

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUAREZ”**

TITULO DE TESIS

**CORRELACION DEL PERFIL INMUNOLÓGICO CON LA FORMA
CLINICA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
NEUROCISTICERCOSIS VESICULAR SINTOMÁTICA**

**PARA RECIBIR EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN
*NEUROLOGIA***

DANIEL SAN JUAN ORTA



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.

FIRMAS

DRA AGNES FLEURY
Departamento de Investigación Clínica
Tutor

DR. FERNANDO ZERMEÑO POHLS
Sudirección de Neurología

DR. RICARDO COLIN PIANA
Dirección de Enseñanza

AGRADECIMIENTOS

A mi familia que me han apoyado en todo momento.

A mis profesores por su dedicación y paciencia.

Al instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
por su asistencia técnica y científica.

A las Dras. A. Fleury y Edda Sciutto por su dedicación y motivación.

INDICE

Páginas

| | |
|--------------------------------|-------|
| 1. Título | 1 |
| 2. Firmas | 2 |
| 3. Agradecimientos | 3 |
| 4. Introducción y Antecedentes | 5-8 |
| 5. Hipótesis | 9 |
| 6. Objetivos | 9 |
| 7. Metodología | 10-15 |
| 8. Análisis Estadístico | 16 |
| 9. Consideraciones Éticas | 16 |
| 10. Resultados | 17-26 |
| 11. Discusión y Conclusiones | 27-34 |
| 12. Referencias | 34-38 |

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La cisticercosis es una enfermedad parasitaria causada por la fase larvaria de *Taenia solium* que afecta tanto a humanos como a cerdos. En el ser humano, es el agente responsable de la neurocisticercosis (NCC), enfermedad neurológica que puede afectar gravemente la salud humana. Esta parasitosis es endémica en países en desarrollo localizados en América Latina, Asia y África donde representa un grave problema socioeconómico, especialmente en áreas donde la falta de instalaciones sanitarias adecuadas favorecen las condiciones que promueven la transmisión del parásito. Esta entidad es reconocida como un problema de salud pública, siendo considerada como la parasitosis más frecuente del sistema nervioso central.^{1,2,3,4,5,6.}

En México, la NCC representa un problema importante de salud. En dos estudios epidemiológicos recientes realizados en zonas rurales de México (Puebla y Morelos) se encontró una prevalencia de alrededor del 9.1% de los habitantes, la mayoría de los casos tuvieron formas calcificadas y asintomáticas. La seroprevalencia reportada fue de 43.8%^{10, 28} Otros estudios han mostrado cifras menores de seroprevalencia de 4.9% en otras zonas del país.^{20,21} Los estudios hospitalarios muestran una frecuencia de hasta 8.6% en los pacientes hospitalizados y lo provenientes de autopsias estiman que es causa de fallecimientos en el 1-2% de la población de hospitales generales^{7,8,9,10.}

Las manifestaciones de esta enfermedad dependen del número, localización y estadio de los parásitos en el SNC. La neurocisticercosis puede presentarse de manera totalmente

asintomática, o mostrar signos y síntomas que varían desde leve a severos. Al parecer, la mayor parte de los individuos infectados son asintomáticos y los que presentan sintomatología pueden tener un cuadro tan variable desde una simple cefalea hasta un cuadro severo de hipertensión endocraneana ^{10,11,12}. Entre las principales complicaciones se pueden mencionar: Crisis convulsivas (52%), hipertensión intracraneana (28%), cefalea (43%), alteración del estado mental (24%), etc¹⁵. Su diagnóstico se establece analizando en conjunto los datos clínicos, epidemiológicos y los estudios de imagen TC y RM2 los cuales constituyen el «estándar de oro» para el diagnóstico de neurocisticercosis en la práctica diaria. Sin embargo, estos métodos son de altos costos y frecuentemente no accesibles en los países endémicos ^{1,2}. El análisis anatómico patológico establece el diagnóstico definitivo. Existen diferentes lineamientos de tratamiento sintomático y específico para esta entidad que incluyen albendazol, praziquantel y esteroides entre otros.²

Diversos factores participan en esta heterogeneidad. Entre los factores del hospedero se han encontrado involucrados el género, la edad y el tipo de reacción inmunológica desarrollada. Se ha observado que las mujeres jóvenes desarrollan una reacción inflamatoria más intensa en comparación con los hombres ^{13,14}. También se ha documentado que el cuadro clínico de la NCC es diferente entre niños y adultos. En los niños la forma más frecuente consiste en la presencia de un parásito único, inflamatorio y localizado en el parénquima, mientras que en los adultos sintomáticos, la presentación con parásitos múltiples, vesiculares localizados en las cisternas de la base del cráneo es la más común ^{15,16}. La respuesta inmunológica relacionada a las diferentes formas clínicas

ha sido poco explorada. Un estudio inmunológico mostró que la NCC calcificada y asintomática se asocia a una respuesta antiinflamatoria de tipo Th2, con incrementos de IgG4, IL-4, IL-5 e IL-13 (Chavarria et al., 2003)¹⁷. En otro estudio que analizó lesiones granulomatosas cerebrales se evidenció una reacción local de fibrosis, angiogenesis e inflamación mixta con mayor prevalencia del perfil inmunológico tipo Th1 manifestado por la mayor elevación de INF γ , IL-18 y TGF- β en el tejido circundante lo cual fue asociado a una mayor severidad de los síntomas.²³ En varios estudios realizados que incluyeron humanos, cerdos y modelos experimentales de ratón se ha encontrado que existe una tendencia a la inmunosupresión, aunque los resultados son contradictorios y no permiten una conclusión precisa de las alteraciones de la respuesta inmune ocasionada directamente por el parásito o sus productos. Un estudio reciente en humanos comparó los patrones inmunológicos inflamatorios y no inflamatorios de la enfermedad encontrando una predominancia de la respuesta inmunológica Th1 en la forma de presentación inflamatoria y un componente mixto Th1 y Th2 en la segunda.^{24,25} Uno de los primeros estudios donde se analiza la relación de la inmunidad celular en sangre periférica y la forma de presentación clínica involucro a casos sintomáticos y asintomáticos. Los pacientes asintomáticos se presentaron con lesiones de cisticercosis calcificadas en el parénquima cerebral o en los surcos del espacio subaracnoideo con una respuesta predominantemente TH2 (IL-4, IL5, IL3), elevados niveles de IL 12 en los supernadantes de las células mononucleares de sangre periférica estimulados y bajos niveles en plasma de todas las subclases de IgG específicas. Mientras que en los pacientes sintomáticos constituyeron un grupo más heterogéneo, con cisticerco único o múltiple en estadios vesicular, coloidal, calcificado o mixto. Este último grupo mostró

