



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina Veterinaria

Unidad de Posgrado

**Evaluación del aprendizaje en ratas con
neurocisticercosis**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Ciencias
Veterinarias con mención en Salud Animal

AUTOR

Laura Estefanía, BAQUEDANO SANTANA

ASESOR

Dr. Cesar Miguel, GAVIDIA CHUCÁN

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Baquedano L. Evaluación del aprendizaje en ratas con neurocisticercosis [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Unidad de Posgrado; 2018.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Laura Estefania Baquedano Santana
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	44573139
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-9947-3371
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Cesar Miguel Gavidia Chucán
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09222190
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-3936-5077
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Nieves Nancy Sandoval Chaupe
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07011047
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Manuela Renee Verastegui Pimentel
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08604175
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Luis Angel Aguilar Mendoza
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08444583
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Javier Arturo Bustos Palomino
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	10791437
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.4.1.5. Microbiología y Parasitología veterinaria
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	<p>Edificio: Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Borja Calle: Av. Circunvalación 28 Latitud: -12.0817242 Longitud: -76.9877077</p> <p>Edificio: Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Universidad Peruana Cayetano Heredia País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Martín de Porras Calle: Av. Horario Delgado 430 Latitud: -12.0232251 Longitud: -77.0592835</p>
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Agosto 2015 - diciembre 2016 2015 - 2016
URL de disciplinas OCDE	<p>Neurociencias https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.04 Enfermedades infecciosas https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.08 Ciencias veterinaria https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.03.01</p>



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN CIENCIAS VETERINARIAS CON MENCIÓN EN SALUD ANIMAL

En el Auditorio de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, siendo las 11:00 horas del día miércoles 14 de marzo del 2018, el Jurado Examinador de Tesis de Grado de Magíster, presidido por la Mg. Nieves Nancy Sandoval Chaupe y conformado por los siguientes miembros docentes: Dr. César Miguel Gavidia Chucán (Asesor), Dr. Luis Ángel Aguilar Mendoza, PhD. Manuel Verástegui Pimentel y el PhD. Javier Arturo Bustos Palomino, se dio inicio a la sustentación oral y pública de la Tesis intitulada:

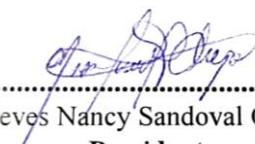
“Evaluación del aprendizaje en ratas con neurocisticercosis”, presentado por la Bachiller en Medicina Veterinaria:

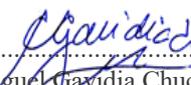
LAURA ESTEFANÍA BAQUEDANO SANTANA

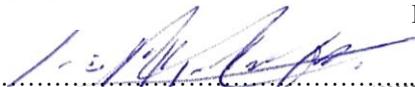
Quien sustentó la Tesis para obtener el Grado Académico de Magíster en Ciencias Veterinarias con mención en Salud Animal y absolvió satisfactoriamente las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado y practicada la votación obtuvo la calificación de: _____
EXCELENTE, (19) DIECINUEVE _____

A continuación, el Jurado por intermedio de su Presidente recomendó a la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina Veterinaria, proponga el otorgamiento del Grado Académico de Magíster en Ciencias Veterinarias con mención en Salud Animal, a la Bachiller en Medicina Veterinaria Laura Estefanía Baquedano Santana.

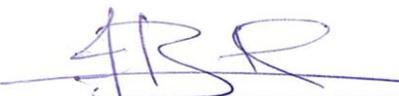
Siendo las 12:30 horas del día miércoles 14 de marzo de 2018, se dio por concluido el acto académico, suscribiéndose la presente Acta.

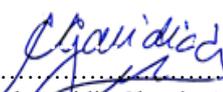

.....
Mg. Nieves Nancy Sandoval Chaupe (P.P.D.E.)
Presidenta


.....
Dr. César Miguel Gavidia Chucán (P.P.D.E.)
Miembro (Asesor)


.....
Dr. Luis Ángel Aguilar Mendoza
Miembro (Externo)


.....
Ph.D. Manuela Verástegui Pimentel
Miembro (Externo)


.....
Ph.D. Javier Arturo Bustos Palomino
Miembro (Externo)


.....
Dr. César Miguel Gavidia Chucán (P.P.D.E.)
Director de la Unidad de Posgrado UNMSM



INFORME DE EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD

1. FACULTAD: **Medicina Veterinaria**
2. UNIDAD DE POSGRADO: **Medicina Veterinaria**
3. AUTORIDAD ACADÉMICA QUE EMITE EL INFORME DE ORIGINALIDAD:
Director UPG-FMV-UNMSM
4. APELLIDOS Y NOMBRES DE LA AUTORIDAD ACADÉMICA: **Gavidia Chucán,
César Miguel**
5. OPERADOR: **César Miguel Gavidia Chucán**
6. DOCUMENTO EVALUADO: **“Evaluación del aprendizaje en ratas con
Neurocisticercosis”.**
 - a. Proyecto de Tesis de Maestría
 - b. Proyecto de Tesis de Doctorado
 - c. Tesis de Doctorado
 - d. Tesis de Maestría
 - e. Trabajo de Segunda Especialidad
 - f. Otros
7. AUTOR DEL DOCUMENTO: **Laura Estefanía Baquedano Santana**
8. FECHA DE RECEPCIÓN DEL DOCUMENTO: **16 de mayo de 2023**
9. FECHA DE APLICACIÓN DEL PROGRAMA INFORMÁTICO DE SIMILITUDES:
16 de mayo de 2023
10. PROGRAMA UTILIZADO
 - a. Turnitin
 - b. Ithenticate
 - c. Otro (especificar)

11. CONFIGURACIÓN DEL PROGRAMA DETECTOR DE SIMILITUDES

- a. Excluye textos entrecomillados
- b. Excluye bibliografía
- c. Excluye cadenas menores a 40 palabras
- d. Otro criterio (especificar)

12. PORCENTAJE DE SIMILITUDES SEGÚN PROGRAMA DETECTOR DE SIMILITUDES

10 %

13. FUENTES ORIGINALES DE LAS SIMILITUDES ENCONTRADAS:
se adjunta reporte del programa

14. OBSERVACIONES:
Ninguna

15. CALIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD

- a. Documento cumple criterio de originalidad, sin observaciones
- b. Documento cumple criterio de originalidad, con observaciones
- c. Documento no cumple con criterio de originalidad.

16. FECHA DEL INFORME
17 de mayo de 2023



Firmado digitalmente por GAVIDIA
CHUCAN Cesar Miguel FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 17.05.2023 11:14:05 -05:00

Dr. César Miguel Gavidia Chucán
Director de la UPG

DEDICATORIA

A Dios por llenarme de bendiciones cada día.

A mi madre por ser el mayor ejemplo de amor, fortaleza y dedicación.

A mi padre quien vela por mi desarrollo académico y brindó su apoyo incondicional a lo largo de mi carrera profesional.

A mi hermana quien es la persona que tengo como modelo y admiro por sus ideales.

Y,

A mis maestros quienes han contribuido y forjado quien soy ahora.

AGRADECIMIENTOS

- A mis padres y a mi hermana quienes me han apoyado en esta decisión de hacer investigación.
- A mi asesor de tesis Dr. Cesar Gavidia Chucán, por sus consejos, críticas constructivas, apoyo y orientación en la presente investigación.
- A la Dra. Manuela Verástegui por el aporte de sus conocimientos y constancia para concluir con éxito este trabajo y al Dr. Robert Gilman por permitirme integrar su grupo de investigación. Agradezco especialmente a mis compañeros del Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia Anita, Danitza, Edson, Rogger, Jemima, Homero, Nancy, Edith, Jessy, Alan, Gino, Henry, por su apoyo y hacerme sentir parte de una familia en tan arduos días de trabajo.
- Un agradecimiento especial al Dr. Luis Angel Aguilar y al Lic. Daniel Carrión, gracias por permitirme integrar, aprender y desarrollarme en este maravilloso mundo de la Neurociencia. Además, al Laboratorio de Neurociencia y Comportamiento de la Universidad Peruana Cayetano Heredia conformado por Vanessa, Jhonatan, Alex, Javier, y Oscar; por brindarme su amistad y permitirme participar en Cursos internacionales, nacionales, y exposiciones.
- A mis compañeros de maestría Claudia, César, Sabino, Alan, Virginia, Giovana, Ofelia y Oscar personas maravillosas que encontré en este camino y con quienes viví experiencias increíbles y que aún hasta ahora puedo llamar amigos.
- A las personas de las comunidades de Piura, Perú; por su contribución desinteresada en la realización de este proyecto de Neurocisticercosis, ya que sin

ellos no hubiera sido posible obtener los parásitos en el trabajo de campo para este y muchos otros proyectos.

- Finalmente agradezco al Infectious Diseases Training Program in Peru, al Dr. Héctor Hugo García, y a INNOVATE PERU quienes financiaron este proyecto.

INDICE

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
INDICE	v
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
LISTA DE TABLAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
1 INTRODUCCIÓN	1
2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	5
2.1 Generalidades de la Cisticercosis.....	5
2.1.1 Taxonomía	5
2.1.2 Características morfológicas	5
2.1.3 Ciclo biológico.....	8
2.1.4 Epidemiología	10
2.1.5 Manifestaciones clínicas	13
2.1.6 Inmunología	15
2.1.7 Lesiones	17
2.1.8 Diagnóstico	18
2.1.9 Modelos animales.....	19
2.2 Aprendizaje y memoria.....	20
2.2.1 Definición de aprendizaje.....	20
2.2.2 Definición de memoria.....	20
2.2.3 Tipos de memoria.....	22
2.2.4 Modelos sinápticos y moleculares de la memoria y el aprendizaje.....	25
2.3 Neurocisticercosis y deterioro cognitivo.....	28
2.4 Deterioro cognitivo y otras enfermedades infecciosas.....	31
3 MATERIALES Y MÉTODOS	32
3.1 Materiales.....	32
3.1.1 Lugar de ejecución y periodo de duración:	32
3.1.2 Descripción del material experimental.....	32

3.1.3	Materiales, reactivos e instrumentos	34
3.2	Metodología	37
3.2.1	Tamaño muestral.....	37
3.2.2	Experimento	37
3.2.3	Consideraciones éticas	44
3.3	Análisis estadístico:.....	45
4	RESULTADOS.....	46
4.1	Resultados comportamentales: Laberinto T (LT)	46
4.2	Resultados anatomohistopatológicos	51
5	DISCUSION	56
6	RECOMENDACIONES	63
7	BIBLIOGRAFIA	64

•

RESUMEN

La neurocisticercosis es una infección parasitaria del sistema nervioso central ocasionada por la larva de *Taenia solium*. Es la principal causa de epilepsia adquirida en países en desarrollo, incluyendo Perú. La sintomatología es pleomórfica, observándose problemas cognitivos tales como trastornos de aprendizaje y pérdida de memoria. El objetivo del presente estudio fue evaluar el deterioro cognitivo en ratas como modelo animal para la enfermedad de neurocisticercosis. Se infectaron 128 ratas de la cepa Holtzman de 10 días de edad con oncósferas de *Taenia solium* (Grupo experimental). Además, 46 ratas fueron inoculadas con solución salina (Grupo control). Para evaluar el deterioro cognitivo se utilizó la prueba comportamental Laberinto T (LT) que evalúa la memoria espacial de trabajo en ratas, mediante una tarea de 5 sesiones (días) y 9 ensayos por sesión donde se contabilizó el porcentaje de aciertos. La prueba LT se realizó a los 3 (LT1), a los 6 (LT2), a los 9 (LT3) y 12 meses postinfección. (LT4). Al finalizar, los animales fueron perfundidos y los cerebros fueron procesados para el estudio histopatológico. La prueba de Kruskal Wallis y de Friedman fue empleada para hallar las diferencias entre grupos y entre días. La Correlación de Spearman y regresión lineal determinó el grado de asociación entre la variable número de quistes y porcentaje de aciertos. La ubicación de los quistes y la respuesta inflamatoria fue analizada con la prueba de Kruskal wallis para hallar la asociación con el déficit de la memoria. El grupo experimental fue dividido en los que desarrollaron Neurocisticercosis con quistes en cerebro (NCC+) y los que no presentaron quistes (NCC-). El grupo control mostró un promedio mayor de aciertos respecto al grupo NCC+ en la prueba LT1 ($p=0.002$), LT2 ($p=0.000$), LT3 ($p=0.000$) y LT4 ($p=0.000$). El modelo de Neurocisticercosis en ratas demostró resultados significativos relacionados al déficit de memoria de trabajo. Los animales con Neurocisticercosis tuvieron un menor rendimiento que el grupo control y la correlación del déficit cognitivo con los hallazgos histológicos. Se espera que estos hallazgos permitan seguir estudiando los mecanismos de la neurocisticercosis en el deterioro cognitivo para su tratamiento.

Palabras clave: Neurocisticercosis, *Taenia solium*, Laberinto T, aprendizaje, memoria.

ABSTRACT

Neurocysticercosis (NCC) is an infection caused by the larvae form (cyst) of the pork tapeworm *Taenia solium*. NCC causes the acquired epilepsy in disease-endemic countries, including Peru. Symptoms are caused by either the immune response of the host or parasite damage after initial infection (months or years). Objective was to standardize the animal model to evaluate the memory and learning using T-Maze task in a novel animal model to NCC using rats that was developed in our laboratory. 174 Holtzman rats of 10 days after birth were intracranial infected with activated oncospheres of the tapeworm *Taenia solium* (experimental group) or saline solution (control group). Then, we use behavioral tasks to measure the spatial working memory at 3, 6, 9 and 12 months after infection. After 12 months on infection and the last behavioral task to measure the spatial working memory, the rats were anaesthetized and perfused transcardially. The brains were included in paraffin, sectioned in coronal form and stained. Kruskal Wallis and Friedman test were used to found the differences between groups and days. The results indicate that the rat with NCC had a spatial working memory deficits that are statically significant compare to control group ($p < 0.02$), using T-Maze task. This difference was observed at different times after infection (3, 6, 9 and 12 months). We found a strong correlation between number of cysts and memory deficit ($r = -0.6318$, $p < 0.0001$). The localization of cyst in hippocampus in the brain is associated with the memory deficit in infected rats ($p < 0.0001$). This study confirms the relationship between NCC and impairment cognitive represented as memory deficit. In the future we hope to look for new treatment schemes to avoid or decrease this cognitive deficit.

Key words: Neurocysticercosis, *Taenia solium*, T maze, learning, memory.

LISTA DE ABREVIATURAS

pi	:	Postinfección
LT	:	Laberinto T
GC	:	Grupo control
NCC	:	Neurocisticercosis
Nm	:	nanómetro
%	:	porcentaje
LCR	:	Líquido Cefalorraquídeo
SNC	:	Sistema Nervioso Central
PBS	:	Phosphate buffer saline
Rpm	:	revoluciones por minuto
µg	:	microgramo
µL	:	microlitro
µm	:	micras
CWGP	:	Grupo de trabajo de cisticercosis del Perú
WB	:	Western Blot

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Síndromes secundarios a neurocisticercosis.....	14
Tabla 2. Esquema de Grupos de Experimentación.....	37
Tabla 3. Grupos de estudio.....	46
Tabla 4. Promedio de los porcentajes de aciertos (%) en la Prueba Laberinto T a los 3, 6, 9 y 12 meses postinfección en ratas Holtzman.....	47
Tabla 5. Porcentaje promedio de aciertos (%) según el número de quistes y la ubicación del parásito en el encéfalo de ratas con neurocisticercosis	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representación funcional de diferentes áreas encefálicas que participan en el aprendizaje y la memoria (Solis, H, y Lopez-Hernandez, E, 2009)	22
Figura 2. Una posible taxonomía para los tipos de memoria y algunas pruebas comportamentales que pudieran acceder a ellas (Quillfeldt, 2010).....	23
Figura 3. Secuencia de iniciación y mantenimiento de la plasticidad sináptica (modificado de Lamprecht y LeDoux, 2004)	28
Figura 4: Instalaciones donde se realizaron las pruebas comportamentales.....	34
Figura 5: Laberinto T. Modificado de los Protocolos de Neurociencia (Wenk, G. 1998).....	36
Figura 6: Esquema de diseño experimental.....	38
Figura 7: Inoculación de oncósferas activadas de <i>Taenia solium</i> en ratas Holtzman de 10 días de edad.	39
Figura 8: Fase de Entrenamiento. A. Esquema de los 7 días de entrenamiento en el Laberinto T. B. Animal entrenando en el Laberinto T	40
Figura 9. Fase de Evaluación. Ensayo forzado (EF) y nueve ensayos de elección (EE) con alimento recompensa (cereal de chocolate Chocoyogurt®) en la caja meta	41
Figura 10. Prueba Laberinto T. Registro en video de la sesión (día) 3 y Ensayo de elección (EE) de una rata macho.....	42
Figura 11. Perfusión transcardiaca. A. Esquema que muestra la localización del corazón y la línea guía para su exposición. B. Sistema de perfusión con solución buffer fosfato (PBS) en rata.	43
Figura 12. Evaluación Macroscópica del encéfalo. A. Esquema del encéfalo. B. Cerebro de rata con quistes parenquimales (P) y extraparenquimales (EX).....	44
Figura 13. Porcentaje (\pm SD) de aciertos de la prueba de Laberinto T durante los 5 días de evaluación de la memoria espacial en cada grupo experimental en diferentes tiempos. A. Prueba de Laberinto T a los 3 meses post infección (LT1); B. Prueba de Laberinto T a los 6 meses post infección (LT2); C. Prueba de Laberinto T a los 9 meses post infección (LT3); D. Prueba de Laberinto T a los 12 meses post infección (LT4).....	49
Figura 14. Porcentaje promedio (\pm SD) de aciertos para cada grupo experimental en la Prueba LT1 (3 meses postinfección), LT2 (6 meses postinfección), LT3 (9 meses postinfección) y LT4 (12 meses postinfección) para la evaluación de la memoria espacial	50
Figura 15. Porcentaje promedio (\pm SD) de aciertos en la Prueba Laberinto T para cada grupo experimental en la Prueba LT1 (3 meses postinfección), LT2 (6 meses postinfección), LT3 (9	

meses postinfección) y LT4 (12 meses postinfección) para machos (A) y hembras (B), donde se evaluó la memoria espacial	51
Figura 16. Hallazgos Histológicos en ratas con Neurocisticercosis (NCC+) sacrificadas después de realizadas las pruebas comportamentales. A. Análisis de correlación y regresión lineal entre el número de quistes en Hipocampo (HP) y el porcentaje de aciertos. B. Porcentaje promedio (\pm SD) de aciertos de acuerdo a la ubicación de los quistes en el encéfalo. C. Porcentaje promedio (\pm SD) de aciertos de acuerdo a la respuesta inflamatoria provocado por los quistes en el encéfalo. *=Diferencia significativa >0.05	52
Figura 17. Corte coronal del hipocampo izquierdo de un animal con Neurocisticercosis (tinción de H&E). A. Compresión del quiste (Q) a nivel del hipocampo (HC) en cerebro de rata (10X). B. Quiste viable con respuesta inflamatoria en cerebro de rata (10X)	53

1 INTRODUCCIÓN

La cisticercosis es una enfermedad causada por el metacéstode de la *Taenia solium*. La forma adulta de este céstode se desarrolla en el intestino del hombre, siendo éste su hospedero definitivo, y la forma larvaria o cisticerco se aloja en el tejido muscular y sistema nervioso del cerdo, que toma el rol de hospedero intermediario. Además, la forma larvaria también puede afectar al hombre, invadiendo tejidos como el subcutáneo, el músculo esquelético, músculo cardíaco y el ojo (Náquira, 1999).

Sin embargo, la larva de la *T. solium* tiene mayor predilección por el sistema nervioso, produciéndose la Neurocisticercosis (NCC). La NCC se convierte en un serio problema de salud pública en la mayoría de países en vías de desarrollo donde se crían cerdos, incluyendo Perú, debido a la contaminación oral, precarias condiciones higiénicas e infestación intradomiciliaria (García *et al.*, 1997).

Aunque se han realizado numerosos estudios de la sintomatología y patología de la NCC, la patogénesis de la infección se encuentra pobremente aclarada. El estudio de la infección y desarrollo del parásito, así como la respuesta inmune y la respuesta inflamatoria son complicadas de estudiar en humanos debido a la localización de los parásitos en el cerebro y a la cronicidad de la enfermedad (Verastegui *et al.*, 2015). Así también, la aparición de los síntomas comienza muchos años después de la exposición e infección inicial, la mayoría ocurre cuando los quistes comienzan a degenerarse y la respuesta inflamatoria es activada en el hospedero (García *et al.*, 2011).

En el SNC, las larvas pueden invadir cualquiera de sus estructuras, sin embargo, la localización más frecuente es en el parénquima de los hemisferios cerebrales, seguido de las cavidades ventriculocisternas, el espacio subaracnoideo, las meninges y médula (Botero, 1995). En la forma parenquimatosa de la NCC, los quistes están ubicados en zonas altamente vascularizadas (sustancia gris cortical y los núcleos subcorticales) aunque a veces se les puede encontrar en la sustancia blanca subcortical. En el caso de la NCC extraparenquimatosa, estos están ubicados en el sistema ventricular (cuarto ventrículo y acueducto de Silvio) que sumado a la inflamación

provoca la ependimitis granular llevando a un cuadro de hidrocefalia intracraneana progresiva, causando efecto de masa (Del Brutto, 2005).

La manifestación clínica más común es la epilepsia y se presenta entre 70% y 90% de los pacientes debido a un desorden irritativo sobre la corteza cerebral (Alvarado y Porras, 2000). Otros síntomas observados son déficit motor, hipertensión intracraneal, hidrocefalia, trastornos del movimiento y síndrome meníngeo (García *et al.*, 1999). Por otro lado, se ha descrito déficit neurocognitivo y trastornos psiquiátricos en adultos, así como también 24% de trastornos del aprendizaje y 12% de cambios conductuales en niños (Singh y Singghi, 2004).

Además, se menciona compromiso psiquiátrico en 9 a 65% de los casos, encontrándose deterioro mental con pérdida de la memoria (Maguina *et al.*, 2001). En una revisión de 38 casos se reportó 85% de déficit cognitivo; otro reporte mostró 15% de deterioro intelectual de un total de 753 casos, así como también se ha descrito en otra investigación un 43% de estado mental anormal y por último en un estudio con 238 pacientes reportó que al menos 33% presentan un examen del estado mental alterado (Bourgeois *et al.*, 2002).

Por otro lado, tenemos dos procesos neurobiológicos íntimamente relacionados, el aprendizaje y la memoria. La interacción repetitiva de estructuras neuroanatómicas, ensambladas en circuitos neuronales provocan el reforzamiento de las conexiones y los cambios de plasticidad sináptica que establecen dichos procesos (Solis y López, 2009). El aprendizaje es el fenómeno por el cual adquirimos una determinada información y para que se de este fenómeno son esenciales la atención, memoria, motivación y comunicación (Kandel *et al.*, 2001).

La memoria es una función del cerebro la cual se encarga de procesar la información adquirida, almacenarla y utilizarla en cualquier momento, de tal forma que el ser humano continuamente está tomando información por las vías sensoriales y procesándolas. La memoria tiene tres fases principales: adquisición, consolidación, almacenamiento y reposición (Bear *et al.*, 1998). Las estructuras cerebrales relacionadas a la memoria son el hipocampo, amígdala del lóbulo temporal, tálamo, cuerpos

mamilares, entre otras; con una continua liberación de diferentes neurotransmisores (por ejemplo acetilcolina) que se describe en la bioquímica de la memoria (Squire, 1987).

