

11262



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL

SIGLO XXI IMSS

LA RESPUESTA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
DEL RATON AL CISTICERCO DE Taenia crassiceps

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE:

MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS

P R E S E N T A :

MA. DE LOURDES CABRERA MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. RAUL MANCILLA JIMENEZ



IMSS

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1993



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

	Página
1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4. OBJETIVOS	10
5. HIPOTESIS	11
6. MATERIALES Y METODOS	12
7. RESULTADOS	19
8. DISCUSION	24
9. CONCLUSIONES	27
10. REFERENCIAS	28
11. TABLAS	35
12. FIGURAS	40

1. INTRODUCCION

La cisticercosis humana es una enfermedad endémica causada por la implantación de los metacéstodos de *Taenia solium* en diferentes tejidos del huésped. Esta enfermedad no muestra predilección por sexo, edad o raza, pero es más frecuente en personas de bajos recursos con malos hábitos higiénicos. La cisticercosis tiene una distribución mundial y es más frecuente en los países en desarrollo^{1, 38, 40, 47}.

La forma más grave de cisticercosis es la cerebral, la cual se caracteriza por la presencia de larvas de *T. solium* en el tejido nervioso, sistema ventricular ó leptomeninges. Es considerada la parasitosis más común de el cerebro. Se acepta que aproximadamente el 50 % de los individuos afectados son asintomáticos y el otro 50 % presenta cuadros clínicos muy variados que pueden ser causa de muerte^{1, 40}. La enfermedad se adquiere por la ingestión de huevecillos de *T. solium* excretados en las heces de los portadores del parásito adulto que contaminan agua y alimentos, y más raramente por autoinfección⁴⁰.

La localización de los cisticercos en el sistema nervioso central es variable, se pueden encontrar en el espacio subaracnoideo, parénquima cerebral o sistema ventricular. Cuando los cisticercos se establecen en el espacio subaracnoideo generalmente se encuentran en la superficie dorso lateral de los hemisferios cerebrales o cerebelosos y en las cisternas basales; esta localización en las vías de circulación del líquido cefalorraquídeo y meninges sugiere que el cisticerco llega al cerebro por vía hematogena. En estudios de autopsia los cisticercos más pequeños llamados *Cysticercus cellulosae* se localizan entre las circunvoluciones y surcos de los hemisferios cerebrales y entre las folias del cerebelo, en contraste con los de mayor tamaño, llamados *Cysticercus racemosus*, que se encuentran preferentemente en las cisternas de la base, atrium de los ventrículos laterales y espacio subaracnoideo de la ínsula. Los cisticercos pueden ser únicos (53 %) ó múltiples (47 %) de los casos. La prevalencia de la cisticercosis cerebral informada en estudios clínicos es de 3.1 a 35 % de los casos quirúrgicos en adultos y de 3.9 a 11 % de los diagnósticos clínicos^{20, 46}. En niños la prevalencia en casos clínicos es de 0.03 a 0.08 % y de 0.017 a 0.03 % en los casos quirúrgicos. La frecuencia de cisticercosis en estudios seroepidemiológicos varía de 0.1 a 3.8 %⁴⁷.

La prevalencia real de la cisticercosis en México no está bien establecida, en el estudio seroepidemiológico nacional realizado por Woodhouse y col. en 1978^{62a} se

encontró que el 1 % de la población de áreas urbanas y suburbanas tenían anticuerpos anticisticercos. Estudios recientes en los que se han utilizado pruebas inmunológicas con sensibilidad y especificidad más alta demuestran que el porcentaje de individuos seropositivos varía según la región geográfica donde habitan; en poblaciones rurales endémicas para *Taenia solium* el 10.8 % de los individuos estudiados tienen anticuerpos contra cisticercos y esta seropositividad aumenta con la edad ^{6a,46a}.

La frecuencia de cisticercosis cerebral informada en diferentes series de autopsias en México va de 0.14 a 3.5 % con un promedio de 2 % de las autopsias no seleccionadas estudiadas tanto en niños como en adultos ^{45, 46, 58}.

La frecuencia de la localización del cisticercos en las diferentes estructuras del cerebro difiere cuando se comparan series clínicas y series de autopsia; la forma parenquimatosa es referida en la literatura como la más frecuente desde el punto de vista clínico y radiológico ^{43,53}, en contraste con algunas series de autopsia en la que la forma meníngea ocupa el primer lugar ⁵⁸. En una revisión de 343 casos de neurocisticercosis en América latina ⁴⁷ la localización del parásito fue la siguiente: parenquimatosa 198 (57.7 %), meníngea ó epidural 80 (23.3 %) y mixta 65 (19.0 %).

En los pacientes con cisticercosis cerebral se ha considerado que esta parasitosis fué la causa principal de la muerte en el 39 % de los estudios postmortem ⁵⁸.

Se han propuesto numerosas clasificaciones clínicas y patológicas para la cisticercosis cerebral, tomando en consideración localización, cuadro clínico, tiempo de evolución etc. ^{17, 20, 42, 43, 53}. Recientemente Madrazo y col. ³⁷ han propuesto una clasificación más completa que toma en cuenta la localización, morfología del parásito y las consecuencias patológicas (Tabla 1), complementada con una clasificación clinicopatológica (Tabla 2).

Con la introducción de la tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear y nuevos métodos inmunológicos el diagnóstico de cisticercosis cerebral ha ido en aumento y se ha podido definir con mayor precisión la localización y evolución de la enfermedad.

Los cisticercos de *T. solium* inducen una respuesta inmune específica que puede ser explorada en animales y humanos. La respuesta inmune humoral periférica y local en pacientes con neurocisticercosis se ha valorado por diferentes métodos inmunológicos con el fin de establecer una prueba inmunodiagnóstica entre los que se encuentran: fijación del complemento en líquido cefalorraquídeo ⁴⁴, inmunofluorescencia indirecta con suero ²⁶, inmunoelectroforesis y doble inmunodifusión en agar ¹⁰, respuesta a la transformación blastoide utilizando

antígenos de cisticerco ²¹, inhibición de la hemaglutinación ²⁶, ensayo inmunoenzimático (ELISA) ^{9, 11, 34} y recientemente inmunoelectrotransferencia en papel (Western Blot) ⁵⁴. En la mayoría de las pruebas se utilizan como antígenos diferentes fracciones proteicas del parásito, ya sea de la pared, escólex ó contenido del líquido vesicular para la detección de anticuerpos específicos en suero y LCR contra el *Cysticercus cellulosae*.

Inicialmente se consideró que el fracaso de las pruebas para distinguir los pacientes con cisticercosis cerebral de los individuos normales ó con otros problemas neurológicos era debido a uno ó varios de los siguientes factores: la concentración de anticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo es muy baja por lo que las pruebas existentes no eran capaces de detectarlos, la existencia de reactividad cruzada con otros céstodos y contra proteínas del mismo huésped que han sido fagocitadas por el parásito y la posibilidad de que algunos individuos respondan mejor que otros al parásito ^{14, 15, 29}. Los resultados obtenidos hasta la fecha muestran variaciones muy importantes en la proporción de individuos positivos entre las diferentes pruebas utilizadas para la identificación de anticuerpos específicos y antígenos parasitarios debidas principalmente a la diferente especificidad y sensibilidad de las mismas; como se puede apreciar en la Tabla 3 la prueba de fijación del complemento en líquido cefalorraquídeo por ejemplo tiene una sensibilidad del 67 % en contraste con la informada del 100 % para la inmunotrasferencia en papel.

Estudios realizados en pacientes con neurocisticercosis por Flisser y col. ²¹, demostraron que los sueros de estos pacientes reconocen varios antígenos del parásito, siendo el antígeno B el más frecuentemente reconocido y la clase de inmunoglobulina predominante la IgG, seguida de los anticuerpos de la clase IgM. Por estos métodos también se han reconocido que hay un porcentaje de pacientes que no desarrollan una respuesta inmune detectable al cisticerco que se ha sugerido que puede ser secundaria a el uso de algunas drogas inmunosupresoras por los pacientes ^{4, 5}.

Tsang y col. ⁵⁴ desarrollaron una prueba de inmunoelectrotransferencia en papel que detecta anticuerpos específicos contra siete glicoproteínas del cisticerco que tiene una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 100 %. Esta prueba fue positiva en 98 % de los pacientes con cisticercosis en diferentes localizaciones incluyendo la cerebral.

Existen reportes que mencionan que la respuesta inmune celular en pacientes con cisticercosis se encuentra alterada; la respuesta cutánea al derivado proteico de *Mycobacterium tuberculosis* (PPD) es baja, sólo el 5 % de los pacientes responde en

comparación con los sujetos sanos en el que 50 % responden, el número de linfocitos T circulantes esta disminuido con aumento de los linfocitos supresores (T8) y por consiguiente la relación linfocitos cooperadores/supresores (T 4 /T 8) es menor, la respuesta blastoide a fitohemaglutinina, concanavalina A y fitolaca americana es muy pobre ⁴.

Correa y colaboradores ⁴ han correlacionado la presencia de anticuerpos específicos en sangre, líquido cefalorraquídeo y humor acuoso con la morfología del parásito en los diferentes compartimientos donde se localiza y la presencia de inmunoglobulinas del huésped y algunos componentes del complemento en la superficie de la larva, encontrando una gran heterogeneidad en el tipo de inmunoglobulinas que se adhieren y adsorben.

A pesar de los avances en los métodos para diagnosticar esta parasitosis, hay pocos esfuerzos para conocer más acerca de la respuesta del tejido cerebral al parásito y algunas otras facetas de la relación huésped-parásito, por ejemplo: se desconoce el mecanismo mediante el cuál las oncosferas atraviesan la barrera hematoencefálica, que influye para que se establezcan principalmente en espacio subaracnoideo ó en las cavidades ventriculares. Se desconocen los eventos que ocurren después de la llegada de la oncosfera al cerebro, pero el embrión requiere de por lo menos 10 semanas para transformarse en un cisticerco maduro y este puede sobrevivir por periodos prolongados en el huésped; en el hombre el tiempo promedio entre la infección y la aparición de síntomas clínicos es de 7 años pero se han informado periodos hasta de 20 años ^{8, 40, 58}.

