



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA  
OBTENCION DEL TITULO PROFESIONAL DE  
MEDICO CIRUJANO**

**TÍTULO:**

Estandarización del modelo de infección experimental  
cerebral con cisticercosis en ovejas

**ALUMNO(S):**

**KATHERINE ALEXANDRA SOTA ORTECHO**

**ASESOR(ES):**

**DR. JAVIER ARTURO BUSTOS PALOMINO MD, MSC , MPH  
DR. HECTOR HUGO GARCIA LESCANO MD, PHD**

**LIMA-PERU  
2019**



## **Miembros del jurado**

**Coordinador:** Dr. Jesús Tamariz Ortiz, PhD

**Profesor Calificador:** Dr. Hugo Umeres Cáceres

**Profesor Calificador:** Dr. Martín Tipismana Barbarán

**Asesores:**

Dr. Javier Arturo Bustos Palomino MD, MSc, MPh

Dr. Hector Hugo Garcia Lescano MD, PhD

## **Dedicatoria y agradecimientos**

A mi familia por su apoyo, confianza y amor. Gracias por ayudarme a cumplir mis objetivos como persona y estudiante.

## **Declaración de financiamiento**

Este trabajo de investigación fue financiado por la Beca Anual de Medicina "Francisco Tejada y Semiramis Reátegui " 2014 de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

## **Declaración de los autores**

El presente Trabajo de Investigación de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.

## **Contenido**

Introducción .....	1
Materiales y Métodos .....	5
Resultados. ....	8
Discusión.....	10
Conclusiones .....	14
Referencias Bibliográficas .....	15
Tablas, gráficos y figuras .....	18

## Resumen

**Introducción:** La neurocisticercosis (NCC) es la causa más importante asociada a epilepsia secundaria en países en desarrollo y probablemente en el mundo, y como tal un problema importante de salud pública. En países endémicos, la NCC se asocia a historia de crisis epilépticas en la mayoría de estudios poblacionales. En el Perú, alrededor de 30% de todos los síndromes epilépticos parecen ser atribuibles a NCC.

**Materiales y métodos:** Se realizó un modelo piloto de infección experimental de NCC en ovejas. Se inoculó post-oncósferas de *T. solium* por vía intracraneal en diez ovejas. La dosis de infección por animal fue de aproximadamente 10 post-oncósferas cultivadas previamente por 30 días. En condiciones de asepsia adecuada se realizó una incisión de 2 cm en la piel del área parietal derecha, y luego se efectuó un orificio en la superficie ósea con un taladro de 2 mm de diámetro. Las post-oncósferas se inyectaron en el lóbulo parietal a través de una aguja de calibre 18 en 0.1 ml de solución salina fisiológica. **Resultados:** Después de tres meses, en dos ovejas se encontró granulomas no específicos y en una oveja se identificó un quiste de 5mm de diámetro en el ventrículo lateral derecho. La evaluación histológica confirmó que el quiste se corresponde con larvas de *T. solium*. **Conclusión:** Este experimento piloto es la prueba de concepto de que es posible infectar ovejas con cisticercosis por inoculación intracraneal.

*Palabras clave:* epilepsia, neurocisticercosis, oveja



## **Abstract**

**Introduction:** Neurocysticercosis (NCC) is the most important cause associated with secondary epilepsy in developing countries and probably in the world, and as a major public health problem. In endemic countries, NCC is associated with a history of epileptic seizures in most population studies. In Peru, around 30% of all epileptic syndromes appear to be attributable to NCC .**Material and Methods:** We performed a pilot experimental infection model of neurocysticercosis in sheep. We inoculated *T. solium* post-oncospheres intracranially in ten sheep. Infective dose per animal was approximately 10 post-oncospheres that had been in culture for 30 days. The procedure was undertaken using proper asepsis and deep anesthesia. A burr hole was made in the right parietal area using a 0.2 mm drill diameter through a previous made 2 cm skin incision. The post-oncospheres were injected into the parietal lobe through a 18 gauge needle in 0.1 mL of physiologic saline. **Results:** After three months, non-specific granulomas were found in 2 sheep and a protruding ventricular cyst of 5mm of diameter was identified in the lateral right ventricle in a single animal. Histological evaluation confirmed that the cyst corresponds to larval stage of *T. solium*. **Conclusions:** This experiment is the proof-of-concept that it is possible to infect sheep with cysticercosis by intracranial inoculation.