La memoria se puede clasificar en: corto plazo (memoria inmediata, primaria, operacional, activa o de trabajo), y largo plazo que se subdivide en: memoria declarativa o explícita (memoria semántica y memoria episódica), y memoria no declarativa, implícita o procedimental (Solis y López, 2009). De este modo, las lesiones a nivel del cortex extraestriada provocan la repetición de las imágenes visuales, y daño en el hipocampo producen déficit en la memoria, determinando trastornos del aprendizaje asociativo, de la memoria de trabajo y de la planificación de acciones (Kandel *et al.*, 2001).

Actualmente, los modelos animales son utilizados en las investigaciones biomédicas, siendo pieza fundamental para investigar y comprender las causas, diagnóstico y tratamiento de enfermedades que afectan al humano. Sin embargo, esto debe realizarse asegurándose de su protección, respeto y cuidado (Zúñiga *et al.*, 2001). Durante mucho tiempo la rata (*Rattus norvegicus*), debido a sus características de tamaño, inteligencia, docilidad y bajo costo, se ha empleado en innumerables estudios de tipo biomédico, nutricional, genético, infeccioso, entre otros (Calderón *et al.*, 2002).

Así también, en el campo de la neurociencia, se ha utilizado el modelo murino para el estudio de los mecanismos neurofisiológicos y neurobiológicos del aprendizaje y la memoria. Se realizan pruebas comportamentales que evalúan los diferentes tipos de memoria como la caja de Skinner que evalúa la memoria implícita asociativa, la de campo abierto que evalúa la memoria explícita no asociativa, o los laberintos que evalúan la memoria explícita asociativa. Dentro de los laberintos tenemos al Laberinto T y al Test de Morris utilizados en gran medida por su fácil manejo, bajo costo y protocolo simple, los cuales evalúan la memoria espacial de trabajo (Navarrete *et al.*, 2008).

Verástegui y colaboradores desarrollaron un nuevo modelo animal para NCC, usando *R. norvegicus* cepa Holtzman infectadas a nivel intracraneal con oncósferas de *T. solium* activadas. Se observó que el quiste desarrollado exhibió características idénticas al observado en humanos y cerdos (M. R. Verastegui *et al.*, 2015). Aunque se

desconoce aún los mecanismos de migración o el tiempo exacto de las oncósferas al momento de la inoculación intracraneal hasta su desarrollo a quiste en determinadas zonas del cerebro. Estas dudas se despejarán a medida que se siga investigando en dicho modelo. Por otro lado, no existen estudios del daño provocado por el cisticerco en el parénquima cerebral y su efecto en el deterioro cognitivo. Por lo tanto, en el presente estudio se pretende evaluar en qué medida las ratas con NCC presentan problemas de aprendizaje y memoria para realizar una determinada prueba y las lesiones histológicas asociadas a esta deficiencia cognitiva a través del tiempo.

2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Generalidades

La cisticercosis es una enfermedad parasitaria cuyos hospederos definitivos e intermediarios son los humanos y cerdos. Esta enfermedad es causada por la *Taenia solium*, específicamente su fase larvaria llamada *Cysticercus cellulosae*, fase larvaria de. El ciclo de vida de la tenia se lleva a cabo en dos hospederos (definitivo e intermediario). El humano es el único hospedero definitivo, el cual alberga a la *T. solium* adulta, produciendo la teniasis. El cerdo doméstico y el jabalí son los hospederos intermediarios naturales, que contienen a los cisticercos *C. cellulosae* quiste produciendo la cisticercosis porcina, pero cuando el hombre es contagiado accidentalmente se produce la cisticercosis humana (Acha y Szyfres, 2003).

2.1.1 Taxonomía

La clasificación taxonómica de este parásito se muestra a continuación (Botero, 2003):

Phylum : Platyhelminthes
Clase : Cestoidea
Familia : Taeniidae
Género : Taenia
Especie : *T. solium*, *T. saginata*

Dentro del género *Taenia* se encuentran aproximadamente 20 especies de importancia parasitológica, pero entre las principales están la *T. saginata*, *T. solium*, *E. multilocularis* y *Echinococcus granulosus* que afectan a los humanos y de gran importancia en la salud pública (Pawlowski, 2002).

2.1.2 Características morfológicas

Las *Taenias* adultas están caracterizadas por ser gusanos aplanados, hermafroditas, largos, sin cavidad corporal y están ausentes de sistema digestivo (Soulsby, 1987; Wardle et al., 1974). A diferencia de las formas larvarias (metacestodos o quistes) las cuales varían en forma, número de escólex y tamaño. En el caso de la *T. solium*, esta presenta una forma larvaria caracterizada por una pequeña vesícula llena de líquido y de forma ovoide, con solo un escólex internamente (Acha y Szyfres, 2003).

2.1.2.1 *Taenia solium*

El parásito adulto mide desde 4 hasta 5 metros de longitud (Soulsby, 1987), aunque en algunos casos llegaron a medir hasta 10 metros de largo (Gallego, 2003). El cuerpo es aplanado dorsoventralmente, no posee cavidad corporal, tampoco tubo digestivo, es de color blanco amarillento con forma de cinta (Quiroz, 1999). El escólex tiene forma piriforme y presenta cuatro ventosas con una eminencia retráctil (rostelo). El rostelo está conformado de una doble corona de ganchos y el escólex mide de 0,5 a 1 mm de diámetro (Cordero del Campillo e Hidalgo Argüello, 1999). A partir del cuello se generan las unidades anatomofuncionales, llamadas proglotis. El conjunto de proglotis en forma de cadena recibe el nombre de estróbilo. El estróbilo de la *T. solium* adulta mide hasta 5 metros de longitud y está conformada por 700 - 1000 proglotis (Botero y Restrepo, 2003), la cual puede alcanzar a tener hasta 10 000 segmentos (Willms et al., 2006).

Según su grado de desarrollo basado en la forma, tamaño y etapa de desarrollo de los proglotis de la *Taenia solium*, estos se clasifican en: inmaduros, maduros y grávidos. Cada uno de estos proglotis funciona para la alimentación y reproducción del parásito, puesto que estos parásitos son hermafroditas. Además, que, al carecer de tubo digestivo, deben absorber su alimento a través del tegumento, específicamente vellosidades que recubren esta superficie (Reyes, 1991b). Aquellos proglotis cercanos al cuello son pequeños, inmaduros, indiferenciados, contienen fibras musculares lisas y en su parénquima albergan bolsas de glucógeno (Willms et al., 2006). En el caso de los proglotis maduros, estos poseen órganos sexuales desarrollados, tienen forma rectangular y no producen huevos. Por último, hallamos los proglotis grávidos, estos poseen en su interior una gran cantidad de huevos, tienen una forma alargada y

producen cerca de 50000 huevos que al ser liberados de los testículos son fecundados por el espermatozoide (Willms et al., 2006). Luego, los embriones se encuentran cubiertos por una capa de queratina ubicados en los proglotidis más lejanos (Tato y Molinari, 2004).

Los huevos del género *Taenia* son esféricos miden de 20 μm a 40 μm y de color pardo marrón (Pawlowski, 2002). Inmediatamente de ser fecundados en el oviducto, se dirigen al útero y allí se almacenan. De esta forma es posible hallar huevos de distintos grados de maduración, la mayoría de veces un 50% de huevos desarrollados. Los huevos inmaduros también pueden madurar fuera del hospedador y en el ambiente permanecer viables durante tiempos distintos de acuerdo a las condiciones ambientales. Están conformadas por dos estructuras: el embrióforo y la oncósfera (Willms et al., 2006). En el caso de la *Taenia solium*, los huevos son liberados en su etapa infectante, estos se encuentran dentro de los proglotidis maduros grávidos que al desprenderse de la taenia se quedan en las heces del hospedador definitivo, en sus heces en el medio ambiente (Marshall y Williams, 1980).

Los huevos internamente contienen embriones. Estos embriones tienen forma esférica y reciben el nombre de embrión hexacanto debido a que tienen tres pares de ganchos y una serie de membranas que lo recubren (Marshall y Williams, 1980). La capa más externa se llama vitelo o cápsula, conformada por células agrupadas en un sincitio. La capa que le sigue es el embrióforo, esta envoltura es la más importante porque protege a la oncósfera. Está formada por secciones proteínicas unidas con un material cementante el cual le da la apariencia estriada al huevo, una característica típica de este parásito (Flisser et al., 1997). Por último, se encuentra la membrana de la oncósfera. Esta membrana posee un par de glándulas de penetración la cual le da la capacidad de migrar y es la que envuelve a la oncósfera o embrión hexacanto (Méndez, 1993).

2.1.2.2 *Cisticercus cellulosae*

C. cellulosae es la etapa larvaria de la *T. solium* (Flisser et al., 1997). Su característica principal es que es una vesícula translúcida llena de líquido y ovalada que puede llegar a medir de 5 a 20 mm de diámetro. Presenta un rostelo con doble corona de 24 a 32 ganchos de diferentes tamaños que miden desde 110 a 180 micras, además de

un escólex invaginado con cuatro ventosas (Del Brutto et al., 1998). Estas características son fácilmente observables en un microscopio comprimiendo el parásito entre dos portaobjetos, sin embargo, se hace difícil observarlo histológicamente.

También encontramos unas estructuras llamadas micróticas cuya función es la de absorción. Está conformada por un tegumento sincitial, continuo, citoplásmico, y de proyecciones digitiformes y se encuentran más cercanas al cisticerco. Las llamadas células subtegumentales sintetizan activamente proteínas y otros componentes que posteriormente son transportados hacia el tegumento a través de puentes citoplasmáticos. Se encuentran bajo el tegumento y están conformadas por varias capas de tejido muscular liso. Estas estructuras están distribuidas en forma sincitial y poco organizada rodeadas de gran cantidad de tejido conectivo (Willms et al., 2006).

También posee una serie de conductos o canales llamadas células flamíferas que constituyen un sistema protonefridial. A nivel histológico podemos distinguir el vestíbulo, el canal espiral, el tegumento del parásito, el canal de entrada, y la cápsula del hospedero, pero no se observa tan detalladamente debido a la respuesta inflamatoria del tejido (Méndez, 1993). Diversos estudios han descrito el desarrollo postembrional de la *T. solium*. El cual comienza por la liberación de la oncósfera a los 6 días a nivel del intestino, aquí está presente con las siguientes características: sólida y de 0.4 x 0.3 mm. Después a los 12 días ya es un cisticerco con una estructura quística y grande (quiste) que al día 20 y 30 surge un escólex rudimentario. Al día 40 y 50 se puede observar el rostelo y las ventosas, y después de 20 días más el cisticerco llega a medir 5 a 8 mm x 3 a 6 mm de tamaño (Aluja et al., 2006).

2.1.3 Ciclo biológico

El ciclo de vida de la *Taenia solium* involucra a dos hospederos, el hombre y el cerdo. Cuando el ser humano ingiere la carne de cerdo cruda o insuficientemente cocida conteniendo los cisticercos vivos (quistes) en la carne de cerdo entonces el hombre desarrolla la teniasis intestinal y de esta manera se convierte en el hospedero definitivo (Sarti et al., 1997). El cisticerco llega al intestino donde los jugos gastrointestinales y las sales biliares digieren la membrana que recubre el cisticerco, dejando expuesto el escólex evaginado del cisticerco permitiendo su fijación a la mucosa intestinal a través

del rostelo y sus ventosas (Willms et al., 2006). Ya adherido, desarrolla los proglótidos en cadena que después de tres meses se desarrollará totalmente en un parásito adulto capaz de producir proglotidis maduros y grávidos (Silverman, 1954). Este puede permanecer en el intestino durante años, algunos autores mencionan hasta 15 años, aunque en México algunos casos reportan un tiempo menor de vida del parásito (Aluja et al., 2006).

El estróbilo es una cadena de proglótidos conformada por los inmaduros cercanos al cuello y los maduros en la parte final seguidos de los grávidos conteniendo cerca de 40 000 huevos. Estos proglótidos salen al exterior o medio ambiente junto con las heces, en grupos de 2-5 proglótidos o de a uno, aunque algunos proglótidos solo se quedan en las heces o en el área perineal (Pawlowski, 2002). Los huevos pueden estar viables por 60 días en el ambiente, este largo tiempo les permite ser ingeridos por el cerdo, es decir por el hospedero intermediario. A penas se encuentran en el medio ambiente los proglótidos liberan los huevos, por lo que después de unos minutos ya se encuentran vacíos (Mehlhorn y Piekarski, 1993; Bowman, 2004). Solamente el humano es el hospedero definitivo habitual de la *T. solium*. Sin embargo, algunos ensayos experimentales, previa inmunosupresión del animal, han logrado producir las taenias inmaduras en roedores como por ejemplo el gerbil, hámster, gibbon, y chinchilla (García et al., 2003).

El cerdo es el hospedero natural del parásito ya que éste, en su musculatura estriada y cardíaca, alberga la etapa larvaria (quiste) de la *Taenia solium*. Debido a sus hábitos coprofágicos, el cerdo ingiere las heces humanas junto con los proglotidos y huevos. Los cientos de huevos internos en los proglotidos llegan a liberar a las oncósferas que logran atravesar la pared intestinal. Una vez ahí van a migrar por la sangre (vía hematógena) a la musculatura esquelética estriada produciendo la cisticercosis porcina (Gonzalez et al., 2005). La oncósfera viaja a través de la sangre e invade diferentes tejidos (sistema nervioso, muscular, y el ojo) que luego de tres meses produce el cisticerco o quiste (estadio larvario de *T. solium*) (Yoshino, 1933). Dicho cisticerco, en el organismo del hospedero intermediario, se vuelve infectante para otro hospedador definitivo (humano) luego de 60 - 70 días (Acha y Szyfres, 2003).

El parásito se adhiere fuertemente a la mucosa del intestino delgado superior mediante sus ventosas y ganchos. La tenia adulta solo causa inflamación leve en el sitio de implantación, sin daño sustancial al intestino. La teniasis se caracteriza por síntomas leves o ninguno en absoluto. El dolor abdominal, la distensión, la diarrea y las náuseas se han atribuido a la infestación por tenia, pero no hay datos de experimentos controlados que demuestren alguna asociación, y la mayoría de los pacientes parecen estar libres de síntomas. En entornos comunitarios, muchos, si no la mayoría, los portadores de *T. solium* no buscarán atención médica ni notarán los segmentos de tenia en sus heces. La identificación de las infecciones por *T. solium* es importante debido al riesgo de cisticercosis en el portador o el entorno inmediato (Pawlowski, 2002).

2.1.4 Epidemiología

Los humanos pueden adquirir cisticercosis a través de la ingestión incidental de huevos de tenia. La neurocisticercosis ocurre cuando se desarrollan quistes dentro del sistema nervioso central y puede dar lugar a manifestaciones neurológicas que incluyen convulsiones, dolor de cabeza, hipertensión intracraneal, encefalitis, deterioro cognitivo y accidente cerebrovascular. Dada la ruta de transmisión fecal-oral y la falta de infraestructura sanitaria en las regiones rurales empobrecidas, la exposición al parásito es común (Acha y Szyfres, 2003). Se pueden encontrar lesiones cerebrales consistentes con NCC en 10 a 20% de los residentes en aldeas endémicas rurales. En áreas endémicas de todo el mundo, el 30% de los trastornos convulsivos pueden atribuirse a NCC. Solo en América Latina, hasta 1,35 millones de personas tienen trastornos convulsivos secundarios al NCC. Se necesitan estrategias de control o eliminación de *T. solium* para reducir la carga de la enfermedad neurológica en las áreas afectadas (Reyes, 1991a). Se presenta con mayor frecuencia en países como Latinoamérica, Europa del Este y Asia, donde debido a la pobre condición de vida, hábitos sanitarios inadecuados y un ineficiente régimen sanitario de la crianza de traspatio de cerdos la parasitosis se ve incrementada (Ministerio de Salud, 2001).

2.1.4.1 Teniasis

A pesar de ser una tenia larga que mide entre 2 y 4 metros, la teniasis intestinal por *T. solium* suele ser asintomática. Más allá de los informes anecdóticos de hinchazón, dolor abdominal y distensión abdominal, no hay series controladas que demuestren síntomas atribuibles a esta presentación (Allan et al., 2003). Los estudios epidemiológicos en poblaciones endémicas sugieren que la tenia intestinal vive en algún lugar entre dos y 5 años, aunque estos estudios basados en la población no pueden descartar una serie de infecciones que se resuelven en las primeras semanas o incluso meses, antes de la permeabilidad y la excreción de óvulos. Sabiendo que hay una agrupación de infecciones NCC alrededor de portadores de tenia y también que muchos casos de NCC solo presentarán síntomas años después de la infección, la consecuencia evidente de una vida tan corta es que la tenia infecciosa probablemente ya haya muerto para cuando un paciente sea diagnosticado con NCC (García et al., 2003).

Esto debería explicar por qué en la mayoría de los casos de NCC ni el paciente ni los miembros de su hogar llevan una tenia de *T. solium* adulta. Las infecciones concurrentes por tenia se encuentran con frecuencia en individuos con infecciones cisticercas cerebrales masivas (tal vez porque la gravedad de las infecciones conduce a manifestaciones clínicas más tempranas), y los miembros del hogar infectados también se encuentran con cierta frecuencia cuando el caso índice NCC es un niño pequeño (también probable debido al corto tiempo entre la infección y la presentación clínica) (García et al., 2010). Esta prevalencia está influenciada por las costumbres de las personas (Flisser et al., 1997). Además, en poblaciones musulmanas y judías *T. solium* está ausente ya que las personas están prohibidas de consumir cerdo (Acha y Szyfres, 2003).

2.1.4.2 Cisticercosis Humana

Los quistes en el tejido subcutáneo, el músculo o las vísceras no parecen causar ninguna manifestación clínica aparente más allá de las masas detectables y el efecto de masa local, aunque los quistes subcutáneos pueden hincharse y doler ocasionalmente, para luego resolverse. Los quistes en el corazón también son aparentemente asintomáticos en la mayoría de los casos y se encuentran principalmente en pacientes con infecciones cisticercas diseminadas (Schantz, 2002; García-García et al., 1999).

Por el contrario, la cisticercosis oftálmica es con frecuencia un problema clínico. Los quistes en el espacio orbital, particularmente aquellos que comprometen los músculos oculomotores, pueden causar desviaciones en la mirada, quistes en la cámara anterior o aquellos que flotan libremente en el vítreo pueden bloquear los campos visuales, y los cisticercos subretinianos o retinianos afectan la agudeza visual (Acha y Szyfres, 2003). Los posteriores (cisticercos retinianos o subretinianos) pueden considerarse como invasores del sistema nervioso central y, por lo tanto, pertenecen a la siguiente sección (NCC) (De Giorgio *et al.*, 2005). El Grupo de trabajo de cisticercosis del Perú (CWGP) ha realizado una gran cantidad de investigaciones epidemiológicas acerca de la cisticercosis humana a nivel de todo el Perú. Esto se ha realizado gracias a las pruebas diagnósticas de Western Blot (WB). Las prevalencias encontradas en la región andina fueron de 0.5 al 2.0% en la población urbana y de 13% al 24% en la población rural (González (2002b). Otras provincias del país han mostrado prevalencias desde 7% al 8% en la selva, y de 16% al 31.4% en el norte del país (Solís *et al.*, 2007).

Los mecanismos patogénicos en la neurocisticercosis varían según la ubicación de los parásitos, su volumen y la respuesta inflamatoria del paciente, que a su vez se relaciona con la etapa evolutiva de los parásitos y su ubicación dentro o fuera del parénquima nervioso. De hecho, la expresión clínica de la cisticercosis humana sintomática es marcadamente diferente si las lesiones parasitarias se encuentran dentro o fuera del parénquima cerebral. En el primero, los quistes parásitos se establecen, sobreviven por un período extremadamente variable que puede ir de meses a muchos años, eventualmente se resuelven después de un proceso involutivo para luego desaparecer y generalmente reaparecen más tarde como una cicatriz calcificada. El NCC intraparenquimatoso se asocia principalmente con convulsiones y dolor de cabeza y la opinión general es que evolucionará hacia la resolución, aunque este proceso puede llevar al paciente a través de muchos años con convulsiones con los riesgos, costos y daños posteriores a la calidad de vida del paciente (García *et al.*, 1999).

2.1.4.3 Cisticercosis Porcina

La cisticercosis porcina está distribuida a nivel mundial, principalmente en Latinoamérica, Sudeste asiático, y África Central y del Sur (Kassai, 1998). Diferentes estudios muestran prevalencias de cisticercosis porcina variable en las provincias del Perú, estos estudios muestran seroprevalencia es decir exposición al parásito pero no

necesariamente infección activa (Flisser et al., 1999). En Piura, Monte Redondo 5.18% (Gavidia, 1993) de casos positivos; en Apurímac, Andahuaylas 43.7% (Ayvar, 2002); en San Martín, Churusapa 49%; en Cusco, Haparquilla 49%, (García et al., 1996) y en Junín, Huancayo 72% (Bernal, 1996).

La cisticercosis porcina, causada por *T. solium*, es un problema socioeconómico y de salud pública emergente a nivel mundial. Los cerdos domesticados son el huésped natural del parásito y juegan un papel importante en el ciclo de transmisión considerando su proximidad a los humanos y el aumento de la cría de cerdos y el consumo de carne de cerdo en muchos países en desarrollo (García *et al.*, 1999). Los informes disponibles indican que los cerdos son una potencial alternativa para llenar el vacío déficit de proteínas, alternativa de inversión y fuente de ingresos adicionales para los humanos, especialmente las mujeres. De hecho, la carne de cerdo es la carne más consumida en el mundo y representa más del 36% de la ingesta mundial de carne. Sin embargo, la cisticercosis por *T. solium* es un factor limitante para la cría porcina, especialmente en muchos países en desarrollo de América Latina, África y Asia. Aunque los cerdos podrían tener infecciones masivas, la enfermedad rara vez se asocia con síntomas, ya que la mayoría de los cerdos se sacrifican antes de los nueve meses de edad, un tiempo demasiado corto para que los quistes alcancen la etapa degenerativa (Quiroz, 1997).

La mayoría de los cerdos en el país se crían en entornos rurales donde hay interacciones cercanas entre los cerdos y los humanos. Además, algunos de los cerdos se compran y se llevan a los mataderos en los centros urbanos para su sacrificio, mientras que otros se sacrifican en lugares no aprobados, especialmente en las zonas rurales, lo que pone a los posibles compradores en riesgo de infecciones por *T. solium* (Lapage, 1986; Borchert, 1981).

2.1.5 Manifestaciones clínicas

Los síntomas de NCC varían dependiendo, entre otras cosas, del número, tamaño y ubicación de los quistes. Lo más frecuente incluye dolor de cabeza, ceguera, convulsiones, epilepsia y muerte. La enfermedad generalmente afecta a comunidades muy pobres, donde los cerdos viven en contacto cercano con los humanos, y la higiene,

el saneamiento y la educación son limitados. La enfermedad tiene un impacto social muy fuerte; Los enfermos de epilepsia a menudo son estigmatizados, especialmente si son mujeres y niñas, ya que está relacionado con la brujería. El parásito puede permanecer sin presentar síntomas por años incluso sin respuesta inflamatorio, pero en otros casos si se inicia una reacción inflamatoria que provoca en el parásito un proceso degenerativo hasta la muerte y calcificación del mismo (Del Bruto y Sotelo, 1988; Del Bruto, 1999). Los síntomas pueden iniciar de 1 a 35 años pos infección parasitaria siendo muy variables en manifestación y acompañadas con síndromes (Tabla 1) (Saavedra et al., 2010).

