



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA**

**“MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**NEUROCISTICERCOSIS SUBARACNOIDEA CISTERNAL:  
DETERMINACIÓN DE LOS FACTORES INVOLUCRADOS EN LA  
HETEROGENEIDAD DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
CISTICIDA.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:**

**NEUROLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:**

Dr. Alejandro Bahena Vargas

**TUTORAS DE TESIS:**

Dra. Agnès Fleury

Dra. Graciela Agar Cárdenas Hernández

México, D. F.

Febrero de 2011.



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.

**Dr. Ricardo Colín Piana**  
**Director de Enseñanza**

**Dr. Fernando Zermeño Pöhls**  
**Profesor Titular de Neurología Clínica**

**Tutoras de Tesis**

**Dra. Agnès Fleury**

**Dra. Graciela Agar Cárdenas Hernández**

## **ÍNDICE**

	Página
A. Antecedentes	4
B. Planteamiento del Problema	11
C. Hipótesis	11
D. Objetivos	12
E. Justificación	12
F. Metodología	13
G. Consideraciones éticas	16
H. Resultados	17
I. Discusión de resultados	26
J. Conclusiones	29
K. Referencias	30

## **A. ANTECEDENTES**

La neurocisticercosis (NC) es la infección por helmintos más frecuente del sistema nervioso central (SNC), causada por las formas larvarias de *Taenia solium*. Es endémica en la mayoría de los países en desarrollo, constituyendo la causa más común de epilepsia adquirida en la edad adulta, además de que los movimientos migratorios y el turismo a zonas endémicas han favorecido su reaparición en países desarrollados [1].

### **CICLO DE VIDA DEL PARÁSITO Y PATOGÉNESIS.**

Los seres humanos son hospederos definitivos y obligatorios para el estado adulto de especies de *Taenia*; los cerdos y el ganado vacuno son los hospederos intermediarios para los estadios larvarios del parásito (cisticercos) de *T. solium* y *T. saginata*.

La teniasis y la cisticercosis ocasionadas por la *T. solium* son un problema de salud pública que prevalece en zonas donde existen malas condiciones de vivienda e higiene, fecalismo al aire libre, crianza de cerdos de traspatio y condiciones ambientales y socioeconómicas que favorecen la infección.

El hombre adquiere la teniasis intestinal por la ingestión de cisticercos vivos que están en la carne de ganado infectado, inadecuadamente cocida. Después de la infección, el cestodo en forma de tenia, libera diariamente, en las heces del portador, proglótidos grávidos que contienen huevos.

La cisticercosis es causada por el enquistamiento de larvas del parásito (oncosferas) y su paso a través del tracto gastrointestinal y diseminación hematológica. La fuente de infección en humanos es la ingestión de alimentos contaminados con heces humanas de portadores de *T. solium*. En el hombre, el cisticerco se aloja principalmente en el SNC, en el sistema músculo-esquelético y en el globo ocular. Presenta una marcada predilección por el encéfalo (60-90% de los casos), mientras que la médula espinal se afecta raramente. En el encéfalo humano, el cisticerco puede hallarse en el espacio subaracnoideo-meníngeo, en

el sistema ventricular y en el parénquima, coexistiendo frecuentemente las formas mixtas [2].

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

La presentación clínica de la NC es heterogénea. Puede ser poco sintomática pero también puede generar síndromes neurológicos muy graves. Diversos factores del hospedero y del parásito están implicados en esta heterogeneidad.

Suele ser más frecuente en adultos. La forma de presentación más habitual es la epilepsia sintomática, seguido por la hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia, los trastornos psiquiátricos y la meningitis crónica. Otra forma de presentación incluye la pérdida del estado de alerta, asociada a los movimientos (Síndrome de Bruns), que se presenta en la cisticercosis del IV ventrículo. La sintomatología focal aparece en las formas subaracnoideas, principalmente a nivel pontocerebeloso, cisura de Silvio y en la convexidad. El infarto cerebral es una complicación infrecuente, secundaria a vasculitis. También se han descrito casos de aneurismas inflamatorios [2,3].

En las formas crónicas y graves de la enfermedad la respuesta inflamatoria da lugar a un mecanismo de defensa del hospedero contra el parásito que finaliza con la muerte de este último, sin embargo este mecanismo puede perpetuarse por sí mismo, como una inflamación persistente y dañina.

En relación con los factores del parásito, se ha demostrado que el número y la localización de los parásitos son las dos principales características asociadas con la patogenia.

Entre los factores del hospedero, tanto el género, como la edad y el fondo genético han sido involucrados. Las mujeres desarrollan una mayor inflamación intracraneal que los hombres y este incremento parece disminuir alrededor de los 50 años de edad. Estas observaciones sugieren la implicación en estas diferencias de los esteroides sexuales femeninos [1,4,5]. En relación con la edad, se ha observado un aumento del número de parásitos totales y del número de

parásitos vesiculares, así como una aparente menor prevalencia de NCC en niños, lo que puede indicar la existencia de un incremento de la susceptibilidad y de la tolerancia hacia el parásito con la edad [1,6].

Se ha considerado también la posible implicación de factores genéticos, tanto a nivel del parásito como a nivel del hospedero, aunque ninguno ha sido por el momento descrito. Las diferencias en la prevalencia y en la presentación de la NC entre los continentes, así como la presencia de familias multicasos, sugieren su implicación [7].

En relación a los factores sociales y ambientales implicados, se ha descrito una proporción similar de casos graves en pacientes rurales y urbanos, lo que podría indicar que las formas graves de infección se desarrollan menos frecuentemente en áreas rurales, probablemente debido a una mayor frecuencia de exposición a infecciones, generándose un cierto grado de inmunidad [8].

Esta heterogeneidad clínica se asocia asimismo con una heterogeneidad en la respuesta al tratamiento. Esto es particularmente evidente comparando los pacientes con parásitos localizados en el espacio subaracnoideo cisternal (SAc) con los pacientes con parásitos localizados en el parénquima. Los primeros presentan cuadros clínicos más graves, con mayor frecuencia hidrocefalia, meningitis basal (aracnoiditis), ependimitis, vasculitis, neuropatía craneal y disfunción de los sistemas de derivación ventrículo-peritoneales [9,10]. Además, en estos casos, la respuesta al tratamiento cisticida es menor que cuando se localizan en el parénquima.

