

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Manuel Velasco Suárez

FACTORES INMUNO ENDOCRINOLÓGICOS
INVOLUCRADOS EN LA HETEROGENEIDAD DE LA
NEUROCISTICERCOSIS

TESIS

PARA RECIBIR EL TÍTULO DE:

ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA

PRESENTA

GRACIELA AGAR CÁRDENAS HERNÁNDEZ

México, D.F. Febrero 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FIRMAS

**DR. RICARDO COLIN PLIANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS
SUBDIRECTOR DE NEUROLOGIA CLINICA
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE NEUROLOGIA**

**DRA. AGNES FLEURY
NEUROLOGA-INVESTIGADORA
TUTORA**

**DRA. GRACIELA AGAR CARDENAS HERNANDEZ
AUTORA**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por haberme enseñado con su entereza, a afrontar los retos de la vida

A mis hermanos por su continuo acompañamiento

A mis profesores por su dedicación y paciencia.

Al instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM y al CINVESTAV, IPN

Por la asistencia técnica y científica.

INDICE	Página
1. Introducción	5
2. Antecedentes	7
3. Planteamiento del problema	11
4. Hipótesis	12
5. Objetivos	12
6. Metodología	13
7. Análisis estadístico	15
8. Consideraciones éticas	15
9. Resultados	16
10. Discusión y conclusiones	27
11. Referencias	30
12. Anexos	37

1.- Introducción

La neurocisticercosis (NCC) es una parasitosis endémica en la mayoría de los países de América Latina, Asia y África. Esta entidad constituye un verdadero problema de salud pública, debido a que es la mayor parasitosis del sistema nervioso central ^{1,2,3,4}.

La cisticercosis ocurre cuando el ser humano ingiere huevecillos provenientes de la forma adulta del parásito (*Taenia* o solitaria, localizada en el intestino del ser humano), los cuales atraviesan la barrera intestinal y por medio del torrente sanguíneo, llegan en diferentes órganos. La forma más sintomática de la enfermedad ocurre cuando los parásitos se localizan en el sistema nervioso central, causando la neurocisticercosis. Una de las características de la NCC es su gran heterogeneidad a nivel clínico, radiológico e inflamatorio ⁵. Más de 50 % de los casos son asintomáticos, mientras que en los 50% restantes, presentan casi cualquier tipo de sintomatología neurológica: epilepsia leve o severa, hipertensión intra-cranéana, déficit motor o sensitivo focales, trastornos psiquiátricos, síndromes extra-piramidales, etc. Participan en esta heterogeneidad el número de parásitos que alcanzan el sistema nervioso central, sus localizaciones, sus estados de degeneración (vesicular, coloidal o calcificado) y la intensidad de la reacción inflamatoria desarrollada. Las causas que determinan estos parámetros no son por el momento dilucidadas completamente pero participan seguramente factores propios al parásito y al hospedero así como la intensidad de la exposición al parásito.

En relación con los factores del parásito, estudios previos han mostrado que existen diferencias antigénicas entre parásitos de proveniencias diferentes ⁶. Es posible que estas diferencias estén asociadas a una patogenicidad variable que podría participar en la heterogeneidad observada. La intensidad de la exposición al parásito puede igualmente participar. En efecto, la exposición precoz y frecuente al parásito podría resultar en una protección relativa del hospedero y participar en la variedad de la enfermedad ⁷.

En relación con los factores del hospedero involucrados en la heterogeneidad, diferentes observaciones sugieren la participación de la edad, del estado genético y del género. Evidencias en el modelo murino (*Taenia crassiceps*) sugieren también la participación del nivel de estrés.

En relación con la edad, se ha mostrado que la expresión clínica, radiológica e inflamatoria de la NCC difiere significativamente entre niños y adultos⁸. En los primeros, la forma más frecuente es un parásito único, en estado de degeneración (coloidal), localizado en el parénquima o en el espacio subaracnoideo de los surcos corticales. En los adultos sintomáticos, la localización en el espacio subaracnoideo de la base o en el ventrículo es frecuente mientras que en los niños esta forma es casi inexistente. Otra diferencia observada concierne la susceptibilidad a la enfermedad: en efecto, en los niños, a pesar de tener a priori una exposición mayor, la prevalencia de NCC sintomática es significativamente más baja que en los adultos. Relativo al componente genético, ciertas observaciones provenientes de diferentes continentes muestran que la cisticercosis presenta manifestaciones diferentes según la proveniencia del portador. En América Latina, la localización subcutánea o muscular parece ser poco usual mientras que la NCC es frecuente y en estos casos el parásito se aloja muchas veces a nivel del espacio subaracnoideo de la base y de los ventrículos. En Asia y África, la localización subcutánea parece ser más frecuente y en los pacientes con NCC, la localización del parásito en el espacio subaracnoideo de la base y en los ventrículos es esporádica. En estas diferencias podrían participar diferencias genéticas entre los hospederos. Un estudio casos-contrroles hecho en México mostró que los pacientes presentaban el antígeno HLA A28 más frecuentemente que los controles, mientras que en los controles el antígeno HLA DQw2 estaba presente con frecuencias mucho más altas⁹. Relativo al género, aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos encuentren una prevalencia similar en hombres y mujeres¹⁰, claras diferencias existen. Las mujeres desarrollan en general una inflamación más severa y la forma encefalítica (múltiples parásitos coloidales localizados en el parénquima) es una forma casi exclusiva de las mujeres jóvenes y de los niños^{11,12}.

La posible influencia del estrés sobre la susceptibilidad se ha estudiado en el modelo murino de *T. crassiceps*. En un estudio preliminar, se encontró que mientras mayor es el grado de estrés entre los animales, mayor es la carga parasitaria (resultados no publicado). Así mismo, ciertas observaciones muestran que el estrés puede modificar el estado reproductivo en estos modelos^{13, 14}.

2. Antecedentes

2.1- Hormonas sexuales

El rol que ejerce el dimorfismo sexual del huésped en la infección por parásitos en mamíferos es aún causa de debate. Recientemente se han publicado evidencias de la importancia del dimorfismo sexual del huésped en cisticercosis en diferentes hospederos y especies de tenias. En la cisticercosis porcina causada por *Taenia solium*, los esteroides sexuales han sido implicados puesto que los estados de castración y embarazo incrementan la prevalencia natural de cisticercosis en cerdos de zonas rurales ¹⁵.

En humanos, las primeras diferencias reportadas en la cisticercosis, fueron en relación a la mayor frecuencia de seropositividad y mayores títulos de hemoaglutinación en mujeres que los hombres, en un estudio serológico nacional ¹⁶. Segundo, una de las formas graves de la enfermedad, llamada encefalítica, caracterizada por la presencia de múltiples parásitos parenquimatosos generando una reacción inflamatoria importante, es mucho más frecuente en las mujeres jóvenes ¹¹. Tercero, se ha mostrado que la reacción inflamatoria, independientemente de la localización del parásito, es más frecuente e intensa en mujeres que en hombres ^{5, 12}.

En la respuesta inmune normal y patológica existe un dimorfismo sexual y se ha sugerido una relación estrecha entre los sistemas: inmunológico y endocrinológico ^{17,18,19}. Se ha propuesto que la respuesta inmune celular en hembras es menos efectiva que en machos, mientras que la respuesta humoral se encuentra incrementada en las hembras ¹⁹. Estudios experimentales realizados con el parásito *Taenia crassiceps* en murinos (cisticercosis intraperitoneal) han revelado de forma progresiva la complejidad de la interacción entre los sistemas

inmunológico y endocrinológico del huésped y del parásito en la regulación de la infección^{20,21}.

Se demostró una notable susceptibilidad dependiente del género en el modelo murino; las hembras presentan mayor cantidad de parásitos durante las etapas tempranas de la infección en relación con los machos. La diferencia ha sido explicada por los niveles de estrógeno que se encuentran normalmente más altos en hembras que en machos²².

Las interacciones endocrinológicas recíprocas entre el huésped y el parásito están siendo nuevamente investigadas. Se sabe por ejemplo que *Taenia taeniformis* altera la reproducción de las ratas al interferir de alguna forma en la función normal de los esteroides sexuales²³. En la cisticercosis por *T. crassiceps* las hembras de todas las cepas murinas estudiadas soportan infecciones de mayor intensidad que los machos. Sin embargo durante la infección crónica (4 semanas) la diferencia desaparece y los machos de la cepa BALB/c muestran un proceso de feminización que se caracteriza por niveles altos de estradiol (200 veces su valor normal), mientras que la testosterona disminuye un 90%²⁴.

El estradiol se encuentra involucrado en la regulación de la respuesta inmunoendocrina en la cisticercosis murina por *T. crassiceps*, promoviendo el crecimiento de los cisticercos. 2 principales mecanismos parecen ser involucrados: 1) la acción directa sobre el parásito favoreciendo su reproducción, y 2) la modulación de la respuesta inmune del hospedero a favor de una respuesta Th-2 permisiva^{24,25,26,27}.