Tabla 1. Síndromes secundarios a neurocisticercosis

Síndrome/Signos/Síntomas	Características	Ubicación del parásito
Epilepsia	Crisis parciales o generalizadas	NCC parenquimal
Cefalea	No presenta características clínicas especiales. Aumenta con los esfuerzos y no cede con los analgésicos comunes	NCC parenquimal y extraparenquimal
Hipertensión endocraneana	Además de la cefalea se presentan náuseas, vómito y síntomas visuales acompañados de papiledema.	NCC intraventricular, NCC subaracnoidea, Quiste gigante, NCC intraparenquimal con respuesta inflamatoria marcada, NCC masiva.
Síndrome psíquico	Pueden ser de tipo psicótico, confuso demencial, neurosis, alucinaciones, etc	NCC subaracnoidea basal, hidrocefalia, ubicación en el lóbulo frontal, etc.
Síndrome meníngeo	Se presenta cuando hay aracnoiditis y fibrosis.	Estados avanzados de NCC subaracnoidea basal.
Compromiso de nervios craneales	Óptico, oculomotores, auditivo y facial.	NCC subaracnoidea basal, hidrocefalia
Síndrome optoquiasmático	Por aracnoiditis y estrangulamiento del quiasma óptico por meninges engrosadas. Hay disminución de la agudeza visual y palidez con atrofia de papila	NCC subaracnoidea basal, hidrocefalia
Encefalitis cisticercósica	Frecuente en niños, deterioro del estado neuropsicológico, crisis recidivantes, hipertensión endocraneana y coma.	NCC intraparenquimal masiva
Medular (rara)	Cambios motores y sensitivos de las extremidades, a veces con paresias o parálisis; mielitis transversa, mielopatía por compresión.	NCC del espacio subaracnoideo.

Fuente: (Saavedra et al., 2010)

El NCC, particularmente la cisticercosis cerebral intraparenquimatososa, se asocia constantemente con un riesgo significativo de convulsiones y epilepsia. Las convulsiones tienden a iniciarse en la segunda o tercera década de la vida, con la excepción de los pacientes con un solo parásito degenerativo (una presentación muy frecuente en el subcontinente indio y en viajeros, infecciones en regiones no endémicas o infecciones en niños) (P. Singhi y S. Singhi, 2004). Como lo demuestran los estudios

en soldados ingleses infectados mientras estaban de servicio en la India, las convulsiones pueden comenzar meses o varios años después de la infección, y muchos casos ocurren entre 3 y 5 años después de la exposición (Larralde y Aluja, 2006).

Tanto el NCC parenquimatoso como extraparenquimatoso pueden estar asociados con un aumento de la presión intracraneal en algún momento de su curso clínico, con una morbilidad y mortalidad significativas. En principio, el aumento de la presión intracraneal se debe al edema parenquimatoso causado por la respuesta inflamatoria del huésped, los efectos masivos de las grandes lesiones que ocupan el espacio intracraneal, las alteraciones en el flujo normal del líquido cefalorraquídeo (LCR) o una combinación de los anteriores (Medina *et al.*, 1990). También han sido descritos signos como signos de irritación piramidal, cefaleas de tipo vascular, alteraciones extrapiramidales, movimientos involuntarios, y alteraciones siquiátricas (Rangel *et al.*, 1987).

La epilepsia es el principal signo neurológico en neurocisticercosis, puede presentarse como convulsiones tónico-clónicas generalizadas, focales y parciales o sensitivas y motoras. En zonas endémicas de cisticercosis la epilepsia es predominante; en un estudio realizado en una población rural de Perú se encontró un total de rango de incidencia de epilepsia de 162.3/100000 personas/año y para ataques epilépticos 216.6/100000 personas/año. Fuera de 8 personas que tuvieron ataques epilépticos, 4 tuvieron marcadores para NCC (mediante neuroimagen y /o serología) (Villaran et al, 2009). Otra manifestación clínica es la hipertensión intracraneal (HIC), que puede asociarse a déficit focal, deterioro cognitivo o crisis convulsivas. La hidrocefalia debido a aracnoiditis, ependimitis granular o quistes ventriculares es la causa más común de este síndrome. En la mayoría de pacientes la HIC sigue un curso lentamente progresivo. En algunos casos, este curso puede interrumpirse por episodios súbitos de pérdida de conciencia, relacionados con movimientos cefálicos, especialmente de flexoextensión (síndrome de Bruns), debido a un cisticerco localizado en el cuarto ventrículo del cerebro humano (Carpio, 2002).

2.1.6 Inmunología

Las células inmunes no solo responden a la infección, sino también a daño tisular y estrés, y además ellos limpian el debris celular que resulta de la muerte fisiológica celular (Marin and Kipnis, 2013). Aunque la colaboración entre los dos sistemas fue considerada como poco probable debido a su separación por la barrera hematoencefálica, es conocido que tal colaboración ocurre, y más aún que es esencial para el normal funcionamiento del cuerpo. Se puede discutir que la barrera hematoencefálica evolucionó para proteger el sistema nervioso de toxinas y patógenos, no aislar el cerebro de otros sistemas. Así también las células del sistema nervioso pueden usar señalización por componentes inmunes, tales como citoquinas y quimiocinas para comunicarse entre sí (Ben Menachem-Zidon *et al.* 2011, Yirmiya and Goshen 2011), mientras que las células inmunes poseen receptores de neurotransmisores y pueden sintetizar moléculas de neurotransmisores incluyendo acetilcolina, glutamato, dopamina y serotonina (Steinman 2004).

A pesar de la creciente evidencia de las relaciones entre el sistema nervioso y las células inmunes, la mayor parte de nuestro conocimiento acerca de las interacciones neuroinmunes viene de estudios usando modelos de infección, daño o autoinmunidad. En muchos de estos modelos, la inflamación se asocia con el comportamiento de la enfermedad y la infiltración de las células inmunes periféricas en el sistema nervioso central con resultados patológicos. Aunque desde hace dos décadas, un grupo de investigaciones ha señalado que las interacciones neuroinmunes son principalmente beneficiosas, y que promueven la homeostasis del sistema nervioso (Derecki *et al.*, 2010, Ziv *et al.*, 2006). Las microglías tienen importantes funciones durante el desarrollo embrionario no solo en limpiar el debris apoptótico sino también en la apoptosis neuronal. La NCC es una enfermedad heterogénea, la intensidad y la extensión de la reacción inflamatoria producida por el parásito es una clave para la variabilidad (Fleury, Cardenas, Adalid-Peralta, Fragosó, & Sciutto, 2016).

Los antígenos del parásito poseen una participación fundamental en el tipo de respuesta inmunológica, en la etapa larvaria, el cisticercos expresa un conjunto complejo de antígenos de origen glicoproteico, proteico, y lipídico. Esta compleja reactividad antigénica ha sido en parte caracterizada mediante la inmunoelectrotransferencia (López-Marín *et al.*, 2002; Ramos-Kuri *et al.*, 1992).

2.1.7 Lesiones

Evidentemente, la inflamación tiene un papel en desencadenar convulsiones y otros síntomas en la cisticercosis cerebral parenquimatosa. La neurocisticercosis parenquimal está asociada con un perfil de citocinas proinflamatorias periféricas mediado por IFN- γ , IL-12 e IL-1 β y la neuroinflamación desencadenada por productos de parásitos puede dañar el parénquima cerebral perilesional (Rodríguez-Carbajal *et al.*, 1983). Los datos de estudios de CT o MRI en pacientes que acuden a centros clínicos con quistes vivos muestran en la mayoría de los casos inflamación de al menos uno de los parásitos. Sin embargo, en algunos casos, los pacientes con solo quistes viables sin rastros de inflamación presentan convulsiones de inicio focal y la mayoría de las veces episodios repetidos. De hecho, los ensayos iniciales de la terapia antihelmíntica solían considerar la mejora del contraste como un criterio de exclusión (Larralde y Aluja, 2006).

Una vez que un quiste comienza a degenerar, la inflamación progresa y puede verse como una mejora del contraste periquístico y edema. Este es un período particularmente sintomático. Después de este período, la lesión se resuelve en los exámenes de imagen para luego reaparecer como una cicatriz calcificada. Los pacientes sintomáticos con NCC intraparenquimatosa presentan lesiones viables, degenerativas o calcificadas, o con frecuencia una combinación de las anteriores (Brutto *et al.*, 1998; Chavarría *et al.*, 2005).

El accidente cerebrovascular se cuenta dentro del amplio espectro de manifestaciones neurológicas secundarias a NCC. El accidente cerebrovascular clínicamente aparente parece ser raro en el NCC, aunque algunas series publicadas informan frecuencias de hasta el 12% de los pacientes con NCC en general, y hasta el 53% de los pacientes con NCC subaracnoideo. Se pueden encontrar numerosos informes de casos y series de accidente cerebrovascular y NCC en la literatura que incluyen tanto isquémica (ataque isquémico transitorio e infarto) como hemorrágica (hemorragia intracerebral y subaracnoidea) (Larralde y Aluja, 2006). El accidente cerebrovascular asociado con el NCC puede ocurrir a través de mecanismos directos como la oclusión de los vasos por el efecto de masa de un quiste vecino e indirecto, como resultado de mecanismos mediados por la inflamación. Sin embargo, esta

asociación no parece aumentar los riesgos generales de accidente cerebrovascular en regiones endémicas de NCC. Las lesiones grandes pueden destruir vasos pequeños y medianos. Los ataques isquémicos transitorios parecen ser secundarios al estrechamiento intermitente de las arterias intracraneales que rodean un quiste meníngeo (Rodríguez-Carbajal *et al.*, 1989; Del Brutto, 2005)

2.1.8 Diagnóstico

El diagnóstico de la NCC es difícil debido a la variedad de sus síntomas, requiriéndose para tal fin correlacionar las manifestaciones clínicas y distintas técnicas radiológicas, inmunológicas e histopatológicas. La imagenología neurológica han facilitado significativamente el diagnóstico de la NCC (Acha y Szyfres, 2003). La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son los principales métodos de imágenes usados; muestran el número, tamaño, y localización de las lesiones asociadas a neurocisticercosis, el cual es crucial para su diagnóstico y seguimiento.

El diagnóstico serológico ha estado basado principalmente en ensayos mediante detección de anticuerpos. Así el Western blot ha reportado 98% de sensibilidad y 100% de especificidad para detectar anticuerpos directos contra glicoproteínas purificadas de estos parásitos (Del Brutto, 1999). Sin embargo, la respuesta específica a un anticuerpo puede resultar de la exposición al parásito sin infección establecida, y los anticuerpos encontrados continúan en la circulación por tiempos prolongados luego que los parásitos mueren, así que la detección de anticuerpos no brinda la información suficiente para tomar decisiones respecto al tratamiento antiparasitario (García *et al.*, 1999). Los ensayos de detección de antígeno muestran parásitos viables. La prueba de ELISA de detección de antígeno usando anticuerpos monoclonales (MoAb) es más específica que los basados en policlonales. Estos son usados en suero y fluido cerebroespinal con sensibilidad aproximada de 85% y han disminuido drásticamente después del tratamiento antiparasitario. Además también se ha utilizado la detección de antígeno en muestras de orina, usando anticuerpos policlonales y monoclonales (Castillo *et al.* 2009).

2.1.9 Modelos animales

Los modelos animales son representaciones simplificadas de la realidad que son usados para investigar y comprender las causas, diagnóstico y tratamiento de enfermedades que afectan al hombre y a los animales. Los animales de laboratorio son una herramienta de estudio que aporta en la investigación, docencia, además de la producción y desarrollo de medicamentos imprescindibles en la vida diaria (Zuñiga *et al.* 2001). Durante mucho tiempo *R. norvegicus*, se ha empleado en innumerables investigaciones con una amplia gama de aplicaciones, entre éstas, se encuentran las de tipo biomédico, nutricional, genética, de enfermedades infecciosas, estudios sobre el cáncer y principalmente en estudios de neurociencias, que sin duda ha aportado y lo seguirá haciendo al conocimiento básico y aplicado en estudios de neurofisiología (Calderón *et al.*, 2002).

La edad en las ratas es un factor importante para la extrapolación de datos en humanos, por lo que muchas investigaciones estiman la maduración sexual y somática, e indican que los animales de la cepa Wistar antes de los 42 días estarían considerados dentro de la etapa pre púber. Luego a partir de los 42 a los 112 días dentro de la etapa púber, es decir la adolescencia se encontraría aproximadamente a los 70 días de edad; y los roedores vivirían cerca a los 3 años (Cossio-Bolaños *et al.*, 2013). *R. norvegicus* cepa Holtzman® es una rata no consanguínea, ampliamente utilizada en investigación sirve como una herramienta y organismo modelo para realizar investigaciones de las diferentes patologías en seres humanos y de los sistemas sanos para comprender la fisiología básica (Neurología, toxicología, teratología, oncología, reproducción y estudios generales) (Spivey *et al.*, 2008).

Se han desarrollado investigaciones en modelos de experimentación, con el objetivo infectar con *T. solium* a una serie de animales incluyendo hámsters, ratones, monos y jabalíes, pero estos modelos se han visto limitados, porque no son susceptibles a la infección del SNC, debido al complejo ciclo de vida de *T. solium*, ya que sus únicos hospederos intermediarios son el cerdo y el hombre, y la única vía normal de la infección para que se conlleve la NCC, es debido al consumo de huevos del parásito *T. solium*. Además los investigadores mencionan que ha sido muy difícil obtener huevos de tenias de pacientes teniasicos humanos, debido a que los huevos no pasan con regularidad en

las heces (Ito & Smyth, 1987; Fan *et al.*, 1987). Sin embargo, Hace unos años se desarrolló el modelo animal en rata para neurocisticercosis en *R. norvegicus* cepa Holtzman® (M. R. Verastegui *et al.*, 2015), en donde se logró la infección intracraneal y establecimiento de la neurocisticercosis en ratas con un porcentaje de infección del 83%.

2.2 Aprendizaje y memoria

2.2.1 Definición de aprendizaje

El aprendizaje es un proceso en el que un ser humano toma la información, la memoriza y la procesa para su uso posterior. Hay muchas cosas y habilidades que aprendemos inconscientemente o sin pensarlo más, por ejemplo, andar en bicicleta. Pero también hay muchas cosas que aprendemos conscientemente y utilizamos diferentes estrategias para aprender. Estas estrategias usualmente las usamos haciendo lo que se siente bien y correcto y cómo aprendemos mejor. No hay una forma correcta de aprender en una situación específica. Cada uno tiene su propio estilo de aprendizaje que también puede variar de una situación a otra (Morgado, 2005). El aprendizaje es el fenómeno con el que nos encontramos en casi todos los ámbitos de nuestra vida. No será demasiado decir que no podemos sobrevivir en nuestra lucha por la existencia sin aprender. Sin embargo, es en nuestro propio interés que aprendemos lo que aprendemos. Por lo tanto, el aprendizaje es un acto altamente personalizado de un individuo (Kandel, *et al.*, 2001; Bear, *et al.*, 1998).

2.2.2 Definición de memoria

Los estudios neurobiológicos de la memoria durante el siglo pasado han progresado a lo largo de dos líneas de investigación relativamente independientes: el enfoque de arriba hacia abajo examina los comportamientos del animal asociados con la adquisición, consolidación y recuperación de la memoria, así como las regiones cerebrales subyacentes a estos procesos, mientras que la parte inferior enfoque ascendente explora los mecanismos celulares y de circuito de codificación y

almacenamiento de memoria mediante el examen de los patrones de activación neuronal y la eficacia de la transmisión sináptica.

El descubrimiento de la potenciación a largo plazo inducida por la actividad (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD) de las sinapsis centrales en los años 70 y 80 despertó aún más el interés de toda una generación de neurobiólogos en el estudio de la plasticidad sináptica y su relación con la memoria. Ahora existe un consenso general de que la modificación persistente de la fuerza sináptica a través de LTP y LTD de las conexiones preexistentes representa un mecanismo primario para la formación de engramas de memoria (Hebb 1949; Katz *et al.*, 1996). Además, LTP y LTD también podrían conducir a la formación de nuevas y la eliminación de viejas sinapsis y, por lo tanto, a cambios en la conectividad estructural en el cerebro. De hecho, el desarrollo temprano de los circuitos neuronales, mediante el cual la actividad neuronal esculpe la conectividad sináptica, depende de procesos similares a los asociados con LTP y LTD en el cerebro adulto y podría considerarse como la impresión de engramas de memoria generados por la experiencia temprana (Kandel *et al.*, 1982; Purves *et al.*, 2001). Nuevas investigaciones han demostrado que los sistemas de memoria están distribuidos en específicos circuitos neuronales corticales (Figura 1) (Solis, H, y Lopez-Hernandez, E, 2009).

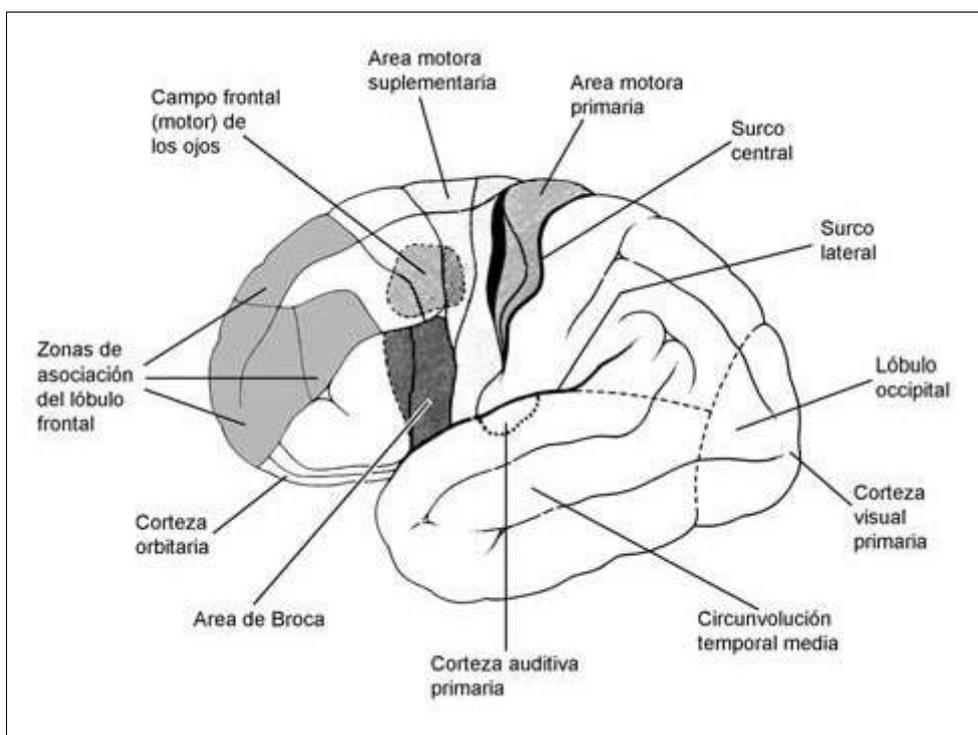


Figura 1. Representación funcional de diferentes áreas encefálicas que participan en el aprendizaje y la memoria (Solis, H, y Lopez-Hernandez, E, 2009).

2.2.3 Tipos de memoria

La memoria dependiente de la región del hipocampo se ha caracterizado como "declarativa" y "explícita", términos que resaltan nuestra capacidad para recordar eventos y hechos específicos a través de esfuerzos directos para acceder a los recuerdos a través del recuerdo consciente. La caracterización de los procesos cognitivos involucrados en la memoria dependiente del hipocampo ha distinguido la capacidad de reconocer un estímulo previamente experimentado a través de la recolección del estímulo en el contexto de otra información asociada con la experiencia desde un sentido de familiaridad con el estímulo independiente del contexto en que fue experimentado (Atkinson y Shiffrin, 1968; Tulving, 1972; Vivas y Garcia, 2011).

Además, Tulving (1972) distinguió la memoria episódica, la capacidad de recordar experiencias personales específicas que ocurren en un contexto espacial y temporal único, de la memoria semántica, el conocimiento acumulado sobre el mundo abstraído de muchas experiencias y no dependiente de ningún evento específico durante el cual se obtuvo la información. La memoria episódica se ve gravemente afectada después del daño del hipocampo, incluso en condiciones en las que la memoria semántica está relativamente intacta, aunque la adquisición de nuevos recuerdos semánticos también se ve afectada después del daño del hipocampo. Muchos investigadores difieren en la forma de clasificar la memoria, sin embargo, muchos concuerdan en que existen herramientas útiles para evaluar las principales características de cada una de ellas. En la Figura 2, tenemos una distribución de los tipos de memoria en la cual se indican que pruebas comportamentales serían indicadas para evaluar cada una de ellas. Sin embargo, el autor refiere que se tomen con cuidado estas sugerencias ya que esta clasificación no es estrictamente excluyente entre los tipos de memoria y para cada experimento se deben tener en cuenta los objetivos y lo que se desea evaluar (Quillfeldt, 2010).

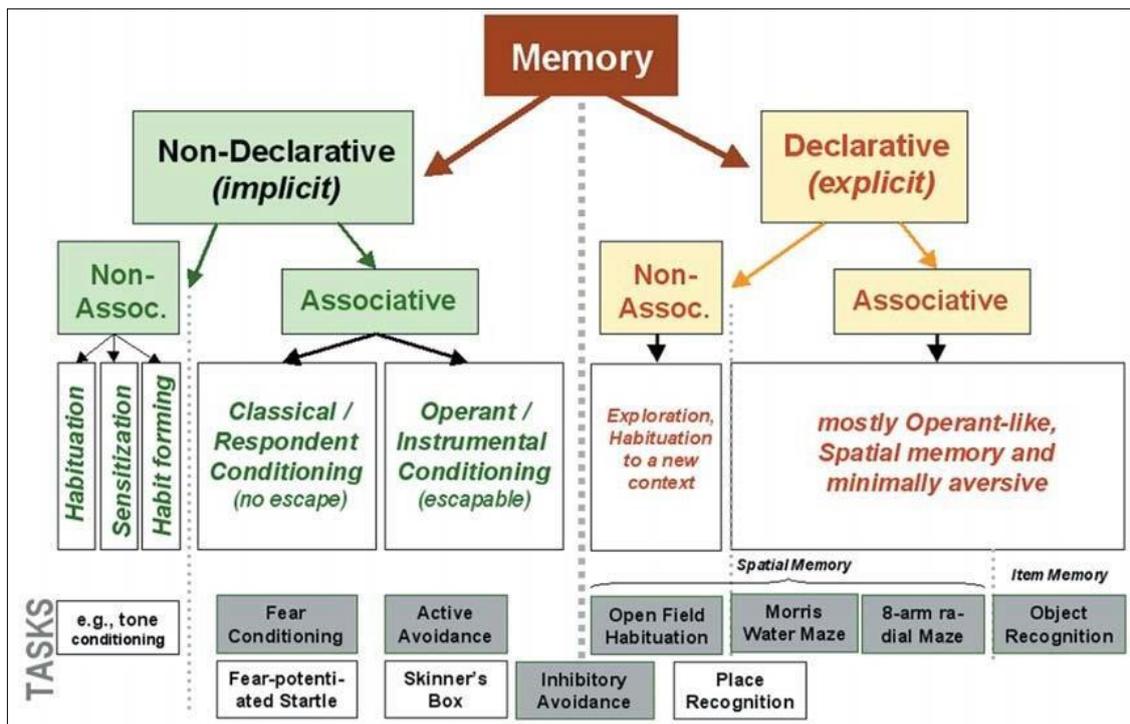


Figura 2. Una posible taxonomía para los tipos de memoria y algunas pruebas comportamentales que pudieran acceder a ellas (Quillfeldt, 2010)

2.2.3.1 Memoria a corto plazo

La memoria a corto plazo se refiere a la información procesada por el individuo en un corto período de tiempo. La memoria de trabajo realiza este procesamiento. El modelo modal de Atkinson y Shiffrin (Atkinson y Shiffrin, 1968) es una de las explicaciones más influyentes para la existencia de diferentes componentes en el sistema de memoria. El modelo modal establece la existencia de un almacén a corto plazo con capacidad limitada. El depósito a corto plazo recibe información sensorial procesada por depósitos sensoriales y datos en la memoria a largo plazo. Además, el almacén a corto plazo también puede enviar información a las estructuras involucradas en la memoria a largo plazo. Este almacén puede generar razonamientos y nuevas deducciones de los existentes. Este modelo implica que el almacén a corto plazo funciona como una especie de memoria de trabajo, un sistema para retener y manipular información temporalmente como parte de una amplia gama de tareas cognitivas esenciales como el aprendizaje, el razonamiento y la comprensión (Solis, H, y Lopez-Hernandez, E, 2009). A su vez, otorgan una importancia central al almacenamiento a corto plazo en el procesamiento general de la información al atribuirle el papel de

controlar el sistema ejecutivo, responsable de la coordinación y el control de muchas subrutinas complejas encargadas de adquirir material nuevo y recuperar material antiguo. en almacenamiento a largo plazo (Luria 1977; Eichenbaum 1997; Haines *et al.*, 2003).

