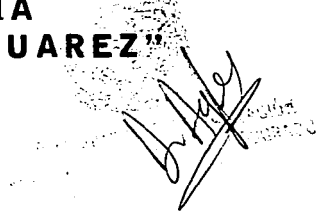


11254

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
"MANUEL VELASCO SUAREZ"**



**EVALUACIÓN DE LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA EN EL LÍQUIDO
CEFALORRAquíNICO DE PACIENTES CON NEUROCISTICERCOSIS.**



**INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA**



TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

NEUROLOGIA

P R E S E N T A :

DR. ULISES RODRIGUEZ ORTIZ



Tutor de Tesis: DR. LUIS ALONSO HERRERA

DRA. TERESA CORONA VAZQUEZ

MÉXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2003
1



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 esta 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.

Autorizo a la Dirección General de Informáticas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo de tesis.

NOMBRE:

Ulises Rodríguez

FECHA:

24 Oct 03

FIRMA:

DEDICATORIAS:

A la memoria de Eufracia Uribe

A Fermín y Paquita

A Adriana

A Homero

A Xóchitl y Oscar

A Andrea, Miriam y Jesús

Por el amor, la esperanza y fe que me han brindado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS:

A a las Autoridades del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Al Dr. Julio Sotelo Morales por su ejemplo.

A mi Tutor y amigo Dr. Luis Alonso Herrera por sus ideas, sus comentarios, su paciencia: espero continuar con tu amistad y apoyo.

A la Dra. Tere Corona por orientarme en todo momento. Agradezco la confianza.

Al Dr. Fernando Zermeño, y los clínicos de nuestro hospital por enseñarme Neurología.

Al Dr. Camilo Rios por su orientación en la parte estadística y sus conocimientos de la Peroxidación Lipídica.

A la Dra. Patricia Ostrovsky y a todo su equipo de investigadores en el Laboratorio de Genética y Toxicología Ambiental de la UNAM, por permitirme trabajar en sus instalaciones y por el seminario en donde presenté mi trabajo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

- Introducción	5
- Manifestaciones clínicas	8
- Criterios diagnósticos	13
- Relación entre la NCC y el posible daño Oxidativo	14
- Planteamiento del Problema	20
- Hipótesis	20
- Objetivos	20
- Materiales y Métodos	21
- Resultados	25
- Discusión	28
- Anexo 1	31
- Anexo 2	32
- Anexo 3	33
- Anexo 4	34
- Referencias	35

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

La cisticercosis en humanos es causada por la larva del céstodo *Taenia solium* que se adquiere mediante la ingestión de los huevos liberados por el parásito adulto alojado en el intestino de los seres humanos, actualmente se reconoce que los portadores de *T. solium* son una fuente importante de contagio de la cisticercosis (24-15). Las repercusiones que esta enfermedad tiene, son muy importantes, sobre todo si el cisticercero se aloja en el sistema nervioso central (SNC), dando origen a la neurocisticercosis (NCC) que ocasiona daños severos en la calidad de vida y productividad de los individuos infectados (71). Esta enfermedad existe particularmente en países cuya infraestructura y educación sanitarias son deficientes, no obstante, debido a la movilización cada vez más frecuente de individuos de países en desarrollo hacia los más industrializados, no es raro que en estos últimos la NCC también sea la infección más común del (SNC) (68-75). En México la NCC fue la causa de muerte en aproximadamente el 1% de las autopsias realizadas en hospitales públicos (72). En hospitales de concentración se encontró NCC en alrededor de 10% de las autopsias llevadas a cabo (71). Estudios seroepidemiológicos reportan que algunas poblaciones de la zona del Bajío mexicano presentan una frecuencia de anticuerpos anticisticercero hasta del 6% (23). En términos generales este padecimiento es endémico en América Central y Sudamérica, en la región del Sub-Sahara de África y en algunas zonas del lejano este incluyendo la India, Indonesia y China. De acuerdo a la ONU aproximadamente 2.5 millones de personas son portadoras de cisticercero de *T. solium*. (12)

La reacción inflamatoria contra el cisticercero está compuesta principalmente de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos asociados con gliosis astrocitaria.(49) Los cisticerceros meníngeos usualmente provocan una inflamación intensa en el espacio

subaracnoideo con la formación de exudado compuesto de fibras colágenas, linfocitos y células gigantes multinucleadas, eosinófilos y membranas parasitarias hialinizadas, produciendo un engrosamiento de las leptomeninges. La reacción inflamatoria meníngea es difusa como resultado de la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR). En cambio a nivel del parénquima hay poca reacción local (13). La aracnoiditis cisticercosa induce también cambios vasculares intracraneales (6).

La respuesta inmunológica del ser humano hacia el cisticercero de *T. solium* puede ser muy variable, desde una respuesta que tolere al parásito durante muchos años (21) sin que el hospedero presente síntomas serios, hasta una respuesta de hipersensibilidad que incluso lleve a la muerte del individuo portador (13). Entre estos dos extremos existen varios grados de respuesta de cada paciente.

En general la respuesta humoral es mejor conocida que la respuesta inmunológica celular, si bien no se ha determinado la función protectora de la respuesta humoral en la NCC y no hay una clara relación entre los títulos de anticuerpos y la severidad de destrucción de los parásitos (79). En 1980 Flisser describió 8 antígenos nombrados de la A a la H, siendo el B (agB) el más antigénico (19). Actualmente se sabe que el agB es una molécula de paramiosina que puede localizarse dentro o fuera del parásito (40). El agB tiene propiedades similares a la fibronectina y afinidad por la colágena: tiene habilidad para fijarse al C1q, inhibiendo la vía clásica del complemento (41). En 1985 Grogil et al, mediante inmunoelectroforesis, encontraron al menos 31 antígenos específicos, 10 de los cuales fueron importantes en la inducción de anticuerpos. Este estudio mostró que algunos antígenos tenían la capacidad de inducir la producción de inmunoglobulinas específicas, v.gr. el antígeno 92 kD que estimula la producción de IgG, mientras que el antígeno 81kD

favorece la producción de IgE (31). En 1989 Tsang et al purificaron siete glicoproteínas que son antígenos específicos del cisticercos (67). En 1989 y 1991 Khan y Sotelo aislaron otro antígeno de la membrana, que en su secuencia muestra glutamato, leucina y aspartato (38). Este antígeno reacciona fuertemente con los anticuerpos del LCR de pacientes con NCC pero no de los controles indicando su inmunoselectividad y su posible utilidad como vacuna.

La respuesta celular contra la cisticercosis no ha sido tan extensamente estudiada, sin embargo, algunos reportes sugieren la presencia de disfunción de esta en los pacientes con NCC (33). Se han reportado cambios en las subpoblaciones de linfocitos T, incrementándose los CD8 y disminuyendo los CD4, esto acompañado de una alteración en la proliferación linfocitaria, además de una concentración anormal de citocinas (33). Existen algunos datos que sugieren fuertemente una respuesta celular alterada en ciertos pacientes con NCC (13). Por ejemplo, Ridaura-Sanz encontró 3 pacientes con leucemia, 2 con LES, 1 con ataxia telangiectasia y 1 con deficiencia de IgA y linfoma en 18 niños que murieron por NCC. También hay datos que relacionan la NCC con ciertos tipos de cáncer como el mieloma múltiple y con carcinosarcoma de tiroides además de gliomas cerebrales. Estudios epidemiológicos recientes reportaron que la NCC puede estar asociada con la aparición de gliomas y de enfermedades hematológicas malignas (14, 34).