En relación con la progesterona, evidencias recabadas en este mismo modelo sugieren que está involucrada en protección anti-inflamatoria^{28,29}. En otras parasitosis, efectos contrarios han sido descritos. Por ejemplo, en la infección por *Chlamydia trachomatis* los estrógenos parecen ser protectores mientras que la progesterona aumenta la susceptibilidad a la infección³⁰.

2.2- Inmunología

En el ser humano, diferentes trabajos han estudiado la repuesta inmune asociada con las diferentes formas de cisticercosis.

En estudios de autopsias, fueron encontradas diferentes citocinas pro-inflamatorias (IFN, IL6 y IL18), citocinas asociadas a respuesta TH2 (IL4, IL13) y citocinas anti-inflamatorias (IL10, TGFβ) ^{31,32}.

En el líquido cefalorraquídeo (LCR), se encontraron incrementadas en pacientes sintomáticos las citocinas inflamatorias IL5 y IL6 ^{33,34,35,36}. Así como las citocinas IL1 y TNFα en los casos con parásitos localizados en el espacio subaracnoideo de la base ^{35,37}. En concordancia con los estudios de autopsias, altos niveles de IL10 fueron igualmente encontrados, una citocina inmunosupresora que participa en la regulación del fenómeno inflamatorio en la NCC ^{33,34}

A nivel sistémico, diferentes estudios han sido igualmente realizados. Dos estudios mostraron que los pacientes asintomáticos, con parásitos calcificados tenían un perfil de citocinas de tipo Th2 (IL4, IL5 e IL13). Una disminución de la capacidad proliferativa específica fue encontrada en los pacientes sintomáticos ^{38,39}.

En la cisticercosis murina (*T. crassiceps*), se ha mostrado la existencia de un cambio de una respuesta inmune Th1 (protectora) hacia una respuesta Th2 (inocua) en el huésped infectado, observándose un incremento de la IL-2 y del IFN α en ambos géneros, mientras la secreción de citocinas involucradas en la respuesta humoral específica se incrementa (IL-6, IL-10 e IL-4) ⁴⁰.

2.3- Estrés

La habilidad del SNC para modular la respuesta inmune, se encuentra mediada por una red compleja de señales de funcionamiento en comunicación bidireccional entre el sistema nervioso, endocrino e inmune. Estudios recientes han demostrado que el estrés psicológico puede condicionar regulación negativa o alteración de las señales en esta red ⁴¹.

El sistema neuroendocrino ha sido considerado como esencial en el papel, en la vía causal que liga el estrés con trastornos de la salud. El eje hipotalámico-hipofisario-adrenal se encuentra involucrado en una amplia gama de respuestas del comportamiento al estrés, siendo implicado en numerosas enfermedades ^{42,43}, incluyendo enfermedades psiquiátricas ^{44,45,46}.

Se ha observado que el estrés condiciona alteración en la regulación de la producción de citocinas originando un cambio de Th1/Th2 en modelos animales. Un modelo de estrés de restricción en ratones demostró cambio en la respuesta Th1/Th2 con predominio de la respuesta Th2, disminución significativa de las células NK, disminución de la producción de IFN α en esplenocitos estimulados con concavalina A y concomitante incremento en los niveles de corticosterona después de 24 horas de restricción ⁴⁷. Otro estudio demostró que el estrés de restricción puede inhibir la migración de leucocitos y la producción de citocinas TH1, mientras promueve la expresión de citocinas TH2 durante la infección con *Listeria monocytogenes* ⁴⁸.

Maes y cols ^{49,50} demostraron que los niveles séricos elevados de IL-6 se asocian con estrés y depresión en humanos. Estos resultados son consistentes con aquellos observados en ratas después de la exposición a varios estresores, donde se observó incremento paralelo entre IL-6 y corticosterona ⁵¹.

La citocina pro-inflamatoria IL-6 se produce en los linfocitos T, B, monocitos y otros tipos de células no linfoides que participan en la respuesta de etapa aguda. En modelos animales de estrés la administración de adrenalina incrementa los niveles de IL-6 en plasma ⁵².

En un estudio longitudinal reciente se destaca las consecuencias inmunológicas deletéreas a largo plazo consecutivas a estrés crónico: el promedio anual de IL-6 fue 4 veces más altos en hombres que en mujeres crónicamente estresadas por ser cuidadores de sus respectivas parejas que padecían enfermedad de Alzheimer ⁵³, además en otro estudio se demostró que el estrés, crónico puede estar asociado con envejecimiento prematuro de las células inmunes. En este estudio midieron la actividad de la telomerasa y la longitud del telómero- como marcadores celulares asociados con el envejecimiento- en células mononucleares obtenidas de sangre periférica, en madres cuidadoras de niños crónicamente enfermos y madres de niños sanos, observándose que los altos niveles de estrés percibido se asociaron con disminución de la actividad de la telomerasa y acortamiento de la longitud del telómero ⁵⁴.

3.- Planteamiento del problema

Como se ha dicho previamente, una de las características principales de la neurocisticercosis es su heterogeneidad. En ella participan factores propios al hospedero y al parásito. Evidencias clínicas y experimentales muestran la importancia de los factores endocrinológicos e inmunológicos del hospedero en esta heterogeneidad. Ningún estudio ha sido hasta el momento realizado para evaluar las posibles inter-relaciones entre el estatus hormonal de un sujeto y las características de su enfermedad así como para evaluar las interacciones entre los estatus endocrinológicos e inmunológicos que podrían participar en la heterogeneidad de esta enfermedad.

4.- Hipótesis

Existen inter-relaciones entre los sistemas inmunológicos y endocrinológicos que participan en la heterogeneidad de la forma de presentación y evolución de la enfermedad

5.- Objetivos

- **Objetivo General**

Determinar la relevancia del estado inmuno-endocrinológico del paciente en la presentación de la NCC

- **Objetivos particulares**

1.- Determinar los niveles de progesterona y de estradiol en pacientes con neurocisticercosis antes del tratamiento

2.- Determinar el nivel de estrés (Ansiedad/ depresión) de los pacientes con neurocisticercosis antes del tratamiento.

3- Determinar el nivel de IL-6 e IL-10 en pacientes con neurocisticercosis previo al tratamiento.

4.- Clasificar los pacientes incluidos en función de su presentación clínica, imagenológica e inflamatoria.

5.- Evaluar posibles correlaciones entre los estados inmuno-endocrinológico y los niveles de estrés con la forma clínica, radiológica e inflamatoria de presentación de la NCC.

6.- Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, analítico, prospectivo y transversal, para lo cual se seleccionaron pacientes de Agosto de 2005 a Octubre de 2007, por muestreo consecutivo incluyéndose 52 pacientes con NCC que acudieron a los servicios de urgencias, consulta externa u hospitalización de neurología del INNN. Además se incluyeron 39 controles sanos. El diagnóstico de NCC se realizó con base a los criterios de Del Brutto et al ⁵⁵ Solamente los pacientes con diagnóstico definitivo fueron incluidos.

6.1 Caracterización de los pacientes

Los pacientes se clasificaron en función de criterios clínicos, radiológicos e inflamatorios.

a) Clasificación clínica

A través del interrogatorio y de los hallazgos de la exploración física, se establecieron 3 grupos en relación con la severidad de la presentación clínica:

Grupo Leve: Aquellos pacientes que se encontraron asintomáticos o con cefalea aislada como síntomas clínicos

Grupo Moderado: Aquellos pacientes que presentaron síntomas y signos de afección neurológica, sin evidencia de hipertensión intracraneal

Grupo Severo: Aquellos pacientes que presentaron lo anterior, más hipertensión intracraneana.

b) Clasificación radiológica

Mediante estudios de neuroimagen (resonancia magnética o tomografía computarizada) se obtuvieron informaciones acerca del número, de la localización y del estadio de los parásitos así como sobre la presencia de signos relacionados con la inflamación. En base a esta información se clasificó a los pacientes de la manera siguiente:

Número de parásitos: único o múltiples

Localización de los parásitos: parénquima o espacio subaracnoideo de los surcos versus espacio subaracnoideo de la base del cráneo o ventrículos.

Intensidad de la reacción inflamatoria: ependimitis, aracnoiditis.

Estadio de los parásitos: vivo (vesicular) o muerto (coloidal o calcificado).

c) Clasificación inflamatoria

En los casos en que el estado clínico del paciente requirió la realización de una punción lumbar, se recabaron los datos de celularidad, proteinorraquia y glucorraquia.

6.2. Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 15 años con diagnóstico definitivo de NCC de acuerdo a los criterios de Del Brutto ⁵⁵.
- Sin tratamiento previo para la enfermedad
- Aceptación para participar en este estudio, mediante la firma de una hoja de consentimiento informado (ver anexo1).

Criterios de exclusión:

- Embarazo
- No aceptación de consentimiento informado

En el caso de los controles se incluyeron individuos sanos sin ninguna manifestación neurológica.

6.3 Estudio hormonal

Se realizaron mediciones en suero de 52 pacientes y 39 controles mediante RIA (Radio Immuno Assay) de las siguientes hormonas.

- 17 Beta-estradiol y progesterona en mujeres.
- 17 beta-estradiol en hombres.