Se ha demostrado que el incremento de la dosis de albendazol (ABZ) de 15 a 30 mg/kg/día mejora la respuesta al tratamiento. Sin embargo, a pesar de este incremento, en un estudio publicado, solo 6 de 14 sujetos tuvieron una reducción del 50% o más en el tamaño de los quistes, durante 6 meses de seguimiento [11,12]. Los factores involucrados en la no respuesta al tratamiento de estos pacientes aún no han sido estudiados en forma detallada, sin embargo posiblemente influyan tanto factores propios del parásito (probable resistencia

intrínseca) como del hospedero (Respuesta inmune celular inadecuada y tratamiento con corticoesteroides).

## DIAGNÓSTICO

En todo paciente residente en un área endémica y que presente clínica de meningitis recidivante, crisis convulsivas sin antecedentes previos, u otra sintomatología neurológica focal sugestiva de lesiones ocupantes de espacio, debe considerarse la posibilidad de NC.

En 1996 se propusieron por Del Brutto, et al, una serie de criterios diagnósticos basados en aspectos clínicos, radiológicos, inmunológicos y epidemiológicos, los cuales se enumeran en la tabla A [13].

Estos criterios proporcionan 2 grados de certeza diagnóstica:

- **Definitivo:** paciente con un criterio absoluto o dos mayores, un menor y un epidemiológico.
- **Probable:** paciente con un criterio mayor y dos menores, o un mayor, un menor y un epidemiológico, o 3 menores y un epidemiológico.



Tabla A.

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NC, PROPUESTOS POR DEL BRUTTO, et al.</b>
<p><b>ABSOLUTOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostración histológica del parásito en una biopsia de una lesión cerebral o medular.</li> <li>• Lesiones quísticas que muestren el escólex en la TC o RM.</li> <li>• Visualización directa de parásitos subretinianos en examen fundoscópico.</li> </ul> <p><b>MAYORES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones altamente sugestivas de NC en estudios de neuroimagen.</li> <li>• Suero positivo para la detección de anticuerpos anticisticercosis en inmunoblot.</li> <li>• Resolución de lesiones quísticas intracraneales tras tratamiento con albendazol (ABZ) o praziquantel (PZQ).</li> <li>• Resolución espontánea de lesiones únicas pequeñas captantes.</li> </ul> <p><b>MENORES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones compatibles con NC en estudios de neuroimagen.</li> <li>• Manifestaciones clínicas sugestivas de NC.</li> <li>• Líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo en ELISA para la detección de anticuerpos anticisticercosis o antígenos de cisticercosis.</li> <li>• Cisticercosis fuera del SNC.</li> </ul> <p><b>EPIDEMIOLOGICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia de un contacto con un hospedero infectado por <i>T. solium</i>.</li> <li>• Individuos procedentes de un área donde la cisticercosis es endémica.</li> <li>• Historia de viajes frecuentes a áreas endémicas.</li> </ul> <p>TC: tomografía computarizada. RM: resonancia magnética. NC: neurocisticercosis.</p>

## TRATAMIENTO MÉDICO

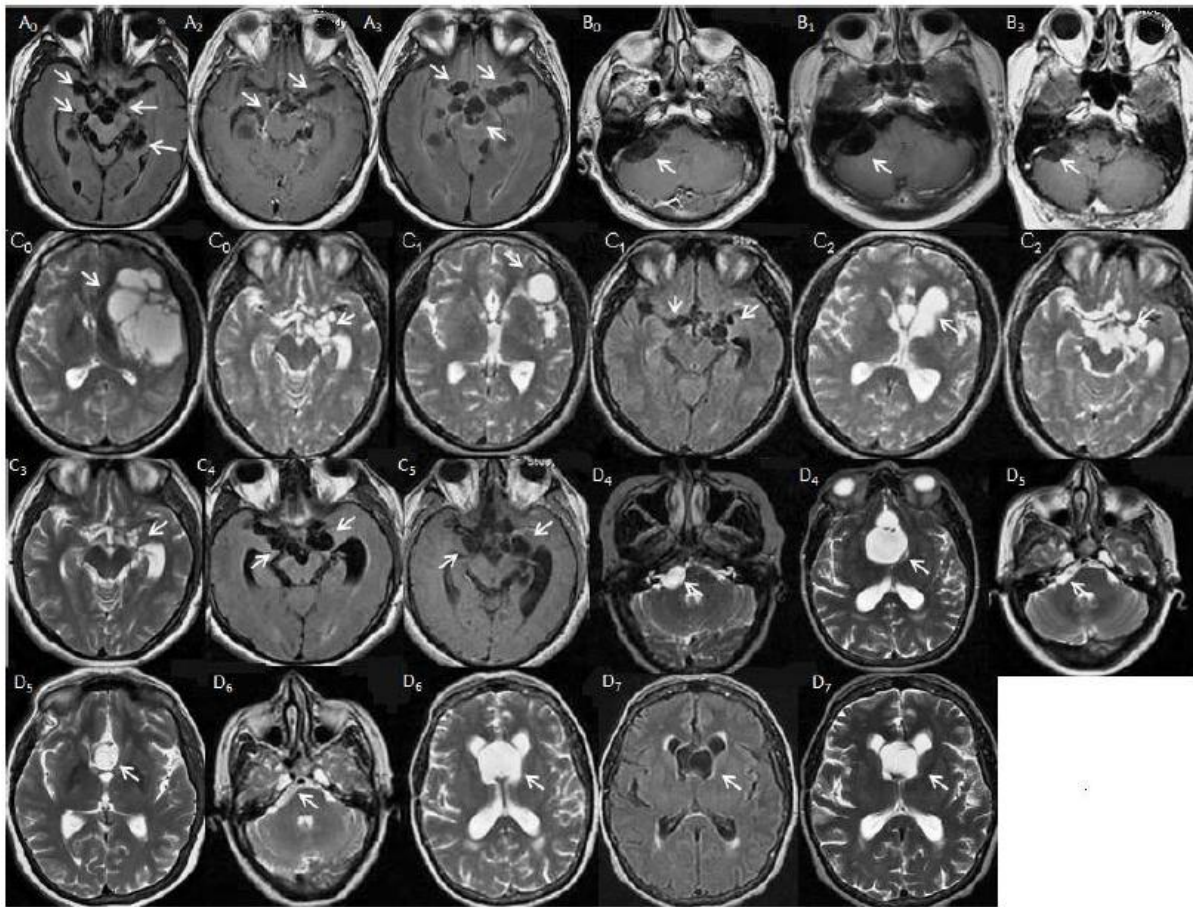
Los fármacos antiparasitarios utilizados en el tratamiento de la NC son el albendazol (ABZ) y el praziquantel (PZQ). Estudios comparativos han demostrado una mayor efectividad del ABZ en la reducción del número de quistes y la mejoría

clínica asociado a una menor tasa de reacciones adversas. El ABZ destruye el 80-90% de quistes parenquimatosos, mientras que el PZQ el 60-70% [14]. El ABZ tiene además un menor costo, por lo que actualmente se considera el medicamento de primera elección. Sin embargo, en las formas extraparenquimatosas, su respuesta es menor y se requieren dosis más altas y tratamientos más prolongados [15].