Con base en nuestras observaciones histopatológicas (observaciones no publicadas) en casos de cisticercosis cerebral humana y otras infecciones del sistema nervioso central, postulamos que debe existir daño a la barrera hematoencefálica, previo ó sincrónico a la migración sanguínea de las oncosferas de *T. solium* que permita que pasen de los vasos sanguíneos a los diferentes compartimientos del cerebro. El daño a esta barrera puede ser focal ó extenso lo que explicaría en parte la existencia de cisticercos únicos o múltiples, por lo que consideramos que era necesario tratar de establecer un modelo experimental de cisticercosis cerebral que nos permitiera contestar algunas de estas preguntas.

2. ANTECEDENTES

2.1. Cisticercosis murina por *Taenia crassiceps*

2.1.1. Clasificación y ciclo de vida de *Taenia crassiceps*

Clasificación

Phylum: *Platyhelminthes*

Clase: *Cestoda*

Orden: *Cyclophyllidea*

Género: *Taenia*

Familia: *Taenidae*

Especie: *crassiceps*

Ciclo de vida

Taenia crassiceps tiene un ciclo de vida típico del género *Taenia*. Los huéspedes definitivos naturales son los zorros rojos *Vulpes vulpes* en Europa y *Vulpes fulva* en Norteamérica pero también infecta a otros cánidos entre los que se han informado lobos, perros y coyotes. El gusano adulto es una taenia solitaria que se localiza en el tercio medio del intestino delgado del huésped y mide 70 a 140 mm de longitud y de 2 a 4 mm de grosor máximo¹³. Posee de 32 a 36 ganchos rostelares de hojas largas dispuestos en 2 coronas; una grande de 155 a 187 micras y una chica de 107 a 142 micras, por detras de los ganchos se localizan 4 ventosas. La forma larvaria del gusano fué denominada *Cysticercus longicollis* por Rudolphi en 1819 y *Cysticercus multiformis* por Halldobler en 1939.

Los huéspedes intermediarios naturales son los roedores entre los que se encuentran *Microtus pennsylvanicus*, *Marmota monax* y *Lemus trimoconatus* y con menor frecuencia primates y otros mamíferos.

El huésped intermediario adquiere la enfermedad al comer heces de zorros, infectadas con huevecillos ó embriones de *T. crassiceps*; estos al pasar por el estómago e intestino son expuestos a enzimas digestivas y pierden sus membranas embriofóricas y las oncosferas se activan en el intestino delgado. Los embriones en este estadio poseen generalmente 3 pares de ganchos que miden de 6 a 8 micras. El

embrión atraviesa la pared intestinal y emigra a diferentes tejidos; por su localización en tejidos blandos de la región subescapular y con menor frecuencia en la cavidad pleural y peritoneal, se ha propuesto que la vía de acceso sea a través de los vasos linfáticos. Las larvas aumentan rápidamente de tamaño en los diferentes tejidos y en aproximadamente 3 semanas el metacéstodo comienza a gemar asexualmente en el polo opuesto al escólex. Las yemas hijas aumentan de tamaño unidas a la vesícula madre y se separan posteriormente convirtiéndose en potencialmente infectivas (Figura 1), cuando existen las condiciones óptimas las yemas se desarrollan hasta llegar a un cisticercos maduro gemante y de esta forma perpetúan la infección. El huésped definitivo adquiere la infección cuando devora un roedor infestado con cisticercos de *T. crassiceps*. Los cisticercos son "activados" en su paso por el intestino delgado por la enzimas digestivas y sales biliares, evaginan su escólex y se adhieren a la mucosa intestinal a través de sus ventosas. Después de 5 a 6 semanas se convierte en una taenia adulta que empieza a producir huevecillos dentro de los proglótidos los cuales son excretados por medio de las heces al medio ambiente; se cierra el ciclo cuando los roedores ingieren las heces infectadas con huevecillos.

Se conocen cinco cepas diferentes de cisticercos de *T. crassiceps*: ORF, KBS, HYG, DEB y TOI.

La cepa ORF fué aislada en 1952 por Freeman, se considera la cepa más anormal (degenerada) de todas, ya que los cisticercos desarrollados en ratones blancos de laboratorio no presentan escolices, han perdido la capacidad de reproducirse sexualmente y cuando producen un escólex este es anormal. Se ha considerado que estos cambios representan fenómenos de adaptación de la larva a el espacio intraperitoneal de los roedores^{13, 15}.

La cepa KBS aislada de un ratón campestre (*Microtus pennsylvanicus*) en Michigan en EUA en 1965 por Dorais y Ech^{15, 16}.

La cepa HYG fué aislada en 1974 de ratones blancos alimentados con huevecillos de un cestodo proveniente de la infección natural de un zorro rojo¹³. Se considera que esta variedad es la forma más "normal" de las cepas aisladas ya que conserva los patrones morfológicos y reproductivos característicos del género *Taenia*. La cepa DEB fue aislada en 1972 de una infección ocular humana y la cepa TOI de una infección natural de *Marmota monax*¹⁶.

2.1.2. Cisticercosis experimental murina

Los roedores son los huéspedes intermediarios de *Taenia crassiceps*, en las

infecciones naturales los cisticercos se pueden encontrar en los tejidos blandos y cavidades peritoneal y pleural¹³. Studer y Baer^{13, 14} informaron en 1949 que los cisticercos de *Taenia crassiceps* pueden ser "cultivados" intraperitonealmente en ratones de laboratorio. El modelo experimental *T. crassiceps* / ratón fue introducido por Freeman^{13, 14} utilizando ratones de laboratorio los cuales se infectaron con huevecillo de *Taenia crassiceps*, los ratones desarrollaron cisticercosis peritoneal. Los cisticercos variedad ORF se han cultivado por paso intraperitoneal por inóculo directo a partir de esa fecha. La inoculación directa de cisticercos vivos en cavidad peritoneal permite establecer infecciones que perduran durante toda la vida del animal. Se ha observado que después de la inoculación intraperitoneal los cisticercos no migran a otros sitios anatómicos a diferencia de lo que pasa cuando los animales ingieren huevecillos de *T. crassiceps* en los que las oncosferas atraviesan la pared de intestino y se localizan en tejidos subcutáneos, ganglios linfáticos y cavidad peritoneal. En infecciones naturales o experimentales por cisticercos de *T. crassiceps* no se ha descrito la localización de metacéstodos en el sistema nervioso central.

Los estudios de Sciutto y col.⁴⁸ demostraron que la cepa de ratones singénicos más susceptible a la infección experimental por cisticercos de *T. crassiceps* es la BALB/c, y que en general las hembras de las cepas de ratones BALB/c, BALB/b, BALB/k y C57b/6-J estudiadas son más susceptibles a la infección por este parásito que los machos.

La cisticercosis experimental peritoneal murina produce eosinofilia⁴⁵, depresión de la respuesta inmune del huésped a los eritrocitos de carnero²⁷ e hipergamaglobulinemia^{12, 52, 62}. Siebert, Blitz y Morita⁵⁰ determinaron los niveles de inmunoglobulinas en el suero de ratones BALB/c con infecciones primarias y secundarias de metacéstodos de *T. crassiceps* y encontraron aumento en los niveles de IgM, IgA, IgG2a, IgG2b, IgG1 e IgG3 durante las tres primeras semanas de la infección primaria o secundaria. Los niveles de inmunoglobulinas permanecen constantes después de la octava semana en las infecciones primarias, conservándose un predominio de IgG1 e IgG3 al inicio de la infección. Cuando se han estudiado larvas de *T. crassiceps* obtenidas de infecciones peritoneales de más de 6 meses de evolución³ se ha demostrado la presencia de inmunoglobulinas del huésped en la superficie del parásito; por inmunofluorescencia se ha observado depósito de IgM, IgA, IgG1 y IgG2a, IgG2b e IgG3, siendo más intensa la tinción para IgG1 e IgM lo que indica una mayor concentración de estas inmunoglobulinas. La presencia de inmunoglobulinas del huésped en la superficie del parásito también han sido informadas en otras infecciones por platelmintos, como en *Cysticercus cellulosae* en

infestaciones porcinas ⁵⁹, y neurocisticercosis humana ^{4, 39}. *Metacestoides corti*, *Schistosoma mansoni*, *Hymenolepis diminuta* e *Hymenolepis microstoma* ²⁹. Recientemente Zakaroff y col. ⁶² han informado que las infecciones por metacéstodos de *T. crassiceps* inducen un aumento en la concentración sérica de IgG1, IgE, e IgM, no producen cambios importantes en las concentraciones de IgG2b, IgG3 e IgA e inducen una disminución en los niveles de IgG2a. Los niveles de IgG1 aumentan de una concentración basal de 0.5 mg/ml a 5 mg/ml después de la cuarta semana y alcanzan una concentración de 2-15 mg/ml. La mayoría de los anticuerpos que reaccionan con los antígenos parásitarios pertenecen a la subclase IgG1. Los niveles séricos de IgE aumentan rápidamente después de la infección intraperitoneal con cisticercos de *T. crassiceps* y aproximadamente a los 40 días alcanzan una meseta de 20 µg/ml ⁶². Estos autores demostraron que las concentraciones absolutas de IgE en el suero de los animales infectados es de 10-100 µg/ml y la mayoría de esta IgE es no específica. Se ha observado que a pesar de los títulos altos de anticuerpos, no existe una protección adecuada y tampoco ésta respuesta es eficiente para la eliminación de los cisticercos. Se ha propuesto que la baja eficiencia de la protección a las infecciones puede deberse a que la respuesta inmune humoral es muy heterogénea ya que los sueros de los ratones infectados reaccionan con aproximadamente 35 antígenos parásitarios diferentes¹⁰.