Se han identificado moléculas del antígeno leucocitario de humanos (HLA) en las membranas del cisticercos (9). Estos hallazgos se han interpretado como mecanismos de defensa del cisticercos para evadir al sistema inmunológico del hospedero(66). La distribución de HLA clases I y II fue investigada en 48 pacientes con NCC comparados con individuos sanos. Los 2 antígenos mostraron diferencias entre los pacientes y los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

controles. En este estudio se encontró un riesgo relativo de 3.55 para desarrollar NCC en pacientes positivos para HLA-A28, estos hallazgos sugieren la susceptibilidad a la NCC relacionada con influencias genéticas como el sistema HLA (30).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La NCC puede pasar desapercibida o bien tener una variedad amplia de manifestaciones clínicas inespecíficas debidas entre otros factores a las diferencias interindividuales, así como al número y localización de las lesiones cerebrales. En áreas endémicas, la NCC es considerada el gran imitador ya que puede confundirse con casi cualquier síndrome neurológico. Los signos neurológicos más frecuentes son: epilepsia, deficiencias neurológicas focales, incremento de la presión intracraneal, deterioro intelectual. Otro pacientes tienen solamente cefalea, así como mareos con una exploración neurológica normal.

La NCC afecta a hombres y mujeres aunque tiene tendencia a ser más severa en las mujeres, probablemente por razones hormonales no bien entendidas. El pico de incidencia de la enfermedad es la edad media adulta, entre 30 y 40 años. Es rara en niños, sin embargo, con la tomografía axial computarizada se ha incrementado el número de pacientes reconocidos. Los síntomas de la NCC dependen mucho de la localización del parásito dentro del cerebro, pudiendo invadir el parénquima, el espacio subaracnoideo y los ventrículos cerebrales.

La epilepsia es la manifestación más común de la cisticercosis parenquimatosa y usualmente es la única manifestación o la primera. La prevalencia de epilepsia en pacientes con NCC es entre 25 y 35%, y llega a ser tan alta como 50-70% de todos los pacientes con

NCC. La NCC es la principal causa de crisis convulsivas (CC) de inicio tardío en regiones endémicas, como Latinoamérica, Asia y África. El tipo de CC que muestran los pacientes portadores de NCC son generalizadas a diferencia de otras alteraciones intracerebrales en pacientes con CC de inicio tardío. En general las CC más frecuentes en pacientes con NCC son las tónico-clónicas generalizadas, o las parciales simples, sin embargo, puede haber CV parciales complejas, mioelónicas, troncales o incluso síndromes específicos como el de Landau-Kleffner. Se ha reportado una posible asociación entre el número de parásitos parenquimatosos y el tipo de CC, pero la mayoría de los estudios no han encontrado relación entre estos dos factores. Las CC ocurren más frecuentemente con lesiones parenquimatosas, pero la cisticercosis subaracnoidea puede provocar CC cuando se encuentra en los sureos. La patogénesis del padecimiento permanece en debate, pero se piensa que la intensa gliosis desarrollada por la muerte del cisticercos es el principal factor de actividad epileptogénica aunque también se ha visto epilepsia en pacientes con lesiones activas sin gliosis aparente.

Los signos neurológicos focales se relacionan con el número y tamaño de las lesiones. El 25% de los casos corresponde a signos piramidales, pero pueden ocurrir hipoestesia, problemas del lenguaje, movimientos involuntarios, hemiparesia, temblor, miokimia facial, blefaroespasmos, rigidez parkinsoniana, disturbios de la marcha y signos de disfunción de tallo cerebral, también han sido reportados síndromes lacunares con lesiones parenquimatosas.

La hipertensión endocraneal cuando se relaciona a cisticercosis parenquimatosa es debida a la llamada encefalitis cisticercosa que usualmente afecta mujeres jóvenes y niños.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis cisticercosa ocurre después de una respuesta inflamatoria aguda con severo edema que resulta de una infección parenquimatosa grave; Los pacientes presentan cefalea, disminución de la agudeza visual, vómito, papiledema. Este problema puede llegar a ser grave y el que sobrevive tiene secuelas importantes. Otra causa de la hipertensión endocraneal en pacientes con NCC es el desplazamiento de la línea media por lesiones grandes.

Algunos pacientes presentan desórdenes mentales orgánicos que varían desde la alteración neuropsicológica leve hasta la demencia severa. La demencia puede encontrarse entre el 6 y 15% de los pacientes con NCC. Los episodios psiquiátricos se caracterizan por confusión, ideación paranoide, agitación psicomotriz, conducta violenta y alucinaciones visuales. Algunos otros autores postulan que los problemas cognoscitivos y la depresión son más frecuentes que la demencia.

Los pacientes con NCC subaracnoidea presentan hidrocefalia comunicante que puede ocurrir por 2 mecanismos: la inflamación crónica y fibrosis de los vellos aracnoideos que obstruyen la reabsorción del líquido cefalorraquídeo, o bien por extensión del proceso inflamatorio a las meninges, base del cerebro ocluyendo conductos. Este tipo de manifestación puede ser mortal. Es generalmente aceptado que del 10 al 30% de los pacientes desarrollan hidrocefalia asociada con un 50% de mortalidad después de 2 años. La aracnoiditis cisticercosa es raramente asociada con fiebre y signos de irritación meníngea y precisamente su ausencia ha sido considerada para el diagnóstico diferencial entre meningitis tuberculosa, micótica o bacteriana. Debe ser considerado como diagnóstico diferencial en zonas endémicas frente a un cuadro de meningitis aguda.

Las manifestaciones clínicas de la NCC ventricular dependen de la localización y del tamaño de la lesión. En los ventrículos laterales induce un síndrome de incremento de la presión intracraneal de inicio subagudo que puede estar asociado a signos neurológicos focales debido a compresión de las estructuras adyacentes. Los pacientes con lesiones en el tercer ventrículo tienen cefalea y vómito severos o pueden presentar de manera aguda pérdida de la conciencia. A veces el curso clínico de los cisticercos del tercer ventrículo es caracterizado por cefalea paroxística y vómito. La cisticercosis del cuarto ventrículo causa también hidrocefalia de manera subaguda que puede estar asociada con signos de disfunción de tallo debido a compresión del piso del 4to ventrículo. El síndrome de Bruns caracterizado por cefalea episódica, papiledema, rigidez de cuello y vértigo posicional súbito inducido por la rotación de la cabeza, náusea y vómito, pérdida de la conciencia con recuperación rápida y períodos de asintomatología largos. La ocupación de ambos ventrículos, el tercero y el cuarto, pueden ser causa de muerte súbita debido a hidrocefalia obstructiva. Puede verse también el síndrome de Parinaud por distensión del acueducto de Silvio.