Además se complementó esta información, mediante un cuestionario hormonal lo cual permitió en particular saber en que momento del ciclo menstrual estaban las mujeres incluidas (ver anexo 2)

6.4.-Estudio Inmunológico

Mediante estudio ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) en suero y LCR, se realizaron mediciones de las siguientes citocinas en los pacientes con NCC:

IL-10 (citocina anti-inflamatoria) y IL6 (citocina pro inflamatoria) en el sobrenadante de las células estimuladas con antígenos de *T. solium*.

6.5.- Estudio de ansiedad y depresión

Mediante la aplicación de cuestionarios estandarizados para valoración de ansiedad (IDARE rasgo y estado, ver anexo 3) y depresión (Escala de Beck, ver anexo 4), se obtuvo la información referente en 36 pacientes y 25 controles. Realizándose asimismo una clasificación de grupos de acuerdo a la puntuación obtenida.

7.- Análisis estadístico

Se realizó una base de datos de todas las variables obtenidas utilizando el programa Excel y el análisis de la misma se hizo utilizando el programa SPSS 10.

Diferentes análisis paramétricos y no-paramétricos permitieron evaluar las correlaciones entre el estadio hormonal de cada paciente, su nivel de estrés-ansiedad, perfil inmunológico y la presentación de la NCC.

8.- Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó con apego a las regulaciones de investigación en sujetos humanos, quedando manifiesto a través de la firma de hoja de consentimiento informado (ver anexo 1).

9.- Resultados

9.1- Estudio hormonal

1.1. Descripción de la muestra

a) Pacientes

- *Datos demográficos*

La muestra consistió en 48 pacientes, que incluyeron 22 mujeres (45.8%) y 26 hombres (54.2%). Sus edades fueron: en mujeres: (36.5 ± 13 , con máximo 65 y mínima 18) y hombres (41.6 ± 12.4 con máximo 65 y mínima de 21), sin diferencias significativas inter-géneros ($P=0.1$)

- *Formas clínicas*

En la tabla 1, se muestran las características de la NCC en ambos géneros: No se encontraron diferencias significativas, a excepción de la presentación radiológica donde hubo predominio de las formas subaracnoideas de la base o ventricular en mujeres (77.3% vs. 50%) y menor frecuencia en el parénquima (22.7% vs. 50%, $P=0.05$).

Tabla 1. Comparación entre géneros

	Mujeres (N=22)	Hombres (N= 26)	P
Manifestaciones clínicas			
Leve	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0.2
Moderado	8 (33.3%)	16 (66.7%)	
Severo	10 (55.6%)	8 (44.4%)	
Presentación radiológica			
- Localización			0.05
Parénquima	5 (22.7%)	13 (50%)	
SA base o Ventriculos	17 (77.3%)	13 (50%)	
- Estadio			0.73
Calcificado o coloidal	4 (18.2%)	6 (23.1%)	
Vesicular	18 (81.8%)	20 (76.9%)	
- Número			0.84
Único	7 (31.8%)	9 (34.6%)	
Múltiple	15 (68.2%)	17 (65.4%)	
Complicaciones			
Hidrocefalia	11 (44%)	14 (56%)	0.92
Vasculitis	2 (9.5%)	3 (11.5%)	1
Líquido cefalorraquídeo			
Células	40.5 ± 9.6	28.1 ± 33.27	0.87
Proteínas	49.7 ± 11.7	62.1 ± 55	0.34
Glucosa	51.6 ± 19.4	50 ± 22.9	0.43

- *Niveles de depresión y ansiedad.*

Basados en los resultados de los cuestionarios de Depresión (Escala Beck) y Ansiedad (IDARE estado y rasgo) se determinaron de forma cuantitativa estas variables, mostrándose en función del género lo siguiente:

Los hombres presentaron menor nivel de depresión y ansiedad aunque la diferencia inter-géneros fue significativa solamente en depresión (P=0.037) (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de los niveles de depresión y ansiedad inter-géneros

	Mujeres (N=18)	Hombres (N= 15)	P
Depresión			
- Baja o ausente	8 (44.4%)	12 (80%)	0.037
- Moderada o alta	10 (55.6%)	3 (20%)	
Ansiedad			
- Baja o moderada	4 (25%)	7 (53.8%)	0.14
- Alta o muy alta	12 (75%)	6 (46.2%)	

Como se ve en la tabla 3, no encontramos correlaciones entre la gravedad del cuadro clínico y los niveles de ansiedad y depresión (P= 0.24 y 0.32 respectivamente).

Tabla 3. Comparación de las manifestaciones clínicas con los niveles de ansiedad y depresión.

Manifestaciones clínicas	Ansiedad baja (N=12)	Ansiedad Alta (N=18)	P
- Leve	1 (8.5%)	3 (16.7%)	0.24
- Moderado	4 (33.3%)	10 (55.6%)	
- Severo	7 (58.3%)	5 (27.8%)	
Manifestaciones clínicas	Depresión baja (N=21)	Depresión Alta (N=14)	P
- Leve	2 (9.5%)	4 (28.6%)	0.32
- Moderado	10 (47.6%)	6 (42.9%)	
- Severo	9 (42.9%)	4 (28.6%)	

- **Estatus hormonal**

Encontramos correlación de los niveles hormonales de progesterona/estradiol en las diferentes etapas del ciclo menstrual con lo descrito

en la literatura. Mujeres menopáusicas y hombres mostraron menor concentración de estradiol. (Tabla 4)

Tabla 4. Niveles hormonales de estradiol y progesterona en mujeres y de estradiol en hombres

	Pre ovulatoria (N= 3)	Mujeres Post ovulatoria (N= 8)	Menopausia (N= 4)	Hombres N=26
Progesterona (pg/ml)	PM: 7165 Rango: 13 - 21 380	PM: 1204 Rango: 12 - 11143	PM: 54.7 Rango: 25 - 74	
Estradiol (pg/ml)	PM: 38.3 Rango: 20.2 – 63.1	PM: 52.8 Rango: 8.8 – 229.1	PM: 20.65 Rango: 12.6 – 25.7	PM: 21.15 Rango: 4.2 – 48.4

PM. promedio

b) Controles

- Datos demográficos

Dentro de los controles incluimos un total de 26 individuos, con las siguientes características: Mujeres 15 (57.5%) y Hombres 11 (42.3%) cuyas edades fueron: mujeres (36.6 ±9.7, rango: 23 - 53) y hombres (38.3 ±11.2, rango: 22 - 60), sin diferencias significativas inter- géneros (P=0.2).

No hubo diferencias significativas en edad (P= 0.67 en las mujeres y P= 0.44 en los hombres) y género (P= 0.69), comparando pacientes y controles.

- Niveles de depresión y ansiedad

Basados en los resultados de los cuestionarios estandarizados de Depresión (Escala Beck) y Ansiedad (IDARE estado y rasgo), no encontramos diferencias significativas inter-géneros (P=0.61 y 0.63, respectivamente, Tabla 5)

Tabla 5. Comparación inter-géneros de los niveles de depresión y ansiedad.

	Mujeres (N=18)	Hombres (N= 15)	P
Depresión			
- Baja o ausente	9 (60%)	6(40%)	0.61
- Moderada o alta	2(40%)	3(60%)	
Ansiedad	7(46.7%)	8(53.3%)	0.63
- Baja o moderada	4(66.7%)	2(33.3%)	
- Alta o muy alta			

- Comparación de depresión/ansiedad con el estatus hormonal en pacientes y controles

Se observó en el grupo de mujeres- pacientes, mayores niveles de ansiedad (P=0.06) y depresión (P= 0.06) en relación con las mujeres-controles. En los hombres no hubo diferencias entre controles y pacientes (P= 0.63 y P=0.38) respectivamente. (Tabla 6)

Tabla 6. Comparación inter-grupos (pacientes/controles) en ambos géneros, de los niveles de depresión y ansiedad

	Mujeres		P	Hombres		P
	Pacientes	Controles		Pacientes	Controles	
Depresión						
-Baja o ausente	8 (44.4%)	9 (81.8%)	0.06	12 (80%)	6(66.7%)	0.63
-Moderada o alta	10 (55.6%)	2 (18.2%)		3 (20%)	3(33.3%)	
Ansiedad						
-Baja o moderada	4 (25%)	7 (63.6%)	0.06	7 (53.8%)	8 (80%)	0.38
-Alta o muy alta	12 (75%)	4 (36.4%)		6 (46.2%)	2 (20%)	

c.) Comparación de Pacientes- Controles

Se observaron mayores niveles de estradiol en las mujeres controles que en las mujeres pacientes en todas las etapas del ciclo menstrual así mismo en las mujeres menopáusicas. En los hombres se observó una tendencia similar entre pacientes y controles.