Además de la terapia anticisticerco, la respuesta inflamatoria debe ser controlada, para lo cual se utilizan corticoesteroides. En casos de parásitos múltiples, se recomienda la hospitalización del paciente, al menos durante las primeras 72 horas de tratamiento, ya que entre los días 2 y 5 de la terapia se produce una exacerbación de la sintomatología neurológica con la aparición de cefalea, vómitos y crisis convulsivas en el 50-80% de pacientes, acompañado de una acentuación de la pleocitosis en LCR en el 50-75% de casos, debido a la reacción inflamatoria del hospedero en respuesta a la muerte del parásito [11,12,14-17].

El uso de fármacos corticoesteroides se ha asociado a una mejoría en el pronóstico de los pacientes, disminuyendo las consecuencias de la inflamación en el sistema nervioso (aracnoiditis, ependimitis, vasculitis, atrapamiento de nervios craneales y de disfunción de los sistemas de derivación ventrículo-peritoneales) [18,19].

El tratamiento esteroideo se indica generalmente a dosis elevadas, durante largos periodos, lo cual da lugar a diversas complicaciones potencialmente graves. Algunas son consecuencias de su efecto inmunosupresor, que posiblemente participa en la patogénesis de la NC, disminuyendo la efectividad de la respuesta inmune específica contra el parásito y promoviendo su persistencia. Además, hay que resaltar que en ciertos pacientes son insuficientes para controlar la reacción inflamatoria devastadora. Actualmente carecemos de herramientas terapéuticas alternativas para controlar la inflamación secundaria a la NC, sin disminuir la respuesta específica del hospedero contra el parásito [20].



**Figura A. NC SUBARACNOIDEA RECIDIVANTE.** Las letras corresponden a cada paciente y los números corresponden al momento del estudio de RM en relación con el número de ciclo cisticida administrado (0: RM basal, 1: después del primer ciclo, etc.). A0 (RM T2 FLAIR): cisticerco vesicular en las cisternas de la base. Decremento A2 (RM CE, T1) e incremento A3 (RM T2 FLAIR) en parásitos. B0 (RM CE T1): parásitos vesiculares en el ángulo pontocerebeloso. B1: Incremento del parásito. B3: Persistencia del parásito. C0 (RM T2): Cisticerco en la cisterna silviana y basales. C1 (RM T2 FLAIR): Decremento en la región silviana y persistencia de parásitos en las cisternas de la base. C2 (RM T2): Incremento de parásitos en la lámina terminalis y en las cisternas de la base. C3 (MRI T2): Decremento de los parásitos en las cisternas de la base. C4 (RM CE T1): Incremento de los parásitos de las cisternas de la base y aparición de nuevos cisticercos. C5 (RM FLAIR): Persistencia de parásitos. D4 (RM T2): Parásitos en el ángulo pontocerebeloso derecho y en las cisternas de la lámina terminalis. D5 (RM T2): Decremento del volumen de los parásitos. D6 (RM T2): Aumento de las vesículas en las cisternas de la lámina terminalis. D7 (RM FLAIR T2): Persistencia de las vesículas. Cárdenas G, et al [20].

## **B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La presentación clínica y la respuesta al tratamiento de los pacientes con NC dependen de factores diversos propios del hospedero y del parásito, siendo la topografía de las lesiones parasitarias uno de los principales.

Las formas parenquimatosas tienen por lo general un cuadro clínico leve y responden bien al tratamiento, mientras que las formas extra-parenquimatosas presentan cuadros graves y su respuesta al tratamiento es muy variable; aún utilizando dosis elevadas de ABZ, en pocos pacientes un solo ciclo será suficiente, mientras que la mayoría van a requerir administraciones múltiples.

Las razones de esta diversidad no se conocen, por lo cual se buscó evaluar si factores demográficos (edad, sexo, lugar de residencia, medio urbano/rural), inflamatorios (características del líquido cefalorraquídeo (LCR), presencia de vasculitis secundaria mediante ultrasonido transcraneal) o propios a la enfermedad (número de parásitos, localización, asociación con otros parásitos en otras localizaciones) están involucrados.

## **C. HIPÓTESIS**

Existen factores propios del hospedero y del parásito involucrados en la NO respuesta a monoterapia cisticida en la NC subaracnoidea cisternal.

#### **D. OBJETIVOS**

##### a) Objetivo General

- Determinar los factores involucrados en la falla a la monoterapia cisticida con ABZ en la NC subaracnoidea cisternal.

##### b) Objetivos particulares

- Realizar una base de datos conteniendo la información demográfica, clínica, radiológica e inflamatoria de los pacientes con NC subaracnoidea de la base.
- Definir 2 fenotipos clínicos: Respondedores y no respondedores al tratamiento cisticida.
- Evaluar y comparar las características demográficas, clínicas, radiológicas e inflamatorias en los 2 grupos de pacientes.

#### **E. JUSTIFICACIÓN**

La NC es una parasitosis endémica en la mayoría de los países en desarrollo, en los cuales, constituye la causa más común de epilepsia adquirida. Es también una de las pocas entidades infecciosas que pueden incluirse en la lista de enfermedades erradicables, siendo esto de particular importancia para mejorar la salud pública, mediante la implementación de programas de control para reducir sus efectos.

Este proyecto pretende incrementar los conocimientos sobre los factores involucrados en la respuesta heterogénea al tratamiento cisticida, en pacientes con NC subaracnoidea cisternal (NC-SAc) para mejorar los conocimientos sobre este problema y poder eventualmente optimizar los tratamientos.

