

11233

6

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ

2001
2001

Optimización del esquema de un día de tratamiento con praziquantel para la neurocisticercosis cerebral.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGIA

PRESENTA EL
DR. MARIO LOPEZ GOMEZ

TUTOR DE TESIS · Dra Teresa Corona Vázquez

México, D.F.

2001.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

AGRADECIMIENTOS	2
INTRODUCCION	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
HIPOTESIS	13
OBJETIVOS Y METAS	13
MATERIALES Y METODOS	14
RESULTADOS	18
DISCUSION	23
ANEXO 1	27
ANEXO 2	29
REFERENCIAS	30
GRAFICOS Y TABLAS	36

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos

Gracias por su apoyo y su dedicación.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS

Especialmente a sus pacientes y la Institución, por haberme permitido aprender Neurología.

A mis tutores de tesis Dra. Teresa Corona y Dr. Julio Sotelo

Gracias por todas sus enseñanzas y apoyo para la realización de esta tesis.

A mis maestros , médicos adscritos del Instituto.

Por todas sus enseñanzas.

A mis Compañeros y amigos (Especialmente a Enrique, Jesús, Paul, Luis Manuel , Fernando, Jesús y Maricarmen)

Por permitirme compartir tres maravillosos años con ustedes.

A todo el personal del laboratorio de Neurofarmacología (Especialmente a la MC Nelly Castro)

Por el apoyo incondicional sin el cual no se hubiera realizado este trabajo.

A Rose

Por saber esperar y compartir conmigo los mejores momentos.

INTRODUCCION

La neurocisticercosis es la infección parasitaria más importante del sistema nervioso y es endémica en países en desarrollo(1). Esta causada por la larva del cestodo *Taenia solium*, cuando el ser humano se convierte en el huésped intermediario del parásito. Tiene una distribución amplia en el globo terráqueo, con excepción del mundo islámico. Particularmente afecta comunidades en las cuales la higiene es deficiente, condición casi siempre asociada a pobreza. Esto explica su amplia prevalencia en los países de América Latina, exceptuando Argentina, Uruguay y Chile (2), así como en el sudeste asiático y en la Africa no musulmana. La migración a países desarrollados ha hecho de la neurocisticercosis una enfermedad cada vez mas frecuente en estos países(1).

En términos generales, se trata de un problema de salud publica, con prevalencia muy marcada en países subdesarrollados o en vías de desarrollo que la OMS ha calculado en mas de 2 millones de personas como portadores de *Taenia solium* y muchas mas están infectados con cisticercos (2) .

Las formas mas importantes de adquisición de la enfermedad son la ingesta de agua contaminada con huevecillos de “*Taenia solium*” y contaminación ano-mano-boca en individuos portadores del cestodo, con autoinfección o heteroinfección. Desde el punto de vista morfológico, los cisticercos son vesículas con una pared constituida por una estructura membranosa, y en su interior un escólex invaginado (3, 4,5).

Una vez en el interior del sistema nervioso humano, se observan cuatro estadios de involución del cisticercos: vesicular, coloidal, granular y calcificada. La presencia de los parásitos pueden provocar cambios estructurales asociados a producción de sustancias proinflamatorias, lo que conlleva a la participación de mecanismos inmunológicos, causando edema y gliosis reactiva, que al parecer son el sustrato anatómico para la presencia de epilepsia y otras complicaciones como aracnoiditis y endarteritis proliferativa que pueden ocasionar compresión vascular, isquemia e hidrocefalia, la cual también se asocia a endimitis granular en el caso de los cisticercos intraventriculares (4-6).

El cisticerco afecta al sistema nervioso por la presencia misma del parásito, así como por la inflamación que le acompaña, además de fibrosis, granulomas y calcificaciones residuales que produce. La combinación de estos factores aunado a la amplia distribución del parásito a cualquier nivel del SNC, explica la gran variedad de formas clínicas de esta enfermedad, que puede producir diferentes grados de severidad de afección dependiendo de la topografía y el número de lesiones. Las formas activas de la enfermedad requieren de tratamiento dirigido a combatir la infestación parasitaria así como prevenir el desarrollo de complicaciones asociadas(4,5).

Desde el punto de vista clínico puede resultar en el desarrollo de epilepsia, signos neurológicos de focalización como liberación piramidal asociada a paresia, alteraciones sensitivas, movimientos anormales, rigidez, alteraciones de la marcha, trastornos neuropsiquiátricos y deterioro cognoscitivo, hidrocefalia y datos de afección del tallo cerebral, incluyendo síndrome de Bruns, asociado a la ocupación del cuarto ventrículo por el parásito(2).

El diagnóstico de la enfermedad requiere de exámenes paraclínicos, incluyendo estudios de imagenología diagnóstica, principalmente Resonancia magnética (IRM) o Tomografía axial computadorizada (TAC), pruebas inmunológicas y estudio histopatológico.(7)

La TAC permite ver el número y localización de las lesiones cisticercosas, y es el estudio indicado para observar las lesiones en fase calcificada. Sin embargo, el estudio ideal en la actualidad para el diagnóstico de la NCC activa es la IRM. El estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentra alterado en el 50% de los pacientes, principalmente con pleocitosis linfocitaria; así mismo puede haber hipogluorraquia, sin embargo, son hallazgos inespecíficos(2).

Las pruebas inmunológicas permiten detectar anticuerpos anti-cisticerco en sangre o LCR., sin embargo su valor diagnóstico se ve afectado por la baja sensibilidad y especificidad, e incluso en algunas series se reporta hasta el 30 % de falsos negativos en suero .(8. 9)

En cambio, en LCR existen pruebas muy confiables, como la determinación de anticuerpos IgG o IgM mediante ELISA, lo que alcanza una sensibilidad del 87% y una especificidad del 95%. La confiabilidad diagnóstica del ELISA se reduce, no obstante, en pacientes con neurocisticercosis inactiva. (10)

Debido al pleomorfismo clínico y la insuficiente especificidad o sensibilidad de las pruebas diagnósticas, se ha intentado en varias ocasiones clasificar la enfermedad, y Del Bruto y colaboradores propusieron una serie de criterios diagnósticos, que toma en cuenta criterios absolutos, mayores, menores y epidemiológicos para clasificar el diagnóstico de NCC en definitivo, probable y posible (ANEXO 1) (2).