También se ha postulado que la localización del parásito en diferentes sitios anatómicos produce una respuesta inmune restringida por isotipos; cuando se comparan sueros obtenidos de ratones con infecciones intraperitoneales con sueros de ratones con infecciones subcutáneas se observa que los niveles de IgE son 10 veces más bajos en los ratones infectados subcutáneamente y también presentan niveles más altos de IgG2. Este aumento en las concentraciones de IgG2 es policlonal y se ha demostrado que los anticuerpos antiparásito son predominantemente de la subclase IgG1 ^{17, 62}.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad no existe un modelo animal experimental para el estudio de la cisticercosis cerebral. Asimismo se desconocen los mecanismos que conducen al establecimiento del cisticerco en el sistema nervioso central y los factores que influyen positiva o negativamente en el desarrollo de la cisticercosis cerebral. Además se desconoce la respuesta inicial del Sistema Nervioso Central al cisticerco.

Consideramos adecuado utilizar el modelo de ratón pues se cuenta con cepas endogámicas bien controladas y se sabe que los roedores son susceptibles a la infección por *T. crassiceps* (huésped intermediario). Por su tamaño los ratones ofrecen la ventaja de poder tener grupos grandes de estudio en espacios reducidos y el costo de mantenimiento es bajo. Las hembras tienen un comportamiento menos agresivo que los machos por lo que la mortalidad entre ellas se reduce. Los machos son menos susceptibles a la infección por *T. crassiceps*. En la infecciones intraperitoneales los cisticercos crecen y se reproducen más rápido en hembras que en machos. La cepa de ratones BALB/c ha sido estudiada inmunológicamente en condiciones normales y en infecciones por este céstodo.

Otras ventajas del modelo experimental que se eligió, es que los cisticercos de *T. crassiceps* se reproducen asexualmente por gemación exógena lo que permite cultivarlos y subcultivarlos indefinidamente en la cavidad peritoneal del ratón. *Taenia crassiceps* infecta cánidos como huésped definitivo y roedores en su forma larvaria; excepcionalmente infecta a el hombre por lo que el riesgo de infecciones accidentales por manipulación experimental es bajo. Los cisticercos de *T. crassiceps* y los de *T. solium* comparten antígenos y producen una inmunidad cruzada que puede ser explorada tanto en animales como en el humano. No se ha demostrado migración de los cisticercos inoculados en piel o en peritoneo a otros sitios anatómicos.

4. OBJETIVOS

- 4.1. Establecer un modelo animal para el estudio de la cisticercosis cerebral experimental por *Taenia crassiceps* variedad ORF en ratones BALB/c hembras que permita estudiar la relación huésped-parásito.
- 4.2. Determinar si la infección previa de los animales con cisticercos de *T. crassiceps* influye en el desarrollo de cisticercosis cerebral.
- 4.3. Determinar si la ruptura local de la barrera hematoencefálica por daño mecánico y/o daño inflamatorio inmune favorece el establecimiento del parásito implantado en el cerebro.

5. HIPOTESIS

HIPOTESIS I:

Los cisticercos de *Taenia crassiceps* implantados en ventrículos laterales y espacio subaracnoideo de ratones son capaces de sobrevivir, de replicarse y de producir daño tisular.

HIPOTESIS II:

Los cisticercos de *Taenia crassiceps* implantados por via subaracnoidea son capaces de producir cisticercosis cerebral en ratones cuando existe sensibilizacion previa y daño cerebral concomitante que rompe la barrera hematoencefálica.

5. HIPOTESIS

HIPOTESIS I :

Los cisticercos de *Taenia crassiceps* implantados en ventrículos laterales y espacio subaracnoideo de ratones son capaces de sobrevivir, de replicarse y de producir daño tisular.

HIPOTESIS II :

Los cisticercos de *Taenia crassiceps* implantados por via subaracnoidea son capaces de producir cisticercosis cerebral en ratones cuando existe sensibilizacion previa y daño cerebral concomitante que rompe la barrera hematoencefálica.

6.1. Animales

Se utilizaron ratones hembra de la cepa endogámica BALB/c, de 8 a 10 semanas de edad proporcionadas por el Bioterio del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Los ratones se mantuvieron en condiciones similares estándar provistos de alimento (mouse Diet 5015 de Realstone Purina) y agua *ad libitum*.

6.2. Cisticercos

Se utilizaron cisticercos de *Taenia crassiceps* variedad ORF donados por el Dr. Carlos Larralde. Los metacéstodos fueron mantenidos en la cavidad peritoneal de ratones BALB/c hembra por más de 8 semanas por inoculaciones intraperitoneales seriadas. Los cisticercos fueron obtenidos de animales previamente infectados (donador) utilizando el siguiente método: Los ratones donadores fueron anestesiados con una dosis letal de anestésico y sacrificados. En condiciones estériles se abrió la cavidad peritoneal y los metacéstodos se colectaron utilizando una jeringa de plástico de 1 ml sin aguja. Los parásitos se lavaron 4 veces con una solución de fosfato de sodio 0.01 M y NaCl 0.15 M, pH 7.4 (PBS). Posteriormente se transfieren a una caja de Petri para su selección bajo el microscopio de disección.

6.3. Implantación de cisticercos en el cerebro

La implantación de cisticercos en el cerebro se realizó por medio de cirugía estereotáxica por el siguiente método:

6.3.1 Implantación subaracnoidea

- Anestésico los animales con anestésico a una dosis de 30 mg/kg, por vía intraperitoneal.
- Tricotomía de la superficie superior de la cabeza
- Colocar el animal en el aparato de estereotaxia
- Asepsia de la región con agua y benzal
- Incisión media de aproximadamente 1 cm anteroposterior y reflexión cuidadosa de la piel y tejido conectivo.
- Utilizando una fresa de dentista se realizan 1 ó 2 agujeros de craneotomía de

aproximadamente de 2 a 3 mm. de diámetro siguiendo los siguientes coordenadas:

x = Distancia intermedia entre bregma y lambda

y = 2 mm a cada lado de la sutura sagital

z = 2 mm (grosor promedio del hueso perietal)

- La duramadre y aracnoides se perforan con la punta de una aguja estéril del No. 27 bajo el microscopio de disección (Figura 2).

- En los animales se realiza daño mecánico punzando repetidas veces la corteza cerebral subyacente a la craneotomía con la punta de una aguja estéril del No. 27 bajo el microscopio de disección.

- A los animales a los que se les induce daño inflamatorio / inmune se les inyecta directamente en la corteza cerebral y espacio subaracnoideo 10 μ l de una solución de sefarosa-aclopada a albúmina sérica bovina (aproximadamente 15,000 esferas).

- Bajo el microscopio de disección se seleccionaron los cisticercos previamente obtenidos y lavados. Usando los siguientes criterios :

a) tamaño menor de 3 mm de diámetro

b) sin gemaciones visibles

c) con movimientos espontáneos de las paredes vesiculares (criterio de viabilidad).

- Se implantaron de 2 a 3 cisticercos enteros en la superficie del cerebro a través de los agujeros de craneotomía utilizando una pinza de puntas finas

- Las craneotomías se taparon con cera para hueso o acrílico.

- La piel se cerró con puntos de sutura utilizando hilo de algodón.

6.3.2. Implantación intraventricular

En los animales que se implantaron cisticercos en los ventrículos laterales se siguió el mismo procedimiento pero para el inóculo se utilizó una jeringa con aguja adaptada a la torre del aparato de estereotaxia y la inyección de los parásitos se realizó con un micromanipulador.

6.4. Daño a la barrera hematoencefálica

6.4.1 Daño mecánico

Para la realización de este proyecto nosotros escogimos el modelo de daño a la barrera hematoencefálica por traumatismo mecánico directo al cerebro propuesto por Lossinsky y col. ^{35, 36}, el cual consiste en lesionar bajo visión directa con la punta de una aguja estéril las leptomeninges y tejido cerebral subyacente para ocasionar ruptura localizada de la barrera hematoencefálica.

6.4.2. Daño inflamatorio

Para producir daño inflamatorio de la barrera hematoencefálica, al momento de lesionar mecánicamente a la corteza cerebral se inyectó directamente en esta 10 μ l de una solución de sefarosa recubierta con albúmina sérica bovina que contenía aproximadamente 15,000 esferas de sefarosa (donada por el Dr. Rogelio Hernández Pando).

6.5. Inoculación intraperitoneal

En los animales que fueron inoculados intraperitonealmente se utilizaron 10 cisticercos de menos de 2 mm de diámetro, los cuales se inyectaron directamente a la cavidad peritoneal 8 semanas antes de realizar la implantación intracraneal de cisticercos utilizando una jeringa de 1 ml con agua corta del No 27.

6.6. Obtención de sueros

Los animales se anestesiaron con éter en una campana. Se obtuvo sangre por punción del plexo retrorbital. La sangre se mantuvo a temperatura ambiente hasta la formación del coágulo y después a 4 °C toda la noche. El suero se separó por centrifugación (10 minutos a 2000 rpm) y se almacenó en viales de plástico a -20 °C.

6.7. Recolección de líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo se colectó por punción de la cisterna magna utilizando una micropipeta de vidrio ⁵⁶, bajo visión directa a través de un microscopio estereoscópico. El líquido cefalorraquídeo se almacenó en viales de plástico a -20 °C previa dilución 1:1 con PBS/BSA al 2 %.

6.8. Estudio macroscópico de los ratones

Los animales se sacrificaron por dislocación cervical y en todos se realizó una autopsia completa para determinar macroscópicamente si los animales inoculados intraperitonealmente tenían cisticercos en la cavidad peritoneal y descartar que los animales no inoculados intraperitonealmente presentaran cisticercos por infección accidental ó migración de las larvas de *T. crassiceps* del implante intracraneal a otros sitios anatómicos.

6.9. Procesamiento de tejidos para análisis histológico

Los animales se perfundieron con formol amortiguado al 10 % por punción intracardiaca y posteriormente se decapitaron.

Las cabezas enteras se fijaron en formol amortiguado al 10 % por 3 días y se decalcificaron con una solución de ácido fórmico al 4 %. Los cerebros con cráneo óseo se cortaron coronalmente determinándose macroscópicamente la presencia de cisticercos y su localización. Los diferentes cortes de cerebro se procesaron por técnicas histológicas de rutina. Los cortes histológicos se tiñeron con hematoxilina y eosina y con Giemsa. La integridad ó daño a los cisticercos se valoro por criterios morfológicos ⁴⁵. Se consideró que el parásito era viable si tenía una membrana tegumentaria conservada y no presentaba hialinización ó calcificación a ningún nivel.

