



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**Neurocisticercosis subaracnoidea: Evaluación
de metabolitos de albendazol en el líquido
cefalorraquídeo y su relevancia en la respuesta
al tratamiento**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

Rodríguez Ramírez Juan Francisco

DIRECTORA DE TESIS
Dra. Graciela Agar Cárdenas Hernández

ASESOR
QFB Víctor Hugo Becerra López



CDMX, 2020



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.

Dedico este trabajo a la memoria de mis padres. Mi madre, para quien la vida nunca fue fácil, siempre creyó en mí (a veces, es verdad, sin mucho fundamento). Mi padre, de quien heredé tal vez demasiadas ambiciones y actitudes peculiares ante el mundo, hoy sin duda dejaría su reserva habitual para estrecharme en un abrazo. Fui un cabezota, no tuve la humildad ni la sabiduría para darles esta satisfacción mientras vivieron, pero dondequiera que estén, sé que se sentirán orgullosos de verme llegar, lento pero seguro, a la meta.

Asimismo, reconozco y admiro la paciencia y el amor incondicional de mi esposa, quien me acompañó en el largo proceso y jamás se rindió ni me permitió hacerlo en momentos cuando dudaba de mí mismo. Gracias. Por todo.

También quiero agradecer a mis hermanos, por la fe y el apoyo inquebrantables, y a la otra familia que la vida me dispuso: mis suegros, que fueron mucho más que unos segundos padres, y mis cuñados, verdaderos ángeles custodios.

Profesores y compañeros, algunos de quienes por desgracia ya no están, tienen asimismo mi total gratitud. Y a esos otros maestros, los jefes y colegas de trabajo, gracias por su ayuda y sus enseñanzas. No menciono a ninguno en especial porque no puedo mencionar a todos.

Por último, pero no menos importante, aprecio el aliento y el trabajo de mis asesores, Dra. Graciela Cárdenas, quien con absoluta justicia puede considerar este trabajo como suyo, y QFB Víctor Becerra, gracias a quien adquirió forma. Agradezco también a las revisoras, QFB Carolina Jiménez, M. en C. Ana Barco y Dra. Gabriela Rosas, por sus atinadas críticas y sugerencias. A todos, ha sido un honor compartir el camino.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a la Dra. Helgi Jung Cook y a la Dra. Iliana González Hernández, del Departamento de Neuropsicofarmacología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, por el apoyo técnico para la cuantificación de metabolitos de albendazol en fluidos biológicos.

Gracias a la Dra. Marisela Hernández González, del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, por el apoyo técnico en el análisis de fluidos biológicos y por sus atinadas críticas al manuscrito.

Agradecimiento especial a la Dra. Edda Sciutto y a la Dra. Gladis Fragoso, del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, por el apoyo logístico para la realización de este trabajo.

Agradecimiento especial a la Dra. Laura Adalid Peralta, de la Unidad Periférica de Neuroinflamación del IIB en el INNN, por sus útiles comentarios y críticas al manuscrito.

Gracias a los pacientes que generosamente accedieron a participar en este estudio.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|-------------|
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS..... | vi |
| ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS..... | viii |
| Figuras | viii |
| Cuadros..... | viii |
| RESUMEN | 1 |
| ABSTRACT..... | 2 |
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| MARCO TEÓRICO | 4 |
| Definición de neurocisticercosis..... | 4 |
| Epidemiología de la NC..... | 5 |
| Historia y descubrimiento | 6 |
| Descripción de <i>Taenia solium</i> y <i>Cysticercus cellulosae</i> | 7 |
| Ciclo biológico de <i>C. cellulosae</i> y <i>T. solium</i> | 11 |
| Clasificación..... | 13 |
| Parenquimatosa | 14 |
| Ventricular | 14 |
| Subaracnoidea-cisternal..... | 15 |
| Interacción hospedero-parásito | 16 |
| Fisiopatología en el SNC..... | 16 |
| Reacción inmunológica contra el cisticerco..... | 20 |
| Líquido ceforraquídeo | 24 |
| Formación y fisiología | 24 |
| Recolección y manipulación del LCR..... | 25 |
| Tubos para recolección | 27 |
| Valoración del LCR | 27 |

| | |
|--|-----------|
| Presión..... | 27 |
| Aspecto..... | 28 |
| Recuento celular..... | 28 |
| Leucocitos (conteo diferencial) | 28 |
| Pruebas químicas | 30 |
| Glucosa | 30 |
| Proteínas totales..... | 31 |
| Tratamiento farmacológico de la NC..... | 32 |
| Praziquantel | 32 |
| Albendazol | 34 |
| Antiinflamatorios esteroides y anticonvulsivantes..... | 37 |
| Cromatografía de líquidos de alta resolución | 38 |
| Principio | 38 |
| Métodos cromatográficos..... | 39 |
| Determinación cromatográfica de ABZ y sus metabolitos en fluidos biológicos..... | 40 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 41 |
| OBJETIVOS..... | 42 |
| General | 42 |
| Específicos | 42 |
| HIPÓTESIS | 43 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 43 |
| Diseño estadístico..... | 43 |
| Criterios de selección..... | 43 |
| Criterios de inclusión | 43 |
| Criterios de no-inclusión | 43 |
| Criterios de exclusión..... | 44 |
| Criterios de eliminación | 44 |
| Metodología experimental..... | 44 |
| Obtención de datos..... | 44 |

| | |
|--|-----------|
| Tratamiento cisticida | 45 |
| Evaluación imagenológica..... | 45 |
| Recolección y análisis de muestras biológicas..... | 46 |
| Obtención de plasma | 47 |
| Obtención de LCR | 47 |
| Determinación de la celularidad en el LCR..... | 48 |
| Determinación de glucosa en el LCR..... | 48 |
| Determinación de proteínas totales en el LCR..... | 49 |
| Determinación de ABZ-SO y ABZ-SO ₂ en el plasma y el LCR | 50 |
| Análisis estadístico..... | 52 |
| Consideraciones éticas | 52 |
| RESULTADOS..... | 53 |
| Caracterización de la población de estudio..... | 53 |
| Características demográficas | 53 |
| Características clínicas de la población de estudio..... | 54 |
| Características inflamatorias del LCR..... | 55 |
| Características de neuroimagen | 57 |
| Cuantificación de ABZ-SO y ABZ-SO ₂ | 58 |
| Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO ₂ en función del género de los pacientes..... | 58 |
| Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO ₂ en función de la edad de los pacientes | 59 |
| Niveles de ABZ-SO y ABS-SO ₂ en función del carácter inflamatorio del LCR | 60 |
| Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO ₂ en función del número de ciclos de terapia | 61 |
| DISCUSIÓN | 62 |
| CONCLUSIÓN | 70 |
| REFERENCIAS..... | 71 |
| ANEXO 1. NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA NEUROCISTICERCOSIS SINTOMÁTICA .. | 93 |
| ANEXO 2. IMÁGENES REPRESENTATIVAS DE PACIENTES INCLUIDOS | 96 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

♀: paciente de sexo femenino

♂: paciente de sexo masculino

ABC: área bajo la curva

ABZ: albendazol

ABZ-SO: sulfóxido de albendazol

ABZ-SO₂: albendazol sulfona

BHE: barrera hematoencefálica

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE. UU.

DE: desviación estándar

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

EITB: técnica de inmunoelectrotransferencia ligada a enzima

ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzima

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

GK1: péptido sintético derivado del genoma de *Taenia crassiceps*, con propiedades inmunogénicas

GOD: glucosa oxidasa

HIC: hipertensión intracraneal

HP10: glicoproteína de superficie excretada por cisticercos de *Taenia saginata*,
T. solium y *T. crassiceps*

HPLC: cromatografía de líquidos de alta resolución

HPLC-MS/MS: cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas en
tándem

HSP: proteína de choque térmico de *Taenia solium*

IgG: inmunoglobulina G

IL: interleucina

INNN: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

LC-MS/MS: cromatografía líquida con espectrometría de masas

LCR: líquido cefalorraquídeo

NC: neurocisticercosis

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PZQ: praziquantel

RMN: resonancia magnética nuclear

S3Pvac: vacuna subunitaria multiepitópica formada por tres péptidos derivados del
genoma de *Taenia crassiceps*

SNC: sistema nervioso central

SRM: monitoreo de reacción selectiva

TAC: tomografía axial computarizada

TGTP2: transportador de glucosa de *Taenia solium* tipo 2

Th1: linfocitos T-helper tipo 1

Th2: linfocitos T-helper tipo 2

TR: tiempo de retención

u. arb.: unidad arbitraria para el flujo de gas, definida operacionalmente

ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS

Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Zonas del mundo donde la infección por <i>Taenia solium</i> es endémica (A), y zonas donde ocurre la migración masiva desde áreas endémicas a no-endémicas (B)... | 6 |
| Figura 2. Plan orgánico de la forma adulta, larva y huevo de <i>T. solium</i> . | 8 |
| Figura 3. Estructura generalizada del cisticerco. | 10 |
| Figura 4. Ciclo biológico de <i>T. solium</i> y <i>C. cellulosae</i> . | 12 |
| Figura 5. Neurocisticercosis parenquimatosa. | 14 |
| Figura 6. Neurocisticercosis intraventricular. | 15 |
| Figura 7. Neurocisticercosis subaracnoidea. | 16 |
| Figura 8. Estructura química del praziquantel. | 32 |
| Figura 9. Estructura química del albendazol (A), sulfóxido de albendazol (B) y albendazol sulfona (C). | 34 |
| Figura 10. Entorno y procedencia de los pacientes con NC subaracnoidea. | 54 |
| Figura 11. Principales manifestaciones clínicas de pacientes con NC subaracnoidea. | 54 |
| Figura 12. Celularidad en el LCR antes (T0) y después del tratamiento (T1) con ABZ. | 56 |
| Figura 13. Paciente A. | 96 |
| Figura 14. Paciente B. | 96 |
| Figura 15. Paciente C. | 97 |
| Figura 16. Paciente D. | 98 |

Cuadros

| | |
|---|----|
| Cuadro 1. Características citoquímicas del LCR de pacientes tratados con ABZ. | 55 |
| Cuadro 2. Resultados del análisis sanguíneo en pacientes tratados con ABZ. | 57 |
| Cuadro 3. Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO ₂ en LCR y plasma en función del género. | 59 |

| | |
|---|----|
| Cuadro 4. Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO ₂ en LCR y plasma en función de la edad..... | 60 |
| Cuadro 5. Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO ₂ en LCR y plasma en función de los parámetros inflamatorios del LCR. | 61 |
| Cuadro 6. Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO ₂ en el LCR y el plasma en función del número de ciclos de tratamiento..... | 62 |

RESUMEN

Antecedentes: La neurocisticercosis (NC) se debe al establecimiento de la larva de *Taenia solium* en el sistema nervioso central (SNC) humano. La NC subaracnoidea es la forma más grave y resistente al tratamiento con albendazol (ABZ). Es posible que el fármaco o su metabolito activo no alcance niveles terapéuticos en el SNC de los pacientes en la NC subaracnoidea. Por tanto, el objetivo de este estudio fue caracterizar clínica, radiológica y citoquímicamente a pacientes con NC subaracnoidea y correlacionar su estado clínico con las concentraciones de los metabolitos de ABZ en el plasma y el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Material y métodos: Se incluyeron 16 pacientes, 9 mujeres y 7 hombres, entre 25 y 48 años, a quienes se administró entre uno y cuatro ciclos de tratamiento con ABZ, 30 mg/kg/día, por 8 días. De cada paciente se tomaron dos muestras sanguíneas (para obtener el plasma) y dos de LCR (mediante punción lumbar), una antes de administrar el fármaco y otra al concluir el último ciclo de tratamiento. Ambas muestras de plasma y LCR se analizaron por HPLC-MS/MS para cuantificar ABZ sulfóxido (metabolito activo) y ABZ sulfona (metabolito inactivo) mediante una curva patrón. Adicionalmente, se midieron los niveles de glucosa y proteínas, así como la celularidad, en el LCR.

Resultados: El diagnóstico de NC subaracnoidea de todos los pacientes se confirmó clínicamente, y sólo en 12 pacientes se confirmó por imagen. Los principales signos clínicos que presentaron los pacientes fueron hipertensión intracraneal y epilepsia. Sólo entre las mujeres hubo una disminución en la pleocitosis en el LCR tras el tratamiento, y no se observaron diferencias

significativas en los niveles de ABZ sulfóxido ni de ABZ sulfona en el LCR entre hombres y mujeres, aunque los niveles de ABZ sulfona en el plasma fueron significativamente mayores en los hombres. No hubo diferencias significativas en los niveles de ninguno de ambos metabolitos en el LCR ni en el plasma entre pacientes menores de 45 años y sujetos mayores. Al segmentar a los pacientes por su respuesta al tratamiento, se encontraron mayores niveles de ambos metabolitos en el LCR de quienes requirieron tres o más ciclos de tratamiento con ABZ.

Conclusión: No se observó efecto del género, de la edad ni del estado neuroinflamatorio de los pacientes en la respuesta al tratamiento, pero se encontraron concentraciones medias locales del metabolito activo inferiores a las consideradas terapéuticas, lo que podría explicar la resistencia observada.

ABSTRACT

Background: Neurocysticercosis (NC) is caused by the establishment of *Taenia solium* larvae in the human central nervous system (CNS). Subarachnoid NC, the most severe form of the disease, is often refractory to treatment with albendazole (ABZ). It is possible that ABZ or its active metabolite fail to reach therapeutic levels in the CNS of subarachnoid NC patients. Therefore, this study is aimed to characterize clinically, radiologically, and cytochemically subarachnoid NC patients and to correlate their status with plasmatic and cerebrospinal fluid (CSF) levels of ABZ metabolites.

Material and methods: Sixteen patients aged 25-48 years, 9 females and 7 males, were included. The patients were administered with one to four treatment cycles with ABZ, 30 mg/kg/day, for 8 days. Two blood samples (to obtain plasma) and two CSF

samples (by lumbar puncture) were taken from each patient, one before treatment and another after the last treatment cycle. All plasma and CSF samples were analyzed by HPLC-MS/MS to quantify ABZ sulfoxide (active metabolite) and ABZ-sulfone (inactive metabolite) by a standard curve. Additionally, glucose and protein levels, as well as cell count, were measured in CSF samples.

Results: All patients were clinically diagnosed with subarachnoid NC, but only 12 cases were confirmed by neuroimaging studies. The most frequent clinical signs were intracranial hypertension and epilepsy. After treatment, a decrease in CSF pleocytosis was observed in females only, and no significant differences were observed in CSF levels of ABZ sulfoxide and ABZ sulfone between both sexes, although plasmatic ABZ sulfone levels were significantly higher in males. No significant differences were observed in the levels of any metabolite in CSF nor plasma between patients under 45 years and older subjects. When the patients were segmented by their response to treatment, higher CSF levels of both metabolites were observed in those patients that required 3 or more ABZ treatment cycles.

Conclusion: No effect of patient sex, age, nor neuroinflammatory status on the response to the treatment was found, but the mean local concentrations of the active metabolite were below therapeutic levels, which could explain the resistance observed.

INTRODUCCIÓN

La neurocisticercosis (NC) es una parasitosis del sistema nervioso central (SNC), endémica en la mayoría de los países de América Latina, Asia y África, en donde constituye un importante problema de salud pública.

Existen diversos reportes clínicos sobre la persistencia radiológica de los parásitos después del tratamiento con albendazol, el fármaco de elección (resistencia al tratamiento), en especial de las formas más graves y con peor pronóstico de la enfermedad (subaracnoidea de los surcos, de la base o intraventricular). Si bien se han propuesto varias hipótesis sobre la causa de esta resistencia, no existe consenso al respecto, y no puede descartarse una concentración subterapéutica del fármaco en el sitio de acción.

En este trabajo se propuso la caracterización clínica, radiológica e inflamatoria de pacientes con formas graves de NC y la correlación del estado de los pacientes con las concentraciones de sulfóxido de albendazol y albendazol sulfona, los principales metabolitos del fármaco, en el plasma y el líquido cefalorraquídeo (LCR) una vez completado un ciclo de terapia farmacológica (entre los días 6 y 8 de tratamiento).

La evaluación de los niveles de los principales metabolitos de albendazol en suero y LCR nos permitió determinar su relación con la respuesta al tratamiento cisticida y evaluar la posible relevancia de otros factores (edad y género), en la eficacia del tratamiento.

MARCO TEÓRICO

Definición de neurocisticercosis

La neurocisticercosis (NC) es la infestación parasitaria del sistema nervioso central (SNC) más importante y más frecuente en el ámbito mundial. Es causada por la forma larvaria (metacéstodo) del gusano plano *Taenia solium* (Cestoda:

Cyclophyllidea: Taeniidae), que en su forma larvaria recibe el nombre de *Cysticercus cellulosae*.^{1,2} La enfermedad se adquiere al ingerir los huevos de *T. solium* que eclosionan en la mucosa intestinal y pasan al torrente sanguíneo, desde donde pueden llegar al músculo, al SNC y al ojo, entre otros tejidos.³

Epidemiología de la NC

La NC es un grave problema de salud pública en países en desarrollo, causante de morbilidad y mortalidad significativas en regiones endémicas de Latinoamérica, Asia y África^{4,5} (**Figura 1A**). En los países desarrollados de América del Norte y Europa, la prevalencia de NC ha aumentado progresivamente debido a la migración humana desde sitios donde la enfermedad es endémica (**Figura 1B**).^{6,7}

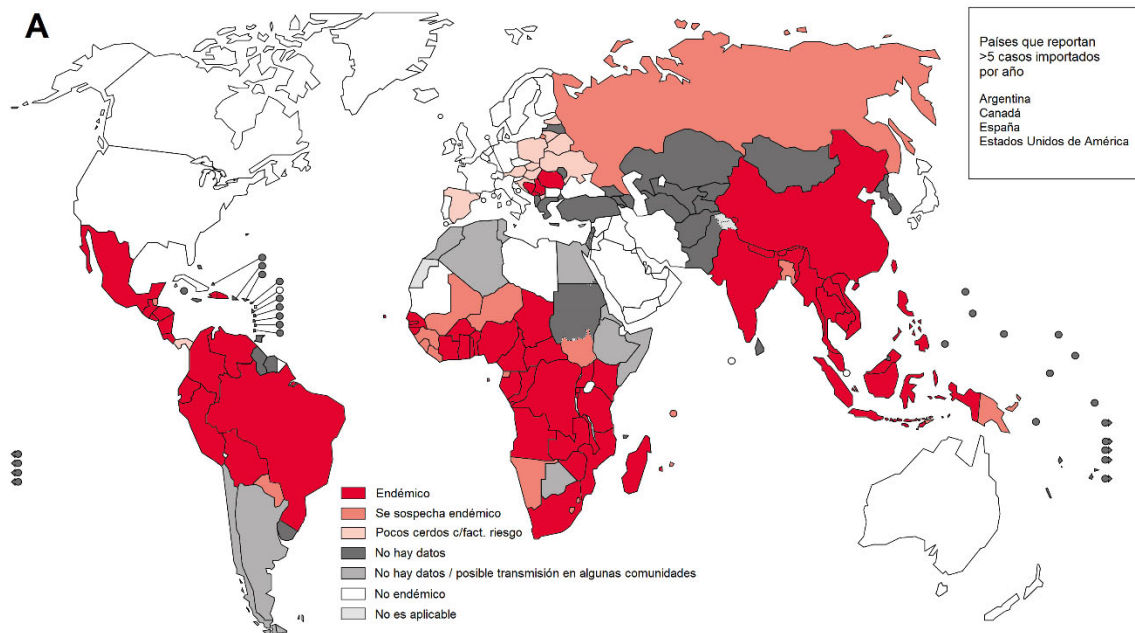




Figura 1. Zonas del mundo donde la infección por *Taenia solium* es endémica (A), y zonas donde ocurre la migración masiva desde áreas endémicas a no-endémicas (B). Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS) y Del Brutto y García, 2014.⁸

En México, particularmente en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN), esta parasitosis se ha observado en 11% de las consultas neurológicas y 25% de las craneotomías, y se considera la primera causa de desarrollo de epilepsia en adultos.^{6,9}

Historia y descubrimiento

El agente causal de la NC es la forma larvaria de *Taenia solium*, nombrada *Cysticercus cellulosae* en 1808 por K. A. Rudolphi (1771-1832). La cisticercosis y la teniasis humanas tuvieron su origen 10 000 años atrás, en el continente africano, como consecuencia de los cambios en los hábitos alimenticios humanos. Nuestros ancestros pasaron de conformar una especie omnívora a una carnívora, y específicamente carroñera; las comunidades primitivas ingerían restos crudos de animales infectados, cazados por depredadores. Posteriormente, a partir de la

domesticación de animales como cerdos, ovejas y vacas para la alimentación humana en el sudeste asiático, se favoreció la diseminación de los parásitos por todo el mundo. Las múltiples especies de tenias (42 especies, y 3 subespecies) han realizado diferentes saltos interespecie para llegar a su hospedero definitivo, pasando por cánidos, felinos, mustélidos, armadillos y hienas.¹⁰

Las primeras descripciones de la teniasis se encuentran en el papiro de Ebers en el antiguo Egipto y en los textos de la medicina Ayurveda, del año 5000 al 1500 a.C. En Grecia, el padre de la botánica, Teofrasto, acuñó el término 'taenia' para referirse a estos gusanos planos intestinales. En 1558, J. U. Rumler hizo la primera descripción de un caso de NC, y en 1792 H. Unanue reportó el primer caso en América. En México, el estudio de la cisticercosis se inició en las décadas de 1940 y 1950 con los trabajos del Dr. Luis Mazzotti en el Instituto de Enfermedades Tropicales, el Dr. Dionisio Nieto en el Instituto Nacional de Neurología, y el Dr. Clemente Robles en el Hospital General de México.¹¹

Descripción de *Taenia solium* y *Cysticercus cellulosae*

La tenia es un platelminto de la clase Cestoda, alargado, de 2 a 8 metros de longitud, que puede llegar a vivir 10 a 20 años dentro de su hospedero; está conformado por una cabeza, un cuello y un cuerpo (**Figura 2**). La cabeza o escólex es la parte que se adhiere a los tejidos del hospedero (en el caso del ser humano, a la capa mucosa y la muscular del intestino delgado) mediante un rostelo, una doble cadena de ganchos y cuatro ventosas que permiten la succión y fijación al tejido. El cuerpo o estróbilo está dividido en pequeñas secciones independientes, acopladas entre sí, llamadas proglótidos, los cuales están compuestos en su exterior por ondulaciones

de tejido llamadas microtriquias que permiten la absorción de nutrientes, y en su interior por un parénquima de fibras de músculo liso y glucógeno; se ha sugerido que la glucosa es la principal fuente de energía para el parásito.¹²

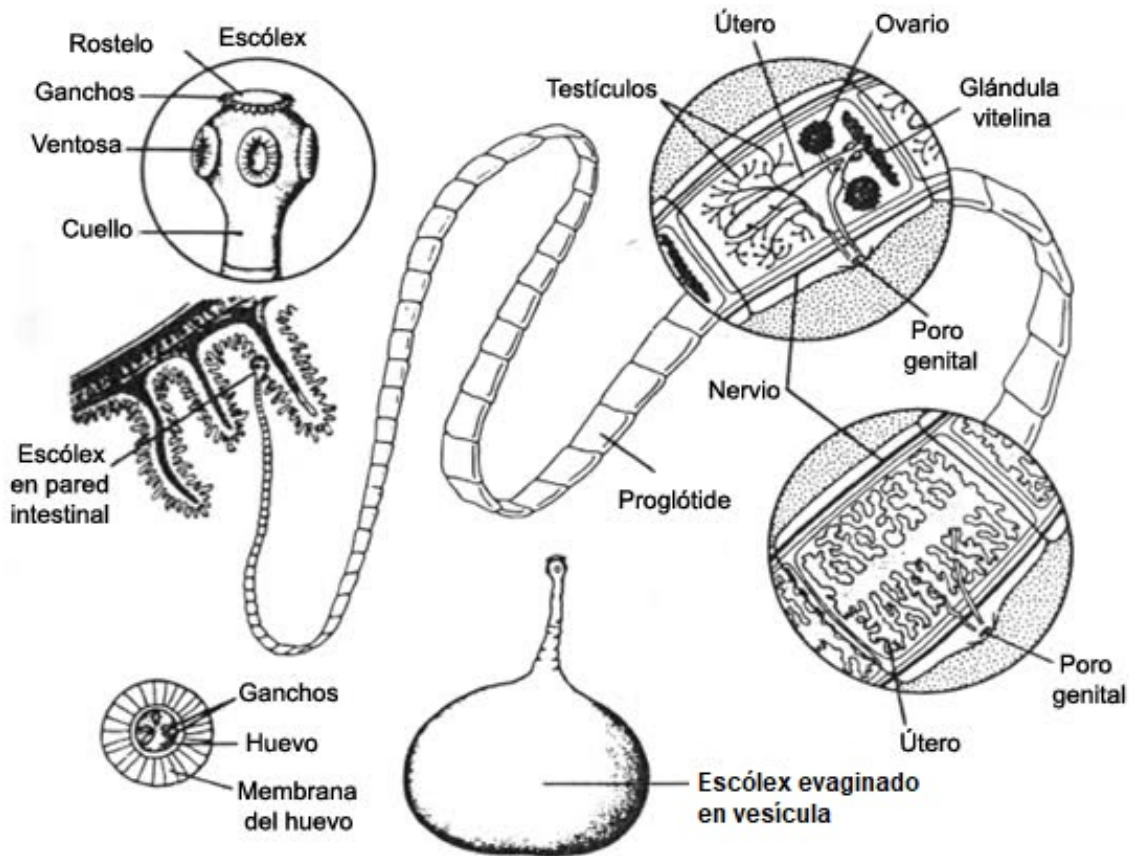


Figura 2. Plan orgánico de la forma adulta, larva y huevo de *T. solium*.