*Key words:* epilepsy, neurocysticercosis, sheep

## **Introducción**

La neurocisticercosis (NCC) es la infestación del cerebro humano por la fase larvaria de la *Taenia solium*. Es un problema de salud pública importante en la mayoría de países en vías de desarrollo, asociado con morbilidad neurológica significativa (1). El diagnóstico de esta enfermedad también está en aumento en países industrializados debido a la migración procedente de zonas endémicas, con aproximadamente 2.000 nuevos casos diagnosticados por año sólo en los Estados Unidos, donde las hospitalizaciones y los cargos asociados atribuibles a NCC superan los totales de malaria, así como de todas las otras enfermedades tropicales desatendidas (2). En el Perú, alrededor de 30% de todos los síndromes epilépticos parecen ser atribuibles a NCC (3).

Los seres humanos suelen infectarse con huevos de *T. solium* por la vía fecal-oral. En el intestino, el fluido intestinal disuelve la membrana de los huevos, liberando y activando a la oncósfera. Una vez activada puede penetrar en la pared intestinal. Cuando llega al tejido a través del torrente sanguíneo, generalmente en el músculo o en el sistema nervioso central, la oncósfera se puede transformar en la forma post-oncósfera y convertirse completamente en cisticercos. Posteriormente, el parásito produce una variedad de moléculas que modulan la respuesta inmune del huésped para evitar su destrucción. (4) Las manifestaciones clínicas dependen de los órganos afectados. En los seres humanos los síntomas se deben principalmente a la afectación del sistema nervioso central. Los quistes situados dentro del parénquima cerebral

(NCC intraparenquimatosa), por lo general se degeneran en la siguiente secuencia de quistes viables a quistes inflamados, a tejido granulomatoso focal, y aproximadamente el 40% termina con la formación de una cicatriz calcificada (5)

Muchos aspectos de la enfermedad tales como la inflamación, respuesta inmune, proceso de degeneración parasitaria y calcificación, los mecanismos que conducen a las convulsiones y la epilepsia y las funciones de tratamiento antiparasitario y anti-inflamatoria, todavía están poco estudiados, en gran parte debido a la falta de modelos animales adecuados.

Se ha utilizado cerdos para estudiar aspectos inmunológicos e histopatológicos. (6)-(7) Este modelo animal también ha sido utilizado para evaluar la farmacocinética, seguridad y eficacia de tratamientos antiparasitarios. (8)-(9) El modelo porcino ha servido también para estudios de infección experimental en esta enfermedad. (7),(10),(11) . No obstante, la infección experimental del sistema nervioso central (SNC) del cerdo con *T. solium* es difícil debido a la variabilidad de la eficacia de la infección oral, el costo de la compra y el mantenimiento de los cerdos durante un largo tiempo y la escasez de reactivos comerciales disponibles para la detección de biomarcadores inflamatorios en cerdos.(12)

El grupo de trabajo de cisticercosis en Perú ha estandarizado el modelo de infección experimental de cisticercosis en cerebro de ratas. En este modelo se inyectaron intracranealmente oncósferas activadas de *T. solium* las cuales desarrollaron en quistes cerebrales o metacéstodos con características idénticas

a las observadas en el huésped natural. Aunque este modelo no pasa por la ruta intestinal habitual de entrada, se produjo infecciones reproducibles similares a las observadas en cerdos y seres humanos. La mayoría de las ratas infectadas (64%, n=42) desarrollaron quistes de cisticerco en sus cerebros. La infección fue exitosa en 83% (10/12) de ratas inyectadas con 500 o 750 oncósferas activadas, produciendo ratas con uno o más quistes. Además las ratas infectadas desarrollaron anticuerpos específicos para *T. solium*, y se pudo también detectar antígeno circulante para *T. solium* en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR), utilizando el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Sin embargo este modelo presenta limitaciones, la rata no es el huésped natural de la enfermedad, tiene poco tiempo de vida lo cual no permite estudiar cronicidad de la enfermedad y debido al tamaño del cerebro de la rata, podría haber una exacerbación del efecto de la masa y la inflamación causada por el quiste de *T. solium* (12).

Las ovejas han sido utilizadas como modelo animal para varios propósitos en enfermedades neurológicas y no neurológicas, incluyendo la epilepsia. Estudios anteriores consideran el modelo ovino como un modelo animal adecuado para estudiar epilepsia debido a su tamaño, disponibilidad y bajo costo de mantenimiento. Además su disposición anatómica facilita la aplicación de técnicas estándar de neurocirugía y neuroradiología aplicada en humanos, así como el uso de resonancia magnética y otros métodos de diagnóstico por imágenes (13),(14).