Estas diferencias fueron significativas en las mujeres en etapa post ovulatoria (P=0.047) y en los hombres (P=0.03). Al contrario, la progesterona fue más elevada en las mujeres-pacientes que en las mujeres-controles, aunque estas diferencias no fueron significativas. (Tabla 7)

Tabla 7. Comparación del estatus hormonal inter-grupos

	Progesterona (pg/ml)	P	Estradiol (pg/ml)	P
Mujeres				
• Pre ovulatorio				
Pacientes (N=3)	7165 ± 12310.6	0.8	38.3 ± 22.2	0.7
Controles (N=2)	200.9 ± 266		71 ± 40	
• Post ovulatorio				
Pacientes (N=11)	1096.7 ± 3334	0.66	47.6 ± 60.1	0.047
Controles (N=8)	976 ± 2600		104.5 ± 83.4	
• Menopausia				
Pacientes (N=4)	54.7 ± 22.4	0.8	20.6 ± 5.6	0.4
Controles (N=1)	50		42.7	
Hombres				
Pacientes (N=26)	ND		21.1 ± 10.6	0.03
Controles (N=12)			28.7 ± 9.9	

ND. No datos

1.2 Relación del estatus hormonal/manifestaciones clínicas y los niveles de ansiedad y depresión.

Debido al tamaño reducido de la muestra, en este apartado se evaluaron solamente mujeres en etapa post ovulatoria y hombres.

En el grupo de mujeres se observó una relación contraria significativa entre niveles de estrógenos/progesterona y celularidad en el LCR (más estrógenos, más progesterona y menos células, $P=0.007$ y $P= 0.029$, respectivamente). Así mismo, en los hombres existe una relación inversa entre niveles de estrógenos y gravedad clínica (más estrógenos en las formas leves, $P= 0.09$, Tabla 8)

En las mujeres, no encontramos variaciones del nivel hormonal en función del grado de depresión y ansiedad. En los hombres, existía un nivel más alto de estrógenos en los hombres deprimidos que en los hombres no deprimidos ($P= 0.048$).

8.2 Estudio inmunológico

2.1 Descripción de la muestra

- *Datos demográficos*

La muestra consistió en 35 individuos de los cuales se incluyeron 18 mujeres (51%) y 17 hombres (49%). Sus edades fueron: en mujeres: 37.61 ± 12.40 , con máximo 65 y mínima 18 y hombres 39.76 ± 11.40 con máximo 63 y mínima de 21. Sin diferencias significativas inter-géneros ($P= 0.44$)

- *Formas clínicas*

Encontramos una tendencia de mayor celularidad en líquido cefalorraquídeo en hombres sin ser significativo ($P=0.17$), mientras que en relación a proteínas y glucosa encontramos diferencias significativas ($P: 0.005$ y 0.006 respectivamente) con mayor perfil inflamatorio en los hombres. (Tabla 9)

Tabla 8. Comparación del estatus hormonal, en mujeres en etapa post ovulatoria y hombres.

	Progesterona (pg/ml)		Estradiol (pg/ml)	P
Mujeres Post ovulatorio				
• Manifestaciones clínicas				
Leve (N=1)			6	
Moderado (N=4)	104.5 ± 94.4	0.53	48.6 ± 11.5	0.16
Severo (N=7)	1663.7 ± 4182		53 ± 79	
• Presentación radiológica				
<i>-Localización</i>				
Parénquima (n=3)	131 ± 95	0.2	52.1 ± 11.2	1
SA b o Ventriculos (N= 2)	5757 ± 7616		96 ± 117.6	
<i>-Estadio</i>				
Calcificado o coloidal (N=2)	76.5 ± 9.2	0.58	50.7 ± 15.5	0.27
Vesicular (N= 9)	1323 ± 3684		47 ± 66.2	
<i>-Número</i>				
Único (N=4)	2829 ± 5543	0.42	35.7 ± 23.4	1
Múltiple (N=7)	106.8 ± 142		56.2 ± 77.8	
• Líquido cefalorraquídeo				
Células	- 0.65*	0.029	- 0.7*	0.007
• Depresión				
Baja (N=7)	1692.6 ± 4169	1	60 ± 76.7	0.75
Alta (N=4)	54 ± 28		30.3 ± 21.4	
• Ansiedad				
Baja (N= 3)	27 ± 14.7	0.26	24.4 ± 14.7	0.52
Alta (N= 6)	1980 ± 4491		59.9 ± 77	
Hombres				
• Manifestaciones clínicas				
Leve (N=2)			33.6 ± 20.9	
Moderado (N=16)			22.1 ± 8.9	0.09
Severo (N=8)			16.1 ± 9.8	
• Presentación radiológica				
<i>-Localización</i>				
Parénquima (n= 13)			20.3 ± 8.4	0.57
SA b o Ventriculos (N= 13)	ND		22 ± 12.8	
<i>-Estadio</i>				
Calcificado o coloidal (N= 6)			24.8 ± 4.5	0.88
Vesicular (N= 20)			20 ± 11.8	
<i>-Número</i>				
Único (N= 4)			21.2 ± 9.4	0.67
Múltiple (N= 8)			21.1 ± 11.5	
• Líquido cefalorraquídeo				
Células			0.13*	0.54
• Depresión				
Baja (N=12)			19.2 ± 12	0.048
Alta (N= 3)			30 ± 2	
• Ansiedad				
Baja (N= 7)			22.6 ± 14.7	0.84
Alta (N= 6)			21.6 ± 9.6	

*: Coeficiente de correlación

ND. No datos.

Tabla 9. Comparación inter-géneros de diversas variables

	Mujeres (N=18)	Hombres (N= 17)	P
Manifestaciones clínicas			
Leve	3 (75%)	1(25%)	0.5
Moderado	7 (43.8%)	9(56.3%)	
Severo	8(53.3%)	7(46.7%)	
Presentación radiológica			
- <i>Localización</i>			0.28
Parénquima	4 (36.4%)	7(63.6%)	
SA base o Ventriculos	14 (58.3%)	10 (41.7%)	
- <i>Estadio</i>			1
Calcificado o coloidal	3 (16.7%)	2 (11.8%)	
Vesicular	15 (83.3%)	15 (88.2%)	
- <i>Número</i>			1
Único	5 (27.8%)	5 (29.4%)	
Múltiple	13 (72.2%)	12 (70.6%)	
Complicaciones			
Hidrocefalia	8 (50%)	8(50%)	1
Vasculitis	2 (75%)	1 (25%)	1
Líquido cefalorraquídeo			
Células	24.50 ± 40.07	641.5 ± 2400	0.17
Proteínas	42 ± 51.37	71.06 ± 58.65	0.005
Glucosa	53.22 ± 19.40	38.81 ±17.44	0.006

2.2 Estatus inmunológico en función de la forma clínica de la NCC y del ciclo menstrual

Realizamos titulaciones en suero y LCR de 2 citocinas: IL-6 (pro inflamatoria) e IL-10 (anti-inflamatoria).

Como se ve en la Tabla 10, encontramos un nivel más elevado de IL-6 en suero en las formas con parásitos en las cisternas de la base o en los ventrículos (P=0.07). Así mismo existía diferencias significativas en el nivel de la IL-6 en función del periodo ovulatorio: más IL-6 en suero y menos en LCR en las mujeres en etapa post-ovulatoria (P=0.048).

Tabla 10. Niveles de IL-6 en Suero y LCR en relación con la forma clínica-radiológica e inflamatoria de la NCC y el estado ovulatorio de las pacientes.

	IL6 suero	P	IL-6 LCR	P
Manifestaciones clínicas				
Leve (N=4)	839.40	0.38	170.98	0.91
Moderada (N=16)	219		92.020	
Severa (N=15)	284.89		42.855	
Presentación radiológica				
- <i>Localización</i>				
Parénquima (N=10)	276.6 ± 279.5	0.7	123.5 ± 147.7	0.7
SA base o Ventrículos (N=15)	376.8 ± 374		132.2 ± 374	
- <i>Estadio</i>				
Calcificado o coloidal (N=4)	95.1 ± 125.8	0.07	233.67 ± 176.49	0.29
Vesicular (N=21)	391.3 ± 355.6		116.03 ± 133.98	
- <i>Número</i>				
Único (N=10)	327.30 ± 401.69	0.10	136.85 ± 172.87	0.10
Múltiple (N=25)	354.75 ± 329.81		134.08 ± 137.11	
Complicaciones				
Con Hidrocefalia (N=16)	309.90 ± 308.77	0.19	139.98 ± 142.89	0.7
Sin Hidrocefalia (N= 18)	380.82 ± 385.60		131.44 ± 149.44	
Con Vasculitis (N=3)	251.05 ± 273.38	0.7	ND	
Sin Vasculitis (N=31)	381.88 ± 359.50			
Líquido cefalorraquídeo				
Células	0.14*	0.46	-0.17*	0.39
Depresión				
- Baja (N=16)	343.86 ± 332.29	0.42	102.5 ± 80	0.97
- Alta (N= 12)	330.27 ± 402.94		166.4 ± 178.3	
Ansiedad				
- Baja (N=9)	348.50 ± 371.25	0.4	75.190 ± 55.92	0.4
- Alta (N=17)	302.10 ± 368.53		152.22 ± 147.28	
Periodo menstrual (Mujeres)				
Pre ovulatorio (N=3)	380.60 ± 567.60	0.048	332.57	
Post ovulatorio (N=10)	423.59 ± 413.23		76.591 ± 81.07	0.048
Menopausia (N=4)	29.065 ± 17.652		383.74 ± 43.148	

*coeficiente de correlación

En la Tabla 11, se ven las principales diferencias que encontramos en los niveles de la IL-10 en suero y LCR :

- Mayores niveles de IL-10 en el LCR en los pacientes con parásitos localizados en el espacio SA de la base o en los ventrículos (P=0.007).
- Mayores niveles de IL10 en el LCR en las formas vesiculares (P= 0.035)
- Mayores niveles de IL-10 en el LCR en las formas múltiple (P= 0.034).
- Tendencia a mayor nivel de IL-10 en LCR en los pacientes con hidrocefalia (P= 0.09).