parásitos localizados en el espacio subaracnoideo de la base y /o en los surcos, en las cavidades ventriculares, en el parénquima o en localizaciones mixtas. Los cuales mostraron una respuesta celular inmune específica deprimida y un incremento de los niveles de todas las subclases específicas de IgG. Esta evidencia apoya la existencia de dos tipos de perfiles inmunes de acuerdo a la neurocisticercosis sintomática o asintomática.²⁷ La determinación de los perfiles inmune en las diferentes etapas del parasito y las formas clínicas podrían ayudar a desarrollar terapias inmunológicas más adecuadas. Existen pocos estudios que han intentado cambiar el patrón Th1/Th2 en la neurocisticercosis, los ensayos con modelos animales muestran que la terapia con citocinas puede modificar el perfil inmune y favorecer una mayor resistencia a la infección y probablemente inducir la destrucción del parásito o modular de la respuesta inflamatoria relacionada a los síntomas.²⁶ Lo cual podría ser de utilidad como tratamiento para los casos resistentes a las terapias convencionales actuales.

Con relación al tratamiento también se ha observado una heterogeneidad en la respuesta. Aunque en la mayoría de los casos el tratamiento se asocia con una mejoría clínico-radiológica a largo plazo, algunos pacientes requieren más de un ciclo de tratamiento y en menor número, el tratamiento no modifica la parasitosis. Los factores involucrados en la diversidad de la evolución al tratamiento no se han estudiado en forma sistemática pero los factores más importantes en general son el número de quistes y la localización del parasito. Un quiste único, pequeño y parenquimatoso responde generalmente mejor que varios parásitos localizados en el espacio subaracnoideo o en los ventrículos. Al respecto de la respuesta inmune asociada al tratamiento no existe

información aunque su estudio podría resultar relevante para conocer la evolución biológica del parasito o permitir el desarrollo de nuevas terapias inmunomoduladoras.

13,18,19 .

2. HIPOTESIS.

1. Existen factores inmunológicos asociados a la respuesta o la ausencia de respuesta al tratamiento específico (albendazol) en pacientes con NCC vesicular sintomática
2. La respuesta al tratamiento específico en caso de NCC vesicular sintomática no depende de factores inmunológicos.

3. OBJETIVOS.

1. Describir los perfiles inmunológicos asociados con las diferentes formas de neurocisticercosis vesicular sintomática.
2. Determinar si ciertos parámetros inmunológicos pueden asociarse con la respuesta o la no respuesta al tratamiento específico (albendazol) en los casos de neurocisticercosis vesicular sintomática.

6. METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, analítico, prospectivo, piloto y longitudinal

Se seleccionaron entre 1998 y 2002 por muestreo consecutivo a 35 pacientes con diagnóstico de NCC en fase vesicular que acudieron a los servicios de Urgencias o de Consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. Para evaluar su perfil inmunológico, se tomó a 22 de ellos una muestra de LCR y a 13 de ellos una muestra de suero. El diagnóstico de neurocisticercosis se realizó de acuerdo a los criterios de cisticercosis y neurocisticercosis de *Del Brutto et al*²². Se incluyeron a los pacientes que presentaron cisticercosis cerebral con parásitos en estadio vesicular. Los pacientes fueron hospitalizados en el Departamento de Neurología para su diagnóstico y tratamiento.

Caracterización de los casos

Los estudios radiológicos de TC y/o RM permitieron definir el número de lesiones (únicas o múltiples), el estado del cisticerco (vesicular, coloidal o calcificado) y su localización en el sistema nervioso. El análisis del líquido cefalorraquídeo se realizó en todos los pacientes como parte de su diagnóstico y del seguimiento.

La severidad de los síntomas se estableció a través del interrogatorio y la exploración física de los pacientes por dos neurólogos. Se definieron 2 grupos.

Grupo Leve-Moderado: Con síntomas o signos neurológicos, sin evidencia clínica de hipertensión intracraneal.

Grupo Severo: Síndrome de hipertensión intracraneana asociado o no a otros signos o síntomas neurológicos.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con cuadro clínico y estudios paraclínicos compatibles con neurocisticercosis vesicular sintomática de acuerdo con los criterios del *Del Bruto et al*²²
- Sin antecedentes de haber recibido tratamiento previo con esteroides o albendazol.

Criterios de exclusión:

- Contraindicaciones para obtener líquido cefalorraquídeo,
- Embarazo
- Estados conocidos de hipersensibilidad a alguno de los medicamentos.
- No firma del consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

Traslado a otra unidad o imposibilidad para la valoración de la evolución.

Tratamiento recibido

El tratamiento específico estandarizado incluyó dexametasona 8 mg IV cada 8 hrs durante su hospitalización. Al día 4 se le adiciono albendazol a dosis de 30 mg/kg/día por 7 días y se valoro su egreso al finalizar. Solo 3 pacientes recibieron albendazol a 15 mg/kg/día. En el caso de epilepsia secundaria se inicio tratamiento con difenilhidantoína 125 mg IV cada 8 hrs durante su estancia y su conversión a vía oral junto con la prednisona a 1 mg/kg/día al egreso. En algunos casos fue necesaria la colocación de un sistema de derivación ventrículo peritoneal para el tratamiento de la hidrocefalia secundaria.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Los expedientes de los pacientes fueron revisados en el periodo del 2005 al 2006. Se evaluó si habían requerido 1 ciclo o más de tratamiento con albendazol para lograr la desaparición o la involución completa de los cisticercos. Se definió como respondedor al tratamiento a los pacientes que requirieron un solo ciclo de tratamiento y como no respondedor a los pacientes que necesitaron más de 1 ciclo de tratamiento.