Este estudio piloto tomó ventaja de los estudios realizados para estandarizar el modelo de infección intracerebral en ratas y el seguimiento inmunológico y tomográfico en el modelo porcino para explorar la viabilidad de desarrollar un modelo de NCC en ovejas por medio de la infección intracraneal con post-oncósferas de *T. solium*. El objetivo de este trabajo de investigación es estandarizar un modelo de infección experimental cerebral con cisticercosis en ovejas.

## **Materiales y Métodos**

### ***Animales***

Este trabajo de investigación es un estudio experimental en ovejas. Se infectaron diez ovejas entre cuatro y ocho meses de edad. Las ovejas se obtuvieron de granjas rurales no industrializadas. Los animales fueron revisados por un veterinario para confirmar su buen estado de salud. Y transportadas a las facilidades para animales mayores de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en Lima. Los animales fueron alojados en un corral de 5x5 metros mantenidos en ciclos de 12/12 horas de luz/oscuridad con una temperatura media controlada de 16-18°C, sal mineralizada, alimento en raciones determinadas por edad y agua ad libitum. El trabajo de investigación se llevó a cabo bajo la aprobación del Comité Institucional de Ética para el Cuidado y Uso de Animales de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

### ***Preparación de la etapa Post-oncósfera***

En base a los protocolos previos para infección experimental en cerebro de rata, se realizó una infección experimental usando post-oncósferas de *T. solium*. Se recolectaron tenias adultas de pacientes humanos siguiendo el régimen de tratamiento con niclosamida (12). Para obtener la etapa de post-oncósfera, los huevos se obtuvieron de proglótides grávidas de *T. solium* y se incubaron en hipoclorito de sodio (0,75%) durante 10 minutos a 4 °C. Posteriormente, las oncósferas fueron

activadas para luego crecer en una monocapa de células de cultivo HCT-8 durante treinta días (12),(15).

### ***Infección intracraneal***

Se inocularon aproximadamente 10 post-oncósferas de *T. solium* por vía intracraneal. Los animales fueron anestesiados y sedados usando ketamina (Ket-A-10®), 20 mg / kg intramuscular (IM), clorhidrato de xilazina (Dormi-Xyl®2), 0.3 mg / kg IM, y ketoprofeno (Profenid®) 3 mg / kg IM. En condiciones de asepsia adecuada se realizó una incisión de 2 cm en la piel del área parietal derecha, y luego se efectuó un orificio en la superficie ósea con un taladro de 2 mm de diámetro (Figura 01). Las post-oncósferas se inyectaron en el lóbulo parietal a través de una aguja de calibre 18 en 0.1 ml de solución salina fisiológica. La aguja de calibre 18 tiene un diámetro interior de 0.84 mm lo que permite el paso de oncósferas de 30 días de maduración las cuales tienen un diámetro de 0.5 mm aproximadamente. La aguja se introdujo aproximadamente a 2.0 cm de profundidad para llegar parénquima cerebral parietal. Cinco de los diez animales fueron inmunosuprimidos usando 1mg/kg/día de metilprednisolona por 3 días inmediatamente después de la infección (16). Además recibieron como terapia analgésica post-quirúrgica ketoprofeno 2 mg / kg / día IM durante 3 días.

Los animales fueron sacrificados 3 meses después de la infección experimental. Se utilizó una combinación de un sedante, un analgésico y relajante muscular, que juntos

proporcionaron anestesia general del animal: el sedante ketamina 20 mg/kg, vía IM y el analgésico y relajante muscular clorhidrato de xilazina 2mg/kg, vía IM. Posteriormente se utilizó una sobredosis de pentobarbital sódico como hipnótico y anticonvulsivante (Halatal®) 120 mg/Kg, vía IM. La totalidad de los cerebros fueron retirados para examen y disección. Las estructuras anómalas fueron identificadas y teñidas con hematoxilina-eosina (H-E) para su análisis. Además los órganos internos fueron examinados cuidadosamente para identificar la infección parasitaria concomitante.