La terapia para la cisticercosis cerebral incluye principalmente praziquantel y albendazol. Ambos han demostrado su eficacia para el tratamiento de la misma y desde su introducción ambos medicamentos han modificado de forma dramática el manejo médico de la neurocisticercosis(8). Aun cuando existe controversia sobre la decisión de utilizar estos medicamentos, la clasificación de Sotelo para determinar el grado de actividad de la enfermedad sigue siendo una herramienta certera para determinar la necesidad de utilización de tratamiento cestocida (1).

Se ha demostrado que los pacientes con neurocisticercosis cerebral parenquimatosa en fase vesicular deben recibir tratamiento cisticida ya que este tipo de lesiones no desaparecen espontáneamente (11,12).

El albendazol destruye mas del 75% de los cisticercos parenquimatosos y ha probado ser superior al praziquantel en regímenes de 15 días de tratamiento , no solo por su mejor porcentaje de destrucción (60-70% del praziquantel utilizado en dosis de 50 mg/kg al día por 15 días) sino por su menor costo, un aspecto importante si tomamos en cuenta que la NCC es una enfermedad predominantemente de clases sociales bajas(12).

Por otra parte, si bien los primeros estudios se destinaron a documentar el porcentaje de destrucción de los quistes, estudios posteriores han demostrado que también se mejora el curso clínico de los enfermos (13-16).

El praziquantel es un antihelmintico de amplio espectro con actividad potente contra cestodos en humanos(18,19). Es una isoquinolina con probada eficacia contra el cisticercos desde inicios de los años 80's(4).

En 1984, un estudio bien controlado fue reportado en el cual 26 pacientes con NCC fueron tratados con un curso único de praziquantel a dosis de 50 mg/kg. por dos semanas, con mejoría en mas del 90% de los pacientes y destrucción del 60-70% de los quistes en TAC(8). Posteriormente, los mismos autores demostraron la eficacia del tratamiento a largo plazo(9).

Sin embargo, la duración del tratamiento y el costo del mismo, lo hacían poco factible para el sector poblacional mas afectado por la NCC. Así se describió un esquema corto basado en que las concentraciones plasmaticas y en LCR de praziquantel son mayores en las siguientes dos horas posteriores a su ingesta oral, lo que expone al parásito a altas concentraciones de la droga (21,22).

Este esquema consistía en dar 25mg/kg/dosis, tres dosis, en un intervalo de dos horas en el mismo día como manejo para la NCC parenquimatosa. La eficacia de este manejo fue validada en mas del 90% de los pacientes. Esto disminuye de forma importante la dosis total, el costo y la duración del tratamiento(21,22).

Este tipo de tratamiento ha mostrado en estudios controlados ser igual de efectivo que el manejo con albendazol durante una semana, con disminución importante del costo del tratamiento.

Otro potencial de las drogas cisticidas es su utilidad diagnóstica en pacientes con lesiones anulares (cisticercos coloidales). Estas lesiones representan un reto diagnóstico porque pueden ser producidas por diversas entidades (2).

En caso de duda, la administración temprana de estas drogas facilitará el diagnóstico diferencial al promover la destrucción rápida de las lesiones anulares causadas por el cisticerco. Se ha descrito que igualmente las lesiones subaracnoideas localizadas en la profundidad de los surcos corticales deben recibir tratamiento cisticida al igual que los cisticercos parenquimatosos (2).

Reportes posteriores han demostrado que la asociación de praziquantel con cimetidina (400 mg en cada dosis), incrementa de forma importante los niveles séricos del praziquantel.

Estos se incrementan en casi el 100% los niveles sericos y prologando el tiempo de mantenimiento de niveles altos en LCR por mas de 6 horas (2hrs. al dar praziquantel solo, contra 8 hrs. al darlo con cimetidina) (20, 23-29).

Así mismo, la asociación del praziquantel con una dieta rica en carbohidratos eleva igualmente los niveles sericos de la droga, hasta en un 150% y con esto se podría sospechar que se mejoraría la eficacia clínica del medicamento(27,29), lo cual intentaremos demostrar en este estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Se correlaciona el incremento de los niveles sericos de praziquantel al utilizar un esquema corto de praziquantel de 25 mg/kg. en tres dosis con intervalos de 2 hrs en un solo día optimizado con una dosis única de cimetidina de 400 mg en cada toma de praziquantel con mejoría clínica en el paciente con neurocisticercosis cerebral?

¿Se correlaciona el incremento en los niveles sericos de praziquantel al utilizar un esquema corto de praziquantel de 25 mg/kg. en tres dosis con intervalos de 2 hrs en un solo día optimizado con una dieta hipercalorica previa al inicio de la toma del medicamento con mejoría clinica en el paciente con neurocisticercosis cerebral?

¿Serán estos esquemas optimizados mejores en cuanto a eficacia clínica que el mismo régimen de praziquantel en ayuno en pacientes con neurocisticercosis cerebral?

HIPOTESIS

El esquema corto de praziquantel optimizado con una dieta rica en grasas y carbohidratos es más efectivo para los pacientes con NCC parenquimatosa que el esquema de praziquantel solo en ayunas.

El esquema corto de praziquantel optimizado con una dosis de 400 mg de cimetidina en cada toma de praziquantel es mas efectivo para los pacientes con NCC parenquimatosa que el esquema de praziquantel solo en ayunas.

OBJETIVOS Y METAS

Comparar la eficacia del esquema corto de praziquantel en ayunas contra el mismo asociado con cimetidina en el manejo de la NCC parenquimatosa y/o de la convexidad..

Comparar el esquema corto de praziquantel asociado a una dieta rica en carbohidratos con el esquema de praziquantel solo en ayunas en el manejo de la NCC parenquimatosa y/o de la convexidad.