Estudio del Perfil Inmunológico

Preparación del Antígeno

Los cisticercos completos de *T. solium* se obtuvieron del músculo esquelético de un puerco infectado de la región central de México, se lavaron con solución amortiguada

con fosfato, homogenizaron y se centrifugaron a 14000 rpm por 45 minutos a 4°C. Del sobrenadante se recuperaron los antígenos solubles, el calcio se precipitó con oxalato de amonio 0.3 M e hidróxido de amonio y la muestra se centrifugó a 14000 rpm por 40 minutos a 4°C. Se recuperó el sobrenadante el cual se esterilizó por filtración. La concentración de proteínas se cuantificó por el método de Lowry. Se prepararon alícuotas las cuales se congelaron a -20°C hasta su uso como fracción de antígeno completo.

Perfiles inmunológicos

Se midieron los siguientes parámetros: Subclases de IgG específicos de *T. solium* (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), proliferación celular específica in vitro (antígenos de *T. solium*, citocinas TH1 (IL-12, INF γ), TH2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) y citocinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral TNF- α) en el sobrenadante de las células estimuladas específicamente con los antígenos de *T. solium*.

Proliferación Linfocitaria

Diez a veinte mililitros de sangre venosa periférica fueron obtenidos de 13 participantes en un tubo con EDTA. La sangre fue diluida 1:2 con medio RPMI 1640 (Gibco BRL, Grand Island, N.Y.) y colocada sobre Ficoll-Hypaque (Pharmacia Fine Chemicals, lugar), las células mononucleares fueron obtenidas después de 30 minutos de centrifugación a 400 x g a temperatura ambiente. El plasma diluido fue recuperado y congelado a -80°C hasta su uso. Las células mononucleares se lavaron tres veces con RPMI, resuspendidas en medio RPMI suplementado con 10% de suero humano AB

(donado del Banco de Sangre del Centro Médico Siglo XXI, México) , 2 mM de L-glutamina, 100 U/ml de penicilina y 100µg/ml de estreptomina, 1% de amino ácidos no esenciales y 1% de piruvato (Gibco BRL). Las células mononucleares fueron estimuladas con concanavalina A (0.5 µg/pozo; Sigma, St. Louis Mo), con antígenos de cisticercos (10 µg/pozo), y se incubaron a 37°C y 5% de CO₂ de atmósfera humidificada en placas para cultivo de fondo plano de 96 pozos (Costar, Cambridge, Mass.) a una concentración de 1 x 10⁵ células por 200 µl de volumen final por pozo. Después de 6 días, las células fueron pulsadas con 1 µCi de metil-[³H]-timidina (Amersham Life Science, Little Chalfont, United Kingdom) para dejarlas 18 horas más. Las células fueron cosechadas en papel de fibra de vidrio, la cantidad de la marca incorporada fue medida en un contador espectrómetro 1205-β (Wallac, Oy, Turku, Finland).

Producción de Citocinas

Las células mononucleares se ajustaron a una concentración de 2.5 x 10⁶ células/ml por pozo en placas de 12 pozos (Costar, Cambridge, Mass.), y se incubaron a 37°C y 5% de CO₂ de atmósfera humidificada. Las células fueron estimuladas con antígenos de cisticercos (10 µg/ml). Después de 48 y 120 horas de incubación, se recuperaron los sobrenadantes y se congelaron a -80°C para la titulación de citocinas.

Titulación de Citocinas

Para la titulación de citocinas se realizó un ELISA en sandwich en placas de fondo plano de 96 pozos (Nunc-Immuno Plate Maxisorp, Rosekilde, Denmark). Las placas se sensibilizaron con el anticuerpo de captura por 18 horas a 4°C (IL-4, IL-5, IL-

10, IL-13, INF- γ de Pharmingen y TNF- α de R&D Duo-Se), se lavaron tres veces con PBS-Tween 20 al 0.05%, y se bloquearon PBS-BSA 2% durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente las placas se lavaron tres veces y se incubaron otras 18 horas a 4°C con los estándares de los anticuerpos y los sobrenadantes diluidos en PBS-Tween 20 0.05%-BSA 0.5%. Se volvieron a lavar tres veces y se incubaron con el anticuerpo de detección (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, INF- γ de Pharmingen y TNF- α de R&D Duo-Set) durante dos horas. Después de tres lavados se adicionó el conjugado estreptavidina-fosfatasa diluido 1:10000 (Pharmingen) y la reacción se incubó durante dos horas a temperatura ambiente. Para la detección de la captura de las citocinas se adicionó a las placas el P-nitrofenil-fosfato (sustrato) en una solución amortiguadora de dietanolamina a una concentración de 1 mg/ml. La reacción se realizó a temperatura ambiente por 1 hora y la lectura de la densidad óptica (DO) se realizó a los 30 y 60 minutos de incubación a 405 nm. La sensibilidad del ensayo fue 4.69 pg/ml para la IL-4, 9.38 pg/ml para la IL-5, 3.91 pg/ml para la IL-10, 6.25 pg/ml para la IL-13, 9.38 pg/ml para el INF- γ y 15.63 pg/ml para la TNF- α .

Detección de las subclases de IgG por ELISA.

Los niveles de anticuerpos en plasma fueron medidos por ELISA indirecto. El fluido vesicular de *T. solium* (1 μ g/100 μ l/pozo) fue incubado por 12 h a 4 °C en un buffer de carbonato, pH 9.5. Los pozos fueron lavados e incubados con plasma diluido 1:50 durante 1 h a 37 °C. Se utilizaron IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 de conejo antihumanos acopladas a biotina (1:1000, Zymed Laboratories), conjugado de estreptavidina-alcalina fosfatasa (1:3000; Zymed) y p-nitrofenil fosfato (sigma) como sustrato. Las placas

fueron leídas a 405 nm. después de 30 min. de incubación.. Todos los ensayos se realizaron por duplicado.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizo una base de datos utilizando el programa Excel, que contenía los resultados de las evaluaciones radiológicas iniciales y finales. Para analizar los datos utilizamos el programa SPSS 10. La prueba no paramétrica U de Mann-Whitney se utilizo para evaluar las asociaciones entre los diferentes factores evaluados (genero, edad, localización y número de parásitos, gravedad del cuadro clínico y perfiles inmunológicos). Una regresión logística se realizo para evaluar la presencia de factores pronósticos de la respuesta al tratamiento.

8. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio cumplió con las regulaciones para la investigación en sujetos humanos considerado por las leyes mexicanas y las regulaciones internacionales. Además cumplió con los aspectos éticos establecidos en las Reglas Generales de la Investigación Clínica en salud. Todos los participantes entraron voluntariamente al estudio, y firmaron un consentimiento informado.

9. RESULTADOS

9.1 Descripción clínica-radiológica de los casos incluidos.

Se incluyeron a 35 sujetos, de los cuales en 13 la valoración inmunológica se realizó en suero, y en 22 en LCR. En el grupo de suero la edad promedio fue de 36 años \pm 13.8 a. Se incluyeron a 5 (38.4%) mujeres y 8 (61.5%) hombres. En el grupo del LCR la edad promedio fue de 40.4 años \pm 13.3 a. 10 (45.4%) mujeres y 12 (54.5%) hombres fueron incluidos.

9.1.1. Pacientes incluidos en la evaluación inmunológica en suero

La distribución de acuerdo a la severidad clínica en los 13 pacientes incluidos se presentó de la siguiente manera: 8 Leves (61.5%) y 5 (38.4 %) severos. La relación entre la gravedad clínica y la presentación radiológica se muestra en la tabla siguiente:

| SEVERIDAD | No. (%) | EDAD (a) | MUJER /HOMBRE | LESIONES Únicas /Múltiples | LOCALIZACIÓN DEL PARASITO | ESTADIO DEL PARASITO |
|---------------|----------|----------|---------------|----------------------------|--|--|
| Leve-Moderado | 8 (61.5) | 38.2 | 1/7 | 2/6 | 5 SA de los surcos 2 SA de los surcos mas parenquimatoso 1 SA de los surcos mas intraventricular | 2 Ves 2 Ves+Col 3 Ves+Cal 1 Ves+Col+Cal |
| Severo | 5 (38.4) | 36.6 | 4/1 | 0/5 | 3 SA de la base 1 SA de la base mas Intraventricular 1 SA de la base mas SA de los surcos | 3 Ves 1 Ves+Cal 1 Ves+Col |

SA= subaracnoideo; Ves= Vesicular, Col= Coloidal y Ca= Calcificados.

Se encontraron lesiones vesiculares múltiples en 11 (91.6%) pacientes, y solo 2 pacientes tuvieron una lesión vesicular única. Los cisticercos vesiculares estuvieron

asociados con formas coloidales en 4 (33%), con formas calcificadas en 5 (41.6%) y con ambas formas en 1 caso (8.3%).

Los parásitos fueron localizados exclusivamente en el espacio subaracnoideo (surcos o en la base) en 9 casos (69.2); en los 4 casos restantes (30.7%) fueron formas mixtas: 2 (15.3%) con parásitos en el espacio subaracnoideo de los surcos y en el parénquima, 1(7.6%) en el espacio subaracnoideo de los surcos e en los ventrículos y 1 (7.6%) en el espacio subaracnoideo de la base e en los ventrículos.

9.1.2. Características citológicas y citoquímicas del LCR al inicio y al final.

En la siguiente tabla se muestran las características citológicas y citoquímicas del LCR de los 13 pacientes incluidos en el grupo de análisis inmunológico en suero al inicio y al final de su valoración.

| | Pre-tratamiento | | | | Post- tratamiento | | | |
|----------------------------|-----------------|------|-----------|-----|-------------------|------|-----------|--------|
| | Min | Máx. | \bar{x} | SD | Min | Máx. | \bar{x} | SD |
| Proteínas (mg/dl) | 14 | 1449 | 223.15 | 464 | 22 | 51 | 353.25 | 557.85 |
| Células (mm ³) | 0 | 209 | 37 | 60 | 0 | 10 | 30 | 46 |
| Linfocitos (%) | 0 | 100 | 60 | 48 | 0 | 98 | 70 | 47 |
| Eosinofilos (%) | 0 | 10 | 1 | 3 | 0 | 0 | 5 | 7 |

9.1.3. Pacientes incluidos en la evaluación inmunológica en LCR

La distribución de acuerdo a la severidad clínica en los 22 pacientes incluidos se presento de la siguiente manera: Leve 18 (81.81%) y 4 (18.1%) severos. La relación

entre la gravedad clínica y la presentación radiológica se muestra en la tabla siguiente:

| SEVERIDAD | No. (%) | EDAD (a) | MUJER /HOMBRE | LESIONES Únicas /Múltiples | LOCALIZACIÓN DEL PARASITO | ESTADIO DEL PARASITO |
|----------------------|------------|----------|---------------|----------------------------|--|--|
| Leve-Moderado | 18 (81.81) | 41.0 | 8/10 | 4/14 | 3 SA de la base 1 Intraventricular 1 SA de la base + intraventricular 10 SA de los surcos 2 SA de los surcos + Parenquimatoso 1 SA de los surcos + intraventricular | 7 Ves 1 Ves+Col 7 Ves+Cal 3 Ves+Col+Cal |
| Severo | 4 (18.1) | 36.2 | 2/2 | 1/3 | 2 SA de la base 2 Intraventriculares | 1 Ves 3 Ves+Cal |

SA= subaracnoideo; Ves= Vesicular, Col= Coloidal y Ca= Calcificados.

Se encontraron lesiones vesiculares múltiples en 17 (77.2%) casos y en 5 (22.7%) los casos tuvieron formas únicas. Los cisticercosis vesiculares “aislados” se encontraron en 8 (36.6%) casos mientras que en los 14 (63.6%) casos restantes, fueron asociados con parásitos en diferentes estadios: 1 vesicular y coloidal, 10 vesiculares y calcificados y 3 vesiculares, coloidales y calcificados.

La localización subaracnoidea de los surcos fue la más común con 10 (45.5%) casos, seguido de 5 (22.7%) casos de localización subaracnoidea de la base y 3 (13.6%) intraventriculares. En los restantes 4 casos (18.1%) las localizaciones fueron mixtas: 1 (4.5%) subaracnoideo de los surcos más intraventricular, 2 (9.0%) subaracnoideo de los surcos más parenquimatosos y 1 (4.5%) subaracnoideo de la base más intraventricular.

