



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**EVALUACIÓN DE UNA TÉCNICA SEMICUANTITATIVA PARA DETECCIÓN
SIMULTÁNEA DE ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS DE T. SOLIUM EN
SUERO DE PACIENTES CON NEUROCYSTICERCOSIS**

EVALUATION OF A SEMIQUANTITATIVE TECHNIQUE FOR THE
SIMULTANEOUS DETECTION OF ANTIBODIES AGAINST T. SOLIUM
ANTIGENS IN SERUM OF PATIENTS WITH NEUROCYSTICERCOSIS

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

AMELIA LOPEZ ALVA

PAOLA DANIELA SAORI NAKAZAKI AZA

ASESOR

LUZ MILAGROS TORIBIO SALAZAR

CO-ASESOR

HECTOR HUGO GARCIA LESCANO

LIMA – PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Dr. Alejandro Leonardo Escalaya Advincula

Vocal: Dr. Martin Arturo Tipismana Barbaran

Secretario: Dr. Fernando Alonso Mejia Cordero

Fecha de Sustentación: 13 de septiembre de 2024

Calificación: Aprobado con Honores

ASESORES DE TESIS

ASESOR

MSc. Luz Milagros Toribio Salazar

Centro de Salud Global

ORCID: 0000-0002-2818-4521

CO-ASESOR

PhD. Hector Hugo Garcia Lescano

Centro de Salud Global

ORCID: 0000-0002-4633-6269

DEDICATORIA

A Jorge y Martha

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros padres, quienes han acompañado durante este largo proceso, a nuestros asesores Héctor García y Luz Toribio por guiarnos en este camino y enseñarnos con paciencia y dedicación. Al Dr. Javier Bustos, por su tiempo y sus recomendaciones y a las personas en laboratorio, por su gran ayuda durante la ejecución del proyecto.

FINANCIAMIENTO

Este estudio fue financiado por el proyecto de NIH D43TW001140 “Training in Infectious Diseases in Peru”.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

EVALUACIÓN DE UNA TÉCNICA SEMICUANTITATIVA PARA DETECCIÓN SIMULTÁNEA DE ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS DE T. SOLIUM EN SUERO DE PACIENTES CON NEUROCYSTICERCOSIS

INFORME DE ORIGINALIDAD

6%	6%	1%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
2	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
3	journals.lww.com Fuente de Internet	<1%
4	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1%
5	www.jove.com Fuente de Internet	<1%
6	transparencia.esonora.gob.mx Fuente de Internet	<1%
7	upc.aws.openrepository.com Fuente de Internet	<1%
8	Submitted to Institución Universitaria Visión de las Américas	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	5
III. MATERIALES Y MÉTODOS	5
IV. RESULTADOS	11
V. DISCUSIÓN	14
VI. CONCLUSIONES	21
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS	26

RESUMEN

La neurocisticercosis (NCC) es causada por la infección del sistema nervioso central (SNC) por larvas del parásito *Taenia solium*. En países en vías de desarrollo, es la causa más importante de epilepsia. En el SNC, puede localizarse intraparenquimal o extraparenquimal, y de ello depende la respuesta inmune. Existen pruebas de apoyo diagnóstico, como el ELISA o LLGP-EITB; pero evalúan de forma individual y cualitativa la respuesta contra cada antígeno. En un estudio previo en cerdos se usó el inmunoensayo basado en microesferas magnéticas (MBA) para cuantificar simultáneamente niveles de anticuerpos IgG contra antígenos para detección de *T. solium*. Nuestro estudio evaluó de forma preliminar la utilidad del MBA para evaluar la respuesta de anticuerpos frente a 4 antígenos en muestras séricas de pacientes con NCC intraparenquimal con 3-5 quistes, >5 quistes, y extraparenquimal. Los resultados se analizaron mediante el programa STATA18. Tres de los cuatro antígenos mostraron IFM significativos al comparar todos los subgrupos de infectados vs. negativos; los valores de IFM se elevaron más en los extraparenquimales comparado a ambos intraparenquimales ($p < 0.05$). La diferencia de IFM entre el grupo de 3-5 quistes y >5 quistes fue significativa solo para los antígenos sTs14 y sTs18. El de mayor IFM fue rGP50 (IFM=24356.3) y el de menor valor fue sTs14 (IFM=3.5). El MBA es útil para evaluar la respuesta de anticuerpos en suero humano simultáneamente de manera cuantitativa, esto ha permitido observar diferencias entre los distintos tipos de NCC; y podría potencialmente ser una nueva herramienta diagnóstica para esta infección.

Palabras clave: *Taenia solium*, Neurocisticercosis, Ensayo basado en microesferas (MBA), antígeno, anticuerpo

ABSTRACT

Neurocysticercosis (NCC) is caused by infection of the central nervous system (CNS) by larvae of the *Taenia solium* parasite. In developing countries, it is the most important cause of epilepsy. In the CNS, it can be located intraparenchymal or extraparenchymal, depending on this the immune response. There are diagnostic support tests, such as ELISA or LLGP-EITB; however, they evaluate the response against each antigen individually and qualitatively. In a previous study in pigs, the magnetic microsphere-based immunoassay (MBA) was used to simultaneously quantify levels of IgG antibodies against antigens for detection of *T. solium*. Our study preliminarily evaluated the utility of the MBA to evaluate the antibody response against 4 antigens in serum samples from patients with intraparenchymal NCC with 3-5 cysts, >5 cysts, and extraparenchymal. The results were analyzed using the STATA 18 program. Three of the four recombinant antigens showed significant MIF when comparing all subgroups of infected vs. negatives; the highest were extraparenchymal compared to both intraparenchymal ($p < 0.05$). The difference in MIF between the 3–5 cysts group and >5 cysts was statistically significant only for the sTs14 and sTs18 antigens. The one with the highest MIF was rGP50 (MIF=24356.3) and the one with the lowest value was sTs14 (MIF=3.5). The MBA is useful to evaluate the antibody response in human serum simultaneously in a quantitative manner, this has allowed us to observe differences between the different types of NCC; and could potentially become a new diagnostic tool for this infection.

Keywords: *Taenia solium*, Neurocysticercosis, magnetic microsphere-based immunoassay (MBA), antigen, antibody

I. INTRODUCCIÓN

Taenia solium es un helminto cuyo ciclo de vida involucra a dos hospederos (definitivo e intermediario). Los únicos hospederos definitivos para la forma adulta del parásito son los humanos; mientras que tanto los cerdos como los humanos pueden actuar como hospederos intermediarios para la forma larvaria. Los humanos accidentalmente ingieren huevos de *T. solium* por contaminación fecal, se convierten en oncosferas y penetran la pared intestinal, tras lo cual pueden desarrollarse como cisticerco en los músculos o en otras localizaciones, con mayor frecuencia tejido subcutáneo, cerebro y ojos(1,2).

En un 60% se diseminan hacia el sistema nervioso central; en donde puede presentar localización intraparenquimal o extraparenquimal, esta última incluye el espacio subaracnoideo, intraventricular y meníngeo(3).El cisticerco al llegar al sistema nervioso central (SNC) produce neurocisticercosis (NCC), causada por la presencia de estadio larval de *T. solium*. La NCC es considerada una enfermedad tropical desatendida y un importante problema de salud pública a nivel mundial. Es prevalente sobre todo en países en vías de desarrollo pertenecientes a Asia, África subsahariana y Latinoamérica(4,5,6).