## **F. METODOLOGÍA**

### a) Diseño

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y prospectivo, longitudinal

### b) Población y muestra

Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de NC-SAc que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN).

El INNN es un hospital especializado de tercer nivel de atención, localizado en la Ciudad de México, en el cual se atienden pacientes mayores de 15 años de edad, con padecimientos neurológicos, neuroquirúrgicos y psiquiátricos. La atención médica en este centro se enfoca principalmente a pacientes carentes de seguridad social.

La frecuencia de pacientes con NC en este hospital se estima en 2.5% del total de pacientes atendidos, de acuerdo a un estudio previo realizado en 2010 en este centro, el cual muestra que no ha habido una diferencia significativa en la frecuencia de esta enfermedad en los pacientes, al estudiarla en los años 1994 y 2004 (100/4098, 2.4% vs. 120/4706, 2.5%, respectivamente  $P=0.74$ ) [21].

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de NC-SAc, hospitalizados desde 2005 (fecha de inicio del archivo radiológico electrónico en este centro), que cumplieron con los criterios de selección establecidos en el diseño de este estudio.

Se recopilaron sus datos, sin hacer uso de la información personal que les identifique. No se efectuaron intervenciones experimentales. La posología del ABZ utilizada fue de 30 mg/kg de peso al día por 7 días, los primeros dos ciclos de tratamiento, asociado a tratamiento antiinflamatorio con corticoesteroides.

c) Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión de los pacientes en el estudio

- Pacientes mayores de 15 años con diagnóstico definitivo de NC subaracnoidea de la base (criterios de Del Brutto, et al).
- Ingresados por el servicio de Urgencias, consulta externa u hospitalización de este Instituto.

Criterios de exclusión

- Imágenes de resonancia magnética de encéfalo con dudas diagnósticas, que no permiten con certeza definir la presencia o ausencia de parásitos.

Criterios de eliminación.

- Traslado a otro hospital para seguir su tratamiento.
- Deserción del seguimiento médico por este hospital.

d) Variables

Independientes:

- Características generales: edad, sexo, lugar de residencia, Habitante de población urbana o rural, con base en la disponibilidad de servicios de drenaje y alcantarillado y agua potable en su casa habitación o la presencia de letrinas para eliminación de excretas y fecalismo al aire libre, respectivamente. Enfermedades asociadas. Número de ciclos de tratamientos recibidos, y características del tratamiento.
- Manifestaciones clínicas: hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia, cefalea, epilepsia generalizada o parcial,

manifestaciones psiquiátricas secundarias, alteraciones motoras o sensitivas, signos cerebelosos, alteración de la vía visual, síndrome medular y meníngeo.

- Tiempo de evolución desde el inicio de las manifestaciones clínicas.
- Numero de parásitos: único o múltiples.
- Localización de los parásitos: espacio subaracnoideo de los surcos o de la base del cráneo, ventrículos.
- Estadio de los parásitos: vesicular, coloidal, granular calcificado, presencia de aracnoiditis asociada.
- Intensidad de la reacción inflamatoria: Se consideró como INFLAMATORIO y NO INFLAMATORIO, de acuerdo a los valores de células y proteínas en el LCR. Presencia de vasculitis por estudio de ultrasonografía Doppler transcraneal en los pacientes que cuenten con este estudio y por imagen de resonancia magnética de aracnoiditis o ependimitis.

Dependientes:

- Respuesta al tratamiento cisticida. Se clasificaron a los pacientes con NC subaracnoidea en RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES con base en la desaparición o degeneración de los parásitos posterior al tratamiento cisticida.

Se realizaron dos análisis; en el primero, consideramos como respondedores aquellos pacientes cuyos parásitos desaparecieron completamente después de un ciclo de albendazol. En el segundo, consideramos como respondedores aquellos pacientes cuyos parásitos desaparecieron completamente después de dos ciclos de albendazol.



e) **Análisis Estadístico**

Se realizaron análisis univariados, paramétricos o no-paramétricos (dependiendo de la normalidad de los datos), para evaluar las posibles diferencias significativas de las variables independientes en los 2 grupos de pacientes.

Se realizó también un análisis multivariado para evaluar el peso en la no-respuesta al tratamiento de cada una de las variables incluidas.

**G. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Al tratarse de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y prospectivo, longitudinal, se recabaron los datos de los pacientes, sin hacer uso de la información personal que les identifique. No se realizaron intervenciones experimentales, que pusieran en riesgo la integridad física de las personas, únicamente fueron sometidos a los procedimientos diagnósticos o terapéuticos, derivados de su enfermedad, de acuerdo a los protocolos de manejo establecidos para esta patología. En cada caso se realizó una evaluación clínico-radiológica precisa de los pacientes, con la recopilación de los datos del expediente clínico o por interrogatorio directo, en relación a su padecimiento.

## H. RESULTADOS

Para la realización de este estudio, se revisaron 150 expedientes de pacientes con NC. De éstos, solo 94 sujetos fueron incluidos para las fines del estudio. Estos pacientes presentaban NC-SAc con parásitos en estadio vesicular, enfermedad sintomática y antecedente de haber sido hospitalizados para recibir tratamiento cisticida.

Para el primer análisis (considerando respondedores los pacientes sin parásitos después del primer ciclo de albendazol), 17 de ellos fueron descartados ya que los estudios neurorradiológicos no permitían confirmar de forma inequívoca la persistencia o desaparición de los parásitos después del primer ciclo de tratamiento. Por ello finalmente, solo 77 pacientes fueron incluidos.

Para el segundo análisis (considerando respondedores los pacientes sin parásitos después del segundo ciclo de albendazol), 31 pacientes fueron descartados por las mismas razones que en el análisis 1. Por ello, solo 66 pacientes se incluyeron.