### ***Detección de antígeno y anticuerpo para cisticercosis***

Las muestras de sangre se realizaron cada dos semanas para evaluar biomarcadores serológicos de infección. La prueba de Electro Inmuno Transferencia (Western Blot EITB), la cual utiliza una fracción semipurificada que contiene siete antígenos de glicoproteínas de *T. solium* o bandas de diagnóstico (GP50, GP42-39, GP24, GP21, GP18, GP14 y GP13) en un formato de inmunotransferencia para la captura de anticuerpos. Las reacciones de al menos una banda se consideraron positivas (17). Se utilizó también la prueba de ELISA para captura de antígenos, para esta prueba se utilizó el anticuerpo monoclonal B158C11A10 en plasma de oveja. (18) (19).



## **Resultados.**

La inoculación intracraneal con oncósferas se realizó en diez ovejas hembras. No hubo complicaciones después de la intervención y los animales no mostraron signos de dolor según la escala propuesta por Guedes y colaboradores (20). Al cabo de una hora después de suministrar la anestesia, las ovejas volvieron gradualmente a su comportamiento normal. Tres ovejas murieron antes del final de los 90 días de seguimiento. Por informes de necropsia, dos de ellas fallecieron por obstrucción intestinal por *Moniezia expansa* y otra debido a una infección intestinal, los tres animales pertenecían al grupo no inmunosuprimido. Las siete ovejas restantes fueron sacrificadas 3 meses después de la inoculación. Todos los cerebros, se extrajeron para el análisis patológico. En cuatro de ellos, no se encontró ninguna estructura que sugiera infección por cisticercosis. En el grupo de animales inmunosuprimidos, en dos ovejas se encontraron granulomas no específicos (Figura 02) que muestran un conglomerado de linfocitos y en una se identificó un quiste ventricular protruido de 5mm de diámetro en el ventrículo lateral derecho. Por observación microscópica directa y evaluación histológica con tinción de H-E se confirmó que el quiste corresponde a una larva de *T. solium*, un rostelo (corona de ganchos) y cuatro ventosas fueron identificados claramente (Figura 03). Estos hallazgos anormales (dos granulomas y un quiste) fueron encontrados en tres ovejas que pertenecen al grupo inmunosuprimido.

Todas ovejas mostraron otras infecciones parasitarias concomitantes en la necropsia. Ocho estaban infectadas con *Moniezia expansa*, cinco con *Fasciola hepatica*, dos con *Thysanosoma actinioides* y dos con *Taenia hydatigena*. Seis de ellos tenían infecciones multiparasitarias como se muestra en la tabla 01. (Ver tabla 01)

En el grupo inmunosuprimido, la prueba de ELISA mostró resultados positivos para cuatro de cinco ovejas al inicio del estudio. Una oveja se sero-convirtió durante el seguimiento de negativo a positivo. Los resultados de la detección de anticuerpos EITB WB mostraron resultados positivos en dos de las cinco ovejas al inicio del estudio, y también se observó sero-conversión, dos ovejas negativas se volvieron positivas. En el grupo de ovejas no inmunosuprimidas tampoco se observó relación entre los casos positivos a ELISA con EITB WB. Los resultados de ELISA mostraron tres resultados positivos al inicio del estudio, una cambió a valores negativos durante el seguimiento y dos a valores positivos. Los resultados de EITB WB mostraron resultados positivos para dos de cinco ovejas al inicio del estudio y durante el seguimiento dos sero-convirtieron, uno de positivo a negativo y otro de negativo a positivo. (Ver tabla 02)

## **Discusión**

Este experimento exploratorio proporciona la prueba de concepto de que la infección intracraneal experimental con post-oncósferas de *T. solium* pueden causar NCC en el modelo de oveja. Al menos una infección parasitaria definitiva y dos hallazgos de granulomas inespecíficos se observaron sólo en ovejas tratadas con metilprednisolona, lo que sugiere que la inmunidad puede jugar un rol importante en este modelo experimental de infección. Se utilizó metilprednisolona, el cual es un glucocorticoide comúnmente utilizado para tratar trastornos inflamatorios y como inmunosupresor en trasplantes de órganos. El principal objetivo de este fármaco son los glóbulos blancos. Se utilizó un esquema corto de tratamiento, por tres días, similar a la utilizada por Feltrin y colaboradores en cabras, en el cual se demostró disminución significativa del conteo de glóbulos blancos con respecto al valor basal y hasta a los 28 días posteriores. (21) Sin embargo, la dosis utilizada en este experimento fue inferior en dosis (10mg/kg vs 1mg/kg) por lo que es posible que las ovejas no llegaran a un rango de inmunosupresión adecuada. El diagnóstico serológico de la infección no es útil en este experimento. Sus resultados erráticos podrían explicarse por la parasitosis concomitante y las consiguientes reacciones cruzadas (22).