HIPOTESIS

El esquema corto de praziquantel optimizado con una dieta rica en grasas y carbohidratos es más efectivo para los pacientes con NCC parenquimatosa que el esquema de praziquantel solo en ayunas.

El esquema corto de praziquantel optimizado con una dosis de 400 mg de cimetidina en cada toma de praziquantel es mas efectivo para los pacientes con NCC parenquimatosa que el esquema de praziquantel solo en ayunas.

OBJETIVOS Y METAS

Comparar la eficacia del esquema corto de praziquantel en ayunas contra el mismo asociado con cimetidina en el manejo de la NCC parenquimatosa y/o de la convexidad..

Comparar el esquema corto de praziquantel asociado a una dieta rica en carbohidratos con el esquema de praziquantel solo en ayunas en el manejo de la NCC parenquimatosa y/o de la convexidad.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron pacientes de la Consulta Externa del INNMMVS con diagnóstico NCC parenquimatosa y/o de la convexidad, que cumplieron con los criterios de inclusión (ANEXO 2) realizándose el diagnóstico mediante la realización de historia clínica neurológica, TAC o IRM, así como confirmación de estudios de LCR para ELISA y microfijación del complemento para NCC, de acuerdo con la experiencia clínica de los investigadores, apoyados por la valoración de un observador independiente (neuroradiólogo) para los estudios de imagen (Tomografía axial computadorizada o resonancia magnética nuclear), distribuyéndose los pacientes incluidos en tres brazos de estudio de forma aleatoria.

Estos brazos originaron tres grupos los cuales fueron comparados:

- 1.-El primer grupo recibió en ayuno total durante más de 6 horas, 3 dosis de 25 mg/kg/dosis de praziquantel con un intervalo de dos horas entre cada dosis, seguida a las tres horas posteriores desde la última dosis de cisticida y por los tres días siguientes, de dexametasona intramuscular (una dosis diaria de 8 mg).

2.-El segundo grupo recibió 3 dosis de 25 mg/kg/dosis de praziquantel, con ayuno durante la noche previa y 400 mg de cimetidina una hora previa a cada dosis de cisticida, con posterior administración IM de 8 mg de dexametasona a partir de la última dosis de cisticida y durante 3 días posteriores. (grupo PZQ + Cimetidina).

3.-El tercer grupo recibió 3 dosis de 25 mg/kg/dosis de praziquantel precedidos por un desayuno rico carbohidratos el día del ensayo, consistente de chilaquiles (aproximadamente 4 tortillas), una pieza de bolillo y un jugo de naranja mediano (74% carbohidratos 11% de grasas y 15% de proteínas); y posteriormente dexametasona 8 mg IM después a la última dosis y en los 3 días siguientes. (Grupo PZQ + DIETA rica en carbohidratos).

Todos los pacientes y sus familiares responsables firmaron un consentimiento informado previamente de las características del ensayo clínico. Todos los pacientes fueron manejados en estancia corta durante el ensayo, realizándose estudio farmacocinético a las 4 horas de administración del medicamento, tiempo en el cual se obtienen los niveles séricos máximos, y por tanto donde se evalúa la eficacia en la absorción del medicamento.

Se mantuvieron en vigilancia estrecha por los investigadores para que no se permitieran transgresiones dietéticas durante el ensayo clínico. Se realizaron pruebas sericas laboratoriales para medir la función hepática y renal previo y posteriormente al ensayo clínico. El seguimiento ambulatoria se llevó con citas a la semana, 2 semanas, 1,3 y 6 meses, en las cuales se valoró clínicamente a los pacientes y se realizó examen neurológico completo.

Se realizaron estudios de neuroimagen de seguimiento. Tomografía al mes, tres y seis meses y Resonancia Magnética a los 6 meses

Para su análisis se compararon los pacientes en los tres grupos para las siguientes variables: edad, sexo, forma clínica de presentación, tamaño y numero de lesiones por cisticercos viables en estudios de imagen, niveles séricos y de LCR del praziquantel, la presencia de efectos secundarios indeseables, y como punto final de evaluación de la eficacia del tratamiento, se compararon la desaparición de las lesiones (que se tomo como respuesta total), así como la disminución del tamaño de las mismas y reducción del numero, en los casos de lesiones múltiples (que se calificó como respuesta parcial) en las imágenes de control al mes, a los tres y seis meses.

Los pacientes en los que no desaparecieron las lesiones, se tomaron como falla al tratamiento.

Así mismo, se analizaron estadísticamente el número total de lesiones tratadas y curadas o desaparecidas para cada grupo.

El análisis de los datos se llevo al cabo mediante el programa informático SPSS-8, aplicando pruebas no paramétricas utilizando variables independientes, mediante las pruebas de Mann-Whitney y Fisher.

RESULTADOS

Se reclutaron 18 pacientes en el periodo de estudio, distribuyéndose de forma aleatoria en los tres grupos de estudio, quedando estos finalmente compuestos por 6 pacientes cada uno (Gráfica 1). No hubo diferencias para cada uno de los brazos de estudio en relación con la edad (promedio 29.8), el sexo (10 mujeres y 8 hombres) (Tabla 1) y el tiempo transcurrido entre los síntomas y el inicio del manejo (8 semanas en promedio para los tres grupos, y en general mediana de 8 semanas para todos los participantes). En todos los pacientes la forma de presentación principal del cuadro clínico fue con crisis convulsivas de tipo parcial secundariamente generalizadas (Tabla 2)

En el grupo 1 de los seis pacientes incluidos, se tuvieron 10 lesiones en total de las cuales desaparecieron 6 (60%) y se obtuvo respuesta total en 3 de seis pacientes (50%), con respuesta parcial para 4 de 6 pacientes (66.7%), mientras que dos de ellos (23.3%) tuvieron falla terapéutica. El nivel sérico de praziquantel promedio en este grupo fue de 216.87 ng/ml.; con niveles de LCR de 50.78 ng/ml(23.41%). No hubo efectos secundarios en ningún paciente de este grupo.

