ESTANDAR (DS)  
SEGUN LA EVOLUCION

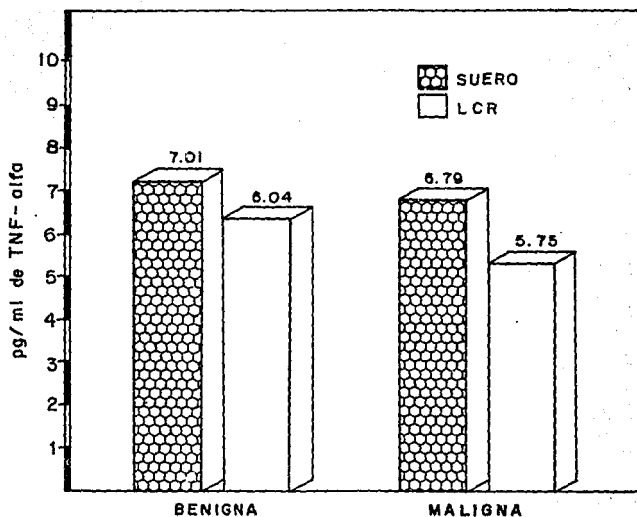


Incluyendo probable neurocisticercosis

Gráfico 5

NEUROCISTICERCOSIS  
TNF-alfa

RESULTADOS COMPARATIVOS  
DE LA EVOLUCION

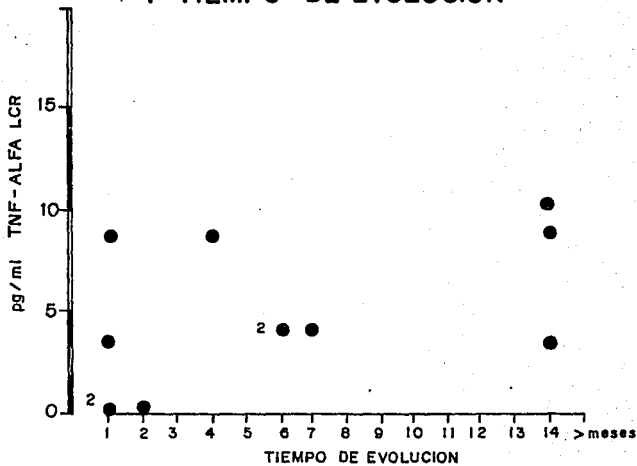


Incluyendo probables neurocisticercosis

Gráfica 6

**NEUROCISTICERCOSIS  
TNF-alfa**

**RELACION TNF - alfa  
Y TIEMPO DE EVOLUCION**

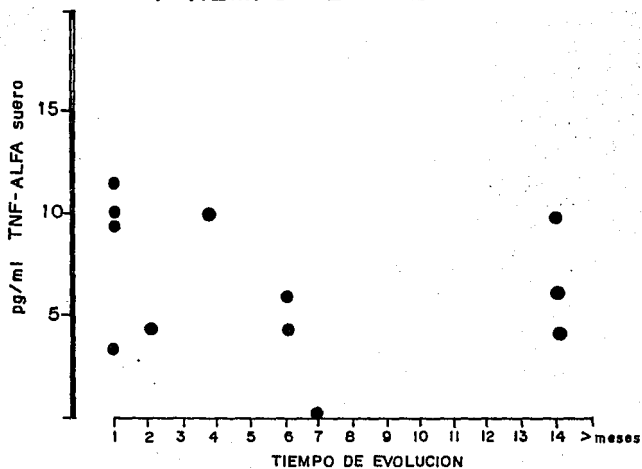


Solo neurocisticercosis

Gráfica 7

**NEUROCISTICERCOSIS**  
TNF- $\alpha$

**RELACION TNF- $\alpha$**   
**Y TIEMPO DE EVOLUCION**



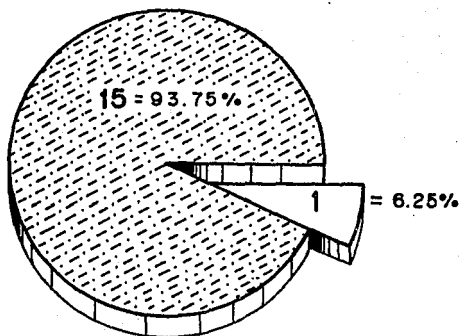
Solo neurocisticercosis

FALLA DE ORIGEN



Gráfica 8. **NEUROCISTICERCOSIS**  
TNF-alfa

**MORTALIDAD DE LA  
NEUROCISTICERCOSIS**



Incluyendo probable neurocisticercosis

**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Faust EG, Russell PF., Jung RC., Cysticercosis. Clinical parasitology Philadelphia; Lea & Febiger, 1970; 529-535.
- 2.- Sotelo J., Neurocysticercosis, En; Vinken Pj., Bruyn GW., Klawans, ed Handbook of clinical Neurology, Amsterdam; North Holland 1887.
- 3.- Nieto DE. Historical notes on Cysticercosis, En; Fliseser and perspectives. New York; Academic Press, 1982; 1-7.
- 4.- Cestero I., Tratado de anatomía patológica, México; Editorial Atlante 1946; 1485-1495.
- 5.- Sotero J., Guerrero V., Rubio F., Neurocysticercosis: A new classification based on active and inactive forms. Arch Intern Med., 1985; 145: 442-445.
- 6.- Bia Fj., Barry M., Parasitic infections of the central nervous system En: Booss J., Thomson Gf., ed. Infectious diseases of the central nervous system. Neurologic clinics. Philadelphia: Saunders, 1986; 171-206.
- 7.- Velasco-Suárez M., Cysticercosis: personal impact and socio-economic significance. En: Palacios E., Rodríguez-Carvajal J., Taveras JM., - ed. Cysticercosis of the central nervous system. Springfield: Charles 1983; 3-6.
- 8.- Tay-Zavala J., Etiology of cysticercosis, En: Palacios E., Rodríguez Carvajal J., Taveras JM., ed. Cysticercosis of the nervous system. Springfield: Charles Thomas, 1983; 18-26.
- 9.- Escobar A., Nieto D., Parasitic diseases. En: Minckler J., ed. Pathology of the nervous system. New York: McGraw-Hill, 1972; vol. 3: 2503-2521.
- 10.- Scarvilli F., Parasitic and fungal infections of the nervous system. En: Adams JH., Corsellis JAN., Duchon LW., Grenfield's, Neuropathology, ed. London, Edward Arnold, 1984; 305-337.
- 11.- Biagi FF., Briseño CE., Martínez B., Diferencias entre Cysticercus - Cellulose and Cysticercus racemosus. Rev. Biol. Trop. 1961; 141-151.
- 12.- Biagi FF., Tay J., A precipitation reaction for the diagnosis. Am J. Trop Med., 1968; 63-65.