9.1.4 Características citológicas y citoquímicas del LCR al inicio y al final.

En la siguiente tabla se muestran las características citológicas y citoquímicas de los 22 pacientes incluidos en el grupo de análisis inmunológico en LCR al inicio y al final de su valoración.

| | Pre tratamiento | | | | Post- tratamiento | | | |
|-------------------|-----------------|------|-----------|-------|-------------------|------|-----------|--------|
| | Min | Máx. | \bar{X} | SD | Min | Máx. | \bar{x} | SD |
| Proteínas (mg/dl) | 21 | 146 | 48.13 | 27.96 | 15 | 541 | 79.64 | 134.69 |
| Células(mm3) | 0 | 260 | 42 | 64 | 1 | 61 | 14 | 16 |
| Linfocitos(%) | 0 | 100 | 77 | 38 | 47 | 100 | 91 | 15 |
| Eosinofilos(%) | 0 | 9 | 1 | 2 | 0 | 2 | .44 | .75 |

9.2 Perfiles inmunológicos en suero.

9.2.1. Correlaciones con la edad, el género y el nivel de gravedad de la enfermedad.

- **Edad:** Se encontró que a mayor edad existía un menor cantidad de TNF alfa (correlación de Spearman, $p=0.09$), y de IFN γ ($p=0.03$). El resto de los parámetros inmunológicos no tuvieron correlación con la edad.
- **Genero:** El genero femenino tenia significativamente más inmunoglobulinas que el sexo masculino (IgG1 $p=0.008$, IgG2 $p=0.07$, IgG3 $p=0.02$ y para IgG4 $p=0.03$ por IgG4 por Man-Whitney).

- **Gravedad de la enfermedad.** Como se observa en la tabla siguiente, el análisis no reveló diferencias significativas en los perfiles inmunológicos entre grupos de pacientes con enfermedad de diversos grados de severidad

| Perfil Inmune en suero | Grupo 1 (8) x (SD) | Grupo 2 (5) x (SD) | p |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| IgG1 | .22 (.15) | 1.24 (.76) | 0.15 |
| IgG2 | .34 (.48) | .41 (.32) | 0.37 |
| IgG3 | .12 (.04) | .26 (.17) | 0.37 |
| IgG4 | .68 (.98) | 2.26 (1.46) | 0.28 |
| IL-1 β | 1377.37 (2014.77) | 48.11 (56.78) | 0.62 |
| IL-4 | 9.4 (0) | 34.76 (43.44) | 0.28 |
| IL-5 | 9.4 (0) | 998.26 (1913.77) | 0.21 |
| IL-6 | 764.99 (1324.41) | 46.35 (43.29) | 0.52 |
| IL-10 | 1161.61 (1758.06) | 39.45 (57.88) | 0.28 |
| IL-12 | 322.14 (371.02) | 16.64 (16.20) | 0.28 |
| IL-13 | 9.4 (0) | 151.27 (283.74) | 0.57 |
| IFN- γ | 194.9 (249.93) | 55.7 (73.0) | 0.22 |
| TNF | 529.45 (834.42) | 82.66 (84.27) | 0.43 |
| S.I. TsAg ^a | 1.60 (1.46) | 9.45 (10.98) | 0.43 |
| S.I. ConA ^b | 29.42 (39.95) | 14.42 (12.41) | 0.94 |

Los niveles de citocinas son medidos en pg/ml y los niveles de IgGs en densidades ópticas. ^aSI TsAfg: Índice de estimulación de las células estimuladas con el antígeno de *T. solium* (TsAg). S.I.: Se presenta como un cpm-antígeno-células estimuladas/cpm-células no estimuladas. ^b SI ConA: Índice de estimulación de células estimuladas con Concanavalin A. SD: Desviación estándar, x :promedio. TNF: Interferon γ y IL: Interleucinas, TNF: Factor de necrosis tumoral, IgG: Inmunoglobulina G.

9.2.2 Correlaciones con el número y la localización de los parásitos.

- **Número:** De los 13 pacientes, solamente 2 presentaban lesiones únicas. Ningún parámetro inmunológico fue significativamente diferente entre los pacientes con parásitos únicos y múltiples.
- **Localización:** 6 pacientes tenían parásitos en el parénquima o en los surcos, mientras que 7 los tenían en el espacio subaracnoideo de la base o en los ventrículos. No se observó ninguna diferencia significativa en los parámetros inmunológicos entre estos 2 grupos

9.2.3. Correlación con la respuesta o no al tratamiento.

9.2.3.1. Evaluación de la influencia de la edad, sexo, localización y número de parásitos en la respuesta al tratamiento.

La edad, el sexo, y el número de parásitos no influyeron la respuesta al tratamiento ($P= 0.37$, $P= 0.84$, y $P= 0.94$, respectivamente). Los pacientes con parásitos localizados en el parénquima o en los surcos respondieron significativamente mejor al tratamiento que los localizados en el espacio subaracnoideo de la base o en los ventrículos ($P= 0.035$).

9.2.3.2. Relación entre perfiles inmunológicos antes del tratamiento y respuesta.

En la tabla siguiente, se presentan los resultados de las mediciones inmunológicas en el grupo respondedor y en el grupo no-respondedor al tratamiento:

| | Respondedores al tratamiento <i>X (+/- SD)</i> <i>N=14</i> | No respondedores al tratamiento <i>(X ; +/- SD)</i> <i>N=5</i> | <i>p</i> |
|-----------------------------------|---|---|----------|
| Células LCR mm³ | 47 (72) | 21 (42) | .22 |
| IgG1 | 1.50 (1.14) | 1.09 (1.13) | .5 |
| IgG2 | 1.18 (1.14) | .62 (1.07) | .26 |
| IgG3 | 0.63 (0.56) | 0.15 (0.13) | .056 |
| IgG4 | 1.70 (1.02) | 1.22 (1.27) | .26 |
| IgE | 0.13 (0.08) | 0.11 (0.04) | .69 |
| IL1 | 113.32 (417.56) | 0 (0) | .5 |
| IL4 | 141.07 (527.84) | 0 (0) | .82 |
| IL5 | 309.07 (863.56) | 8.14 (15.21) | .82 |
| IL6 | 507.65 (1046.74) | 39.99 (63.68) | .69 |
| IL10 | 235.11 (603.32) | 13 (21.67) | .5 |
| IL12 | 221.32 (760.20) | 2 (3.08) | .22 |
| INFγ | 270.64 (1008.34) | 32.46 (58.06) | .44 |

Los niveles de citocinas son medidos en pg/ml y los niveles de IgGs en densidades ópticas. SD: Desviación estándar, x :promedio. TNF: Interferon γ IL: Interleucinas, TNF: Factor de necrosis tumoral, IgG: Inmunoglobulina G.