6.10. Ensayo inmunoenzimático (ELISA)

Los antígenos que se emplearon para detectar por medio del ELISA los niveles de anticuerpos anticisticercos fueron líquido vesicular de cisticercos de *Taenia crassiceps* variedad ORF y de cisticercos de *T. solium* donado por el Dr. Carlos Larralde.

La preparación del antígeno de *T. crassiceps* se llevó a cabo por el siguiente procedimiento:

- Obtención de cisticercos de la cavidad peritoneal de hembras BALB/c, 60 a 90 días

después de la infección utilizando una jeringa de plástico.

- Lavado de la cavidad peritoneal con una solución de fosfato de sodio 0.01 M NaCl 0.15 pH 7.4 (PBS).
- Lavado de los cisticercos 4 veces con PBS para eliminar las proteínas adheridas a la superficie del parásito.
- Eliminación del exceso del líquido de los cisticercos utilizando un papel filtro con cuidado de no romper las vesículas.
- Centrifugación a 4 °C y 15,000 rpm por 30 minutos
- Eliminar el material no solubilizado (membranas)
- Determinación del contenido total de proteínas del sobrenadante por el método de Lowry.
- Almacenar a - 70 °C en alícuotas de 1 ml, cada una.

Estandarización del ELISA.

Se utilizaron placas de Immulon (Dynatech) para ELISA a las que le adsorbieron los antígenos del cisticerco.

Para sensibilizar las placas de ELISA se utilizaron antígenos de líquido vesicular de cisticercos de *T. crassiceps* y de *T. solium* a las siguientes concentraciones 1 µg/ml, 5 µg/ml y 10 µg/ml y las siguientes diluciones de sueros 1:50, 1:100 y 1:200 para determinar las condiciones óptimas del ensayo. Se determinó que la concentración óptima de antígeno fue 5 µg/ml y la dilución del suero de 1:100.

El antígeno se pegó a las placas por una hora a 37 °C. Después de lavar se bloquearon las placas con albúmina bovina sérica por una hora a 37 °C. Las proteínas no adherentes se lavaron con PBS-polisorbato 80, 0.05 %. Enseguida las placas se incubaron con los sueros por una hora a 37 °C. Las placas se revelaron aplicando 100 µl de un antisuero monoespecífico anti-IgG de ratón marcado con peroxidasa (Cappel Laboratories) por una hora a 37 °C. La peroxidasa se reveló con 50 µl de una solución de 0.4 mg/ml de ortofenilendiamina (Sigma) y 0.03 % de H₂O₂ por 5 min. La reacción se detuvo con ácido sulfúrico 4 N. Las placas se leyeron en un lector de ELISA a 492 nm.

6.11. Inmunopunto (Dot ELISA)

Para este procedimiento se utilizó un aparato de inmunopunto (Bio-Rad, Richmond, California). La técnica se realizó a temperatura ambiente, las membranas de nitrocelulosa fueron bloqueadas con albúmina sérica bovina al 2 % y lavadas con solución salina amortiguada con polisorbato 80 al 0.1 %, tres veces después de cada incubación y las soluciones se deshecharon por filtración. Las muestras de líquido cefalorraquídeo a probar, controles positivos y controles negativos fueron aplicados en cada uno de los pozos. Se utilizaron antígenos del líquido vesicular de la *T. solium* y una solución 1:1000 de anticuerpo monoespecífico anti IgG de ratón marcado con peroxidasa (Cappel, West Chester, Pennsylvania). La reacción enzimática se reveló con una solución que contenía 4 cloro-naftol, metanol y H_2O_2 .

Se consideró una reacción positiva cuando el punto en el papel de nitrocelulosa tomó un color azul violeta obscuro.

6.12. Análisis estadístico

Para definir las diferencias entre el tipo de daño efectuado a la barrera hematoencefálica y la presencia de cisticercos vivos o muertos con reacción granulomatosa en el cerebro o meninges entre los grupos, se utilizó la prueba exacta " X^2 " de Fisher para valores menores de 5 y la " X^2 " de Yates para valores mayores de 5.

6.13. Diseño experimental

Los grupos constaron de 17 a 28 ratones. Para estandarizar el tiempo óptimo de las infecciones cerebrales los animales de los experimentos piloto se sacrificaron a los 10, 20, 30 y 40 días. Los animales de todos los grupos experimentales se sacrificaron y procesaron a los 30 y/ó 40 días después de la implantación de cisticercos.

DISEÑO EXPERIMENTAL

GRUPO

SUBGRUPOS

I. INOCULO
INTRAVENTRICULAR

1. SIN CISTICERCOSIS
PERITONEAL

- A. SIN DAÑO
- B. DAÑO MECÁNICO
- C. DAÑO INFLAMATORIO

II. INOCULO
SUBARACNOIDEO

2. CON CISTICERCOSIS
PERITONEAL

- A. SIN DAÑO
- B. DAÑO MECÁNICO
- C. DAÑO INFLAMATORIO

7. RESULTADOS

7.1. Hallazgos anatomopatológicos

Grupo I.- Implantación intraventricular de cisticercos

La implantación de cisticercos de *T. crassiceps* en los ventrículos laterales utilizando cirugía estereotáxica no fue exitosa ya que en todos los experimentos realizados la inyección de las larvas ocasionó la muerte de 90 % de los ratones por hipertensión intracraneal súbita durante el procedimiento.

Del 90 al 100 % de los animales en los que se intentó la implantación directa de cisticercos en la cisterna basal utilizando una jeringa con aguja corta fallecieron durante ó minutos después del implante, por lo que también se abandonó esta vía de inoculación en el presente trabajo.

Debemos de mencionar que los taponos de acrílico estaban bien adheridos y sellando completamente los orificios de las craneotomías. En el estudio postmortem de los animales no encontramos evidencia de que los parásitos hubieran migrado a otro sitio anatómico.

Grupo II.- Implantación subaracnoidea de cisticercos

1.- Implantación subaracnoidea en ratones sin cisticercosis intraperitoneal.

1 A. - Sin daño

En el grupo de animales en los que se colocaron los cisticercos en la superficie del cerebro (vía subaracnoidea) sin efectuar ninguna otra maniobra, no se pudieron demostrar cisticercos vivos ni muertos en las meninges ó en el cerebro, así como tampoco reacción inflamatoria aguda ni crónica en ninguno de los tiempos estudiados.

1 B.- Con daño mecánico

Un 14.2 % de los animales a los que se les provocó daño mecánico local con ruptura de la barrera hematoencefálica en el sitio de la implantación, mostraron cisticercos parenquimatosos que se consideraron viables dado que las membranas y

estructura internas estaban bien conservadas.

En algunos de los cisticercos se identificaron pequeños repliegues de la membrana en uno de sus polos que corresponden a la formación de yemas hijas inmaduras, sin embargo en ninguno de los casos se observaron yemas maduras que pudieran separarse de la vesícula madre por lo que no hubo aumento en el número de parásitos encontrados.

El parénquima cerebral que forma la interfase huésped-parásito muestra infiltrado inflamatorio leve caracterizado por la presencia de linfocitos, células plasmáticas y escasos eosinófilos y polimorfonucleares (Figura 4). En ninguno de los animales se identificaron células gigantes de cuerpo extraño. El parénquima cerebral vecino mostró gliosis focal reactiva mínima.

1 C.- Con daño inflamatorio

En los ratones inoculados con esferas de sefarosa recubiertas con albúmina bovina sérica se encontró que el 21 % de los ratones tenían un cisticercos parenquimatoso viable y 46 % mostraban granulomas subaracnoideos alrededor de fragmentos del parásito. Los granulomas estaban constituidos por macrófagos, algunos de aspecto epitelioides, por linfocitos y escasos polimorfonucleares y eosinófilos. No se observaron células multinucleadas.

2.-Implantación subaracnoidea en ratones con cisticercosis intraperitoneal

2 A.- Sin daño cerebral

En los animales con infección intraperitoneal con cisticercos vivos antes del implante intracerebral en los que no se realizó ninguna otra maniobra se observó reacción inflamatoria crónica local con formación de granulomas en el 44 % de los ratones (Figura 5). En el otro 56 % se observó fibrosis leve de las meninges y hemorragia antigua en el sitio del implante.

B.- Con daño mecánico

En el 4.7 % de los animales a los que se les provocó daño mecánico se encontraron cisticercos cerebrales viables (parenquimatosos). El estudio histopatológico mostró los cambios descritos previamente en los animales sin cisticercosis peritoneal; también se observó una reacción granulomatosa con destrucción de los cisticercos en 57.4 % de los animales.

2 C.- Con daño inflamatorio

Se observaron granulomas subaracnoideos en 80,9 % de los ratones en los que se produjo inflamación con sefariosa acoplada a BSA en la barrera hematoencefálica antes de la implantación de los cisticercos. Los granulomas estaban constituidos por células epitelioides, escasas células gigantes de cuerpo extraño, linfocitos y polimorfonucleares. En algunos de los granulomas se identificaron fragmentos de la pared del cisticerco. No se observaron en estos animales parásitos viables ni calcificaciones en las lesiones (Figura 7). Los granulomas estaban localizados principalmente en las meninges cercanas al sitio de la implantación. Las meninges distantes no muestran reacción inflamatoria. Los plexos coroides con hiperplasia leve del epitelio. En estos ratones hubo cisticercosis parenquimatosa en el 9,5 %, los cisticercos tienen membranas íntegras por lo que se consideraron viables, el parénquima cerebral vecino con escasa respuesta inflamatoria compuesta por linfocitos, eosinófilos y polimorfonucleares. La imagen histológica es indistinguible de la observada en los animales sin infecciones intraperitoneales.

Los hallazgos anatomopatológicos antes descritos se resumen en la tabla 4 en el que se agrupan los hallazgos en cisticercosis parenquimatosa y subaracnoidea.