En este estudio se utilizó post-oncósferas en lugar de oncósferas activadas. Un estudio previo realizado por el grupo de cisticercosis en Perú mostró que diferentes líneas celulares son capaces de respaldar el desarrollo in vitro de las post-oncósferas

de *T. solium*, siendo la más exitosa las células HCT-8 (32%). (4) Se ha descrito un modelo de infección con post-oncósferas en cerebro de ratas, las cuales fueron capaces de convertirse en cisticercos maduros, siendo el porcentaje de animales infectados 63% (5/8) por inoculación intracraneal con 10 post-oncósferas.(4)

El estudio de NCC en pacientes ha proporcionado información importante sobre la enfermedad, sin embargo existen limitaciones, las muestras se recolectan usando procedimientos mínimamente invasivos, entre ellos muestras de sangre, y las muestras de tejido cerebral o líquido cefalorraquídeo solo se pueden obtener por necesidad clínica o diagnóstica. Además, es necesario encontrar mejores opciones terapéuticas para pacientes con epilepsia secundaria a NCC, ya que muchos pacientes sufren convulsiones refractarias al tratamiento disponible (23). Por esto es necesario el uso y desarrollo continuo de modelos animales apropiados.

Se ha reportado modelos animales que utilizan *T. solium*, *T. crassiceps* y *M. corti* en ratones mayor, ratas, cerdos e incluso monos Rhesus (*Macaca mulatta*), lo cual ha generado conocimiento sobre los mecanismos de la enfermedad. Sin embargo, existe una gran necesidad de modelos animales de NCC que sean capaces de desarrollar convulsiones y epilepsia (23).

Las ovejas se han utilizado ampliamente como modelos biomédicos para la investigación de varias condiciones fisiológicas y patológicas (24). La infección

nerológica por coenurosis cerebri, la fase larvaria de *Taenia multiceps* ha sido ampliamente reportado en el ganado ovino. La transmisión de coenurosis, es similar a *T. solium*, sigue la ruta fecal-oral y el metacéstodo (fase larvaria) se desarrolla en el cerebro y la médula espinal (25). Este hecho demuestra la capacidad de los cestodos para infectar estructuras del sistema nervioso central y desarrollar quistes cerebrales en el ganado ovino. Los estudios relacionados con epilepsia en el modelo ovino mostraron consistentemente que este mamífero es capaz de desarrollar epilepsia y estatus epiléptico. El modelo ovino ha servido para estudiar convulsiones provocadas y medir la actividad eléctrica generada por la epilepsia, la cual puede ser registrada por electrodos sobre la piel, por vía subcutánea o dentro del área cortical por medio de electroencefalografía, así mismo, la manifestación clínica de la epilepsia se puede observar en este modelo animal (13, 26).

Un modelo animal más adecuado representaría un gran paso en el estudio de la NCC y la epilepsia. Se ha utilizado el modelo de rata para estudiar infección intracraneal con NCC, el cual tiene algunas ventajas como su fácil manejo, bajo costo de mantenimiento, alta disponibilidad y protocolos quirúrgicos y experimentales (12). Sin embargo, el modelo de rata tiene dos limitaciones principales. En primer lugar, los roedores difieren significativamente de los seres humanos, tanto en tamaño como en su organización neuroanatómica. En segundo lugar, las ratas tienen una vida mucho más cortas que los seres humanos, lo cual es un impedimento para estudiar condiciones crónicas como la epilepsia. Estos dos inconvenientes se reducen utilizando ovejas jóvenes. La media de la esperanza de vida de una oveja es de 12 a

15 años (rata: 2-3 años) (27),(28). El cerebro ovino tiene una corteza con más circunvoluciones y estructuras similares a las del ser humano y un peso de 180 gr (rata: 2 gr, humano: 1300-1400gr)). También la disponibilidad de Atlas bien detallados del cerebro de ovejas hace que las interpretaciones, la investigación traslacional y la intervención estereotáxica sean posibles.

Por otro lado, el modelo ovino tiene grandes ventajas sobre el cerdo, el huésped intermediario natural de la *T. solium*. El cerdo no se ha desarrollado como modelo de epilepsia por un número de razones. Rara vez tiene convulsiones manifiestas y los procedimientos invasivos son difíciles de realizar debido al espesor de su cráneo. Casi no se ha realizado electroencefalografía en cerdos (29, 30). Además, el mantenimiento y manejo de los cerdos es más exigente y costoso que el del modelo ovino (31).