En el grupo 2, pacientes tratados con praziquantel y cimetidina combinados, se incluyeron 6 pacientes igualmente en los cuales se encontraron 13 lesiones, de las cuales desaparecieron 11 de ellas (84.6%), obteniéndose respuesta total en 5 de 6 pacientes (83.3%), y parcial de más del 50% en todos los pacientes. Los niveles séricos de estos pacientes promediaron 698.50 ng/ml; y los de LCR fueron de 98.73 (14.13%) en promedio.

En el grupo 3 igualmente se ingresaron 6 pacientes, con 12 lesiones en total, de las cuales se curaron 11 (91.6%). La respuesta total fue vista en cinco de los 6 pacientes (83.3%), y la respuesta parcial en el 100%. Un paciente tuvo cefalea como efecto secundario a la medicación, sin cambios posteriores en sus exámenes de laboratorio. Los niveles séricos de estos pacientes promediaron 1124.74ng/ml., con niveles de LCR de 108.35.

Los tratamientos previamente utilizados fueron: para el grupo 1, cuatro pacientes sin manejo, uno con DFH y otro con CBZ. Para el grupo 2, cuatro con DFH, y dos sin tratamiento, para el grupo 3, dos pacientes con CBZ, tres sin tratamiento y uno con OXCBZ (Gráfica 2).

En cuanto a la localización de las lesiones, todas fueron localizadas supratentoriales, predominantemente en la región frontal (14 lesiones, 40%), parietal 11 lesiones (31.4%), y temporal (8 lesiones, 22.8%). La región occipital se vio afectada en 2 casos, para el 5.7% de las lesiones. La mitad de los pacientes tenían una lesión única, mientras que 5 de ellos (27.8%) tenían 2 lesiones; 2 pacientes tenían 3 lesiones (11.1%), y con cuatro y seis lesiones encontramos a un paciente para cada uno (5.6%), quedando distribuidos en los tres grupos de la siguiente forma: en el grupo 1 se encontraron 4 pacientes con lesión única y dos con 3 lesiones; en el grupo 2 hubo 3 con una lesión, uno con dos lesiones y otro paciente con cuatro lesiones. En el grupo 3 hubo 4 pacientes con lesión única, uno con dos lesiones y otro con seis lesiones (Tabla 3).

Al analizar los datos encontramos que, como ya se menciono no hubo diferencias significativas entre los tres grupos para edad y sexo de los pacientes incluidos; así como tampoco los hubo para la localización de las lesiones. En el grupo 1 se trataron 10 lesiones, 13 lesiones en el grupo 2 y 12 en el grupo 3.

Inicialmente se analizaron los datos de los grupos por separado, encontrándose que al comparar la tasa de desaparición de las lesiones a tres y seis meses en el grupo 1 contra los grupos 2 y 3 hubo diferencias significativas al aplicar pruebas no paramétricas (Mann-Whitney p 0.039) (Tablas 4 y 5, Gráfica 3), así mismo, al conjuntar los dos esquemas optimizados, y compararlos con el grupo de ayuno, se encontró una significancia por la misma prueba de 0.019.

Estas diferencias se correlacionaron con las diferencias encontradas en los niveles séricos, ya que al realizar pruebas no paramétricas de medición de estas cifras, se encontraron diferencias no significativas entre el grupo 1 y 2 (p 0.150), pero entre el grupo 1 y 3 la diferencia fue estadísticamente significativa (p 0.004) (Tabla 6. Gráfica 4)

En el seguimiento a tres y seis meses no encontramos diferencias en estas tasas de desaparición de lesiones, siendo prácticamente los mismos resultados.

Se encontró en la vigilancia clínica, que en 17 de los 18 pacientes, no se volvieron a presentar crisis convulsivas, y en uno de ellos del grupo 2, se presentó una crisis convulsiva a los 3 meses y medio, por mal apego al manejo anticonvulsivante.

DISCUSION.

La neurocisticercosis continua siendo en nuestro país un grave problema de salud publica. Los tratamientos descritos hasta la fecha son efectivos, pero consideramos que facilitando la aceptación del paciente a un tratamiento pudiera mejorar los índices de desaparición de las lesiones, así como el apego de los pacientes al tratamiento.

La condición socioeconómica y cultural de los pacientes de neurocisticercosis es baja en la gran mayoría de los casos, por lo que disminuir los costos de estas estrategias terapéuticas incrementa sin duda la posibilidad de tratamiento adecuado.

Así, muchos pacientes en nuestro medio no están en capacidad de sostener una terapia de 15 días de praziquantel. Por tal motivo, y ante las experiencias previas de efectividad en el tratamiento de la NCC parenquimatosa con praziquantel en régimen de un solo día, proponemos dos estrategias para la optimización del manejo con praziquantel, ambas muy sencillas y de bajo costo, para el tratamiento ambulatorio de este grupo de pacientes.

Este esquema tiene varias ventajas anteriormente reconocidas, como son la disminución en el costo y el tiempo de tratamiento del paciente, además que al acompañarlo de alimentos previo al inicio del medicamento, mejoramos la predisposición de paciente al medicamento, dada la reticencia encontrada en nuestros pacientes a recibir medicamentos en ayuno, ante la posibilidad de presentarse efectos como dolor gastrointestinal o náuseas.

Sabemos además, que el uso de esteroides disminuye las concentraciones séricas del praziquantel, por lo que, tratando secuencialmente las características patológicas de esta forma de neurocisticercosis, donde primero se ataca la presencia del parásito, y posteriormente, con el uso de esteroides, se disminuye la reacción inflamatoria que le sigue; se permite eliminar el uso combinado obteniendo resultados favorables, sin la presencia de crisis o datos de edema cerebral relacionados con el tratamiento cisticida

Algunos autores han discutido la necesidad de manejo médico en pacientes con NCC parenquimatosa, ante la posibilidad de desaparición espontánea de las lesiones.