7.2. Ensayo inmunoenzimático (ELISA)

7.2.1 Suero

En la Figura 9 se muestran los resultados obtenidos por ELISA en los sueros de los diferentes grupos de animales utilizando líquido vesicular de *T. crassiceps* para el ensayo. Los animales con infestaciones peritoneales previas al implante intracraneal presentan niveles altos (densidades ópticas mayores) de anticuerpos anticisticerco de la clase IgG. No se observan diferencias en los niveles de absorbancia obtenidas en el grupo testigo y en los grupos de animales que no tenían cisticercosis intraperitoneal previa. Por este método tampoco existe un aumento detectable de anticuerpos en los animales que solo se implantaron cisticercos en el cerebro .

La Figura 10 muestra los resultados obtenidos utilizando líquido vesicular de cisticercos de *T. solium* como fuente de antígenos para ELISA. Los grupos de animales sin cisticercosis peritoneal muestran niveles de absorbancia similares y en los tres grupos existen ratones que producen anticuerpos anticisticerco después del implante cerebral. No hay correlación entre los valores de absorbancia observados en todos los grupos con el tipo de cisticercosis que desarrollaron.

Los animales sin cisticercosis peritoneal, que se le provocó daño inflamatorio y desarrollaron cisticercosis parenquimatosa muestran D.O. más bajas que el resto de los animales del mismo grupo y que los ratones con cisticercosis parenquimatosa del grupo que se le provocó daño mecánico.

7.2.2.. Líquido cefalorraquídeo

No fue posible realizar determinación de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo por ELISA debido a la escasa cantidad obtenida por ratón (promedio de $10 \mu\text{l}$).

7.3. Inmunopunto en líquido cefalorraquídeo

Por esta técnica no se pudo detectar la presencia de anticuerpos en contra del cisticerco de *T. solium* en LCR de los ratones de los diferentes grupos experimentales así como en los testigos normales y con infestaciones peritoneales. Se utilizó líquido cefalorraquídeo de una rata con cisticercosis parenquimatosa por *T. crassiceps* como control positivo el cual mostró una reacción positiva.

7.4 Análisis estadístico

En la tabla 5 se muestran los datos obtenidos al comparar el efecto que tiene la infección peritoneal primaria y los diferentes tipos de daño a la barrera hematoencefálica en el desarrollo de cisticercosis cerebral parenquimatosa y subaracnoidea.

7.4.1. Cisticercosis parenquimatosa

No se observaron diferencias entre los grupos de ratones con cisticercosis peritoneal y sin cisticercosis peritoneal cuando no se ocasionó daño local de la barrera hematoencefálica ya sea por daño mecánico o inflamatorio ($p = 0.0462$). No existe diferencia estadísticamente significativa entre los tipos de daño producidos y la presencia de cisticercos viables en el cerebro (Figura 11).

7.4.2. Cisticercosis subaracnoidea

La presencia de granulomas en las leptomeninges fue significativamente mayor en los animales con cisticercosis peritoneal en todos los grupos estudiados (Figuras 12 y 13). No existen diferencias entre la frecuencia de granulomas encontrados y el tipo de daño producido en ambos grupos.

En la tabla 5 se resumen los resultados del análisis estadístico.

8. DISCUSION

Nuestros resultados demuestran que en el modelo experimental de cisticercosis cerebral que establecimos en ratones hembra BALB/c, para que el cisticerco implantado en la superficie del cerebro sobreviviera y se estableciera, es necesario que al momento del implante exista daño en el tejido cerebral subyacente y por lo tanto este alterada la barrera hematoencefálica (BHE). El efecto que tiene alterar la BHE por punciones múltiples en el desarrollo¹⁹ de cisticercosis se desconoce, pero se podría tratar de explicar de varias formas: a) Un efecto mecánico ya que la solución de continuidad producida favorece la entrada del cisticerco al tejido cerebral, b) La producción local de "factores" que ayuden al establecimiento de la larva, ya que se ha informado que cuando se lesiona el cerebro de ratones por punciones múltiples ó se corta, se produce localmente interleucina 1, la cual induce una proliferación de astrocitos los que al igual que las células de la microglia son capaces de producir interleucina 1²⁵. c) Permitiendo el paso de células, proteínas o citoquinas de la sangre al tejido cerebral las cuales pueden interactuar positivamente con el parásito.

Consideramos que cuando el daño producido a la BHE era de mayor duración (días) se esperaba que los cisticercos tuvieran mas posibilidades de sobrevivir y de esa manera aumentaría el número de ratones con cisticercosis parenquimatosa. Para este proposito utilizamos la inyección intracerebral de una solución de sefariosa unida a albúmina sérica bovina la cual se ha demostrado produce una respuesta inflamatoria en ratones no sensibilizados a nivel pulmonar; observamos un aumento en el porcentaje de ratones con cisticercosis parenquimatosa (21 %), pero este aumento no es estadísticamente significativo al compararse con el obtenido al producir sólo daño mecánico a la BHE ($p > 0.4000$).

Nuestros resultados muestran que el cisticerco implantado sobrevive en el cerebro por lo menos 40 días, pero a diferencia de lo que sucede en las infecciones peritoneales y subcutáneas por esta taenia, no es capaz de reproducirse asexualmente en el cerebro ya que no se observó aumento en el número de cisticercos recuperados. Esta hallazgo también es similar al observado en cisticercosis porcina y humana en la que los cisticercos de *T. solium* son capaces de sobrevivir por tiempos prolongados en el cerebro pero no de desarrollarse y convertirse en una taenia adulta^{20, 45, 46}.

En las infecciones intraperitoneales primarias en ratones, aproximadamente el 50 % de las larvas recuperadas después de la 4a semana están muertas; las larvas que sobrevivieron se reproducen asexualmente por gemación exógena y producen

infecciones que perduran toda la vida del ratón ^{49,51}. En los ratones a los que se sensibiliza previamente con inoculaciones subcutáneas de cisticercos y que posteriormente son retados con larvas vivas intraperitonealmente el porcentaje de larvas muertas recuperadas después de la cuarta semana aumenta a 85 %, las larvas son encapsuladas por una reacción granulomatosa del huésped y no se reproducen asexualmente. Para establecer si la infección intraperitoneal previa al implante cerebral de cisticercos protege a los animales de la cisticercosis cerebral, los ratones fueron inoculados intraperitonealmente con 10 cisticercos enteros viables 8 semanas antes del implante intracerebral; en el 86 % de los animales se observó una reacción inflamatoria crónica granulomatosa que provocó la muerte y posteriormente desintegración del cisticerco implantado. No se encontraron cisticercos viables que estuvieran encapsulados o rodeados por un granuloma y todos los animales presentaban anticuerpos anticisticerco por ELISA. Los datos obtenidos concuerdan con lo observado por otros autores en los que las infecciones con larvas enteras aumentan la resistencia a la reinfección en otros sitios anatómicos ³¹; de la misma manera la presencia de granulomas con destrucción del cisticerco sugiere que la inmunidad celular tiene un papel importante en la eliminación del parásito.

El 14 % de los animales con cisticercosis peritoneal desarrolló concomitantemente cisticercosis cerebral parenquimatosa y la imagen histopatológica es indistinguible de la observada en los animales sin cisticercosis peritoneal. No existe correlación entre los títulos de anticuerpos anticisticerco y el desarrollo de cisticercosis parenquimatosa, lo que concuerda en cierta forma con lo observado en la cisticercosis peritoneal experimental por *T. crassiceps*, en donde los anticuerpos no tienen un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad. El porcentaje de ratones con cisticercos viables es mayor en los grupos sin cisticercosis peritoneal lo que pudiera indicar que el cisticerco sobrevive más si no hay una respuesta inmune previa.

Para evitar la interferencia de las proteínas e inmunoglobulinas del huésped presentes en el líquido vesicular de los cisticercos de *T. crassiceps*, se decidió utilizar líquido vesicular de cisticercos de *T. solium* obtenido de cerdos para la determinación de anticuerpos anticisticerco en suero y líquido cefalorraquídeo, basados en las observaciones de que los cisticercos de ambas taenias comparten antígenos y se pueden substituir sin problema como fuente de antígeno en las pruebas de inmunodiagnóstico obteniéndose resultados similares ^{32, 34}, como también lo comprueban nuestros resultados.

En cerdos se ha informado que la reacción tisular al cisticerco de *T. solium* en

músculo estriado en infestaciones de 3 a 6 meses de duración, varía según el estadio de evolución de la larva, la mayoría de los parásitos están rodeados por una respuesta inflamatoria de tipo granulomatosa con eosinófilos y células plasmáticas productoras de anticuerpos contra el antígeno B del cisticerco ⁶⁰. En cisticercos obtenidos quirúrgicamente y en cerebros de humanos se ha documentado la presencia de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas en la interfase cerebro-parásito y el depósito de inmunoglobulinas y factores del complemento en los cisticercos ^{4, 39}; sin embargo cuando se han analizado el tipo de inmunoglobulinas, factores del complemento y morfología del parásito, se encontró que no hay correlación entre el tipo de daño observado en los cisticercos, el depósito de inmunoreactantes y los niveles de anticuerpos específicos en suero y líquido cefalorraquídeo. Se ha postulado que la respuesta tisular en los humanos depende de varios factores entre los que se encuentran: localización del parásito, estado de conservación de la larva, pero en general los cisticercos parenquimatosos presentan una mínima reacción inflamatoria en la interfase cerebro-parásito. Cuando el cisticerco se localiza en las leptomeninges ó ventrículos cerebrales de humanos la reacción inflamatoria es más intensa y se puede acompañar de daño vascular y no se ha correlacionado el grado de evolución de la larva con la intensidad de la respuesta inflamatoria.

Este modelo experimental ofrece la ventaja de poder estudiar la respuesta inicial del cerebro a este parásito y aumenta las expectativas de poder entender la cisticercosis humana a través de un modelo animal, ya que existen informes cada vez más frecuentes de que los céstodos que afectan a el ratón y al hombre producen inmunidad cruzada y las lesiones histopatológicas en el huésped intermediario son similares lo que hace el modelo *T. crassiceps*/ratón promisorio para el estudio de la cisticercosis cerebral.