### ANÁLISIS 1. RESPONDEDORES VERSUS NO RESPONDEDORES A UN PRIMER CICLO DE ABZ.

**Tabla B. Los resultados de este análisis se resumen y muestran en la siguiente tabla (N=77).**

	RESPONDEDORES A UN CICLO (N=22)	NO RESPONDEDORES A UN CICLO (N=55)	P
Edad (años) (M $\pm$ DS)	41.9 $\pm$ 13.6	42.5 $\pm$ 13	0.85
Sexo (hombre/ mujer)	8 (36.4%)/ 14 (63.6%)	34 (61.8%)/ 21 (38.2%)	<b>0.04*</b>

LUGAR DE ORIGEN			
Distrito Federal	4 (18.2%)	16 (29.1%)	0.25
Edo. de México	8 (36.4%)	17 (30.9%)	0.42
Otros	10 (45.5%)	22 (40%)	0.43
Urbano / Rural	14 (63.6%) / 8 (36.4%)	32 (58.2%) / 23 (41.8%)	0.8
ESTADO DE LOS PARÁSITOS			
Vesicular	20 (90.9%)	50 (90.9%)	0.65
Coloidal	5 (22.7%)	13 (23.6%)	0.59
Calcificado	2 (9.1%)	4 (7.3%)	0.55
Células en LCR al inicio (promedio $\pm$ DS)	89 $\pm$ 119	237 $\pm$ 568	0.32
<50	10 (45.4%)	19 (36.5%)	0.26
50-100	6 (27.3%)	15 (28.8%)	0.62
>100	6 (27.3%)	18 (34.6%)	0.43
Proteínas en LCR al inicio (promedio mg/dL $\pm$ DS)	163 $\pm$ 283	143 $\pm$ 210	0.45
<50	10 (45.4%)	17 (32.1%)	0.20
50-100	5 (22.7%)	17 (32.1%)	0.32
>100	7 (31.8%)	19 (35.8%)	0.48
LOCALIZACIÓN DE LOS PARÁSITOS			
Cisternas fosa posterior	6 (27.3%)	36 (65.5%)	<b>0.003*</b>
Cisternas perimesencefálicas	9 (40.9%)	30 (54.5%)	0.20
Cisternas retrotalámicas, velo interpuesto y cuerpo calloso	2 (9.1%)	4 (7.3%)	0.55
Cisternas supraselares	12 (54.5%)	25 (45.4%)	0.32

NÚMERO DE PARÁSITOS VESICULARES SA			
Único/ Múltiple	5 (22.7%)/ 17 (77.3%)	3 (5.5%)/ 52 (94.5%)	<b>0.04*</b>
DATOS CLÍNICOS			
HIC por hidrocefalia	13 (59.1%)	40 (72.7%)	0.18
Cefalea	6 (27.3%)	15 (27.3%)	0.62
Epilepsia generalizada	4 (18.2%)	14 (25.4%)	0.36
Papiledema al diagnóstico	13 (59.1%)	31 (56.4%)	0.52
Hidrocefalia o ventriculomegalia	15 (68.2%)	49 (89.1%)	<b>0.02*</b>
Tiene sistema de derivación ventrículo peritoneal (SDVP)	11 (50%)	40 (72.7%)	0.052
Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas al diagnóstico (meses) (M $\pm$ DS)	14.2 $\pm$ 16.5	29.7 $\pm$ 29.8	<b>0.025*</b>
Existen parásitos vesiculares en otras localizaciones	15 (68.2%)	39 (70.9%)	0.51
Efecto de masa	15 (68.2%)	40 (72.7%)	0.40
Aracnoiditis	14 (63.6%)	40 (72.7%)	0.30
Infartos o vasculitis	6 (27.3%)	10 (18.2%)	0.57
USG Doppler transcraneal con Vasculitis	4 (30.8%)/ 13	6 (46.1%)/ 13	0.34
ELISA NC reactivo en LCR	18 (81.8%)	47 (85.4%)	0.7
Celularidad post 1er. ciclo (promedio $\pm$ DS)	31 $\pm$ 45.5	158 $\pm$ 614	<b>0.009*</b>
<50	18 (85.7%)	34 (65.4%)	0.07
50-100	1 (4.8%)	6 (11.5%)	0.35
>100	2 (9.5%)	12 (23.1%)	0.16

Proteínas post 1er. ciclo (promedio mg/dL $\pm$ DS)	88 $\pm$ 99	207 $\pm$ 496	0.65
<50	10 (47.6%)	24 (47.1%)	0.58
50-100	6 (28.6%)	13 (25.5%)	0.50
>100	5 (23.8%)	14 (27.4%)	0.50
Titulación de antígeno HP10 en LCR post 1er. ciclo	1 (50%)/ 2	8 (88.9%)/ 9	0.34
<b>CLÍNICA POST 1ER. CICLO</b>			
Mejoría	21 (100%)	27 (51%)	<b>0.000*</b>
Estabilidad	0	20 (37.7%)	<b>0.000*</b>
Agravamiento	0	6 (11.3%)	0.12
Efectos secundarios de corticoides	3 (13.6%)	14 (25.4%)	0.31

En resumen los hallazgos más relevantes del **análisis 1** fueron:

**En el grupo de no respondedores:**

- Predominio de parásitos en cisternas de la fosa posterior (P= 0.003).
- Predominio de parásitos múltiples (P= 0.04).
- Mayor frecuencia de hidrocefalia-ventriculomegalia (p=0.02).
- Mayor tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas al diagnóstico (p=0.025).
- Mayor pleocitosis en LCR posterior al primer ciclo de ABZ (p=0.009).

- Mayor proporción de mujeres en el grupo respondedor a un ciclo de tratamiento (P=0.04).
- Mejor evolución clínica en el grupo respondedor que en el grupo no respondedores (P=0.000).

### ANÁLISIS 2. RESPONDEDORES A DOS CICLOS CISTICIDA VS. NO RESPONDEDORES.

Tabla C. Los resultados de este análisis se resumen y se muestran en la siguiente tabla (N=63).