Sin embargo, posteriormente, diversos autores han demostrado que la evolución es incierta y que la necesidad de tratamiento no se puede escatimar, por razones éticas.

En nuestro estudio, el tiempo que transcurrió entre el inicio de los síntomas y la administración del medicamento cestocida es muy corto (promedio de 8 semanas), por lo que podríamos pensar que la historia natural llevaba poco tiempo, y la posibilidad de involución espontánea de los quistes era incierta, por lo que creemos que fueron los candidatos ideales para el manejo con cisticida bajo esta premisa. La mejoría se observó en estrecha relación con el aumento de los niveles de medicamento en sangre, y por ende en LCR aun cuando los porcentajes de penetración al LCR en los tres grupos de manejo fue similar.

Esto indica que la mejoría de los pacientes en los grupos optimizados, no se debió a factores diferentes al tratamiento, sino relacionado con el contacto del parásito a dosis más altas de medicamento.

Nosotros concluimos, por todo lo anteriormente expuesto, que la utilización de estrategias que incrementan los niveles plasmáticos del praziquantel, deben usarse de manera rutinaria en los pacientes que sean tratados con NCC parenquimatosa, y recomendamos la utilización de una dieta hipercalórica rica en carbohidratos previo al inicio del régimen terapéutico, dado que no incrementa en nada el costo del tratamiento. dándonos una herramienta altamente efectiva en el tratamiento de los pacientes con NCC parenquimatosa cerebral.

ANEXO 1: CRITERIOS DIAGNOSTICOS PROPUESTOS POR DEL BRUTTO PARA NEUROCISTICERCOSIS.

CRITERIOS ABSOLUTOS:

- 1.-Determinacion histologica del parásito desde la biopsia o de un nódulo subcutáneo o de lesión cerebral.
- 2.-Visualizacion directa del parásito por examen funduscopico.
- 3.-Evidencia de lesiones quísticas visualizando el escolex en Tomografía Axial Computadorizada o Imagen de Resonancia Magnética.

CRITERIOS MAYORES

- 1.-Evidencia de lesiones sugestivas de neurocisticercosis en estudios de imagen.
- 2.-Examen inmunologico positivo para la detección de anticuerpos anticisticerco.
- 3.-Imágenes de rayos X que muestren múltiples calcificaciones en músculos.

CRITERIOS MENORES

- 1.-Presencia de nódulos subcutáneos (sin confirmación histologica)
- 2.-Evidencia de calcificaciones en tejidos blandos o intracraneales en Rayos X.
- 3.-Presencia de manifestaciones clínicas sugestivas de neurocisticercosis.
- 4.-Desaparicion de las lesiones intracraneales después de un ciclo de drogas cisticidas.

CRITERIOS EPIDEMIOLOGICOS

- 1.-Individuos que vivan o provengan de zonas endémicas.
- 2.-Historia de viajes frecuentes a zonas endémicas.
- 3.-Evidencia de contacto con personas infectadas con teniosis

GRADOS DE CERTEZA PARA EL DIAGNOSTICO DE LA NEUROCYSTICERCOSIS

DIAGNOSTICO DEFINITIVO

- 1.-Presencia de un criterio absoluto
- 2.-Presencia de dos criterios mayores.
- 3.-Presencia de uno mayor + 2 menores y uno epidemiológico.

DIAGNOSTICO PROBABLE

- 1.-Presencia de uno mayor + dos menores.
- 2.-Presencia de un criterio mayor + uno menor.
- 3.-Presencia de 3 criterios menores + uno epidemiológico

DIAGNOSTICO POSIBLE

- 1.-Presencia de un criterio mayor
- 2.-Presencia de dos criterios menores.
- 3.-Presencia de un criterio menor y uno epidemiológico.

ANEXO 2: CRITERIOS DE INCLUSION, NO INCLUSION Y EXCLUSION DEL ESTUDIO.

Criterios de inclusión:

- 1.-Pacientes del INNN con diagnóstico de neurocisticercosis quística parenquimatosa cerebral y/ de la convexidad, no diseminada, definida por los criterios diagnósticos de Del Brutto.
- 2.-Pacientes con NCC parenquimatosa cerebral sin edema perilesional
- 3.-Pacientes con NCC sin hidrocefalia secundaria
- 4.-Pacientes con NCC de ambos géneros, entre 15 y 60 años de edad, sin tratamiento cisticida previo en el año próximo pasado.

Criterios de no inclusión:

- 1.-Pacientes con neurocisticercosis intraventricular o subaracnoidea en cisternas de la base.
- 2.-Pacientes con hidrocefalia.
- 3.-Pacientes con neurocisticercosis parenquimatosa, con lesiones de tipo inflamatorias. con edema perilesional y efecto de masa
- 4.-Pacientes con neurocisticercosis diseminada
- 5.- Mujeres embarazadas
- 6.- Pacientes con alguna otra patología asociada.

Criterios de exclusión:

- 1.-Pacientes con no cumplieran con el seguimiento programado a 6 meses.
- 2.-Pacientes con reacción alérgica al praziquantel.

REFERENCIAS

- 1.-Sotelo J, Guerrero V, Rubio F: Neurocysticercosis: A new classification based on active and inactive forms. Archives of Internal Medicine.1985;143:442-445.
- 2.-Del Brutto, PO: Neurocisticercosis. Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Primera edición. Cd. De México Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, MVS. 2000.
- 3.- Costero I: Tratado de anatomía patológica . Ciudad de México. editorial Altante, 1946:pp1485-1495.
- 4- Robles C, Chavarria M: Un caso de cisticercosis cerebral curado médicamente. Gaceta Medica de México. 1980;116:65-71.
- 5.-Escobar A, Nieto D. Parasitic diseases En: Minckler J, ed. Pathology of the Nervous system. New York: McGraw Hill Book Company, 1972: 2503-2521.

6 - Voge M. Observations on the structure of cysticercus of taenia solium and taenia saginata (cestoda: Teaniidae). J Parasitol 1963; 49: 85-90.