Sobre la base del hallazgo del estudio, se aconseja la introducción de posibles modificaciones para mejorar la tasa de éxito de infección. Se recomienda aumentar la dosis de inoculación de post-oncósferas, adquirir los animales en criaderos industrializados para asegurar su buen estado de salud o exposición a otras parasitosis. Así como, inmunosupresión más agresiva y uso de marcadores de inmunidad para evidenciar la respuesta a los corticoides.

## **Conclusiones**

Este estudio piloto sugiere la viabilidad de las ovejas como modelo animal para la infección experimental intracraneal con *T. solium*. Esto podría servir como paso clave para estudiar nuevos enfoques de terapia, aspectos poco conocidos de esta enfermedad y los efectos crónicos de la NCC y la epilepsia en el cerebro.

## Referencias Bibliográficas

1. Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, Strohmeyer M, Bartalesi F, Bustos JA, et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(10):e2480. Epub 2013/11/10.
2. O'Neal SE, Flecker RH. Hospitalization frequency and charges for neurocysticercosis, United States, 2003-2012. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(6):969-76. Epub 2015/05/20.
3. Moyano LM, Saito M, Montano SM, Gonzalez G, Olaya S, Ayvar V, et al. Neurocysticercosis as a cause of epilepsy and seizures in two community-based studies in a cysticercosis-endemic region in Peru. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(2):e2692. Epub 2014/02/20.
4. Palma S, Chile N, Carmen-Orozco RP, Trompeter G, Fishbeck K, Cooper V, et al. In vitro model of postoncosphere development, and in vivo infection abilities of *Taenia solium* and *Taenia saginata*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(3):e0007261. Epub 2019/03/15.
5. Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol*. 2005;4(10):653-61. Epub 2005/09/20.
6. Evans CA, Gonzalez AE, Gilman RH, Verastegui M, Garcia HH, Chavera A, et al. Immunotherapy for porcine cysticercosis: implications for prevention of human disease. Cysticercosis Working Group in Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56(1):33-7. Epub 1997/01/01.
7. Deckers N, Kanobana K, Silva M, Gonzalez AE, Garcia HH, Gilman RH, et al. Serological responses in porcine cysticercosis: a link with the parasitological outcome of infection. *Int J Parasitol*. 2008;38(10):1191-8. Epub 2008/03/11.
8. Gonzalez AE, Gavidia C, Falcon N, Bernal T, Verastegui M, Garcia HH, et al. Protection of pigs with cysticercosis from further infections after treatment with oxfendazole. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(1):15-8. Epub 2001/08/16.
9. Gonzalez AE, Bustos JA, Jimenez JA, Rodriguez ML, Ramirez MG, Gilman RH, et al. Efficacy of diverse antiparasitic treatments for cysticercosis in the pig model. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(2):292-6. Epub 2012/08/03.
10. Santamaria E, Plancarte A, de Aluja AS. The experimental infection of pigs with different numbers of *Taenia solium* eggs: immune response and efficiency of establishment. *J Parasitol*. 2002;88(1):69-73. Epub 2002/06/11.
11. Verastegui M, Gonzalez A, Gilman RH, Gavidia C, Falcon N, Bernal T, et al. Experimental infection model for *Taenia solium* cysticercosis in swine. Cysticercosis Working Group in Peru. *Vet Parasitol*. 2000;94(1-2):33-44. Epub 2000/11/18.
12. Verastegui MR, Mejia A, Clark T, Gavidia CM, Mamani J, Ccopa F, et al. Novel rat model for neurocysticercosis using *Taenia solium*. *Am J Pathol*. 2015;185(8):2259-68. Epub 2015/07/29.