El análisis citoquímico del LCR puede mostrar anomalías entre un 50 y 80%. La presencia de alteraciones correlaciona directamente con la actividad de la enfermedad y con el que el parásito esté o no en contacto con el espacio subaracnoideo. Los hallazgos del LCR son los siguientes: moderada pleocitosis mononuclear raramente excediendo los $300 \times \text{mm}^3$, sin embargo, puede haber hasta 500 en caso de meningitis cisticercosa. Los eosinófilos se encuentran aumentados en un 60%; los niveles de glucosa son usualmente normales a pesar de enfermedad activa en las meninges. Cuando se encuentra glucosa baja $< 10 \text{ mg/dl}$ el pronóstico es muy malo. La hiperproteinorraquia es común en pacientes con

pleocitosis, elevadas en cantidad moderada en un rango entre 50 y 300 mg/dl, aunque ha habido casos hasta de 1600 mg/dl. También se encuentran elevadas las inmunoglobulinas particularmente IgG. (13a)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los criterios diagnósticos de la NCC se resume en el siguiente cuadro

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

CRITERIOS ABSOLUTOS

- 1.-demostración histológica del parásito desde la biopsia o de un nódulo se' o de lesión cerebral.
- 2.-Visualización directa del parásito por examinación fundoscópica.
- 3.-Evidencia de lesiones quísticas visualizando el escólex en Tomografía Axial Computarizada o Imagen de Resonancia Magnética

CRITERIOS MAYORES

- 1.-evidencia de lesiones sugestivas de neurocisticercosis en estudios de imagen.
- 2.-Examen inmunológico positivo para la detección de anticuerpos anticisticercos.
- 3.-Imágenes de rayos X que muestran múltiples calcificaciones en músculos.

CRITERIOS MENORES

- 1.- presencia de nódulos subcutáneos (sin confirmación histológica)
- 2.-evidencia de calcificaciones en tejidos blandos o calcificaciones intracraneales en rayos X
- 3.-presencia de manifestaciones clínicas sugestivas de neurocisticercosis.
- 4.-Desaparición de lesiones intracraneales después de un ciclo de drogas anticisticidas.

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 NEUROCISTICERCOSIS.

DIAGNOSTICO DEFINITIVO

- 1.-presencia de un criterio absoluto.
- 2.-Presencia de un criterio mayor.
- 3.-Presencia de uno mayor mas 2 menores y un criterio epidemiológico.

DIAGNOSTICO PROBABLE.

- 1.-Presencia de uno mayor, mas 2 menores.
- 2.-Presencia de uno mayor mas uno menor mas un criterio epidemiológico.
- 3.-Presencia de tres menores mas un criterio epidemiológico.

DIAGNOSTICO POSIBLE.

- 1.-Presencia de un criterio mayor.
- 2.-Presencia de un criterio menor.
- 3.-Presencia de uno menor mas un criterio epidemiológico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RELACIÓN ENTRE LA NCC Y POSIBLE DAÑO OXIDATIVO

Durante la historia natural de la NCC se puede presentar un proceso de inflamación crónica. La respuesta inflamatoria generalmente se caracteriza por una serie de eventos que incluyen incremento en el flujo sanguíneo en la zona afectada, una mayor permeabilidad capilar y la migración de leucocitos (39). El tipo de células blancas que se acumulan en el sitio de la inflamación depende de la duración de este proceso, si es agudo se acumularán principalmente neutrófilos, mastocitos, eosinófilos y basófilos, mientras que en la inflamación crónica se encuentran con mayor frecuencia linfocitos y macrófagos. Durante cada una de estas fases de la inflamación se generan distintos tipos de moléculas como citoquinas, proteasas, antiproteasas, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, etc. (2). Algunas de estas moléculas, principalmente las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, son capaces de dañar el DNA de células normales lo cual da una explicación (al menos parcialmente) a la asociación entre el proceso inflamatorio crónico y el desarrollo de neoplasias malignas (37). Actualmente se sabe que además de la producción de especies reactivas, existen otros eventos que pueden ocurrir durante la inflamación crónica que propician la aparición de tumores: la alteración del metabolismo de agentes xenobióticos en las células inflamatorias, y la promoción de la proliferación celular para reparar el daño en los tejidos cercanos al sitio de la inflamación (37).

Una característica importante es que aunque la inflamación crónica puede iniciarse por agentes exógenos, los eventos que la relacionan con la inducción de cáncer son productos metabólicos endógenos que están asociados tanto con la inducción de daño en el material genético de la célula como con la fijación de ese daño y la progresión tumoral. Las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

células que participan en el proceso inflamatorio poseen enzimas que catalizan la reducción del oxígeno molecular al ion superóxido (25). Se sabe que las especies reactivas de oxígeno generadas por las células inflamatorias activas causan daño en las células normales del tejido adyacente (25, 76) conduciendo a una mayor inestabilidad genética en los tejidos diana. Se ha reportado que células coincubadas con neutrófilos y macrófagos activos presentan diversos tipos de daño al DNA, como oxidación de bases, rompimientos de una o dos cadenas del DNA, cambios cromosómicos e incluso transformación maligna (7, 57, 59, 25).

Las macromoléculas más propensas a oxidarse en sistemas biológicos son los lípidos poli-insaturados de las membranas celulares, no el DNA. La oxidación de las membranas celulares genera a su vez moléculas que pueden dañar al DNA, como el radical peroxilo, los hidroperóxidos lipídicos y diversos aldehídos volátiles. No obstante, el estudio de los posibles efectos genotóxicos de estas moléculas no era posible hasta hace unos años, debido a las dificultades técnicas para detectar y medir los productos de la peroxidación lipídica (PL) así como para sintetizarlos de manera eficiente y químicamente puros. En este trabajo se presentan algunos datos acerca de la capacidad de los radicales peroxilo, los hidroperóxidos lipídicos y el malondialdehído para unirse al DNA, dañarlo y ser potencialmente carcinogénicos.

Históricamente el interés toxicológico de la PL se centró en la importancia de la pérdida de la función de la membrana que acompaña a este proceso en su fase terminal (4). Este evento puede ocurrir también en situaciones fisiológicas independientemente de que en el ambiente intracelular se presenten condiciones antioxidantes. El proceso de PL tiene tres fases (5, 45): iniciación, la cual ocurre cuando un agente oxidante abstrae un átomo de

hidrógeno de la unión C-H de un lípido para generar un radical lipídico de carbono centrado. Esta fase es seguida por una más compleja llamada propagación, en la cual el radical lipídico se acopla con el oxígeno para generar un radical peroxilo. Además, durante la propagación el radical peroxilo extrae un átomo de hidrógeno de un lípido y forma un hidroperóxido lipídico así como otro radical lipídico expandiendo de esta manera la cadena autocatalítica. Después de la adición de oxígeno a los nuevos radicales de carbono centrado se genera otra ola de propagación de radicales peroxilo, la cual después de varias rondas de sustracción de hidrógeno causa la conversión total de los lípidos de membrana a hidroperóxidos lipídicos. Durante esta fase de propagación también ocurren otras reacciones como fragmentación, rearreglo y ciclación de lípidos. Al final de la cascada autooxidativa se dan las reacciones de terminación, de la cual la mejor entendida es una interacción entre dos radicales peroxilo. Dependiendo de la estructura química del precursor lipídico se forman diversos productos durante las fases de propagación y terminación. La medición de estas especies constituye las bases de distintos métodos para la determinación de la PL.