Fuente: ZooWiki.¹³

Las tenias son organismos hermafroditas, y pueden reproducirse tanto en el hospedero intermediario como en el definitivo, lo que facilita su diseminación. En la estrobilación, proceso de producción de proglótidos, las unidades inmaduras se encuentran proximales al escólex y las maduras o grávidas son las más distales, lo que permite que se desprendan y liberen los huevos que contienen. La inseminación ocurre por autoimpregnación dentro del mismo proglótido o por impregnación de otro proglótido, incluso de diferente estróbilo. Los proglótidos grávidos contienen

miles de huevos, de 20 a 40 μm de diámetro, provistos de múltiples envolturas que les permiten eclosionar y sobrevivir en situaciones adversas. Cada huevo contiene un embrión hexacanto, que constituye la forma infectiva. Por ser organismos hermafroditas, la variabilidad genética es muy pequeña, lo que facilita la expresión de mutaciones homocigotas.¹⁴

El cisticerco es una vesícula semiovalada de 0.6 a 2.5 cm de diámetro; está formado en el exterior por una pared vesicular dividida en tres capas: una externa, una media o capa celular pseudoepitelial y una capa interna o reticular (**Figura 3**). Sobre la pared vesicular se encuentra la superficie tegumentaria, que por medio de proyecciones digitiformes llamadas microtriquias permite el intercambio de excretas y nutrientes por medio del transportador de glucosa TGTP2.¹⁵ Dependiendo de las condiciones externas, la glucosa puede utilizarse tanto en el metabolismo anaeróbico como en el aeróbico. El interior del cisticerco está formado por una capa de músculo liso, por los citones subtegumentales, células especializadas en la síntesis de proteínas para el tegumento, y por células flama, que constituyen el sistema protonefridial; todo esto está distribuido en forma desorganizada y sincitial. También se encuentra un escólex invaginado con cuatro ventosas y un rostelo con dos hileras de ganchos.

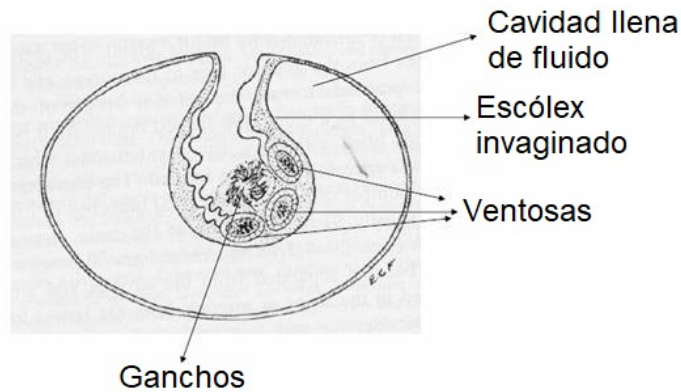


Figura 3. Estructura generalizada del cisticerco.

Fuente: Asirvatham y Jorns.¹⁶

Entre los antígenos producidos por el cisticerco se han identificado proteínas de choque térmico como la HSP 80, HSP 70 y HSP 60, esta última como producto de secreción-excreción y reconocida en pacientes con NC.¹⁷ Desde 2013 se cuenta con la información del genoma del cisticerco, lo que ha permitido ahondar en los principales procesos metabólicos del parásito, así como comenzar a caracterizar la función de muchas de sus proteínas.¹⁸ Actualmente continúa la identificación de los antígenos del parásito, así como de las proteínas que la larva sintetiza para su funcionamiento metabólico, reproducción y diseminación, y asimismo para evadir la respuesta inmunitaria del huésped. Esta información permitirá comprender mejor la fisiopatología de la NC.

En los tejidos se identifican cuatro etapas de involución de los parásitos; en el encéfalo, estas etapas se observan en las formas parenquimatosas:¹⁹ parásitos vesiculares, coloidales, nodular-granulares y nodular calcificados. En la etapa vesicular, después de varias semanas, la larva se transforma en un quiste de aproximadamente 1 cm de diámetro que contiene líquido transparente y un escólex

invaginado de 4 a 5 mm, envueltos por una membrana delgada y traslúcida. Luego de unos meses, probablemente la respuesta inflamatoria contra el quiste promueve el proceso de involución, y que el parásito cambie a un estado coloidal en el que se denota que la pared se hialiniza y el líquido vesicular se torna blanquecino, turbio y gelatinoso por el abundante contenido en proteínas y la infiltración de neutrófilos polimorfonucleares del huésped. En la etapa nodular-granular ya no es posible identificar el escólex por el depósito de colágeno alrededor de la pared, producto de la reacción inflamatoria. En el microscopio óptico con la técnica tricrómica de Masson, los remanentes de membrana y el escólex se visualizan en color rojo brillante y azul, respectivamente. La etapa final, llamada nodular-calcificada, consiste en la total involución y calcificación del quiste, reduciéndose su tamaño a la mitad, con mínima reacción inflamatoria a su alrededor y gliosis reactiva residual.

Ciclo biológico de C. cellulosae y T. solium

En el ciclo biológico del binomio tenia-cisticerco, el ser humano funge como hospedero definitivo, ya que aloja al cestodo en su forma adulta; y como intermediarios el cerdo y el hombre, quienes son capaces de hospedar a la forma larvaria. Después de dos a tres meses de la infección inicial, la tenia adulta, que se encuentra fuertemente adherida al intestino delgado del huésped humano por medio del escólex, desprende espontáneamente alrededor de cuatro o cinco proglótidos grávidos por día, que son evacuados hacia el exterior en las heces; los proglótidos más distales están totalmente diferenciados y contienen un gran número de huevos, alrededor de 50 000 cada uno. En el exterior, los proglótidos se rompen y liberan los huevos, que pueden resistir diversos tipos de condiciones adversas (**Figura 4**).

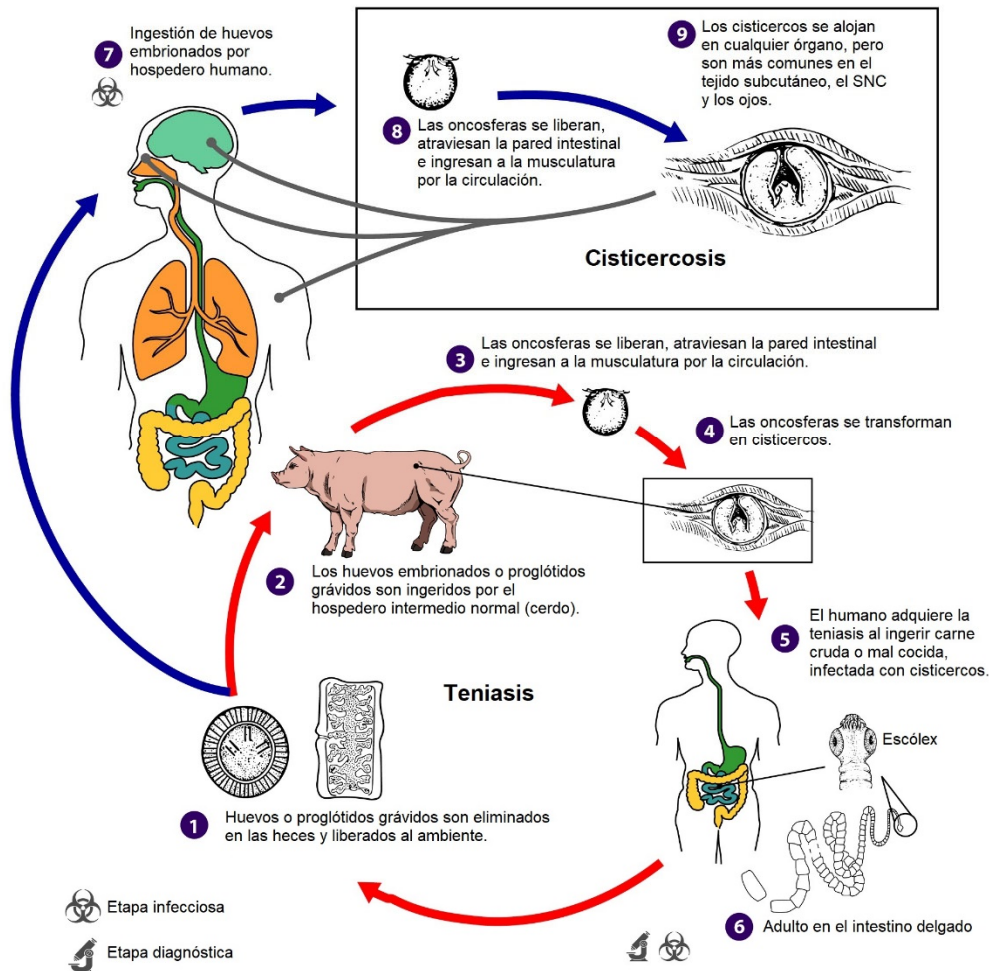


Figura 4. Ciclo biológico de *T. solium* y *C. cellulosae*.

Proglótidis grávidos excretados en las heces (1). Los huevos pueden sobrevivir durante días o meses en el ambiente. Los cerdos se infectan al ingerir vegetación contaminada con huevos (2). En el intestino del animal, las oncosferas eclosionan (3), invaden la pared intestinal y migran a los músculos estriados, donde se transforman en cisticercos (4). Los seres humanos se infectan por la ingestión de carne infectada (5). En el intestino humano, la tenia adulta se adhiere mediante el escólex y reside en el intestino delgado (6). Si el humano ingiere huevos fértiles (7), puede adquirir la cisticercosis (8, 9). Fuente: CDC.

La cisticercosis se adquiere por la ingestión de huevos de *T. solium*.

Asimismo, en lugares con deficiente manejo de excretas, los cerdos pueden ingerir heces contaminadas con huevos de tenia; bajo estas circunstancias, los cerdos

desarrollan cisticercosis y se convierten en hospederos intermedios. Por otro lado, los sujetos parasitados y con malos hábitos de higiene pueden autoinocularse o contaminar los alimentos, lo que propicia la diseminación de la enfermedad al infectar directamente a otros humanos (**Figura 4**). En el tracto digestivo del hospedero, las oncosferas contenidas en el huevo son liberadas por acción de enzimas proteolíticas y sales biliares; una vez libres, atraviesan la pared intestinal y por vía hemática o linfática se diseminan prácticamente a todo el organismo; tres meses después de llegar a los tejidos, la oncosfera se transforma en cisticerco. Los tejidos involucrados con mayor frecuencia en la cisticercosis son el músculo estriado, particularmente los maseteros, el corazón, la lengua, los lumbares, el diafragma y los intercostales, el ojo y el SNC. En menor grado se disemina al esófago, la grasa perihepática, los pulmones y el tejido celular subcutáneo. El ciclo se completa cuando el ser humano ingiere cisticercos viables con la carne u otros tejidos crudos o mal cocidos; las enzimas gástricas e intestinales, así como las sales biliares, inducen que el protoescólex salga de su envoltura y se fije a la pared intestinal, dando origen al parásito adulto. Después de tres meses de maduración, el adulto se reproduce en forma asexual, excretando huevos en las heces, y así se inicia otro ciclo.²⁰

Clasificación

De acuerdo con los criterios diagnósticos más recientes para la NC, emitidos por Carpio et al. (2016),²¹ la NC se clasifica en parenquimatosa y extraparenquimatosa (esta última engloba los tipos subaracnoidea-cisternal y ventricular).

Parenquimatosa

En la forma parenquimatosa, las vesículas se localizan en las zonas más vascularizadas del encéfalo: la sustancia gris cortical y los núcleos subcorticales, aunque en ocasiones también hay vesículas en la sustancia blanca subcortical (**Figura 5**). Los hemisferios cerebrales son los sitios más frecuentemente afectados; es menos común que los cisticercos alcancen el cerebelo, el tallo cerebral y la médula espinal, posiblemente debido a su menor vascularización.²²

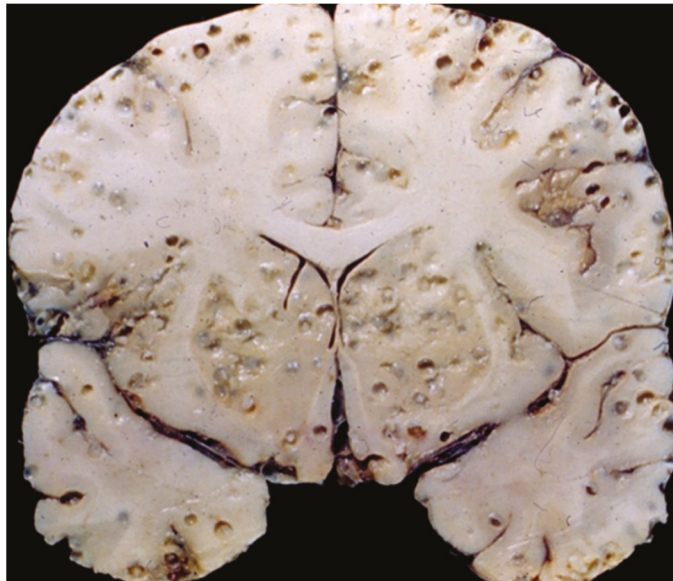


Figura 5. Neurocisticercosis parenquimatosa.

Fuente: Kimura-Hayama et al.¹⁹

Ventricular

Las oncosferas son capaces de penetrar en los ventrículos a través del plexo coroide, con lo que los quistes pueden alojarse en los ventrículos e incluso pasar a las cisternas del espacio subaracnoideo (**Figura 6**). En los ventrículos, la infección suele causar ependimitis, y la intensa reacción inflamatoria con producción de exudado podría impedir la circulación del LCR y causar hipertensión intracraneal (HIC) e incluso hidrocefalia, una de las complicaciones más graves de la NC.²³



Figura 6. Neurocisticercosis intraventricular.

Fuente: Kimura-Hayama et al.¹⁹

Subaracnoidea-cisternal

Si los quistes invaden las cisternas del espacio subaracnoideo, donde la aracnoides se separa de la piamadre, pueden causar meningitis basal o ejercer un efecto de masa que bloquee el flujo de LCR y causar HIC (**Figura 7**). Por su patología y evolución, ambas formas extraparenquimatosas de la NC son más heterogéneas en sus manifestaciones clínicas, ofrecen peor pronóstico y presentan mayor resistencia al tratamiento cisticida que la infección del parénquima.²⁴

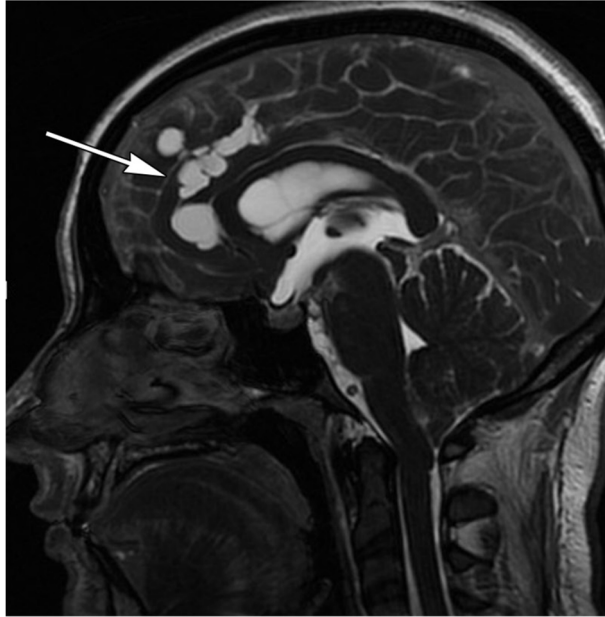


Figura 7. Neurocisticercosis subaracnoidea.

Fuente: Kimura-Hayama et al.¹⁹

Interacción hospedero-parásito

Fisiopatología en el SNC

En el SNC, el cisticerco puede observarse en dos formas: racemosa o monovesicular. La forma racemosa, que se presenta en el ser humano, es de gran tamaño, de 2 a 5 cm y tiene el aspecto de una vesícula multilobulada, con forma de racimo de uvas. El escólex en general no es visible, ya que es muy pequeño o se encuentra involucionado. Por otro lado, la forma celulosa o monovesicular es pequeña, esférica u ovalada, como una vesícula translúcida a través de la cual se puede observar el escólex. En la NC pueden coexistir ambas formas biológicas.²⁵

Asimismo, los parásitos pueden alojarse en el espacio subaracnoideo (forma meníngea), en los ventrículos cerebrales (forma ventricular) y en el parénquima (forma parenquimatosa) del encéfalo y la médula espinal. Esta variada distribución también determina la forma y dimensión de los parásitos: los ventriculares y los

subaracnoideos tienden a ser más grandes y frecuentemente multilobulados (forma racemosa), mientras que los quistes de ubicación parenquimatosa por lo general son vesículas únicas, ovoides o esféricas, más o menos homogéneas, de 0.5 a 1 cm de diámetro.²⁶ De la localización ventricular, las vesículas parasitarias afectan el cuarto ventrículo con mayor frecuencia. Cuando se localizan en el espacio subaracnoideo, las vesículas pueden hallarse diseminadas aisladamente o en forma racemosa; las primeras principalmente se encuentran sobre la convexidad de los hemisferios cerebrales, mientras que las racemosas tienden a formarse en las cisternas subaracnoideas basales, operculares, cerebello-mesencefálica, en la cisterna ambiens y en la cisterna magna.²⁷ Según los reportes de formas radiológicas de NC, la mayoría de los casos muestran localización mixta de las vesículas parasitarias, subaracnoidea y ventricular, parenquimatosa y ventricular; en cambio, la racemosa es poco común que se combine.²⁸

La presencia de un elemento extraño al tejido nervioso genera una reacción inflamatoria de naturaleza e intensidad variables, dependiendo de la etapa involutiva en que se halle el parásito, de su localización y de la respuesta inmunológica del huésped. El infiltrado inflamatorio generalmente se compone de acúmulos multifocales de linfocitos, plasmocitos y, en algunos casos, eosinófilos, que ocurren sobre todo en la localización subaracnoidea; el exudado inflamatorio tiende a rodear la membrana vesicular o infiltra la cápsula conectiva si ésta ya está presente. La etapa coloidal es la que se asocia con una mayor reacción inflamatoria;²⁹ sin embargo, debe señalarse que en el caso de los cisticercos parenquimatosos los linfocitos y las células plasmáticas generan también infiltrados perivasculares en el tejido nervioso adyacente al parásito e invaden la interfase vesícula/tejido nervioso,

para ulteriormente invadir, en forma progresiva, la vesícula y su contenido, lo cual con el tiempo conduce a la muerte del parásito. La reacción inflamatoria en el tejido nervioso adyacente es muy intensa en ocasiones, y se asocia con macrófagos y con la formación de células gigantes de cuerpo extraño, así como gliosis astrocitaria. El conjunto de la reacción inflamatoria de esta naturaleza muestra el denso infiltrado celular que impide distinguir lo que resta del parásito y se extiende a la cápsula colágena secundaria y al tejido nervioso; este último muestra, además, edema vasogénico de intensidad variable. Una vez que los detritos del parásito fueron fagocitados, la respuesta inflamatoria se reduce, al igual que el edema, y en última instancia queda sólo la gliosis.³⁰ Un fenómeno similar se observa en la mayoría de los parásitos de localización subaracnoidea, que una vez calcificados se desprenden fácilmente de las leptomeninges engrosadas. Debe mencionarse que en el caso de la denominada *leptomeningitis basal cisticercósica*, en la que se genera un engrosamiento de las leptomeninges, las reacciones inflamatorias y granulomatosas son de gran intensidad y los parásitos quedan englobados, totalmente ocultos en la fibrosis meníngea. Esto no ocurre en la *cisticercosis racemosa*, que igualmente se ve cuando los cisticercos se localizan en la base del cerebro y las vesículas pueden ser de dimensiones mayores a las usuales, hasta de tres a cinco centímetros, y yacen flotando libremente, sin adherencias firmes con las leptomeninges.³¹

Es común observar que las paredes vasculares adyacentes a vesículas parasitarias en el espacio subaracnoideo muestren invasión del exudado inflamatorio y el fenómeno de angeítis, significativo sobre todo en el caso de las arterias de pequeño calibre y las arteriolas, ya que ambas tienden a engrosar sus

paredes y reducir la luz vascular, con la consecuente isquemia tisular secundaria;³² esto ocurre frecuentemente cuando los parásitos se localizan en el valle Silviano, con oclusión de ramas de la arteria cerebral media. Las arteriolas afectadas en los casos de meningitis basal por cisticercosis desarrollan necrosis fibrinoide en los casos graves. En las arterias principales del polígono de Willis se generan placas ateromatoides, que igualmente reducen la luz vascular, y asimismo hay fragmentación de la lámina elástica.^{26,33}

Además de la reacción inflamatoria y las angeítis antes descritas, la gliosis astrocítica, también secundaria, se asocia con edema vasogénico y desmielinización en los casos de localización parenquimatosa cuando la reacción inmunológica es intensa. Esos casos ocurren sobre todo en las etapas tempranas de la infección, y en sí constituyen una etapa de encefalitis cisticercósica aguda; en contraste, un buen número de casos de igual localización no generan reacción alguna y pasan sin ser detectados: se trata de casos de convivencia pacífica hospedero/parásito.³⁴

Los cisticercos que se localizan en las cavidades ventriculares tienden a adherirse parcialmente al epéndimo, lo cual genera proliferación del epitelio endimario con reacción inflamatoria, “ependimitis granular” que se asocia con proliferación difusa de la glía subependimaria. En la localización del parásito en el cuarto ventrículo es común que la gliosis subependimaria sea intensa y forme parte de la obstrucción a la libre circulación del LCR.³⁵ Los plexos coroideos también resultan afectados con inflamación y hialinización de la red vascular.^{26,36}

La hidrocefalia obstructiva es una complicación común por cisticercosis ventricular o por leptomeningitis basal. En un caso de hidrocefalia obstructiva hubo siringobulbia y siringomielia, posiblemente secundarias a la HIC crónica.³⁷

Los cisticercos localizados en lo profundo de los surcos pueden causar compresión moderada a intensa sobre la superficie cortical; varios cisticercos en el valle Silvano ensanchan el espacio subaracnoideo, y si la reacción inflamatoria es intensa, las ramas de la arteria cerebral media muestran arteritis y a veces oclusión parcial o total.²²

Reacción inmunológica contra el cisticerco

La función fundamental del sistema inmunológico es detectar, inactivar y destruir moléculas potencialmente patógenas, propias o ajenas. Así, cuando un patógeno entra en un organismo inmunológicamente competente se inicia una respuesta inmunológica específica que en la mayoría de las ocasiones culmina con la destrucción del patógeno. La especificidad de esta respuesta inmunológica subyace en la proliferación clonal selectiva linfocitaria y su posterior diferenciación a células efectoras tipo Th1 o Th2, con la subsiguiente producción de citocinas (IL2, IL12 e IFN γ en el caso de células Th1, o IL4, IL5, IL6 e IL13 en el caso de las Th2), y a células plasmáticas, con la producción de inmunoglobulinas específicas.