La NCC puede ser asintomática, principalmente en lugares endémicos, o generar diversos tipos de síntomas y signos dependiendo de la localización, el tamaño, número de lesiones y estadios en el SNC; dichas características influyen también en la respuesta inmunológica, el pronóstico y opciones terapéuticas(4,5,7). La presentación más frecuente y de mejor pronóstico es la intraparenquimal(2,8), mientras que la extraparenquimal puede estar asociada a mayor morbilidad ya que

pueden presentar lesiones de mayor tamaño que las intraparenquimales sobre todo en la presentación subaracnoidea y esto puede ocasionar el bloqueo del flujo del líquido cefalorraquídeo provocando hipertensión intracraneal. La principal manifestación clínica en países de bajos recursos son las convulsiones. Además es una de las causas más frecuentes de desórdenes convulsivos a nivel mundial(3,9).

El diagnóstico de neurocisticercosis es complejo y está basado en información epidemiológica, presentación clínica, hallazgos radiológicos de Tomografía o Resonancia Magnética cerebral y complementado con pruebas serológicas, las que se basan en detección de antígenos y/o anticuerpos como ELISA o ensayo de electroinmunotransferencia blot (LLGP-EITB)(2, 10).

Las pruebas que detectan antígenos pueden sugerir la presencia de infección activa al ser detectados directamente los productos del agente (*Taenia solium*); además, los niveles detectados pueden estar asociados a la carga parasitaria. Se ha asociado resultados negativos o disminución de niveles de antígenos en aquellos pacientes en los que se logró tratar efectivamente los cisticercos viables. La desventaja es que estas pruebas tienen niveles de sensibilidad menores que los ensayos que detectan anticuerpos(13,14). Los pacientes que presentan únicamente cisticercos calcificados, degenerativos o muy pocos quistes intraparenquimales viables probablemente no presenten un resultado positivo de detección de antígenos, podrían presentar un resultado negativo; y por otro lado, la NCC subaracnoidea suele tener niveles elevados de antígenos circulantes(13,14).

Las pruebas que detectan anticuerpos no distinguen entre infección activa, inactiva o exposición, y tampoco tienen utilidad para monitorizar cambios en cortos

periodos de tiempo. La presencia de estos anticuerpos puede ser resultado de alguna infección que fue resuelta tempranamente o exposición en algún momento de la vida. A pesar de ello, cuentan con mayor eficacia que los ensayos de detección de antígenos. Además, tienen un valor predictivo positivo bajo en cisticercos viables y baja sensibilidad en lesiones cerebrales únicas(13,14,15). Por otro lado, los resultados de estas pruebas se expresan como presencia o ausencia de un producto, siendo netamente de carácter cualitativo(12).

La prueba serológica de oro para el diagnóstico de cisticercosis es el LLGP-EITB, esta se basa en la detección de anticuerpos específicos contra glicoproteínas del parásito *Taenia solium*, que se agrupan en 3 familias GP50, T24/42 y 8kDa; son un total de 7 glicoproteínas: GP50 de la primera familia, GP42-39 y GP24 de la segunda familia y las de bajo peso molecular GP21, GP18, GP14 y GP13 de la tercera familia(10,11,12).

La interpretación de la respuesta de anticuerpos contra estos antígenos mediante LLGP - EITB debe ser individual y de acuerdo a las características de cada paciente, ya que hay variación en la sensibilidad, especificidad y en los patrones de respuesta medidos de forma cualitativa dependiendo de factores como número, viabilidad y localización, en donde se reporta positividad en las tres familias con énfasis en la familia 8kDa para NCC extraparenquimal(11,12).

Aunque el LLGP-EITB es una gran herramienta diagnóstica para cisticercosis, su producción laboral es costosa y laboriosa ya que depende del material parasitario disponible; lo cual hace que sea una prueba no accesible universalmente. Por ello, en los últimos años, ante las dificultades que se presentan al emplear las pruebas para el inmunodiagnóstico actualmente disponibles, se han realizado importantes

avances como la producción en masa de proteínas recombinantes y péptidos sintéticos de tres familias de diagnóstico: la proteína recombinante rGP50 (de la familia GP50), rT24H (de la familia T24/42) y los péptidos sintéticos sTs14, sTs18, sTsRS1 y sTsRS2 (de la familia de 8kDa)(11,15,16).

Estas proteínas recombinantes y péptidos sintéticos ya han sido utilizados con buen desempeño de forma individual, y se ha probado su uso de manera simultánea en un estudio con el inmunoensayo de impresión de múltiples antígenos (MAPIA por sus siglas en inglés); sin embargo, este permitió evaluar la detección de anticuerpos únicamente en carácter cualitativo(15).

En un estudio reciente (Toribio Luz, 2023), se empleó un inmunoensayo basado en microesferas magnéticas (MBA) en donde evaluaron de manera cuantitativa simultáneamente las respuestas de varios anticuerpos IgG contra *Taenia solium* utilizando microesferas conjugadas a las proteínas recombinantes y péptidos sintéticos, detectando los cambios en la respuesta IgG frente a múltiples antígenos durante el curso de la infección por NCC porcina. Este estudio previo detecto diferencias en los niveles de anticuerpos de cerdos con NCC frente a 6 antígenos, asimismo detecto diferentes respuestas en cerdos con infección viable y no viable (17). El MBA para cisticercosis no se ha puesto en práctica en humanos aún, de funcionar e implementarla se podría tener una prueba diagnóstica más rápida, menos laboriosa y que al ser cuantitativa sería de utilidad en el seguimiento de los pacientes en los diferentes estadios de la enfermedad. En el actual estudio piloto se plantea utilizar este inmunoensayo en suero de humanos con diferentes presentaciones de neurocisticercosis y evaluar la respuesta de anticuerpos.

II. OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar el uso de una técnica semicuantitativa para detectar simultáneamente la respuesta de anticuerpos contra antígenos de *T. solium* en pacientes con neurocisticercosis.

Objetivos específicos:

- Explorar el desempeño del inmunoensayo basado en microesferas magnéticas (MBA) en neurocisticercosis humana.
- Comparar los patrones de respuesta de anticuerpos contra los antígenos en el grupo de pacientes con NCC intraparenquimal con 3 a 5 quistes, NCC intraparenquimal con > 5 quistes y NCC extraparenquimal.
- Evaluar la diferencia de los niveles de respuesta contra los diferentes antígenos para cada grupo de estudio.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

A. DISEÑO DE ESTUDIO

El presente estudio es de tipo experimental transversal retrospectivo cuantitativo.

B. POBLACIÓN

Se evaluaron muestras de suero de pacientes con neurocisticercosis previamente descritas y almacenadas en una seroteca de los Laboratorios de Investigación y Desarrollo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (LID - UPCH), recolectadas por el grupo de trabajo de neurocisticercosis en Perú (Cysticercosis working group of Peru, CWGP). Se utilizaron 20 muestras extraídas de pacientes

con NCC intraparenquimal con 3 a 5 quistes, 20 de pacientes con NCC intraparenquimal con más de 5 quistes y 20 de pacientes con NCC extraparenquimal (subaracnoidea). Además, para poder realizar un análisis estadístico adecuado se utilizaron 20 muestras negativas que se encontraban previamente almacenadas en la seroteca, provenientes de pacientes sanos con exámenes negativos, sin síntomas neurológicos o evidencia de exposición.

C. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

a. Intraparenquimal

- Muestras de pacientes con neurocisticercosis intraparenquimal con 3 a 5 lesiones que cuenten con imágenes compatibles.
- Muestras de pacientes con neurocisticercosis intraparenquimal con >5 lesiones que cuenten con imágenes compatibles

b. Extraparenquimal

- Muestras de pacientes con NCC subaracnoidea que cuenten con imágenes compatibles.

Criterios de exclusión:

- Muestras de pacientes con neurocisticercosis intraventricular.
- Muestras de pacientes con antecedente de tratamiento antiparasitario o quirúrgico para NCC.
- Muestras de pacientes con evidencia de quistes no viables para el grupo intraparenquimal.

D. MUESTRA

Muestra sérica anonimizada de paciente con neurocisticercosis perteneciente a la seroteca de los Laboratorios de Investigación y Desarrollo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (LID - UPCH).

Tamaño muestral:

Prueba piloto: Se seleccionaron 60 muestras anonimizadas de pacientes con neurocisticercosis de la seroteca de LID-UPCH, 40 de pacientes con neurocisticercosis intraparenquimal y 20 de extraparenquimal (subaracnoidea). El grupo de NCC intraparenquimal contó con 2 subgrupos: 20 muestras con 3 – 5 quistes y 20 muestras con más de 5 quistes. Esto con la finalidad de evaluar de forma preliminar la utilidad del ensayo de MBA en muestras séricas de pacientes y comparar los resultados obtenidos en ambos grupos.

E. PROCEDIMIENTO Y TÉCNICAS

El estudio se llevó a cabo en Laboratorios de Investigación y Desarrollo de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (LID - UPCH). Las 60 muestras fueron seleccionadas de la base de datos y posteriormente retiradas del almacenamiento para ser procesadas. Además, se analizaron 20 muestras como negativos para comparar los resultados obtenidos. Se utilizaron proteínas recombinantes rGP50 y rT24H y péptidos sintéticos sTsRS2, sTs18, sTs14, provenientes de la empresa GenScript, los cuáles ya se encontraban acoplados a una microesfera de forma individual provenientes del fabricante MagPlex: para esto se siguieron las sugerencias del fabricante (MagPlex Microspheres-Luminex Corporation, USA).

Fundamento de la técnica:

Cada antígeno acoplado a la microesfera será reconocido por un anticuerpo primario, este complejo es reconocido por un anticuerpo secundario, que está unido a una molécula fluorescente que será leída mediante BioPlex, dando como resultado una intensidad de fluorescencia media para cada una de las microesferas en el equipo. Los demás aspectos técnicos serán seguidos de acuerdo al estudio de Toribio et al, 2023(17).

Brevemente, en microplacas por cada pocillo se agregaron 50 ul de la solución que contiene las microesferas acopladas a los antígenos y 50 ul del suero humano a evaluar diluido a 1:100 en la solución bloqueante PBS Tween 0.3% Leche 5% (ayuda a minimizar las uniones inespecíficas), y se incubó durante media hora. Posteriormente se realizaron lavados de solución resultante en 4 oportunidades con la misma solución PBS Tween 0.3% y con un lavador magnético, se agregó 50 ul del conjugado de anti - IgG humano (anticuerpo secundario, Southern Biotech, USA) diluido a 1:200, se lavó nuevamente y se agregó 50 ul de solución Estreptavidina-Ficoeritrina, (que contiene la molécula que reacciona con el anticuerpo secundario para emitir la fluorescencia) diluida a 1:250, incubándose nuevamente por 30 minutos. Por último, las microesferas son lavadas nuevamente para poder ser leídas por el equipo BioPlex 100. Este equipo permite identificar hasta 100 microesferas, ya que cada una de estas está coloreada internamente con dos fluorescentes diferentes, cada uno con 10 concentraciones diferentes, dando lugar a 100 distintos códigos de color. Los láser rojo e infrarrojo del equipo permiten hacer esta lectura, dando como resultado la intensidad de fluorescencia para cada uno de los antígenos (Imagen 1).

F. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

Este proyecto de investigación fue aprobado por el comité institucional de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (SIDISI 213928). Las muestras de suero anonimizados de humanos almacenados en la seroteca del LID, fueron recolectadas en estudios previos por el grupo de trabajo de neurocisticercosis en Perú (Cysticercosis working group of Peru, CWGP) y cuentan con autorización para su uso en futuros estudios.

G. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico se realizó a través del programa STATA 18, para las variables numéricas se utilizó mediana y rango intercuartílico. Para las variables categóricas, los resultados se expresan en frecuencias.

Para el análisis bivariado se utilizó la prueba de Kruskal – Wallis para poder comparar las medianas de edad y de la IFM en las proteínas recombinantes en los grupos de neurocisticercosis. Para la variable sexo se usó la prueba de Chi – cuadrado para evaluar la significancia. Para poder comparar los negativos con todos los casos de NCC se usó la prueba U de Mann Whitney. Posteriormente se usó la prueba post-hoc de Dunn, la cual hace una comparación de estos grupos para verificar entre cuáles grupos hay diferencias significativas.

Para hallar la sensibilidad y especificidad, se calculó un punto de corte de forma teórica siguiendo el estudio de Toribio et al (2023), que es la media + 3 desviaciones standard de las IFM por cada antígeno. Los valores de IFM se convirtieron en ratios (valor de IFM/punto de corte), siendo todos los valores ≥ 1 positivos y < 1 negativos; con esto se calculó la sensibilidad y especificidad de cada uno de los antígeno. También se usó la curva ROC para poder obtener otros puntos de corte

alternativos con diferentes sensibilidades y especificidades. Por cada sensibilidad y especificidad se calculó el intervalo de confianza al 95% mediante el programa STATA.

IV. RESULTADOS

Se procesó un total de 60 muestras, 40 intraparenquimales (20 muestras con 3 a 5 quistes y 20 muestras con más de 5 quistes) y 20 extraparenquimales (subaracnoideas), además de 20 muestras negativas para poder analizar las IFM.

De la 60 muestras analizada, el 60% fueron de participantes de sexo masculino, y el restante de sexo femenino. La mediana de la edad fue de 37 años (27 – 29) para toda la muestra (Tabla 1).

Características clínico - epidemiológicas

Se obtuvo las características de sexo y edad de los pacientes de quienes se obtuvo la muestra, teniendo como resultados 75% pacientes masculinos y 25% de pacientes femeninas en el grupo de los intraparenquimales con 3 a 5 quistes, para el grupo de intraparenquimales con más de 5 quistes se encontró que el 70% eran pacientes de sexo masculino; en el grupo de NCC extraparenquimal, el 65% fueron pacientes femeninas. La mediana de edad para el grupo de intraparenquimales con 3 a 5 quistes fue 33.5 años, para el grupo de más de 5 quistes fue similar y para el grupo de extraparenquimales fue 47.5 (40 – 57) años (Tabla 2).

Intensidad de Fluorescencia Media (IFM)

Se obtuvo el IFM por cada una de las reacciones antígeno - anticuerpo, al no cumplir con un patrón de normalidad, se presentan como mediana y rango intercuartílico (Tabla 3) (Imagen 2).