	RESPONDEDORES A DOS CICLOS (N=33)	NO RESPONDEDORES A DOS CICLOS (N=30)	P
Edad (años) (M $\pm$ DS)	40.0 $\pm$ 12.7	41.9 $\pm$ 12.7	0.57
Sexo (hombre/ mujer)	15 (45.5%) / 18 (54.5%)	15 (50%) / 15 (50%)	0.72
LUGAR DE ORIGEN			
Distrito Federal	7 (21.2%)	10 (33.3%)	0.21
Edo. de México	11 (33.3%)	10 (33.3%)	0.60
Otros	15 (45.5%)	10 (33.3%)	0.23
Urbano / Rural	23 (69.7%) / 10 (30.3%)	13 (43.3%) / 17 (56.7%)	<b>0.04*</b>

ESTADO DE LOS PARÁSITOS			
Vesicular	30 (90.9%)	28 (93.3%)	0.55
Coloidal	7 (21.2%)	6 (20%)	0.58
Calcificado	3 (9.1%)	1 (3.3%)	0.34
Células en LCR al inicio (Promedio $\pm$ DS)	142 $\pm$ 243	234 $\pm$ 660	0.94
<50	15 (45.5%)	12 (42.8%)	0.43
50-100	7 (21.2%)	8 (28.6%)	0.42
>100	11 (33.3%)	8 (28.6%)	0.38
Proteínas (mg/dl) en LCR al inicio (M $\pm$ DS)	134 $\pm$ 237	115 $\pm$ 151	0.52
<50	14 (42.4%)	9 (32.1%)	0.29
50-100	10 (30.3%)	10 (35.7%)	0.47
>100	9 (27.3%)	9 (32.1%)	0.45
LOCALIZACIÓN DE LOS PARÁSITOS			
Cisternas fosa posterior	13 (39.4%)	21 (70%)	<b>0.01*</b>
Cisternas perimesencefálicas	12 (36.4%)	20 (66.7%)	<b>0.01*</b>
Cisternas retrolámicas, velo interpuesto y cuerpo calloso	2 (6.1%)	2 (6.7%)	0.66
Cisternas supraselares	15 (45.4%)	15 (50%)	0.46
NÚMERO DE PARÁSITOS VESICULARES SA			
Único/ Múltiple	7 (21.2%)/ 26 (78.8%)	0 / 30 (100%)	<b>0.007*</b>

DATOS CLÍNICOS			
Hipertensión intracraneal por hidrocefalia	21 (63.6%)	19 (63.3%)	0.59
Cefalea	10 (30.3%)	10 (33.3%)	0.50
Epilepsia generalizada	9 (27.3%)	5 (16.7%)	0.24
Papiledema al diagnóstico	18 (54.5%)	17 (56.7%)	0.53
Hidrocefalia o ventriculomegalia	25 (75.8%)	27 (90%)	0.06
Requerimiento de SDVP	19 (57.6%)	21 (70%)	0.22
Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas al dx. (M $\pm$ DS)	21.1 $\pm$ 31	32 $\pm$ 25	<b>0.01*</b>
Existen parásitos vesiculares en otras localizaciones	23 (69.7%)	21 (70%)	0.60
Efecto de masa	21 (63.6%)	22 (73.3%)	0.22
Aracnoiditis	19 (57.6%)	26 (86.7%)	<b>0.01*</b>
Infartos o vasculitis	8 (24.2%)	7 (23.3%)	0.58
Tiene USG Doppler y se encontró con Vasculitis	5 (31.2%)/ 16	4 (57.1%)/ 7	0.24
ELISA NC en LCR reactivo	28 (84.8%)	26 (86.7%)	0.49
CELULARIDAD POST 1ER. CICLO			
Promedio ( $\pm$ DS)	50 $\pm$ 94	232 $\pm$ 815	<b>0.01*</b>
<50	25 (75.8%)	17 (56.7%)	0.09
50-100	2 (6.1%)	3 (10%)	0.45
>100	4 (12.1%)	9 (30%)	0.07



PROTEÍNAS DESPUÉS DEL 1ER. CICLO			
Promedio ( $\pm$ DS)	118 $\pm$ 252	122 $\pm$ 185	0.89
<50	15 (45.4%)	14 (46.7%)	0.55
50-100	10 (30.3%)	8 (26.7%)	0.49
>100	6 (18.2%)	6 (20%)	0.55
HP10 en LCR post 1er. ciclo	1 (33.3%)/ 3	6 (100%)/ 6	0.08
CELULARIDAD POST 2º. CICLO			
Promedio ( $\pm$ DS)	36 $\pm$ 45	103 $\pm$ 114	0.06
<50	6 (18.2%)	11 (36.7%)	0.13
50-100	0	7 (23.3%)	0.12
>100	1 (3%)	9 (30%)	0.28
PROTEÍNAS POST 2º. CICLO			
Promedio ( $\pm$ DS)	173 $\pm$ 293	163 $\pm$ 180	0.32
<50	3 (9%)	6 (20%)	0.28
50-100	2 (6%)	7 (23.3%)	0.63
>100	2 (6%)	13 (43.3%)	0.28
HP10 en LCR y es positivo post 2o. ciclo	0 (0%)/ 1	6 (85.7%)/ 7	0.25
IRM POST 2º. CICLO			
Reducción de volumen de los parásitos	6 (18.1%)	12 (40%)	<b>0.01*</b>
Ausencia de cambios	0	8 (26.7%)	0.19
Aumento de volumen	0	8 (26.7%)	0.19
Aparición de aracnoiditis	1 (3.0%)	10 (33.3%)	0.39

CLÍNICA POST 2º. CICLO			
Mejoría	6 (85.7%)	10 (33.3%)	<b>0.02*</b>
Estabilidad	1 (14.3%)	15 (50%)	0.1
Agravamiento	0	5 (16.7%)	0.33
Efectos secundarios de corticoides	3 (9.1%)	10 (33.3%)	0.06

En este análisis, los principales cambios significativos del **análisis 2** fueron:

**En el grupo no respondedor se observó:**

- Mayor procedencia de medio rural (P=0.04).
- Más frecuente localización de los parásitos en las cisternas de la fosa posterior (P=0.01) y perimesencefálicas (P=0.01).
- Mayor tiempo de evolución (desde el inicio de los síntomas al diagnóstico) (P=0.01).
- Mayor frecuencia de meningitis basal (aracnoiditis) (p=0.01).
- Mayor celularidad posterior al primer (p=0.01) y segundo ciclo cisticida (p=0.06).
- Mayor presencia de parásitos múltiples (P= 0.007).
- Además se observó una mejor evolución clínica, al finalizar los dos ciclos en el grupo respondedor que en el grupo no respondedores (P=0.02).

## **H. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

En este trabajo se evaluaron los posibles factores asociados con la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento cisticida en pacientes con parásitos localizados a nivel de las cisternas subaracnoideas de la base. Para ello, 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), y de su respuesta a tratamiento cisticida (Respondedor o no respondedor a 1 y 2 ciclos de tratamiento cisticida).