El uso del término memoria de trabajo para la investigación en humanos comenzó con Miller, Galanter y Pribram (1960). Consideraron la memoria de trabajo como una parte de la mente que nos permite operar con éxito en la vida, completando nuestros objetivos y submetas almacenando la información útil necesaria para ejecutar estas acciones planificadas. Por ejemplo, el objetivo de avanzar en la carrera profesional puede tener un objetivo secundario de obtener un título académico, con un objetivo secundario de llegar a clase hoy, un objetivo secundario de vestirse, y así sucesivamente, hasta las actividades momentáneas de uno. Olvidar información en el momento equivocado conduce a errores (Bear 1998; Purves *et al.*, 2001). La memoria de trabajo requiere del funcionamiento diferentes sitios encefálicos en donde se almacena la información temporalmente, como, cuando montamos bicicleta y necesitamos recopilar información de distintos momentos y procedencia (información sensorial y motora) (Kandel 2001; Morgado, 2005).

2.2.3.2 Memoria a largo plazo

La memoria a largo plazo es lo que se utiliza para dar sentido a lo que está haciendo ahora. Es el repositorio de conocimientos y habilidades más permanentes e incluye todas las cosas en la memoria que no se utilizan actualmente pero que son necesarias para permitir la comprensión. Contiene información desde minutos hasta años. Se clasifica en memoria declarativa (explícita) y memoria no declarativa (implícita o procedimental).

La memoria declarativa, también llamada explícita, es un tipo de memoria consciente y es con la que recordamos el “que” de las acciones previas más comúnmente conocida con el término de “memoria” simplemente en el día a día. Nos permite recordar rostros, objetos, conceptos, nombres, y hechos. Por ello más adelante se la va a dividir en episódica y semántica. La estructura encefálica relacionada con la memoria declarativa es el lóbulo temporal (Kandel *et al.*, 2001).

Si bien no se sabe exactamente cuántos recuerdos declarativos puede almacenar el encéfalo, se sabe de la gran capacidad y velocidad con la cual se adquiere información nueva. Los estudios de casos de personas con memorias extremadamente eficientes sugerirían que el límite del almacenamiento de la memoria declarativa es marcadamente alto. La memoria declarativa la podemos dividir en: memoria semántica, es decir los conocimientos guardados no tienen contexto; y memoria episódica, es decir la información almacenada es de naturaleza autobiográfica, como cuando recordamos a donde fuimos el viernes de la semana anterior. Las estructuras encefálicas relacionadas con la memoria episódica son el hipocampo, amígdala, giro dentado y núcleos talámicos, asimismo cualquier daño en algunas de estas podría comprometer el almacenamiento y la codificación de la información de la memoria (Solís H, López-Hernández E. 2009).

2.2.3.3 Memoria no declarativa

La memoria no declarativa, también llamada implícita o procedimental, es la capacidad que tiene el cerebro para traer a conciencia (voluntariamente) episodios o hechos de nuestra vida. Se construye a través de varios ensayos repetidamente, es decir la persona muestra la información a través de un comportamiento (andar en bicicleta) (Morgado, 2005). Se expresa a través de conductas, tiene que ver con el “cómo”, sus habilidades, sus destrezas, los actos, los hábitos de la persona, cómo se hacen las cosas (Thompson, 2005). Es un acto inconsciente cuyas áreas cerebrales relacionadas son los ganglios basales, el hipocampo y el cerebelo (Eichenbaum, 1997; Luria 1977).

2.2.4 Plasticidad neuronal

La neuroplasticidad es a la capacidad que posee el sistema nervioso para experimentar cambios estructurales y funcionales provocados por causas exógenas o endógenas, que ocurren en cualquier etapa de la vida (Aguilar, 2002). Esta plasticidad es una función del sistema nervioso central para adaptarse y minimizar los efectos de las alteraciones estructurales o fisiológicas del entorno y de los estímulos externos, sin importar la causa inicial.

La plasticidad neuronal se expresa cronológicamente en cada ser humano en tres etapas parcialmente superpuestas: 1) formación de sinapsis (bajo control genético) en la ontogenia temprana, 2) sintonización de las nuevas sinapsis en periodos posteriores críticos de la ontogenia, lo que requiere un grado adecuado de actividad neuronal dependiente de una suficiente estimulación ambiental, y 3) regulación de la eficacia sináptica a corto (transitoria) y a largo plazo, la cual dura toda la vida y depende de la experiencia cotidiana. Las dos primeras etapas (ontogénicas o de maduración) implican una gran competencia entre las neuronas en desarrollo, pues inicialmente hay superpoblación de neuronas y axones, con sobrevivencia solo de exitosas y desaparición de las que fallan. De hecho, el patrón adulto de conectividad simpática es consecuencia principalmente de tres tipos de eventos resultantes de esa competencia, a saber, muerte neuronal y eliminación de colaterales y de sinapsis (Alcaraz V.; Guma E. 2001).

2.2.5 Modelos sinápticos y moleculares de la memoria y el aprendizaje

Santiago Ramón y Cajal fue el primero quien propuso como base estructural del aprendizaje y la memoria a la neuroplasticidad, estando esta relacionada al número y fuerza de las redes neuronales. Años después, en 1949, Donald Hebb propuso la plasticidad asociativa en el cual la actividad presináptica y postsináptica modificaría las redes neurales en ciertas estructuras cerebrales, dándole mayor fuerza a la hipótesis de la neurociencia cognitiva. En 1966, Terje Lomo observó que cortos estímulos incrementaban la transmisión sináptica en cuanto a eficacia, entre las estructuras comunicantes de la vía perforante y las células granulares de la circunvolución dentada del hipocampo (Morgado, 2006).

Años después, Terje Lomo y Timothy Bliss revelaron que una estimulación de frecuencia alta en la misma vía mencionada en líneas arriba producía incrementos duraderos y estables de la respuesta postsináptica, denominándose en este caso potenciación sináptica a largo plazo, lo cual daría una explicación de cómo se produce la memoria y el aprendizaje (Kandel *et al.*, 2000). Llegando a ser no solo un fenómeno duradero sino también de inducción rápida, con características asociativas y de especificidad de estímulos (Morgado, 2006).

Cuando se habla de plasticidad neuronal, muchos trabajos explican el origen y el mantenimiento de estos mecanismos de neuroplasticidad y sus procesos a nivel del hipocampo. Ellos muestran que tanto el aprendizaje como la potenciación a largo plazo inducida provocan cambios morfológicos en las neuronas, específicamente a nivel de las espinas dendríticas. Estos cambios a nivel molecular y bioquímico son los que podrían constituir la base estructural de la memoria y por ende del aprendizaje. Algunos estudios han demostrado que en cortos periodos de tiempo como en milisegundos, se da la activación de las sinapsis provocando la liberación del neurotransmisor glutamato, el cual va a provocar la activación de sus receptores AMPA (ácido propionico alfa-amino-3-hidroxy-5-metil-4-isoxazole). Luego de esto, segundos después se originaría la despolarización postsináptica local, llevando a una consecuente liberación de los canales de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) de los iones Mg^{2+} que los bloquean, llevando a una gran entrada de iones Ca^{2+} a través de los canales de esos receptores (Figura 3) (Lamprecht y LeDoux, 2004).

Esta cascada de reacciones llevaría a la activación de quinasas. Estas quinasas con ciertos sustratos pueden inducir a cambios en el citoesqueleto de la neurona en tiempos tan cortos como minutos, y por otro lado, pueden activar factores de transcripción de RNAm y sintetizar proteínas receptoras AMPA, que en tiempos como de horas pueden migrar a los lugares modificados, insertarse en la membrana y contribuir con los cambios producidos en la neurona postsináptica (Lamprecht R, LeDoux J, 2004). Estos cambios estructurales tienen tiempos cortos de modificación, por lo que la memoria y el aprendizaje son capaces de producir cambios morfológicos y estructurales en el sistema nervioso central (Morgado, 2006).

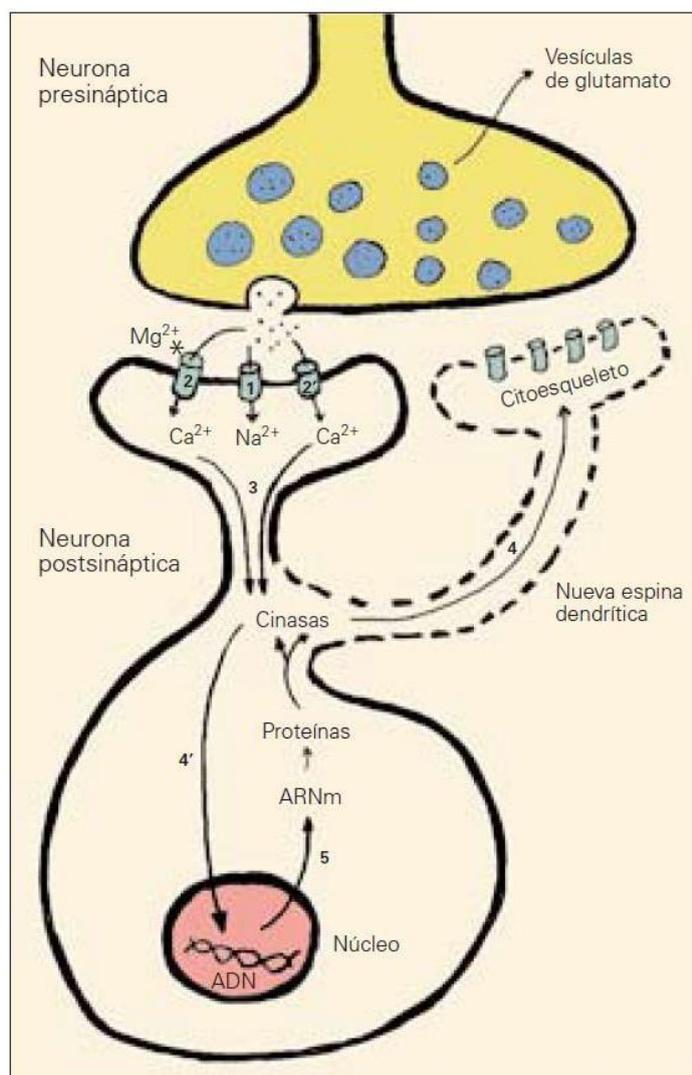


Figura 3. Plasticidad Sináptica. Liberación de neurotransmisores y cambios a nivel estructural de las dendritas neuronales observadas en la plasticidad neuronal. Fases de inicio y mantenimiento de la neuroplasticidad (modificado de Lamprecht y LeDoux, 2004).

2.3 Neurocisticercosis y deterioro cognitivo

Entre los síntomas más frecuentemente reportados en NCC humana están las convulsiones, dolores de cabeza y déficit neurológicos. Sin embargo, los déficit neurológicos causados por *T. solium* en humanos no han sido completamente examinados, particularmente el síndrome de depresión; además, el deterioro cognitivo puede ser mucho más frecuente de lo que anteriormente se pensaba en pacientes con NCC (Zepeda, Solano, et al., 2016). Los signos de enfermedad psiquiátrica y

disminución cognitiva han sido reportados en 65.8% y 87% de pacientes, respectivamente (Forlenza et al., 1997). Estos autores también detectaron deterioro de atención en todos los pacientes y memoria alterada en 25% de los pacientes en una muestra heterogénea patológicamente de 38 pacientes con NCC. Adicionalmente ellos encontraron que la enfermedad activa e hipertensión intracraneal fueron asociadas con altos porcentajes de morbilidad psiquiátrica y desordenes de humor, los cuales fueron fuertemente relacionados a existente depresión. Sin embargo, este estudio previo estuvo limitado porque no incluyó poblaciones control. Un grupo control ideal incluiría pacientes con una infección parasitaria que no envuelve directamente el sistema nervioso central (Zepeda, Solano, et al., 2016).

Recientemente, (Morales-Montor et al., 2014) identificaron las correlaciones entre la infección de *T. crassiceps*, alterando la memoria a corto plazo y alterando los niveles de neurotransmisores y citoquinas en el hipocampo del raton. Usando el metacéstodo de *T. solium* en secreciones in vitro obtenidas de cerdos con cisticercosis, una “fracción” de bajo peso molecular ha sido aislado, el cual significativamente induce la baja modulación de la proliferación T celular de humanos y ratones y la producción de citoquinas cuando es estimulado con lectinas (Molinari, Tato, Reynoso, & Cazares, 1990); (Arechavaleta, Molinari, & Tato, 1998); (Hernandez-Mendoza et al., 2005).

Estos hallazgos sugieren que la psicopatología observada en humanos con NCC debe tener una base orgánica, la cual podría estar inducida por una fracción de bajo peso molecular (factor metacestode MF) aislado de secreciones de metacestodes de *T. crassiceps* induciendo severo daño histopatológico, principalmente apoptosis extensiva, en testículos de ratón, ovario y células del bazo ((Zepeda, Copitin, Solano, Gonzalez, et al., 2011); (Zepeda, Copitin, Solano, Fernandez, et al., 2011); (Zepeda, Tirado, et al., 2016); (Solano *et al.*, 2015). Sin embargo, dado que la NCC humana parece estar asociada con déficit cognitivo, incluyendo deterioro de memoria, los estudios que investigan la participación de áreas relacionadas a memoria en NCC son necesarios. Así otra investigación estudió los efectos de la infección intraperitoneal de ratón con metacéstodes de *T. crassiceps* y de la inoculación subcutánea de raton con MF de *T. crassiceps* en células hipocampales, como modelo de cisticercosis humana. Obteniendo resultados como muerte celular (apoptosis) inducida por MF de *T. crassiceps* en regiones envueltas en aprendizaje y memoria, y otras funciones hipocampales, las

cuales proveerían nueva visión en los déficit neurológicos observados en NCC humana (Zepeda, Solano, et al., 2016).

Otro estudio (Varghese et al., 2016) indica que hay un incremento medio en la acetilcolinesterasa en LCR de pacientes comparado a controles, pero no correlaciona con déficit cognitivo. Hay un incremento en interleucinas a niveles significativos el cual correlaciona con el estadio vesicular del organismo y deterioro cognitivo. El número de lesiones también correlaciona con el deterioro cognitivo aunque la ubicación no. El déficit cognitivo involucra la atención sostenida, grado de fluidez, memoria de trabajo verbal, planificación, desplazamiento de conjuntos, aprendizaje verbal, memoria visual y construcción. Según (Ciampi de Andrade et al., 2010) el deterioro cognitivo estuvo ubicuo en una muestra de pacientes con neurocisticercosis activa. El uso de las drogas antiepilépticas y frecuencia de epilepsia no podría contar para estas características. La demencia estuvo presente en una proporción significativa de pacientes. Esta data amplió los conocimientos en la presentación clínica de neurocisticercosis activa y su impacto en la salud pública mundial.

Un estudio incluyó 50 pacientes con neurocisticercosis y epilepsia y también reportó una alta frecuencia de disturbio mental 68%. Además la depresión y los desórdenes de ansiedad fueron las más frecuentes (Srivastava, Chadda, Bala, & Majumdar, 2013). Otro estudio muestra la alta frecuencia de desórdenes mentales en pacientes con NCC y provee evidencia para la relación entre NCC y desordenes cognitivos 15.6% en NCC no tratada (Ramirez-Bermudez, Higuera-Calleja, Espinola-Nadurille, & Corona, 2016). Un caso inusual se presentó en un paciente con NCC del cuarto ventrículo y con un único síntoma neurológico al deterioro cognitivo (Kurz et al., 2016). Un mini test de estado mental (MMS) fue administrado en 227 adultos en una zona endémica de teniasis y cisticercosis, la prevalencia total de deterioro cognitivo fue 4.8% (Diagana et al., 2005).

Independientemente de su fase, la NCC lleva a un espectro de anormalidades cognitivas, que van desde el deterioro de un solo dominio a deterioro cognitivo sin demencia (CIND) y ocasionalmente a demencia, siendo estos hallazgos más conspicuos durante la fase vesicular activa y menos prominente en estadios calcificados (Rodrigues et al., 2012).

2.4 Deterioro cognitivo y otras enfermedades infecciosas

Muchas enfermedades infecciosas han llevado a desarrollar deterioro cognitivo y demencia. El uso de tratamiento antibiótico efectivo la relación de enfermedades infecciosas y demencia con deterioro cognitivo ha disminuido aunque la importancia en este campo ha aumentado en los últimos 15 años debido al aumento del SIDA y la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, por lo que el deterioro cognitivo se ha estudiado en enfermedades infecciosas causadas por Herpes virus, Virus de inmunodeficiencia (VIH), Toxoplasmosis, Criptococcus, Citomegalovirus, Sífilis, Borrelia y Cisticercosis (Almeida & Lautenschlager, 2005)

Algunas enfermedades tropicales son causa directa de disturbios severos de funciones cerebrales mientras otras afectan solo sistemas cerebrales finos controlando miedos, ansiedad y rasgos de personalidad. Los sistemas neuropsiquiátricos pueden ser causados por un número de diferentes mecanismos incluyendo toxinas bacterianas, liberación de citoquinas, hipertermia, shock, insuficiencia renal aguda, falla pulmonar, coagulopatía, disrupción de la barrera hematoencefálica. Las siguientes enfermedades pueden estar asociadas con síntomas neuropsiquiátricos: neurocisticercosis, malaria, tripanosomiasis, dengue y squistosomiasis (Morys, Jezewska, & Korzeniewski, 2015)

3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Materiales

3.1.1 Lugar de ejecución y periodo de duración:

La duración del trabajo fue de 16 meses desde Agosto del 2015 a Diciembre del 2016. El estudio se realizó en tres etapas que fueron consideradas como: fase comportamental, fase experimental y fase analítica.

3.1.1.1 *Fase comportamental*

Se realizó la prueba de comportamiento Laberinto T en el Bioterio – Proyecto Cisticercosis de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, San Borja, Lima-Perú.

3.1.1.2 *Fase experimental*

Se realizó la inoculación de oncósferas de *Taenia solium* y los estudios histopatológicos en el Laboratorio de Investigación de Enfermedades Infecciosas, de los Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Facultad de Ciencias y Filosofía Alberto Cazorla Talleri de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.

3.1.1.3 *Fase analítica*

Por último, el procesamiento de resultados y análisis estadístico se desarrolló en el Laboratorio de Epidemiología y Economía Veterinaria, Facultad de Medicina Veterinaria en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, San Borja, Lima-Perú.

3.1.2 Descripción del material experimental:

3.1.2.1 *Diseño y tipo de muestra*

Esta investigación fue de tipo experimental, porque se manipuló el factor causal o variable independiente que tuvo efecto en la variable de respuesta, el aprendizaje,

considerándose como factor en estudio, los animales infectados con oncósferas activadas (variable independiente) además, de un testigo (grupo control) inoculados con solución salina estéril.

3.1.2.2 Población y muestra

3.1.2.2.1 Oncósferas de *Taenia solium*

Para la infección de los animales de experimentación, las oncósferas de *T. solium* fueron donadas por el área de Inmunología del Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Estas oncósferas fueron obtenidas de un pool de tenias que se obtuvieron siguiendo la metodología reportada por (M. Verastegui et al., 2007). Fueron lavadas 2 veces con solución buffer fosfato (PBS) y resuspendidas en solución salina (120 oncósferas activadas/100 µl de solución salina).

3.1.2.2.2 Animales experimentales

Se utilizaron 174 especímenes de *Rattus norvegicus* de la cepa Holtzman de ambos sexos (hembras y machos) de 10 días de edad obtenidos del Bioterio en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú. Los animales tuvieron acceso *ad libitum* a la comida y agua.

3.1.2.2.2.1 Instalaciones

Las ratas estuvieron ubicadas en las instalaciones del Bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Estas instalaciones eran de material noble de aproximadamente 6 m de largo por 5 m de ancho y 5 m de alto. Con ventanas amplias acondicionadas con cortinas y mallas, un deshumecedor, un extractor de aire, focos de luz blanca, un temporizador de luz, un ventilador y un calefactor; además de un sistema de drenaje y áreas de lavado.

3.1.2.2.2.2 Alojamiento de los animales

Los animales estuvieron alojados en cajas de plástico con una tapa de malla de metal, estos estuvieron acondicionados para que vivan cómodamente. Se les agrupó según sexo y en cantidades de 4 animales en cada caja. Estas cajas midieron de 0.5 m de largo por 0.4 m de ancho y con una altura de 0.4 m. La temperatura se mantuvo

constante entre 25°C a 27°C, el ciclo de iluminación luz/oscuridad fue de 12/12 horas. Además, se realizó el cambio de viruta cada 3 días para evitar enfermedades infecciosas respiratorias.

3.1.2.2.3 Infraestructura para las pruebas comportamentales

La habitación donde se realizaron las pruebas de comportamiento estuvo ubicada junto al Bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Las dimensiones fueron de 2 m de ancho por 2 m de largo y 2.5 m de alto. Con ventanas con cortinas oscuras y mallas, un deshumedecedor, un extractor de aire, un temporizador de luz, un ventilador y un calefactor; además de un sistema de drenaje y áreas de lavado. Con cortinas oscuras y al momento de realizar las pruebas se acompañó con un ruido blanco de fondo (Figura 4).



Figura 4: Instalaciones donde se realizaron las pruebas comportamentales

3.1.3 Materiales, reactivos e instrumentos

3.1.3.1 Materiales

3.1.3.1.1 Material biológico

- 15360 oncósferas activadas de *T. solium*.
- 174 especímenes de *R. norvegicus* de la cepa Holtzman.
- 174 encéfalos de *R. norvegicus*.

3.1.3.1.2 Equipos de laboratorio

- Microscopio de luz (Olympus; Tokio, Japón).
- Centrífuga modelo Avanti 30 con rotor C0650 (Beckman; Fullerton CA, USA).

- Micrótopo (Microm; Wallford, Alemania)
- Equipo de disección (Stainless Steel).
- Cámara fotográfica de 14 Megapíxeles (KODAK).

3.1.3.1.3 Materiales de laboratorio

- Frascos de vidrio pírex con tapa rosca de 1Lt.
- Probetas graduadas de 200 y 1000 mL.
- Láminas portaobjeto y cubreobjeto.
- Tubos Falcón de plástico de 15 y 50 mL. Tubos Eppendorf de 0,5 y 1,5 mL.
- Agujas N° 18 G, 21 G y 23 G.
- Jeringas de 1, 5, 10 y 60 mL. Catéter con alitas N° 24 G. Bisturí N° 18.
- Tubos al vacío Vacutainer con y sin EDTA de 3 y 5 mL.
- Tips de 10, 200 y 1000 µL.
- Algodón 500 g. Papel toalla.
- Micropipetas monocanal de 1000 µL, 200 µL, 50 µL y 10 µL.
- Jaulas para animales de 50 x 40 x 40 cm.

3.1.3.1.4 Materiales de escritorio

- Cuadernos de apuntes.
- Laptop/ Impresora/Escáner.
- Lápiz, lapicero, plumón de tinta indeleble grueso y delgado.

3.1.3.2 *Reactivos*

3.1.3.2.1 Tinción Hematoxilina – Eosina (H&E)

- Etanol 100 %.
- Xilol.
- Hematoxilina de Mayer.
- Eosina.
- Parafina.
- Bálsamo de Canadá.