9.2.3.4. Regresión logística

Para evaluar la presencia de factores predictivos asociados con la respuesta o no al tratamiento, realizamos una regresión logística en la cual evaluamos los parámetros que tenían una $p < 0.4$ en el análisis de asociación: edad, sexo, celularidad, IgG2, IgG3, IgG4, IL12 y IFNG. Ningún parámetro inmunológico fue encontrado como predictivo de buena respuesta al tratamiento. El sexo femenino fue la única variable asociada con una buena respuesta al tratamiento ($P = 0.02$).

10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La neurocisticercosis es una enfermedad heterogénea en particular en lo que se refiere a sus manifestaciones clínicas, radiológicas e inflamatorias^{10,11,12}. Diversos factores (propios del hospedero, propios del parásito o en relación con la intensidad de exposición al parásito) han mostrados participar en esta heterogeneidad. Entre los factores del hospedero se han involucrado el género, la edad, el tipo de reacción inmunológica y ciertos argumentos apuntan al papel de los genes.^{13, 38} En efecto, los niños son más resistentes a la infección y cuando se infectan, tienen pocos parásitos que degeneran más fácilmente.³⁷ En relación con el género, las mujeres desarrollan una respuesta inflamatoria mayor, tomando en cuenta criterios radiológicos y de celularidad del LCR.^{13,14}

Factores genéticos han sido también propuestos como participantes en la heterogeneidad, basándose en los resultados de estudios epidemiológicos (diferencias en la prevalencia de NCC entre los continentes) y clínicos (presencia de agrupación familiar en ciertas familias). Un estudio mexicano mostró que el antígeno HLA A28 y el HLA DQw2 estaban incrementados y disminuidos respectivamente en los pacientes con NCC parenquimatosa en relación con los controles por lo que el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad en individuos HLA A28 positivos se estimó en 3.55.³⁸

Otro factor involucrado en la heterogeneidad, es la respuesta inmunológica del hospedero en contra del parásito. En relación a este factor se ha demostrado que las

diferentes formas clínico-radiológicas de NCC se asocian con perfiles inmunológicos variados en suero y LCR. En particular, se ha demostrado que las formas calcificadas y asintomáticas se asocian con un perfil inmunológico de tipo TH2, con elevación de IgG4, IL4, IL5 y IL13, mientras que las formas severas de la enfermedad se asocian con un aumento de la IL5, IL6 y IL10 en el LCR y una disminución de la proliferación celular específica a nivel periférico ^{17,27,39}

Aunque no estudiado completamente, se conoce que la heterogeneidad en la NCC existe igualmente en la respuesta al tratamiento. Ciertos parásitos van a degenerar con un solo ciclo de tratamiento con albendazol, mientras que otros requieren varios de estos ciclos. Se conoce que la localización de los parásitos participa en esta heterogeneidad: Los parásitos localizados en el parénquima o en los surcos son generalmente más susceptible al tratamiento, mientras que los parásitos localizados en el espacio subaracnoideo de la base o en los ventrículos responden más difícilmente. ^{10, 11, 12} La pregunta principal de este trabajo fue evaluar si, el estado inmunológico de los pacientes antes del tratamiento podía participar en la respuesta o no al tratamiento, y si podíamos encontrar factores inmunológicos pronósticos de respuesta o no al tratamiento. No existen estudios en la literatura que establezcan si existe una relación entre un patrón inmunológico y la respuesta adecuada o no al tratamiento específico.

El análisis por separado del patrón inmunológico obtenido del suero o LCR permitió dividir a los pacientes en los subgrupos de leve-moderado y grave dependiendo de sus manifestaciones clínicas. En ambos grupos de análisis inmunológico

predominaron los casos leves, múltiples y localizados en el espacio subaracnoideo de la base o de los surcos.

Por primera vez, encontramos que la presencia de un estadio inflamatorio en suero (aumento de las interleucinas pro-inflamatorias IL1, TNF alfa, IL6 y IL12) esta asociado con la no respuesta al tratamiento, siendo el aumento de la IL12 un factor pronostico de no respuesta. La explicación de este hallazgo no es sencilla. Para su explicación proponemos 2 hipótesis: La primera, es que este resultado sea consecuencia de uno de los mecanismos de evasión inmune utilizado por el parásito: Producción de algún producto que, pasando a la circulación genera la tendencia de las células mononucleares estimuladas a producir citocinas con actividad inflamatoria sistémica, disminuyendo la respuesta inmunológica local y conllevando una menor respuesta al tratamiento.³³ La segunda seria que el albendazol, en caso de inflamación sistémica, tendría más dificultades para pasar la barrera hemato-encefálica y actuar a nivel central. Con nuestros datos, no podemos conocer los mecanismos involucrados, pero la potencial importancia de este resultado debido a su posible utilización en la clínica y en el mejor entendimiento de la parasitosis en general, muestra la necesidad de seguir esta línea de investigación. Trabajos adicionales se realizarán en este sentido.