7.- Martínez HR, Rangel-Guerra R, Elizondo G, González J, Todd LE, Ancer J, Prakash SS. MR imaging in neurocysticercosis: a study of 56 cases. AJNR 1989;142:1011-1019.

8.- Sotelo J, Escobedo F, Rodriguez-Carbajal J, Torres B, Rubio F: Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. New England Journal of Medicine 1984; 310:1001-1007.

9.-Sotelo J, Torres F, Rubio-Donnadieu F, Escobedo F, Rodriguez-Carbajal J: Praziquantel in the treatment of neurocysticercosis:long-term follow-up. Neurology. 1985; 35. 752-754.

10.- Rosas N, Sotelo J, Nieto D. ELISA in the diagnosis of neurocysticercosis. Arch Neurol 1986; 43:353-356.

11.- Ramos-Kuri M, Montoya RM, Padilla A, Govenzensky T, Díaz ML, Sciutto E, Sotelo J, Larralde C. Dissappointing performance of serology (enzyme-linked immunosorbent assay) in an unbiased sample of neurological patients. Arch Neurol. 1992; 49: 633-636.

12.-Botero D. Neurocysticercosis. Op Infect Dis 1994; 7:547-549.

13 -Sotelo J, Del Brutto OH, Roman GC. Cysticercosis. En: Current clinical topics in infectious diseases. 16; Cambridge: Blackwell Science, 1996: 240-259.

14.-Del Brutto OH, Santibañez R, Noboa CA, Aguirre R, Díaz E. Alarcon TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. Neurology 1992; 42: 389-392.

15.-Santoyo H, Corona T, Sotelo J. Total recovery of visual function after treatment for cerebral neurocysticercosis N Engl J Med 1991;324:566-573.

16.- Cruz M, Cruz I, Horton J. Albendazole vs praziquantel in the treatment of cerebral cysticercosis: clinical evolution. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85: 244-247.

17.- Vazquez V, Sotelo J. The course of seizures after treatment for cerebral cysticercosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 696-701.

18.- Jung H , Hurtado M, Sanchez M, Medina R, Sotelo J : Plasma and CSF levels of albendazol and praziquantel in patients with neurocysticercosis. *Clinical Neurpharmacology* 1980; 13:559-564.

19.-Jung H, Vazquez M, Sanchez M, Penagos P, Sotelo J : Clinical pharmacokinetics of praziquantel. *Proceedures of Western Pharmacology Society* 1991; 34:335-340.

20.- Castro N, Gonzalez-Esquivel D, Medina R, Sotelo J, Jung H : The influence of cimetidine on plasma levels of praziquantel after a single day therapeutic regimen. *Proceedures of Western Pharmacology Society* 1997; 40:33-34.

21.-Corona T, Lugo R, Medina R, Sotelo J : Single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. *New England Journal of Medicine* 1996; 334:125.

22.- Corona T, Lugo R, Medina R, Sotelo J : Esquema corto de praziquantel para el tratamiento de la neurocisticercosis parenquimatosa. *Gac Med Mex* 1999; 135: 369-372.

23.- Overbosh D, Van de Nes J, Groll E : Penetration of praziquantel into cerebrospinal fluid and cysticerci in human cysticercosis. *European Journal of Clinical Neuropharmacology* 1988; 33:287-292.

24-Bittencourt P, Gracia C, Gorz A, Oliveira T: High-dose praziquantel for neurocysticercosis:serum and CSF concentrations. *Acta Neurologica Scandinavica* 1990;82:28-33.

25.- Dachman W, Adubofour K, Bikin D, Johnson C, Mullin P, Winograd M. Cimetidine-induced rise in praziquantel levels in a patient with neurocysticercosis being treated with anticonvulsants *Journal Of Infectious diseases* 1994;169:689-691.

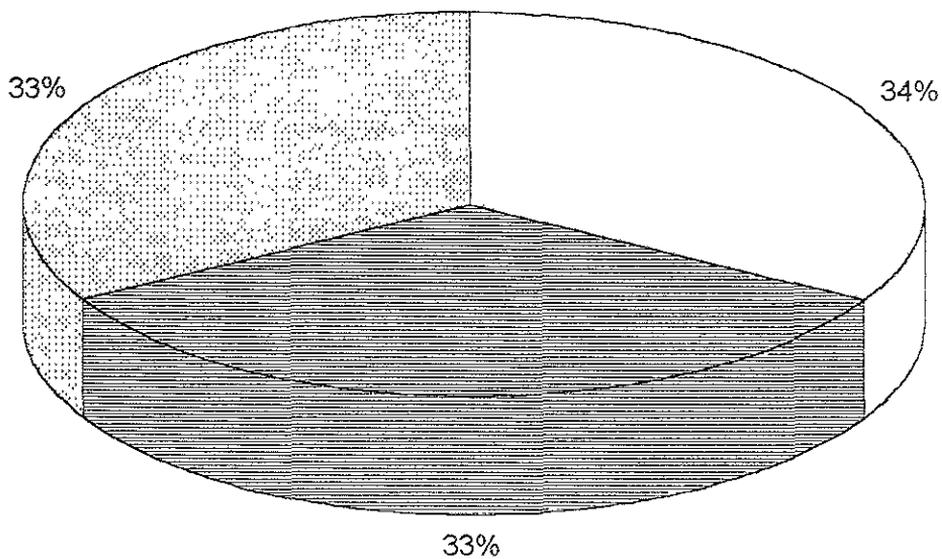
26.- Jung H, Medina R, Castro N, Corona T, Sotelo J. Pharmacokinetic study of praziquantel administered alone and in combination with cimetidine in a single-day therapeutic regimen . Antimicrobial agents and Chemotherapy 1997; 41:1256-1259.

27.- Metwally A, Bennett J, Botros S, Ebeid F : Effect of cimetidine, bicarbonate and glucose on the bioavailability of different formulations of praziquantel. Arzneimittel Forschung 1995;45:516-518.