Las propiedades de los antígenos tienen un papel crítico en el desencadenamiento y el tipo de respuesta inmunológica específica inducida. En la fase larvaria, el cisticerco expresa un conjunto complejo de antígenos de origen proteico,³⁸ glicoproteico³⁹ y lipídico.⁴⁰ Esta heterogeneidad antigénica, si bien no se ha caracterizado de manera sistemática, se ha descrito parcialmente utilizando

diferentes metodologías, entre las que destaca la inmunoelectrotransferencia (EITB).⁴¹ Se han estudiado antígenos parasitarios totales o fraccionados, así como algunos antígenos aislados o expresados en forma recombinante o sintética, para determinar sus propiedades antigénicas, pero sus propiedades inmunogénicas se han explorado mucho menos, y menos aún se conoce sobre sus propiedades y funciones en la vida del propio parásito. Se ha reportado que algunos componentes antigénicos son los más frecuentemente reconocidos por el suero de humanos cisticercosos;⁴² otros son principalmente secretados, como el antígeno HP10.⁴³ Mientras algunos son compartidos por las diferentes fases del parásito,⁴⁴ otros son específicos de cada fase.⁴⁵

Con respecto a la respuesta inmunológica del humano asociada con las diferentes formas de la enfermedad, la gran diversidad de formas clínicas de la NC ha dificultado su estudio; no obstante, se han hecho trabajos descriptivos sobre algunos componentes de la respuesta inmunológica en casos de necropsias, así como en grupos reducidos de pacientes, por lo general en ausencia de una descripción clínica e imagenológica acuciosa de los casos. Más recientemente se evaluó el perfil inmunológico, clasificando a los individuos de acuerdo con criterios epidemiológicos, imagenológicos y clínicos.^{46,47} Se ha reportado que los habitantes de comunidades rurales con alta exposición a *T. solium* se distinguen de las personas provenientes de zonas de baja exposición por presentar niveles de proliferación linfocitaria específica y niveles de IgG específica más elevados, evidencia compatible con el contacto previo con antígenos parasitarios.⁴⁸

La NC asintomática calcificada se distingue de las personas expuestas no infectadas por presentar una respuesta proliferativa específica, con producción de

citocinas predominantemente de tipo Th2 (IL4, IL5, IL13 e IL12) y niveles incrementados de IgG4 específica.^{48,49} En contraste, la NC sintomática, con múltiples cisticercos vesiculares o en estadios mixtos, presenta bajos niveles de proliferación linfocitaria específica, sin producción de citocinas detectables en el plasma. Cabe destacar que esta depresión de la respuesta celular no se debe al efecto de fármacos cestocidas ni de inmunosupresores, ya que los pacientes no estaban bajo tratamiento en el momento en que se realizaron los estudios mencionados.⁴⁹ Es factible que esta inmunodepresión específica participe controlando la extensión del fenómeno inflamatorio en el SNC, previniendo así la entrada de linfocitos periféricos activados al SNC. Con respecto a la respuesta inmunológica local, en el LCR de estos pacientes se detectan niveles incrementados de IL5 e IL6, citocinas que participan en fenómenos inflamatorios en el SNC; adicionalmente, presentan niveles elevados de IL10, una citocina inmunosupresora que probablemente participe en la regulación del fenómeno inflamatorio en este compartimiento.⁴⁹

En contraste con la respuesta inmunológica celular periférica deprimida, destaca la presencia de niveles elevados de anticuerpos de las diferentes subclases de inmunoglobulinas, lo que señala las diferencias en la modulación de la respuesta inmunológica celular y humoral asociada con esta parasitosis.^{23,50} En la NC sintomática se presentan aumentadas las cuatro subclases de IgG, mientras que en la NC asintomática se detectan niveles muy inferiores de IgG. Estas diferencias en la cantidad detectada de anticuerpos pudieran reflejar la presencia de parásitos vesiculares en la cisticercosis sintomática que activamente estimulan el sistema inmunológico con la producción de antígenos secretores y la liberación de antígenos

de superficie como consecuencia de su propio metabolismo.⁵¹ En contraste, la presencia de lesiones calcificadas, situadas ya sea en el parénquima o en los surcos entre circunvoluciones, probablemente resueltas desde hace meses o años, se asocian con niveles de anticuerpos que progresivamente disminuyen en ausencia de estímulos antigénicos.⁵²

Mientras las observaciones mencionadas representan estudios descriptivos de los principales elementos de la respuesta inmunológica que se han encontrado asociados con la presencia del parásito, su relevancia en la capacidad de dañarlo se ha explorado poco. Entre los principales hallazgos con respecto a los mecanismos efectores de daño, se ha demostrado que los anticuerpos son capaces de destruir las oncosferas de *T. solium* a través de la fijación de complemento,⁵³ lo cual señala la vulnerabilidad del parásito en las fases tempranas de su desarrollo. Recientemente se ha identificado que anticuerpos dirigidos contra ciertos epítomos del parásito, en particular contra la secuencia que codifica para el péptido protector denominado GK1, que constituye uno de los componentes de la vacuna S3Pvac contra la cisticercosis, induce la producción de anticuerpos que afectan la viabilidad de los cisticercos para convertirse en tenia. En el modelo de teniasis en hámster dorado se ha demostrado que, al incubar cisticercos con anticuerpos anti-GK1, aquéllos pierden la capacidad de transformarse en tenias y disminuyen su viabilidad, detectándose daño en el citoesqueleto del parásito por microscopía electrónica.^{54,55}

En contraparte, existen además evidencias que sugieren posibles estrategias de adaptación del parásito en un hospedero inmunocompetente. Entre ellas cabe mencionar la secreción del antígeno B, capaz de fijar el complemento en complejos solubles, una propiedad que podría prevenir el daño del parásito por fijación del

complemento sobre su superficie;⁵⁶ la presencia de una gran cantidad de inmunoglobulinas en la superficie del parásito podría enmascarar su presencia ante el sistema inmunológico.⁵⁷

Líquido cefalorraquídeo

Formación y fisiología

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se halla contenido en la cavidad que rodea al cerebro en el cráneo y a la médula espinal en la columna vertebral, ocupando el espacio subaracnoideo (entre la piamadre y la aracnoides), el sistema ventricular en el encéfalo y el canal medular.⁵⁸ En condiciones normales es un líquido transparente e incoloro, cuyas funciones primordiales son dar soporte hidrostático al encéfalo y la médula espinal, regulando su volumen; brindar protección mecánica al tejido nervioso; transportar elementos como hormonas y factores neuroactivos, y eliminar sustancias de desecho.⁵⁹ El LCR se produce mayormente en los plexos coroideos de los ventrículos laterales, aunque el recubrimiento ependimario de las cavidades cerebroespinales, los vasos sanguíneos de las meninges y los vasos sanguíneos del cerebro y la médula espinal también segregan una fracción del total.⁵⁹ Desde su sitio de producción, el LCR circula hacia el tercer ventrículo por los forámenes de Monro, luego por el acueducto de Silvio al cuarto ventrículo, y de ahí a la cisterna magna por tres aberturas: los dos forámenes laterales de Luschka y el foramen central de Magendie. La cisterna magna comunica con el espacio subaracnoideo, y finalmente el LCR es reabsorbido en las vellosidades aracnoideas, para regresar a la circulación sistémica. Diariamente se producen de 500 a 600 mL

de LCR, y en un momento dado se encuentran en circulación de 120 a 140 mL.⁶⁰ El LCR se compone de un ultrafiltrado del plasma, que posteriormente es segregado a la luz del ventrículo siguiendo el transporte activo de iones Na^+ acompañados de Cl^- , al tiempo que se transportan iones H^+ , HCO_3^- y K^+ fuera del LCR, y pequeñas cantidades de glucosa hacia éste. Como resultado, la presión osmótica del LCR y su concentración de Na^+ son similares a la del plasma, pero la de Cl^- es aproximadamente 15% mayor; la de K^+ , 40% menor, y la de glucosa 30% menor en un adulto sano. Adicionalmente, una pequeña cantidad de proteínas y otros sólidos se filtran de los vasos sanguíneos al espacio perivascular del encéfalo, que comunica con el espacio subaracnoideo, por lo que en circunstancias normales el LCR contiene aproximadamente 0.3% de la concentración de proteínas en el plasma, muy pocos glóbulos blancos y prácticamente ningún glóbulo rojo.⁶¹ El epitelio que recubre el plexo coroideo contiene uniones estrechas (*zonula occludens*), que impiden a la mayoría de las sustancias difundirse hacia el LCR.⁶²

Recolección y manipulación del LCR

Hay diversas indicaciones para la recolección de LCR. Entre ellas, la sospecha de infecciones de origen bacteriano, viral, fúngico y parasítico, además de otras condiciones clínicas.⁶³ De hecho, el análisis *in vitro* del LCR es una herramienta crucial en el diagnóstico de una amplia variedad de enfermedades en el SNC.⁶⁴

Por otra parte, existen varias contraindicaciones para el procedimiento.⁶⁵ Debido a que es una maniobra invasiva y con cierto nivel de riesgo, sólo un médico neurólogo o una enfermera con entrenamiento especial pueden recolectar muestras de LCR.⁶⁶

Para su examen, el LCR puede recolectarse por punción lumbar, en el punto medio entre las vértebras L3 y L4; por punción cisternal, en la que la aguja se inserta entre el atlas y el hueso occipital, para extraer LCR directamente de la cisterna magna, y por punción ventricular, para la cual la aguja se inserta a través de la fontanela en los neonatos o por el orificio del trepano en infantes, niños, jóvenes y adultos, para puncionar directamente los ventrículos laterales. Únicamente la punción lumbar se practica de manera rutinaria para el análisis *in vitro* del LCR.⁶⁷

En el procedimiento estándar de recolección del LCR por punción lumbar se emplea una aguja de calibre 20 o 22, provista de estilete.⁶⁵ Es fundamental emplear una técnica aséptica en todo momento. El paciente se coloca sobre una superficie plana y rígida, en decúbito lateral, con el eje craneoespinal paralelo al piso, con el cuello y los muslos flexionados al máximo y la espalda tan perpendicular a la superficie como sea posible. El cráneo debe estar al mismo nivel de la aguja en el momento de la punción, para no alterar la presión de abertura. Se prepara la piel para la punción y se infiltra anestésico local (lidocaína al 1%) en el área intervertebral. Se inserta la aguja con el bisel hacia arriba y se avanza lentamente hasta percibir un ligero chasquido o un cese de la resistencia, a unos 3-5 cm de profundidad. En ese momento se retira el estilete y se avanza a intervalos de 2 mm hasta que se produzca la salida de LCR. Si hay resistencia ósea, debe retirarse la aguja hasta el tejido subcutáneo, cambiar de ángulo y avanzar de nuevo. En cuanto se produzca la salida de LCR, se conecta el manómetro y se mide la presión de salida. En general se toman tres muestras de 5 mL: una para el conteo celular, otra para la determinación de glucosa, proteínas y otras sustancias disueltas, y la tercera para cultivo y tinción microbiológica. Se mide la presión final y se retira la aguja.⁶⁵

Tubos para recolección

Para la recolección del LCR mediante la técnica descrita, se recomienda usar tubos estériles de 150 mm × 16 mm, provistos con tapón de rosca. Algunos laboratorios prefieren emplear tubos de vidrio o polipropileno, pero pueden usarse tubos de polietileno siempre que tengan la transparencia necesaria para evaluar la turbidez del LCR al momento de la recolección. Es conveniente rotular los tubos de manera anticipada con los números del 1 al 3; el tubo 1 suele reservarse para estudios no rutinarios (como PCR); el tubo 2, para valorar su aspecto y realizar pruebas inmunológicas y químicas, y el tubo 3 para los análisis hematológicos y microbiológicos, a fin de minimizar el riesgo de contaminación microbiana o de células sanguíneas derivada de la punción lumbar.⁶⁸ Las células sanguíneas y parásitos extracelulares como los tripanosomas en el LCR se lisan en una hora, y la glucosa también se degrada en este medio, por lo que la muestra deberá analizarse inmediatamente. El tubo destinado al cultivo deberá mantenerse a 37 °C, sin refrigerarse.⁶⁹

Valoración del LCR

Presión

El intervalo usual para la presión de salida es 50-200 mm H₂O; en general, presiones superiores a 180 mm H₂O se consideran anormales.⁶⁵ La HIC puede tener orígenes múltiples, desde pseudotumor cerebral hasta neoplasmas intracraneales, y acompaña con frecuencia a la NC subaracnoidea o intraventricular.^{65,70}

Aspecto

El LCR normal es cristalino e incoloro. En el examen visual, el tubo conteniendo la muestra de LCR se compara con un tubo idéntico, lleno con el mismo volumen de agua destilada. Al observar simultáneamente ambos tubos a lo largo del eje, no debe haber diferencias perceptibles. Cualquier otro hallazgo, por ejemplo turbidez, presencia evidente de sangre o pigmentación amarilla, naranja o rosada (xantocromía), se considera anormal.^{64,65,71}

Recuento celular

El análisis de los componentes celulares del LCR es el indicador individual más valioso sobre enfermedades infecciosas en el SNC.⁶⁵ La presencia de células sanguíneas en el LCR en cantidades superiores a las normales (pleocitosis) es asimismo un importante marcador de inflamación (sea infecciosa o de otro origen) en el SNC. El conteo de células sanguíneas puede hacerse en la cámara de Nageotte, en la de Fuchs-Rosenthal o en la de Neubauer, habiendo mezclado previamente el LCR sin centrifugar con azul de Unna.⁷¹

Leucocitos (conteo diferencial)

Los leucocitos presentes en el LCR provienen principalmente de la circulación sanguínea. En un adulto, el LCR no debe contener más de 5 leucocitos/mm³. Cualquier conteo superior a este valor se considera sugestivo de alteración del SNC o de las meninges.⁷¹

El conteo diferencial de leucocitos se conoce como meningograma. Sólo se realiza en muestras de LCR que presenten pleocitosis, porque (salvo raras

excepciones) las muestras de LCR en límites normales presentan 65 por ciento de células reticulares. Para obtener el meningograma, la muestra de LCR se centrifuga, ya sea mediante una citocentrífuga o directamente en el tubo. El sedimento resultante se vierte en un portaobjetos, se fija con metanol, se deja secar al aire y se tiñe con la técnica de Wright para observarlo al microscopio.⁷¹

El meningograma en un adulto normal contiene aproximadamente 70 por ciento de linfocitos y 30 por ciento de monocitos; ocasionalmente se encuentra un eosinófilo o una célula polimorfonuclear, si bien no es inusual encontrar varias células polimorfonucleares en el LCR de neonatos.⁶⁴

Las células linfocitarias son componentes normales del LCR, pero sus niveles se ven aumentados en infecciones virales, fúngicas y tuberculosas del SNC. La cantidad de linfocitos en el LCR puede también verse aumentada en la NC, en particular cuando los parásitos se localizan en las formas extraparenquimatosas y entran en contacto con el LCR.⁷¹ Por otra parte, la pleocitosis con predominio de neutrófilos es común en infecciones bacterianas. Los eosinófilos no están presentes en cantidades apreciables en el LCR normal, y un conteo mayor a 10 eosinófilos/mm³ o un meningograma con más de 10 por ciento de eosinófilos permite presumir una infección parasitaria, como NC, infestación con larvas de *Ascaris* sp., toxoplasmosis e infección por *Toxocara* spp.; no obstante, algunas infecciones de origen viral, fúngico o rickettsial, la colocación de una derivación ventriculoperitoneal, la reacción a algunos medicamentos y ciertas neoplasias también causan pleocitosis eosinofílica en el LCR.⁶⁴ Los basófilos rara vez se encuentran en el LCR y no se ha determinado su importancia clínica. Por último, la

cuenta de monocitos puede verse alterada en el síndrome de Guillain-Barré y esclerosis múltiple.^{64,65}

Pruebas químicas

En el análisis químico del LCR, la determinación de la concentración de proteínas y glucosa son fundamentales por su valor diagnóstico.⁷²

Glucosa

El contenido de glucosa en el LCR (glucorraquia) se debe al transporte activo desde el plasma sanguíneo, siendo habitual encontrar 60-80 por ciento de la concentración plasmática de glucosa en el LCR. Valores menores a 45 mg/dL se consideran anormales.⁶⁵

Dada la dependencia de la glucorraquia con respecto a la glucemia, se recomienda determinar ambos valores conjuntamente. Puede utilizarse cualquiera de los métodos habituales para la cuantificación de glucosa en la sangre; sin embargo, debe tenerse en cuenta que si se emplea el método de la ortotoluidina se requiere un volumen cuatro veces mayor de LCR que de plasma. Asimismo, es importante realizar el ensayo sin demora, puesto que la glucosa se destruye con rapidez *in vitro*. Si se prevé un retraso en el análisis, la muestra debe preservarse añadiendo una solución de fluoruro-oxalato.⁷³

Las causas más comunes de reducción en la concentración de glucosa en el LCR son las infecciones en el SNC, sean bacterianas, micóticas o parasitarias, mientras que las infecciones virales no suelen producir hipogluorraquia.⁶⁴ La hiperglicemia es la única condición capaz de causar hipergluorraquia, y no existe proceso patológico conocido que eleve la cantidad de glucosa en el LCR.⁷²

Proteínas totales

En condiciones normales, prácticamente la totalidad de las proteínas presentes en el LCR provienen del plasma sanguíneo, y si bien los valores de referencia dependen de la edad del paciente y varían de un laboratorio a otro, es muy común encontrar concentraciones en el intervalo 15-45 mg/dL.⁷¹ Cualquier lesión que afecte la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) provocará un aumento en la concentración de proteínas en el LCR (proteíorraquia), ya sea leve (45-75 mg/dL), moderado (75-100 mg/dL), marcado (100-500 mg/dL) o muy marcado (500-3500 mg/dL).⁶⁵

Para determinar el contenido de proteínas en el LCR pueden emplearse métodos colorimétricos, turbidimétricos, cromatográficos e inmunológicos. En la práctica, los métodos turbidimétricos son los más empleados, por su sencillez y relativa robustez. En ellos, el LCR se trata con ácido tricloroacético o con ácido sulfosalicílico para precipitar las proteínas, y se compara la turbidez resultante con una serie de soluciones patrón de albúmina bovina. Suele añadirse sulfato de sodio a la solución de ácido sulfosalicílico para producir resultados más reproducibles. De manera alternativa, las proteínas en el LCR se hacen reaccionar en medio ácido con el complejo molibdato-rojo de pirogalol, lo que produce un nuevo complejo con absorptividad molar máxima a 600 nm.⁷¹ La concentración de proteínas en el LCR puede verse afectada por la presencia de eritrocitos debida a una punción traumática. En tales casos, la proteíorraquia puede corregirse restando 1 mg/dL por cada 1000 eritrocitos/ μ L.⁶⁴ Lesiones de origen bacteriano, viral, fúngico y parasitario (entre ellas la NC) son causas comunes de hiperproteíorraquia.⁶⁴

En ocasiones es conveniente fraccionar las proteínas presentes en el LCR, y un parámetro útil es la razón globulina/albúmina. La elevación de globulinas en el LCR (principalmente IgG) puede detectarse por la prueba cualitativa de Pandy, en la cual se agrega una gota de solución de fenol a 1 mL de LCR; un aspecto turbio indica la elevación de globulinas.

Por su ubicación anatómica y su papel en el funcionamiento del SNC, el LCR es un espécimen biológico óptimo para analizar la respuesta al tratamiento farmacológico contra la NC. El otro fluido de importancia para esta respuesta es el plasma sanguíneo, considerando su papel en la distribución sistémica de fármacos.

Tratamiento farmacológico de la NC

Praziquantel

El praziquantel (PZQ), (*RS*)-2-(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4*H*-pirazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona (**Figura 8**) es una pirazinoisoquinolinona sintetizada a inicios de la década de 1970 en laboratorios de Merck (Alemania), y patentada en 1975 por la misma empresa.⁷⁴

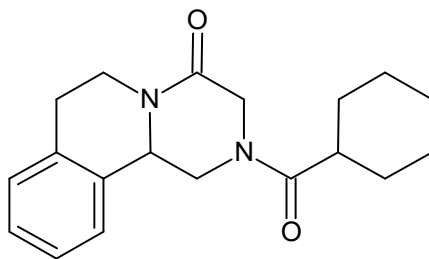


Figura 8. Estructura química del praziquantel.