Los hidroperóxidos lipídicos (HLP) son unas de las primeras especies que se acumulan en las membranas biológicas durante la PL (17). Debido a las dificultades para aislar los isómeros individuales, la mayoría de los estudios de su genotoxicidad han usado mezclas de hidroperóxidos preparados de un determinado lípido. Se conocen distintos tipos de alteraciones que ocurren después de la exposición del DNA a los HLP. La incubación de DNA plasmídico con ácidos linoléico, o araquidónico autooxidados da lugar a rompimientos de cadena sencilla o doble del DNA (77). Esto también ha sido observado en linfocitos de humano y fibroblastos después del tratamiento con HLP ocurriendo este tipo de daño

preferencialmente en la vecindad de los residuos de guanina (73, 36). La genotoxicidad de los HP se debe principalmente a sus productos de descomposición ya que cada tipo de daño al DNA que se produce se incrementa con la presencia de metales de transición (69). Los metales favorecen la descomposición de los hidroperóxidos, de hecho si se eliminan totalmente tal descomposición no ocurre. Aunque aún es difícil contestar si son los HP directamente o sus productos de descomposición los que inducen el daño al DNA.

Además de estos radicales, durante la PL se generan aldehídos tanto saturados como insaturados de los cuales el malondialdehído (MDA) es uno de los más importantes en términos toxicológicos (45). El MDA puede generar aductos con proteínas y con el DNA modificando la estructura primaria de esta molécula. Esta capacidad de modificar el DNA contribuye potencialmente a su carcinogenicidad en ratas y a su mutagenicidad en bacterias y en células de mamífero (78, 44). Por ejemplo, durante la duplicación de un genoma viral que contiene una sola lesión MDA-guanina, la frecuencia de mutaciones en el sitio del aducto se elevó casi 500 veces (18). Las mutaciones más comunes fueron transversiones G-T y transiciones G-A. La carcinogenicidad del MDA se reportó desde 1972, pero debido a la falta de reproducibilidad de los resultados y a la carencia de MDA puro no fue hasta 1988 cuando se demostró en un estudio de 2 años con roedores que produce tumores en tiroides (64).

El MDA reacciona con las bases de los ácidos nucleicos formando distintos aductos de los cuales el más importante desde el punto de vista genotóxico es el que forma con el N2 y N1 de la guanina con la pérdida de dos moléculas de agua forman una pirimidopurinona (revisado en Marnett, 1999, -45-). Este compuesto es una molécula aromática planar ligeramente fluorescente. Los productos de condensación con adeninas y

citiosinas surgen por la adición de uno de los equivalentes carbonilo del MDA a los grupos amino exocíclicos formando un derivado oxopropenilo. *In vitro* el aducto producto de la reacción del MDA con el DNA más abundante es una pirimidopurinona (M1G), seguido de una oxopropenildesoxiadenosina (M1A). La cantidad de M1G es aproximadamente 5 veces mayor que la de M1A, mientras que el oxopropenildesoxicitidina (M1C) solo se forma en cantidades traza.

Un problema que se presenta durante la reacción del MDA con los nucleósidos es que se polimeriza y forma dímeros y trímeros que también reaccionan con el DNA, aunque la oligomerización del MDA a pH neutro es lenta de tal manera que los aductos monoméricos son los productos principales generados en condiciones fisiológicas (Marnett, 1999). Las evidencias existentes indican que M1G así como otros aductos derivados del MDA son mutagénicos y se encuentran presentes en el DNA genómico del ser humano, los niveles detectados por distintos métodos son muy parecidos, lo que aún falta es demostrar y entender la importancia biológica de la detección de esos aductos en personas. Es decir relacionar un resultado analítico con el desarrollo de una enfermedad específica y para esto es necesario desarrollar metodologías que permitan determinar estos aductos en un número grande de muestras en un tiempo relativamente corto, como por ejemplo el reportado por Leuratti et al (1998) en el cual utilizan un anticuerpo monoclonal ya conocido contra el aducto M1G y desarrolló un ensayo de inmunodetección (42).

Además de estos productos de la PL se forman varios otros en distintas proporciones, y de los cuales resalta el 4-hidroxi-nonenal que a pesar de formarse en cantidades menores que el MDA es mucho más electrofílico y más tóxico que este a pH

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

fisiológico. sin embargo, aún es necesario evaluar la formación de estos compuesto *in vivo* para determinar su importancia en la inducción del daño genético.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La NCC es un problema de salud pública muy importante en nuestro país que ha sido asociado con la aparición de tumores intracraneales y del sistema linfoide. Los probables mecanismos de acción mediante los cuales la NCC induce la transformación maligna pueden estar relacionados con la presencia de un proceso inflamatorio crónico. Durante la inflamación crónica se producen una serie de eventos que potencialmente dañan al DNA, entre estos destaca la PL que origina compuestos altamente oxidantes y de vida media larga. Sin embargo, no se sabe si durante la historia natural de la NCC se presenta alguno de estos procesos oxidativos en el SNC. Por lo que decidimos evaluar la presencia de marcadores de PL en el LCR de pacientes con distintos grados de inflamación.

HIPÓTESIS

Los pacientes con neurocisticercosis presentan una mayor cantidad de compuestos resultantes de la PL en el LCR que puede estar asociada con un proceso inflamatorio en el SNC y la gravedad de las manifestaciones clínicas de manera directa.

OBJETIVOS

- a) Evaluar la presencia de aldehídos en el LCR de pacientes con NCC como resultado de la PL en células del SNC.
- b) Determinar los niveles de proteína y número de células en las mismas muestras de LCR.
- c) Realizar el análisis clínico de cada paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

CRITERIOS DE INCLUSION

- Diagnóstico certero de NCC ya sea parenquimatosa o subaracnoidea.
- Edades entre 14 y 60 años.
- Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Que no tengan enfermedad sistémica agregada .

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Contaminación de la muestra del LCR

PACIENTES

Los casos se tomaron de la lista de pacientes del servicio de punciones lumbares del Instituto después de verificar el diagnóstico de NCC en el expediente radiológico y clínico, y que reunieran los criterios de inclusión. Se realizó un análisis detallado de cada expediente y se categorizaron los pacientes en tres grupos de acuerdo a su estado clínico. Se realizaron tablas para verificar el tipo de NCC, el tiempo de evolución, el dato clínico inicial mas frecuente, el cuadro clínico, evolución posterior, uso de antiepilépticos o bien esteroides u otros medicamentos inmunosupresores.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Para poder analizar los datos estadísticamente se hicieron 3 grupos de pacientes:

GRUPO I - ASINTOMATICO- con un valor de 0.

GRUPO II -SINTOMATOLOGIA LEVE-, cefalea que no fuera parte de un síndrome de hipertensión endocraneana (SHE) sin otros datos clínicos. Con un valor de 1

GRUPO III -SINTOMATOLOGIA MODERADA-, con alteraciones visuales, alteraciones del equilibrio, CC, cefalea sin ser parte de un SHE, pacientes funcionales. Con valor de 2.

GRUPO IV - SINTOMATOLOGIA GRAVE-, pacientes disfuncionales, con síndrome cerebeloso, con SHE. Con un valor de 3.

ANALISIS DE ESTUDIOS RADIOGRAFICOS:

Se analizó cada expediente radiológico de los pacientes, cuantificamos número y localización de lesiones. Cada estudio fue analizado por 2 neurólogos además de tener una interpretación por un neuroradiólogo.