28.- Mandour M, El Turabilt, Homeida M, Sadig T, Ali M, Bennet W, Leahey W, Harron D. Pharmacokinetics of praziquantel in healthy volunteers with schistosomiasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990, 84:389-393

29.- Sotelo J, Jung H : Pharmacokinetic optimization of the treatment of neurocysticercosis. Clinical Pharmacokinetics 1998;34:503-515.

GRAFICA 1: DISTRIBUCION DE PACIENTES POR TIPO DE TRATAMIENTO



□ PZQ + AYUNO ▨ PZQ + DIETA ▩ PZQ + CIMETIDINA

TABLA 1. Distribución de pacientes por grupo según edad y género

Grupo de tratamiento	EDAD	GENERO	
		MASC	FEM
PZQ - AYUNO	29.50 ± 7.12	2	4
PZQ - CIMETIDINA	30.67 ± 19.04	4	2
PZQ - DIETA HIP.	27.33 ± 6.83	4	2
TOTAL	29.17 ± 11.72	10	8

TABLA 2. Formas de presentación de pacientes por grupo de tratamiento

Grupo tratamiento	Crisis convulsivas	Focalizacion neuroológica	Cefalea
PZQ + AYUNO	6 (100%)	1 (16.66%)	1 (16.66%)
PZQ+CIMETIDINA	6 (100%)	1 (16.66%)	2 (33.33%)
PZQ + DIETA HIP.	6 (100%)	1 (16.66%)	2 (33.33%)
TOTAL	18 (100%)	3 (16.66%)	5 (27.77%)

TABLA 3. Localización de lesiones por grupo de tratamiento.

Grupo tratamiento	Frontal	Parietal	Temporal	Occipital	Total
PZQ EN AYUNO	3 (30%)	4 (40%)	3 (30%)	0	10 (100%)
PZQ - CIMETIDINA	5 (39%)	4 (31%)	2 (15%)	2(15%)	13(100%)
PZQ + DIETA HIP.	7 (58%)	4 (33%)	1 (9%)	0	12 (100%)
TOTAL	15 (43%)	12 (34%)	6 (17%)	2 (6%)	35 (100%)

GRAFICO 2: MANEJO PREVIO POR GRUPO DE TRATAMIENTO

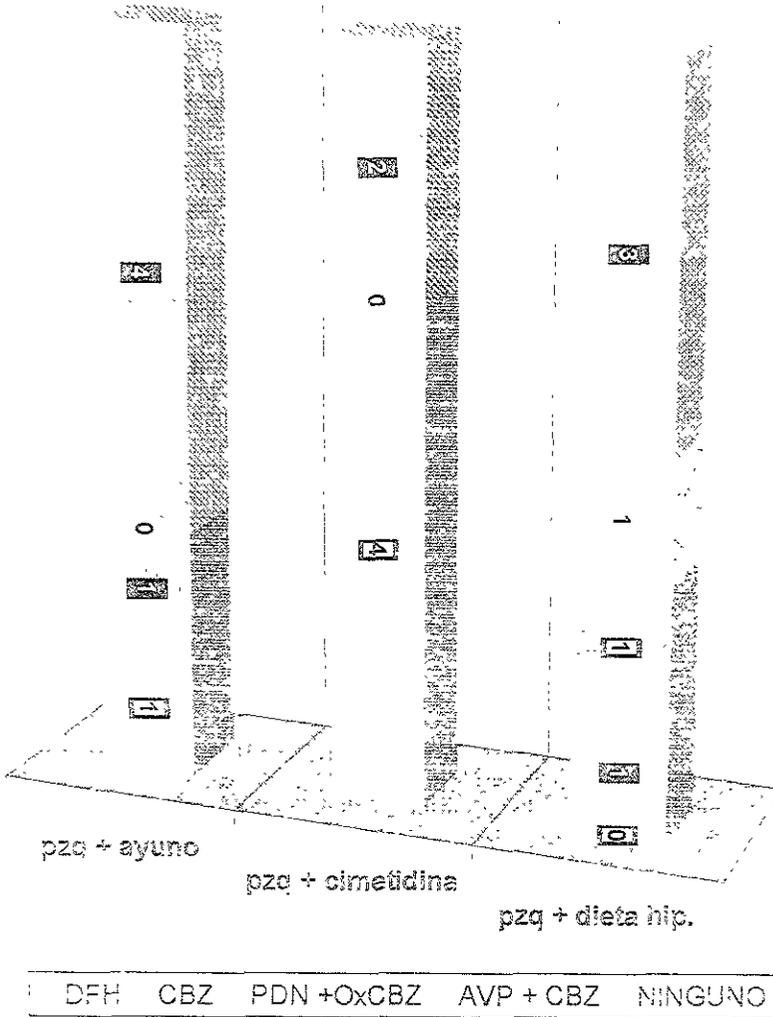


TABLA 4: Respuesta al tratamiento por pacientes

Grupo Tratamiento	CURACION	MEJORIA (50-80%)	SIN RESPUESTA	Comparación grupos (significancia)
PZQ – AYUNO	3 (50%)	1 (17%)	2 (33%)	
PZQ-CIMETIDINA	5 (83%)	1 (17%)	0	p 0.039 ^A
PZQ + DIETA HIP.	5 (83%)	1 (17%)	0	P 0.039 ^A
TOTAL	13 (72%)	3 (17%)	2 (11%)	18 (100%)