Fuente: Pubchem.⁷⁵

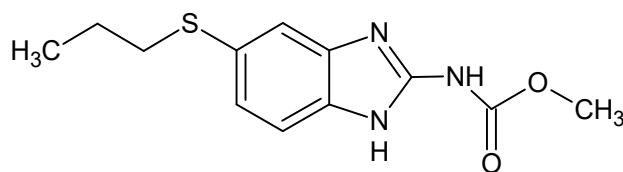
Seleccionado entre varios análogos por su alta actividad antihelmíntica, químicamente no tiene relación con ningún otro antiparasitario actualmente en uso. El PZQ es efectivo contra platelmintos, y es el fármaco de elección contra *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* y *S. japonicum* (40 mg/kg, dosis única). Asimismo, es útil contra *Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium dendriticum* y otras especies de trematodos (75 mg/kg/día, en tres tomas).⁷⁶ El PZQ también es eficaz contra cestodos, como la fase adulta de *Hymenolepis nana* (25 mg/kg, dosis única), *Diphyllobothrium latum*, *Taenia saginata* y *T. solium* (10-20 mg/kg, dosis única), y contra la NC (50 mg/kg/día en tres tomas, por 14-21 días).⁷⁷ Debe considerarse que la administración concomitante de PZQ y esteroides reduce la concentración sérica del primero.⁷⁶ El PZQ tiene efectos dependientes de la dosis en gusanos adultos, afectando la permeabilidad de la membrana celular en la musculatura del parásito y causando parálisis espástica.⁷⁸ En dosis mayores, el fármaco produce daño al tegumento del gusano, con liberación de antígenos.⁷⁹

Alrededor de 80% de la dosis se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Se alcanzan concentraciones máximas 1-3 horas después de la administración.⁸⁰ Sufre extenso metabolismo de primer paso por hidroxilación en el hígado, y sólo cerca de 1% de la dosis inicial permanece inalterada en el plasma.⁷⁶ Su vida media plasmática es 0.8-1.5 horas y se une en 80-85% a proteínas.⁸¹

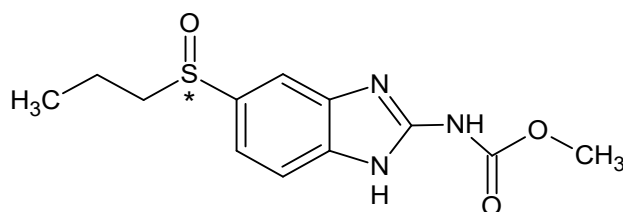
Entre los efectos adversos del PZQ se ha reportado la presencia de mareos, malestar general, molestia abdominal (con o sin náusea) y dolor de cabeza.⁸² Los efectos dependen de la dosis y suelen desaparecer luego del tratamiento.⁸²

Albendazol

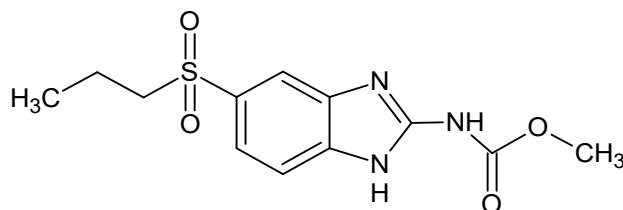
El albendazol (ABZ), [5-(propiltio)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbamato de metilo (**Figura 9A**), es un derivado del benzimidazol y un antihelmíntico de amplio espectro, eficaz tanto contra platelmintos como contra nemátodos intestinales y extraintestinales. Fue sintetizado por primera vez en 1975 en laboratorios de Smith Kline.⁸³ Se lanzó a la venta como antihelmíntico en 1979,³⁶ y desde 1987 se demostró su utilidad en el tratamiento de la NC.^{36,84}



A



B



C

Figura 9. Estructura química del albendazol (A), sulfóxido de albendazol (B) y albendazol sulfona (C).

* Centro quiral en el sulfóxido de albendazol.

Fuente: Jung y González-Esquivel.⁸⁵

El fármaco por sí mismo tiene fuerte acción larvicida, ovicida y vermícida en la luz intestinal, donde se piensa que podría actuar inhibiendo la polimerización de la tubulina; esto causa una cascada de disrupción metabólica y depleción de energía, que paraliza al helminto y lo mata.⁸⁵ El ABZ se absorbe bien, pero es prácticamente insoluble en agua (pertenece al grupo II de la clasificación biofarmacéutica⁸⁶), por lo que al emplearlo contra parásitos extraintestinales se requiere administrar dosis mayores, que se absorben y se biotransforman en un metabolito activo.

El ABZ está indicado en el tratamiento de diversas helmintiasis intestinales, entre ellas cestodiasis por *T. solium* o *T. saginata* (400 mg/día por tres días) y nematodiasis por *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* y *Trichuris trichiura* (400 mg, dosis única),⁸⁷ así como infestaciones extraintestinales, como el quiste hidatídico en el hígado, el pulmón y el peritoneo, causado por la larva de *Echinococcus granulosus* (15 mg/kg/día, en dos dosis),⁸⁸ la larva migrante cutánea causada por *Ancylostoma* sp. o *N. americanus* (400 mg/día por tres días),⁷⁶ además de infecciones en el hígado por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* (10 mg/kg/día, por siete días).⁸⁹

Por muchos años, el tratamiento de la NC estuvo limitado a la administración de esteroides y cirugía en los casos con HIC.^{84,90,91} El ABZ pronto se convirtió en el tratamiento de primera elección por su eficacia, seguridad y bajo costo, superando al PZQ.^{92,93}

Se ha propuesto que el mecanismo de acción extraintestinal del ABZ se relaciona con la inhibición de la captura de glucógeno del parásito en el intestino y con la inhibición de la enzima fumarato reductasa.⁷⁶ El ABZ sufre un extenso efecto

de primer paso por el hígado y es metabolizado rápidamente a sus derivados sulfóxido de ABZ (ABZ-SO, **Figura 9B**) y ABZ sulfona (ABZ-SO₂, **Figura 9C**) (compuestos de la S-oxidación).⁹⁴ El metabolismo es mediado por dos vías enzimáticas microsomales distintas: el sistema de mono-oxigenación con flavina, que incluye el primer paso en la bioconversión del ABZ a ABZ-SO, metabolito con actividad antihelmíntica, y la oxidación del ABZ-SO mediada por el sistema citocromo P450 a ABZ-SO₂, metabolito inactivo.^{94,95} El ABZ-SO tiene una concentración sérica muy variable, con vida media entre 6 y 15 h y buena penetración al espacio subaracnoideo. La administración concomitante de esteroides contribuye a reducir la respuesta inflamatoria meníngea e incrementa la concentración plasmática de ABZ hasta en 50%.^{93,94} El PZQ penetra menos eficazmente en el espacio subaracnoideo y disminuye su concentración al administrarse en conjunto con esteroides,^{96,97} lo que concuerda con los resultados favorables en el tratamiento de la NC subaracnoidea e intraventricular con ABZ.^{93,94} Los efectos colaterales son poco frecuentes, e incluyen malestar abdominal, náuseas, vómito, mareo y cefalea; en muy raras ocasiones alopecia, *rash*, leucopenia y alteración de las funciones hepáticas, situaciones que no dependen de la dosis, a tal grado que en trabajos sobre farmacocinética, en donde se realizan interacciones con otros medicamentos, se ha logrado elevar de 50% hasta 4.5 veces la concentración sérica de ABZ sin influir en el reporte de efectos colaterales.⁹⁶

En México, los pacientes con NC suelen recibir 30 mg/kg/día de ABZ, divididos en tres tomas, por ocho días.^{98,99} Este *ciclo de tratamiento* se acompaña de corticosteroides y a veces también de antiepilépticos. En ocasiones, las formas subaracnoideas de la base o subaracnoideas-ventriculares se asocian con una gran

carga parasitaria, por lo que no pueden resolverse a pesar de administrar múltiples ciclos de tratamiento.⁷⁷ En estos casos, se han empleado otros fármacos antiparasitarios, como la ivermectina.^{100–102}

Antiinflamatorios esteroides y anticonvulsivantes

Es común observar que a los pocos días de comenzar el tratamiento cisticida en pacientes con NC (tanto con ABZ como con PZQ) un aumento en la incidencia de signos y síntomas neurológicos como convulsiones e HIC,⁷⁷ así como un marcado incremento en los indicadores inflamatorios del LCR (principalmente hiperproteíorraquia e hipoglucoorraquia).⁶⁷ Esto es debido a la inflamación local que causa la muerte y degeneración de los cisticercos por efecto del tratamiento,¹⁰³ y podría tener resultados mortales si no se atiende. Por ello, es práctica común administrar corticosteroides junto con los fármacos cisticidas, para reducir la respuesta inflamatoria exacerbada y la HIC. Los fármacos más empleados en la clínica con este fin son la metilprednisolona y la dexametasona por vía intravenosa.¹⁰⁴ Asimismo, en caso de presentarse convulsiones, éstas suelen controlarse adecuadamente con un solo fármaco antiepiléptico, sea carbamazepina, fenitoína o valproato de sodio.^{105,106} Al diseñar el tratamiento farmacológico contra la NC, es importante considerar que la administración concomitante de corticosteroides sistémicos reduce la biodisponibilidad del PZQ, aunque aumenta en el caso del ABZ.¹⁰⁷ No se ha reportado una reducción significativa en la concentración plasmática de ABZ al ser coadministrado con corticosteroides ni con anticonvulsivos.¹⁰⁷

Cromatografía de líquidos de alta resolución

Principio

Todos los métodos cromatográficos, sean analíticos o preparativos, se basan en el mismo principio: la interacción diferenciada de los componentes de una mezcla compleja con dos sustancias de composición bien definida, una móvil (llamado acarreador o fase móvil) y otra inmóvil (la fase estacionaria); esta última suele tratarse de un sólido de gran porosidad. Las interacciones de las moléculas presentes en la mezcla con ambas fases (la móvil y la estacionaria) son de tipo no-covalente, como dipolo-dipolo, ion-dipolo hidrofóbicas; son equivalentes a una serie de procesos de sorción-desorción con millones de platos teóricos, y persisten conforme la mezcla atraviesa la fase estacionaria, lo que resulta en una separación muy efectiva de sus componentes.¹⁰⁸

Lo que distingue a la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) de otras técnicas cromatográficas es que el acarreador se encuentra en fase líquida, mientras que la fase estacionaria consiste en una columna, cuyas dimensiones suelen ser 2-4.5 mm de diámetro por 30-200 mm de largo, empacada con material adsorbente sólido con un tamaño de partícula pequeño (2-50 μm). La mezcla que se desea separar se inyecta en la luz de la columna y el acarreador se bombea en su interior a presiones elevadas (50-350 bar), arrastrando consigo los componentes de la mezcla, con lo que la separación suele ser rápida y eficiente.¹⁰⁸

Una vez que los componentes salen de la columna pasan por un detector, cuya señal de salida depende de la identidad y la concentración de cada componente. Esta señal se amplifica y se analiza en una computadora, que se

encargará de optimizar la relación señal/ruido para permitirnos identificar o cuantificar las sustancias presentes en la mezcla original. En general, la identidad de un compuesto se establece al comparar su tiempo de retención (TR) con el de un patrón apropiado, analizado en condiciones idénticas, mientras que para la cuantificación se requiere integrar numéricamente la gráfica de la señal con respecto al tiempo, determinando el área bajo la curva (ABC) para el analito de interés.¹⁰⁹

Métodos cromatográficos

En general, los métodos de separación cromatográficos se basan en tres características de los compuestos químicos:

- Polaridad (cromatografía en papel y en capa fina, HPLC en fase normal y en fase reversa, cromatografía de interacción hidrofílica y de interacción hidrofóbica).
- Carga eléctrica (cromatografía de intercambio iónico).
- Tamaño de la molécula (cromatografía de exclusión molecular y de permeabilidad en gel).

Para desarrollar un método analítico basado en HPLC debe conocerse la identidad química del analito de interés y caracterizar la matriz en la que va incluido (sangre/plasma/suero, orina, LCR, alguna forma farmacéutica, etc.). La elección del tipo de detector apropiado y de las fases móvil y estacionaria dependerán de las características fisicoquímicas del analito.¹⁰⁸ Finalmente, las condiciones de separación, como temperatura, velocidad de flujo, volumen de la muestra inyectada

al sistema y método de elución (isocrático o en gradiente) deben ajustarse para optimizar la separación o el análisis de la sustancia de interés.¹¹⁰

Determinación cromatográfica de ABZ y sus metabolitos en fluidos biológicos

Se han desarrollado distintos métodos para la determinación de fármacos y sus metabolitos, ya sea en forma pura o en matrices farmacéuticas, para propósitos de aseguramiento de la calidad, como en fluidos biológicos, para estudios de farmacocinética y biofarmacia. Entre ellos, los más sensibles, robustos y específicos son los métodos cromatográficos.¹¹¹

En la literatura se han reportado varios métodos para la cuantificación de ABZ, ABZ-SO y ABZ-SO₂, como el de Marciocha et al. para la determinación de ABZ en raíces de plantas,¹¹² el de Krishnaiah et al. para el análisis de ABZ en formas farmacéuticas sólidas,¹¹³ el de Kitzman et al. para el análisis de ABZ y metabolitos en plasma,¹¹⁴ basados en la espectroscopía UV dada la fuerte absorción del anillo benzimidazol en la banda de 205-220 nm. Adicionalmente, se ha empleado la detección colorimétrica del ABZ previa formación de un derivado cromogénico,¹¹⁵ la detección fluorométrica¹¹⁶ y otros métodos analíticos, con distinto grado de robustez, sensibilidad y especificidad para un propósito determinado. En este trabajo se empleó la cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas en tándem, siguiendo el método desarrollado y validado por González-Hernández et al.¹¹⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los parásitos alojados en el espacio subaracnoideo de la base o dentro de los ventrículos cerebrales constituyen las formas clínicas más graves en la presentación de NC. La presencia del parásito promueve una respuesta inflamatoria, genera un efecto de masa por la presencia de quistes gigantes, y a su vez esto causa hipertensión intracraneal, ependimitis y aracnoiditis, que pueden comprometer la vida del paciente. En ocasiones, estos quistes se someten a tratamiento quirúrgico. No obstante, algunas veces no son visibles en los estudios de imagen, ni son accesibles para el cirujano; adicionalmente, los quistes pueden ser capaces de moverse dentro del sistema ventricular. En contraste, el tratamiento farmacológico es muy accesible económicamente, y por ello, un gran porcentaje de pacientes se someten a este esquema terapéutico. Sin embargo, conforme se dispone de más datos en la literatura médica sobre NC y su tratamiento con ABZ, en años recientes se ha identificado un incremento en el número de casos de resistencia al tratamiento farmacológico disponible (ABZ, PZQ), en especial en la forma más grave de la enfermedad, la NC extraparenquimatosa. Considerando que dicha resistencia podría deberse (al menos en parte) a que el fármaco no alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR, en el presente trabajo se monitorearon los niveles en LCR y plasma de los metabolitos de ABZ (ABZ-SO y ABZ-SO₂), y se correlacionaron con la respuesta clínica, radiológica e inflamatoria en el LCR, para de esta manera confirmar o rechazar que la farmacocinética del fármaco en el sitio de acción tiene un papel en la resistencia observada. Asimismo, se investigó la relación de variables

como la edad y el género con la respuesta al tratamiento cisticida, pues se sabe que dichas variables pueden influir en el destino de un principio activo.

OBJETIVOS

General

Comprobar si la distribución y el destino del metabolito activo de ABZ en una serie de pacientes con NC de los surcos, de la base o intraventricular se relacionan con la resistencia observada al tratamiento.

Específicos

1. Conocer el estado clínico, radiológico e inflamatorio del LCR (pleocitosis, proteinorraquia y glucorraquia) de cada paciente, así como sus características generales, como lugar de origen, sexo y edad.
2. Cuantificar la concentración de ABZ-SO y ABZ-SO₂ en el LCR y el plasma de pacientes con diagnóstico radiológico de NC subaracnoidea de los surcos, de la base o intraventricular que reciban atención en el INNN.
3. Determinar la relación entre las concentraciones del metabolito activo (ABZ-SO) y el inactivo (ABZ-SO₂) con respecto a la respuesta al tratamiento, con las variables demográficas (sexo y edad) y con el estado clínico, radiológico e inflamatorio en el LCR y plasma de los pacientes.

HIPÓTESIS

Si el factor limitante del efecto cisticida del ABZ en pacientes con NC subaracnoidea es la baja concentración del fármaco y su metabolito activo en el sitio de acción, entonces la respuesta al tratamiento con ABZ en pacientes con NC subaracnoidea de la base estará asociada con las concentraciones de ABZ-SO y ABZ-SO₂ (en el LCR y plasma), las cuales se expresarán de manera diferenciada con respecto al sexo y a la edad del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño estadístico

El presente estudio es de tipo piloto, prospectivo, observacional, analítico, descriptivo y transversal. Se llevó a cabo con pacientes que acudieron al área de Infectología del INNN y accedieron a participar en él.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- a) Pacientes con diagnóstico confirmado de NC extraparenquimatosa de acuerdo con los criterios de Carpio et al.²¹ (**Anexo 1**), que recibieron tratamiento con base en ABZ a una dosis de 30 mg/kg al día.

Criterios de no-inclusión

- a) Pacientes con historia previa de hipersensibilidad o reacción anafiláctica al ABZ.
- b) Pacientes con otra condición neurológica agregada a la NC.

c) Pacientes que NO ACEPTARON participar en el estudio.

Crterios de exclusión

a) Pacientes que no cumplieron el periodo de seguimiento de 4 a 6 meses.

Pacientes que desarrollaron efectos secundarios graves atribuidos a los medicamentos administrados: reacción anafiláctica grave, leucopenia, elevación de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa mayor a 10 veces su nivel basal normal).

Crterios de eliminación

a) Pacientes en los que se descartó de forma definitiva la NC extraparenquimatosa.

Metodología experimental

Obtención de datos

Se aplicó a los pacientes incluidos en el estudio y sus familiares un interrogatorio directo e indirecto para la obtención de datos, y en algunos casos los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos. Se hizo una descripción precisa de la enfermedad, y en una hoja de cálculo (Excel, Microsoft Co., Redmond, WA, EE. UU.) se recabaron los siguientes datos:

a) Características sociodemográficas: edad, sexo y tipo de población (rural o urbana).

b) Manifestaciones clínicas: cefalea, epilepsia, déficit motor o sensitivo, manifestaciones psiquiátricas e HIC.

- c) Tiempo de evolución de los síntomas: se tomó en cuenta desde el inicio de la sintomatología hasta su ingreso al Instituto; las cifras se expresaron en semanas.
- d) Evolución de la enfermedad: si debuta o es reincidente; en caso de reincidir, se anotaron los tratamientos médicos y quirúrgicos empleados, el número de ciclos de ABZ recibidos y la resolución de la enfermedad.

Tratamiento cisticida

En todos los casos, el médico tratante indicó el tratamiento específico, su duración y la respuesta al mismo, de acuerdo con el estado clínico del paciente y los resultados del análisis citoquímico del LCR y los estudios de neuroimagen.

Un *ciclo de tratamiento* se define como la administración de ABZ por vía oral, a la dosis de 30 mg/kg cada día, dividido en tres tomas, junto con alimentos, por ocho días. Cuatro meses después de la última dosis del fármaco, se repitió la evaluación clínica, citoquímica y por imagen, para definir la respuesta o la falta de respuesta al tratamiento. Todos los pacientes recibieron entre uno y cuatro ciclos de tratamiento, a juicio del médico.

Evaluación imagenológica

Se evaluó el estado de los pacientes incluidos utilizando estudios de imagen; mediante tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo e imagen por resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo, un experto neurólogo buscó las características relevantes del parásito que se ha demostrado pueden influir en la evolución y gravedad de la enfermedad, lo que permitió estudiar la interacción del parásito con el hospedero en el tejido cerebral, así como evaluar la respuesta al tratamiento con ABZ. Los estudios mencionados se realizaron al ingreso del

paciente y después de 3 a 6 meses de terminado el ciclo cestocida. Las características evaluadas al ingreso fueron las siguientes.

- a) Número de parásitos: único o múltiples; se consideraron múltiples aquellos que presentaron más de dos parásitos en localizaciones diferentes.
- b) Localización de los parásitos: se identificó la ubicación topográfica de los parásitos, la cual se dividió en dos grupos de acuerdo con las características fisiopatológicas ya revisadas (parenquimatoso vs. extraparenquimatoso).
- c) Estadio de los parásitos: según las etapas degenerativas del cisticerco, se dividieron en dos grupos de acuerdo con su relevancia fisiopatológica: activo (estadio vesicular) y degenerado (coloidal o calcificado).

Después de 3 a 6 meses de haber terminado el ciclo de ABZ, se realizaron nuevamente los estudios de imagen, donde se evaluó si los parásitos involucionaron completa o parcialmente, si hubo cambios en su estadio de desarrollo o si se detectaron parásitos nuevos.

Recolección y análisis de muestras biológicas

Además de la información clínica y demográfica, se obtuvieron muestras de sangre y LCR de los pacientes incluidos. En ambos fluidos se determinó la concentración de ABZ-SO y ABZ-SO₂ por HPLC. Adicionalmente, en el LCR se valoró el estado inflamatorio local en el SNC, al cuantificar la celularidad y la concentración de proteínas (proteínorraquia) y de glucosa (glucorraquia). Los dos primeros parámetros son indicadores importantes de inflamación en el SNC, y la concentración anormalmente alta de proteínas en el LCR (hiperproteínorraquia) permite además evaluar la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE). La

disminución de los niveles de glucosa (hipoglucorraquia) también es un indicador de inflamación, y aunque es inespecífico, se le incluyó como información adicional por la simplicidad de su determinación. Asimismo, una muestra de sangre de cada paciente se envió al laboratorio del INNN para efectuar un análisis de rutina, incluyendo parámetros de química sanguínea y biometría hemática.

Obtención de plasma

De cada paciente incluido se extrajeron 10 mL de sangre mediante punción venosa, que se recolectaron en tubos con EDTA sódico (Vacutainer, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EE. UU.), invirtiendo de ocho a diez veces cada tubo para evitar la coagulación. Los tubos se conservaron a 4 °C hasta su procesamiento. Cada tubo se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos, a 4 °C. Posteriormente, el plasma se separó, recolectando el líquido en la parte superior del tubo, asegurándose de no resuspender el pellet ni acercar la pipeta a la capa de gel/células. El plasma se dividió en alícuotas y se almacenó a -80 °C hasta su análisis por HPLC.