La respuesta al antígeno rGP50 presentó valores elevados de IFM, siendo en el grupo de NCC extraparenquimal 24 356,3 (15 372,3-25 025,9). La diferencia fue significativa al comparar entre los grupos y negativos ($p < 0,05$), a excepción del grupo de NCC intraparenquimal 3–5 quistes contra el grupo >5 quistes ($p = 0,10$).

El IFM para la reacción antígeno - anticuerpo de rT24H, se encontró que un valor elevado en el grupo extraparenquimal 5 059,25 (2 493,5 - 18 307,7). Al comparar los casos con los negativos y entre los grupos, la diferencia es significativa ($p < 0,05$), a excepción de la diferencia entre el grupo de 3–5 y > 5 quistes ($p = 0,52$).

En la respuesta al antígeno sTs14, se evidencia un valor de IFM en el grupo de 3 – 5 quistes de 3,5 (1 - 12,4) y en el grupo de NCC extraparenquimal de 46,4 (23,4 - 199,9). La diferencias entre los 3 grupos evaluados fue significativa ($p < 0,05$). La diferencia entre el grupo de negativos y de NCC de 3–5 quistes, con un $p = 0,26$.

El IFM de la reacción antígeno - anticuerpo del péptido sintético sTs18, tuvo un valor de 17 406,1 (13 404,3 - 22 049,6), y obtuvo diferencias significativas al comparar entre los 3 grupos analizados y entre estos y los negativos ($p < 0,05$).

Los resultados de IFM también se presentan como ratios, junto con los P25 – P75 juntos con los valores de p correspondientes (Tabla 4) (Imagen 3).

Para la respuesta al antígeno rGP50, la diferencia de los ratios entre el grupo de NCC intraparenquimal con 3 – 5 quistes y > 5 quites, se obtuvo un valor de $p = 0,47$. En caso del rT24H, entre estos dos grupos se obtuvo un valor de $p = 1$. La diferencia de ratio entre el grupo de negativos y el grupo de NCC intraparenquimal 3 – 5 quistes para la respuesta al antígeno sTs14 obtuvo un valor de $p = 0,13$, entre los grupos de NCC intraparenquimal 3 – 5 quistes y > 5 quistes un valor de $p = 0,09$ y entre los grupos de NCC intraparenquimal > 5 quites y extraparenquimal un valor de $p = 0,13$. Al evaluar la respuesta al antígeno sTs18, los ratios tuvieron diferencias entre casi todos los grupo con un valor de $p < 0,05$, a excepción del grupo de 3 – 5 quistes con > 5 quistes, con un valor de $p = 0,09$.

Especificidad y sensibilidad de la prueba

Se calculó sensibilidad y especificidad usando punto de corte usando fórmula y por medio de curva ROC (Tabla 5). El punto de corte calculado de cada antígeno fue 45,81 para rGP50, 40,73 para rT24H, 15,55 para sTs14 y 121,93 para sTs18.

Al usar el antígeno rGP50, se halló una sensibilidad del 93% (IC 95%: 84 - 98) y una especificidad del 85% (IC 95%: 62 – 98) tomando en cuenta el punto de corte por fórmula. Por medio de la curva ROC, se obtuvo 3 alternativas de puntos de cortes (27,25 ; 110,25 ; 139,25) con su respectiva sensibilidad y especificidad.

En caso del antígeno rT24H, se calculó una sensibilidad, usando el punto de corte por fórmula, de 85% (IC 95%: 73 – 93) y una especificidad de 95% (IC 95%: 75 – 100). Al usar la curva ROC, se pudo obtener otros puntos de corte obteniendo sensibilidades de 93,33%; 90% y 75% así como diferentes especificidades para cada uno de ellos.

Usando el antígeno sTs14, se obtuvo una sensibilidad del 53% (IC95%: 40 – 66) y una especificidad del 100% (IC95%: 83 – 100). Además se obtuvo 3 diferentes puntos de corte usando la curva ROC (2; 5; 14,3), cada uno con una sensibilidad y especificidad diferente. Al usar el antígeno sTs18, se pudo calcular una sensibilidad del 93% (IC 95%: 83 – 98) y una especificidad del 95% (IC 95%: 75 – 100) usando el punto de corte por fórmula. También se pudo evaluar las sensibilidades y especificidades para otros puntos de corte calculados por medio de la curva ROC.

V. DISCUSIÓN

La prevalencia de neurocisticercosis suele ser mayor en la población adulta(18). Un estudio reporta que las mujeres presentan mayores valores de títulos de anticuerpos para cisticercosis que los hombres, en este mismo estudio describen que no encontraron diferencias de género en la prevalencia de NCC(18). En otros estudios realizados en hospitales y zonas endémicas reportaron mayor prevalencia del sexo femenino(19,20,22), con mayor frecuencia pacientes adultos entre los 21 a 40 años de edad(19) y 51 y 60 años(20).

Nuestro estudio obtuvo mayor prevalencia de pacientes del sexo masculino. Al dividir por grupos la prevalencia de varones fue mayor que la de mujeres en el grupo de presentación intraparenquimal; y en el de extraparenquimal la de mujeres fue predominante. Las diferencias en nuestra data en comparación con la literatura revisada se pueden deber al tamaño de la población de nuestro estudio. La mediana de edad para nuestra población fue 37 años, lo cual coincide con la información encontrada en la literatura. El presente estudio utilizó el inmunoensayo basado en microesferas magnéticas (MBA) con la finalidad de probar la detección simultánea, describir y comparar la respuesta de anticuerpos contra múltiples antígenos de *T. solium* en pacientes con neurocisticercosis en muestras séricas de pacientes con diferentes presentaciones: 3 a 5 quistes intraparenquimales, >5 quistes intraparenquimales, y extraparenquimales (subaracnoideos). El ensayo de referencia y actualmente “prueba de oro” es LLGP-EITB, que se basa en la detección de anticuerpos contra glicoproteínas

diagnósticas de cisticercosis. Los antígenos diagnósticos son 7 y forman parte de tres familias de antígenos: GP50, T24, y 8-kDa. Para este estudio, los antígenos usados provienen del parásito y para su uso deben ser primero purificados, este es un trabajo laborioso, que requiere tiempo y personas con experiencia en dicho proceso. Desde hace algunos años, se han estado evaluando proteínas recombinantes y péptidos sintéticos que puedan reemplazar estos antígenos y puedan ser utilizados sin tantas complicaciones y se ha reportado en estudios previos su utilidad con una sensibilidad y especificidad similar a aquellos antígenos nativos utilizados en el ensayo LLGP-EITB(16,23,24).

Para realizar el ensayo MBA se utilizaron péptidos sintéticos (sTsRS2, sTs18, sTs14) y proteínas recombinantes (rGP50 y rT24H), esto implica una gran ventaja al disminuir la complejidad que requiere el LLGP – EITB al usar antígenos nativos, además de que estas proteínas y péptidos podrían ser adquiridos en diferentes lugares de manera fácil para poder realizar el procedimiento, haciéndolo más accesible y reproducible.