A. Significancia por Mann-Whitney U.

GRAFICO 3: RESPUESTA AL TRATAMIENTO POR DESAPARICION DE LESIONES

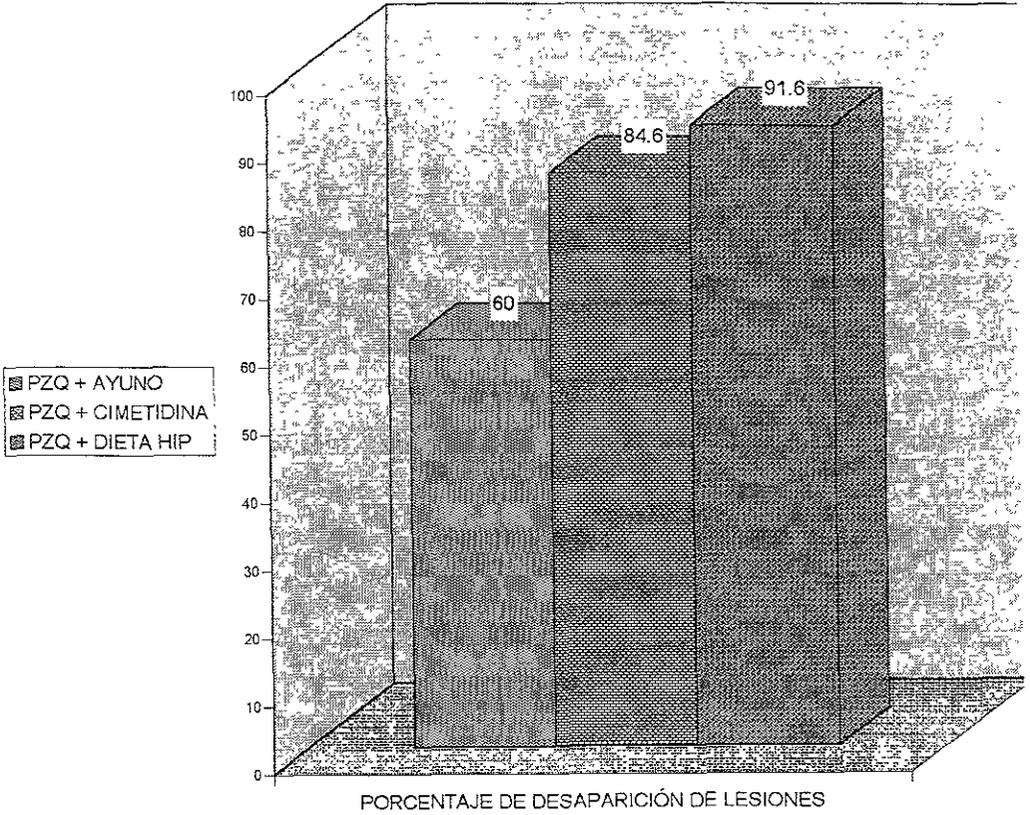


TABLA 5: Respuesta al tratamiento por numero de lesiones.

Grupo de tratamiento	Lesiones tratadas	Lesiones curadas con tratamiento	Significancia estadística
PZQ + AYUNO	10	6 (60%)	
PZQ + CIMETIDINA	13	11(84.6%)	p 0.043 _A
PZQ + DIETA HIP.	12	11 (91.6%)	p 0.039 _A
TOTAL	35	29 (83%)	

A: Significancia estadística por Mann-Whitney U.

GRAFICA 4: NIVELES PLASMATICOS DE PRAZIQUANTEL POR GRUPO DE TRATAMIENTO

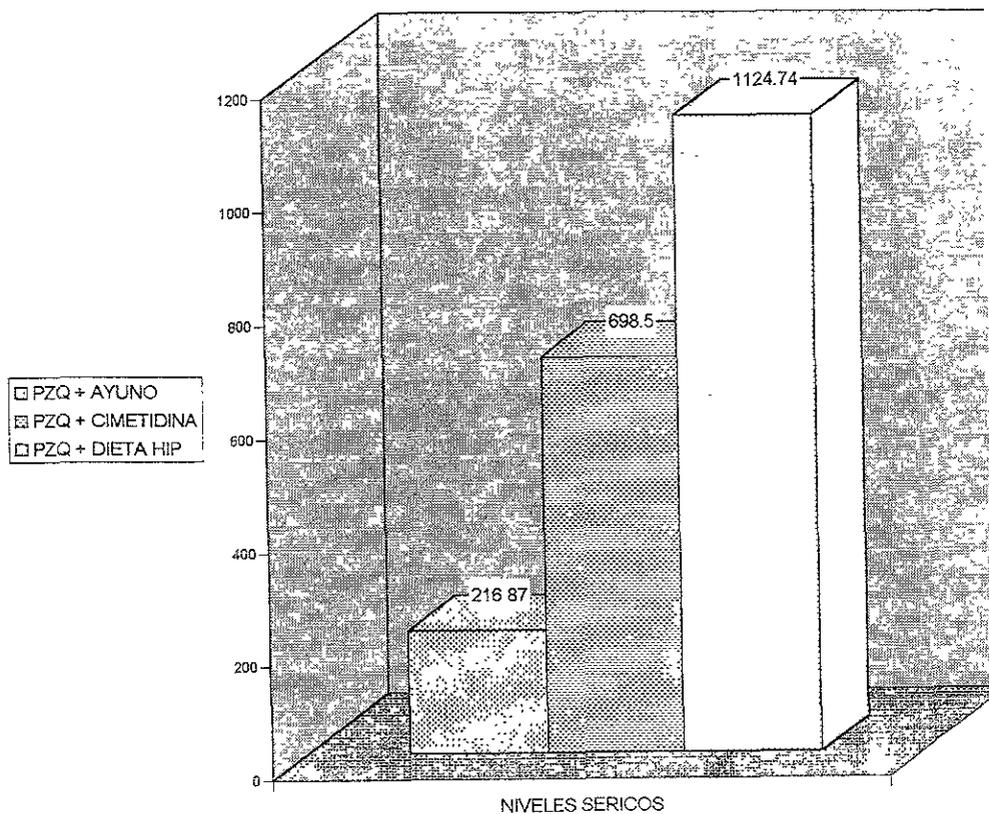


TABLA 6: Niveles sanguíneos y cefalorraquídeos de praziquantel por grupo de tratamiento

Grupo tratamiento	Niveles plasmáticos de PZQ	Niveles en LCR de PZQ	Significancia estadística
PZQ + AYUNO	216.87	50.78	
PZQ + CIMETIDINA	698.50	98.73	p 0.150 _v
PZQ + DIETA HIP.	1124.74	108.35	p 0.004 _A

A: Significancia estadística por Mann-Whitney U.