Obtención de LCR

En el día 8 de tratamiento con ABZ, una hora antes de la administración del fármaco, un médico neurólogo tomó una muestra de LCR mediante punción lumbar, con técnica estéril y previo descarte de contraindicaciones de la técnica; el líquido obtenido se colocó en tubos Eppendorf y se dividió en dos partes: la primera se mantuvo a 4 °C y se procesó para determinar los niveles de celularidad, glucorraquia y proteinorraquia durante las 24 horas siguientes, y la otra se dividió en alícuotas y se mantuvo a -80 °C hasta su análisis por HPLC.

Determinación de la celularidad en el LCR

Para el conteo celular en el LCR se siguió el protocolo normalizado en el INNN, utilizando una cámara de recuento Fuchs-Rosenthal (Brand GmbH, Preussisch Oldendorf, Alemania). Brevemente, el tubo que contiene la muestra de LCR se mezcló invirtiéndolo de 8 a 10 veces y se transfirió 1 mL de la muestra en un tubo limpio, al cual se agregaron 3 gotas de solución de azul de metileno policromo (azul de Unna, RAL Diagnostics, Martillac, Francia) y se mezcló bien. Se tomaron 5 μ L de la muestra teñida, y con la punta de la pipeta se transfirieron a la zona de recuento, permitiendo que se llenara por acción capilar y asegurándose de no introducir burbujas. La cámara se observó al microscopio óptico con objetivo 40X (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania). En caso de una muestra hemorrágica o con pleocitosis excesiva, se procedió a diluirla con solución salina antes de la tinción. Se contaron diferencialmente las células (incluyendo leucocitos, eritrocitos y células tisulares, si están presentes). El número de células por microlitro se determinó por la siguiente fórmula:

$$\text{Células}/\mu\text{L} = \frac{\text{Células contadas}}{\text{Superficie cámara (mm}^2\text{)} \cdot \text{Profundidad cámara (mm)} \cdot \text{Dilución}}$$

El conteo se realizó por triplicado.

Determinación de glucosa en el LCR

La concentración de glucosa en el LCR se determinó espectrofotométricamente, por medio de la oxidación cuantitativa catalizada por la enzima glucosa oxidasa para producir ácido glucónico más peróxido de hidrógeno. Este último reacciona con un

aceptor de oxígeno, la 4-aminofenazona, en presencia de fenol y peroxidasa, para producir un derivado de quinona-imida, que absorbe fuertemente en el espectro visible. Se empleó el kit GOD-PAP Trinder (Spinreact, Gerona, España), siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, se colocaron 10 μ L de cada muestra en una cubeta espectrofotométrica con 1 cm de longitud óptica; se agregó 1 mL de solución RT (enzimas, fenol y 4-aminofenazona), se mezcló y se incubó por 10 minutos a 37 °C. Posteriormente se leyó la absorbancia de la muestra a 505 nm en un espectrofotómetro S1100RS (UNICO, Dayton, NJ, EE. UU.) contra un blanco de reactivos. La concentración de glucosa en la muestra se determinó mediante una curva de calibración de D-glucosa patrón en medio acuoso. Los análisis se hicieron por triplicado.

Determinación de proteínas totales en el LCR

Las proteínas en la muestra se hacen reaccionar en medio ácido con el complejo formado por el colorante rojo de pirogalol y el ion molibdato (MoO_4^{2-}), originando un nuevo complejo colorido que se cuantifica espectrofotométricamente. Para el análisis se empleó el kit Proti U/LCR (Wiener Lab, Rosario, Argentina), siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, las muestras se llevaron a temperatura ambiente en un baño de agua, y se colocaron 20 μ L de cada muestra en una cubeta espectrofotométrica con 1 cm de longitud óptica; se agregó 1 mL de solución Reactivo A (rojo de pirogalol, molibdato de sodio), se mezcló y se incubó por 10 minutos a 37 °C. Transcurrido el tiempo, se leyó la absorbancia de la muestra a 600 nm en un espectrofotómetro S1100RS (UNICO) contra un blanco de reactivos. La concentración de proteínas en la muestra se determinó mediante una curva de

calibración de albúmina patrón en medio acuoso. Los análisis se hicieron por triplicado.

Determinación de ABZ-SO y ABZ-SO₂ en el plasma y el LCR

La concentración de metabolitos de ABZ, ABZ-SO y ABZ-SO₂ en plasma y LCR se determinó por cromatografía líquida con espectrometría de masas (LC-MS/MS), siguiendo la metodología descrita por González-Hernández et al.¹¹⁷ Las soluciones estándar de ABZ-SO y ABZ-SO₂ se prepararon con sustancias patrón sintetizadas por el Dr. Rafael Castillo-Bocanegra en la Facultad de Química, UNAM. La identidad química de los patrones fue confirmada por punto de fusión y espectroscopía RMN. Brevemente, se realizó de la siguiente forma:

- a) Extracción líquido-líquido: se tomó un volumen de 200 µL de plasma o LCR en un tubo de ensayo y se añadieron 100 µL de solución salina y 4.5 mL de mezcla éter-diclorometano-cloroformo (60:30:10); se mezclaron en un vórtex por 5 minutos y se centrifugaron por 30 minutos a 3000 revoluciones por minuto; el sobrenadante se transfirió a un envase de cristal y se evaporó a 45°C con nitrógeno; el residuo se reconstituyó con 160 µL de mezcla metanol-agua (70:30), y se inyectaron alícuotas de 25 µL en el sistema cromatográfico.
- b) Preparación de las muestras estándar y de control de calidad: se prepararon soluciones madre de ABZ-SO (1 mg/mL) y ABZ-SO₂ (1 mg/mL) patrón, que se diluyeron en metanol para obtener soluciones estándar en concentraciones de 100, 10 y 1 µg/mL. Las soluciones estándar se diluyeron con metanol-agua (70:30) para obtener las soluciones estándar de trabajo en concentraciones de 200-50 000 ng/mL para ABZ-SO y 100-150 000 ng/mL para ABZ-SO₂. Para

preparar la curva de calibración, 900 μL de LCR o plasma se diluyeron con 100 μL de las soluciones estándar de trabajo para obtener las concentraciones deseadas de 20, 50, 125, 250, 500, 750, 1500, 3000 y 5000 ng/mL de ABZ-SO y 10, 25, 50, 100, 300, 600, 1000 y 1500 ng/mL de ABZ-SO₂. Se usó el mismo procedimiento para las muestras de control de calidad a baja, media y alta concentración (40, 60 y 4000 ng/mL para ABZ-SO y 20, 250 y 1250 ng/mL para ABZ-SO₂). Las muestras diluidas de plasma o LCR se sometieron al procedimiento de extracción líquido-líquido antes descrito.

- c) Condiciones cromatográficas: el sistema LC-MS/MS está constituido una bomba Plus Finnigan Surveyor LC y un “autosampler” Plus Finnigan Surveyor acoplados a un espectrómetro de masas con trampa iónica Finnigan LCQ Advantage Max (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.)
- d) Para la separación se emplearon columnas analíticas convencionales C₁₈ Gemini de 150 × 4.6 mm, con tamaño de partícula de 5 μm , protegida por una columna de seguridad (Phenomenex, Torrance, CA, EE. UU.). El “autosampler” y la columna se mantuvieron a una temperatura de 12 y 25 °C respectivamente. La fase móvil consistió en una mezcla metanol-ácido fórmico (70:30) bombeada con un flujo de 0.7 mL/min. El flujo proveniente del sistema HPLC se dividió en razón 1:3 antes de su introducción al espectrómetro. El espectrómetro de masas se acopló al sistema de HPLC con una fuente de electrospray ionizante y se operó en modo de detección iónica positiva con un voltaje de spray de 4 kV. Se usó nitrógeno a 60 u. arb. como gas envolvente y a 16 u. arb. como gas auxiliar. La temperatura del capilar se ajustó a 300 °C. Para la cuantificación se empleó el monitoreo de reacción selectiva (SRM: selected reaction monitoring) de las

transiciones de m/Z 282 \rightarrow 240 para ABZ-SO y m/Z 298.2 \rightarrow 266 para ABZ-SO₂, con un tiempo de escaneo de 0.3 s por transición. La energía de colisión se ajustó a 35 y 33 eV para ABZ-SO y ABZ-SO₂, respectivamente.

La concentración de ABZ, ABZ-SO y ABZ-SO₂ en las muestras de plasma y LCR se determinó mediante curvas estándar. Los análisis se hicieron por triplicado.

Análisis estadístico

Las variables obtenidas se describieron estadísticamente, y los datos demográficos se presentan en cuadros y gráficas, calculándose la media y desviación estándar para las variables cuantitativas y determinándose frecuencias, porcentajes, número de casos, proporciones y tasas para las variables cualitativas. Se aplicaron pruebas de normalidad en cada grupo para las variables numéricas mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Para la estadística inferencial se empleó la prueba de Chi cuadrada (χ^2) al comparar variables cualitativas entre grupos, y la prueba t de Student al comparar variables cuantitativas entre grupos. Se determinó la asociación entre variables mediante la medición del coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según sea el caso, para las variables escalares con respecto a otras variables escalares. Las pruebas estadísticas se realizaron mediante el software InStat v.3.5 (GraphPad Software, San Diego, CA, EE. UU.).

Consideraciones éticas

Todos los pacientes incluidos en el estudio otorgaron consentimiento informado. La extracción del LCR y plasma se realizó como parte del protocolo de seguimiento-manejo de los pacientes hospitalizados, así que no se realizaron punciones

innecesarias, y las contraindicaciones de dicho procedimiento se analizaron de manera cuidadosa.

Esta investigación no tuvo costo alguno para el paciente.

RESULTADOS

Caracterización de la población de estudio

Características demográficas

En el periodo de estudio se incluyeron 16 pacientes adultos, 9 (56%) mujeres (♀) y 7 (44%) hombres (♂). La edad en las mujeres incluidas en este estudio varió entre 25 y 58 años, y en promedio fue 39.89 ± 11.7 años. La edad de los hombres también se encontró entre 25 y 58 años, con una media de 39.86 ± 13.7 años. No hubo diferencias significativas en la edad entre ambos géneros.

Con respecto a la procedencia de los enfermos, sólo 3 eran residentes de la Ciudad de México (1 ♀ y 2 ♂); la mayoría provenían de otros estados (8 ♀ y 5 ♂). De los pacientes incluidos, 13 (7 ♀ y 6 ♂) viven en un entorno urbano, mientras el resto afirma vivir en una comunidad rural (2 ♀ y 1 ♂) (**Figura 10**).

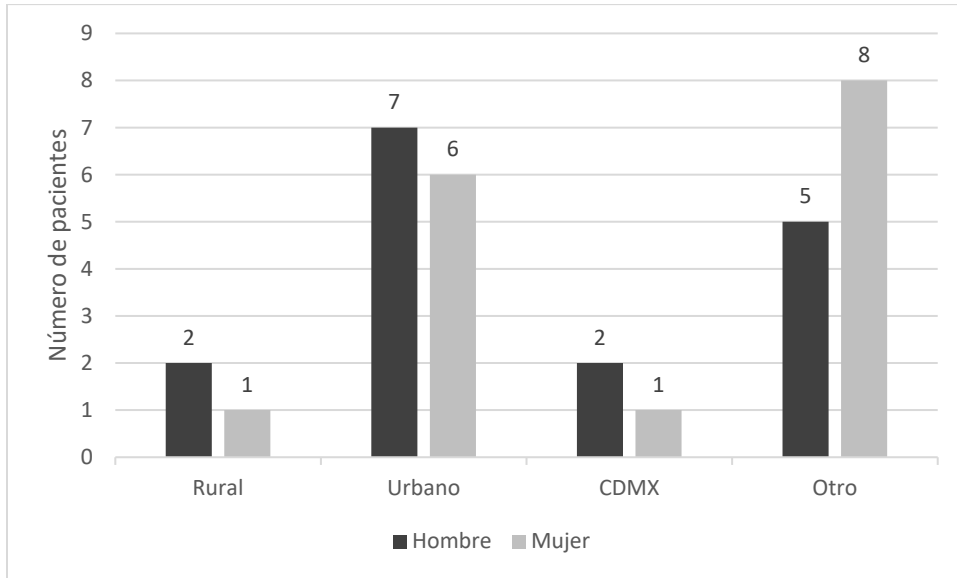


Figura 10. Entorno y procedencia de los pacientes con NC subaracnoidea.

Características clínicas de la población de estudio

Las principales presentaciones clínicas fueron el síndrome de hipertensión intracraneal (cefalea, papiledema y vómito) en 14 pacientes (87.5%), seguido por epilepsia en 2 (12.5%) (Figura 11). No se presentaron datos de déficit motor, deterioro cognitivo u otros.

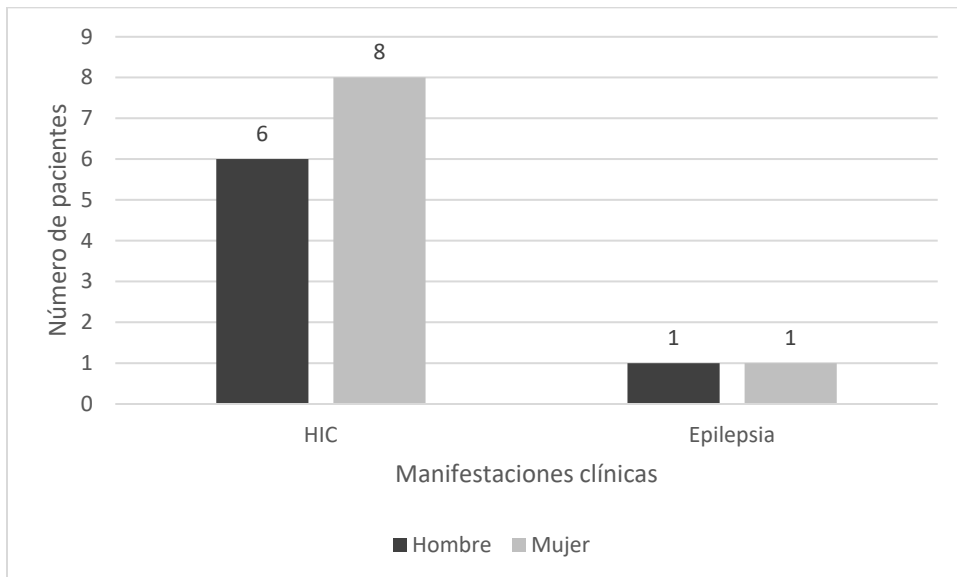


Figura 11. Principales manifestaciones clínicas de pacientes con NC subaracnoidea.

Diez pacientes (62.5%) cumplieron criterios para considerarlos recidivantes (es decir, no hubo desaparición radiológica de los parásitos después de dos ciclos de terapia con ABZ).

Características inflamatorias del LCR

De acuerdo con el seguimiento clínico realizado por la Clínica de Neurocisticercosis del INNN, se practicaron dos punciones lumbares, una inicial (T0) antes del inicio del tratamiento cisticida y una segunda (T1) a los 4 meses post-tratamiento. En el **Cuadro 1** se muestran los resultados. No se encontraron diferencias significativas entre ambos géneros.

Cuadro 1. Características citoquímicas del LCR de pacientes tratados con ABZ.

| | Mujeres N = 9 | Hombres N = 7 | P |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| LCR T0 | | | |
| Glucosa (mg/dL) | 44.6 ± 32.5 | 29.1 ± 30.0 | 0.39 |
| Proteínas (mg/dL) | 176.7 ± 266.8 | 105.1 ± 79.1 | 0.50 |
| Células (mm ⁻³) | 169.5 ± 163.6 | 695 ± 1725.7 | 0.17 |
| LCR T1 | | | |
| Glucosa (mg/dL) | 37 ± 20.7 | 35 ± 18.5 | 0.83 |
| Proteínas (mg/dL) | 95.8 ± 88.2 | 70 ± 64.6 | 0.83 |
| Células (mm ⁻³) | 45.5 ± 53.1 | 29.6 ± 38.5 | 0.88 |

Los datos se presentan como media ± DE.

Al comparar los cambios en las características citoquímicas del LCR del T0 al T1, se observaron algunas diferencias:

- 1 En el grupo de mujeres, la celularidad disminuyó en el tiempo (T0 vs. T1) de forma significativa ($P = 0.03$). No hubo diferencias significativas en los niveles de glucosa ni de proteínas (**Figura 12**).
- 2 En el grupo de hombres, no hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros del análisis citoquímico entre el T0 y el T1 (**Figura 12**).

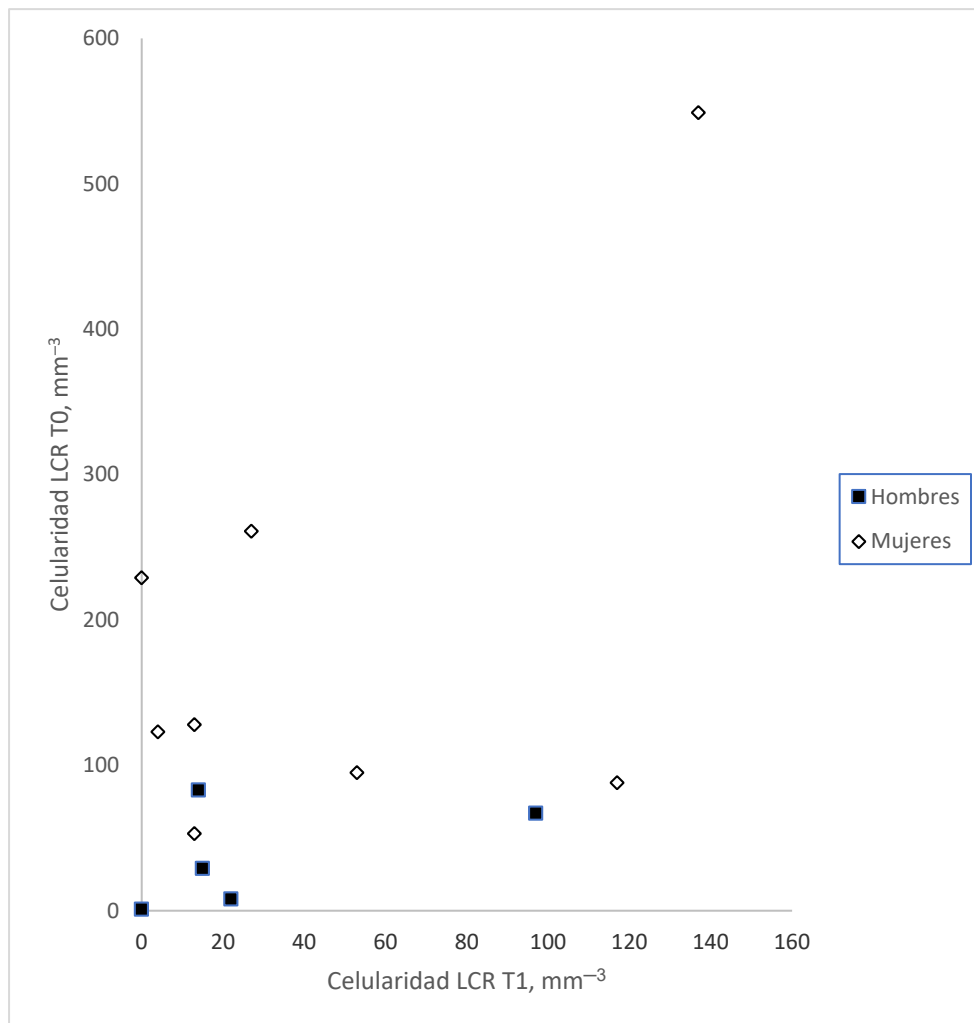


Figura 12. Celularidad en el LCR antes (T0) y después del tratamiento (T1) con ABZ.

De igual forma, se analizaron los datos de citometría hemática y pruebas de química sanguínea al T0; los pacientes masculinos mostraron valores significativamente mayores en la cuenta eritrocitaria, la concentración de

hemoglobina, el hematocrito, y la concentración de creatinina y urea que las mujeres (**Cuadro 2**). En los restantes parámetros hubo diferencias, pero éstas no se consideran significativas.

Cuadro 2. Resultados del análisis sanguíneo en pacientes tratados con ABZ.

| | Mujeres <i>N</i> = 9 | Hombres <i>N</i> = 7 | <i>P</i> |
|---|----------------------|----------------------|---------------|
| Eritrocitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$) | 4.47 \pm 0.54 | 5.43 \pm 0.34 | 0.001* |
| Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 9.55 \pm 3.67 | 10.8 \pm 4.55 | 0.50 |
| Hemoglobina (g/dL) | 13.2 \pm 2.02 | 16.1 \pm 0.69 | 0.003* |
| Hematocrito (%) | 39.07 \pm 5.27 | 48.2 \pm 1.94 | 0.001* |
| Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 300 \pm 82.9 | 236 \pm 57.9 | 0.08 |
| Proteínas totales (g/dL) | 6.81 \pm 0.92 | 7.37 \pm 0.35 | 0.30 |
| Albúmina (g/dL) | 3.96 \pm 0.49 | 4.25 \pm 0.5 | 0.27 |
| Globulina (g/dL) | 2.84 \pm 0.5 | 2.83 \pm 0.3 | 0.93 |
| Creatinina (mg/dL) | 0.57 \pm 0.17 | 0.9 \pm 0.45 | 0.04* |
| Urea (mg/dL) | 26 \pm 10.4 | 40 \pm 10.7 | 0.02* |
| Glucosa (mg/dL) | 114.3 \pm 57.4 | 127.4 \pm 95.8 | 0.75 |

Los datos se presentan como media \pm DE. * Diferencias estadísticamente significativas.

Características de neuroimagen

En el **Anexo 2** se muestran imágenes representativas de estudios de RMN de cuatro pacientes, confirmando el diagnóstico de NC extraparenquimatosa, y ejemplificando la variabilidad de la respuesta al tratamiento con uno o más ciclos de ABZ. De acuerdo con los estudios de imagen, el estadio y la localización de los parásitos fue subaracnoideo de la base en 12 pacientes (87.5%), vesicular

parenquimatoso en 6 (37.5%) y se observaron calcificaciones en 2 (12.5%). Los parásitos fueron múltiples en 15 pacientes (93.75%).

Entre las complicaciones se observó efecto de masa en 14 pacientes (87.5%), aracnoiditis en 4 (25%), ependimitis en 7 (43.75%) e hidrocefalia en 11 (66.75%), de los cuales 9 (56.25%) requirieron colocación de un sistema de derivación ventrículo-peritoneal.

En estudios de neuroimagen de control a los 4 meses de tratamiento, se observó persistencia de parásitos post-tratamiento con ABZ en 11 pacientes (68.75%), y en 5 pacientes (31.25%) se observó incluso la aparición de nuevos parásitos.

Cuantificación de ABZ-SO y ABZ-SO₂

Los niveles de ABZ-SO y ABZ-SO₂ en el plasma y el LCR de los pacientes incluidos se cuantificaron mediante HPLC-MS, y los resultados se analizaron en función del género de los pacientes, de su edad y de la respuesta relativa al tratamiento cisticida con ABZ.

Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO₂ en función del género de los pacientes

No se observaron diferencias significativas en los niveles de ABZ-SO en el LCR ni en el plasma entre hombres y mujeres. No obstante, sí hubo diferencias entre los géneros con respecto a los niveles del metabolito inactivo, ABZ-SO₂, tanto en el LCR como en el plasma, que fueron estadísticamente significativas, como se muestra en el **Cuadro 3**.

Cuadro 3. Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO₂ en LCR y plasma en función del género.

| | Mujeres, N = 9 | Hombres, N = 7 | P |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| ABZ-SO LCR | 714.8 ± 536.6 | 1312.3 ± 882.4 | 0.07 |
| ABZ-SO ₂ LCR | 66.7 ± 46.8 | 214.8 ± 64.8 | 0.007* |
| ABZ-SO plasma | 1436 ± 907.8 | 2083.8 ± 1333.2 | 0.25 |
| ABZ-SO ₂ plasma | 146.8 ± 94.4 | 402.2 ± 164.1 | 0.04* |

Todas las concentraciones se expresan en ng/mL. Los resultados se expresan como media ± DE. * Diferencias estadísticamente significativas.

Adicionalmente se realizaron correlaciones bivariadas no-paramétricas (Spearman), encontrándose correlaciones positivas entre los niveles de ABZ-SO en LCR con los niveles de ABZ-SO en plasma ($r = 0.923$, $P < 0.0001$) y entre los niveles de ABZ-SO en LCR y ABZ-SO₂ en LCR ($r = 0.7857$, $P = 0.0480$), así como con los niveles de ABZ-SO₂ en plasma ($r = 0.700$, $P = 0.0433$).

Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO₂ en función de la edad de los pacientes

Todos los pacientes incluidos en este estudio son adultos. Por ello, para tratar de analizar el efecto de la edad en la distribución de los metabolitos de ABZ, la cohorte se segmentó en dos grupos: menores de 45 años y de 45 años o más. La edad de corte se eligió de manera arbitraria, teniendo en cuenta que diversos estudios en neuropatologías emplean esta edad para distinguir entre individuos adultos jóvenes y viejos.¹¹⁸ Como se muestra en el **Cuadro 4**, no se observaron diferencias significativas en los niveles de los metabolitos en el LCR ni en el plasma. Tampoco se observó correlación significativa entre la edad y los niveles de los metabolitos en ninguno de ambos fluidos (no se muestran datos).

Cuadro 4. Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO₂ en LCR y plasma en función de la edad.

| | < 45 años, N = 11 | ≥ 45 años, N = 5 | P |
|----------------------------|-------------------|------------------|--------|
| ABZ-SO LCR | 920.3 ± 863.1 | 1099.4 ± 453.6 | 0.1133 |
| ABZ-SO ₂ LCR | 166.9 ± 91.5 | 126.6 ± 108.2 | 0.7302 |
| ABZ-SO plasma | 1454.8 ± 1128.7 | 2042.5 ± 803.9 | 0.3301 |
| ABZ-SO ₂ plasma | 274.6 ± 160.8 | 231.9 ± 236.5 | 0.8571 |

Todas las concentraciones se expresan en ng/mL. Los resultados se expresan como media ± DE.

Niveles de ABZ-SO y ABS-SO₂ en función del carácter inflamatorio del LCR

El posible efecto de la inflamación local en el SNC sobre la concentración del metabolito activo y el inactivo de ABZ se estudió mediante tres parámetros citoquímicos en el LCR: el conteo celular, los niveles de proteínas y los niveles de glucosa, determinados antes de iniciar el tratamiento cisticida (T0). Como se observa en el **Cuadro 1**, los tres parámetros mostraron amplias variaciones en los pacientes incluidos. De los tres, sólo el conteo celular se correlacionó significativamente con los niveles de ABZ-SO en el LCR ($r = 0.6888$, $P = 0.0032$); los niveles de ABZ-SO₂ en el LCR mostraron cierta correlación con la celularidad, si bien ésta no fue significativa ($r = 0.6268$, $P = 0.0708$); finalmente, las concentraciones de ABZ-SO se correlacionaron débilmente con la glucorraquia ($r = -0.4411$, $P = 0.0872$). No se observaron otras correlaciones. Para profundizar en el análisis del efecto de la inflamación en el SNC, los pacientes se dividieron en grupos dicotómicos en función del grado bajo o alto de inflamación en el LCR. Como se muestra en el **Cuadro 5**, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a ninguno de los parámetros.

Cuadro 5. Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO₂ en LCR y plasma en función de los parámetros inflamatorios del LCR.

| Pleocitosis | < 100 mm⁻¹, N = 10 | ≥ 100 mm⁻¹, N = 6 | P |
|----------------------------|---|-------------------------------------|---------------|
| ABZ-SO LCR | 862.2 ± 570.5 | 1166.3 ± 1010.7 | 0.5247 |
| ABZ-SO ₂ LCR | 147.4 ± 72.8 | 152.2 ± 151.1 | 0.9632 |
| ABZ-SO plasma | 1686.8 ± 1206.5 | 1553.7 ± 842.9 | 0.8198 |
| ABZ-SO ₂ plasma | 295.6 ± 187.0 | 158.0 ± 160.2 | 0.4315 |
| Proteinorraquia | < 100 mg/dL, N = 10 | ≥ 100 mg/dL, N = 6 | P |
| ABZ-SO LCR | 716.2 ± 527.5 | 1409.7 ± 902.8 | 0.1302 |
| ABZ-SO ₂ LCR | 112.7 ± 59.0 | 178.1 ± 114.3 | 0.3102 |
| ABZ-SO plasma | 1620.5 ± 1163.5 | 1669.6 ± 866.1 | 0.9351 |
| ABZ-SO ₂ plasma | 245.1 ± 172.0 | 271.3 ± 226.5 | 0.8778 |
| Glucorraquia | > 45 mg/dL, N = 7 | ≤ 45 mg/dL, N = 9 | P |
| ABZ-SO LCR | 601.7 ± 479.2 | 1267.5 ± 810.9 | 0.0615 |
| ABZ-SO ₂ LCR | 118.9 ± 75.1 | 157.6 ± 103.5 | 0.6171 |
| ABZ-SO plasma | 1601.8 ± 1278.9 | 1675.1 ± 806.87 | 0.9027 |
| ABZ-SO ₂ plasma | 275.7 ± 196.9 | 241.8 ± 194.12 | 0.8315 |

Todas las concentraciones se expresan en ng/mL. Los resultados se expresan como media ± DE.

Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO₂ en función del número de ciclos de terapia

Para determinar el efecto de la concentración del metabolito activo e inactivo en el LCR (sitio de la infección) y en el plasma de los pacientes sobre los parásitos, los niveles de ambas moléculas se compararon en sujetos que recibieron dos o menos ciclos de ABZ con quienes requirieron tres ciclos de terapia o más, considerando

que el número de ciclos sea un indicador adecuado de la respuesta relativa al tratamiento (**Cuadro 6**).

Cuadro 6. Niveles de ABZ-SO y ABZ-SO₂ en el LCR y el plasma en función del número de ciclos de tratamiento.

| | < 3 ciclos ABZ, <i>N</i> = 9 | ≥ 3 ciclos ABZ, <i>N</i> = 7 | <i>P</i> |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------|
| ABZ-SO LCR | 478.9 ± 369.6 | 1615.6 ± 605.9 | 0.0018* |
| ABZ-SO ₂ LCR | 46.2 ± 27.7 | 200.4 ± 67.9 | 0.0029* |
| ABZ-SO plasma | 1279.2 ± 828.3 | 2051.5 ± 1186.8 | 0.2175 |
| ABZ-SO ₂ plasma | 132.2 ± 70.2 | 421.8 ± 130.3 | 0.0733 |

Todas las concentraciones se expresan en ng/mL. Los resultados se expresan como media ± DE. * Diferencias estadísticamente significativas.

El número de ciclos de ABZ administrado se correlacionó positivamente con los niveles de ABZ-SO en el LCR ($r = 0.7846$, $P = 0.0003$) y en el plasma ($r = 0.6989$, $P = 0.0079$).

DISCUSIÓN

La NC es una enfermedad altamente pleomórfica, cuya presentación clínica puede variar desde la ausencia casi total de signos y síntomas o manifestaciones leves (en cuyo caso el diagnóstico se determina mediante hallazgos post mortem o por estudios de imagen indicados para alguna otra condición) hasta síntomas graves como la HIC e hidrocefalia, que conducen a una alta morbi-mortalidad.¹¹⁹

En este estudio, la HIC fue la principal manifestación clínica, seguida por convulsiones, lo cual concuerda con los hallazgos en la literatura especializada para las formas graves de la enfermedad. Estudios previos han reportado a las

convulsiones generalizadas de inicio tardío como el signo encontrado con mayor frecuencia, seguido por cefaleas e HIC.^{120,121}

Asimismo, los resultados aquí presentados coinciden con la revisión de Mahale et al.²² y con el metaanálisis de Góngora-Rivera et al.,⁹⁸ que encontró signos de HIC en 29/36 sujetos (80%) y convulsiones en 13/36 (36%). De hecho, la ocurrencia de convulsiones podría atribuirse a la presencia concomitante de parásitos en el parénquima cerebral.¹²²

El perfil bioquímico-clínico de los pacientes se encuentra en general dentro de límites normales,¹²³ con la posible excepción de la concentración sérica de urea y creatinina, que están por encima del límite normal en los pacientes masculinos. Asimismo, se encontró los valores de conteo de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito significativamente mayores en hombres. Este dimorfismo sexual ya es ampliamente conocido.¹²⁴ La falta de peculiaridades observada en el perfil bioquímico de los pacientes con NC se corresponde con los casos reportados en la literatura,^{24,125,126} y subraya la falta de rasgos patognomónicos de la enfermedad. Además, estos hallazgos parecen no guardar relación con las diferencias en la respuesta al tratamiento.

Aun cuando el diagnóstico de formas subaracnoideas o intraventriculares de la NC fue un criterio para la inclusión de pacientes en este estudio, debe notarse que no se evidenciaron parásitos en esas ubicaciones anatómicas por estudios de neuroimagen en cuatro pacientes. Ello es así posiblemente porque en estado vesicular los cisticercos pueden ser poco visibles en secuencias básicas de RMN; sin embargo, los hallazgos clínicos, particularmente las complicaciones referidas: efecto de masa, aracnoiditis, endodimitis e hidrocefalia, fueron en todo momento

consistentes con el diagnóstico. Estos pacientes ya habían sido diagnosticados con NC subaracnoidea o intraventricular antes de su inclusión en el estudio, por lo que otra posibilidad sería la remisión total de los parásitos intraventriculares o subaracnoideos con el ciclo de tratamiento al momento de toma de muestra.

En general se considera que las formas subaracnoideas e intraventriculares en la NC son de peor pronóstico que aquellas en las que los cisticercos se alojan en el parénquima cerebral.^{103,127}

Asimismo, suelen ser las más refractarias al tratamiento,¹²⁰ requiriendo dos y en ocasiones más ciclos de tratamiento con ABZ, sea solo o combinado con PZQ, en dosis elevadas (30 mg/kg y 50 mg/kg, respectivamente), no lográndose curación clínica ni radiológica en muchos casos. Esto queda de manifiesto en los resultados aquí presentados, pues de los indicadores inflamatorios en el LCR, sólo la pleocitosis en el grupo de mujeres disminuyó de manera significativa luego del tratamiento. Los parámetros restantes permanecieron sin cambios. Y aun cuando la normalización del LCR suele demorar varios meses luego de la curación clínica,¹²⁰ es interesante observar esta respuesta ligeramente mejor entre las mujeres. Este dato contrasta con las observaciones realizadas en relación con el sexo en modelos animales¹²⁸ y en estudios retrospectivos,¹²⁹ donde las hembras son más susceptibles a la infección por el cisticercos de *T. solium*, cuando además se ha reportado que la propia infección tiene efectos feminizantes en ratones. No obstante, este resultado debe tomarse con cautela, dado el tamaño pequeño de la muestra empleada en el presente trabajo.

En contraste con esta discreta mejoría, la resistencia al tratamiento quedó de manifiesto asimismo en los estudios de neuroimagen, los cuales revelaron la

persistencia de lesiones compatibles con cisticercos en casi tres cuartas partes de los pacientes (67% de mujeres, 71% de hombres) tras cuatro meses de tratamiento con ABZ. Peor aún, a pesar del tratamiento, se detectaron nuevos parásitos en cinco pacientes. Aunque se desconoce con certeza las causas de esta respuesta errática al tratamiento cisticida en los casos de NC subaracnoidea e intraventricular, se ha intentado explicar por la necesidad de administración concomitante de corticosteroides para evitar las complicaciones derivadas de la neuroinflamación que suele acompañar a la muerte de los cisticercos,^{130,131} a diferencias intrínsecas en la expresión de citocinas pro- y antiinflamatorias por el paciente,¹³² a diferencias en la sensibilidad al ABZ por parte de distintos estadios degenerativos del parásito⁹² y a diferencias en el metabolismo y la penetración del ABZ-SO (el metabolito activo) en el LCR.

Ensayos *in vitro* han reportado una concentración efectiva de 0.029 µg/mL (29 ng/mL) de ABZ-SO contra cisticercos de *T. solium*¹³³ y se ha sugerido una concentración de 1.7 µg/mL (1700 ng/mL) en el plasma para una respuesta eficaz en el SNC.⁹⁸ Al respecto, puede observarse en el **Cuadro 3** que las concentraciones del metabolito activo en el LCR son aproximadamente el doble de la concentración respectiva en el plasma, y asimismo que se correlacionan bien entre sí, pero en varios pacientes, tanto hombres como mujeres, son inferiores a las concentraciones eficaces en el plasma reportadas en la literatura. Esto es notable y merece investigarse más ampliamente, puesto que podría explicar la falta de respuesta al tratamiento. Con respecto a la última posibilidad, la de resistencia de los cisticercos al tratamiento, ésta no se ha reportado aún en humanos, aunque sí en animales.³⁴

En general, la concentración de ABZ-SO y ABZ-SO₂ en el LCR y el plasma en un momento dado es el resultado neto del balance entre la absorción y la disposición del fármaco y el metabolito activo.^{76,135} La buena permeabilidad del ABZ a través de membranas biológicas implica que el paso limitante en su absorción es la disolución;^{136,137} en este respecto, se sabe que la administración oral de ABZ junto con alimentos, en especial alimentos grasos, aumenta su biodisponibilidad.¹³⁸ El ABZ-SO es asimismo altamente permeable, pero el valor predicho de su solubilidad es mayor que el del compuesto padre.¹³⁹ Estudios previos han reportado una alta variación interindividual en las concentraciones sistémicas y locales de ABZ-SO;^{140,141} por efecto del género, la edad y el estado inflamatorio del espacio subaracnoideo,¹³⁸ por lo que en el presente estudio se examinó la posible relevancia de esos tres factores.

En 2002, Mirfazaelian¹⁴² reportó un dimorfismo de género en la farmacocinética del ABZ en un estudio efectuado en personas sanas; se encontró que los pacientes femeninos alcanzaban una mayor concentración sérica de ABZ-SO y una distribución menor por volumen sérico que los hombres. El autor atribuye estas diferencias a un metabolismo de primer paso más extenso en mujeres que en hombres, sobre todo atribuido a una expresión dominante ligada al cromosoma X del citocromo CYP3A4 en humanos adultos.¹⁴² Sin embargo, y aunque se observa cierta tendencia en la comparación entre niveles de ABZ-SO en el LCR entre hombres y mujeres, las diferencias no son significativas. Puede observarse asimismo que la variación interindividual de los niveles determinados fue muy alta, lo que podría oscurecer el efecto del metabolismo diferencial. Al mismo tiempo, las concentraciones de ABZ-SO₂, metabolito inactivo del fármaco, fueron

significativamente mayores en el grupo de hombres que en el de mujeres. Esto es peculiar, y podría explicarse considerando el papel de las isoformas de citocromo P450 en la oxidación de ABZ-SO para producir ABZ-SO₂. Cuando el grupo sulfuro en el ABZ se oxida por acción de los citocromos P450 y las monooxigenasas que contienen flavina en el hígado, el átomo de azufre se convierte en un centro quiral; la tasa de producción de los enantiómeros (+)-ABZ-SO y (-)-ABZ-SO ha permitido determinar la acción de las isoformas de las enzimas que catalizan la reacción. De la misma manera, la tasa de aclaramiento de los enantiómeros y del producto ABZ-SO₂ (no-quiral) sugiere que la isoforma CYP1A2 es la principal oxidasa involucrada en la reacción.¹⁴³ Esto permitiría sugerir una acción diferencial de esta isoforma entre los sexos. Se han reportado diferencias en la expresión de CYP1A2 entre sexos en modelos animales¹⁴⁴ y en humanos,¹⁴⁵ lo que hace plausible esta explicación. Debe observarse también, sin embargo, que la variación intraindividual e interindividual de la concentración de ABZ-SO₂ fue mucho menor que la observada para ABZ-SO, por lo que esta cuestión podría aclararse aumentando la potencia estadística del estudio al incrementar el tamaño de la muestra. Considerando lo anterior, los resultados experimentales no permiten validar la hipótesis que sustenta el presente trabajo, de que existe una diferencia en la tasa de metabolismo del ABZ entre los sexos, aunque tampoco carecen de relevancia.

Por otra parte, hasta el momento no se han realizado estudios sobre el efecto de la edad en la farmacocinética del ABZ-SO en humanos;¹⁴⁶ sin embargo, sí se han reportado diferencias en la farmacocinética de ambos enantiómeros del ABZ-SO entre animales jóvenes y viejos.^{147,148} Adicionalmente, se han reportado resultados contradictorios en la actividad de las enzimas citocromo P450 y

monooxigenasa dependiente de flavina entre voluntarios humanos sanos jóvenes y viejos; al respecto, Chung et al. no encontraron variaciones en la actividad de la enzima CYP1A2, monooxigenasa dependiente de flavina ni xantina oxidasa entre sujetos jóvenes y viejos de una población coreana,¹⁴⁹ mientras que Simon et al. reportaron una disminución en la actividad de CYP1A2.¹⁵⁰ Estos últimos resultados coinciden con los hallazgos aquí presentados, donde no hubo correlación entre los niveles de ABZ-SO ni ABZ-SO₂ con la edad de los pacientes. De la misma forma, en el **Cuadro 4** puede observarse que no hubo diferencias significativas en los niveles de los metabolitos entre pacientes adultos jóvenes (menores de 45 años) y viejos (de 45 años o más).

Los pacientes mostraron una gran variabilidad en los indicadores del estado inflamatorio del compartimento local (conteo celular y concentraciones de glucosa y proteínas). Es sabido que la integridad de la BHE se ve comprometida cuando se establece un cuadro neuroinflamatorio y aun en presencia de inflamación sistémica, por lo que su permeabilidad para diversas moléculas aumenta.^{151–153} Esto se refleja con claridad en las correlaciones observadas entre los niveles del metabolito activo en el LCR con el conteo celular en el mismo fluido y la glucorraquia, si bien sólo la primera fue estadísticamente significativa. Diversos estudios en modelos animales han mostrado la relación positiva entre la permeabilidad de la BHE y la pleocitosis durante infecciones microbianas,^{151,154} así como con la hipoglucorraquia en meningitis bacteriana en humanos¹⁵⁵ y la hiperproteorraquia en la neuroesquistosomiasis humana,¹⁵⁶ entre otras condiciones que involucran neuroinflamación. Sin embargo, la comparación en los niveles de ambos metabolitos en el LCR de pacientes con un grado alto de inflamación (mayor

pleocitosis, mayor proteinorraquia, menor glucorraquia) y un grado bajo de inflamación no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (**Cuadro 5**). Esta ausencia de diferencias, notoria luego de la correlación observada con la celularidad en el LCR, podría ser un artefacto debido al pequeño tamaño de la muestra, que se redujo aún más al segmentarla en dos grupos dicotómicos, y a la selección arbitraria del punto de corte (100 células/ μL). Este punto de corte, aunque arbitrario, se eligió considerando que un conteo superior a 100 células/ μL es indicativo de infección en el SNC;¹⁵⁷ asimismo, los valores de referencia para la meningitis bacteriana (uno de los padecimientos neuroinfecciosos más frecuentes) van de 100 a 1000 células/ μL ;¹⁵⁸ estudios en formas más agudas de NC, como la meningitis cisticercosa, también han elegido valores de 1000 células/ μL como punto de corte.¹²⁰ Dado el pequeño tamaño de nuestra población y que clínicamente no sufrían meningitis cisticercosa, se eligió el límite inferior del rango.

Habría sido interesante determinar la relación de los niveles de metabolitos (activo e inactivo) con el número de pacientes que responden o no al tratamiento con ABZ. Sin embargo, el presente estudio sólo incluyó pacientes que no responden a la terapia con ABZ. Dado lo anterior, se realizó una aproximación indirecta de la respuesta al fármaco, considerando el número de ciclos de tratamiento requeridos. Para este análisis, se dividió a los pacientes en dos grupos, sin tener en cuenta el sexo: aquellos que recibieron dos ciclos de ABZ o menos (con menor cronicidad y respuesta relativamente mejor) y quienes requirieron tres ciclos o más (con mayor cronicidad). En el **Cuadro 6** se muestra que los niveles de ABZ-SO y de ABZ-SO₂ fueron significativamente mayores en el LCR de los pacientes más crónicos que en los que recibieron menos ciclos de tratamiento. Los niveles en el plasma siguieron

una tendencia similar, pero las diferencias no fueron significativas. Este resultado, en apariencia paradójico, podría interpretarse como que los pacientes con respuesta relativamente peor muestran concentraciones mayores del metabolito activo, y puede entenderse considerando que la inflamación crónica y persistente en los pacientes con tres o más ciclos de terapia podría haber comprometido la integridad de la BHE,¹⁵¹⁻¹⁵³ lo que aumentaría su permeabilidad y facilitaría la penetración de estas moléculas. Alternativamente, se sabe que la administración repetida de corticosteroides junto con ABZ aumenta los niveles séricos de ABZ,¹⁵⁹ y un fenómeno similar podría tener lugar en el LCR. Esta posibilidad, que parece contradecirse con la explicación anterior, es razonable si se recuerda que los esteroides causan taquifilaxia, con lo que se requieren dosis crecientes para alcanzar el umbral terapéutico.¹⁵⁹ Finalmente, tampoco puede descartarse que el parásito haya generado mecanismos de resistencia luego de exposiciones repetidas al fármaco.¹⁶⁰

CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se encontró que los pacientes hombres y mujeres con formas graves de NC (subaracnoidea de los surcos, de la base o intraventricular) resistentes al tratamiento con ABZ presentan niveles similares del fármaco y su metabolito activo (ABZ-SO) en el LCR y el plasma. Ello sugiere que el dimorfismo sexual podría no estar influyendo en la resistencia al tratamiento, aunque se requiere una muestra mayor de pacientes para confirmarlo. Ni la edad relativa de los pacientes incluidos ni su estado inflamatorio en el SNC parecen tener efecto en la concentración de los metabolitos en el sitio de acción del fármaco ni en el

compartimento periférico, al menos en la muestra estudiada. De forma interesante, se encontró un efecto diferencial en el metabolismo del fármaco entre los géneros (reflejado en los niveles del metabolito inactivo). Por otra parte, la resistencia observada al tratamiento en esta muestra de pacientes podría deberse a que el metabolito activo no alcanza concentraciones terapéuticas en el sitio de acción.