Este inmunoensayo permitió no solo detectar la presencia de anticuerpos IgG, sino se logró describirlos de manera cuantitativa al obtener una medida de la reacción antígeno-anticuerpo expresado a través de la intensidad de fluorescencia media (IFM) para cada uno de estos péptidos y proteínas evaluados, evidenciando una cinética diferente para cada una de las reacciones dentro de cada grupo.

Entre los 3 grupos evaluados en el presente estudio, se puede evidenciar que el grupo de NCC extraparenquimal es el que presenta una mayor elevación

de los 5 antígenos evaluados, comparado tanto al grupo de NCC intraparenquimal con 3–5 quistes, al grupo de NCC intraparenquimal con > 5 quistes y también al grupo de negativos. Esto correlaciona también con estudios previos en los que comparan los hallazgos de anticuerpos en el LLGP-EITB con hallazgos radiológicos en pacientes con diagnóstico de neurocisticercosis, donde se reporta que aquellos con resultado positivo en las tres familias de proteínas (GP50, T24-42 y 8kDa) y altamente positivo en 8kDa tenían una fuerte asociación a las presentaciones extraparenquimales y las intraparenquimales con múltiples quistes(11).

El antígeno GP50, es una proteína del parásito que se encuentra glicosilada y anclada a la membrana, la rGP50 es la forma recombinante de esta proteína. Se ha encontrado que la presencia de una banda débil o la ausencia de la misma para este antígeno, se presenta principalmente en pacientes con quistes no viables o calcificados(11, 25). En este estudio, se encontró respuesta de anticuerpos contra el antígeno rGP50 y fue diferente para cada uno de los grupos que se analizó; se encontró que el IFM fue más elevado en el grupo de NCC extraparenquimal comparado a ambos grupos intraparenquimales, así como al comparar los negativos con todos los casos de NCC ($p < 0.05$). Dentro del grupo de NCC intraparenquimal, al comparar el grupo de 3 – 5 quistes y el de > 5 se encontró que la diferencia de IFM no fue estadísticamente significativa ($p = 0.11$), aunque este último resultado podría deberse al tamaño muestral. Para el grupo de negativos, la elevación fue baja, lo que concordaría con la literatura.

Los antígenos que conforman la familia T24/42 son proteínas integrales de la membrana del parásito que participan en procesos relacionados al ensamblaje de complejos de membrana, además de adhesión, motilidad y proliferación celular. Se ha encontrado que puede presentar los patrones de bandas incluso en pacientes con NCC no viables. rT24H es la proteína recombinante que representa esta familia(11). En nuestro estudio, al igual que en el grupo previamente mencionado, se encontró diferente respuesta de anticuerpos para cada grupo evaluado, siendo el grupo extraparenquimal el de mayor IFM obtenido. Al realizar la comparación entre los cuatro grupos evaluados, los negativos al ser comparado con todos los demás grupos, y el grupo de extraparenquimales al ser comparado con ambas presentaciones intraparenquimales fueron estadísticamente significativos. Para este antígeno la comparación de IFM obtenidos en ambos grupos intraparenquimales no fue estadísticamente significativa ($p = 0.52$).

La familia de 8kDa está conformada por proteínas de bajo peso molecular, en estudios previos la presencia de las bandas de esta familia están relacionadas a NCC extraparenquimal y quistes viables en intraparenquimales, sobre todo con mayor carga parasitaria(11). Las formas recombinantes utilizadas en nuestro estudio son sTs18 y sTs14. Para ambos, el mayor IFM se presentó en las formas extraparenquimales y la comparación entre el IFM de los 4 grupos evaluados fue estadísticamente significativa a excepción de los grupos negativos vs. 3-5 quistes en el caso de sTs14, cuya comparación no fue estadísticamente significativa ($p = 0.26$). A esta familia también pertenece el péptido sintético sTsRS2, el cual al ser

procesado se obtuvieron valores de IFM que no alcanzaron un nivel adecuado para un análisis efectivo; al contar con sTs14 y sTs18, pertenecientes también a la familia de 8 kDa, se decidió optar por analizar la respuesta a estos dos últimos antígenos que mostraron un mejor rendimiento.

Un hallazgo obtenido en un estudio del ensayo MAPIA, en el que mencionan que podría haber una competencia entre los antígenos de la familia 8kDa y el antígeno rT24H en la captura de anticuerpos. Esta relación se expresaba en que cuando los de la familia 8kDa (sTs14 y sTsRS2) presentaban resultados positivos, esto estaba asociado a una menor respuesta o negativa del antígeno rT24H(15,16). En nuestro estudio se observó un comportamiento opuesto de ambos grupos, lo que podría sugerir que se llevó a cabo este patrón de competencia.

La sensibilidad y especificidad de la prueba usando el antígeno rGP50 usando fórmula para hallar el punto de corte, fue de 93% y 85% respectivamente; sin embargo, con los puntos de corte alternos calculados, podemos obtener una especificidad mayor como 95% (con una sensibilidad del 88,33%), dando utilidad a esta prueba para poder captar la mayor cantidad de pacientes con NCC. Además, el área bajo la curva (AUC) fue 0,95 (IC95%: 0,91 – 1), lo que indica que sería una prueba con muy buen rendimiento diagnóstico.

Al usar el antígeno rT24H, se obtuvo valores de sensibilidad y especificidad calculados con el punto de corte teórico de 85% y 95% respectivamente. Al utilizar puntos de corte alternativos se obtuvo especificidad de 95% con sensibilidad de 90%. La prueba usando este antígeno tuvo un AUC de 0,93 (IC95%: 0,87 – 0,99), lo que indica que esta prueba tendría una buena capacidad para predecir la presencia de NCC.

En el caso de sTs14 la sensibilidad y especificidad inicialmente calculadas con el punto de corte fueron 53% y 100% respectivamente; al calcular puntos de corte alternos se pudo obtener especificidad del 95% y sensibilidad de 73.33%. El sTs18, que forma parte de la misma familia logró obtener con el punto de corte inicial obtenido por fórmula, una sensibilidad y especificidad de 93% y 95% respectivamente; con puntos de corte alternativos se pudo obtener especificidad del 95% y sensibilidad de 100%. El AUC para la prueba usando cada uno de estos antígenos fue 0,85 (IC95%: 0,78 – 0,94) y 1 (IC95%: 0,98 – 1) respectivamente; si bien ambas tienen un buen rendimiento diagnóstico, el uso del antígeno sTs18 es un poco mayor, llegando a la unidad.

Limitaciones

Una de las limitaciones a considerar es que en este estudio no se consideró la temporalidad de la infección. De realizarse más estudios que comprueben que el MBA es comparable a la prueba de oro en humanos, al ser de carácter cuantitativo podría tener utilidad para evaluar y realizar seguimiento de la tendencia en el tiempo que presenta la reacción antígeno-anticuerpo frente a los diferentes estadios de la infección y de la respuesta humoral de los pacientes con neurocisticercosis.

Otra es el tamaño muestral, ya que al ser un estudio piloto se evaluó una cantidad reducida de 60 muestras de pacientes, esto puede limitar la capacidad del estudio para proporcionar conclusiones aplicables a la población general, por ende, al haber podido determinar la utilidad de esta prueba, se sugiere estudios con poblaciones más grandes.