Tabla 11. Niveles IL-10 en suero y LCR en relación con la forma clínica-radiológica e inflamatoria de la NCC y el estado ovulatorio de las pacientes

	IL10 suero	P	IL10 LCR	P
Manifestaciones clínicas				
Leve (N=4)	204.5±241.5	0.66	82.1±126.5	0.94
Moderada (N=16)	185±301		90.6±130.2	
Severa (N=15)	303.1±418.1		110.7±181.3	
Presentación radiológica				
- Localización				
Parénquima (N=10)	223.8 ± 339.5	0.84	15.7± 13.3	0.007
SA base o Ventriculos (N= 15)	245.1 ± 357		149 ± 163.9	
- Estadio				
Calcificado o coloidal (N=4)	192.6± 404.9	0.54	15.3±13.3	0.035
Vesicular (N=21)	247.7 ± 343		152.8 ± 34.1	
- Número				
Único (N=10)	223.5 ± 373.3	0.59	21.56 ± 22.1	0.034
Múltiple (N=25)	245.26 ± 344.45		124.5 ± 158.7	
Complicaciones				
Con Hidrocefalia (N=16)	266.37 ± 387.92	0.87	133.5 ± 171.2	0.09
Sin Hidrocefalia (N=18)	212 ± 310.6		70.4 ± 118.5	
Líquido cefalorraquídeo				
Células	0.087*	0.64	0.33*	0.1
Depresión				
- Baja (N=12)	269.56 ± 378.8	0.47	58.2±62.3	0.9
- Alta (N=8)	339.79 ± 369.92		107.1±162.8	
Ansiedad				
- Baja (N=5)	391.77 ± 344.30	0.29	65.2± 82.1	1
- Alta (N=11)	255 ± 398.5		91.5 ± 135.5	
Periodo menstrual (Mujeres)				
Pre ovulatorio (N=3)	257.46 ± 391.75		270.76	
Post ovulatorio (N=10)	428.93 ± 464.87	0.36	54.9 ± 70.5	0.19
Menopausia (N=3)	28.03 ± 32.30		227.1 ± 310	

*: Coeficiente de correlación

8.3. Interrelación entre estatus hormonal e inmunológico

Mediante la realización de correlaciones no-paramétricas (Spearman), evaluamos las eventuales inter-relaciones entre las hormonas medidas (estradiol y progesterona) y las interleucinas determinadas (IL-6 y IL-10 en suero y LCR). Estos análisis se realizaron en los hombres y en cada grupo de mujeres definidos en función de su estado ovulatorio. Debido al reducido número de muestra no se pudo realizar la correlación entre interleucinas determinadas en LCR y hormonas en las mujeres en etapa pre-ovulatoria y menopausia.

Como se ve en las Tablas 12-15, las correlaciones significativas fueron las siguientes:

- En las mujeres en etapa post ovulatoria, existe una correlación negativa entre el nivel de IL-6 en LCR y el nivel de progesterona ($P < 0.0001$)
- En las mujeres en etapa pre ovulatoria, encontramos una correlación positiva entre nivel de IL10 en suero y nivel de progesterona ($P < 0.05$) y una correlación negativa entre nivel de IL-6 en suero y nivel de estradiol ($P < 0.001$). Debemos hacer constar que debido al reducido número de pacientes en este grupo ($N=3$), estos resultados deberán ser confirmados.

Tabla 12. Coeficiente de correlación de citocinas en hombres

Hombres	IL-6 suero		IL-6 LCR		IL-10 suero		IL-10 LCR	
	Coeficiente	P	Coeficiente	P	Coeficiente	P	Coeficiente	P
Estradiol (N=12)	-0.253	0.4	0.045	0.89	-0.321	0.28	-0.2	0.49

Tabla 13. Coeficiente de correlación en mujeres pre ovulatorias

Mujeres Pre ovulatorias	IL-6 suero		IL-10 suero	
	Coeficiente	P	Coeficiente	P
Estradiol (N=3)	-1.0	<0.001	0.50	0.66
Progesterona (N=3)	-0.5	0.66	1	<0.05

Tabla 14. Coeficiente de correlación en mujeres en etapa post ovulatoria

Mujeres Post ovulatorias	IL-6 suero		IL-6 LCR		IL-10 suero		IL10 LCR	
	Coeficiente	P	Coeficiente	P	Coeficiente	P	Coeficiente	P
Estradiol (N=9)	0.26	0.47	-0.37	0.41	-0.03	0.9	-0.18	0.69
Progesterona (N=8)	0.52	0.15	-0.98	<0.0001	0.14	0.72	-0.58	0.23

Tabla 15. Coeficiente de correlación en mujeres menopausicas

Mujeres Menopausia	IL-6 suero		IL-10 suero	
	Coeficiente	P	Coeficiente	P
Estradiol (N=4)	-0.8	0.2	0.0001	1
Progesterona (N=4)	0.4	0.6	0.87	0.3

8.4- Resumen de resultados

Así, los principales hallazgos fueron los siguientes:

- Mayores niveles de depresión y ansiedad en las mujeres pacientes que en las mujeres controles (P=0.06)
- Mayores niveles de estradiol en los controles (hombres o mujeres) que en los pacientes (en mujeres en etapa post ovulatoria, P=0.047; en hombres, P= 0.03)
- En las mujeres en etapa post ovulatoria, mayor niveles de estrógeno y progesterona se correlacionan con menos celularidad en el LCR (P= 0.007 y P= 0.03, respectivamente)
- En los hombres, las formas clínicas “benignas” se asocian con mayores niveles de estradiol (P= 0.09)
- En los hombres, existe mayores niveles de estrógeno en los pacientes deprimidos (P=0.048).
- Mayores niveles de IL-6 en suero en los pacientes con parásitos en las cisternas de la base o en los ventrículos (P=0.07).
- Mayores niveles de IL-10 en el LCR en los pacientes con parásitos localizados en el espacio SA de la base o en los ventrículos (P=0.007).
- Mayores niveles de IL10 en el LCR en las formas vesiculares (P= 0.035).
- Mayores niveles de IL-10 en el LCR en las formas múltiple (P= 0.034).
- Tendencia a mayores niveles de IL-10 en LCR en las mujeres menopáusicas (P= 0.07).
- Mayores niveles de IL10 en el LCR en los pacientes con hidrocefalia (P= 0.09).
- En las mujeres en etapa post ovulatoria, mayores niveles de IL6 en el LCR se asocia a menos progesterona (P< 0.0001)
- En las mujeres en etapa pre ovulatoria, mayores niveles de IL-6 en suero se asocia con menos estradiol (P<0.001), mientras que mayores niveles de IL10 en suero, se asocia a mayor nivel de progesterona (P< 0.05).

10.- Discusión y conclusiones

El presente estudio piloto es el primero en el cual se evaluaron las posibles interrelaciones entre los sistemas inmunológicos y hormonales involucrados en la patogenia de la neurocisticercosis.

Los pacientes fueron cuidadosamente clasificados en función de la naturaleza de su enfermedad (a nivel clínico, radiológico e inflamatorio), de sus datos demográficos (género, edad), de su estado reproductivo (etapa del ciclo menstrual, menopausia). Cuestionarios para evaluar el estado estrés (depresión y ansiedad) fueron aplicados. Un grupo control con características demográficas no diferentes de los pacientes fue igualmente incluido en el estudio endocrinológico.

Los resultados obtenidos son muy interesantes aunque debemos quedar cautelosos en la interpretación debido al reducido número de pacientes en ciertos subgrupos de los análisis.

El dato principal encontrado es el potencial efecto “protector”, anti-inflamatorio del estradiol. Encontramos que en las mujeres en etapa post ovulatoria, mayores niveles de estrógeno se correlacionan con menor celularidad en el LCR ($P= 0.007$). En los hombres, el aumento de los niveles de estrógenos se asoció con un cuadro más benigno. Así mismo, en las mujeres en etapa post ovulatoria, el aumento de estrógenos se correlacionó con disminución de los niveles de IL-6 en suero, citocina claramente pro-inflamatoria encontrada elevada en suero en nuestro estudio en las formas graves con parásitos localizados en el espacio subaracnoideo de la base o en el sistema ventricular. Además se encontró que los niveles de estradiol están más elevados en mujeres control que en las pacientes.

El efecto anti-inflamatorio de los estrógenos es bien conocido ^{56,57,58,59} y las interrelaciones estrógeno-IL-6 ya habían sido descritas en otras patologías ^{60,61,62,63,64,65,66} pero no se había demostrado este efecto en la neurocisticercosis. Estos resultados deben necesariamente ser corroborados, y en caso de confirmarse es posible que permitan proponer algunas terapias hormonales

complementarias en los pacientes con manifestación clínica severa y con reacción inflamatoria exacerbada.