En la fases crónicas de la neurocisticercosis, el parasito puede permanecer vivo por muchos años y ejercer un profundo efecto en la respuesta inmune del hospedero.³² El estado vesicular depende de la capacidad de regular la respuesta inmune inflamatoria del

parasito a través de la secreción de diferentes citocinas.³³ En los cisticercos murinos, hay un cambio desde una respuesta inicialmente protectora tipo Th1 a una forma tardía mas permisible de tipo Th2, la cual puede ser la responsable de la reproducción del parasito, la persistencia por largo tiempo y la infección masiva del mismo.²⁶ Se ha reportado que existe una baja respuesta a los mitogenos y altos niveles de citocinas de tipo Th2 como la IL4 en los casos avanzados.³³ En humanos, se ha encontrado elevaciones de concentraciones de IL2 en LCR que caracterizan a la respuesta tipo Th1 en el SNC.²³ Otros estudios han encontrado que existen elevaciones tanto de IL5 y de IL6 en suero y LCR respectivamente.³⁴ Nuestros resultados apoyan a la existencia de un patrón inflamatorio en el LCR que se relaciona con el perfil Th1 en el suero de los pacientes con NCC, lo que apoya a algunos estudios a demostrar que no existe una supresión inmune²⁵ y que en nuestros pacientes además se relaciona con la falta de respuesta al tratamiento especifico. Los modelos en cisticercosis murina han mostrado que un patrón de citocinas tipo Th1 esta relacionados con una resistencia a la infección. Sin embargo el desarrollo de una respuesta inmune puede ser inefectiva y aun patogénica para el hospedero.³⁵ Efecto que pudiera verse favorecido por la administración de albendazol el cual en un estudio en *Echinococcus multilocularis* se encontró que estimulaba significativamente el perfil inmune tipo Th1, la respuesta del INF γ y las funciones efectoras de los macrófagos,³⁶ los cuales pudieran tener efectos deletéreos en el equilibrio Th1/Th2 del hospedero. Los estudios anatomopatológicos han mostrado que existe una predominancia por IL-12 en el tejido que rodea a las lesiones vesiculares y coloidales lo cual apoya un patrón proinflamatorio. Sin embargo en el grupo de análisis inmunológico en el LCR no se encontró una correlación entre su presencia y la repuesta o no al tratamiento

específico, efecto que si se observo en sangre periférica.

En lo que respecto a la localización de los parásitos en nuestro estudio se encontró en el grupo de análisis en LCR una correlación entre la IgG4 y la IL6 que fueron mayores en pacientes con lesiones múltiples, siendo la localización subaracnoidea de la base o intraventricular los correlacionados con mayores niveles de IgG1 ,IG2, IL6 e IL10, que caracterizan al patrón de respuesta inmunidad tipo Th2. Lo cual probablemente se explique por el hecho de que el cisticerco vesicular generalmente evade la respuesta inmune con moléculas propias del hospedero.³¹ Los quistes parenquimatosos son mas probables de producir una reacción inflamatoria menos intensa y pueden pasar como asintomáticos. En contraste con los parásitos ventriculares y meníngeos que generalmente inducen una respuesta inmune mayor con un infiltrado que rodea al cisticerco e inducen con mayor probabilidad síntomas.³⁰ En relación a la respuesta al tratamiento en el grupo de análisis en de suero se encontro que la a localización de los parásitos se correlaciona con la respuesta adecuada al tratamiento ($p=0.003$), lo cual confirma los hallazgos previamente mencionados.

Otros datos interesantes fueron encontrados:

- A mayor edad, existía en suero una menor cantidad de TNF alfa y IFN gamma. Este resultado puede ser relacionado con los hallazgos clínicos encontrados, relativos a la mayor inflamación desarrollada en contra del parásito en los niños que en los adultos.³⁷ Lo cual podría correlacionarse clínicamente que a

mayor edad existe un incremento en el número de vesículas de cisticercos y una disminución en el número de fases de degeneración¹³ y un patrón más Th2 con propiedades antiinflamatorias²⁹

- En relación con el género, encontramos que las mujeres presentaban en suero, un aumento significativo, comparando con los hombres, de las 4 clases de inmunoglobulinas G, y en LCR un aumento de la IgG2, IgG3, IL6, IL10 y IL12. Esta respuesta inmune celular y humoral mayor en las mujeres, son probablemente la base de los hallazgos clínicos que muestran una mayor inflamación en las mujeres NCC vesicular parenquimatosa hallazgo que no se observa con las localizaciones subaracnoideas, sin embargo estos estudios no han detallado las alteraciones específicas en la inmunidad.^{13,14} y en el presente estudio existe una mayor proporción de casos con localizaciones subaracnoideas.
- Aunque no significativo, confirmamos la tendencia ya descrita de la asociación entre la presencia en LCR de IL6 y IL10 y la severidad clínica de la enfermedad, cuando los parásitos se localizan en los ventrículos o en las cisternas de la base.

En conclusión, aunque el estudio realizado fue piloto, con un número reducido de pacientes incluidos, permitió aumentar los conocimientos sobre la respuesta inmune en la NCC. Por primera vez la respuesta al tratamiento fue asociada con un perfil inmunológico particular en suero. La confirmación y el entendimiento de los mecanismos involucrados en estos resultados es muy importante ya que podría tener una utilidad clínica. Otros estudios son ahora necesarios para completar estos resultados.

11. REFERENCIAS.

1. Flisser A. Neurocysticercosis in Mexico. *Parasitol Today* 1988;4:131-7.
2. Sotelo J, Del Brutto OH. Brain cysticercosis. *Arch Med Res* 2000;31:3-14.
3. Ito A, Nakao M, Wandra T. Human Taeniasis and cysticercosis in Asia. *Lancet* 2003;362:1918-20.
4. Garcia HH, Gonzalez AE, Evans CA, and cols. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet* 2003;362:547-56.
5. Perez-Lopez C, Isla-Guerrero A, Alvarez F and cols. Update in neurocysticercosis treatment *Rev Neurol* 2003;36:805-11.
6. Rodriguez-Sanchez G, Castellanos-Pinedo F, Gimenez-Pando J, Hydrocephalia and subarachnoid cyst due to neurocysticercosis. A new case from rural Extremadura. *Rev Neurol* 2002;34:348-51.
7. Velásquez PL, Cruz OJ, Juárez O. Neurocisticercosis: algunos aspectos epidemiológicos de los casos diagnosticados en el Instituto Nacional de Neurología y neurocirugía 1995-2001. *Rev Mex Neuroci* 2004; 5: 426-33
8. Antoniuk S. Epidemiology of neurocisticercosis *Rev Neurol* 1999;29:331-4.
9. Román G. La neurocisticercosis: una perspectiva de salud pública. *Rev Neurol* 2003;36:71-4.
10. Fleury A, Gomez T, Alvarez I, and cols. High Prevalence of Calcified Silent Neurocysticercosis in a Rural Village of Mexico. *Neuroepidemiology* 2003;22:139-45.