Este estudio se enfocó principalmente en la performance de los 4 antígenos recombinantes evaluados a través del MBA, los resultados obtenidos podrían impulsar a que en el futuro se realicen ensayos con mayor población y estudios en donde se realice el seguimiento de estos pacientes, ya que sería de gran utilidad obtener data sobre el comportamiento en el tiempo de esta reacción antígeno-anticuerpo así como estudios de seguimiento posterior al tratamiento de NCC.

VI. CONCLUSIONES

- El ensayo MBA permitió comparar la cinética de la reacción antígeno-anticuerpo en diferentes presentaciones de neurocisticercosis. Obteniendo resultados diferentes para cada uno de los grupos evaluados y una mayor actividad en la presentación extraparenquimal en los 4 antígenos evaluados.
- El uso de proteínas recombinantes y de péptidos sintéticos es una gran ventaja del ensayo MBA, ya que lo vuelve un estudio práctico, accesible, reproducible y aplicable en diferentes lugares y condiciones.
- A partir de los resultados obtenidos en nuestro estudio el ensayo MBA parece diferenciar entre las diferentes presentaciones de neurocisticercosis; sobre todo en presentación extraparenquimal, en donde la literatura describe que hay mayor respuesta inmune.
- A partir del presente estudio planteamos la posible utilidad de realizar a futuro una investigación con mayor tamaño poblacional, en mayor variedad de presentación clínica y de carácter longitudinal; para obtener más información sobre el desempeño y utilidad del MBA.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Garcia HH. Neurocysticercosis. *Neurol Clin* 2018;36:851–64.
<https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.07.003>.
- (2) Rodriguez S, Dorny P, Tsang V, Pretell J, Brandt J, Lescano A, Gonzalez A, Gilman R, Garcia HH. Detection of *Taenia solium* Antigens and Anti-*T. solium* Antibodies in Paired Serum and Cerebrospinal Fluid Samples from Patients with Intraparenchymal or Extraparenchymal Neurocysticercosis. *J Infect Dis*. 2009 May 1; 199(9): 1345–1352
- (3) Moskowitz J, Mendelsohn G. Neurocysticercosis. *Arch Pathol Lab Med* (2010). 134 (10): 1560–1563
- (4) Bugeme M, Sow AD, Mukuku O, Millogo A, Luboya ON, et al. Epilepsy due to Neurocysticercosis: Analysis of a Hospital Cohort. *J Neurosci Neurol Disord*. 2020; 4: 063-068.
- (5) Del Brutto, O. Neurocysticercosis. *Neurohospitalist*. 2014 Oct;4(4):205-212.
- (6) Bustos J, Gonzales I, Saavedra H, Handali S, Garcia HH. Neurocysticercosis. A frequent cause of seizures, epilepsy, and other neurological morbidity in most of the world. *J Neurol Sci* 2021;427:117527.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117527>.
- (7) Moyano LM, O’Neal SE, Ayvar V, Gonzalvez G, Gamboa R, Vilchez P, et al. High prevalence of asymptomatic neurocysticercosis in an endemic rural community in Peru. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 [cited 2024 May 6];10(12):e0005130.
- (8) Marcin Sierra M, Arroyo M, Cadena Torres M, Ramírez Cruz N, García Hernández F, Taboada D, et al. Extraparenchymal neurocysticercosis:

- Demographic, clinicoradiological, and inflammatory features. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 [cited 2024 May 6];11(6):e0005646.
- (9) Garcia HH, Nash T, Del Brutto O. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol*. 2014; 13(12):1202–1215.
- (10) Proaño-Narvaez JV, Meza-Lucas A, Mata-Ruiz O, García-Jerónimo RC, Correa D. Laboratory diagnosis of human neurocysticercosis: Double-blind comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and electroimmunotransfer blot assay. *J Clin Microbiol* 2002;40:2115–8. <https://doi.org/10.1128/jcm.40.6.2115-2118.2002>.
- (11) Arroyo G, Rodriguez S, Lescano AG, Alroy KA, Bustos JA, Santivañez S, et al. Antibody banding patterns of the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot and brain imaging findings in patients with neurocysticercosis. *Clin Infect Dis* 2018;66:282–8. <https://doi.org/10.1093/cid/cix774>.
- (12) Butala C, Brook TM, Majekodunmi AO, Welburn SC. Neurocysticercosis: Current Perspectives on Diagnosis and Management. *Front Vet Sci* [Internet]. 2021;8.
- (13) Rodriguez S, Wilkins P, Dorny Pierre. Immunological and molecular diagnosis of cysticercosis. 2012. *Pathogens and Global Health* vol. 106 No 5.
- (14) Garcia HH, O’Neal SE, Noh J, Handali S, for the Cysticercosis Working Group in Peru. 2018. Laboratory diagnosis of neurocysticercosis (*Taenia solium*). *J Clin Microbiol* 56:e00424-18

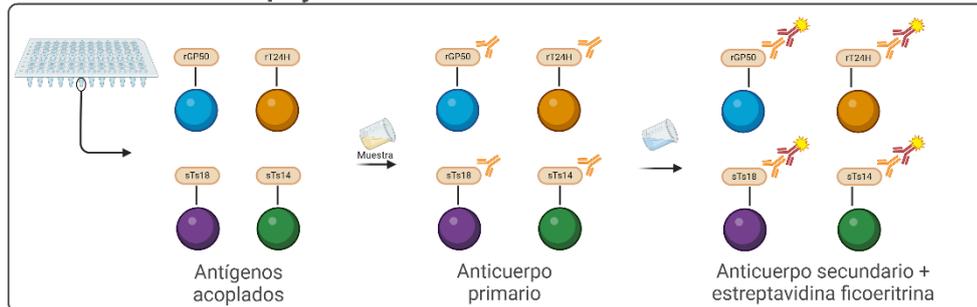
- (15) Toribio L, Guzman C, Noazin S, Zimic-Sheen A, Zimic M, Gonzales I, et al. Multiantigen print immunoassay (MAPIA) for the diagnosis of neurocysticercosis: a single-center diagnostic optimization and accuracy study in Lima, Peru. *J Clin Microbiol* 2023;61. <https://doi.org/10.1128/jcm.00760-23>.
- (16) Handali S, Klarman M, Gaspard AN, Noh J, Lee Y-M, Rodriguez S, et al. Multiantigen print immunoassay for comparison of diagnostic antigens for *Taenia solium* cysticercosis and taeniasis. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2010 [citado el 2 de agosto de 2024];17(1):68–72.
- (17) Toribio Salazar Luz. Evaluación de la cinética de anticuerpos IgG en cerdos experimentalmente infectados con cisticercosis mediante un ensayo múltiple basado en microesferas [tesis de maestría]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2023.
- (18) Fleury A, Escobar A, Fragoso G, Sciutto E, Larralde C. Clinical heterogeneity of human neurocysticercosis results from complex interactions among parasite, host and environmental factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2010 [citado el 1 de agosto de 2024];104(4):243–50.
- (19) Epidemiología de La Cisticercosis Humana En Pacientes de Consulta Neurológica En Popayán, Cauca, Colombia. Artículo de Investigación [Internet]. Bvsalud.org. [citado el 1 de agosto de 2024].
- (20) Montano SM, Villaran MV, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodriguez S, Bautista CT, et al. Neurocysticercosis: Association between seizures,