A pesar de las limitaciones inherentes al presente trabajo, los resultados son de potencial interés clínico, por lo que es importante emprender estudios con muestras mayores para ahondar en estos hallazgos preliminares.

REFERENCIAS

- 1 Del Brutto OH, Rajshekhar V, White AC, W. Tsang VC, Nash TE, Takayanagui OM *et al.* Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology* 2001; **57**: 177–183.
- 2 Sotelo J, Del Brutto OH. Brain cysticercosis. *Arch Med Res* 2000; **31**: 3–14.
- 3 Tay J, Gutiérrez M, Lara R, Velasco O. *Parasitología Médica*. 8a edición. Méndez Editores: México. D.F., 2010.
- 4 Carpio A. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; **2**: 751–762.
- 5 Nash TE, Mahanty S, Garcia HH. Neurocysticercosis-more than a neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**: e1964.
- 6 Fleury A, García JM, Aguerrebere PV, de Sayve Durán M, Rodríguez PB, Larralde C *et al.* Neurocysticercosis, a persisting health problem in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; **4**: 8–10.

- 7 Debacq G, Moyano LM, Garcia HH, Boumediene F, Marin B, Ngoungou EB *et al.* Systematic review and meta-analysis estimating association of cysticercosis and neurocysticercosis with epilepsy. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; **11**. doi:10.1371/journal.pntd.0005153.
- 8 Del Brutto OH, García HH. *Cysticercosis of the human nervous system*. 2014 doi:10.1007/978-3-642-39022-7.
- 9 Fleury A, Sciutto E, Larralde C. Neurocysticercosis is still prevalent in Mexico. *Salud Publica Mex* 2012; **54**: 632–636.
- 10 Hoberg EP. Phylogeny of Taenia: Species definitions and origins of human parasites. In: *Parasitology International*. 2006, pp S23-30.
- 11 Larralde C, de Aluja AS. *Cisiticercosis: guía para profesionales de la salud*. Fondo de Cultura Económica: México, 2006.
- 12 Flisser A, Viniegra A-E, Aguilar-Vega L, Garza-Rodriguez A, Maravilla P, Avila G. Portrait of Human Tapeworms. *J Parasitol* 2004; **90**: 914–916.
- 13 Zoowiki. <https://www.bioscripts.net/zoowiki/temas/6B.html> (accessed 22 Oct2019).
- 14 Willms K, Caro JA, Robert L. Ultrastructure of spermatogonia and spermatocyte lobules in Taenia solium strobilae (Cestoda, Cyclophyllidea, Taeniidae) from golden hamsters. *Parasitol Res* 2003; **90**: 479–488.
- 15 Rodríguez-Contreras D, Skelly PJ, Landa A, Shoemaker CB, Laclette JP. Molecular and functional characterization and tissue localization of 2 glucose

- transporter homologues (TGTP1 and TGTP2) from the tapeworm *Taenia solium*. *Parasitology* 1998; **117** (Pt 6: 579–588.
- 16 Asirvatham JR, Jorns JM. Breast nonmalignant Infectious Cysticercosis. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastcysticercosis.html> (accessed 22 Oct2019).
 - 17 Vargas-Parada L, Solís CF, Laclette JP. Heat shock and stress response of *Taenia solium* and *T. crassiceps* (Cestoda). *Parasitology* 2001; **122**: 583–588.
 - 18 Tsai IJ, Zarowiecki M, Holroyd N, Garcarrubio A, Sanchez-Flores A, Brooks KL *et al*. The genomes of four tapeworm species reveal adaptations to parasitism. *Nature* 2013; **496**: 57–63.
 - 19 Kimura-Hayama ET, Higuera JA, Corona-Cedillo R, Chávez-Macías L, Perochena A, Quiroz-Rojas LY *et al*. Neurocysticercosis: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2010; **30**: 1705–1719.
 - 20 Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiologia medica*. 2014 doi:9788480864657.
 - 21 Carpio A, Fleury A, Romo ML, Abraham R, Fandiño J, Durán JC *et al*. New diagnostic criteria for neurocysticercosis: Reliability and validity. *Ann Neurol* 2016; **80**: 434–442.
 - 22 Mahale RR, Mehta A, Rangasetty S. Extraparenchymal (Racemose) neurocysticercosis and its multitude manifestations: A comprehensive review. *J. Clin. Neurol*. 2015; **11**: 203–211.

- 23 Sotelo J. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; **11**: 529–535.
- 24 Cárdenas G, Carrillo-Mezo R, Jung H, Sciutto E, Hernandez JLS, Fleury A. Subarachnoidal Neurocysticercosis non-responsive to cysticidal drugs: a case series. *BMC Neurol* 2010; **10**: 16.
- 25 Flisser A, Willms K, Laclette J, Larralde C, Ridaura C, Beltran F. *Cysticercosis - Present State of Knowledge and Perspectives - International Workshop in San Miguel de Allende, Mexico*. Academic Press Inc.: London, 1982.
- 26 Sotelo J, Del Brutto OH. Review of neurocysticercosis. *Neurosurg Focus* 2002; **12**: 1–7.
- 27 Del Brutto OH. Meningeal Cysticercosis. In: Singh G, Prabhakar S (eds). *Taenia solium Cysticercosis: From Basic to Clinical Science*. CABI Publishing: New York, 2002, pp 177–188.
- 28 Fleury A, Dessein A, Preux P, Dumas M, Tapia G, Larralde C *et al*. Symptomatic human neurocysticercosis. *J Neurol* 2004; **251**. doi:10.1007/s00415-004-0437-9.
- 29 Rodriguez-Carbajal J, Salgado P, Gutierrez-Alvarado R, Escobar-Izquierdo A, Aruffo C, Palacios E. The acute encephalitic phase of neurocysticercosis: computed tomographic manifestations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983; **4**: 51–55.
- 30 Patel R, Jha S, Yadav RK. Pleomorphism of the clinical manifestations of neurocysticercosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; **100**: 134–141.

- 31 Bergsneider M, Nieto JH. Endoscopic Management of Intraventricular Cysticercosis. In: Singh G, Prabhakar S (eds). *Taenia solium Cysticercosis: From Basic to Clinical Science*. CABI Publishing: New York, 2002, pp 399–410.
- 32 Flisser A, Malagón F. *Cisticercosis humana y porcina: su conocimiento e investigación en México*. Limusa-Noriega: Mexico City, 1989.
- 33 Barinagarrementeria F, Cantú C. Cerebrovascular Manifestations of Neurocysticercosis. In: Singh G, Prabhakar V (eds). *Taenia solium Cysticercosis: From Basic to Clinical Science*. CABI Publishing: New York, 2002, pp 221–228.
- 34 Camargo JA, Bertolucci PHF. Quantificação da proteína Fas no LCR de pacientes com neurocisticercose. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; **70**: 262–266.
- 35 Escobar A. The pathology of neurocysticercosis. In: *Cysticercosis of the Central Nervous System*. Springfield, 1983, pp 27–54.
- 36 Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Rev Infect Dis* 1988; **10**: 1075–1087.
- 37 Escobar A, Vega J. Syringomyelia and syringobulbia secondary to arachnoiditis and fourth ventricle blockage due to cysticercosis. A case report. *Acta Neuropathol Suppl* 1981; **7**: 389–391.
- 38 Plancarte A, Fexas M, Flisser A. Reactivity in ELISA and dot blot of purified GP24, an immunodominant antigen of *Taenia solium*, for the diagnosis of human neurocysticercosis. *Int J Parasitol* 1994; **24**: 733–738.

- 39 Prabhakaran V, Rajshekhar V, Murrell KD, Oommen A. Taenia solium metacestode glycoproteins as diagnostic antigens for solitary cysticercus granuloma in Indian patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; **98**: 478–484.
- 40 López-Marín LM, Montrozier H, Lemassu A, García E, Segura E, Daffé M. Structure and antigenicity of the major glycolipid from Taenia solium cysticerci. *Mol Biochem Parasitol* 2002; **119**: 33–42.
- 41 Ramos Kuri M, Sotelo J, Montoya RM, Padilla A, Govezensky T, Diaz ML *et al.* Immunodiagnosis of Neurocysticercosis: Disappointing Performance of Serology (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) in an Unbiased Sample of Neurological Patients. *Arch Neurol* 1992; **49**: 633–636.
- 42 Handali S, Gonzalez AE, Hancock K, Garcia HH, Roberts JM, Gilman RH *et al.* Porcine antibody responses to Taenia solium antigens rGp50 and sTs18var1. *Am J Trop Med Hyg* 2004; **71**: 322–326.
- 43 Fleury A, Hernández M, Fragoso G, Parkhouse RME, Harrison LJS, Sciutto E. Detection of secreted cysticercal antigen: A useful tool in the diagnosis of inflammatory neurocysticercosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; **97**: 542–546.
- 44 Toledo A, Larralde C, Fragoso G, Gevorkian G, Manoutcharian K, Hernández M *et al.* Towards a Taenia solium cysticercosis vaccine: an epitope shared by Taenia crassiceps and Taenia solium protects mice against experimental cysticercosis. *Infect Immun* 1999; **67**: 2522–2530.

- 45 Garcia-Allan C, Martínez N, Flisser A, Aluja A, Allan JC, Craig PS. Immunocharacterization of *Taenia solium* oncosphere and metacestode antigens. *J Helminthol* 1996; **70**: 271–280.
- 46 Fleury A, Garcia E, Hernández M, Carrillo R, Govezensky T, Fragoso G *et al.* Neurocysticercosis: HP10 Antigen Detection Is Useful for the Follow-up of the Severe Patients. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**. doi:10.1371/journal.pntd.0002096.
- 47 Fleury A, Sastre P, Sciutto E, Correia S, Monedero A, Toledo A *et al.* A lateral flow assay (LFA) for the rapid detection of extraparenchymal neurocysticercosis using cerebrospinal fluid. *Exp Parasitol* 2016; **171**: 67–70.
- 48 Chavarría A, Roger B, Fragoso G, Tapia G, Fleury A, Dumas M *et al.* Th2 profile in asymptomatic *Taenia solium* human neurocysticercosis. *Microbes Infect* 2003; **5**: 1109–1115.
- 49 Chavarría A, Fleury A, García E, Márquez C, Fragoso G, Sciutto E. Relationship between the clinical heterogeneity of neurocysticercosis and the immune-inflammatory profiles. *Clin Immunol* 2005; **116**: 271–278.
- 50 Flisser A, Correa D, Evans CAW. *Taenia solium* Cysticercosis: New and Revisited Immunological Aspects. In: *Taenia solium Cysticercosis: From Basic to Clinical Science*. CABI Publishing: New York, 2002, pp 15–24.
- 51 Ferrer E, Gárate T. Taeniosis and Cysticercosis. In: Bruschi F (ed). *Helminth Infections and their Impact on Global Public Health*. Springer International Publishing: Vienna, 2014, pp 201–227.

- 52 Rodriguez S, Wilkins P, Dorny P. Immunological and molecular diagnosis of cysticercosis. *Pathog Glob Health* 2012; **106**: 286–298.
- 53 Molinari JL, Tato P, Lara-Aguilera R, White AC. Effects of serum from neurocysticercosis patients on the structure and viability of *Taenia solium* oncospheres. *J Parasitol* 1993; **79**: 124–127.
- 54 Garcia G, Sciutto E, Fragoso G, Cruz-Revilla C, Toledo A, Villalobos N *et al.* Inhibitory Role of Antibodies in the Development of *Taenia solium* and *Taenia crassiceps* toward Reproductive and Pathogenic Stages. *J Parasitol* 2001; **87**: 582.
- 55 Núñez G, Villalobos N, Herrera CP, Navarrete-Perea J, Méndez A, Martínez-Maya JJ *et al.* Anti-GK1 antibodies damage *Taenia crassiceps* cysticerci through complement activation. *Parasitol Res* 2018; **117**: 2543–2553.
- 56 Laclette JP, Rodriguez M, Landa A, Arcos L, de Alba P, Mancilla R *et al.* The coexistence of *Taenia solium* cysticerci and the pig: role of the antigen B. *Acta Leiden* 1989; **57**: 115–122.
- 57 Flisser A, Espinoza B, Tovar A, Plancarte A, Correa D. Host–parasite relationship in cysticercosis: immunologic study in different compartments of the host. *Vet Parasitol* 1986; **20**: 95–102.
- 58 Wright BLC, Lai JTF, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: A practical review. *J. Neurol.* 2012; **259**: 1530–1545.
- 59 Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2011; **128**: 309–316.

- 60 Barshes N, Demopoulos A, Engelhard HH. Anatomy and physiology of the leptomeninges and CSF space. *Cancer Treat Res* 2005; **125**: 1–16.
- 61 Telano LN, Baker S. *Physiology, Cerebral Spinal Fluid (CSF)*. 2018<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30085549>.
- 62 Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2009; **1**. doi:10.1101/cshperspect.a002584.
- 63 Machado L dos R, Livramento JA, Vianna LS. Cerebrospinal fluid analysis in infectious diseases of the nervous system: when to ask, what to ask, what to expect. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; **71**: 693–698.
- 64 Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* 2003; **68**: 1103–1108.
- 65 Jurado R, Walker HK. Cerebrospinal Fluid. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW (eds). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 1990.
- 66 WHO. WHO/CDS/CSR/EDC/2000.4 Guidelines for the collection of clinical specimens during field investigation of outbreaks. 2000<http://www.who.int/emc> (accessed 20 Oct2019).
- 67 Benninger F, Steiner I. CSF in acute and chronic infectious diseases. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2017, pp 3–20.
- 68 Cerebrospinal Fluid. 2012.https://www.labce.com/spg90853_collection_tubes_continued.aspx.

- 69 Lieseke CL, Zeibig EA. *Essentials of Medical Laboratory Practice*. FA Davis: Philadelphia, 2012.
- 70 Prabhakar S, Singh G. Neurocysticercosis: an Overview of Clinical Presentations. In: Singh G, Prabhakar S (eds). *Taenia solium Cysticercosis: From Basic to Clinical Science*. CABI Publishing: New York, 2002, pp 169–176.
- 71 López-Silva S. *Análisis del Líquido Cefalorraquídeo y otros Líquidos Orgánicos: Manual para su estudio e interpretación*. Bubok Publishing S.L., 2014 doi:10.13140/RG.2.1.3410.6409.
- 72 Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S. Routine cerebrospinal fluid (CSF) analysis. In: Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M (eds). *European Handbook of Neurological Management: Second Edition*. Wiley-Blackwell, 2010, pp 5–17.
- 73 World Health Organization. *Manual of Basic Techniques for a Health Laboratory*. 2nd ed. World Health Organization: Geneva, 2003.
- 74 Seubert J, Thomas H, Andrews P. 2-acyl-4-oxo-pyrazino-isoquinoline derivatives and process for the preparation thereof. 1977; US Patent 4,001,411: 1–25.
- 75 (R)-(-)-Praziquantel | C₁₉H₂₄N₂O₂ - PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/R_-__-_Praziquantel (accessed 22 Oct2019).

- 76 Sanford Goodman L, Goodman Gilman A, L. Brunton L, Lazo J, L. Parker K. Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica / editor, Laurence L. Brunton. *SERBIULA (sistema Libr 20)* 2019.
- 77 García HH, Evans CAW, Nash TE, Takayanagui OM, White AC, Botero D *et al.* Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; **15**: 747–756.
- 78 Doenhoff MJ, Cioli D, Utzinger J. Praziquantel: Mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008; **21**: 659–667.
- 79 Thomas CM, Timson D. The mechanism of action of praziquantel: can new drugs exploit similar mechanisms? *Curr Med Chem* 2018. doi:10.2174/0929867325666180926145537.
- 80 Leopold G, Ungethüm W, Groll E, Diekmann HW, Nowak H, Wegner DH. Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes. An example of a complex study covering both tolerance and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; **14**: 281–291.
- 81 Overbosch D, van de Nes JC, Groll E, Diekmann HW, Polderman AM, Mattie H. Penetration of praziquantel into cerebrospinal fluid and cysticerci in human cysticercosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; **33**: 287–92.
- 82 Pearson RD, Guerrant RL. Praziquantel: a major advance in anthelmintic therapy. *Ann Intern Med* 1983; **99**: 195–198.

- 83 Gyurik RJ, Theodorides VJ. Methyl 5-propylthio-2-benzimidazolecarbamate. 1975; US Patent 3,915,986: 1–4.
- 84 Escobedo F, Penagos P, Rodriguez J, Sotelo J. Albendazole therapy for neurocysticercosis. *Arch Intern Med* 1987; **147**: 738–741.
- 85 Jung-Cook H, González-Esquivel DF. Pharmacology of Anticysticercal Therapy. In: Singh G, Prabhakar S (eds). *Taenia solium Cysticercosis: From Basic to Clinical Science*. CABI Publishing: New York, 2002, pp 363–374.
- 86 Krishna DK, Rajesh HP. Dissolution enhancement of albendazole through nanocrystal formulation. In: *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2012, pp 62–63.
- 87 World Health Organization. *WHO model prescribing information : drugs used in parasitic diseases*. World Health Organization, 1995.
- 88 Horton J. Albendazole for the treatment of echinococcosis. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; **17**: 205–212.
- 89 CDC - Opisthorchis - Resources for Health Professionals. https://www.cdc.gov/parasites/opisthorchis/health_professionals/index.html (accessed 22 Oct2019).
- 90 Sotelo J, Del Brutto OH, Aguirre R, Díaz Calderón E, Alarcón TA. Albendazole Therapy for Giant Subarachnoid Cysticerci. *Arch Neurol* 1992; **49**: 535–538.

- 91 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**: 1–6.
- 92 Cruz M, Cruz I, Horton J. Albendazole versus praziquantel in the treatment of cerebral cysticercosis: clinical evaluation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; **85**: 244–247.
- 93 Sánchez M, Suástegui R, González-Esquivel D, Sotelo J, Jung H. Pharmacokinetic comparison of two albendazole dosage regimens in patients with neurocysticercosis. *Clin Neuropharmacol* 1993; **16**: 77–82.
- 94 Sotelo J, Jung H. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; **34**: 503–515.
- 95 Del Brutto OH, Roos KL, Coffey CS, García HH. Meta-analysis: Cysticidal drugs for neurocysticercosis: Albendazole and praziquantel. *Ann Intern Med* 2006; **145**: 43–51.
- 96 Jung H, Hurtado M, Sanchez M, Medina MT, Sotelo J. Clinical pharmacokinetics of albendazole in patients with brain cysticercosis. *J Clin Pharmacol* 1992; **32**: 28–31.
- 97 Joubert J, Jenni WK. Treatment of neurocysticercosis. *S Afr Med J* 1990; **77**: 27–30.
- 98 Góngora-Rivera F, Soto-Hernández JL, González Esquivel D, Cook HJ, Máquez-Caraveo C, Hernández Dávila R *et al.* Albendazole trial at 15 or 30

- mg/kg/day for subarachnoid and intraventricular cysticercosis. *Neurology* 2006; **66**: 436–438.
- 99 Letter TM. Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther* 1998; **40**: 1–12.
- 100 Diazgranados-Sánchez JA, Barrios-Arrázola G, Costa JL, Burbano-Pabon J, Pinzón-Bedoya J. [Ivermectin as a therapeutic alternative in neurocysticercosis that is resistant to conventional pharmacological treatment]. *Rev Neurol*; **46**: 671–4.
- 101 Cederberg S, Sikasunge CS, Andersson A, Johansen M V. Short Communication: In Vitro Efficacy Testing of Praziquantel, Ivermectin, and Oxfendazole against *Taenia Solium* Cysts. *J Parasitol Res* 2012; **2012**: 363276.
- 102 Mkupasi EM, Ngowi HA, Sikasunge CS, Leifsson PS, Johansen MV. Efficacy of ivermectin and oxfendazole against *Taenia solium* cysticercosis and other parasitoses in naturally infected pigs. *Acta Trop* 2013; **128**: 48–53.
- 103 Fleury A, Carrillo-Mezo R, Flisser A, Sciutto E, Corona T. Subarachnoid basal neurocysticercosis: a focus on the most severe form of the disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; **9**: 123–133.
- 104 Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br. J. Pharmacol.* 2006; **148**: 245–254.
- 105 Burneo JG, Cavazos JE. Neurocysticercosis and epilepsy. *Epilepsy Curr* 2014; **14**: 23–28.

- 106 Bustos JA, García HH, Del Brutto OH. Antiepileptic drug therapy and recommendations for withdrawal in patients with seizures and epilepsy due to neurocysticercosis. *Expert Rev. Neurother.* 2016; **16**: 1079–1085.
- 107 Jung H, Hurtado M, Medina MT, Sanchez M, Sotelo J. Dexamethasone increases plasma levels of albendazole. *J Neurol* 1990; **237**: 279–280.
- 108 Meyer V. *Practical high-performance liquid chromatography*. Wiley, 2010.
- 109 Gilbert MT. *High performance liquid chromatography*. Wright, 1987.
- 110 Schellinger AP, Carr PW. Isocratic and gradient elution chromatography: a comparison in terms of speed, retention reproducibility and quantitation. *J Chromatogr A* 2006; **1109**: 253–66.
- 111 Nikolin B, Imamović B, Medanhodžić-Vuk S, Sober M. High performance liquid chromatography in pharmaceutical analyses. *Bosn J Basic Med Sci* 2004; **4**: 5–9.
- 112 Marciocha D, Kalka J, Turek-Szytów J, Surmacz-Górska J. A pretreatment method for analysing albendazole by hplc in plant material. *Water Air Soil Pollut* 2013; **224**. doi:10.1007/s11270-013-1646-6.
- 113 Krishnaiah YSR, Latha K, Karthikeyan RS, Satyanarayana V. HPLC method for the estimation of albendazole in pharmaceutical dosage forms. *Asian J Chem* 2001; **14**: 67–71.