3.1.3.3 *Instrumentos*

3.1.3.3.1 Laberinto T

Fueron construidos dos Laberintos T de acuerdo a las mediadas obtenidas del Protocolo de Neurociencia para la Evaluación de la memoria espacial usando el

Laberinto T (Wenk, G. 1998). Un laberinto fue para evaluar hembras y otro laberinto fue para evaluar machos.

- Laberinto T es un dispositivo de acrílico negro en forma de T, conformado por dos partes: un tallo de 87 (largo) x 20 (ancho) x 15 (alto) cm. que incluye una caja de inicio (25 cm de longitud) que está separada del tallo por una puerta guillotina; y 2 brazos distribuidos en T, cada brazo de 40 (largo) x 10 (ancho) x 15 (alto) cm) que incluye una caja meta (20 cm de longitud), además de un pocillo de comida (3.5 (diámetro) x 1 (profundidad) cm) localizado a 1 cm del extremo distal de cada brazo (Figura 5).
- Cereal de chocolate de 10mg (Chocoyogurt®) que será la recompensa.
- Sistema y cámara de video ALL-IN-ONE marca Kare para filmar las sesiones.
- Software X-Plo-Rat para el registro y procesamiento de comportamientos.

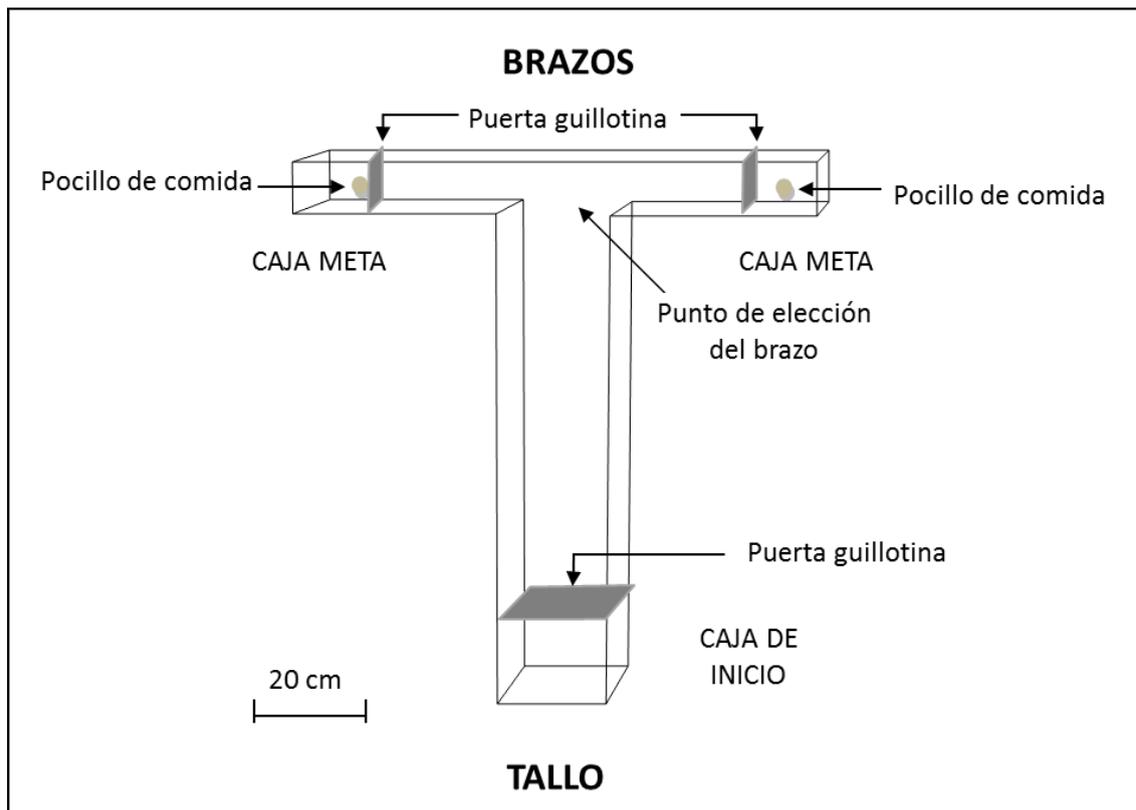


Figura 5: Laberinto T. Modificado de los Protocolos de Neurociencia (Wenk, G. 1998).

3.2 Metodología

3.2.1 Tamaño muestral

Se necesitaron 128 animales para ser infectados con oncósferas activadas de *T. solium* a los 10 días de edad. También se necesitaron 46 animales control. Además, todos los animales fueron sometidos a pruebas de comportamiento mediante el uso del Laberinto T a los 3 (LT1), 6 (LT2), 9 (LT3), 12 (LT4) meses postinfección. El número de animales fue calculado utilizando la diferencia de medias en base a una prevalencia conocida de 87% de déficit cognitivo en pacientes humanos con Neurocisticercosis (Forlenza et al., 1997), con un 80% de poder de prueba, 95% de nivel de confianza; obteniendo como mínimo 40 animales para el grupo control y 80 animales para el grupo infectado. Además, se calculó un 85% de tasa de infección y un 0.1% de mortalidad en ratas.

3.2.2 Experimento

3.2.2.1 Grupos de Experimentación

El ensayo se llevó a cabo con 2 grupos de animales inoculados a los 10 días de edad, distribuidos de la siguiente manera:

Tabla 2. Esquema de Grupos de Experimentación

GRUPO	INOCULADOS	Nº ANIMALES
Control	100 µl Solución salina	46
Experimental	120 oncósferas activadas	128

3.2.2.2 Diseño experimental

Se trabajó con dos grupos de animales de 10 días de edad, un Grupo experimental conformado por 128 animales que luego fueron infectados de forma intracraneal (IC) con 120 oncósferas de *T. solium* activadas cada uno (c/u); y con un Grupo control conformado por 46 animales inoculados IC con 100 µl de solución salina estéril c/u.

Luego se procedió a realizar la prueba Laberinto T para evaluar la memoria espacial de trabajo de las ratas Holtzman en cuatro tiempos diferentes. La primera prueba se realizó a los 3 meses postinfección (LT1), la segunda prueba a los 6 meses

postinfección (LT2), la tercera prueba a los 9 meses postinfección (LT3) y la cuarta prueba a los 12 meses postinfección (LT4).

Concluidas estas pruebas se realizó la necropsia de los animales para la obtención del material biológico de cerebros, suero y líquido cefalorraquídeo. Luego se realizaron las tinciones de H&E y descripción histológica del parénquima cerebral (Figura 6).

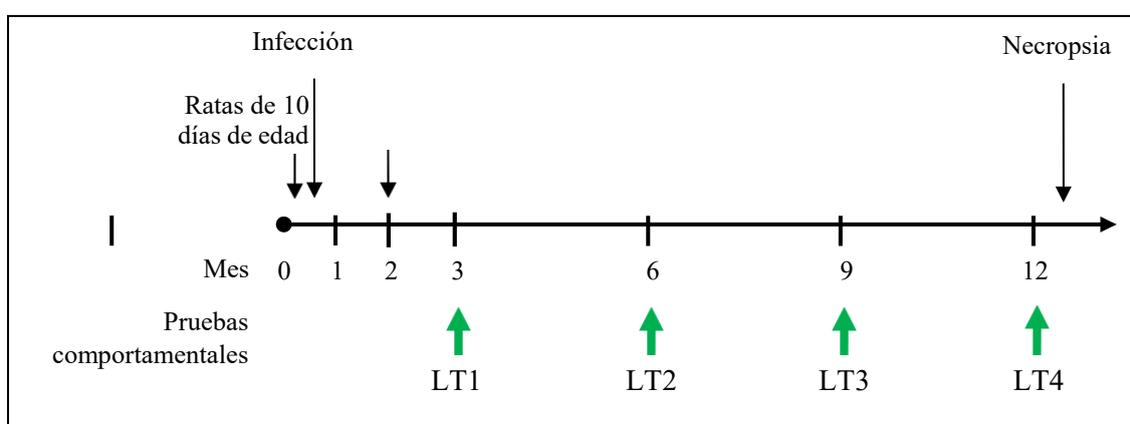


Figura 6: Esquema de diseño experimental.

3.2.2.3 Infección experimental de *R. norvegicus*

A los 10 días de edad se realizó la infección experimental de 128 *R. norvegicus* cepa Holtzman. Previamente a la inoculación, los animales fueron anestesiados por vía intraperitoneal con una solución de ketamina (70 mg/Kg) y xilazina (11 mg/Kg) y se procedieron a rasurar la parte superior de la cabeza. Con una jeringa de 1 mL y una aguja de calibre 25 G se realizó la inoculación IC de 120 oncósferas de *T. solium* activadas y suspendidas en 100 μ L de solución salina estéril, mantenidas a 37°C, éste fue el grupo experimental. El sitio de inoculación fue en la intersección de la sutura sagital y la sutura coronal (Bregma) del cráneo con una profundidad de 4 mm intraparenquimal. Además, 46 ratas fueron inoculadas por vía IC con 100 μ L de suero fisiológico estéril utilizando el mismo protocolo reportado por (M. Verastegui et al., 2007), éstas fueron el grupo control (Figura 7).

Las oncósferas activadas postinoculación dentro del parénquima cerebral migran a diferentes zonas del cerebro para convertirse en cisticerco, así que no es posible saber exactamente en qué área del cerebro se establecieron el o los quistes. Así como también no todas las ratas inoculadas con oncósferas de *T. solium* evolucionan a quistes es decir no todas desarrollan neurocisticercosis.



Figura 7: Inoculación de oncósferas activadas de *Taenia solium* en ratas Holtzman de 10 días de edad.

3.2.2.4 Evaluación de la memoria espacial de trabajo usando el Laberinto T

El Laberinto T (LT) es una prueba comportamental que incluyó 3 etapas para su realización: la fase de preparación, la fase de entrenamiento y la fase de evaluación. Esta prueba Laberinto T (LT) se realizó durante 5 sesiones (días) y se realizó un ensayo forzado (EF) y 9 ensayos de elección (EE) por cada sesión. La prueba Laberinto T se llevó a cabo a los 3 (LT1), 6 (LT2), 9 (LT3) y 12 (LT4) meses postinfección a todas las ratas del estudio.

3.2.2.4.1 Prueba de Laberinto T

3.2.2.4.1.1 Fase de Preparación

En esta etapa los animales fueron restringidos del alimento por 7 días hasta que llegaron al 85-90% de su peso corporal normal. El alimento se pesó diariamente y se racionalizó; así también los animales fueron pesados diariamente y monitoreados para asegurar su salud. Al menos 3 días antes de iniciar el entrenamiento, se comenzó a incorporar en la dieta el alimento recompensa (cereal de chocolate Chocoyogurt®) la cual fue incluida en el peso total del alimento que se le dio. La restricción del alimento continuó durante el entrenamiento y la prueba, sin embargo, se le permitió ganar 5g por semana durante esta restricción de alimento. Además, también se realizó la

manipulación de los animales al menos 5 minutos diariamente por 7 días antes de comenzar y durante el experimento para que éstos se acostumbren al experimentador.

3.2.2.4.1.2 Fase de Entrenamiento

Constó de 7 días continuos, durante los cuales las ratas se ejecutaron en el laberinto una vez al día por un periodo de 8 min, para que conozcan y se aclimaten. El 1^{er} y 2^{do} día se repartió la recompensa (cereal de chocolate Chocoyogurt®) por todo el laberinto (tallo, brazos y pocillos) y se colocaron dos ratas (compañeros de jaula) al mismo tiempo para que exploren y se adapten más rápidamente. Al 3^{er} día se colocó la recompensa en ambos brazos del laberinto y al 4^{to} día sólo en los extremos del brazo. Al 5^{to}, 6^{to} y 7^{mo} día, sólo se colocó la recompensa en los pocillos de los brazos y se puso un solo animal (Figura 8). Al final del entrenamiento la rata debe estar cómoda al ser manipulada por el experimentador y cuando se coloque sola en el laberinto debe explorar sin vacilación y sin defecación o micción excesiva.

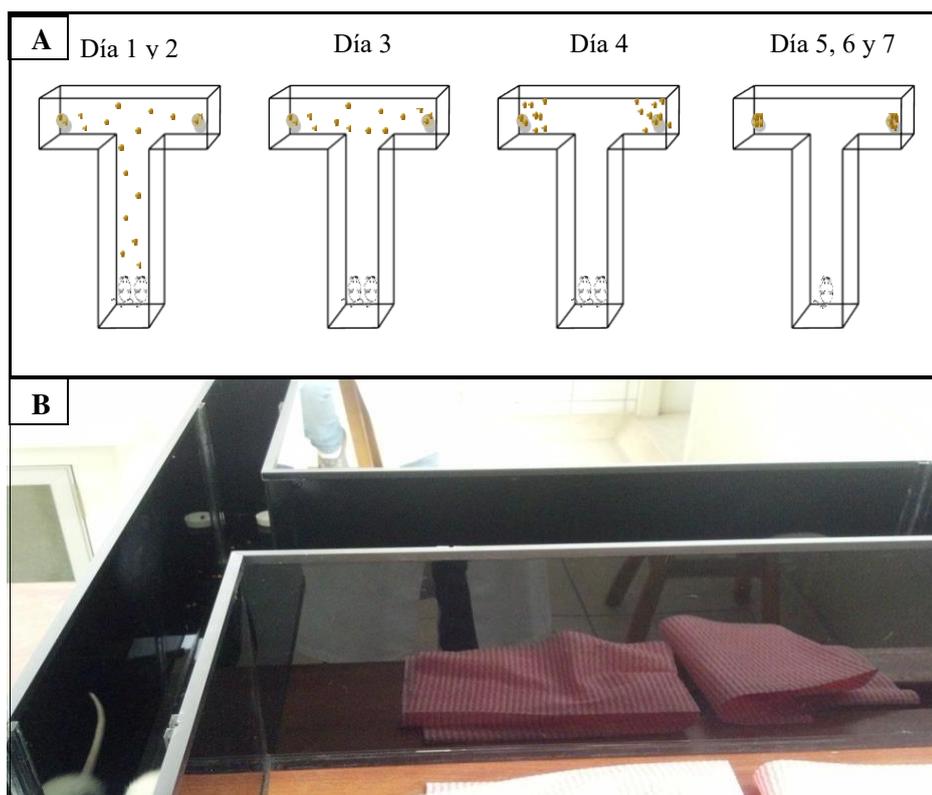


Figura 8: Fase de Entrenamiento. A. Esquema de los 7 días de entrenamiento en el Laberinto T. B. Animal entrenando en el Laberinto T

3.2.2.4.1.3 Fase de Evaluación

Constó de 5 sesiones (días) continuos, cada sesión estuvo conformado por 1 Ensayo Forzado (EF) seguido de 9 Ensayos de Elección (EE). Para el EF se colocó una recompensa (cereal de chocolate Chocoyogurt®) en el pocillo de la caja meta en uno de los dos brazos (al azar), mientras que en el otro brazo se colocó una barrera para evitar el ingreso. Se colocó al animal en la caja de inicio detrás de la puerta guillotina, la cual se levantó y se permitió a la rata entrar al brazo recompensado, comer y regresarla a la caja de inicio.

En el EE se retiró la barrera del brazo y se le colocó una recompensa. Se levantó la puerta guillotina y se dejó al animal ingresar a cualquier brazo. Si la rata entró en el brazo recompensado se le deja que coma, se le coloca de nuevo en la caja de inicio y se coloca la recompensa en el otro brazo. Si la rata entró en el brazo sin recompensa, se le coloca en la caja de inicio y se le deja la recompensa en el brazo (Figura 9). Se continuó con los ensayos siguientes, donde cada ensayo duró máximo 2 minutos y entre cada ensayo 5 segundos en la caja de inicio. El mismo procedimiento se siguió para todas las sesiones siguientes.

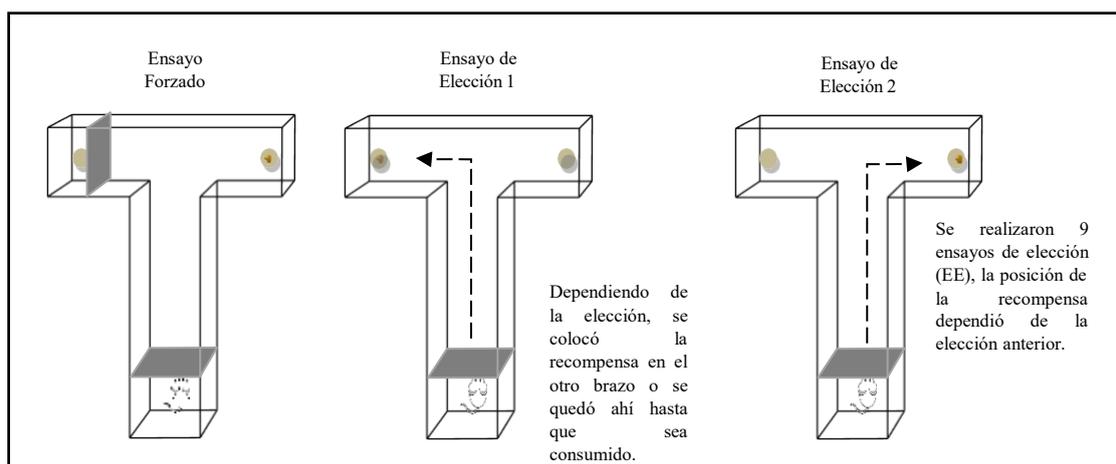


Figura 9. Fase de Evaluación. Ensayo forzado (EF) y nueve ensayos de elección (EE) con alimento recompensa (cereal de chocolate Chocoyogurt®) en la caja meta.

3.2.2.4.1.4 Registro de datos

En esta prueba se anotaron los siguientes datos: número de entradas correctas en el brazo recompensado (elección correcta), número de reentradas al brazo sin recompensa (errores). Además de tener el registro en video de todas las sesiones y los ensayos de cada rata evaluada (Figura 10). 75% fue el porcentaje de aciertos utilizado como línea base para nuestro grupo control (Wenk, G.L. 1998).



Figura 10. Prueba Laberinto T. Registro en video de la sesión (día) 3 y Ensayo de elección (EE) de una rata macho.

3.2.2.5 Necropsia

Una vez terminado el periodo experimental y realizada la cuarta prueba comportamental (LT4) fueron sacrificados los animales, siendo previamente anestesiados por inyección intraperitoneal con ketamina y xilacina con dosis de 100 mg/kg y 20 mg/kg, respectivamente.

1.1.1.1. Perfusión transcardíaca y obtención de cerebros

Se empleó un equipo de perfusión conformado por una aguja N° 18G empalmado con una manguera de venoclisis de 1 metro de largo y en la parte final de ésta se conectó una jeringa de 60 ml. Ya anestesiada la rata se colocó en posición dorso ventral y se procedió a realizar una incisión en la línea media del tórax, y dos incisiones en la parrilla costal, para exponer el corazón y la cavidad torácica. Se introdujo una aguja N°18G en el ventrículo izquierdo, hasta llegar a la arteria aorta, se sujetó el corazón y la aguja introducida con una pinza hemostática y se procedió a inyectar 200 ml de PBS a través de la cánula con la jeringa de 60 ml. Simultáneamente se realizó una

pequeña incisión en el ventrículo derecho del animal, para que drene el líquido que fue introducido. Luego se le inyectó 100 ml de paraformaldehído 4% para finalmente diseccionar la cabeza y obtener el cerebro de los animales (Figura 11).

Se procedió a fracturar cuidadosamente los huesos de la bóveda craneana y extraer el cerebro, el cual se fijó en paraformaldehído 4% durante 24 horas a 4°C para luego ser conservado en etanol 70% por 48 horas (Bolam, 1992; Garman, 1990).

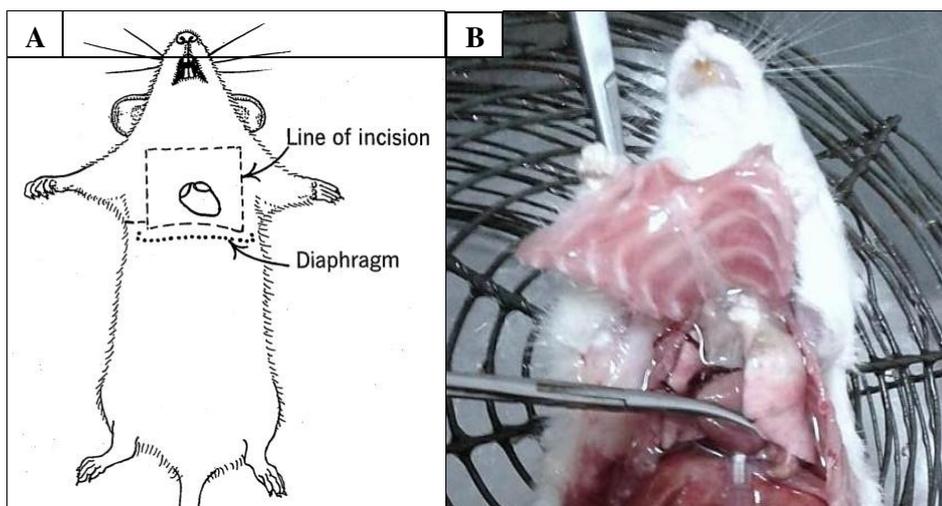


Figura 11. Perfusión transcardiaca. A. Esquema que muestra la localización del corazón y la línea guía para su exposición. B. Sistema de perfusión con solución buffer fosfato (PBS) en rata.

3.2.2.6 Anatomohistopatología

3.2.2.6.1 Evaluación macroscópica

Para evaluar la localización de quistes en el cerebro, una vez fijado en paraformaldehído 4% se procedió a seccionarlo en 5 segmentos coronales de 5 mm cada uno, tomando como referencia las coordenadas del bregma (Paxinos, 2017). Se registró la localización macroscópica de los quistes en el cerebro. Esta localización anatómica fue dividida a nivel extraparenquimal y a nivel parenquimal (Figura 12): corteza prefrontal e hipocampo. Cada uno de los segmentos del cerebro fue colocado en un casete de inclusión, debidamente rotulado y luego los casetes fueron lavados durante 3 minutos en agua destilada, para luego ser analizados histológicamente.

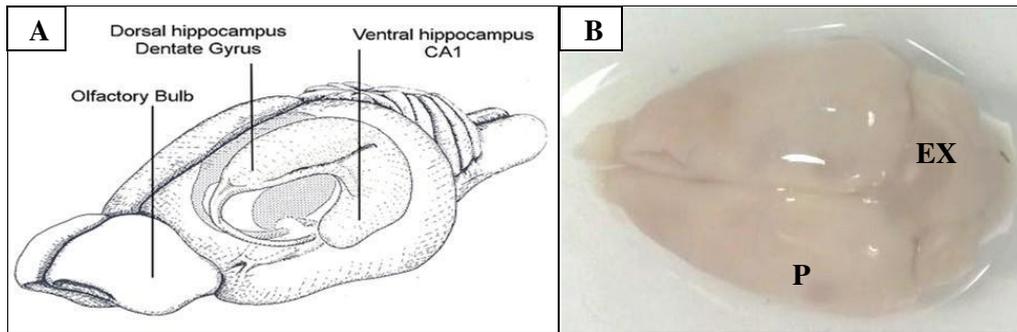


Figura 12. Evaluación Macroscópica del encéfalo. A. Esquema del encéfalo. B. Cerebro de rata con quistes parenquimales (P) y extraparenquimales (EX).

3.2.2.6.2 Análisis microscópico

Se evaluó la distribución, características morfológicas y arquitectura de las neuronas. Registrando células picnóticas, cambios espongiiformes, efecto masa e infiltrado perivascular.