9. CONCLUSIONES

- 1.- En este modelo se demostró que para que el implante cerebral de cisticercos sea exitoso es necesario que la barrera hematoencefálica esté alterada.
- 2.- No se encontraron diferencias entre el tipo de daño producido a la barrera hematoencefálica y la presencia de cisticercos "viables" en los diferentes grupos de animales.
- 3.- A diferencia de lo que ocurre en la cisticercosis peritoneal, la implantación subaracnoidea no permite la gemación y por lo tanto no hay multiplicación de los cisticercos.
- 4.- En este modelo experimental se ha logrado reproducir en cierto modo dos variedades de cisticercosis cerebral. Una es la cisticercosis parenquimatosa en la cual al igual que en el humano hay poca o nula respuesta inflamatoria y el cisticerco parece estar indemne. Este tipo de cisticercosis se observó predominantemente en animales no sensibilizados y con menor frecuencia en animales con cisticercosis peritoneal, la frecuencia fue proporcional al grado de daño tisular en el sitio del inóculo.
- 5.- El otro tipo de cisticercosis tiene similitudes con la cisticercosis subaracnoidea del humano en lo que concierne al grado de inflamación presente y la destrucción extensa del parásito. La reacción inflamatoria fue de tipo granulomatosa como se observa con frecuencia en la cisticercosis humana subaracnoidea de la base del cerebro. Contrariamente a lo que se observó en la cisticercosis parenquimatosa, en esta variedad no hay relación con el daño local inducido al tiempo de la implantación.

10. REFERENCIAS

- 1.- **Aluja A, Escobar A, Escobedo F, Flisser A, Lacllette JP, Larralde C, Madrazo I, Velazquez V, Wilms K.**(1987): "Cisticercosis". Fondo de Cultura Económica, México, D.F.
- 2.- **Bloom BR.**(1979): Games parasites play: How parasites evade immune surveillance. *Nature* 279: 21.
- 3.- **Craig PS.** (1988): Surface associated proteins and host IgG on early and late metacystode stages of *Taenia pisiformis*. *Parasite Immunology* 10: 243-254.
- 4.- **Correa D, Dalma D, Espinoza B, Plancarte A, Rabiela MT, Madrazo I, Gorodezky C, Flisser A.** (1985): Heterogeneity of humoral immune components in human cysticercosis. *Parasitol* 71: 535-541.
- 5.- **Correa D, Tovar A, Espinoza B, Plancarte A, Flisser A.** (1989): Cysticercosis Humana: Relación inmunológica Huésped-Parásito. En estudios sobre algunos aspectos biológicos de la cisticercosis humana y porcina su conocimiento e investigación en México. Flisser A y Malagon F. (ed), Limusa, México, pp 31-43.
- 6.- **Chernin J.** (1982): The nature of antigens common to both the metacystodes of *Taenia crassiceps* and its laboratory host. *J Helminthology* 56: 339.
- 6a.- **Díaz CS, Candil RA, Uribe BM, Willms K.**(1990): Serology as an indicator of *Taenia solium* tapeworm infections in a rural community in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 84: 563-566.
- 7.- **Díaz ML, Sciutto E, Fragoso G, Montoya RM, Govezensky T, Lomeli C, Larralde C.** (1989): El rol irrelevante de los anticuerpos en la determinación de la susceptibilidad a la cisticercosis experimental murina. *Memorias del VIII Congreso Nacional de Inmunología, San Luis Potosí, México.*
- 8.- **Dixon HBF, Lipscomb FM.** (1961): Cysticercosis an analysis and follow up of 450 cases. *Privy Council Med Res Special Rep Serial No 229 (Londres) P 58.*

- 9.- Diwan RA, Coker-Vann M, Brown D, y col. (1982): Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibody to cysticerci of *Taenia solium*. Am J Trop Med Hyg 31: 364-369.
- 10.- Espinoza BA, Flisser A, Placarte A, Larralde C. (1982): Immunodiagnosis of human cysticercosis: ELISA and Immunoelectrophoresis. In Cysticercosis: Present state of knowledge and perspectives. A Flisser, K Willms, JP Lacleite, C Larralde, C Ridaura and F Beltrán. (ed) Academic Press, New York pp 163-170.
- 11.- Espinoza B, Ruiz Palacios G, Tovar A, Sandoval MA, Plancarte A y Flisser A. (1986): Characterization by enzyme-linked immunosorbent assay of the humoral immune response in patients with neurocysticercosis and its applications in immunodiagnosis. J Clin Microbiol 24: 536
- 12.- Frago G, Lemus D, Trueba L. (1988): Inmunología de la cisticercosis murina causada por el cisticerco de *Taenia crassiceps* variedad ORF. Tesis Facultad de Química UNAM.
- 13.- Freeman RS. (1962): Studies on the biology of *Taenia crassiceps* Zeder, 1800, Rudolphi 1810 (Cestoda). Can J Zool 40:969-990.
- 14.- Freeman RS. (1964): Studies on response of intermediate hosts to infection with *Taenia crassiceps* (Zeder, 1800 Cestoda). Can J Zool 42: 367-385.
- 15.- Freeman RS. (1980): Studies on responses of intermediate host to infection with *Taenia crassiceps* (Zeder 1800) cestoda. Can J Parasitol 50: 437
- 16.- Freeman RS, Fallis A, Shea M, Maberley AL, Walters I.(1973). Intraocular *Taenia crassiceps* (Cestoda) Part II. The Parasite. Am J Trop Med Hyg 22: 493.
- 17.- Estañol B, Corona T, Abad P. (1986): A prognostic classification of cerebral cysticercosis: Therapeutic implications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 49: 1131-1134.
- 18.- Flisser A, Espinoza B, Tovar A, Plancarte A, Correa D. (1980): Host-Parasite relationship in cisticercosis immunologic study in different compartments of the host. Vet Parasitol 20: 95-102.

- 19.- Flisser A, Pérez-Monfort R, y Larralde C (1979): The immunology of human and animal cysticercosis: A review. Bull WHO 57:839.
- 20.- Flisser A, Willms K, Lacleste JP, Larralde C, Ridaura C, and Beltran F.(1982):Cysticercosis: Present state of knowledge and perspectives. Academic Press, New York.
- 21.- Flisser A, Rivera L, Trueba J, y col. (1982): Immunology of human neurocysticercosis. En A. Flisser, K Willms, JP Lacleste, C Larralde, C Ridaura, and F Beltran (ed), Cysticercosis: Present state of knowledge and perspectives. Academic Press, New York, pp 549-564.
- 22.- Flisser A, Woodhouse E, Larralde C. (1980):Human cysticercosis: Antigens, antibodies and non responders. Clin Exp Immunol 39:27.
- 23.- Garcia JH, Klatzo I, Archer T, Lossinsky AS. (1981): Arterial air embolism. Structural effect on the gerbil brain. Stroke 12: 414-421.
- 24.- Gardner B, Goldberg M, Heinner D.(1984): The natural history of parenchymal central nervous system cysticercosis. Neurology 34 (supl 1): 90
- 25.- Guillian D, Lachman LB. (1985): Interleukin-1 stimulation of astroglial proliferation after brain injury. Science 228 : 497-499
- 26.- González-Barranco D, Sandoval-Islas ME, Trujillo-Valdez VM. (1978): Reacción de inmunofluorescencia indirecta en cisticercosis. Arch Invest Med (México) 9: 51-58
- 27.- Good AH, Miller KL. (1976): Depression of the immune response to sheep erythrocytes in mice infected with *Taenia crassiceps* larvae. Infection and Immunity 14: 449-456.
- 28.- Hilwing RW, Cramer JD. (1983): In vivo cross reactivity of *Taenia saginata* and *Taenia crassiceps* antigens in bovine cysticercosis. Vet Parasitol 12 155-164
- 29.- Husted ST, and Williams JF. (1977): Permeability studies on taenid metacestodes: I.

Uptake of proteins by larval stages of *Taenia taeniaeformis*, *T. crassiceps*, and *Echinococcus granulosus*. J Parasitol 63: 314-321.

30.- Kroeze WK, Freeman R S. (1983): *Taenia crassiceps* fate of cysticerci following ingestion by the mouse. Exp Parasitol 54: 425-431.

31.- Kroeze WK, Freeman RS (1983): Growth and development of *Taenia crassiceps* cestoda in the small intestine and peritoneal cavity of mice following oral infection. Can J Zool 61: 1598-1604.

32.- Larralde C, Montoya RM, Sciutto E, Dfaz ML, Govezensky T, Coltori E. (1989): Deciphering Western blots of tapeworms antigens (*Taenia solium*, *Echinococcus granulosus* and *Taenia crassiceps*) with sera from neurocysticercosis and hydatid disease patients. Am J Trop Med Hyg 40: 282-290.

33.-Larralde C, Laclette JP, Owen CS y col. (1986): Reliable serology of *Taenia solium* cysticercosis with antigens from cyst vesicular fluid; ELISA and hemmagglutination tests. Am J Trop Med Hyg 35: 965-973.

34.- Larralde C, Sotelo J, Montoya RM, Palencia G, Padilla A, Govezensky T, Dfaz ML, Sciutto E. (1990): Immunodiagnosis of human cysticercosis in cerebrospinal fluid. Arch Pathol Lab Med 114: 926-928

35.- Lossinsky AS, Vordrodt AW, Wisniewski HM, Iwanoski L. (1981): Ultracytochemical evidence for endothelial channel-lysosome connections in mouse brain following blood-brain barrier changes. Acta Neuropathol (Berl) 53: 197-202.

36.- Lossinsky AS, Vordrodt AW, Winsniewski HM. (1983): Ultracytochemical studies of vesicular and canalicular transport structures in the ingerto mammalian blood-brain barrier. Acta Neuropathol (Berl) 61: 239-245.

37.- Madrazo I, Sandoval M, Leon V. (1989): Cisticercosis humana y porcina su conocimiento e investigación en México. En Flisser A y Malagon F (ed). Limusa, México pp 47.