13. Opdam HI, Federico P, Jackson GD, Buchanan J, Abbott DF, Fabinyi GC, et al. A sheep model for the study of focal epilepsy with concurrent intracranial EEG and functional MRI. *Epilepsia*. 2002;43(8):779-87. Epub 2002/08/16.
14. Stypulkowski PH, Giftakis JE, Billstrom TM. Development of a large animal model for investigation of deep brain stimulation for epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2011;89(2):111-22. Epub 2011/02/22.
15. Chile N, Clark T, Arana Y, Ortega YR, Palma S, Mejia A, et al. In Vitro Study of *Taenia solium* Postoncospherical Form. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2):e0004396. Epub 2016/02/11.
16. Wei L, Xue T, Yang H, Zhao GY, Zhang G, Lu ZH, et al. Modified uterine allotransplantation and immunosuppression procedure in the sheep model. *PLoS One*. 2013;8(11):e81300. Epub 2013/11/28.
17. Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *J Infect Dis*. 1989;159(1):50-9. Epub 1989/01/01.
18. Rodriguez S, Dorny P, Tsang VC, Pretell EJ, Brandt J, Lescano AG, et al. 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;199(9):1345-52. Epub 2009/04/11.
19. Brandt JR, Geerts S, De Deken R, Kumar V, Ceulemans F, Brijs L, et al. A monoclonal antibody-based ELISA for the detection of circulating excretory-secretory antigens in *Taenia saginata* cysticercosis. *Int J Parasitol*. 1992;22(4):471-7. Epub 1992/07/01.
20. Guedes AG, Pluhar GE, Daubs BM, Rude EP. Effects of preoperative epidural administration of racemic ketamine for analgesia in sheep undergoing surgery. *Am J Vet Res*. 2006;67(2):222-9. Epub 2006/02/04.
21. Feltrin C, Cooper CA, Mohamad-Fauzi N, Rodrigues V, Aguiar LH, Gaudencio-Neto S, et al. Systemic immunosuppression by methylprednisolone and pregnancy rates in goats undergoing the transfer of cloned embryos. *Reprod Domest Anim*. 2014;49(4):648-56. Epub 2014/06/20.
22. McManus DP. Immunodiagnosis of sheep infections with *Echinococcus granulosus*: in 35 years where have we come? *Parasite Immunol*. 2014;36(3):125-30. Epub 2013/09/17.
23. de Lange A, Mahanty S, Raimondo JV. Model systems for investigating disease processes in neurocysticercosis. *Parasitology*. 2018:1-10. Epub 2018/11/16.
24. Entrican G, Wattedgedera SR, Griffiths DJ. Exploiting ovine immunology to improve the relevance of biomedical models. *Mol Immunol*. 2015;66(1):68-77. Epub 2014/09/30.
25. Anwar S, Mahdy E, El-Nesr KA, El-Dakhly KM, Shalaby A, Yanai T. Monitoring of parasitic cysts in the brains of a flock of sheep in Egypt. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2013;22(3):323-30. Epub 2013/10/22.

26. Cwynar P, Kolacz R, Walerjan P. Electroencephalographic recordings of physiological activity of the sheep cerebral cortex. *Pol J Vet Sci.* 2014;17(4):613-23. Epub 2015/02/03.
27. Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL. *The laboratory rat.* 2nd ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier; 2006. xvi, 912 p. p.
28. Valdez R, Krausman PR. *Mountain sheep of North America.* Tucson: University of Arizona Press; 1999. xii, 353 p. p.
29. Prasad KN, Chawla S, Prasad A, Tripathi M, Husain N, Gupta RK. Clinical signs for identification of neurocysticercosis in swine naturally infected with *Taenia solium*. *Parasitol Int.* 2006;55(2):151-4. Epub 2006/03/07.
30. Bower MR, Stead M, Van Gompel JJ, Bower RS, Sulc V, Asirvatham SJ, et al. Intravenous recording of intracranial, broadband EEG. *J Neurosci Methods.* 2013;214(1):21-6. Epub 2013/01/15.
31. Arora N, Tripathi S, Kumar P, Mondal P, Mishra A, Prasad A. Recent advancements and new perspectives in animal models for Neurocysticercosis immunopathogenesis. *Parasite Immunol.* 2017;39(7). Epub 2017/05/04.