3.2.2.6.2.1 Tinción de Hematoxilina y Eosina (H&E)

Los tejidos en los casetes fueron deshidratados, aclarados e incluidos en bloques de parafina. Se realizaron 5 cortes de 5 μm de espesor cada uno en el micrótopo. Para realizar la tinción de H&E convencional (Welsch y Sobotta 2009) se procedió a desparafinar, hidratar, teñir, deshidratar, aclarar y montar con bálsamo de Canadá. Pasadas 48 horas, los cortes histológicos debidamente coloreados fueron analizados en un microscopio de campo claro y se determinó la presencia, el número y la localización de los cisticercos de *T. solium* en el tejido cerebral, además de evaluar diversas variables morfológicas como: procesos degenerativos y de adaptación, trastorno circulatorio e infiltrado inflamatorio categorizados en leve, moderado y severo (Slauson y Cooper, 1990).

3.2.3 Consideraciones éticas

Se contempló las normas éticas para la investigación señaladas por el Comité Institucional de Ética para el Uso de Animales (CIEA) según la Universidad Peruana Cayetano Heredia – Lima.

3.3 Análisis estadístico:

La prueba de Kruskall Wallis fue utilizada para establecer la diferencia en las proporciones de los grupos experimentales con el porcentaje de aciertos para cada periodo de tiempo, para cada día y por sexo. Se utilizó la prueba Post hoc de Dunn para pruebas no paramétricas para muestras no relacionadas. Se utilizó la prueba de Análisis de Varianza por rangos de Friedman para hallar la dependencia entre los porcentajes de aciertos dentro de cada grupo experimental durante el tiempo de evaluación, siendo esta una muestra no paramétrica y relacionada. También se evaluó la correlación entre el número de quistes y el porcentaje de aciertos con la Correlación de Spearman y Regresión lineal. La ubicación de los quistes y la respuesta inflamatoria fue analizada con la prueba de Kruskall wallis para hallar la asociación con el déficit de la memoria en el grupo con Neurocisticercosis según su promedio de aciertos \pm error estándar de la media (SEM). Los análisis se desarrollaron usando el programa estadístico STATA 10.0 y $P < 0.05$ fue considerado significativo.

4 RESULTADOS

Fueron evaluados un total de 174 ratas Holtzman. De estos 46 fueron control (21 hembras y 25 machos). Por otro lado, 128 ratas fueron infectadas con oncosferas de *T. solium* siendo este el grupo experimental (56 hembras y 72 machos). Sin embargo, luego de la necropsia ante las evidencias macroscópicas el grupo experimental fue dividido en dos: Aquellos animales infectados que no desarrollaron Neurocisticercosis (NCC-) es decir, aquellos que no presentaron quistes en el encéfalo y aquellos que desarrollaron Neurocisticercosis es decir que presentaron quistes en el encéfalo (NCC+), quedando los grupos divididos de la siguiente manera (Tabla 3):

Tabla 3. Grupos de estudio

GRUPO	N° ANIMALES		
	Hembras	Machos	Total
CONTROL	21	25	46
EXPERIMENTAL	NCC-	7	8
	NCC+	49	64
Total	77	97	174

El porcentaje de infección para animales que desarrollaron Neurocisticercosis con presencia de quiste (NCC+) fue de 88,28% (113/128). Para hembras el porcentaje de infección fue de 87,50% (49/56) y para machos fue de 88,89% (64/72). El porcentaje de animales que desarrollaron Neurocisticercosis que no presentaron quistes en el encéfalo (NCC-) fue de 11,72% (15/128). Para hembras fue de 12,50% (7/56) y para machos fue de 11,11% (8/72).

4.1 Resultados comportamentales: Laberinto T (LT)

Se realizó la prueba Laberinto T (LT) para evaluar la memoria espacial de trabajo a los 3 (LT1), 6 (LT2), 9 (LT3) y 12 (LT4) meses post infección en las ratas Holtzman. En donde se cuantificó el porcentaje del número de aciertos realizados por cada grupo experimental durante los cinco días de evaluación que duró cada prueba. La

siguiente tabla detalla los promedios de los porcentajes de aciertos obtenidos en la Prueba Laberinto T (Tabla 4).

Tabla 4. Promedio de los porcentajes de aciertos (%) en la Prueba Laberinto T a los 3, 6, 9 y 12 meses postinfección en ratas Holtzman

Prueba Laberinto T	Grupo Experimental	Dias					Promedio
		1	2	3	4	5	
LT1	Control	69,8	71,0	80,4 ^{*,**}	80,9 ^{*,**}	77,1	75,8
	NCC+	62,9	69,3	71,4 [*]	75,3 [*]	73,5 [*]	70,5
	NCC-	67,4	71,1	71,1	71,1	74,1	70,9
LT2	Control	73,1	81,5	78,0	75,8	78,0	77,3
	NCC+	62,0	67,8	69,7 [*]	64,6	69,8 [*]	66,8
	NCC-	71,9	66,7	79,3	71,1	79,3	73,6
LT3	Control	78,0	76,0	82,2 [*]	82,2	81,7	80,0
	NCC+	61,8	63,9	65,4	66,6 [*]	65,4	64,6
	NCC-	73,0	76,2	81,8	81,8	84,1	79,4
LT4	Control	77,8	78,3	80,1	81,5	84,0	80,3
	NCC+	59,8	59,1	62,1	64,2	64,1	61,8
	NCC-	77,8	73,1	83,3	80,6	83,3	79,6

*p<0.05 vs Dia 1; **p<0.05 vs Dia 2.

LT1: Prueba de Laberinto T a los 3 meses post infección; LT2: Prueba de Laberinto T a los 6 meses post infección; LT3: Prueba de Laberinto T a los 9 meses post infección; LT4: Prueba de Laberinto T a los 12 meses post infección.

Además fueron analizados los 5 días dentro de cada grupo experimental mediante el test de Friedman. Para la prueba LT1 (3 meses postinfección), se observó que el Grupo Control mostró una diferencia significativa el Día 3 (P<0.030) y Día 4 (P<0.027) respecto al Día 1; y el Día 3 (P<0.027) y Día 4 (P<0.024) respecto al Día 2. Las ratas inoculadas con oncosferas de *Taenia solium* quienes desarrollaron Neurocisticercosis (NCC+) mostraron una diferencia significativa el Día 3 (P<0.003), Día 4 (P<0.000) y Día 5 (P<0.000) respecto al Día 1. Para la prueba LT2 (6 meses postinfección), se observó que las ratas inoculadas con oncosferas de *Taenia solium* quienes desarrollaron Neurocisticercosis (NCC+) mostraron una diferencia significativa al Día 3 (P<0.022) y al Día 5 (P<0.033) respecto al día 1. Para la prueba LT3 (9 meses postinfección), se

observó que las ratas dentro del grupo control mostraron una diferencia significativa al Día 3 ($P<0.017$) respecto al primer día. Las ratas inoculadas con oncosferas de *Taenia solium* quienes desarrollaron Neurocisticercosis (NCC+) mostraron una diferencia significativa al Día 4 ($P<0.006$) respecto al día 1. Para la prueba LT4 (12 meses postinfección), se observó que las ratas inoculadas con oncosferas de *Taenia solium* quienes desarrollaron Neurocisticercosis (NCC+) mostraron una diferencia significativa de $P<0.029$ (Tabla 4).

En la figura 13 se presentan los datos en porcentajes de los aciertos a la prueba Laberinto T en los distintos meses de evaluación (3, 6, 9 y 12 meses post infección) LT1, LT2, LT3 y LT4 respectivamente. A los tres meses (A) se observa una diferencia al día 1 ($P<0.038$) y el 3 ($P<0.004$) el grupo con NCC+ mostró un decremento significativo en porcentaje de aciertos respecto al grupo control. Igualmente en la (B) se observa una diferencia al día 1 ($P<0.009$), día 2 ($P<0.001$) y día 4 ($P<0.018$) el grupo de NCC+ mostró un decremento significativo en porcentaje de aciertos respecto al grupo control, la (C) Durante todos los días el grupo de NCC+ mostró un decremento significativo en porcentaje de aciertos durante los días 1 ($P<0.000$), día 2 ($P<0.006$), día 3 ($P<0.004$), día 4 ($P<0.000$) y día 5 ($P<0.000$) en porcentaje de aciertos respecto al grupo control. El grupo NCC- mostró un incremento significativo en relación con el grupo NCC+ el día 3 ($P<0.027$), el día 4 ($P<0.048$) y el día 5 ($P<0.003$) y durante la (D) El grupo de NCC+ mostró un decremento significativo en el día 1 ($P<0.001$), día 2 ($P<0.000$), día 3 ($P<0.000$), día 4 ($P<0.000$) y día 5 ($P<0.000$) en porcentaje de aciertos respecto al control. Durante los días 3 ($P<0.009$) y día 5 ($P<0.029$) el grupo NCC- mostró un incremento significativo en relación con el grupo NCC+ en porcentaje de aciertos. Los promedios se pueden observar en la Tabla 4.

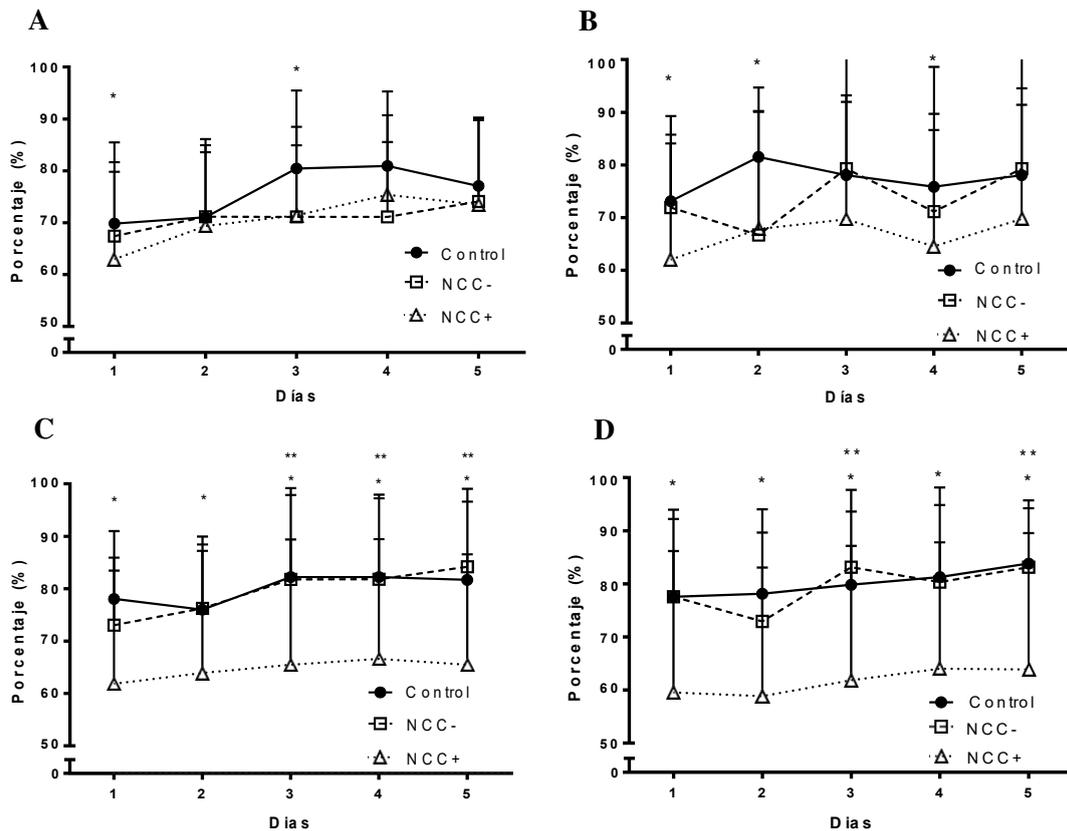


Figura 13. Porcentaje (\pm SD) de aciertos de la prueba de Laberinto T durante los 5 días de evaluación de la memoria espacial en cada grupo experimental en diferentes tiempos. A. Prueba de Laberinto T a los 3 meses post infección (LT1); B. Prueba de Laberinto T a los 6 meses post infección (LT2); C. Prueba de Laberinto T a los 9 meses post infección (LT3); D. Prueba de Laberinto T a los 12 meses post infección (LT4). * $p < 0.05$ vs Control; ** $p < 0.05$ vs NCC-.

La siguiente figura muestra los promedios de los porcentajes de aciertos para cada Prueba LT1, LT2, LT3 y LT4, correspondiente a los 3, 6, 9 y 12 meses postinfección respectivamente. Se observó que a los 3 meses ($P < 0.002$), 6 meses ($P < 0.000$), 9 meses ($P < 0.000$) y 12 meses ($P < 0.000$) postinfección para el grupo de NCC+ mostró un decremento significativo en porcentaje de aciertos respecto al grupo control. Durante los 9 meses ($P < 0.007$) y 12 meses ($P < 0.017$) el grupo NCC- mostró un incremento significativo en relación con el grupo NCC+ en porcentaje de aciertos (Figura 14). Los promedios se pueden observar en la Tabla 4.

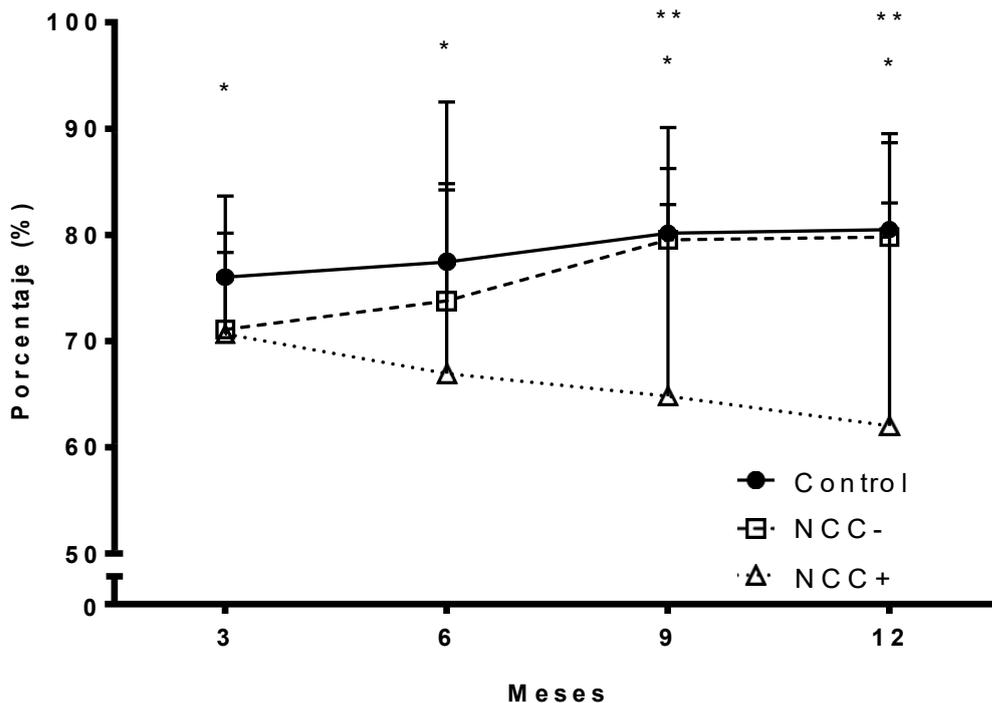


Figura 14. Porcentaje promedio (\pm SD) de aciertos para cada grupo experimental en la Prueba LT1 (3 meses postinfección), LT2 (6 meses postinfección), LT3 (9 meses postinfección) y LT4 (12 meses postinfección) para la evaluación de la memoria espacial. * $p < 0.05$ vs Control; ** $p < 0.05$ vs NCC-.

También se observó que dentro del grupo control se halló una diferencia significativa a los 9 meses ($P < 0.007$) y 12 meses ($P < 0.017$) respecto a los 3 meses. Las ratas inoculadas con oncósferas de *Taenia solium* quienes desarrollaron Neurocisticercosis (NCC+) mostraron un decremento significativo a los 6 meses respecto a los 12 meses ($P < 0.013$) (Figura 14).

Además también se evaluaron las ratas según sexo para cada Prueba LT1, LT2, LT3 y LT4 correspondiente a los 3, 6, 9 y 12 meses postinfección respectivamente. Para la Prueba LT1 correspondiente a los 3 meses postinfección, los resultados según sexo revelan que el grupo de ratas hembra mostró un decremento significativo en porcentaje de aciertos entre el grupo NCC+ y el control ($P < 0.05$), así como para el grupo de machos. Para la Prueba LT2 correspondiente a los 6 meses postinfección, los resultados según sexo revelan que en el grupo de ratas hembra se encontró un decremento

significativo en porcentaje de aciertos entre el grupo NCC+ y el control, así como para el grupo de machos pero además el grupo de machos mostró diferencias en NCC+ y el NCC- ($P < 0.05$). Para la Prueba LT3 correspondiente a los 9 meses postinfección, los resultados según sexo revelan que tanto el grupo de ratas hembra como el de machos muestra decremento significativo en porcentaje de aciertos entre el grupo NCC+ y el control ($P < 0.05$) y entre el grupo NCC+ y el NCC- ($P < 0.05$). Finalmente en la Prueba LT4 correspondiente a los 12 meses postinfección, los resultados según sexo revelan que el grupo de ratas hembra y machos muestran un decremento significativo en porcentaje de aciertos entre el grupo NCC+ y el control ($P < 0.05$) y entre el grupo NCC+ y el NCC- ($P < 0.05$) (Figura 15).

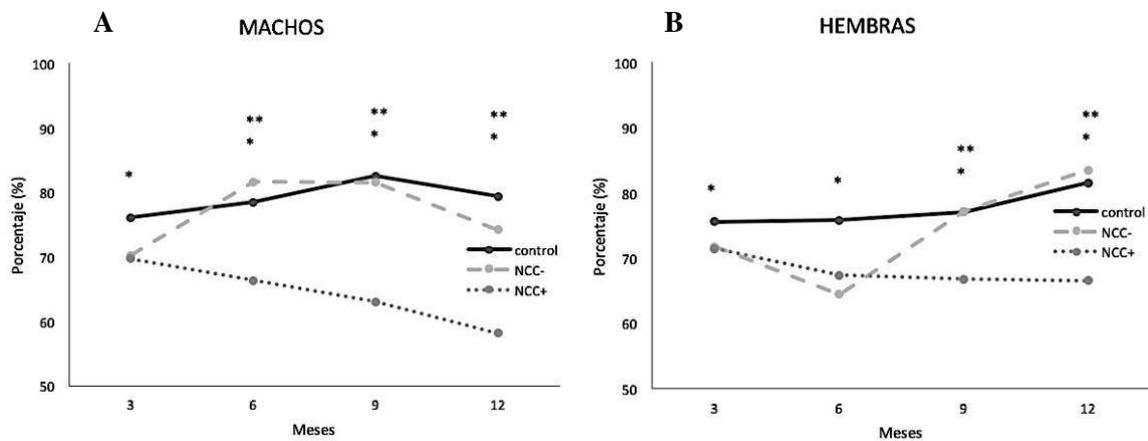


Figura 15. Porcentaje promedio (\pm SD) de aciertos en la Prueba Laberinto T para cada grupo experimental en la Prueba LT1 (3 meses postinfección), LT2 (6 meses postinfección), LT3 (9 meses postinfección) y LT4 (12 meses postinfección) para machos (A) y hembras (B), donde se evaluó la memoria espacial. * $p < 0.05$ vs Control; ** $p < 0.05$ vs NCC-.

4.2 Resultados anatomohistopatológicos

Se realizó un análisis con base en los datos obtenidos a través de la descripción macroscópica del encéfalo. De esta forma se obtuvieron datos de presencia de quiste y número de quistes. Además, se realizó una evaluación microscópica donde se evaluó la ubicación del quiste y la reacción inflamatoria de los quistes en el encéfalo de la rata.

El grupo de ratas con Neurocisticercosis (NCC+) presentó de 1 a 10 quistes en el cerebro y estos estuvieron ubicados en diferentes áreas del cerebro, los cuales para fines de nuestro estudio los agrupamos en hipocampo (HP), corteza prefrontal (CP) y extraparenquimal (EP) (Tabla 5).

Tabla 5. Porcentaje promedio de aciertos (%) según el número de quistes y la ubicación del parásito en el encéfalo de ratas con NCC.

Nº Quistes	Ratas con NCC		Ubicación					
	%	N	HP		CP		EP	
			%	N	%	N	%	N
1	79.86	16	77.78	4	77.78	3	82.72	9
2	76.98	14	64.81	6	74.07	3	93.33	5
3	75.00	16	71.3	12	85.19	3	88.89	1
4	57.40	6	68.89	5	0	1		
5	46.30	6	46.3	6				
6	50.79	7	50	6	55.56	1		
7	52.78	4	52.78	4				
8	36.51	7	36.51	7				
9	25.93	3	25.93	3				
10	44.44	1	44.44	1				

Nº Quistes: número de quistes

HP: hipocampo, CP: corteza prefrontal, EP: extraparenquimal

N: número total de ratas en cada grupo.

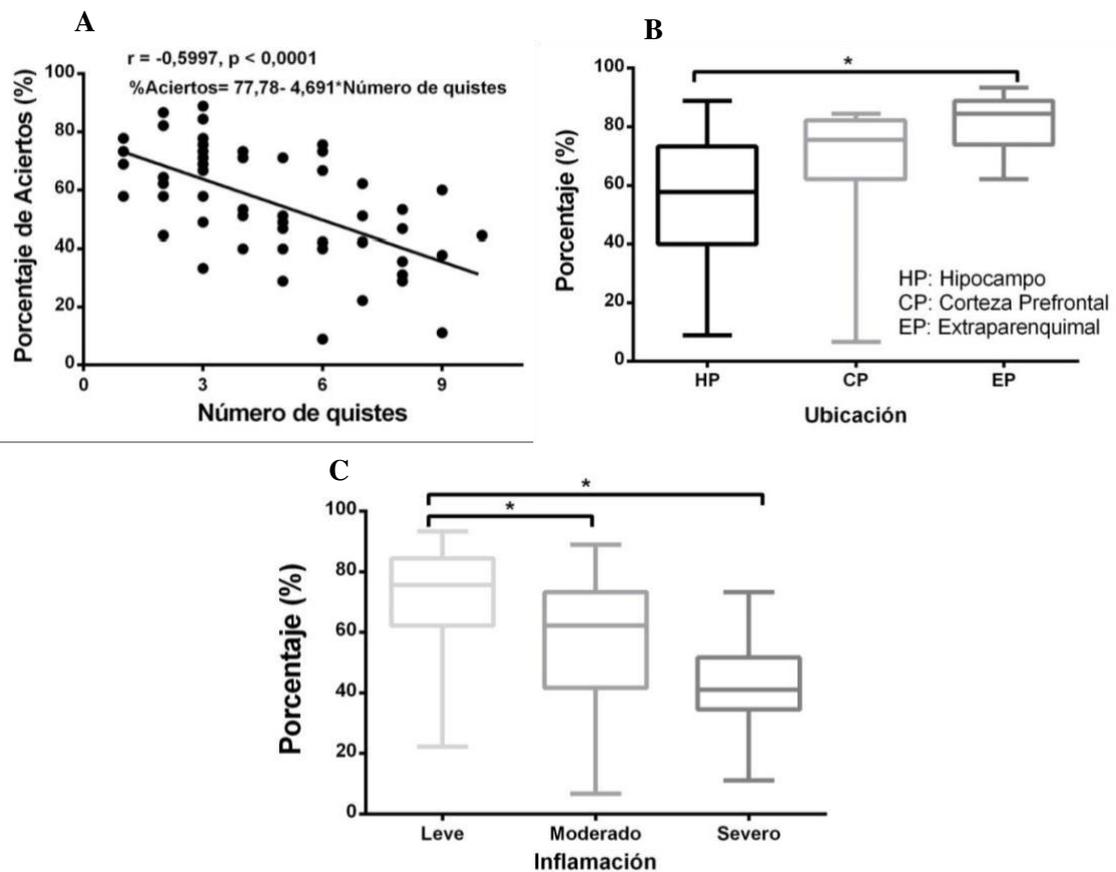


Figura 16. Hallazgos Histológicos en ratas con Neurocisticercosis (NCC+) sacrificadas después de realizadas las pruebas comportamentales. A. Análisis de correlación y regresión lineal entre el número de quistes en Hipocampo (HP) y el porcentaje de aciertos. B. Porcentaje promedio (\pm SD) de aciertos de acuerdo a la ubicación de los quistes en el encéfalo. C. Porcentaje promedio (\pm SD) de aciertos de acuerdo a la respuesta inflamatoria provocado por los quistes en el encéfalo. *=Diferencia significativa >0.05 .