- 13.- Escobar A., The pathology of Neurocysticercosis. En: Palacios E., Rodríguez-Carvajal J., Taveras JM., ed. Cysticercosis of the central nervous system. Springfield, 1983; 27-54.
- 14.- Escobar A., Aruffo C., Cruz-Sánchez F., Cervos-Navarro J., Hallazgos Neuropatológicos en la Neurocysticercosis. Arch Neurobiol; 1985; 151-6.

- 15.-Madrazo I., García JA., Sandoval M., López FJ., Intraventricular Cysticercosis. Neurosurgery, 1983: 148-152.
- 16.-Salazar a., Sotelo J., Martínez H., Escobedo F., Differential diagnosis between ventriculitis and fourth ventricle cyst in Neurocysticercosis, J. Neurosurg, 1983: 660-663.
- 17.-Rickerstaff ER., Small JM., Woolf AL., Cysticercosis of the posterior fossa, Brain 1956: 622-634.
- 18.-Apuzzo MLJ., Dobkin WR., Zee CS., ed. Surgical considerations in treatment of intraventricular cysticercosis. J. Neurosurg 1984: 400-407.
- 19.-Escobar A., Neurocysticercosis: Patología y diagnóstico. Zoonosis parasitaria. México DF. UNAM., 1986: 212-234.
- 20.-Bloom BR., Games parasites play: how parasites evade immune surveillance. Nature 1979: 21-26.
- 21.-Mitchel GF., Effector cells, molecules and mechanisms in host-protective immunity to parasites. Immunology 1979: 209-223.
- 22.-Del Brutto OH., García e., Talamás O., Sotelo J., Intensidad en la reacción inflamatoria a la cisticercosis parenquimatosa, dependiendo del sexo del huésped. II Reunión Anual de investigación del INNN de México. 21 de mayo de 1987.
- 23.-Sotelo J., Marin G., Hydrocephalus secondary to cysticercotic arachnoiditis: long-term follow-up. J. Neurosurg 1987: 686-689.
- 24.-Rangel R., Torres B., Del Brutto O., Sotelo J., Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. Am J. Trop. Med. Hyg. 1987: 387-92.
- 25.-Weikamp LR., Multiple sclerosis. Susceptibility interaction between sex and HLA. Arch Neurol. 1983: 399-401.
- 26.-Charast L., Duquette P., Interaction between sex and HLA in population study. Arch Neurol. 1984: 703-704.
- 27.-Torrealba G., Del Villar S., Tagle P., et. al. Cysticercosis of the central nervous system: clinical and therapeutic considerations. J. Neurol Neurosurg Psychiat. 1984: 784-790.
- 28.-Martínez-López M., Quiroz, Ferrari F., Cysticercosis, J. Clin Neuro-ophthalmol, 1985: 127-143.
- 29.-Nash TE., Neva FA., Recent advances in the diagnosis and treatment of cerebral cysticercosis. N. Engl. J. Med. 1984: 1492-1496.
- 30.-Ramina R., Hunhevicz SC., Cerebral cysticercosis presenting an mass lesion. Surg Neurol. 1986: 89-93.
- 31.-Barinagarrementeria F., Del Brutto OH., Otero E., Ataxic hemiparesia from cysticercosis. Arch Neurol, 1987 (en prensa).