## Tablas, gráficos y figuras

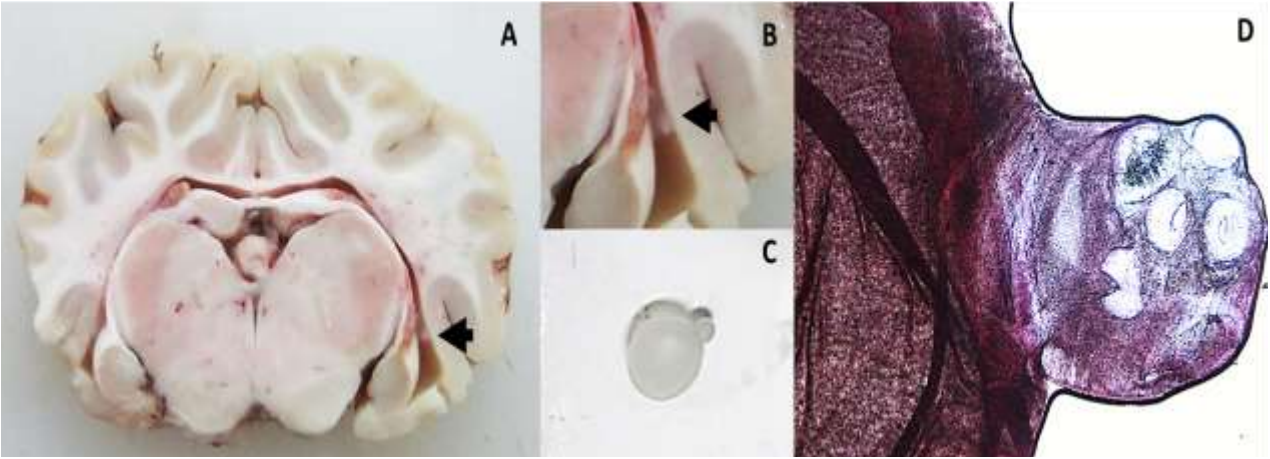
**Figura 01.** Procedimiento para hacer un pequeño orificio sobre el lóbulo parietal derecho.



**Figura 02.** Fotografía del cerebro de una oveja que muestra un granuloma no específico



**Figura 03.** A-B: fotografía del cerebro de una oveja que muestra un quiste ventricular (flecha negra). C: Quiste ventricular con escolex evaginado. D: Tinción de H-E (40x) muestra escolex, cuatro ventosas y un rostelo.



**Tabla 01.** Descripción basal de los ovinos, hallazgos en la necropsia.

		<b>Parásitos en el momento de la necropsia (órganos internos)</b>				
	<b>ID</b>	<b>Hallazgos Cerebrales</b>	<i>Moniezia expansa</i>	<i>Fasciola hepatica</i>	<i>Thysanosoma actinioides</i>	<i>Taenia hydatigena</i>
Inmunosuprimidos	9096	Quistes ventriculares	+	+	-	-
	9092	Granuloma inespecífico	+	+	-	-
	9099	Granuloma inespecífico	+	-	+	-
	9091	-	-	+	-	+
	9095	-	+	+	+	-
No Inmunosuprimidos	9093	-	+	-	-	+
	9094 <sup>(¥1)</sup>	-	+	-	-	-
	9097 <sup>(¥2)</sup>	-	+	-	-	-
	9098 <sup>(¥1)</sup>	-	+	-	-	-
	9100	-	-	+	-	-

(Bs) Basal, (F-U) seguimiento, <sup>(¥1)</sup> Sacrificados el día 45 del estudio, <sup>(¥2)</sup> Sacrificados el día 50 del estudio

**Tabla 02.** Resultados de las pruebas serológicas

		Antígeno						Western blot (# de bandas)				
		ID	OD		Ratio				Bs		F-U	
			Bs	F-U	Bs	F-U			Bs	F-U	Bs	F-U
Immunosuprimidos		9096	0.636	2.697	22.71	(+)	99.88	(+)	0	(-)	1	(+)
		9092	0.543	2.721	19.39	(+)	100.77	(+)	0	(-)	0	(-)
		9099	0.016	0.047	0.571	(-)	0.671	(-)	1	(-)	1	(+)
		9091	2.894	2.814	103.35	(+)	104.22	(+)	3	(+)	1	(+)
		9095	1.194	0.013	42.64	(+)	0.481	(-)	0	(-)	2	(+)
No Inmunisuorimidos		9093	0.016	2.821	0.57	(-)	104.48	(+)	0	(-)	1	(+)
		9094 <sup>(¥1)</sup>	0.64	2.805	22.85	(+)	103.88	(+)	0	(-)	0	(-)
		9097 <sup>(¥2)</sup>	0.015	2.766	0.535	(-)	102.44	(+)	0	(-)	1	(+)
		9098 <sup>(¥1)</sup>	3.035	3.115	108.39	(+)	111.25	(+)	1	(+)	0	(-)
		9100	2.894	0.01	103.35	(+)	0.37	(-)	1	(+)	1	(+)

(Bs) Basal, (F-U) seguimiento, <sup>(¥1)</sup> Sacrificados el día 45 del estudio, <sup>(¥2)</sup> Sacrificados el día 50 del estudio. Cut off: 0.028