Se mostró una fuerte correlación negativa significativa entre el número de quistes respecto al porcentaje de aciertos para evaluar la memoria espacial de trabajo en el Laberinto-T para ratas inoculadas con oncosferas de *Taenia solium* que desarrollaron Neurocisticercosis (NCC+) (correlación de Spearman, $p = -0.7265$, $p = -0.5134$). Se evaluó el promedio de los porcentajes de aciertos según la ubicación de estos en el encéfalo de esta forma los animales que presentaron quistes en el Hipocampo (HP) presentaron diferencias significativas del porcentaje de aciertos respecto al grupo de

animales con quistes en zonas extraparenquimales ($P < 0.000$). Se realizó la evaluación del número de quistes en Hipocampo y el porcentaje de aciertos, el cual mostró una fuerte correlación negativa significativa entre el número de quistes en el hipocampo respecto al porcentaje de aciertos (correlación de Spearman, $p = -0.7498$, $p = -0.3908$). Se evaluaron los cerebros de las ratas con NCC+ obteniendo descripciones histológicas de la respuesta inflamatoria de los cortes. Para lo cual se clasificó en grados de inflamación leve, moderado y severa encefalitis. Obteniendo una diferencia significativa entre el porcentaje de aciertos para la prueba LT4 y los grados de inflamación ($P < 0.0001$) para las ratas con neurocisticercosis evaluadas con el Laberinto T. En donde la respuesta inflamatoria severa tiene un decremento significativo en porcentaje de aciertos respecto al grado leve ($P < 0.000$) y el grado moderado tiene un decremento significativo en porcentaje de aciertos respecto al grado leve ($P < 0.009$) (Figura 16).

Histológicamente se observa un quiste en estadio vesicular o viable con escaso infiltrado inflamatorio a células linfomononucleares, con moderada cantidad de tejido conectivo y compresión del hipocampo (Figura 17).

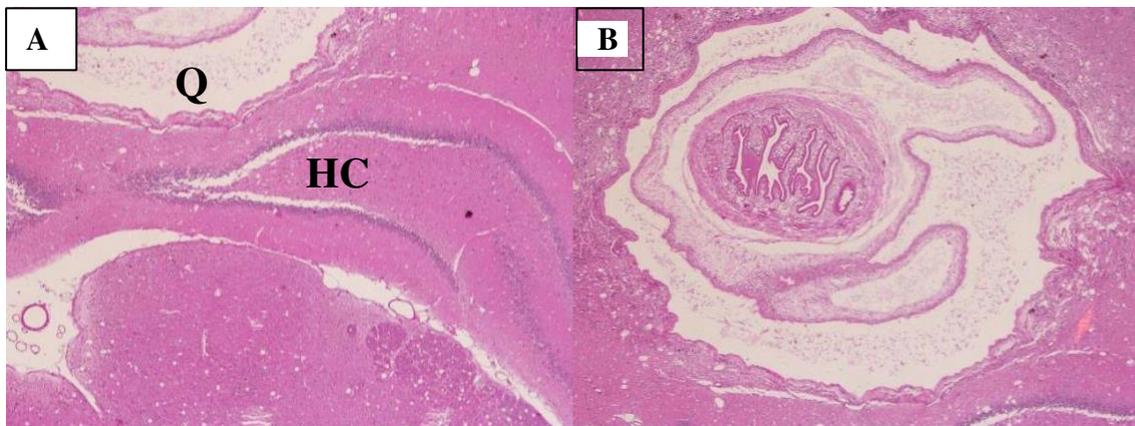


Figura 17. Corte coronal del hipocampo izquierdo de un animal con Neurocisticercosis (tinción de H&E). A. Compresión del quiste (Q) a nivel del hipocampo (HC) en cerebro de rata (10X). B. Quiste viable con respuesta inflamatoria en cerebro de rata (10X).

También se observaron quistes en fase degenerativa con un severo infiltrado inflamatorio a células linfomononucleares, células plasmáticas, eosinofilos, histiocitos

macrófagos y células gigantes multinucleadas acompañados de edema cerebral. Algunos también presentaron hidrocefalia cerebral y meningitis.

De las ratas infectadas con neurocisticercosis, 21 presentaron convulsiones alguna vez durante el estudio. En forma asociada se presentaron trastornos del sensorio motor que se acentuaron según la evolución. También se presentaron alteraciones motoras, paresia del tren posterior izquierda o derecha y síndrome vestibular (ladeo de cabeza) en 10 animales con neurocisticercosis.

Algunos animales fallecieron o tuvieron que ser sacrificados antes de terminar el estudio debido a su mal estado general y edema cerebral producto de los quistes en el encéfalo, estos no fueron tomados en cuenta para los resultados histológicos.

5 DISCUSION

La mayoría de investigaciones que estudian memoria son desarrolladas en un solo tiempo en el cual evalúan la lesión de una enfermedad de curso agudo. En nuestro estudio se desarrolló una enfermedad de curso crónico donde se evaluaron a las ratas en diferentes tiempos de vida. Mostrando el porcentaje de aciertos por cada día de prueba el cual se traduce en la memoria a corto plazo de un animal al realizar una tarea encomendada. En un primer tiempo la diferencia de aciertos se produce en el primer y tercer día y los valores se diferencian solo un poco entre grupos pero sin embargo existe diferencia. Podríamos decir que a los tres meses de edad las ratas con neurocisticercosis ya comienzan a presentar cierto déficit de memoria que los animales sanos, esto puede deberse a que los animales todavía no han desarrollado los quistes completamente.

Poco se sabe del crecimiento o número de quistes que se asientan en el cerebro. Es decir que estos pueden estar presentes en el cerebro aun de un tamaño pequeño o sin despertar la respuesta inmune del hospedero lo cual permite el mantenimiento del quiste en el cerebro sin producir completamente alteración en la memoria o en los mecanismos de captación, almacenamiento o recuerdo del animal. Como sabemos las vías por las cuales un animal establece una memoria a corto y largo plazo es involucrando diferentes áreas cerebrales. Es decir que hablamos de corteza frontal, corteza de asociación, corteza sensorial y el más conocido hipocampo donde obtendremos la consolidación de una memoria de corto plazo a largo plazo. Por lo que alguna alteración en una de estas zonas o las múltiples lesiones en estas áreas comprometerían la memoria y por lo tanto el aprendizaje.

Puesto que el aprendizaje es el proceso mediante el cual se adquieren nuevos conocimientos y la memoria es el medio como adquirimos y mantenemos estos conocimientos, la memoria es un punto clave en el aprendizaje y de esta forma el aprendizaje cambia nuestra conducta. En la neurocisticercosis, la presencia de este quiste en el cerebro podría provocar deterioro en la memoria en gran medida debido al efecto masa que produce el quiste en el cerebro, el volumen que ocupa este y la compresión mecánica que se produce en el cerebro (Ciampi et al.,2010). Pero por otro lado también podría estar producido por una proteína que libera el cisticerco en el

cerebro el cual podría liberarse en cierto tiempo durante ciertos momentos que alterarían alguno de los mecanismos celulares del aprendizaje y la memoria. Como por ejemplo el aprendizaje implícito o procedimental que conduce a cambios en la transmisión sináptica, ya que la memoria a largo plazo necesita la activación genética, la síntesis de nuevas proteínas y crecimiento de nuevas conexiones sinápticas, y alguna alteración en esta vía puede perjudicar la memoria de largo plazo (Bear et al., 1998).

En la segunda prueba a los 6 meses postinfección las ratas evidenciaron una diferencia significativa entre los grupos en tres días de la prueba lo cual muestra que en este tiempo las diferencias entre grupos son más notorias. Además, a los 9 meses la diferencia es muy amplia entre el control y el grupo con NCC.

Cuando se realizó la infección de ratas con oncósferas activadas sabíamos que un porcentaje de ellas no desarrollarían quistes en cerebro probablemente por reabsorción de oncósferas y respuesta del hospedero, por ello hay un grupo de neurocisticercosis negativa (NCC-) que al parecer no desarrolló diferencias a los 3 y 6 meses postinfección pero si a los 9 y 12 meses postinfección. Donde el grupo con NCC- muestra una diferencia notoria con el grupo con neurocisticercosis con quistes (NCC+). Lo que podemos decir es que las ratas que fueron infectadas pero no desarrollaron quistes, en los primeros meses su memoria era menor respecto al control y un poco mayor al grupo NCC+ pero sin diferencias significativas pero al año de edad el promedio de este grupo NCC- aumentó y se diferenció notablemente del grupo NCC+. Probablemente hubo una reacción inflamatoria en los primeros meses o una reabsorción del quiste al inicio pero esta se resolvió en el tiempo y al cabo de los meses la plasticidad sináptica y la formación de nuevas redes neuronales evitó la deficiencia de memoria en este grupo NCC-.

Por otro lado se obtuvieron resultados significativos cuando se evaluó la primera prueba por día. El control mostró diferencias cada día que pasaba en la primera prueba al igual que el grupo con NCC+ lo que probaría que los animales con la enfermedad a pesar de tener un promedio menor de aciertos que el control, al pasar los días si logran almacenar información y recordar la tarea previa al igual que el control. En el segundo y tercer mes esta diferencia aún se observa aunque no tan marcadamente. Y en la cuarta prueba ya no se observó esta diferencia probablemente porque en el tiempo a los

animales se les hace más difícil mantener esta información por la edad de los animales tanto para el control como para los animales con NCC+.

Y esto se ve evidenciado en otros estudios donde evalúan el efecto de los factores ligados a edad en susceptibilidad o en factores inflamatorios en NCC donde mencionan que es muy difícil demostrar esta relación por diferentes razones. Particularmente en humanos, todos los estudios demuestran que los niños tienen un número más bajo de parásitos que los adultos y una frecuencia más alta de parásitos degenerados. Según Fleury et al. 2015, agregada a la mayor reactividad contra el parásito en edades más bajas, esta observación favorece las hipótesis de que existen diferencias relacionadas con la edad del huésped en la respuesta inmune innata y específica contra los cisticercos. Estas diferencias podrían facilitar el establecimiento y mantenimiento de cisticercos viables en los ancianos comparado con los individuos más jóvenes completamente inmunocompetentes. De hecho, se encontraron mayores niveles de factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y un ambiente predominantemente inmunorregulador en el cerebro de ratones ancianos (Doyle et al., 2010).

Si un fenómeno análogo ocurre en el cerebro de los humanos ancianos, estos niveles de TGF- β incrementado podrían facilitar la instalación del parásito. Lo cual podría explicar porque en nuestras ratas con NCC+ mostraron diferencias significativas respecto al porcentaje de aciertos a los 6 meses de edad y al año de edad mostrando así mayor deterioro de la memoria en animales adultos. Al inicio de la infección los animales jóvenes desarrollan un sistema inmune competente que logra contener el desarrollo de estos quistes en el cerebro pero mientras los meses van pasando este animal ya no tiene la misma respuesta ante el quiste y éste va desarrollando más en volumen y en secreción de citoquinas que permitirían un deterioro cognitivo mayor en adultos.

Un dato interesante fue observado cuando se evaluaron las pruebas por sexo. Muchos estudios eligen realizar estudios de memoria con animales machos porque mencionan que los cambios de hormonas en hembras podrían sesgar los resultados de los experimentos. En nuestro estudio se evaluaron las pruebas por separado para hembras y machos. Encontrándose diferencias significativas en la memoria en machos en todas las pruebas realizadas; así como también en las hembras. Sin embargo, en las

machos los rangos de los porcentajes de aciertos fueron mucho más amplios que en hembras por lo cual se podría inferir que para estudios posteriores trabajar con animales machos nos podría dar datos desde los tres meses de edad por no estar influenciado por hormonas como en las hembras.

Respecto al género, es notado que la prevalencia de neurocisticercosis es muy similar en ambos géneros, pero las mujeres muestran una incrementada reactividad contra el parásito. Este fue reportado por Rangel et al., los autores mostraron que la forma encefalítica (múltiples parásitos parenquimales con una reacción inflamatoria alrededor) de la enfermedad fue específica para jóvenes mujeres. Además, el edema alrededor del quiste parenquimal fue más intensa en mujeres que en hombres, y las posibilidades de tener quistes transicionales fueron más altas en mujeres (Del Brutto et al., 1988; Kelvin et al., 2011). En un estudio evaluando únicas infecciones parasitarias en una serie de pacientes, los parásitos calcificados fueron significativamente más frecuentes en mujeres que en hombres (Romero et al. 2007). Estos hallazgos son coherentes y apuntan al posible rol de los factores endocrinos en el equilibrio inmunológico del hospedero. Los cambios endocrinos han sido encontrados en pacientes con severa NCC, es muy común que alguna interacción bilateral exista entre el estatus endocrino e inmunoinflamatorio. (Elenkov, 2008; Cardenas et al., 2012; Hernandez-Bello et al., 2010).

Muchos estudios son realizados y muestran las diferentes áreas cerebrales involucradas en memoria. En este estudio evaluamos memoria de trabajo espacial en la cual vemos involucrado el hipocampo como principal zona de procesamiento de una memoria de corto plazo a largo plazo. Esta fase que permite a la memoria almacenarse puede verse alterada si parte de las vías del hipocampo son afectadas ya sea por daño estructural mecánico o compresión o por daño por alguna proteína secretada y que produzca alteración de estas vías. Por tal razón cuando se evaluó el cerebro y las diferentes áreas del cerebro esta mostró que existe una correlación entre la presencia del quiste en hipocampo a diferencia de otras áreas como extraparenquimales, ventriculares o meningeales. Muchos de estos quistes estuvieron afectando varias áreas del cerebro por lo que el número de quiste también correlacionó negativamente con el déficit cognitivo de las ratas.

Las características de los quistes encontrados fueron en su mayoría vesiculares y algunos con mayor respuesta inflamatoria que otros y algunos casos evidenciaron un quiste degenerado. Pocos estudios han analizado la inflamación inmune local humana alrededor del cisticerco cuando se localiza en el cerebro. Las características de los hallazgos están fuertemente influenciadas por los estadios degenerativos de los parásitos. Cuando el parásito está viable (estadio vesicular), presenta una pared translúcida, el fluido de la vesícula es transparente y el escólex es viable e invaginado.

Los estudios de Zepeda *et al.*, 2016 (Zepeda, Solano, et al., 2016), ante el tratamiento de ratones con *T. crassiceps* intraperitoneal encontraron daño neuronal a nivel de las capas del giro dentado (capa molecular, capa granular y capa polimórfica) y las áreas CA1, CA2 y CA3 del hipocampo; indicando la apoptosis generalizada significativa de células hipocámpales las cuales podrían afectar la neurogenesis, lo cual llevaría al deterioro en la memoria y el aprendizaje, además de estados depresivos. Se dice que afectaría la neurogenesis porque esta se produce en el cerebro de los mamíferos adultos a través de la vida, y esto ha sido demostrado en dos localizaciones bajo condiciones normales: zona subventricular (ventrículos laterales) y zona subgranular (giro dentado del hipocampo). Las neuronas nacen en la zona subgranular adulta migran a la capa celular granular del giro dentado y llegan a ser células granulares dentadas. Estas células pueden ser requeridas para ciertas formas de aprendizaje y memoria (Shors et al., 2001; Zhao et al., 2008).

Las células granulares son el tipo de célula principal en el giro dentado, y dado que las células granulares se proyectan sólo a CA3, todas las teorías concernientes a las funciones del giro dentado deben finalmente describir como la actividad de las células granulares afecta al procesamiento de la información CA3. La neurogenesis adulta continuamente agrega nuevas células al giro dentado e induce plasticidad estructural en neuronas maduras, incluyendo células granulares maduras, células musgosas del hilio e interneuronas, tal como los terminales presinápticos de las entradas entorrinales y sitios postsinápticos en neuronas CA3 (Christian et al., 2014). Además las citoquinas que están presentes en el giro dentado han sido vinculadas al deterioro de la memoria. Los receptores de la interleucina-1 (IL-1) están localizados en las neuronas granulares del giro dentado (Ban et al., 1991).

Morales-Montor *et al.* (2014), usaron el test de nado forzado, encontrando que la infección intraperitoneal por *T. crassiceps* afectaba el humor y la memoria a corto plazo del ratón, y afectaba los niveles de neurotransmisores y citoquinas en el hipocampo del ratón, los niveles de serotonina disminuyeron por 30% en el hipocampo de las hembras infectadas donde los niveles de noradrenalina incrementaron significativamente en machos infectados. La expresión hipocampal de IL-4 incrementó en hembras y disminuyó en machos infectados. Además, los autores sugieren que los cambios en la expresión de citoquina en ratones crónicamente infectados con *T. crassiceps* son probablemente causados por modulaciones de niveles de esteroides, y que los cambios de la región específica en la expresión de citoquinas pueden explicar las disrupciones comportamentales. Los resultados de ese estudio usando el modelo de cisticercosis infectando ratones con *T. crassiceps* sugirieron que, en la neurocisticercosis humana, el factor del metacéstode de *Taenia solium* podría inducir daño estructural en células hipocampales, tal como el daño fue observado en las células hipocampales del ratón infectado con metacéstode de *T. crassiceps* y en el ratón inoculado con el factor del metacéstode de *T. crassiceps*, el cual podría explicar, en parte, los diversos síntomas neuropsiquiátricos observados en pacientes con neurocisticercosis (Forlenza *et al.*, 1997).

De esta forma esto podría explicar los mecanismos por el cual la *Taenia solium* produce deterioro cognitivo en el modelo de rata, sin embargo este trabajo nos permite desarrollar más preguntas acerca del mecanismo neuropatológico y neurofisiológico para dilucidar que tipo de citoquinas son expresadas en la rata cuando desarrolla los quistes a nivel cerebral y su relación con el daño a nivel hipocampal. Dado que este estudio sugiere que la *Taenia solium* produciría en pacientes con neurocisticercosis cerebral, déficit neurológicos en aprendizaje y memoria, los cuales podrían ser inducidos por algún factor o proteína del metacéstode liberado durante el estadio vesicular del parásito. El número de parásitos implantados dentro del hospedero parece ser que influencia el grado de severidad de los signos y síntomas. Por lo tanto, es importante desarrollar un método de diagnóstico para confirmar si los pacientes con neurocisticercosis, desarrollan déficit neurológico como resultado de la apoptosis de las células del hipocampo.

Estudios posteriores tendrán como objetivo determinar si los quistes de *Taenia solium* producen factores del metacéstode, así como otros estudios realizados por Zepeda 2016, y si estos factores inducen la misma patología como lo observado en *Taenia crassiceps*. Más estudios son necesarios para establecer completamente la estructura molecular del quiste de la *Taenia solium* y determinar cómo induce lesiones en el parénquima cerebral y provocando deterioro neurológico.

6 RECOMENDACIONES

- Realizar otras pruebas comportamentales asociadas a motricidad y sistema sensorial.
- Contar con un espacio de mayor tamaño para los animales al momento de realizar las pruebas de comportamiento.
- Sería interesante complementar con estudios de resonancia magnética en cada tiempo de evaluación.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Acha P, Szyfres B. 2003. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales III. 3ª ed. Washington DC: OPS. 413 p.
2. Aguilar, F. 2002. Plasticidad neuronal. Rev Med IMSS 2003; 41 (1): 55-64
3. Alcaraz, V. & Guma, E. 2001. Texto de neurociencias cognitivas. Editorial el manual moderno. México DF. 442 p.
4. Allan, J. C.; Wilkins, P. P.; Tsang, V. C.; Craig, P. S. 2003. Immunodiagnostic tools for taeniasis. Acta Trop, 87, 87-93.
5. Almeida, O. P., & Lautenschlager, N. T. 2005. Dementia associated with infectious diseases. [Review]. Int Psychogeriatr, 17 Suppl 1, S65-77.
6. Aluja, S. A.; Carrillo-Mezo, R.; Chavarría, A.; Escobar, A. ; Flisser, ; Fleury, A.; Fragoso, G. ; Laclette, P. J. ; Larralde, C. ; Sciutto, E. ; Sotelo, J. ; Vargas-Parada, L. ; Willms, K. (2006). Cisticercosis : guía para profesionales de la salud 245.
7. Alvarado M, Porras M. 2000. Epilepsia secundaria a neurocisticercosis. Actualización en ciencias neurológicas. 2:16-18.
8. Arechavaleta, F., Molinari, J. L., & Tato, P. (1998). A *Taenia solium* metacestode factor nonspecifically inhibits cytokine production. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. Parasitol Res, 84(2), 117-122.
9. Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. En K.W. Spence & J.T. Spence (Eds.), The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory. (Vol. 2). (pp. 742-775). New York: Academic Press.
10. Ayvar V. 2002. Seroprevalencia de la cisticercosis porcina en las villas de Nueva Esperanza, Matapuquio y Turpo en la provincia de Andahuaylas, departamento de

- Apurímac. Tesis de Médico Veterinario. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 48 p.
11. Baddeley, A.D., & Hitch, G. (1974). Working memory. En G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8), pp. 47-89). New York: Academic Press.
 12. Ban, E., Milon, G., Prudhomme, N., Fillion, G. & Haour, F. (1991) Receptors interleukin-1 (alpha and beta) in mouse brain: mapping and neuronal localization in hippocampus. *Neuroscience* 43, 21–30.
 13. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Sistemas de la memoria. In Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociencia explorando el cerebro*. Barcelona: Masson-Williams & Wilkins; 1998;514-45.
 14. Bernal T. 1996. Evaluación de la cisticercosis porcina en el distrito de Quilcas - Huancayo. Tesis de Médico Veterinario. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 45p.
 15. Bolam, J.P. (ed.) 1992. *Experimental Neuroanatomy: A Practical Approach*. Oxford University Press, Oxford.
 16. Botero D, Restrepo M. 2003. *Parasitosis humanas*. 4ta edición. Colombia. Fondo Editorial de la Corporación para Investigaciones Biológicas. 506 p.
 17. Botero D. 1995. Teniasis. En: *Parasitología y medicina tropical*. Editado por R. Goldsmith, D. Heyneman. Editorial el manual moderno, S.A. de C.V. México.
 18. Bourgeois OD, Motosue J, Mehra N. 2002. Mood and Psychotic Symptoms with Neurocysticercosis. *Psychosomatics*; 43 (4): 337-348.
 19. Bowman D. 2004. *Parasitología para veterinarios*. 8ª ed. España: Elsevier. 480 p.

20. Brutto, O. H. del (1995), "Single parenchymal brain cysticercus in the acute encephalitic phase: definition of a distinct form of neurocysticercosis with a benign prognosis", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 58(2):247-249.
21. Calderón D, Hernandez J L, Hernandez E and Osnaya N. La *Rattus norvegicus* como modelo experimental en Neurociencias. *Arch. Neurocién (Mex)*. 2002;7 (1): 51-57.
22. Cardenas G, Valdez R, Saenz B, et al. Impact of *Taenia solium* neurocysticercosis upon endocrine status and its relation with immunoinflammatory parameters. *Int J Parasitol* 2012; 42 : 171 – 176.
23. Carpio A. 2002. Neurocysticercosis: an update. *Lancet Infect Dis*. 2:751-62.
24. Chavarría, A., A. Fleury, E. García, C. Márquez, G. Fragoso y E. Sciutto (2005), "Relationship between the clinical heterogeneity of neurocysticercosis and the immune-inflammatory profiles", *Clinical Immunology* 116(3):271-278.
25. Christian, K.M., Song, H. & Ming, G.L. (2014) Functions and dysfunctions of adult hippocampal neurogenesis. *Annual Review of Neuroscience* 37, 243–262.
26. Ciampi de Andrade, D., Rodrigues, C. L., Abraham, R., Castro, L. H., Livramento, J. A., Machado, L. R., Caramelli, P. (2010). Cognitive impairment and dementia in neurocysticercosis: a cross-sectional controlled study. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurology*, 74(16), 1288-1295. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d9eda6
27. Cordero A, Miranda E, Segovia G, Cantoral V, Huarcaya I. 2008. Prevalencia de teniosis y seroprevalencia de cisticercosis humana en Pampa Cangallo, Ayacucho, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 27(4): 562-68.
28. Cordero Del Campillo M, Hidalgo Argüello M. 1999. Cisticercosis. En: Cordero Del Campillo M, Rojo Vázquez F eds. *Parasitología veterinaria*. España. McGraw-Hill-Interamericana. p 493-495.