Los resultados obtenidos son muy llamativos:

Primero, identificamos características de la enfermedad relacionadas con la no respuesta al tratamiento: los pacientes con parásitos múltiples localizados en las cisternas de la fosa posterior (y en menor grado perimesencefálicas) son los que más frecuentemente no responden al tratamiento. Este resultado podría estar relacionada con una posible menor difusión del albendazol en estas localizaciones aunque no se puede descartar que los parásitos que tengan un tropismo hacia estas localizaciones, posean alguna resistencia intrínseca al albendazol. Aunque este hecho no se ha por el momento demostrado en la cisticercosis, tal resistencia ha sido demostrada ya en otras parasitosis [22,23].

Se encontró además, que una reacción inflamatoria exacerbada después del tratamiento se asocia con NO-respuesta al tratamiento. Esto tanto a nivel de la celularidad del LCR, como a nivel de la presencia de aracnoiditis en los estudios radiológicos realizados. Este hecho, es muy interesante ya que ilustra el papel potencialmente dual de la inflamación: participación a la muerte del parásito pero posiblemente también actuando en la promoción del crecimiento parasitario mediante la secreción de factores inmunológicos.

Se ha demostrado que componentes de membrana y del escólex del parásito son capaces de inducir secreción de quimiocinas (CXCL8 y CCL2). Asimismo que los antígenos de larvas procedentes de músculo y de cerebro regulan diferencialmente la secreción de quimiocinas. Con ello se infiere que

luego de tratamiento cisticida la exposición de los antígenos del parásito por daño o lesión conduce a cambios en el flujo inflamatorio celular [24].

Estos resultados deben motivarnos a comparar los factores inmunológicos (interleucinas, factores de crecimiento, etc.) presentes en el LCR de pacientes respondedores y no respondedores con el objetivo de identificar factores relacionados con la no respuesta. Además de aumentar nuestros conocimientos de la patología de la NC, este estudio podría permitir proponer nuevas herramientas terapéuticas.

Esta respuesta inflamatoria exacerbada, demuestra igualmente una eficacia limitada de los corticoides en el control de la inflamación, lo cual confirma datos previamente reportados en donde el fenómeno inflamatorio grave no pudo ser controlado con corticosteroides y se utilizaron otros inmunosupresores más potentes [26], lo cual nos impulsa a la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas más específicas y con menos efectos adversos.

Otro hallazgo de interés fue que los pacientes con mayor evolución de la enfermedad entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fueron más frecuentemente no respondedores al tratamiento. Este hecho está seguramente relacionado con la mayor frecuencia de ventriculomegalia/hidrocefalia en los pacientes no-respondedores. Diferentes hipótesis pueden ser emitidas para explicar este resultado. En particular, es probable que los parásitos más “longevos” tengan un mayor desarrollo y volumen lo cual podría favorecer la NO-respuesta al tratamiento. Por el momento, no fue posible realizar volumetría por resonancia de los parásitos, se realizará posteriormente, lo cual podrá orientarnos con mayor detalle a este respecto.

Otra alternativa es que posibles cambios biológicos del parásito promuevan factores de resistencia al albendazol con el tiempo. Cabe destacar que las frecuentes campañas de desparasitación realizadas en México, en las cuales se administran dosis menores (400 mg) de ABZ, podría relacionarse con la aparición de una cierta resistencia con el tiempo. Este hecho debe ser investigado debido a la generalización de estas campañas y al costo que generan. Finalmente,

aunque evidente, este resultado demuestra la necesidad del diagnóstico temprano de los pacientes. El hecho que más pacientes rurales fueron resistentes al tratamiento es probablemente a relacionar con una atención médica más tardía y hace resaltar la necesidad de poner los estudios radiológicos (TAC e IRM) al alcance de toda la población.

A nivel de los factores propios del hospedero, encontramos que el sexo masculino era más frecuentemente relacionado con la no-respuesta a un ciclo de albendazol. Un dimorfismo sexual ya había sido encontrado en otros estudios en las cuales las mujeres presentaban una mayor reacción inflamatoria que los hombres [1,4,27-29]. En nuestro estudio, esto no se confirmó, aunque son necesarios estudios más precisos utilizando parámetros complementarios para definir la reacción inflamatoria. Posiblemente, aunque la celularidad global fue idéntica entre sexos, este hecho se relaciona con una “calidad” diferente de la reacción inflamatoria entre sexos, que favorece el crecimiento del parásito y/o una resistencia mayor al albendazol en el sexo masculino. Aquí también, estudios complementarios son necesarios para confirmar este dato y entender su significado exacto.

## **I. CONCLUSIONES**

Este estudio es el primero que trata de disecar los factores involucrados en la NO-respuesta al tratamiento cisticida de los pacientes con parásitos localizados en la región subaracnoidea cisternal.

Datos muy interesantes fueron encontrados, permitiendo definir un grupo de pacientes más susceptibles de presentar resistencia al tratamiento (sujetos masculinos, con parásitos múltiples en las cisternas de la fosa posterior y con reacción inflamatoria exacerbada después del primer ciclo, presentando una sintomatología crónica con presencia de ventriculomegalia o hidrocefalia). El interés de este hallazgo es evidente, ya que este grupo de pacientes podría ser candidato a recibir otro esquema terapéutico en lugar de repetir varias veces el albendazol, como es actualmente administrado.

Otro interés de este estudio es generar nuevas interrogantes e hipótesis acerca del papel de la reacción inflamatoria en la resistencia al tratamiento así como de los mecanismos biológicos involucrados.

Así, esperamos que este estudio sea fundamental en el estudio de la NC subaracnoidea cisternal y consecuentemente en la terapéutica; participando en el mejor entendimiento y tratamiento de pacientes con esta parasitosis, sin dejar de lado el interés de lograr la erradicación de esta enfermedad.