38.- Mahajan RC.(1982): Geographical distribution of human cysticercosis. In

Cysticercosis: Present State of knowledge and perspectives. A Flisser, K Willms, JP Lacleste, C Larralde, C Ridaura, and F Beltran (ed). Academic Press. New York, pp 39-46.

39.- Mancilla JR, Szymanski JJ, Estañol VB. (1987): Demostración de inmunoglobulinas y complemento en la interfase huésped-parásito en cisticercosis del sistema nervioso central. *Patología* 25: 83-89.

40.- Márquez-Monter H. (1971): Cysticercosis. In *Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases*. R A Marcial-Rojas (ed) Williams & Wilkins, Baltimore, pp 592-617.

41.- Martínez-Cairo S, Rufz-Macias C, López-Roman M, Matesos-Gómez H. (1980): Usefulness of concentrated CSF hemagglutination technique for the diagnosis of cerebral cysticercosis. *Arch Invest Med (Méx)* 17: 347-59.

42.- MacCormick GF, Zee CS, Heiden J. (1982): Cysticercosis cerebri. Review of 127 cases. *Arch Neurol* 39: 534-39

43.- Mitchell WG, Snodgrass RS. (1985): Intraparenchymal cerebral cysticercosis in children. A benign prognosis. *Pediat Neurol* 1: 151-156.

44.- Nieto D. (1956): Cysticercosis of the nervous system. Diagnosis by means of the spinal fluid complement fixation test. *Neurology* 6:725-738.

45.- Rabelela-Cervantes MT, Rivas-Hernández A, Rodríguez-Ibarra J, Castillo-Medina S, and Cancino F. (1982): Anatomopathological aspects of human brain cysticercosis. En A Flisser, K Willms, JP Lacleste, C Larralde, C Ridaura and F Beltran (ed). *Cysticercosis: Present state of knowledge and perspectives*. Academic Press, New York, pp 179-200.

46.- Rabelela MT, Rivas A, Rodríguez J. (1979): Consideraciones anatomopatológicas sobre la cisticercosis cerebral como causa de muerte. *Patología* 17: 119.

46a.- Sarti E, Schantz PM, Plancarte A y col. (1992). Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 46: 677-685.

47.- Schenone H, Villaroel F, Rojas A, Ramírez R. (1982): Epidemiology of human

cysticercosis in latin america. En A. Flisser, K. Willms, J.P. Lacleste, C. Larralde, C. Ridaura and F. Beltran (ed). Cisticercosis: Present state of knowledge and perspectives. Academic Press. New York pp 25-38.

48.- Sciutto E, Fragoso G, Diaz ML, y col. (1991): Murine *Taenia crassiceps* cysticercosis: H-2 complex and sex influence on susceptibility. Parasitol Res 77: 243-46.

49.- Sciutto E, Fragoso G, Trueba L y col. (1990): Cysticercosis vaccine: cross protecting immunity with *T. solium* antigens against experimental murine *T. crassiceps* cysticercosis. Parasite Immunol 12: 697-701.

50.- Siebert AE Jr, Good AH, Simmon JE. (1978): Kinetics of primary and secondary infections with *Taenia crassiceps* metacestodes (Zeder 1800, Rudolphi 1810). Int J Parasitol 8: 39.

51.- Siebert AE Jr, Good AH. (1980): *Taenia crassiceps*: Immunity to metacestodes in BALB/c and BDF 1 mice. Exp Parasitol 50: 437-446.

52.- Sieber AE Jr, Blitz RR, Morita CT, Good AH. (1981): *Taenia crassiceps*: Serum and surface immunoglobulins in metacestodes infection of mice. Exp Parasitol 51: 418-430.

53.- Sotelo J, Guerrero V, Rubio F. (1985): Neurocysticercosis: A new classification based on active and inactive forms: A study of 753 cases. Arch Inter Med 145: 442-445.

54.- Tzang VCW, Joy AB, Boyer AE. (1989): An enzyme linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosis of human cysticercosis (*Taenia solium*). J Infect Dis 159: 50-59

55.- Trimble JJ, Lumsden D.(1975): Cytochemical characterization of tegument-membrane associated carbohydrates in *T. crassiceps* larvae. J Parasitol 61: 665.

56.- Vogelweid CM, Kier AB. (1988): A technique for the collection of cerebrospinal fluid from mice. Lab Anim Sci 38: 91-92.

57.- Vorbrodt AW, Lassamann H, Wisniewski HM, Lossinsky AS. (1981): Ultracytochemical studies of the blood-meningeal barrier (BMB) in rat spinal cord. Acta

Neuropathol (Berl) 55: 113-123.

58.- Villagran UJ, Olvera RJE. (1988): Cisticercosis humana. Estudio clínico y patológico de 481 casos de autopsia. Patologia 26: 149-156.

59.- Willms K, Arcos L. (1977): *Taenia solium*: Host serum proteins on the cysticercus surface identified by an ultrastructural immunoenzyme technique. Exp Parasitol 43: 396-406.

60.- Willms K, Merchant MT. (1980): The inflammatory reaction surrounding *Taenia solium* larvae in pig muscle: Ultrastructural and light microscopic observations. Parasite Immunol 2: 261.

61.- Willms K, Merchant MT, Díaz S, Arcos L. (1982): Host Parasite interface in the metacestode of *Taenia solium*. En A Flisser, K Willms, JP Lacleste, C Larralde, C Ridaura and F Beltran (ed). Cysticercosis: Present state of knowledge and perspectives. Academic Press, New York, pp 179-200.

61a.- Woodhouse E, Flisser A, Larralde C. (1982). Seroepidemiology of human cysticercosis in México. En A Flisser, K Willms, JP Lacleste, C Larralde, C Ridaura and F Beltran (ed). Cysticercosis :Present state of knowledge and perspectives. Academic Press, New York, pp 11-23.

62.- Zakaroff SGH, Beck L, Platzer EG, Spiegelberg HL. (1989): The IgE and IgG Subclass Responses of mice to four helminth parasites. Cell Immunol 119:193-201.

TABLA 1

**PROGRAMA CLASIFICACION DE LA NEUROCISTICERCOSIS
PRIORITARIO PARA EL CONTROL DE TAENIASIS/CISTICERCOSIS
DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD**

LOCALIZACION:

Parenquimatosa

En líquido cefalorraquídeo

Ventricular

Libre

Fija

Subaracnoidea

Cortical

Basal

Espinal

Mixta

ETAPA DEL PARASITO:

Prequistica

Quística

Quiste coloide (probablemente muerto)

Necrótico

Calcificado (muerto)

REACCION INFLAMATORIA:

Mínima

Ostensible

Aguda

Crónica

Tisular focal

Vascular

Mixta

ESTRUCTURAS AFECTADAS:

Leptomeninges

Encéfalo o médula espinal

Epéndimo

Vasos

Nervios

CONSECUENCIAS PATOLOGICAS:

Hidrocefalia

Isquemia/Infarto

Efecto de lesión ocupativa

Edema

Vasculitis

Neuritis

Tomado de: Madrazo I, Sandoval M, Leon V. (1989):
Cisticercosis Humana y porcina su conocimiento e investigación, en
México, Flisser A y Malagva F. (ed) Editorial Limusa, México 37

TABLA 2

CLASIFICACION DE LA NEUROCISTICERCOSIS

LOCALIZACION DEL PARASITO EN EL CEREBRO HUMANO	DURACION DE LA ENFERMEDAD	ESTADO DEL PARASITO DE LA ENFERMEDAD ^a
Parénquima	Aguda	Prequístico, inflamatoria Quístico, inflamatoria
	Crónica	Vivo quístico, no inflamatoria Quiste, granulomatosa Granuloma Calcificado
Ventricular	Aguda	Quístico, inflamatoria Vivo quístico, no inflamatoria quiste, granulomatosa
	Crónica	Granulomatosa Calcificado
Líquido cefalorraquídeo	Aguda	Quístico, inflamatoria
	Subaracnoideo	Vivo quístico, no inflamatoria Quiste, granulomatosa Granulomatosa adhesiva Calcificado Cicatriz aracnoidea
Mixta		

- a) Los parásitos pueden ser únicos o múltiples y ser de tipo celuloso, racemoso o coexistir ambos.
- b) Consecuencias de la Neurocisticercosis: leptomeningitis, encefalitis, ependimitis, vasculitis, hidrocefalia, efecto de masa y neuritis.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS PRUEBAS INMUNOLOGICAS USADAS EN EL DIAGNOSTICO DE CISTICERCOSIS CEREBRAL

PRUEBA	MUESTRA	ANTIGENO	INDIVIDUOS NORMALES	RANGO DEL % EN CASOS POSITIVOS			REF.
				CISTICERCOSIS CONFIRMADAS	CISTICERCOSIS PROBABLE	PACIENTES NEUROLOGICOS	
Fijación de Complemento	Líquido Cefalorraquídeo	Extracto crudo	0 - 3	-	38 - 45	0 - 36	44
Inmunolectroforesis	Suero	Extracto crudo salino <i>T. solium</i>	0 - 13	54 - 87	47 - 83	4 - 24	10 21
Inmunofluorescencia Indirecta	Suero	Cortes de larvas <i>T. solium</i>	0 - 5	8 - 95	-	-	26
Hemaglutinación	Suero	Extracto crudo deslipidizado <i>T. solium</i>	4 - 25	10 - 92	8 - 43	10 - 50	41
Ensayo Inmunoenzimático	Suero	Antígeno B <i>T. solium</i>	5	79	-	-	9
	Líquido Cefalorraquídeo		-	81	-	-	11
Ensayo Inmunoenzimático	Líquido Cefalorraquídeo	Líquido vesicular <i>T. crassiceps</i>	0	92 - 97	ND	0	33
		Líquido vesicular <i>T. solium</i>	0	95		0	34
Inmuno transferencia en papel	Suero	Glicoproteínas <i>T. solium</i>	0	98	ND	0	54
	Líquido Cefalorraquídeo			100	ND	0	