29. De Giorgio C, Pietsch S, Tsang V, Corral G, Ng L, Medina M, Astudillo S, Padilla N, Leyva P, Martinez L, Noh J, Levine M, Del Villasenor R, Sorvillo F. 2005. Sero-prevalence of *Taenia solium* Cysticercosis and *Taenia solium* Taeniasis in California, USA. *Act Neurological Scandinavica* 111: 84–88.
30. Del Brutto O., J. Sotelo. 1988. Neurocysticercosis: an update. *Reviews of Infectious Diseases* 10: 1075-87.
31. Del Brutto O.; J. Sotelo; G. Roman. 1993. Therapy for neurocysticercosis: a reappraisal. *Clin Infec Dis* 17: 730-4.
32. Del Brutto OH, Garcia E, Talamas O & Sotelo J. Sex-related severity of inflammation in parenchymal brain cysticercosis. *Arch Intern Med* 1988; 148 : 544 – 546.
33. Del Brutto OH, Santibanez R, Idrovo L. 2005. Epilepsy and neurocysticercosis in Atahualpa: a door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *Epilepsia* 46: 583–587.
34. Del Brutto, O. 1999. Neurocysticercosis. *Rev Neurol*. Sep 1-15; 29(5):456-66.
35. Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, Quinnes KM, Carihfield A, Lynch KR, Kipnis J 2010. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: A key role for IL-4. *J Exp Med* 207: 1067–1080
36. Diagana, M., Cruz, M. E., Tabo, A., Cruz, I., Dumas, M., & Preux, P. M. (2005). [Cognitive disorders in an Andean community located in a cysticercosis endemic zone of Ecuador]. *Med Trop (Mars)*, 65(4), 343-345.
37. Dojman Michael. 2010. *The principles of Learning and Behavior*. Sexta edición. Cengage learning Editores. Mexico, D. F.
38. Doyle KP, Cekanaviciute E, Mamer LE & Buckwalter MS. TGF β signaling in the brain increases with aging and signals to astrocytes and innate immune cells in the weeks after stroke. *J Neuroinflammation* 2010; 7 : 62.

39. Eichenbaum H. Memory: old questions, new perspectives. *Curr Biol* 1997; 7: R53-R5.
40. Elenkov IJ. Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neuroche Int* 2008; 52 :40 – 51.
41. Fan C, Chung W C, Chan C H, Wong M M, Wu C, Hsu M, et al. Studies of taeniasis in Taiwan. III. Preliminary report of experimental infection of Taiwan *Taenia* in domestic animals. Proceedings of the First Sino-American Symposium on Biotechnology and Parasitic Diseases. 1987; 1:119p.
42. Ferreira G. 2003. *Patología Veterinaria*. Colombia. Editorial Universo de Antioquia. 622 p.
43. Fleury, A., Cardenas, G., Adalid-Peralta, L., Fragoso, G., & Sciutto, E. (2016). Immunopathology in *Taenia solium* neurocysticercosis. [Research Support, Non-U.S. Gov't
44. Flisser A, Plancarte A, Avila G. 1999. Application of diagnostic methods for cysticercosis and taeniosis to epidemiological studies. En: García H, Martínez S eds. *Taeniasis/cysticercosis by Taenia solium*. 2da Edición. Perú. Editorial Universo. p 40-52.
45. Flisser, A.; Madrazo, I.; Delgado, H. (1997). *Cisticercosis Humana*, 1 edn. El Manual Moderno, México.
46. Forlenza, O. V., Filho, A. H., Nobrega, J. P., dos Ramos Machado, L., de Barros, N. G., de Camargo, C. H., & da Silva, M. F. (1997). Psychiatric manifestations of neurocysticercosis: a study of 38 patients from a neurology clinic in Brazil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(6), 612-616.
47. Gallego J. 2003. *Manual de parasitología*. 2da edición. España. Publicacions de la Universitat de Barcelona. 516 p.

48. García H, Gilman R, González A, Tsang V, Verásteguí M. 1996. Epidemiology of the cysticercosis in Peru. En: García H, Martínez S eds. Taeniasis/cysticercosis by *Taenia solium*. 2da Edición. Peru. Editorial Universo. p 313-325.
49. García HH, Del Brutto OH, and The Cysticercosis Working Group in Perú. 1999. Heavy nonencephalitic cerebral cysticercosis in tapeworm carriers. *Neurology*; 53:1582-1594
50. García HH, Gilman R, González AE, Verastegui M, The Cysticercosis Working Group in Perú. 1999. Epidemiology of *Taenia solium* infection in Perú. En García HH, Martínez SM, eds. Taeniasis/Cisticercosis by *Taenia solium*. Section III. 2a ed. Lima: Universo. 297-305p.
51. Garcia HH, Gilman RH, Horton J, Martinez M, Herrera G, Altamirano J, Cuba JM, Rios-Saavedra N, Verastegui M, Boero J, Gonzalez AE, and The Cysticercosis Working Group in Peru. 1997. Albendazole therapy for neurocysticercosis: a prospective double blind trial comparing 7 vs. 14 days of treatment. *Neurology*; 48: 1421-7.
52. García HH, González AE, Rodríguez S, Gonzalvez G, Llanos-Zavalaga F, Tsang VCW, Gilman RH. 2010. Epidemiología y control de la cisticercosis en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 27(4), 592-597.
53. Garcia HH, Lescano AG, Lanchote VL, Pretell EJ, Gonzales I, Bustos JA, Takayanagui OM, Bonato PS, Horton J, Saavedra H, Gonzalez AE, Gilman RH. 2011. Pharmacokinetics of combined treatment with praziquantel and albendazole in neurocysticercosis. *Br J Clin Pharmacol*, 72:77-84
54. García-García M, Torres M, Correa D, Flisser A, Sosa A, Velasco O, Meza A, Plancarte A, Avila G. 1999. Prevalence and risk of cysticercosis and taeniasis in an

- urban population of soldiers and their relatives. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 61(3): 386–389.
55. García, H. H.;González, A. E.; Evans, C. A. W.; Gilman, R. H. ; Tsang, V.C.W.; The Cysticercosis Working Group In Peru. (2003). *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*, 362, 547-556.
56. Garman R H. Artifacts in routinely immersion fixed nervous tissue. *Toxicol Pathol* 1990; 18(2):149-153.
57. Gavidia, C. 1993. Prevalencia de cisticercosis porcina en un pueblo de la costa norte: Monte Redondo (Piura). Tesis de Médico Veterinario. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 38 p.
58. González AE. 2002b. Perspectivas y prioridades de investigación en cisticercosis porcina. *CSI – UNMSM Boletín* 47: 4-6.
59. Hebb DO. *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. New York: Wiley; 1949.
60. Hernandez-Bello R, Escobedo G, Guzman C, Ibarra-Coronado EG, Lopez-Griego L & Morales-Montor J. Immunoendocrine host- parasite interactions during helminth infections: from the basic knowledge to its possible therapeutic applications. *Parasite Immunol* 2010; 32 : 633–643.
61. Hernandez-Mendoza, L., Molinari, J. L., Garrido, E., Cortes, I., Solano, S., Miranda, E., & Tato, P. (2005). The implantation of *Taenia solium* metacestodes in mice induces down-modulation of T-cell proliferation and cytokine production. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Parasitol Res*, 95(4), 256-265. doi: 10.1007/s00436-004-1285-3

62. Hidalgo, L.; Gilman, R. H.; Tsang, V. C. (2005). Short report: secondary transmission in porcine cysticercosis: description and their potential implications for control sustainability. *Am J Trop Med Hyg*, 73, 501-503.
63. Huisa BN, Menacho LA, Rodriguez S, Bustos JA, Gilman RH, Tsang VC, González AE, García HH. 2005. Taeniasis and cysticercosis in housemaids working in affluent neighborhoods in Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg*.73: 496-500.
64. Ito A and Smyth J D. Adult cestodes: immunology of the lumen dwelling cestode infections. In *Immune Response in Parasitic Infections: Immunology, Immunopathology and Immunoprophylaxis*. E. J. L. Soulsby, ed. CRC Press, Boca Raton, FL. 1987; 115–163.
65. James, W. (1890). *Principles of Psychology*. New York: Holt.
66. Jubb K, Kennedy P, Palmer N. 1988. *Patología de los animales domésticos*. Tomo I. 3ra edición. Uruguay. Editorial Agropecuaria Hemisferio Sur S.R.L. 672 p.
67. Kandel ER, Schwartz JH. Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* 1982; Oct 29; 218: 433-43.
68. Kandel RE, Kupfermann I, Iversen S. 2001. Aprendizaje y memoria. In: Kandel RE, Schwartz HJ, Jessell MT, eds. *Principios de neurociencia*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001;1227-46.
69. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., & Jessell, T.M. (2000). *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill.
70. Kassai T. 1998. *Helmintología veterinaria*. España. Editorial Acribia. 258 p.
71. Katz LC, Shatz CJ. Synaptic activity and the construction of neural circuits. *Science*. 1996;274:1133–8.

72. Kelvin EA, Carpio A, Bagiella E, et al. Seizure in people with newly diagnosed active or transitional neurocysticercosis. *Seizure* 2011; 20 : 119 – 125.
73. Kurz, C., Schmidt, V., Poppert, H., Wilkins, P., Noh, J., Poppert, S., . . . Winkler, A. S. (2016). An Unusual Presentation of Neurocysticercosis: A Space-Occupying Lesion in the Fourth Ventricle Associated with Progressive Cognitive Decline. [Case Reports]. *Am J Trop Med Hyg*, 94(1), 172-175. doi: 10.4269/ajtmh.15-0099
74. Lamprecht R, LeDoux J. 2004. Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 45-54.
75. Larralde C, De Aluja AS. Cisticercosis. Guía para profesionales de la salud. México, DF: FCE, Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Fundación Mexicana para la Salud; 2006.
76. Luria AR. Las funciones corticales superiores del hombre. La Habana: Orbe; 1977.
77. Maguiña C, Suárez R, Cabrera J, Gotuzzo E. 2001. Nuevos hallazgos de neurocisticercosis en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 1987-1997. *Rev Per Soc Med Int*; 14: 127-138.
78. Marcos, L.; Maco, V.; Terashima, A.; Samalvides, F.; Tello, R.; Gotuzzo, E. (2003). Altas tasas de infección de parasitosis intestinal en diferentes regiones del Perú y la necesidad de implementación de programas de control y prevención: Un Problema de Salud Pública en Zonas Rurales. In *Jornadas Científicas. Abstracto 01. UPCH.*
79. Marin, I., & Kipnis, J. 2013. Learning and memory ... and the immune system. *Learning & Memory*, 20(10), 601–606. <http://doi.org/10.1101/lm.028357.112>
80. Marshall A, Williams W. 1980. *Zoología invertebrados*. España. Editorial Reverté S.A. 979 p.

81. Medina, M. T., E. Rosas, F. Rubio-Donnadieu y J. Sotelo (1990), “Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico”, *Archives of Internal Medicine* 150(2):325-327.
82. Mehlhorn H, Piekarski G. 1993. *Fundamentos de parasitología*. España: Acribia. p 177-209.
83. Menachem-Zidon O, Avital A, Ben-Menahem Y, Goshen I, Kreisel T, Shmueli EM, Segal M, Ben Hur T, Yirmiya R 2011. Astrocytes support hippocampal-dependent memory and long-term potentiation via interleukin-1 signaling. *Brain Behav Immun* 25: 1008–1016
84. Méndez A. 1993. Algunos datos pertinentes a la neurocisticercosis cerebral. En: *Coloquio de Antropología e Historia Regionales*. Michoacán, México. El Colegio de Michoacán A.C. p 399-422.
85. Milner, B., Squire, L.R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20, 445-468.
86. Ministerio de Salud. 2001. *Teniasis / cisticercosis por Taenia solium un serio problema de Salud Pública en el Perú*. Lima: Ministerio de Salud, Serie informes técnicos de investigación Epidemiológica N°025. 92 p.
87. Molinari, J. L., Tato, P., Reynoso, O. A., & Cazares, J. M. (1990). Depressive effect of a *Taenia solium* cysticercus factor on cultured human lymphocytes stimulated with phytohaemagglutinin. *Ann Trop Med Parasitol*, 84(3), 205-208.
88. Morales-Montor, J., Picazo, O., Besedovsky, H., Hernández-Bello, R., López-Griego, L., Becerril-Villanueva, E., Moreno, J., Pavón, L., Nava-Castro, K. & Camacho-Arrollo, I. (2014) Helminth infection alters mood and short-term memory as well as levels of neurotransmitters and cytokines in the mouse hippocampus. *Neuroimmunomodulation* 21, 195–205.

89. Morgado, I. 2005. The psychobiology of learning and memory: fundamentals and recent advances. *REV NEUROL* 2005; 40 (5): 289-297.
90. Morys, J. M., Jezewska, M., & Korzeniewski, K. (2015). Neuropsychiatric manifestations of some tropical diseases. [Review]. *Int Marit Health*, 66(1), 30-35. doi: 10.5603/IMH.2015.0009
91. Náquira C. 1999. *Taenia solium*: Biological cycle and characteristics. In *Taeniasis/Cisticercosis by Taenia solium*. Section I. 2da edition. Edited by H.H. García/S.M. Martínez. Editorial Universo. Lima. Perú.
92. Navarrete F, Pérez JM, Femenía T, García MS, García ME, Leiva C, Manzanares J. 2008. Métodos de evaluación de trastornos cognitivos en modelos animales. *Rev Neurol*; 47 (3): 137-145.
93. Pawlowski Z. 2002. *Taenia solium* : Basic biology and Transmission. En: Gagandeep S, Prabhakar S, eds. *Taenia solium Cysticercosis from basic to clinical science*. USA: CABI Publishing. p 1- 14
94. Pawlowski, Z. S., Allan, J. And Sarti, E. (2005). Control of *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis: From research towards implementation. *International Journal for Parasitology*, 35, 1221-1232.
95. Paxinos, G., Watson, C. 2017. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Compact*. Academic Press. San Diego. 7th Edition. 408pp.
96. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, La Mantia AS, Mc Namara JO. Memoria Humana. In: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, Mc Namara JO. *Invitación a la neurociencia*. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2001; 597-611.
97. Quillfeldt, J. A.. Behavioral Methods to Study Learning and Memory in Rats.. In: Monica Levy Andersen; Sergio Tufik. (Org.). *Animal Models as Tools in Ethical*

- Biomedical Research. 1a.ed.São Paulo, SP: Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia, 2010, v. , p. 227-269.
98. Quiroz H. 1999. Cestodos. En: Cordero Del Campillo M, Rojo Vázquez F eds. Parasitología veterinaria. España. McGraw-Hill-Interamericana. p 105-112.
99. Ramirez-Bermudez, J., Higuera-Calleja, J., Espinola-Nadurille, M., & Corona, T. (2016). Neuropsychiatric disorders in patients with neurocysticercosis. *Asia Pac Psychiatry*. doi: 10.1111/appy.12250
100. Rangel R, Torres B, Del Bruto O & Sotelo J. Cysticercotic encephalitis: a severe form in young females. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36 : 387 – 392.
101. Reyes H. 1991a. Cisticercosis. En: Atias A, eds. Parasitología clínica. 3ra edición. Chile. Publicaciones Técnicas Mediterráneo. p 355-359.
102. Rodrigues, C. L., de Andrade, D. C., Livramento, J. A., Machado, L. R., Abraham, R., Massaroppe, L., . . . Caramelli, P. (2012). Spectrum of cognitive impairment in neurocysticercosis: differences according to disease phase. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurology*, 78(12), 861-866. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824c46d1
103. Romero R, Saenz B, Rosetti F, et al. Human neurocysticercosis: rightward hemisphere asymmetry in the cerebral distribution of a single cysticercus. *J Parasitol* 2007; 93 : 1238 – 1240.
104. Rugiero E, Noemi I. 1998. Teniasis. En: Atias A, eds. Parasitología médica. Chile. Publicaciones Técnicas Mediterráneo. p 194-200.
105. Saavedra, H., Gonzales, I., Alvarado, M. A., Porrás, M. A., Vargas, V., Cjuno, R. A., . . . Martínez, S. M. (2010). Diagnóstico y manejo de la neurocisticercosis en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 27, 586-591.

106. Sarti E, Flisser A, Schantz PM, Gleizer M, Loya M, Plancarte A, Avila G, Allan J, Craig P, Bronfman M, Wijeyaratne P. 1997. Development and evaluation of a health education intervention against *Taenia solium* in a rural community in Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 56 (2): 127-32.
107. Schantz PM. 2002. *Taenia solium* Cysticercosis: an Overview of Global Distribution and Transmission. En: Gagandeep S, Prabhakar S, eds. *Taenia solium: Cysticercosis from basic to clinical science.* USA: CABI Publishing. p 63-73.
108. Shors, T.J., Miesegaes, G., Beylin, A., Zhao, M., Rydel, T. & Gould, E. (2001) Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 410, 372–376.
109. Silverman, P. H. (1954). Studies on the biology of some tapeworms of the genus *Taenia*. I. Factors affecting hatching and activation of taenid ova, and some criteria of their viability. *Ann Trop Med Parasitol*, 48, 207-215.
110. Singhi P, Singhi S. 2004. Neurocysticercosis in children. *Journal of Child Neurology* 19(7):482-492.
111. Slauson DO, Cooper BJ. 1990. Mechanisms of disease. A textbook of comparative general pathology. 2th ed. Maryland, USA: Williams & Wilkins.
112. Solano, S., Zepeda, N., Copitin, N., Fernandez, A. M., Tato, P., & Molinari, J. L. (2015). A *Taenia crassiceps* metacestode factor enhances ovarian follicle atresia and oocyte degeneration in female mice. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Helminthol*, 89(1), 49-57. doi: 10.1017/S0022149X13000588
113. Solís H, López-Hernández E. 2009. Neuroanatomía Funcional de la Memoria. *Arch Neurocién (Méx.)*. 2009;14(3):176-87.

114. Solís A, Tello T, Quinte D, Ramírez S. 2007. Prevalencia y factores de riesgo asociados a neurocisticercosis en trabajadores del camal Conchucos, El Agustino, Perú. *Acta Médica Peruana* 24(3): 167-171.
115. Solis H, López-Henández E. 2009. Neuroanatomía funcional de la memoria. *Arch Neurocién (México)*. Vol. 14, No. 3: 176-187.
116. Soulsby E . 1987. *Parasitología y enfermedades parasitarias* 7ª ed. México: Interamericana. p. 823
117. Squire LR. 1987. *Memory and brain*. Oxford University Press, New York.
118. Squire, L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, 99(2), 195-231.
119. Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171-177.
120. Srivastava, S., Chadda, R. K., Bala, K., & Majumdar, P. (2013). A study of neuropsychiatric manifestations in patients of neurocysticercosis. *Indian J Psychiatry*, 55(3), 264-267. doi: 10.4103/0019-5545.117146
121. Steinman L. 2004. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol* 5: 575–581
122. Tato P, Molinari J. 2004. Teniosis y cisticercosis. En: Becerril M, eds. *Parasitología médica, de las moléculas a la enfermedad*. México. Edamsa Impresiones S.A. de C.V. p 131-135.
123. Thompson RF. In search of memory traces. *Annu Rev Psychol* 2005; 56:1-23.
124. Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. En E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory*, (pp. 381-403). New York: Academic Press.

125. Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis? En M. Gazzaniga (Ed.). The Cognitive Neurosciences. Cambridge M.A.: MIT Press.
126. Varghese, V., Chandra, S. R., Christopher, R., Rajeswaran, J., Prasad, C., Subasree, R., & Issac, T. G. (2016). Cognitive Dysfunction and its Determinants in Patients with Neurocysticercosis. *Indian J Psychol Med*, 38(2), 142-146. doi: 10.4103/0253-7176.178809
127. Verastegui, M. R., Mejia, A., Clark, T., Gavidia, C. M., Mamani, J., Ccopa, F., . . . Gilman, R. H. (2015). Novel rat model for neurocysticercosis using *Taenia solium*.
128. Verastegui, M., Gilman, R. H., Arana, Y., Barber, D., Velasquez, J., Farfan, M., Gonzalez, A. (2007). *Taenia solium* oncosphere adhesion to intestinal epithelial and Chinese hamster ovary cells in vitro. [Research Support, N.I.H., Extramural
129. Vivas, Leticia; García García, Ricardo. 2011. Contribución desde la neuropsicología al estudio de la memoria semántica. *Avances en Psicología Latinoamericana*, [S.l.], v. 28, n. 2, p. 239 - 250.
130. Wardle RA, McLeod JA, Radinovsky S. 1974. *Advances in the Zoology of Tapeworms 1950–1970*. USA: University of Minnesota Press. p 10 - 22.
131. Welsch U, Sobotta J. 2009. *Histología*. 2º Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
132. Wenk, G.L. 1998. *Current Protocols in Neuroscience*. Assessment of Spatial Memory using the T Maze. University of Arizona.
133. Willms K, Vargas-Parada L, Laclette JP. 2006. *Biología del parásito*. En: Larralde C, de Aluja AS eds. *Cisticercosis guía para profesionales de la salud*. México: Biblioteca de la Salud. p 19-40.
134. Yirmiya R, Goshen I 2011. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun* 25: 181–213

135. Yoshino K. 1933. Experimental studies on the formation of the scolex of *Taenia solium*. *Journal of Medical Association of Formosa* 32: 169-171.
136. Zepeda, N., Copitin, N., Solano, S., Fernandez, A. M., Tato, P., & Molinari, J. L. (2011). *Taenia crassiceps*: A secretion-substance of low molecular weight leads to disruption and apoptosis of seminiferous epithelium cells in male mice. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Exp Parasitol*, 128(3), 184-191. doi: 10.1016/j.exppara.2011.03.013
137. Zepeda, N., Copitin, N., Solano, S., Gonzalez, M., Fernandez, A. M., Tato, P., & Molinari, J. L. (2011). *Taenia crassiceps*: infections of male mice lead to severe disruption of seminiferous tubule cells and increased apoptosis. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Exp Parasitol*, 127(1), 153-159. doi: 10.1016/j.exppara.2010.07.008
138. Zepeda, N., Solano, S., Copitin, N., Chavez, J. L., Fernandez, A. M., Garcia, F. Molinari, J. L. (2016). Apoptosis of mouse hippocampal cells induced by *Taenia crassiceps* metacystode factor. *J Helminthol*, 1-7.
139. Zepeda, N., Tirado, R., Copitin, N., Solano, S., Fernandez, A. M., Tato, P., & Molinari, J. L. (2016). A *Taenia crassiceps* factor induces apoptosis of spleen CD4+T cells and TFG-beta and Foxp3 gene expression in mice. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Helminthol*, 90(2), 223-231.
140. Ziv Y, Ron N, Butovsky O, Landa G, Sudai E, Greenberg N, Cohen H, Kipnis J, Schwartz M 2006. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci* 9: 268–275
141. Zúñiga J, Tur M, Milocco S y Piñeiro R. Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 2001; 682p.