11. Aguilar-Rebolledo F, Cedillo-Rivera R, Llaguno-Violante P, y cols. Interleukin levels in cerebrospinal fluid from children with neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:35-40.
12. Sujit Kumar GS, Rajshekhar V. New solitary cysticercus granulomas causing recurrent symptoms in patients with resolved solitary granulomas. *Neurol India* 2004;52:265-7.
13. Fleury A, Dessein A, Preux PM, et al. Symptomatic human neurocysticercosis--age, sex and exposure factors relating with disease heterogeneity. *J Neurol* 2004;251:830-7.
14. Del Brutto OH, Garcia E, Talamas O, et al. Sex-related severity of inflammation in parenchymal brain cysticercosis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 544-6.
15. Medina MT, Rosas E, Rubio Donnadiou F, Sotelo J. Neurocysticercosis as the main cause of late onset epilepsy in Mexico. *Arch Internal Med* 1990;150:325-7.
16. Singhi P, Ray M, Singhi S, et al. Clinical spectrum of 500 children with neurocysticercosis and response to albendazole therapy. *J Child Neurol* 2000;15:207-13.
17. Chavarria A, Roger B, Fragoso G, TH2 profile in asymptomatic *Taenia solium* human neurocysticercosis. *Microbes Infect.* 2003;5:1109-15.
18. Monteiro L, Almeida-Pinto J, Stocker A, et al. Active neurocysticercosis, parenchymal and extraparenchymal: a study of 38 patients. *J Neurol* 1993;241:15-21
19. Kim SK, Wang KC, Paek SH, et al. Outcomes of medical treatment of neurocysticercosis: a study of 65 cases in Cheju Island, Korea. *Surg Neurol.* 1999;52:563-9.

20. Sarti E, Schantz PM, Plancarte A, et al Epidemiological investigation of *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in a rural village of Michoacan state, Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994;88:49-52.
21. Schantz PM, Sarti E, Plancarte A, et al. Community-based epidemiological investigations of cysticercosis due to *Taenia solium*: comparison of serological screening tests and clinical findings in two populations in Mexico. *Clin Infect Dis* 1994;18:879-85.
22. Del Brutto OH, Wadia NH, Dumas M, Cruz M, Tsang VCW, Schantz PM. Proposal of diagnostic criteria for human cysticercosis and neurocysticercosis. *J Neurol Sci* 1996;142:1.
23. Restrepo BI, Alvarez GI, Castaño GA, Arias LF, et al. Brain granulomas in neurocysticercosis patients are associated with a Th1 and Th2 profile. *Infect Immun*. 2001 Jul;69(7):4554-60
24. Bueno EC, dos Ramos Machado L, Livramento JA, Vaz AJ. Cellular immune response of patients with neurocysticercosis (inflammatory and non-inflammatory phases) *Acta Trop*. 2004 Jul;91(2):205-13.
25. Medina-Escutia E, Morales-López Z, Proano JV, Vazquez J et al. Cellular immune Response and TH1/Th2 cytokines in Human Neurocysticercosis: Lack of immune suppression. *J. Parasitol*: 87(3),2001:587-590.
26. Terrazas LI, Bojafil R, Govezensky T, Larralde C. Shift from an early protective Th1-type immune response to a late permissive Th2-type in murine cysticercosis (*Taenia crassiceps*). *J. Parasitol*. 84(1); 1998:74-81.

27. Chavarria A, Fleury A, Bobes RJ, Morales J, Fragoso G, Sciutto E. A depressed peripheral cellular immune response is related to symptomatic neurocysticercosis. *Microbes Infect.* 2006 Apr;8(4):1082-9. Epub 2006 Jan 19.
28. Fleury A, Morales J, Bobes RJ, Dumas M, Yanez O, Pina J, Carrillo-Mezo R, Martinez JJ, Fragoso G, Dessein A, Larralde C, Sciutto E. An epidemiological study of familial neurocysticercosis in an endemic Mexican community. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 Jun;100(6):551-8. Epub 2005 Nov 28.
29. Coffman, RL, Mosmann TR, 1989. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev. Immunol.* 7, 145-173
30. Escobar A., 1983. The pathology of neurocysticercosis. In: Palacios, E., Rodriguez-Carbajal, J., Tavera, J.M. (Eds.), *Cysticercosis of the Central Nervous System.* Charles C. Thomas, Springfield, IL, pp. 27-54.
31. Correa, D., Espinoza, B., Flisser, A., Plancarte, A., 1986. Host-parasite relationship in cysticercosis: immunologic study in different compartments of the host. *Vet. Parasitol.* 20, 95-102.
32. White Ac Jr, Robison P, Kuhn R (1997) *Taenia solium* cysticercosis: host parasite interactions and the immune response. *Chem Immunolo* 66: 209-230.
33. Grewal JS, Kaur S, Bhatti G, Sawhney IM, Ganguly NK, Mahajan RC, Malla N. Cellular immune responses in human neurocysticercosis. *Parasitol Res.* 2000 Jun;86(6):500-3
34. Evans CAW, Garcia HH, Hartnell A, Gillman RH et al. 1998. Elevated concentrations of Exotaxin and Interleukin-5 in human neurocysticercosis. *Infect Immun* 66:4522-4525.

35. Terrazas LI, Cruz M, Rodriguez-Sosa M, Bojalil R, Garcia-Tamayo F, Larralde C. Th1-type cytokines improve resistance to murine cysticercosis caused by *Taenia crassiceps*. *Parasitol Res.* 1999 Feb;85(2):135-41.
36. Dvoroznakova E, Hrcakova G, Boroskova Z, Velebny S, Dubinsky P. Effect of treatment with free and liposomized albendazole on selected immunological parameters and cyst growth in mice infected with *Echinococcus multilocularis*. *Parasitol Int.* 2004 Dec;53(4):315-25.
37. Saenz B, Ruiz-Garcia M, Jimenez E, Hernandez-Aguilar J, Suastegui R, et al. Neurocysticercosis: clinical, radiologic, and inflammatory differences between children and adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Sep;25(9):801-3.
38. Del Brutto OH, Granados G, Talamas O, Sotelo J, Gorodezky C. Genetic pattern of the HLA system: HLA A, B, C, DR, and DQ antigens in Mexican patients with parenchymal brain cysticercosis. *Hum Biol.* 1991 Feb;63(1):85-93.
39. 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 Sep;116(3):271-8.