- 32.-Sotelo J., Del Brutto OH., Diagnóstico y tratamiento de la Neurocisticercosis. *Neurol Neurocir Psiquiatr*, México, 1988 (en prensa).
- 33.-Nieto D., Cysticercosis of the central nervous system: diagnosis by means of the spinal fluid complement fixation test. *Neurology* 1956: 725-738.
- 34.-Madrazo I., Olhagaray B., Becerra M., y col., Acute cysticercotic encephalitis: description of a histologically confirmed case. *Neurosurgery*. 1983: 593-595.
- 35.-Estañol B., Kleriga E., Loyo M., y col., Mechanisms of hidrocephalus in cerebral cysticercosis: Implication for therapy. *Neurosurgery* 1983 119-123.
- 36.-Lobato RD., Lamas E., Portillo JM., y col.. Hidrocephalus in cerebral cysticercosis: pathogenic and therapeutic considerations. *J.Neurosurg* 1981: 786-793.
- 37.-Muñoz C., Rodríguez-Carvajal J., Santoyo A., Zenteno MA. Lesiones del ángulo pontocerebeloso. *Neurol Neurocir Psiquiatr (Méx)* 1984:13-22.
- 38.-Rafael H., Gómez-Llata S., Intracellular cysticercosis: caso report. *J. Neurosurg* 1985: 975-976.
- 39.-Zee CS., Segal HD., Apuzzo MJL., y col. Intraventricular cysticercal cyst. *AJNR*. 1984: 727-730.
- 40.-Rosas N., Sotelo J., Nieto D., ELISA in the diagnosis of Neurocysticercosis. *Arch Neurol*. 1986: 353-356.
- 41.-Mervis B., Lotz W., Computed tomography in parenchymatous cerebral - cysticercosis. *Glin Radiol*. 1980: 521-528.
- 42.-Rodríguez-Carvajal J., Palacios E., Azar-Kai B., Churchill R., Radiology of the cysticercosis of the CNS. *Radiology* 1977: 127-131.
- 43.-Rodríguez-Carvajal J., Palacios e., Zee CS., *Neuroraddblogy of cysticercosis of the CNS.* Springfield: Charles Thomas, 1983: 101-143.
- 44.-Rodríguez-Carvajal J., Salgado P., Gutierrez R., Escobar A., Aruffo C., Palacios. En: *The acute encephalitic phase of Neurocysticercosis* AJNL. 1983: 51-55.
- 45.-Handler LC., Mervis B., Cerebral cysticercosis with reference to the natural history of parenchymal lesions. *AJNR*. 1983: 709-712.
- 46.-Minguette G., Ferreira MVC., Computed tomography in Neurocysticercosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiat*. 1983; 936-942.
- 47.-Miller B., Grinnell V., Goldberg MA., Heiner D., Spontaneous radiographic disappearance of cerebral Cysticercosis. *Neurology* 1983:1377-79.
- 48.-Zee CS., Unusual neuroradiological features, *Radiology*, 1980;397-407.