## **J. REFERENCIAS**

1. Fleury A, Dessein A, Preux PM, Dumas M, Tapia G, Larralde C, Sciutto E. Symptomatic human neurocysticercosis: age, sex and exposure factors relating with disease heterogeneity. *J Neurol* 2004; 251:830-7.
2. Sarti E. Epidemiología de la taeniasis/cisticercosis. En Flisser A, Malagón F, eds. *Cisticercosis humana y porcina, su conocimiento e investigación en México*. México: Limusa Noriega; 1989. p. 233-42.
3. Kim IY, Kim TS, Lee JH, Lee JK, Jung S. Inflammatory aneurysm due to neurocysticercosis. *J Clin Neurosc.* 2005; 12: 585-588.
4. Del Brutto OH, Garcia E, Talamas O, Sotelo J, Gorodezky C. Sex-related severity of inflammation in parenchymal brain cysticercosis. *Arch Intern Med* 1988; 148:544–46.
5. Morales J, Velasco T, Tovar V, Fragoso G, Fleury A, Beltrán C, Villalobos N, Aluja A, Rodarte LF, Sciutto E, Larralde C. *Taenia solium* cysticercosis of rural pigs in Mexico: castration and pregnancy significantly increase prevalence. *Vet Parasitol* 2002; 108:41–8.
6. Stamos JK, Rowley AH, Hahn YS, Chadwick EG, Schantz PM, Wilson M. Neurocysticercosis: Report of unusual pediatric cases. *Pediatrics* 1996; 98:974–977.
7. Vega R, Pinero D, Ramanankandrasana B, Dumas M, Bouteille B, Fleury A, Sciutto E, Larralde C, Fragoso G. Population genetic structure of *Taenia solium* from Madagascar and Mexico: implications for clinical profile diversity and immunological technology. *Int J Parasitol* 2003; 33:1479–85.
8. Fleury A, Gómez T, Álvarez I, Meza D, Huerta M, Chavarría A, Carrillo Mezo RA, Lloyd C, Dessein A, Preux PM, Dumas M, Larralde C, Sciutto E, Fragoso G. Silent neurocysticercosis in a rural village of Mexico: High prevalence of calcified lesions in a CT scan based epidemiological survey and its relation with exposure and host factors. *Neuroepidemiology* 2003; 22:139–145.

9. García HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 653–61.
10. Zee CS, Segall HD, Destian S, Ahmadi J, Apuzzo ML. MRI of intraventricular cysticercosis: surgical implications. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(6):932–9.
11. Góngora-Rivera F, Soto-Hernández JL, González Esquivel D, Cook HJ, Márquez-Caraveo C, Hernández Dávila R, Santos-Zambrano J. Albendazole trial at 15 or 30 mg/kg/day for subarachnoid and intraventricular cysticercosis. *Neurology* 2006; 66:436–8.
12. Márquez-Caraveo C, Góngora-Rivera F, Santos Zambrano J, Hernández R, Soto-Hernández JL. Pre-treatment with corticosteroids and a single cycle of high dose albendazole for subarachnoidal cisticercosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:936–39.
13. Del Brutto OH, Wadia NH, Dumas M, et al. Proposal of diagnostic criteria for human cysticercosis and neurocysticercosis. *J Neurol Sci* 1996; 142:1–6.
14. Takayanagui, OM: Therapy for neurocysticercosis. *Expert. Rev Neurother.* 2004; 4: 129-139.
15. Proaño JV, Madrazo I, Avelar F, Lopez-Felix B, Diaz G, Grijalva I. Medical treatment for neurocysticercosis characterized by giant subarachnoid cysts. *N Engl J Med* 2001; 345:879–85.
16. Del Brutto OH, Sotelo J, Roman GC: Neurocysticercosis. A clinical handbook. Swets & Zeitlinger publishers. Lisse. The Netherlands, 1998; 216-218.
17. Sinha S, Sharma BS. Neurocysticercosis: A review of current status and management. *J Clin Neurosci* 2009 Jul;16(7):867-76.
18. Enseñat J, Martínez-Mañas R, Horcajada JP, De Juan C, Ferrer E. Dificultades diagnósticas y terapéuticas en la NC: presentación de 6 casos y revisión de la literatura. *Neurocirugía* 2007; 18: 101-110.



19. Nash T, Singh G, White A, et al. Treatment of neurocysticercosis: current status and future research needs. *Neurology* 2006; 67:1120–7.
20. Cárdenas G, Carrillo-Mezo R, Jung H, Sciutto E, Soto-Hernández JL, Fleury A. Subarachnoidal Neurocysticercosis non-responsive to cysticidal drugs: a case series. *BMC Neurology* 2010; 10:16.
21. Fleury A, Moreno-García J, Valdez AP, et al. Neurocysticercosis, a Persisting Health Problem in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4(8): e805.
22. Eguale T, Chaka H, Gizaw D. Efficacy of albendazole against nematode parasites isolated from a goat farm in Ethiopia: relationship between dose and efficacy in goats. *Trop Anim Health Prod.* 2009 Oct;41(7):1267-73.
23. Sissay MM, Asefa A, Uggla A, Waller PJ. Assessment of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep and goats owned by smallholder farmers in eastern Ethiopia. *Trop Anim Health Prod.* 2006 Apr; 38(3):215-22.
24. Uddin J, Gonzalez AE, Gilman RH, Thomas LH, Rodriguez S, Evans CA, Remick DG, Garcia HH, Friedland JS. Mechanisms regulating monocyte CXCL8 secretion in neurocysticercosis and the effect of antiparasitic therapy. *J Immunol.* 2010 Oct 1; 185(7):4478-84.
25. Grainger JR, Smith KA, Hewitson JP, McSorley HJ, Harcus Y, Filbey KJ, Finney CA, Greenwood EJ, Knox DP, Wilson MS, Belkaid Y, Rudensky AY, Maizels RM. Helminth secretions induce de novo T cell Foxp3 expression and regulatory function through the TGF- $\beta$  pathway. *J Exp Med.* 2010 Oct 25; 207(11):2331-41.
26. Mitre E, Talaat KR, Sperling MR, Nash TE. Methotrexate as a corticosteroid-sparing agent in complicated neurocysticercosis. *Clin Infect Dis.* 2007, Feb 15; 44(4):549-53.
27. Rangel R, Torres B, Del Brutto O, Sotelo J. Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36:387–92.

- 28.**Chavarria A, Fleury A, Garcia E, Marquez C, Fragoso G, Sciutto E. Relationship between the clinical heterogeneity of neurocysticercosis and the immune-inflammatory profiles. *Clin Immunol* 2005; 116:271–8.
- 29.**Larralde C, Padilla A, Hernández M, Govezensky T, Sciutto E, Gutiérrez G, et al. Seroepidemiology of cysticercosis in Mexico. *Salud Pública Mex* 1992; 34:197–210.