En relación con la progesterona, datos igualmente relevantes fueron encontrados. También, como en el caso del estradiol, encontramos que en las mujeres en etapa post ovulatoria, mayor niveles de progesterona se correlacionaban con menos celularidad en el LCR ($P= 0.03$). Pero además, se encontró que en este grupo de mujeres, menores niveles de progesterona se asocian con mayores niveles de IL6 en el LCR mientras que en las mujeres en etapa pre ovulatoria, mayores niveles de progesterona se asocian a mayores niveles de IL10 en suero ($P < 0.05$). Estos resultados concuerdan con un probable papel también anti inflamatorio de la progesterona quizá mediado por la IL-10. Estas interrelaciones han sido ya descritas en otras patologías o de manera experimental^{67,68,69}.

Otro resultado igualmente importante es que confirmamos datos previamente encontrados en estudios inmunológicos realizados con pacientes padeciendo de NCC^{33,34}: tanto la IL-6 como la IL-10 son asociadas a las formas severas, con parásitos localizados en las cisternas de la base o los ventrículos (IL-6 y IL-10), formas vesiculares y múltiples (IL-10 en el LCR). La IL-6, claramente pro-inflamatoria, participa en el reclutamiento de las células, mientras que la elevación de la IL-10, considerando sus funciones inmuno reguladoras, podría corresponder a un mecanismo de regulación para contrarrestar los efectos pro-inflamatorias de la IL-6.^{70,71,72,73}

También, debemos resaltar la relación que encontramos niveles aumentados de estrógeno en los hombres deprimidos. El papel de los estrógenos en el estado de ánimo no ha sido estudiado en los humanos, sin embargo en modelo murino se ha estudio la asociación de esta hormona con disfunción cortical por estrés⁷⁴. Por lo que valdría la pena realizar un estudio más amplio para confirmar estos datos. Este resultado va en contra de lo que se piensa en las mujeres en las cuales la disminución de los estrógenos parece ser un factor asociado a depresión^{75,76,77}

En conclusión, este estudio piloto ha mostrado datos relevantes a favor de la interrelación immuno endocrinológica involucrada en la patogenia de la neurocisticercosis así como posibles implicaciones terapéuticas. Estudios más amplios están en curso para confirmar estos resultados y complementarlo con medición de otros parámetros inmunológicos y endocrinológicos

11.-Referencias

- 1.-Sotelo J, Del Brutto OH. Brain cysticercosis. Arch Med Res 2000;31:3-14.
- 2.-Ito A, Nakao M, Wandra T. Human taeniasis and cysticercosis in Asia. Lancet 2003; 362:1918-20.
- 3.-Garcia HH, González AE, Evans CA, et al. Taenia solium cysticercosis. Lancet 2003;362:547-56.
- 4.-Pérez-López C, Isla-Guerrero A, Álvarez F, et al. Update in neurocysticercosis treatment. Rev Neurol 2003;36: 805-11.
- 5.-Fleury A, Dessein A, Preux PM, et al. Symptomatic human neurocysticercosis: age, sex and exposure factors relating with disease heterogeneity. J Neurol 2004; 251:830-7.
- 6.-Vega R, Piñero D, Ramanankandrasana B, Dumas M, et al. Population genetic profile diversity and immunological technology. Int J Parasitol 2003;33(13): 1479-85.
- 7.-Fleury A, Morales J, Bobes RJ, Dumas M, Yáñez O, et al. An epidemiological study of familial neurocysticercosis in an endemic Mexican community. Trans R Soc Trop Med Hyg 2006; 100(6):551-8.
- 8.-Saenz B, Ruiz-García M, Jiménez E, Hernández-Aguilar J, et al.. Neurocysticercosis: clinical, radiologic and inflammatory differences between children and adults. Pediatr Infect Dis J 2006; 25(9):801-3.
- 9.-Del Brutto OH, Granados G, Talamas O, Sotelo J, et al. Genetic pattern of HLA system: HLA A, B, DR and DQ antigens in Mexican patients with parenchymal brain cysticercosis. Human Biol 1991; 63(1):85-93.
- 10.-Sotelo J, Guerrero V, Rubio F. Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms. A study of 753 cases. Arch Intern Med 1985; 145(3):442-5.
- 11.-Rangel R, Torres B, Del Brutto O, Sotelo J. Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. Am J Trop Med Hyg 1987; 36(2):387-92.
- 12.-Del Brutto OH, Garcia E, Talámas O, Sotelo J. Sex-related severity of inflammation in parenchymal brain cysticercosis. Arch Intern Med 1988; 148(3):544-6.
- 13.-Dobson H, Smith RF. What is stress, and how does it affect reproduction?. Anim Reprod Sci 2000; 2:60-61: 743-52.

- 14.-Wingfield JC, Sapolsky RM. Reproduction and resistance to stress: when and how. *J Neuroendocrinol* 2003; 15(8):711-24.
- 15.-Morales J, Velasco T, Tovar V, Fragoso G, Fleury A, et al. Castration and pregnancy of rural pigs significantly increase the prevalence of naturally acquired *Taenia solium* cysticercosis. *Vet Parasitol* 2002 Aug 30;108(1):41-8.
- 16.-Larralde C, Padilla A, Hernández M, Govezensky T, et al. Seroepidemiology of cysticercosis in Mexico. *Salud Publica Mex* 1992;34(2):197-10.
- 17.-Da Silva JA, Pinto A, Cutolo M, Porto A. Gender differences in adrenal and gonadal responses to inflammatory aggression. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 22:876:148-51.
- 18.-Da Silva JA. Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Ann NY Acad Sci* 1999;22: 876:102-17.
- 19.-Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol* 2001; 1(6):983-93.
- 20.-Morales-Montor J, Hallal-Calleros C, Romano MC, Damian RT. Inhibition of p-450 aromatase prevents feminisation and induces protection during cysticercosis. *Int J Parasitol* 2002; 32 (11):1379-87.
- 21.-Morales-Montor J, Baig S, Mitchell R, Deway K, et al. Immunoendocrine interactions during chronic cysticercosis determine male mouse feminization role of IL-6. *J Immunol* 2001; 167(8):4527-33.
- 22.- Sciutto E, Fragoso G, Diaz ML, Valdez F, et al. Murine *Taenia crassiceps* cysticercose: TH-2 complex and sex influence on susceptibility. *Parasitol Res* 1991; 77(3):243-6.
- 23.-Lin YC, Rikihisa Y, Kono H, Gu Y. Effects of larval tapeworm (*Taenia taeniformis*) infection on reproductive functions in male and female host rats. *Exp Parasitol* 1990; 70(3):344-52.
- 24.-Larralde C, Morales J, Terrazas I, Govezensky T, Romano MC. Sex hormone changes induced by the parasite lead to feminization of male host in murine *Taenia crassiceps* cysticercosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 52(6):575-80.
- 25.-Terrazas LI, Bojalil R, Govezensky T, Larralde C. A role for 17 beta-estradiol in immunoendocrine regulation of murine cysticercosis (*Taenia crassiceps*). *J Parasitol* 1994; 80(4):563-8.

26.-Morales-Montor J, Chavarria A, De León MA, Del Castillo LI, et al. Host gender in parasitic infections of mammals: an evaluation of female host supremacy paradigm J Parasitol 2004; 90(3):531-46.

27.-Morales-Montor J, Larralde C. The role of sex steroids in the complex physiology of the host-parasite relationship: the case of the larval cestode of *Taenia crassiceps*. Parasitology 2005; 131(Pt 3):287-94.

28.-Vargas-Villavicencio JA, Larralde C, et al. Regulation of the immune response to cestode infection by progesterone is due to its metabolism to estradiol. Microbes Infect 2005;7(3):485-93.

29.-Vargas-Villavicencio JA, Larralde C, Morales-Montor J. Treatment with dehydroepiandrosterone in vivo and in vitro inhibits reproduction, growth and viability of *Taenia crassiceps* metacestodes. Int J Parasitol 2007 Nov 4.

30.-Kaushic C, Zhou F, Murdin AD, Wira CR. Effects of estradiol and progesterone on susceptibility and early immune responses to *Chlamydia trachomatis* infection in the female reproductive tract. Infect Immun 2000; 68(7):4207-16.

31.-Restrepo BI, Llaguno P, Sandoval MA, Enciso JA, et al. Analysis of the immune lesion in neurocysticercosis patients: a central nervous system response to helminths appears Th1-like instead of Th2. J Neuroimmunol 1998; 89:64-72.

32.-Restrepo BI, Alvarez JI, Castano JA et al. Brain granulomas in neurocysticercosis patients are associated with a Th1 and Th2 profile. Infect Immun 2001; 69: 4554-4560.

33.-Rodriguez V Jr, de-Mello FA, Magalhaes EP, et al. Interleukin-5 and interleukin-10 are major cytokines in cerebrospinal fluid from patients with active neurocysticercosis. Braz Med Biol Res 2000; 33(9):1059-63.