OBTENCION DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Para efectuar la punción lumbar se utilizó una aguja estéril de 10 cm de largo con un calibre de 9 mm, provista de su correspondiente mandril. Se colocó al paciente en posición adecuada para obtener con ello una buena separación entre las apófisis espinosas, se localizaron las crestas ilíacas; se realizó asepsia y antisepsia del médico y del paciente con iodine. Intrudujo la aguja entre el 4to y 5to espacio de las vértebras lumbares; se retiró el mandril y se esperó la salida del LCR. Se determinó la presión del LCR al principio y final del procedimiento. El LCR se recolectó en tubos de ensayo, una muestra se destinó para cultivo, otra para análisis citoquímico y otra tubo previamente preparado con una mezcla de

Cloroformo metanol y cubierto con papel aluminio de la luz, para el procedimiento de cuantificación de PL. Los tubos que se utilizaron para cuantificar PL se guardaron a -70°C . hasta la realización del procedimiento.

CUANTIFICACION DE PEROXIDACION LIPIDICA

Se utilizaron tubos de vidrio previamente impregnados con una mezcla de cloroformo/metanol (2:1 v/v). Se agrego a cada tubo 0.5ml de LCR, cubriéndose de la luz mientras y durante el proceso. Al iniciar la cuantificación de PL se agregó cada tubo 4 ml de la mezcla cloroformo / metanol, se cubrieron de la luz con papel aluminio, se mezclaron en Vortex durante 30 segundos, se centrifugaron a 500 rpm durante 15 minutos, se aspiró el sobrenadante con una bomba de vacío hasta la pastilla formada por la centrifugación, con cuidado de no mezclar las fases.

Se tomo 1ml de extracto orgánico de cada tubo y se colocó en una celda del espectrofotómetro de fluorescencia calibrado a 370 nm de excitación y 430 nm de emisión. Se utilizó quinina como referencia estándar.

PREPARACION DE LA QUININA

Se preparó una solución de 10 mg de quinina diluidos en 100ml de H_2SO_4 al 0.05 molar. Se tomaron 100ml de esta solución, diluyéndose nuevamente en 100ml de H_2SO_4 , obteniendo de esta manera 0.1 microgramo por mililitro de quinina, que se utilizó como blanco de comparación para fluorescencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se analizaron con el programa estadístico SPDD, como variable ordinal no paramétrica. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de p menor o igual a 0.05.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se incluyeron 12 pacientes, 7 hombres (58.3%) y 5 mujeres (41.6%), con edades entre 29 y 60 años (promedio 45 años). 8 tuvieron NCC SA, 1 NCC parenquimatosa y 3 mixtos. 11 pacientes tuvieron estudios de imagen de resonancia magnética (IRM), uno de ellos esta en espera de realización y 10 pacientes tuvieron tomografía axial computarizada (TAC). Ningún paciente fue valorado sin estudio radiológico ya sea IRM o TAC. El tiempo promedio de evolución fue 6 años con un rango de 7 meses a 14 años. Con todo esto los resultados clínicos que se encontraron fueron los siguientes:

El dato clínico inicial mas frecuente fue cefalea en 11 pacientes (91.66%) De este grupo 4 tuvieron cefalea de tipo pulsátil catalogada inicialmente como migraña (36.36%); 3 tuvieron cefalea como parte de SHH (27.27%), 1 tuvo cefalea súbita que no desapareció con medicamentos y que luego se corroboró fue provocada por hemorragia subaracnoidea secundaria a vasculitis por NCC. 1 tuvo cefalea de tipo holocraneana, opresiva (9.09%) y 2 pacientes con cefalea sin describirse la semiología (18.18%). Un paciente mostró alteración piramidal (hemiparesia derecha) inicialmente (9.44%)

Durante el seguimiento de la enfermedad el dato clínico más frecuente fue cefalea en 11 pacientes (91.66%), que mostró características en la mayoría de los pacientes de SHH. El siguiente dato mas frecuente fue el síndrome convulsivo en 5 pacientes (41.66%), predominando las CC tónico-clónico generalizadas. Se presentó síndrome piramidal uni o bilateral en 3 pacientes (25%).

Otros datos fueron síndrome cerebeloso, de liberación frontal y meníngeo, que se presentaron en 2 pacientes cada uno (16.66%). Los datos menos frecuentes fueron, defecto campimétrico, temblor hemicorporal de reposo izquierdo (que, se catalogó como síndrome

extrapiramidal por los clínicos que revisaron a la paciente), síndrome de afección de nervios craneales, vertiginoso y depresivo los cuales se presentaron cada uno en 1 paciente (8.33%). No encontramos diferencias clínicas ni por sexo ni edad.

Se encontró por medio de estudios de imagen aracnoiditis en 6 pacientes, 5 de ellos tuvieron sistema de derivación ventrículo-peritoneal y en 3 se realizó recambio valvular por disfunción del sistema. En 4 del total se utilizó prednisona y solo 1 paciente tenía el antecedente de haber utilizado albendazol, 2 pacientes tenían antiepiléptico y 2 utilizaron otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Respecto al análisis citoquímico del LCR, 5 pacientes tuvieron resultados normales de células, el resto mostró pleocitosis con un rango de 17 a 117 células/mm³, con predominio linfocitario, 4 pacientes tuvieron resultados normales de proteínas, 8 tuvieron resultados de proteínas en LCR anormales, con un rango de 72 y 562 mg/dl.

Los resultados de PL variaron importantemente desde 0.37 a 17.23 UF/mg de proteína de LCR. Al realizar el análisis de los resultados de la PL junto al estudio clínico encontramos los siguientes resultados:

GRUPO A:

- 1.- Pacientes asintomáticos
- 2.- Lesiones grandes, pocas o bien, lesiones pequeñas múltiples calcificadas.
- 3.- PL BAJA. Con rangos de 0.37 a 1.52 UF / mg de proteína de LCR.

GRUPO B:

- 1.- Pacientes con sintomatología moderada, delicados
- 2.- Con esteroides en dosis plenas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- Con PL EN LIMITES ANORMALES BAJOS. Con un rango de 2.07 A 3.11 UF/mg de proteína de LCR

GRUPO C:

1.- Pacientes con sintomatología GRAVE. DISFUNCIONALES.

2.- Pacientes con gran edema cerebral.

3.- Pacientes sin gran evidencia de lesiones.

4.- Pacientes con PL ALTA (MUY ALTA). Con rangos de 3.72 A 17.23 UF /mg de proteína de LCR.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

La NCC es la infección más común del SNC en humanos causada por parásitos (68-75). Durante la historia natural de esta enfermedad se presenta un proceso de inflamación crónica cuya intensidad depende de la respuesta inmunológica del hospedero e incluso puede estar modulado por el propio parásito (74). En este proceso pueden generarse especies reactivas de oxígeno y nitrógeno altamente oxidantes que son capaces de dañar el tejido circundante al sitio de la inflamación. Estas especies pueden dañar directamente a varios componentes celulares de los cuales las más propensas son las membranas celulares (4). La peroxidación de los lípidos de la membrana conduce a su vez a la formación de nuevos compuestos oxidantes como el malondialdehído que puede dañar directamente al ADN y producir alteraciones genéticas e incluso estar relacionado con los procesos carcinogénicos (34).