- serology, and brain CT in rural Peru. *Neurology* [Internet]. 2005;65(2):229–33.
- (21) Esquicha JA, Falcón N, Oshiro S. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con neurocisticercosis en un hospital general de Lima. *Rev Medica Hered* [Internet]. 2012;23(1):4–10.
- (22) Rojas-Panta G, Toro-Huamanchumo CJ, Altamirano-Mego E. Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de neurocisticercosis en dos hospitales de Chiclayo, Perú. *Horiz méd* [Internet]. 2017 [citado el 1 de agosto de 2024];17(1):11–7.
- (23) Noh J, Rodriguez S, Lee Y-M, Handali S, Gonzalez AE, Gilman RH, et al. Recombinant protein- and synthetic peptide-based immunoblot test for diagnosis of neurocysticercosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2014 [citado el 2 de agosto de 2024];52(5):1429–34.
- (24) Hancock, K., Pattabhi, S., Whitfield, F. W., Yushak, M. L., Lane, W. S., Garcia, H. H., Gonzalez, A. E., Gilman, R. H., & Tsang, V. C. W. (2006). Characterization and cloning of T24, a *Taenia solium* antigen diagnostic for cysticercosis. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 147(1), 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2006.02.004>
- (25) Garcia, H. H., Del Brutto, O. H., Nash, T. E., White, A. C., Jr, Tsang, V. C. W., & Gilman, R. H. (2005). New concepts in the diagnosis and management of neurocysticercosis (*Taenia solium*). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 72(1), 3-9. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2005.72.3>

VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Imagen 1. Representación esquemática del procedimiento y fundamento de la técnica

A. Formación de complejos



B. Lectura de complejos

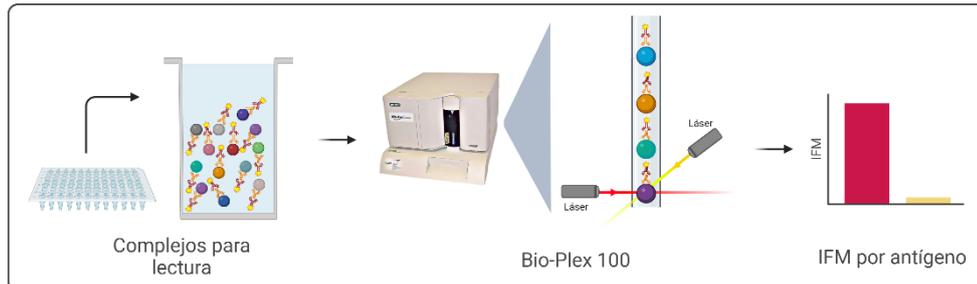


Imagen 1. Representación esquemática del procedimiento y fundamento de la técnica. A. Formación de complejos antígeno - microesfera magnética con anticuerpos primarios y secundarios. B. Lectura de complejos en equipo Bio-Plex 100 y registro de resultados como IFM. Creado con BioRender.com

Tabla 1. Características de la muestra analizada

Tabla 1. Características de la muestra analizada (n=60)	
Características	Muestra n (%)
Sexo	
Masculino	36 (60)
Femenino	24 (40)
Edad*	37 (27 - 49)
Localización	
Intraparenquimal	
3 - 5 quistes	20 (33.3)
> 5 quistes	20 (33.3)
Extraparenquimal	20 (33.3)

* Mediana (P25 - P75)

Tabla 2. Características de las muestras por cada grupo analizado

Tabla 2. Características de las muestras por cada grupo analizado.

Características	Intraparenquimal				Extraparenquimal n (%)	p	valor p ^{1a}	valor p ^{2a}	valor p ^{3a}
	3 - 5 quistes n (%)		> 5 quistes n (%)						
Sexo						< 0,05**			
Masculino	15	(75)	14	(70)	7 (35)				
Femenino	5	(25)	6	(30)	13 (65)				
Edad (años)*	33,5	(24,5 - 38,5)	33,5	(25 - 47,5)	47,5 (40 - 57)	< 0,05 ⁺	0,68	< 0,05	< 0,05

* Mediana (P25 - P75)

** Valor p calculado con prueba de Chi-cuadrado

+ Valor p calculado con prueba de Kruskal Wallis

^a Valor p calculado con prueba de Kruskal Wallis pos-hoc Dunn¹ 3 - 5 quistes vs. > 5 quistes² 3 - 5 quistes vs. Extraparenquimal³ > 5 quistes vs. Extraparenquimal

Imagen 2. Distribución de valores de las IFM en los grupos de estudio

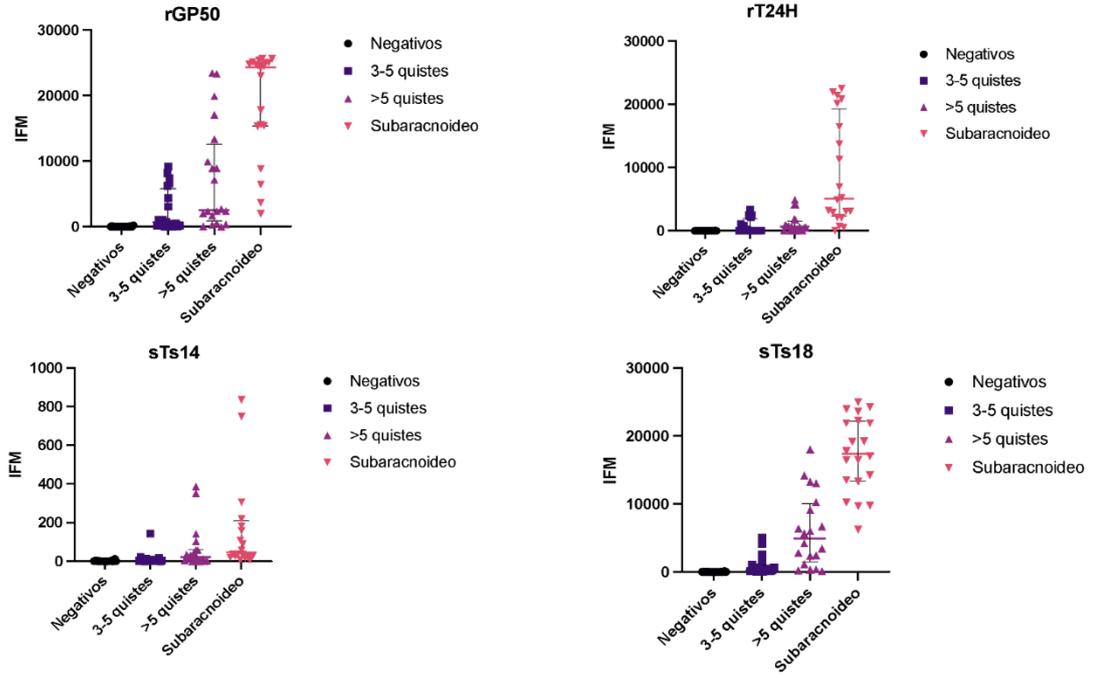


Imagen 2. Distribución de valores de las IFM en los grupos de estudio.