TABLA 3

TLABA 4
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

GRUPO	SIN DAÑO	DAÑO MECANICO	DAÑO INFLAMATORIO
CISTICERCOSIS PARENQUIMATOSA			
SIN CISTICERCOSIS PERITONEAL	0/17 (0%)	3/21 (14.2%)*	6/28 (21%)*
CON CISTICERCOSIS PERITONEAL	0/18 (0%)	1/21 (4.7%)*	2/21 (9.5%)*
CISTICERCOSIS SUBARACNOIDEA			
SIN CISTICERCOSIS PERITONEAL	0/17 (0%)	8/21 (38%)+	13/28 (46.4%)+
CON CISTICERCOSIS PERITONEAL	8/18 (44.4%)+	12/21 (57.14%)+	17/21 (80.9%)+

* CISTICERCOS VIABLES
+ CISTICERCOS MUERTOS

Tabla 5

Cisticercosis intraparenquimatosa

	Sin cist. peritoneal	Con cist. peritoneal
Sin daño vs daño mecánico	p = 0.1576 NS	p = 0.5384 NS
Sin daño vs daño inflamatorio	p = 0.0462 ES	p = 0.2834 NS
Daño mecánico vs inflamatorio	p = 0.4000 NS	p = 0.5000 NS

Cisticercosis subaracnoidea

Sin daño vs daño mecánico	p= 0.004 ES	p= 0.6386 NS
Sin daño vs daño inflamatorio	p= 0.005 ES	p= 0.0418 ES
Daño mecánico vs inflamatorio	p= 0.0418 NS	p= 0.1818 NS

Tabla 5

ANALISIS ESTADISTICO

Cisticercosis parenquimatosa

	Sin cist. peritoneal	Con cist. peritoneal
Sin daño vs daño mecánico	p = 0.1576	p = 0.5384
Sin daño vs daño inflamatorio	p = 0.0462 *	p = 0.2834
Daño mecánico vs inflamatorio	p = 0.4000	p = 0.5000

Cisticercosis subaracnoidea

Sin daño vs daño mecánico	p = 0.004 *	p = 0.6386
Sin daño vs daño inflamatorio	p = 0.005 *	p = 0.0418 *
Daño mecánico vs inflamatorio	p = 0.0418	p = 0.1818

* = Estadísticamente Significativo.



Figura 1. Microfotografía de un cisticerco de *T crassiceps* gemante. Algunas de las yemas hijas ya se han desprendido (flecha) y otras permanecen unidas a la membrana externa (*) (Grocott 75x).

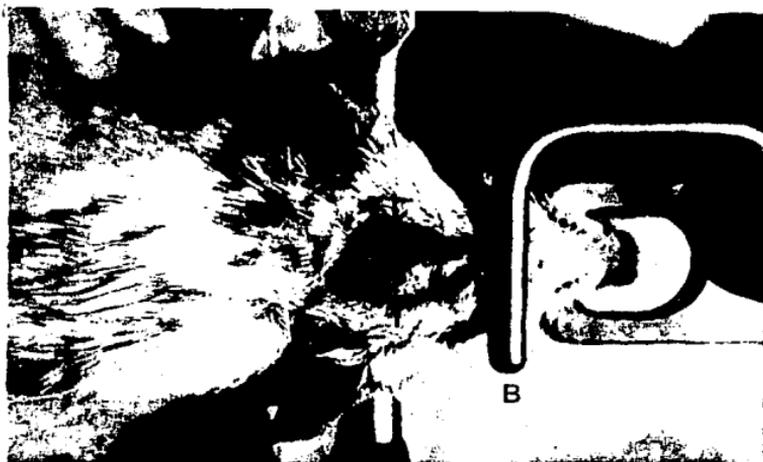


Figura 2. Ratón en posición para el implante de cisticercos intracerebrales. Nótese los agujeros de craneotomía a cada lado de la sutura sagital (flecha), la barra (B) y los lápices (L) del aparato de cirugía esteoreotáxica prara mantener la posición del cráneo.

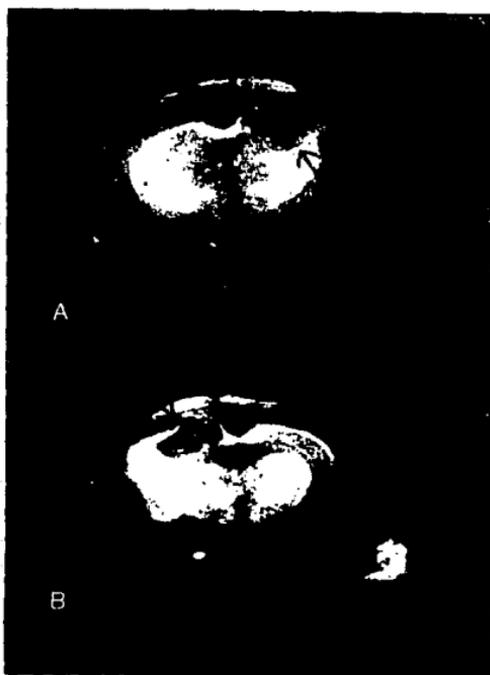


Figura 3. A. Corte coronal del cráneo óseo y cerebro en el que se observa un cisticerco intraparenquimatoso en el hemisferio izquierdo (flecha). B. corte opuesto.



Figura 4. Corte coronal del cráneo óseo y cerebro, en el espacio subdural unidos a las leptomeninges se observan dos granulomas (flecha).

5A



Figura 5. A. Microfotografía de un cisticerco de *T. crassiceps* inmaduro, intraparenquimatoso (c), la interfase cisticerco cerebro esta constituida por tejido cerebral con escaso infiltrado inflamatorio. Note la ausencia de una cápsula (H/E 75x). B. Acercamiento del cisticerco que muestra una membrana íntegra (m) y laguna central (L). El tejido cerebral con escaso infiltrado linfocitario (flecha), aumento mínimo de astrocitos y microglia (H/E 150x).

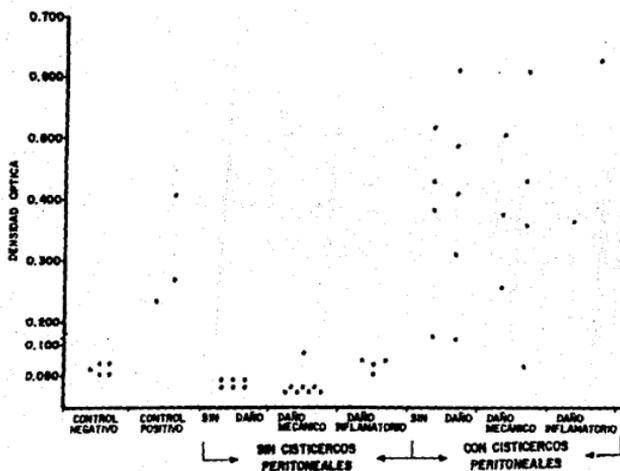


Figura 7. Microfotografía de un granuloma en las leptomeninges constituido por histiocitos epitelioides y escasos linfocitos (flechas). La corteza cerebral subyacente (cc) no presenta infiltrado inflamatorio (H/E 150x).



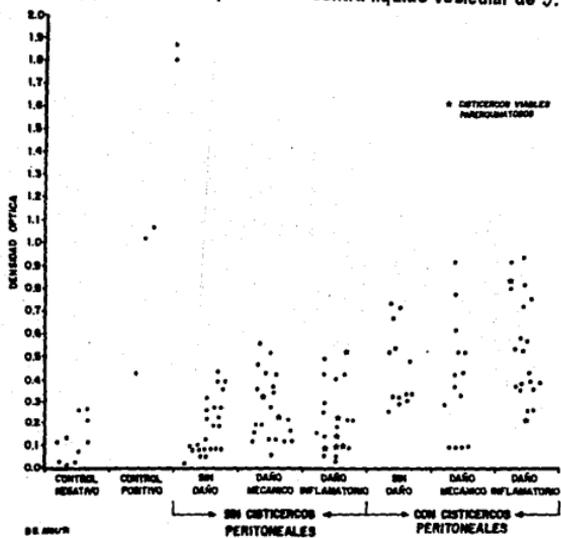
Figura 8. Microfotografía de un granuloma que rodea a un cisticerco parcialmente desintegrado, en el que todavía se reconoce el tegumento (flecha) (H/E 75x).

ELISA de reacción de IgG de ratón experimental contra líquido vesicular de *S. crassicauda*



GRUPOS EXPERIMENTALES
FIGURA 9

ELISA de reacción de IgG de ratón experimental contra líquido vesicular de *T. solium*



GRUPOS EXPERIMENTALES
FIGURA 10

TESIS DE GRADUACION
 M.C. DR. A. BALBUENA

FIGURA 11

CISTICERCOSIS PARENQUIMATOSA

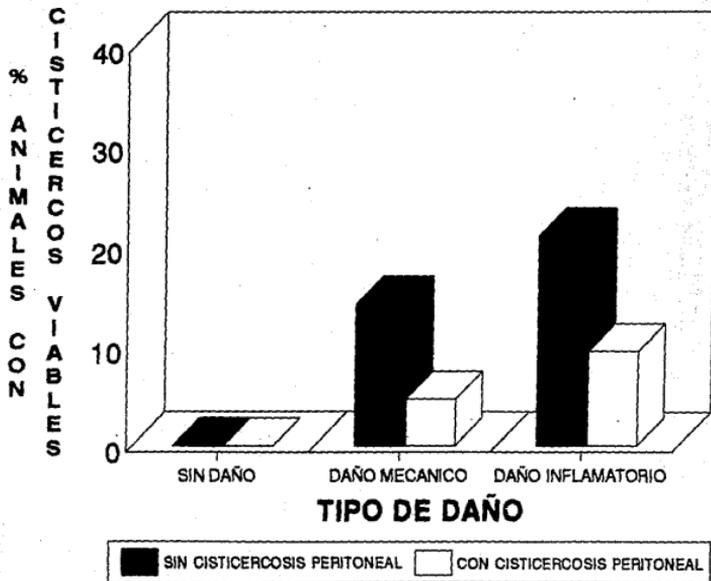


FIGURA 12

CISTICERCOSIS SUBARACNOIDEA