- 114 Kitzman D, Cheng KJ, Fleckenstein L. HPLC assay for albendazole and metabolites in human plasma for clinical pharmacokinetic studies. *J Pharm Biomed Anal* 2002; **30**: 801–813.
- 115 Basavaiah K, Swamy N. Simple and rapid spectrophotometric assay of albendazole in pharmaceuticals using iodine and picric acid as CT complexing agents. *Brazilian J Pharm Sci* 2014; **50**: 839–850.
- 116 Shaikh B, Rummel N, Reimschuessel R. Determination of albendazole and its major metabolites in the muscle tissues of Atlantic salmon, tilapia, and rainbow trout by high performance liquid chromatography with fluorometric detection. *J Agric Food Chem* 2003; **51**: 3254–3259.
- 117 González-Hernández I, Ruiz-Olmedo MI, Cárdenas G, Jung-Cook H. A simple LC-MS/MS method to determine plasma and cerebrospinal fluid levels of albendazole metabolites (albendazole sulfoxide and albendazole sulfone) in patients with neurocysticercosis. *Biomed Chromatogr* 2012; **26**: 267–272.
- 118 Onaolapo AY, Onaolapo OJ, Nathaniel TI. Cerebrovascular disease in the young adult: Examining melatonin's possible multiple roles. *J Exp Neurosci* 2019; **13**. doi:10.1177/11790695198273.
- 119 Marcin Sierra M, Arroyo M, Cadena Torres M, Ramírez Cruz N, García Hernández F, Taboada D *et al*. Extraparenchymal neurocysticercosis: Demographic, clinicoradiological, and inflammatory features. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; **11**: e0005646.

- 120 Cárdenas G, Jung H, Ríos C, Fleury A, Soto-Hernández JL. Severe cysticercal meningitis: clinical and imaging characteristics. *Am J Trop Med Hyg* 2010; **82**: 121–125.
- 121 Carabin H, Ndimubanzi PC, Budke CM, Nguyen H, Qian Y, Cowan LD *et al*. Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; **5**: e1152.
- 122 Cárdenas G, Bahena A, Soto-Hernandez JL, Fleury A. A dramatic case of intraventricular cysticercosis. *Arch Neurol* 2011; **68**: 828–829.
- 123 Food and Drug Administration. Blood Serum Chemistry - Normal Values. Investig. Oper. Man. 2015, Append. C. 2015; Silver Spring: 443–444.
- 124 Khonsary S. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. *Surg Neurol Int* 2017; **8**: 275.
- 125 Dias MD, Alves L, Tovar-Moll F, Peralta RHS, Peralta JM, Puccioni-Sohler M. Persistence of viable cysts in neurocysticercosis: a serial imaging study TT - Persistência de cistos viáveis na neurocisticercose: um estudo seriado de imagem. *Rev bras neurol* 2010; **46**: 13–16.
- 126 Kurz C, Schmidt V, Poppert H, Wilkins P, Noh J, Poppert S *et al*. Case report: An unusual presentation of neurocysticercosis: A space-occupying lesion in the fourth ventricle associated with progressive cognitive decline. *Am J Trop Med Hyg* 2016; **94**: 172–175.

- 127 Nash TE, Ware JM, Mahanty S. Intraventricular Neurocysticercosis: Experience and Long-Term Outcome from a Tertiary Referral Center in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 2018; **98**: 1755–1762.
- 128 Larralde C, Morales J, Terrazas I, Govezensky T, Romano MC. Sex hormone changes induced by the parasite lead to feminization of the male host in murine *Taenia crassiceps* cysticercosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; **52**: 575–580.
- 129 Kelvin EA, Carpio A, Bagiella E, Leslie D, Leon P, Andrews H *et al.* The association of host age and gender with inflammation around neurocysticercosis cysts. *Ann Trop Med Parasitol* 2009; **103**: 487–499.
- 130 White AC, Garcia HH. Updates on the management of neurocysticercosis. *Curr Opin Infect Dis* 2018; **31**: 377–382.
- 131 Rodriguez-Ramirez JF, Adalid-Peralta L, Fragoso G, Rosas G, Meneses G, Fleury A *et al.* Neuroinflammation: Peripheral and Neurogenic Underlying Processes. *Columbia Int Publ J Contemp Immunol* 2015; **2**: 27–48.
- 132 Tuero I, Palma S, Cabeza F, Saleemi S, Rodriguez S, Gonzales I *et al.* A Comparative Study of Peripheral Immune Responses to *Taenia solium* in Individuals with Parenchymal and Subarachnoid Neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; **9**. doi:10.1371/journal.pntd.0004143.
- 133 Palomares F, Palencia G, Ambrosio JR, Ortiz A, Jung-Cook H. Evaluation of the efficacy of albendazole sulphoxide and praziquantel in combination on

- Taenia crassiceps cysts: In vitro studies. *J Antimicrob Chemother* 2006; **57**: 482–488.
- 134 Hong ST. Albendazole and praziquantel: Review and safety monitoring in Korea. *Infect. Chemother.* 2018; **50**: 1–10.
- 135 Ionescu C, Caira MR. *Drug metabolism: Current concepts*. 2005 doi:10.1007-1-4020-4142-x.
- 136 Escher BI, Berger C, Bramaz N, Kwon J-H, Richter M, Tsinman O *et al.* Membrane-water partitioning, membrane permeability, and baseline toxicity of the parasitocides ivermectin, albendazole, and morantel. *Environ Toxicol Chem* 2008; **27**: 909–18.
- 137 Hurtado y de la Peña M, Vargas Alvarado Y, Domínguez-Ramírez AM, Cortés Arroyo AR. Comparison of dissolution profiles for albendazole tablets using USP apparatus 2 and 4. *Drug Dev Ind Pharm* 2003; **29**: 777–784.
- 138 McCarthy JS, Moore TA. Drugs for Helminths. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Saunders: Philadelphia, 2015, pp 519–527.
- 139 (±)-albendazole sulfoxide | C₁₂H₁₅N₃O₃S | ChemSpider. <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.75767.html> (accessed 22 Oct2019).
- 140 Bruschi F, Dupouy-Camet J. Trichinellosis. In: Brus (ed). *Helminth Infections and their Impact on Global Public Health*. Springer International Publishing: Vienna, 2014, pp 229–273.

- 141 Takayanagui OM, Bonato PS, Dreossi SAC, Lanchote VL. Enantioselective distribution of albendazole metabolites in cerebrospinal fluid of patients with neurocysticercosis. *Br J Clin Pharmacol* 2002; **54**: 125–130.
- 142 Mirfazaelian A, Rouini MR, Dadashzadeh S. Dose dependent pharmacokinetics of albendazole in human. *Biopharm Drug Dispos* 2002; **23**: 379–383.
- 143 Marques MP, Takayanagui OM, Lanchote VL. Albendazole metabolism in patients with neurocysticercosis: Antipyrine as a multifunctional marker drug of cytochrome P450. *Brazilian J Med Biol Res* 2002; **35**: 261–269.
- 144 Lu YF, Jin T, Xu Y, Zhang D, Wu Q, Zhang YKJ *et al*. Sex differences in the circadian variation of cytochrome p450 genes and corresponding nuclear receptors in mouse liver. *Chronobiol Int* 2013; **30**: 1135–1143.
- 145 Gochfeld M. Sex Differences in Human and Animal Toxicology: Toxicokinetics. *Toxicol Pathol* 2017; **45**: 172–189.
- 146 GLOBALDATASHEET Albendazole.
https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_ET/PI/ZENTEL-GDSv01-Dated-15-May-2014.pdf (accessed 22 Oct2019).
- 147 Capece BPS, Afonso SMS, Lazáro R, Harun M, Godoy C, Castells G *et al*. Effect of age and gender in the pharmacokinetics of albendazole and albendazole sulphoxide enantiomers in goats. *Res Vet Sci* 2009; **86**: 498–502.

- 148 Capece BPS, Castells G, Godoy C, Arboix M, Cristòfol C. Pharmacokinetics of albendazole sulfoxide enantiomers administered in racemic form and separately in rats. *Vet J* 2008; **177**: 297–299.
- 149 Chung WG, Kang JH, Park CS, Cho MH, Cha YN. Effect of age and smoking on in vivo CYP1A2, flavin-containing monooxygenase, and xanthine oxidase activities in Koreans: determination by caffeine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2000; **67**: 258–66.
- 150 Simon T, Becquemont L, Hamon B, Nouyrigat E, Chodjania Y, Poirier JM *et al.* Variability of cytochrome P450 1A2 activity over time in young and elderly healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; **52**: 601–604.
- 151 Lesse AJ, Moxon ER, Zwahlen A, Scheld WM. Role of cerebrospinal fluid pleocytosis and Haemophilus influenzae type b capsule on blood brain barrier permeability during experimental meningitis in the rat. *J Clin Invest* 1988; **82**: 102–109.
- 152 Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol - Cell Physiol* 2019; **316**: C135–C153.
- 153 Elwood E, Lim Z, Naveed H, Galea I. The effect of systemic inflammation on human brain barrier function. *Brain Behav Immun* 2017; **62**: 35–40.
- 154 Kim KS. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008; **6**: 625–634.

- 155 Martínez de Cuellar C, Lovera D, Arbo A. Pentoxifylline as Adjunctive Therapy in Children with Acute Bacterial Meningitis. *Rev del Inst Med Trop* 2016; **10**: 17–25.
- 156 Nascimento-Carvalho CM, Moreno-Carvalho OA. Neuroschistosomiasis due to *Schistosoma mansoni*: A review of pathogenesis, clinical syndromes and diagnostic approaches. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2005; **47**: 179–184.
- 157 Tunkel AR, van de Beek D, Scheld WM. Acute Meningitis. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Inc., 2014, pp 1097–1137.
- 158 Venkatesh B, Scott P, Ziegenfuss M. Cerebrospinal Fluid in Critical Illness. .
- 159 Nash TE, Mahanty S, Garcia HH. Corticosteroid use in neurocysticercosis. *Expert Rev. Neurother*. 2011; **11**: 1175–1183.
- 160 Geerts S, Gryseels B. Drug resistance in human helminths: current situation and lessons from livestock. *Clin Microbiol Rev* 2000; **13**: 207–222.

ANEXO 1. NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA NEUROCTICERCOSIS SINTOMÁTICA

1. Neurocisticercosis parenquimatosa

Neurocisticercosis parenquimatosa definitiva,^a uno de los siguientes:

1. Quistes parenquimales con diagnóstico patológico
2. Quistes parenquimales solitarios o múltiples, con al menos un quiste con escólex en TAC o RMN
3. Múltiples vesículas parenquimales sin escólex asociado, con al menos uno de los siguientes:
 - a. Convulsiones: focales o tónico-clónicas generalizadas
 - b. Prueba inmunológica positiva en el suero o LCR (ELISA, EITB)
4. Cualquier combinación de cisticerco parenquimal en etapas evolutivas diferentes: vesicular con o sin escólex, degenerativo (coloidal o nodular) y calcificado

Neurocisticercosis parenquimatosa probable, uno de los siguientes:

1. Calcificación o vesícula parenquimal solitaria (sin escólex) o quiste(s) degenerado(s), estableciendo diagnóstico diferencial con otras etiologías, asociado con al menos uno de los siguientes:
 - a. Convulsiones: focales o tónico-clónicas generalizadas
 - b. Ubicación de quistes subcutánea o muscular confirmada por biopsia
 - c. Prueba inmunológica positiva en el suero o LCR (ELISA, EITB)
 - d. Imágenes de rayos X simples mostrando calcificaciones con “forma de cigarro”

- e. Individuo que vive o ha vivido o viaja con frecuencia a países endémicos
2. Calcificaciones parenquimales múltiples en un individuo que vive o ha vivido o viaja con frecuencia a países endémicos y cuyo estado clínico excluye otras etiologías o calcificaciones

2. Neurocisticercosis extraparenquimatosa (intraventricular/subaracnoidea basal)

Neurocisticercosis extraparenquimatosa definitiva, uno de los siguientes:

1. Quiste extraparenquimal con diagnóstico patológico
2. Uno o más quistes extraparenquimales o secuencias especiales de RMN con escólex en al menos una de ellas
3. Uno o más quistes extraparenquimales o secuencias especiales de RMN sin escólex asociado con al menos dos de los siguientes:
 - a. Hidrocefalia
 - b. LCR inflamatorio
 - c. Prueba inmunológica positiva en el LCR (ELISA, EITB)
 - d. Presencia de calcificaciones solitarias o múltiples o quistes parenquimales, vesiculares o degenerados

3. Neurocisticercosis parenquimatosa y extraparenquimatosa definitiva

Combinación de los criterios definitivos parenquimatosos y extraparenquimatosos anteriores

^a Parásito localizado en el espacio subaracnoideo de la convexidad e incluido con los parásitos parenquimales.

TAC = tomografía axial computarizada; RMN = resonancia magnética nuclear;
ELISA = Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzima; EIBT = técnica de
inmunoelctrotransferencia ligada a enzima.

Tomado de Carpio et al., 2016 ²¹.

ANEXO 2. IMÁGENES REPRESENTATIVAS DE PACIENTES INCLUIDOS

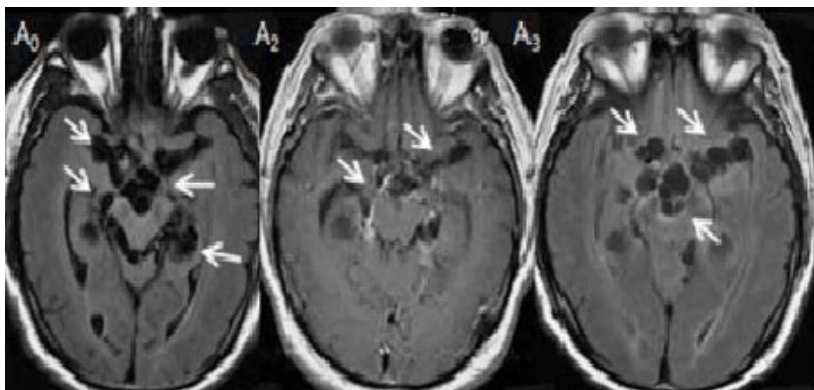


Figura 13. Paciente A.

Resonancia magnética cerebral. A₀) Lesiones vesiculares en cisternas basales antes del inicio de terapia con ABZ. A₂) Discreta disminución de las lesiones cerebrales luego de un ciclo de ABZ a 30 mg/kg. A₃) A los 3 meses postratamiento, las lesiones parasitarias muestran incremento de volumen.

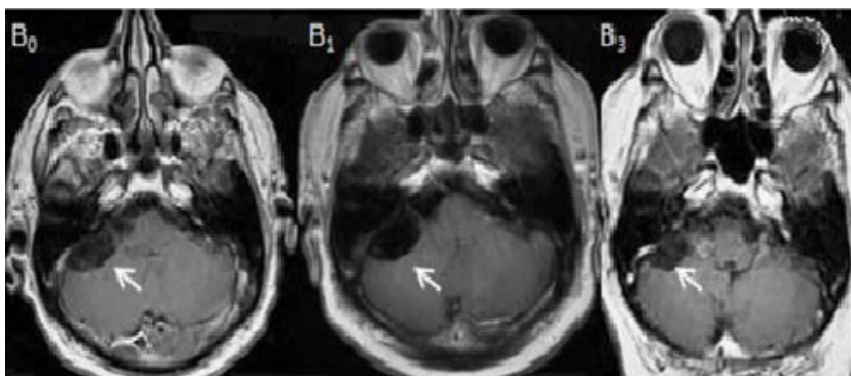


Figura 14. Paciente B.

Resonancia magnética cerebral. B₀) Lesiones vesiculares en cisternas basales al nivel del ángulo pontocerebeloso derecho antes de tratamiento con ABZ. B₁) No se observan modificaciones luego de un ciclo de ABZ a 30 mg/kg. B₃) A los 3 meses postratamiento, persistencia de la lesión, con discreta disminución del volumen.

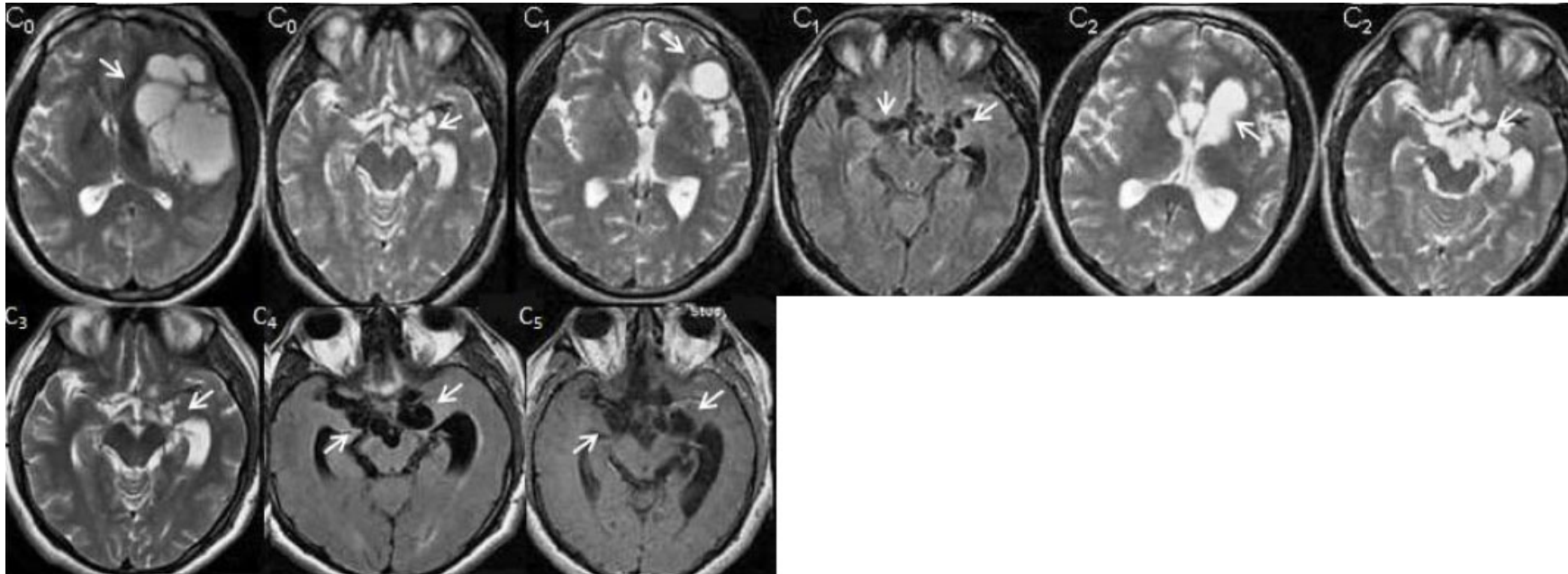


Figura 15. Paciente C.

Resonancia magnética cerebral. C₀) Quiste racemoso a nivel de la ínsula izquierda y lesiones vesiculares en cisternas basales antes de inicio de ABZ. C₁) Disminución ostensible del quiste racemoso luego de ciclo de ABZ, pero con persistencia de lesiones vesiculares en cisternas basales. C₂) Hidrocefalia de sistema ventricular izquierdo (ex vacuo) y mayor crecimiento de las lesiones vesiculares basales. C₃) Disminución ostensible de lesiones vesiculares basales luego de un segundo ciclo de ABZ a 30 mg/kg, las lesiones parasitarias muestran incremento de volumen. C₄) Reparición de lesiones vesiculares en cisternas basales a los 5 meses del segundo ciclo de ABZ. C₅) Persistencia de lesiones en cisternas basales después de un tercer ciclo de ABZ.

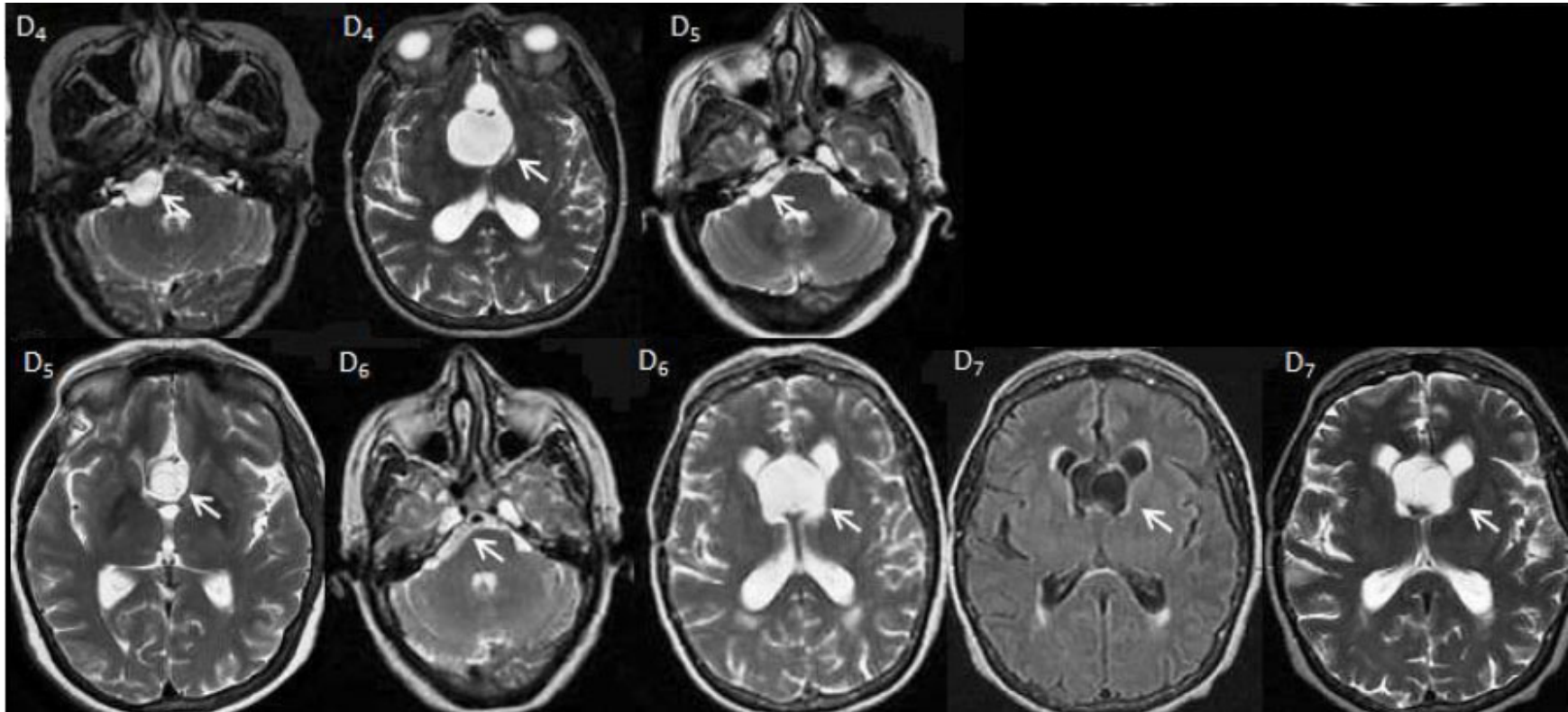


Figura 16. Paciente D.

Paciente ya conocido con historia de NC de 18 meses de evolución. D4) Persistencia de lesiones parasitarias en ángulo pontocerebeloso derecho e interhemisféricas, luego de 4 ciclos previos de ABZ. D5) Remisión ostensible de dichas lesiones después de administrar el ciclo número 5 de ABZ. D6) Remisión del parásito vesicular del ángulo pontocerebeloso derecho e incremento de los parásitos interhemisféricos. D7) Persistencia de lesiones parasitarias interhemisféricas luego de 7 ciclos de tratamiento con ABZ.