- 49.- Elliot EM., Fried RA., Cerebral cysticercosis of the fourth ventricle a problem of primary care diagnosis. *J. Pract.* 1984; 553-557.
- 50.- Nieto D., Cysticercosis of the nervous system. En; Palacios E., Rodriguez-Carvajal, J. Taveras JM., ed. *Cysticercosis of the central nervous system.* Springfield: Charles c. Thomas, 1983; 55-62.
- 51.- Zimmerman RA., Bilaniuk LT., Sze G., Intracranial infection. En: Brandt-Zawadzki M., Norman D., ed. *Magnetic resonance imaging of the central nervous system.* New York; Raven Press. 1987; 235-257.
- 52.- Sotelo J., Del Brutto O., Therapy of neurocysticercosis. *Child's nervous system 1987* (en prensa).
- 53.- Leblanc R., Knowles KF., Melason D. y col.. Neurocysticercosis surgical and medical management with praziquantel. *Neurosurg.* 1986; 419-427
- 54.- Simms NM., Maxwell RE., Christensen PC., Franch LA., Internal Hydrocephalus to cysticercosis cerebri. *J. Neurosurg.* 1969; 305-309.
- 55.- Latovitski N., Abrams G., Clark C. y col.. Cerebral cysticercosis. *Neurology* 1978; 838-842.
- 56.- Grisolia JS., Wiederholt WC., CNS. cysticercosis. *Arch Neurol.* 1982; 540-544.
- 57.- McCormic GF., Giannetta S., Zee CS., Fisher M. Carotid occlusion in - cysticercosis. *Neurology* 1983; 1078-1080.
- 58.- Joost J. Oppenheim, Francis W., Ruscetti and C. Faltynek, *Citocinas.* *Immunol Today*, 1986; 85-109.
- 59.- Beuttler B. and Cerami, The biology of cachectin/TNF. a primary mediator of the host response. *Annual Review of Immunology*, 1989; 625-30
- 60.- Choromansky L., Detection of antigens of larval *Taenia solium* in the cerebrospinal fluid of patients with the use of HPLC and ELISA. *J. Parasitol.*, 1990; 69-73.
- 61.- Taverne J., Human and murine macrophages produce TNF in response to - soluble antigens of *Plasmodium falciparum*. 1990; 33-43.

- 62.- Chaim O.J., TNF in autoimmunity, *Immunology today*, 1992; 122-125.
- 63.- Magez S., Murine TNF. plays a protective role during the initial phase of the experimental infection with *Trypanosoma Brucei*. *Parasite immunology*, 1993; 635-641.
- 64.- James S., TNF. as a mediator of macrophagehelmithotoxic activity. *Parasite Immunology*, 1990; vol. 14.
- 65.- Lloyd J.O., Factor the necrosis tumoral (TNF), *Scientific American* - 1988; 158-265.
- 66.- Cárdenas J., Cysticercosis of the nervous system, panel discussion: part III, pathologic and radiologic findings. *J. Neurosug.* 1962; 635
- 67.- Jakobsen P.H., TNF. e Interleucina 6 production induced by component associated with proteins of *plasmodium falciparum*, *Parasite immunol.* 1993: 229-237.
- 68.- Kwiatkowski D., Malaria becoming more specific about non specific immunity current opinion *immunology*.
- 69.- Grau G.E., TNF. as an essential mediator in murine cerebral malaria. *Science*, 1987; 237-1210.
- 70.- Waage A., Interleukin potentiates the letal effect of TNF/cachetin - in mice, *J. Exp. Med.* 1987; 1987-1992.
- 71.- Liew F.Y., TNF. in Leishmaniasis, *Immunology*, 1990; 556-559.
- 72.- Moll H., Production on TNF. during murine cutaneous Leishmaniasis *Parasite immunol.*, 1990; 483-494.
- 73.- Frankenburg S., In vitro secretion by citokinas by human mononuclear cell of individuals during and after cutaneous Leishmaniasis infection, *Parasite immonol.*, 1993; 509-512.
- 74.- Akiguchi I., Fujiwara T., Matsuyama H. y col., Intramedullary spinal cysticercosis, 1979; 1531-1534. *Neurology*.
- 75.- Hyman AD., ed., Tapeworm cysts of cauda equina, *AJNR*, 1986; 7-977.
- 76.- Santin., Roentgen study of cysticercosis of CNS. *Radiol.* 1966;520-28.