La PL en general es un indicador de muerte celular. En las células del SNC se ha asociado a enfermedades degenerativas como la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson, que comparten en su fisiopatología la muerte celular y que muestran valores de PL elevados. Debido a la dificultad para obtener muestras de tejido cerebral en pacientes que no requieren cirugía, actualmente se utiliza el LCR para evaluar la PL en células del SNC. Aunque existen estudios que indican que durante la NCC se produce una inflamación crónica, aún no se tienen datos que la asocien con la formación de especies reactivas oxidantes. Por lo que este trabajo evaluó la presencia de aldehídos en LCR como resultado de la PL en las células del SNC.

Los resultados mostraron valores de PL variados, con un rango de 0.37 a 17.23 UF/mg de proteína. Sin embargo, estos no se asociaron a otros parámetros de inflamación

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

que normalmente se utilizan en la clínica, como la celularidad y la cantidad de proteínas en el LCR. Tampoco estuvieron influenciados por la edad o el sexo de los pacientes. Al hacer el análisis de acuerdo al estado clínico del paciente si hubo una relación estadísticamente significativa lo cual sugiere que la PL en el LCR puede estar asociada con la respuesta del hospedero a la parasitosis y a su evolución clínica.

La evolución clínica de los pacientes con NCC ha sido un acertijo para el médico pues en ocasiones es impredecible. En este estudio se encontraron pacientes con grandes lesiones con un diámetro hasta de 4 cm alrededor en parénquima cerebral, una situación que normalmente provoca gran sintomatología e incluso pone en peligro la vida del paciente. Sin embargo, este individuo presentó síntomas leves y una PL baja (anexos 1 y 2). Esto puede deberse a que el paciente desarrolló una respuesta inmune que tolere la presencia del parásito permitiendo que las lesiones crezcan. Por otro lado, se encontraron pacientes con pocas lesiones, un LCR con celularidad normal, pero con sintomatología grave y PL alta. Esto puede deberse a una reacción de hipersensibilidad que presentan algunos sujetos. También se observó un paciente con NCC subaracnoidea que al momento de tomar la muestra tenía síntomas controlados, un LCR normal pero una PL muy alta, debido a su estabilidad clínica se decidió retirar el esteroide y 3 meses después es intervenido quirúrgicamente por SHE e hidrocefalia (anexos 3 y 4). Estos datos sugieren que la PL puede ser un mejor parámetro para evaluar la evolución del paciente con NCC aunque se requiere un estudio con un mayor número de pacientes y con seguimiento de la NCC.

Finalmente, debido a la producción de especies oxidantes durante la PL que pueden alterar la estructura del DNA, es posible que este sea un mecanismo involucrado en la

transformación maligna de la células del hospedero. De hecho recientemente se publicó una asociación entre la NCC y la aparición de tumores intracraneales (14. 35).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

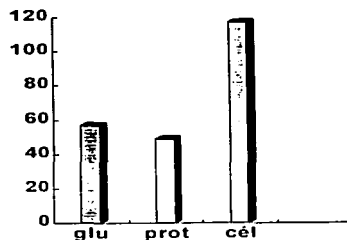
A N E X O I

Paciente

Grupo

A

- Hombre 60 años
 - NCC mixta. Evol 8m
 - asintomático/ 0
 - ultima revisión enero 2000
 - PL: 1.52UF7/mg prot.
 - última punción lumbar 12/11/99
- g57-p49-c117



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



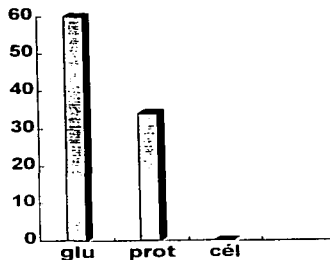
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



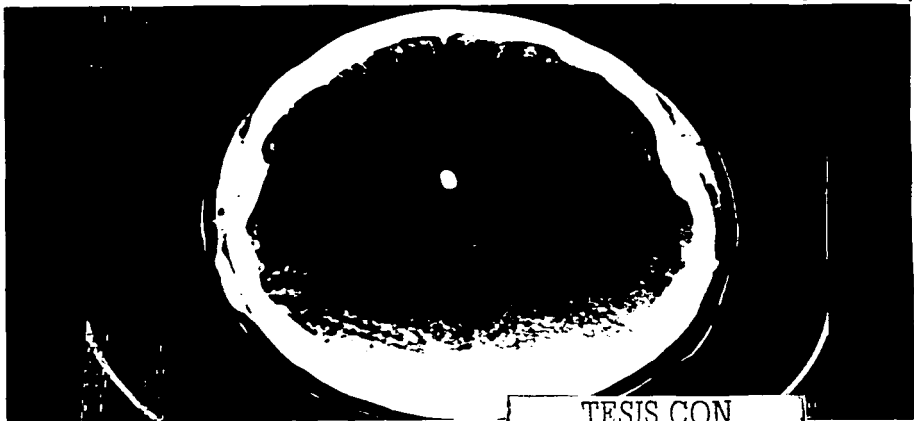
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Paciente Grupo C

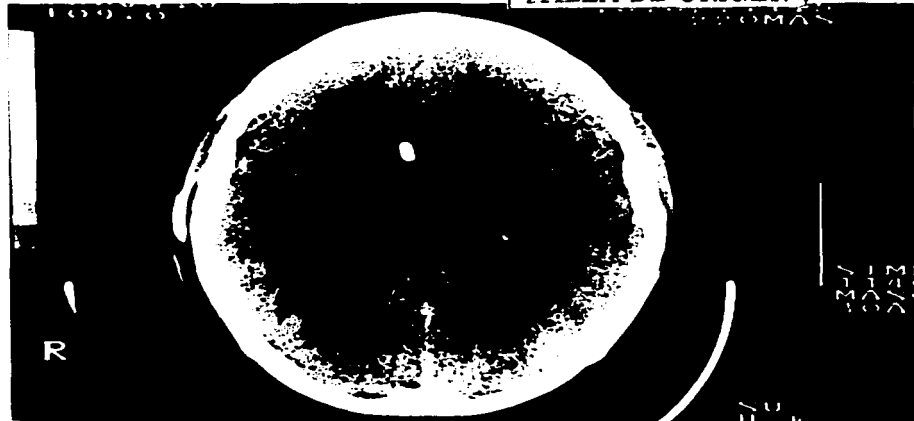
- Hombre 31
 - NCC SA / evol 10 a
 - síndrome de hipertensión endocraneana / 3
 - 17.23 UF/mg prot.
 - última Punción lumbar 12/05/99
- g60-p34-c0