34.-Chavarria A, Fleury A, Garcia E, Marquez C, et al. Relationship between the clinical heterogeneity of neurocysticercosis and the immune-inflammatory profiles. Clin Immunol 2005; 116(3):271-8

35.-Aguilar-Rebolledo F, Cedillo-Rivera R, Llaguno-Violante P, Torres-López J, et al. Interleukin levels in cerebrospinal fluid from children with neurocysticercosis. Am J Trop Med Hyg 2001; 64: 35-40.

36.-Evans CA, Garcia HH, Hartnell A, et al. Elevated concentrations of eotaxin and interleukin-5 in human neurocysticercosis. Infect Immun 1998; 66: 4522-25.

37.-Ostrosky-Zeichner L, Garcia-Mendoza E, Rios C, Sotelo J. Humoral and cellular immune response within the subarachnoid space of patients with neurocysticercosis. Arch Med Res 1996; 27: 513-17.

38.-Chavarria A, Roger B, Fragoso G et al. Th2 profile in asymptomatic *Taenia solium* human neurocysticercosis. *Microbes Infect* 2003; 5: 1109-15.

39.-Chavarria A, Fleury A, Bobes RJ, Morales J, et al. A depressed peripheral cellular immune response is related to symptomatic neurocysticercosis. *Microbes Infect* 2006; 8: 1082-1089.

40.-Terrazas LI, Bojalil R, Govezensky T, Larralde C. A role for 17 beta-estradiol in immunoendocrine regulation of murine cysticercosis (*Taenia crassiceps*). *J Parasitol* 1994; 80(4):563-8

41.-Besedovsky H, del Rey A. Feed-back interactions between immunological cells and the hypothalamus-pituitary adrenal axis. *Neth J Med* 1991; 39(3-4):274-80.

42.-Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Meta Clin North Am* 1994; 23(3):451-66.

43.-Chrousos GP. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotrophin-releasing hormone perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21(4):833-58.

44.-Checkley S. Neuroendocrine mechanisms and the precipitation of depression by life events. *Br J Psychiatry* 1992 (15):7-17.

45.-Gold PW, Goodwing FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestation of depression. Relation to the neurobiology of stress (1). *N Engl J Med* 1988; 319(6):348-53.

46.-Gold PW, Goodwing FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestation of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *N Engl J Med* 1988; 319(7):413-20.

47.-Iwakabe K, Shimada M, Ohta A, Yahata T, Ohmi Y, et al. The restraint stress drives a shift in Th1/Th2 balance toward Th2-dominant immunity in mice. *Immunol Lett* 1998; 62(1):39-43.

48.-Zhang D, Kishibara K, Wang B, Mizobe K, Kubo C, Nomoto K. Restraint stress-induced immunosuppression by inhibiting leukocyte migration and Th1 cytokine expression during the intraperitoneal infection of *Listeria monocytogenes*. *J Neuroimmunol* 1998;92(1-2):139-51.

49.-Maes M, Meltzer HY, D'Hondt P, Cosyns P, Blockx P. Effects of serotonin precursors on the negative feedback effects of glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20(2):149-67.

50.-Maes M, Lin AH, Delmiere L, Van Gastel A, et al. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorders following accidental man-made traumatic events. *Biol Psychiatry* 1999; 45(8):833-9.

51.-Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, De Paoli M, Rabin BS. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 1993; 133(6):2523-30.

52.-Balschun D, Wetzell W, Del Rey A, Pitossi F, et al. Interleukin-6: a cytokine to forget. *The ETAPAB journal* 2004;18(14):1788-90.

53.-Kielcot-Glaser JK, Bane C, Glaser R, Malarkey WB. Love, marriage, and divorce newlyweds' stress hormones foreshadow relationship changes. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(1):176-88.

54.-Epel ES, Blackburn EH, Dhabhar FS, Adler NE, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(49):17312-5.

55.-Del Brutto OH, Wadia NH, Dumas M, Cruz M, et al. Proposal diagnostic criteria for human cisticercosis and Neurocysticercosis. *J Neurol Sci* 1996; 142:1.

56.-Bebo BF, Fyfe-Johnson A, Adlard K. Low-dose estrogen therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in two different inbred mouse strains. *J Immunol* 2001; 166:2080-9.

57.-Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, et al. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol* 1997; 51:535-41.

58.-Pozzi S, Benedusi V, Maggi A, Vegeto E. Estrogen action in neuroprotection and brain inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1089:302-23.

59.-Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007; 28:521-74.

60.-Paimela T, Ryhänen T, Mannermaa E, Ojala J, et al. The effect of 17beta-estradiol on IL-6 secretion and NF-kappaB DNA-binding activity in human retinal pigmented epithelial cells. *Immunol Lett* 2007; 110 (2):139-44.

61.-Straub RH, Härle P, Yamana S, Matsuda T, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6):1778-85.

62.-Lakoski SG, Herrington DM. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal women: a review article. *Climacteric* 2005; 8(4):317-26.

63.-Vitale C, Cornoldi A, Gebara O, Silvestrini A, et al. Interleukin-6 and flow-mediated dilatation as markers of increased vascular inflammation in women receiving hormone therapy. *Menopause* 2005; 12(5):552-8.

64.-Onofri C, Carbia Nagashima A, Schaaf L, et al. Estradiol stimulates vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in human lactotroph and lactosomatotroph pituitary adenomas. *Exp. Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(1):18-23.

65.-Rachon D, Mysliwska J, Sucheka-Rachon K, Wieckiewicz J, Mysliwki A. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Endocrinol* 2002; 172(2):387-95.

66.-Messingham KA, Heinrich SA, Kovacs EJ. Estrogen restores cellular immunity in injured male mice via suppression of interleukin-6 production. *J Leukocyte Biol.* 2001; 70:887-95.

67.-Shields AD, Wrigth J, Paonessa DJ, et al. Progesterone modulation of inflammatory cytokine production in fetoplacental artery explant model. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1144-8.

68.-Vargas-Villavicencio JA, Larralde C, et al. Regulation of the immune response to cestode infection by progesterone is due to its metabolism to estradiol. *Microbes Infect* 2005; 7(3):485-93.

69.-Miyaura H, Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol* 2002; 168(3):1087-94.

70.-Perrella O, Sbreglia C, Perrilla M, et al. Interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha: model of immunomodulation in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006; 28(2):193-5.

71.-He Q, Mooere TT, Eko FO, Lyn D, et al. Molecular basis for the potency of IL-10-deficient dendritic cells as a highly efficient APC system for activating Th1 response. *J Immunol* 2005; 174(8):4860-9.

72.- Wilson EH, Wille-Reece U, Dzierszynski F, Hunter CA. A critical role for IL-10 in limiting inflammation during toxoplasmic encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2005 Aug;165(1-2):63-74

73.-Narula SK, Cutler D, Grint P. Immunomodulation of Crohn's disease by interleukin-10. *Agents Actions Suppl* 1998; 49:57-65.

74.-Shansky RM, Glavis-Bloom C, Lerman D, et al. Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction. *Mil Psychiatry* 2004; 9(5):531-8.

75.-Bertrand PP, Paronavitane UT, Chavez C, et al. The effect of low estrogen state on serotonin transporter function in mouse hippocampus: a behavioural and electrochemical study. *Brain Res* 2005; 1064(1-2):10-20.

76.-Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(6):774-80.

77.-Rehman HU, Masson EA. Neuroendocrinology of female aging. *Gend Med* 2005; 2(1):41-56.

Hoja 2.

Autorizando lo siguiente:

1. A los médicos tomar las muestras indicadas de sangre y líquido cefalorraquídeo en los tiempos expuestos en el calendario de tomas de muestras
2. Comprometerme a estar pendiente de las citas de seguimiento por la consulta externa de este instituto.
3. A las Dras. Agnes Fleury y Graciela Cárdenas Hdez, neurólogas e investigadoras de este Instituto permiso para realizar los procedimientos y planes terapéuticos mencionados.

El grupo de investigación está particularmente interesado en:

Determinar:

- Si el estado hormonal influye en el tipo de presentación de la neurocisticercosis
- Así como los posibles mecanismos involucrados.

Se que mediante la participan en el estudio podré ayudar a responder las preguntas planteadas por los investigadores y de alguna forma ayudar a que otros pacientes se vean beneficiados de los resultados del estudio. Estoy en libertad de terminar mi participación en este estudio en el momento que desee y esto no afecta en la atención de mi padecimiento con los mejores estándares médicos y humanos. He hablado con las Dras. Agnès Fleury y Graciela Cárdenas H, quienes me han aclarado todas mis preguntas, en caso de que me surgiera alguna duda más podré comunicarme con los investigadores a los teléfonos 56063822 extensión 2550, 2052 o 2014. Con la firma en la línea de abajo acepto participar en el estudio del que se me ha explicado y acepto los riesgos y beneficios que esto implica.

Norma y firma del familiar responsable

Nombre y firma testigo 1

Nombre y firma testigo 2

Nombre y firma del médico que realizo la discusión de este documento

Nombre y firma del investigador principal.