Tabla 3. Valores de IFM de los antígenos por cada grupo analizado

Características	Negativo		Intraparenquimal		Extraparenquimal		p [*]	valor p ^{1 a}	valor p ^{2 b}	valor p ^{3 b}	valor p ^{4 b}	valor p ^{5 b}	valor p ^{6 b}	valor p ^{7 b}
	3 - 5 quistes	> 5 quistes	3 - 5 quistes	> 5 quistes	3 - 5 quistes	> 5 quistes								
Antígeno*														
rGP50	12,15 (7 - 28,3)	668,3 (124,8 - 5 329,3)	668,3 (124,8 - 5 329,3)	2 556,9 (1145,3 - 11673,8)	24 356,3 (15 372,3 - 25 025,9)		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
rT24H	7,5 (4,3 - 11,3)	66,2 (24 - 1 621,4)	66,2 (24 - 1 621,4)	633,4 (76,4 - 1 328,65)	5 059,25 (2 493,5 - 18 307,7)		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
sTs14	1 (0,75 - 2,5)	3,5 (1 - 12,4)	3,5 (1 - 12,4)	21,5 (4 - 58,4)	46,4 (23,4 - 199,9)		< 0,05	< 0,05	0,26	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
sTs18	36,8 (20,5 - 60,8)	368,5 (137,6 - 901,4)	368,5 (137,6 - 901,4)	4 956,5 (1790,2 - 9726,9)	17 406,1 (13 404,3 - 22 049,6)		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

* Mediana (P25 - P75)

^a Valor p calculado con prueba de Kruskal Wallis

^a Valor p calculado con prueba de U de Mann Whitney

^b Valor p calculado con prueba de Kruskal Wallis pos-hoc Dunn

¹ Negativos vs. (Intraparenquimal + Extraparenquimal)

² Negativos vs 3 - 5 quistes

³ Negativos vs. > 5 quistes

⁴ Negativos vs. Extraparenquimal

⁵ 3 - 5 quistes vs. > 5 quistes

⁶ 3 - 5 quistes vs. Extraparenquimal

⁷ > 5 quistes vs. Extraparenquimal

Tabla 4. Valores de IFM en ratios de los antígenos por cada grupo analizado

Características	Negativo		3 - 5 quistes		Intraparenquimal		Extraparenquimal		p ⁺	valor p ¹ a	valor p ^{2b}	valor p ^{3b}	valor p ^{4b}	valor p ^{5b}	valor p ^{6b}	valor p ^{7b}
rGP50	0,23	(0,13 - 0,48)	14,58	(2,72 - 116,33)	55,81	(25,00 - 254,83)	531,67	(335,56 - 546,29)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
rT24H	0,16	(0,10 - 0,30)	1,62	(0,59 - 39,81)	15,55	(1,88 - 32,62)	124,2	(61,22 - 449,47)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
sTs14	0,06	(0,03 - 0,12)	0,22	(0,06 - 0,79)	1,36	(0,26 - 3,76)	2,98	(1,5 - 12,85)	< 0,05	< 0,05	0,23	< 0,05	< 0,05	0,09	< 0,05	0,13
sTs18	0,24	(0,16 - 0,41)	03,02	(1,13 - 7,39)	40,65	(14,68 - 79,78)	142,76	(109,94 - 180,84)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

* Mediana (P25 - P75)

⁺ Valor p calculado con prueba de Kruskal Wallis

^a Valor p calculado con prueba de U de Mann Whitney

^b Valor p calculado con prueba de Kruskal Wallis pos-hoc Dunn

¹ Negativos vs. (Intraparenquimal + Extraparenquimal)

² Negativos vs 3 - 5 quistes

³ Negativos vs. > 5 quistes

⁴ Negativos vs. Extraparenquimal

⁵ 3 - 5 quistes vs. > 5 quistes

⁶ 3 - 5 quistes vs. Extraparenquimal

⁷ > 5 quistes vs. Extraparenquimal

Imagen 3. Representación gráfica de las IFM en ratios de las respuestas a los antígenos evaluados por grupo de estudio

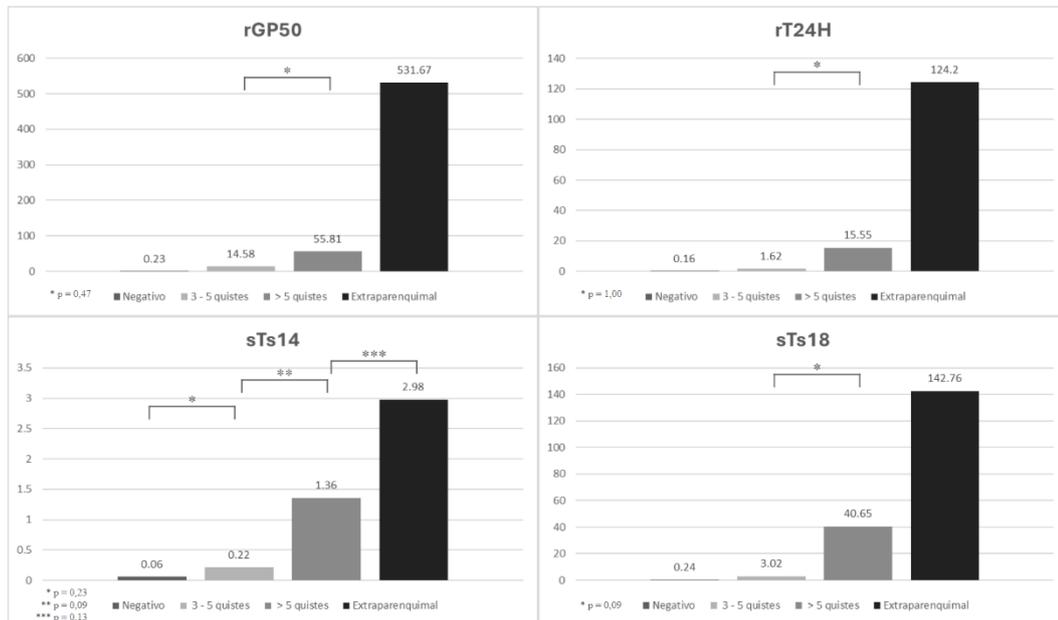


Imagen 3. Representación gráfica de las IFM en ratios de las respuestas a los antígenos evaluados por grupo de estudio.

Tabla 5. Puntos de corte, sensibilidad y especificidad por cada antígeno

Antígeno	Fórmula ^a	IC 95%	ROC ^b	IC 95%	ROC ^b	IC 95%
rGP50						
Punto de corte	45,81		27,25		110,25	
Sensibilidad	93%	(84 - 98)	95%	(86 - 100)	90%	(79 - 96)
Especificidad	85%	(62 - 98)	75%	(50 - 91)	90%	(68 - 99)
rT24H						
Punto de corte	40,73		13,25		23,25	
Sensibilidad	85%	(73 - 93)	93,33%	(83 - 98)	90%	(79 - 96)
Especificidad	95%	(75 - 100)	80%	(56 - 94)	95%	(75 - 100)
sTs14						
Punto de corte	15,55		2		5	
Sensibilidad	53%	(40 - 66)	81,67%	(70 - 90)	73,33%	(60 - 84)
Especificidad	100%	(83 - 100)	70%	(45 - 88)	95%	(75 - 100)
sTs18						
Punto de corte	121,93		74,68		78,88	
Sensibilidad	93%	(83 - 98)	100%	(91 - 100)	98,33%	(88 - 100)
Especificidad	95%	(75 - 100)	95%	(75 - 100)	95%	(75 - 100)

^a Punto de corte calculado con la media + 3 desviaciones standard

^b Punto de corte calculado con curva ROC