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON FALLA DE ORIGEN 08/99



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS

- 1.- Botero D, Castañó S. treatment of cysticercosis with praziquantel in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31: 810-821.
- 2.-Brandes M and Wahl S (1994) Inflammatory cytokines: an overview. En: Schook L and Laskin D (Eds) *Xenobiotics and inflammation*. Academic Press, San Diego USA. pp: 33-70.
- 3.-Brink B, Schenone H, Diaz V, Parra M, Corrales, M. Neurocisticercosis: tratamiento con praziquantel: estudio preliminar. *Bol Chileno Parasitol* 1980; 35: 66-72
- 4.-Burcham P (1998) Genotoxic lipid peroxidation products: their DNA damaging properties and role in formation of endogenous DNA adducts. *Mutagenesis* 13: 287-305.
- 5.-Burcham P (1999) Internal hazards: baseline DNA damage by endogenous products of normal metabolism. *Mutat Res* 443: 11-36.
- 6.-Cantú & Barinagarrementeria, F. 1996 Cerebrovascular complications of Neurocysticercosis: clinical and neuroimaging spectrum. *Arch. Neurol.* 53, 233-239
- 7.-Cerutti P (1985) Prooxidant states and tumor promotion. *Science* 227: 375-381.
- 8.-Chavarría M, González D. Droncit en el tratamiento de la cisticercosis porcina. *Esp Vet (Méx)* 1987; 1: 159-165.
- 9.-Correa, D., Gorodezky, C., Castro, L., Rabiela, M.T. & Flisser, A. 1986. Detection of MHC products on the surface of *Taenia solium* cysticerci from humans. *Rev. Latinoamer. Microbiol.*, 28, 373-379.
- 10.-Del Brutto, O.H. & Sotelo, J. 1988a Neurocysticercosis: an update. *Rev. Infect. Dis.*, 10, 1075-1087.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 11.-Del Bruto O.H. & Sotelo. J. 1989. Some unusual manifestacions of neurocysticercosis. Neurología-Neurología-Psiquiatría - Mex - , 29, 23-26.
- 12.-Del Brutto, Sotelo J, Roman G Neurocysticercosis a Clinical Handbook 1998, chapter 1
- 13.-Del Brutto, Sotelo J, Roman G Neurocysticercosis a Clinical Handbook 1998, chapter 4
- 13a.-Del Brutto, Sotelo J,Roman G Neurocysticercosis a Clinical Handbook 1998 chapter 6
- 14.-Del Brutto, O.H. 1997a. Neurocysticercosis. Curr Op Neurol. 10, 268-272.
- 15.- Díaz S, Candil A, Suate V, Zazueta, M, Medina M, Lozano R, Willms K. Epidemiologic study and control of *Taenia solium* infections with praziquantel in a rural village of Mexico. Am J Trop Med Hyg 1991; 45: 522-531.
- 16.- Escobar, A. (1983). The pathology of neurocysticercosis. In: *Cysticercosis of the central nervous system*. Palacios,E., Rodríguez, J. & Taveras, J.(editors). Springfield, IL: Thomas, pp 27-54.
- 17.-Esterbauer H, Eckl P and Ortner A (1990) Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. Mutat Res 238: 223-233.
- 18.-Fink S, Reddy G, and Marnett L (1997) Mutagenicity in *Escherichia coli* of the major DNA adduct formed from the endogenous mutagen, malondialdehyde. Proc Natl Acad Sci USA 94: 8652-8657.
- 19.-Flisser, A.,Woodhouse E. & Larralde, C. 1980 Human Cysticercosis: antigens, antibodies, and non-responders. Clin. Exp. Immunol. 39, 27-37
- 20.-Flisser, A., Woodhouse, E. & Larralde, C. 1983. The epidemiology of Human Cysticercosis in Mexico. In: E. Palacios, J.Rodríguez-Carbajal & J.M. Taveras Eds. Cysticercosis of the Central Nervous Sistem pp 7-8Springfield, Ill: Charles C. Thomas Publisher

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 21.-Flisser A. 1987. Relación huésped-parásito en la Cisticercosis humana y porcina. *Gac. Med. Mex.* 123 157-162
- 22.-Flisser, A. Ostrosky, P. et al . 1990 Praziquantel treatment of brain and muscle porcine *Taenia solium* cysticercosis: 2. Immunological and Cytogenetic studies. *Parasitol. Res.* 76. 640-642.
- 23.-Flisser A, Planarte A, Avila G. Aplicación de métodos de diagnóstico de cisticercosis y teniosis a estudios epidemiológicos. *Rev. Fac Med. UNAM* 1994; 37: 82-91.
- 24.-Flisser A Madrazo I, Delgado H. Cisticercosis Humana. *El Manual Moderno*. México, 1997, 176
- 25.-Frenkel K (1992) Carcinogen-mediated oxidant formation and oxidative DNA damage. *Pharmacol Ther* 53: 127-166.
- 26.-García, E. & Sotelo J. 1991. A new complement fixation test for the diagnosis of Neurocysticercosis in Cerebrospinal fluid. *Jneuro.* 238. 379-382
- 27.-Gemmell, M., Matyas, Z., Pawlowsky, Z. & Soulsby, E. J.L. 1983 Guidelines for surveillance, prevention and control of Taeniasis/Cysticercosis. Geneva: WHO.
- 28.-Gilman R, García H, González A, Verástegui M, Dunleavy M, Evans C. Grupo de Trabajo en Cisticercosis en Perú. En: *Teniasis/Cisticercosis por T. solium*. García H, Martínez s (Eds) Editorial Universo, Lima, pp 327-339
- 29.- Gómez J, Sanchez E, Pardo R. Treatment of cysticercosis with praziquantel. *Arch Neurol* 1984;41:1022.
- 30.-Gorodezky, C., Diaz, M. L., Escobar, A. & Flisser, A. 1987. IgE concentrations in sera of patients with neurocysticercosis. *Arch. Invest. Med. -Mex-* 18; 225-227.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 31.-Grogil, M., Estrada, J.J., McDonald, G & Kuhn, R.E. 1985. Antigen-antibody analysis in neurocysticercosis. *J Parasitol.* 71, 433-442
- 32.-Harkin L, Butler L, and Burcham P (1997) Role of G-T transversions in the mutagenicity of alquilperoxil radicals: induction of alkali-labile site in bacteriophage M13mp19. *Chem Res Toxicol* 10: 575-581.
- 33.-Herrera, L.A., Santiago, P., Rojas, G., Salazar, P.M., Tito, P., Molinari, J.L., Schifflmann, D. & Ostrosky-Wegman, P. 1994. Immune response impairment, genotoxicity and morphological transformation induced by *Taenia solium* metacestode. *Mutat Res.* 305, 223-228.
- 34.-Herrera L. A., Benita A., Sotelo, J., Chávez, L., Olvera, J., Rascón, A., López, M., & Ostrosky-Wegman, P., (1999). Possible relationship between neurocisticercosis and hematological malignancies. *Archives of Medical Research.* 30, 154-158.
- 35.-Herrera, L.A., Ramirez T, Rodríguez U, Corona T, Sotelo J, Lorenzo M., Ramos F, Verdorfer I, Gebhart E, Ostrosky- Wegman P. (2000). Possible association between *Taenia solium* cysticercosis and cancer: increased frequency of DNA damage in peripheral lymphocytes from neurocisticercosis patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* En prensa
- 36.-Inouye S (1984) Site specific cleavage of double-stran DNA by hidroperoxide of linoleic acid. *FEBS Lett* 172: 231-234.
- 37.-International Agency for Research on Cancer (1994) Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 61. IARC. Lyon, France.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 38.-Khan, N.A. & Sotelo, J. 1991. Immunoocytochemical localization of a cysticercus antigen. *Neurosc. Res Com.* 9-12.
- 39.-Kovaes E and Frazier-Jessen M (1994) The inflammatory process. En: Schook L and Laskin D (Eds) *Xenobiotics and inflammation*. Academic Press. San Diego USA. pp: 17-31.
- 40.-Laclette, J.P., Merchant, M.T. & Willms, K. 1987. Histological and ultrastructural localization of antigen B in the metacestode of *Taenia solium*. *J Parasitol.* 73. 121-129
- 41.-Laclette J.P., Shoemaker, C.B., Richter, D., Arcos L., Pante, N., Cohen, C., et al. 1992. Paramyosin inhibits complement C1. *J Immunol.* 148. 165-172
- 42.-Leuratti C, Singh R, Lagneau C, Farmer P, Marnett L, and Shuker D (1998) Quantitation of malondialdehyde-DNA damage in tissues using a sensitive immunoslot assay. *Proc Am Assoc Cancer Res* 39: 286.
- 43.-Lombardo, L. & Mateos, J.H. 1961 Cerebral Cysticercosis in Mexico. *Neurology.* 11. 824-828
- 44.-Marnett L and Tuttle M (1980) Comparison of the mutagenicity of malondialdehyde and the side products formed during its chemical synthesis. *Cancer Res* 40: 276-282.
- 45.-Marnett L (1999) Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res* 424: 83-95.
- 46.-Mateos-Gomez, J.H. & Zenteno-Alanis, G.H. 1987. Neurocysticercosis: Analisis de 1000 casos consecutivos. *Neurologia-Neurocirugia-Psiquiatria - Mex-*. 27. 53-55.
- 47.-Niki E (1990) Free radical initiators as a source of water or lipid soluble peroxy radicals. *Methods Enzymol* 186: 100-108.