ANEXO 2:

A. CUESTIONARIO HORMONAL PARA MUJERES:

1. Edad de la menarca: _____

2. Fecha de la última menstruación: _____

Características del último periodo menstrual

3. Frecuencia (días): _____

4. Duración (días): _____

5. Sangrado (1: abundante, 2: normal, 3: mínimo): _____

6. Irregular (1: si, 2: no): _____

7. Dismenorrea (1: si, 2: no): _____

8. Utilización de anticonceptivos (1: si, 2: no): _____ Si la respuesta es NO pase a la pregunta 11.

9 ¿Qué tipo? (1: DIU/ 2: Pastilla / 3: Inyección / 4: Otras): _____

10 ¿Desde cuando los utiliza? _____ ¿Cuándo comenzó la última serie de pastillas anticonceptivas? _____

11. ¿Cuántas veces ha estado embarazada?: _____

12. Fecha de último embarazo: _____

13. Número de alumbramientos: _____

14. Número de Productos: ¿Son niños saludables? 1: sí, 2 no) _____

14. ¿Ha tenido abortos? 1) Si 2) no. Si la respuesta es Si especifique:

15. Número de abortos. _____

16.- Menopausia: ____ (1:si / 2:no) Si la respuesta es SI:

16. Diga la fecha de la menopausia: _____

PARA HOMBRES Y MUJERES:

17. ¿Problema de libido (deseo sexual) ? (1: si, 2: no): _____

18. ¿Ha tenido problemas de Infertilidad? (1: si, 2: no): _____

19. ¿Ha tomado terapia hormonal o está tomándola ahora ? (1: si, 2: no): _____

20. ¿Ha experimentado cambios en la textura de su piel? (1: si, 2: no): _____

21. ¿Ha experimentado cambios en la textura de su cabello? (1: si, 2: no): _____

22. ¿Ha experimentado cambios en sus senos? (1: si, 2: no): _____

23. ¿Ha tenido algún disturbio emocional? (1: si, 2: no): _____

24. ¿Consumo excesivo de alcohol? (1: si, 2: no): _____

25. ¿Consume drogas? (1: Si, 2: no): _____ Si la respuesta es SI:

26. Especifique el tipo de droga. _____

27. ¿Ha presentado algún problema de tiroides? (1: si, 2: no): _____

ANEXO 3.- ESCALA BECK

Identificación Fecha

.....
En este cuestionario aparecen varios grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada una. A continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor cómo se ha sentido durante esta última semana, incluido el día de hoy. Si dentro de un mismo grupo, hay más de una afirmación que considere aplicable a su caso, márquela también. Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección.

1. No me siento triste.
Me siento triste.
Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.
Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.
2. No me siento especialmente desanimado respecto al futuro.
Me siento desanimado respecto al futuro.
Siento que no tengo que esperar nada.
Siento que el futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán.
3. No me siento fracasado.
Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas.
Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso.
Me siento una persona totalmente fracasada.
4. Las cosas me satisfacen tanto como antes.
No disfruto de las cosas tanto como antes.
Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas.
Estoy insatisfecho o aburrido de todo.
5. No me siento especialmente culpable.
Me siento culpable en bastantes ocasiones.
Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones.
Me siento culpable constantemente.
6. No creo que esté siendo castigado.
Me siento como si fuese a ser castigado
Espero ser castigado.
Siento que estoy siendo castigado.
7. No estoy decepcionado de mí mismo.
Estoy decepcionado de mí mismo.
Me da vergüenza de mí mismo.
Me detesto.
8. No me considero peor que cualquier otro.
Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores.
Continuamente me culpo por mis faltas.
Me culpo por todo lo malo que sucede.
9. No tengo ningún pensamiento de suicidio.
A veces pienso en suicidarme, pero no lo cometería.
Desearía suicidarme.
Me suicidaría si tuviese la oportunidad.
10. No lloro más de lo que solía.
Ahora lloro más que antes.
Lloro continuamente.
Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo, incluso aunque quiera.
11. No estoy más irritado de lo normal en mí.
Me molesto o irritado más fácilmente que antes.

-
- . Me siento irritado continuamente.
 - . No me irrito absolutamente nada por las cosas que antes solían irritarme.
 - 12. No he perdido el interés por los demás.
 - . Estoy menos interesado en los demás que antes.
 - . He perdido la mayor parte de mi interés por los demás.
 - . He perdido todo el interés por los demás.
 - 13. Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho.
 - . Evito tomar decisiones más que antes.
 - . Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.
 - . Ya me es imposible tomar decisiones.
 - 14. No creo tener peor aspecto que antes.
 - . Me temo que ahora parezco más viejo o poco atractivo.
 - . Creo que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo
 - . Creo que tengo un aspecto horrible.
 - 15. Trabajo igual que antes.
 - . Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo.
 - . Tengo que obligarme mucho para hacer algo.
 - . No puedo hacer nada en absoluto.
 - 16. Duermo tan bien como siempre.
 - . No duermo tan bien como antes.
 - . Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir.
 - . Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir.
 - 17. No me siento más cansado de lo normal.
 - . Me canso más fácilmente que antes.
 - . Me canso en cuanto hago cualquier cosa.
 - . Estoy demasiado cansado para hacer nada.
 - 18. Mi apetito no ha disminuido.
 - . No tengo tan buen apetito como antes.
 - . Ahora tengo mucho menos apetito.
 - . He perdido completamente el apetito.
 - 19. Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada.
 - . He perdido más de 2 kilos y medio.
 - . He perdido más de 4 kilos.
 - . He perdido más de 7 kilos.
 - Estoy a dieta para adelgazar: SÍ NO
 - 20. No estoy preocupado por mi salud más de lo normal.
 - . Estoy preocupado por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento.
 - . Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en algo más.
 - . Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier cosa.
 - 21. No he observado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo
 - . Estoy menos interesado por el sexo que antes
 - . Estoy mucho menos interesado por el sexo
 - . He perdido totalmente mi interés por el sexo

ANEXO 4.- INVENTARIO IDARE (ESTADO)

NOMBRE _____ **Edad** _____ **FECHA** _____

INSTRUCCIONES: Algunas de las expresiones que la gente usa para describirse aparecen abajo. Lea cada frase y llene el círculo del número que indique cómo se siente **ahora mismo**, o sea, **en este momento**. No hay contestaciones buenas o malas. No emplee mucho tiempo en cada frase, pero trate de dar la respuesta que mejor describa sus sentimientos **ahora**.

0 = NO EN LO ABSOLUTO 1= UN POCO 2= BASTANTE 3= MUCHO

- | | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. Me siento calmado | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2. Me siento seguro..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3. Estoy tenso..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4. Estoy Contrariado..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5. Estoy a gusto..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 6. Me siento alterado..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7. Estoy preocupada por algún posible contratiempo..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8. Me siento descansado..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 9. Me siento ansioso..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 10. Me siento cómodo..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 11. Me siento con confianza en mí mismo..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 12. Me siento nervioso..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 13. Me siento agitado..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 14. Me siento a punto de explotar..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 15. Me siento reposado..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 16. Me siento satisfecho..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 17. Estoy preocupado..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 18. Me siento muy excitada y aturdido..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 19. Me siento alegre..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 20. Me siento bien..... | 0 | 1 | 2 | 3 |

INVENTARIO IDARE (RASGO)

INSTRUCCIONES: Algunas de las expresiones que la gente usa para describirse aparecen abajo. Lea cada frase y llene el círculo del número que indique cómo se siente **generalmente**. No hay contestaciones buenas o malas. No emplee mucho tiempo en cada frase, pero trate de dar la respuesta que mejor describa sus sentimientos **generalmente**

0 = CASI NUNCA 1= ALGUNAS VECES 2= FRECUENTEMENTE 3= CASI SIEMPRE

- 21. Me siento bien..... 0 1 2 3
- 22. Me canso rápidamente..... 0 1 2 3
- 23. Siento ganas de llorar..... 0 1 2 3
- 24. Quisiera ser tan feliz como otros parecen serlo..... 0 1 2 3
- 25. Pierdo oportunidades por no poder decidirme rápidamente..... 0 1 2 3
- 26. Me siento descansada..... 0 1 2 3
- 27. Soy una persona "tranquila", "serena" y "sosegada"..... 0 1 2 3
- 28. Siento que las dificultades se me amontonan al punto de no.....
poder superarlas..... 0 1 2 3
- 29. Me preocupo demasiado por cosas sin importancia..... 0 1 2 3
- 30. Soy feliz..... 0 1 2 3
- 31. Tomo las cosas muy a pecho..... 0 1 2 3
- 32. Me falta confianza en mí misma..... 0 1 2 3
- 33. Me siento segura..... 0 1 2 3
- 34. Trato de sacarle el cuerpo a la crisis y dificultades..... 0 1 2 3
- 35. Me siento melancólico..... 0 1 2 3
- 36. Me siento satisfecho..... 0 1 2 3
- 37. Algunas ideas poco importantes pasan por mi mente y me
molestan..... 0 1 2 3
- 38. Me afectan tanto los desengaños que no me los puedo quitar
de la cabeza..... 0 1 2 3.
- 39. Soy una persona estable..... 0 1 2 3
- 40. Cuando pienso en los asuntos que tengo entre manos me
pongo tensa y alterada..... 0 1 2 3