- 48.- Ohshima H and Bartsch H (1994) Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat Res* 305: 253-264.
- 49.-Ostrosky, L., Correa, D., Faradi, R., Garcia, H. & Flisser, A 1991 *Taenia solium* inhibition os spontaneous evagination of cysticerci by the host inflammatory capsule. *Int.J Parasitol*, 21, 603-604
- 50.-Pryor WA (1987) Oxy-radicals and related species: their formation, lifetimes, and reactions. *Annu Rev Physiol* 48: 657-667.
- 51.-Ridaura-Sanz, C. 1987 Host response in childhood in neurocysticercosis. *Child's Nerv Sys*, 3, 206-207
- 52.-Robles C, Chavarría M. Presentación de un caso de cisticercosis cerebral tratado medicamente con un nuevo fármaco, Praziquantel. *Sal Púb Méx* 1979; 5: 603-618.
- 53.-Robles C. Tratamiento médico de la cisticercosis cerebral. *Gac. Méd. Méx* 1981: 117: 355-363.
- 54.-Robles C. Resultados tardíos en el tratamiento de la cisticercosis cerebral con praziquantel. *Sal Púb Méx* 1982;24:625-627.
- 55.-Robles C, Vargas N, Sedano AM. The chemotherapy of cysticercosis. The results of 10 years of mor after follow-up. *Gac Méd Méx* 1997: 127-139.
- 56.-Sarti E, Schantz P, Planearte A, Wilson M, Gutierrez I, López A, Robertys J, Flisser A. Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 677-684
- 57.-Schraufstatter I, Hyslop P, Jackson J and Cochrane C (1988) Oxidant induced DNA damage of target cells. *J Clin Invest* 82: 1040-1050.

- 58.-Seubert J, Pohlke R, Loebich F. Synthesis and properties of praziquantel, a novel broad spectrum anthelmintic with excellent activity against schistosomes and cestodes. *Experientia* 1977; 33: 1036-1037.
- 59.-Shacter E, Beecham E, Covey J, Kohn K and Potter M (1988) Activated neutrophils induced prolonged DNA damage in neighboring cells. *Carcinogenesis* 9: 2297-2304.
- 60.-Sotelo, J., Guerrero, V. & Rubio, F. 1985. Neurocysticercosis: a New clasification based on active and inactive forms. *Arch. Intern. Med.*, 145. 442-445.
- 61.-Sotelo J, Del Brutto O. Therapy of neurocysticercosis. *Child's Nerv Syst* 1987; 3: 208-211.
- 62.-Sotelo, J., Jung H. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clin Pharmacokin* 1988; 34: 503-515.
- 63.-Sotelo J, Del Brutto O, Roman G. Cysticercosis. En: *Current Clinical Topics in Infections Diseases*. Remington J, Swartz M (Eds)., 1996. pp 240-258.
- 64.-Spalding J (1988) Toxicology and carcinogenesis studies of malondialdehyde sodium salt (3-hydroxy-2-propenal, sodium salt) in F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP technical report 331: 5-13.
- 65.-Spina- Franca A, de Rezende G. Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo con el praziquantel. *Sal Pub Méx* 1982; 24: 633-636.
- 66.-Trejo, V., Talamas, O., Granados, G., Castro, L., Rabiela, M. T., Sotelo, J. & Gorodezky, C. 1989. What is the significance of the presence of MHC molecules on the surface of parasites in human neurocysticercosis? *J Immunogenetics*. 16. 427-436.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 67.-Tsang, V.C.W., Brand, J.A. & Boyer, A.E. 1989. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis -*Taenia solium*-. J. Infect Dis. 159:50-59.
- 68.-Tsang V, Wuilson M. *Taenia solium* cysticercosis: An under-recognized but serious public health problem. Parasitol Today 1995; 11: 124-126
- 69.-Ueda K, Kobayashi S, Morita J, and Komano T (1985) Site specific DNA damage caused by lipid peroxidation products. Biochim Biophys Acta 824: 341-348.
- 70.-Valentine M, Rodríguez H, and Termini J (1998) Mutagenesis by peroxy radical is dominated by transversions at the oxoguanisine. Evidence for the lack of involvement of 8-oxo-dG and/or abasic site formation. Biochemistry 37: 7030-7038.
- 71.-Velazco M, Bravo MA, Quirasco F. Medical- Social implications and economic impact. En : Cysticercosis. Present state of Knowledge and perspectives. Flisser A, Willms K, Lacleste JP, Larralde C, Ridaura C, Beltrán F (Eds). Academic Press, New York, 1982. pp 47-51
- 72.-Villagrán J, Olvera JE Cisticercosis humana. Estudio clínico y patológico de 481 casos de autopsia. Patologia 1988; 26: 149-156
- 73.-Weitberg A and Corvese D (1989) Hydroxy and hydroperoxy-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid induce DNA strand breaks in human lymphocytes. Carcinogenesis 10: 1029-1031.
- 74.- White, C., Tato, P. & Molinari, J. (1992). Host- parasite interactions in *Taenia solium* cysticercosis. *Infectious Agents and Disease*, 1, 185-193
- 75.-White C. Neurocysticercosis: a mayor cause of neurological disease worldwide. Clin Infect Dis 1997; 24: 101-115

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 76.-Weitzman S and Gordon L (1990) Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 76: 655-664.
- 77.-Yang M and Schaich K (1996) Factors affecting DNA damage caused by lipid hydroperoxides and aldehydes. *Free Radical Biol Med* 20: 225-236.
- 78.-Yau T (1979) Mutagenicity and cytotoxicity of malondialdehyde in mammalian cells. *Mech Ageing Dev* 11: 137-144.
- 79.-Zini, D, Farrell, V.J.R. & Wade, A.A. 1990 The Relationship of antibody levels to the clinical spectrum of Human neurocysticercosis. *J. Neurosurg. Psychiatry*. 53. 656-661

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN