



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

LA PRESENCIA DE ATROFIA
HIPOCAMPAL EN PACIENTES
CON NEUROCISTICERCOSIS
CALCIFICADA Y FACTORES
ASOCIADOS

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA
EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN
EPIDEMIOLÓGICA

SOFÍA STEFANIE SÁNCHEZ BOLUARTE

LIMA - PERÚ

2020

ASESOR

Héctor Hugo García Lescano, MD, PhD

JURADO DE TESIS

Dr. Elmer Alejandro Llanos Cuentas

PRESIDENTE

Dr. Jesús Lorenzo Chirinos Caceres

VOCAL

Dra. Mónica Jehnny Pajuelo Travezaño

SECRETARIA

DEDICATORIA.

A mis padres que me enseñaron a ser perseverante.

A mis hermanas, por la confianza y el apoyo.

AGRADECIMIENTOS.

Al Equipo de Cisticercosis por el trabajo constante.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Financiada por el Centro de Salud Global de la UPCH

Tabla de contenidos

1	INTRODUCCIÓN.....	1
2	PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
4	MARCO TEÓRICO	7
5	JUSTIFICACIÓN.....	13
6	OBJETIVOS.....	14
6.1.	Objetivo general	14
6.2.	Objetivos secundarios	14
7.	METODOLOGÍA.....	15
7.1.	Diseño del estudio.....	15
7.2.	Población.....	15
7.3.	Muestra.....	16
7.3.1.	Criterios de selección	17
7.4.	Operacionalización de variables.....	22
7.4.1.	Variable desenlace y covariable principal.....	22
7.4.2.	Otras covariables principales.....	23
7.5.	Procedimientos y técnicas.....	25
7.6.	Consideraciones éticas	26
7.7.	Plan de análisis	26
8.	RESULTADOS	28
9.	DISCUSIÓN.....	32
10.	CONCLUSIONES.....	37
11.	RECOMENDACIONES	38
12.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
13.	ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: En países endémicos es frecuente observar pacientes con neurocisticercosis (NCC) calcificada asociada a atrofia hipocampal, la cual a su vez puede estar asociada a epilepsia resistente al tratamiento por lo que este estudio buscó comparar la frecuencia de atrofia hipocampal y explorar factores asociados a su presencia, en pacientes con NCC calcificada, NCC viable y en pobladores rurales.

Métodos: Se seleccionaron 197 individuos con NCC calcificada, 38 con NCC viable y 197 pobladores rurales mayores de 40 años. Las 432 resonancias fueron leídas por dos neuroradiólogos y un neurólogo experto en NCC; luego se realizó un análisis de regresión mediante el modelo lineal generalizado, explorando los factores asociados a atrofia hipocampal.

Resultados: La atrofia hipocampal fue más frecuente en pacientes con NCC calcificada que en los pacientes con NCC viable (53/197, 26.9%, versus 3/38, 7.9%, RP 4.92, IC: 1.25-19.44, $p=0.023$) o en pobladores rurales mayores de 40 años (53/197, 26.9%, versus 16/197, 8.1%, RP 3.31, IC: 1.96-5.59, $p>0.000$).

Conclusiones: La frecuencia de atrofia hipocampal en los pacientes con NCC calcificada es 4 veces más frecuente que en pacientes con NCC viable y 2 veces más frecuente que en la población en general, lo que sugiere que la atrofia hipocampal se asocia a NCC calcificada y podría desarrollarse como consecuencia de la NCC.

PALABRAS CLAVE: Neurocisticercosis, atrofia hipocampal, epilepsia, calcificación. (DeCS/BIREME)

ABSTRACT

Introduction: In endemic countries it is common to observe patients with calcified neurocysticercosis (NCC) associated with hippocampal atrophy, which in turn may be associated with treatment-resistant epilepsy, so this study sought to compare the frequency of hippocampal atrophy and explore factors associated with its presence, in patients with calcified NCC, viable NCC and in rural residents.

Methods: One hundred ninety-seven individuals with calcified NCC, 38 with viable NCC and 197 rural residents older than 40 years were selected. The 432 resonances were read by two neuroradiologists and an expert neurologist in NCC; Then a regression analysis was performed using the generalized linear model, exploring the factors associated with hippocampal atrophy.

Results: Hippocampal atrophy was more frequent in patients with calcified NCC than in patients with viable NCC (53/197, 26.9%, versus 3/38, 7.9%, PR 4.92, CI: 1.25-19.44, $p=0.023$) or in older rural residents. of 40 years (53/197, 26.9%, versus 16/197, 8.1%, PR 3.31, CI: 1.96-5.59, $p>0.000$).

Conclusions: The frequency of hippocampal atrophy in patients with calcified NCC is 4 times more frequent than in patients with viable NCC or twice more frequent than in the general population, which suggests that hippocampal atrophy is associated with calcified NCC and could develop as a consequence of NCC.

KEY WORDS: Neurocysticercosis, hippocampal atrophy, epilepsy, calcification.
(MeSH/NLM)

1 INTRODUCCIÓN

La neurocisticercosis (NCC) es una enfermedad causada por el estadio larval de la *Taenia solium*, aproximadamente afecta a 50 millones de personas en el mundo y es endémico en Latinoamérica, India, Asia y África. En estas zonas, la NCC es una de las causas más comunes de epilepsia. (1, 2) La larva se establece en el parénquima cerebral como un quiste viable, luego se degenera, y después puede desaparecer o dejar una calcificación en el cerebro del hospedero. (3-5) La epilepsia afecta a 70 millones de personas en el mundo y de estas, a 5 millones en Latinoamérica. Existe una brecha de tratamiento mayor del 80% en pacientes con epilepsia de países pobres, siendo actualmente una de las prioridades de la OMS, La Liga Internacional Contra la Epilepsia y otras agencias de desarrollo. (6, 7) La NCC es la principal causa de epilepsia adquirida en países en desarrollo, asimismo, en países endémicos, la NCC impacta en la frecuencia de epilepsia en un estimado de un 30%. (8) La NCC contribuye a la frecuencia de epilepsia en Latinoamérica, debido a esto reducir los casos de NCC podría contribuir a disminuir la carga de epilepsia. (9)

La epilepsia mesial del lóbulo temporal asociada a la esclerosis hipocampal (MTLE-HS, por sus siglas en inglés) es la causa más común de epilepsia en el mundo. (10) Este tipo de epilepsia usualmente es resistente al tratamiento médico farmacológico, por lo que se opta por el tratamiento quirúrgico. (1)

Antiguamente se creía que las crisis epilépticas por NCC se debían a que el quiste empezaba el proceso de degeneración. Sin embargo, estudios recientes han

mostrado que los pacientes con NCC presentan crisis epilépticas en diferentes estadios en el que se encuentren los quistes.(11) En el estadio vesicular, las crisis se producen por una reacción que se produce alrededor del quiste en la cual se dan los procesos de gliosis, astrocitosis y posiblemente daño axonal, mientras que en el estadio coloidal y granular, las crisis son provocadas por la reacción inflamatoria asociada a la respuesta inmune del hospedero, y el daño que esta reacción genera. En el estadio de calcificación, alrededor del parásito muerto se desarrollan áreas de gliosis que pueden constituir focos epileptógenos. Asimismo, se ha evidenciado que alrededor de las calcificaciones puede existir edema cerebral, el cual está asociado a la presencia de crisis epilépticas. (9, 12) y sugiere una posible exposición del material antigénico de la calcificación al parénquima cerebral. Adicionalmente a lo anterior, hay evidencia creciente de que la atrofia hipocampal podría ser otro factor implicado en la ocurrencia de crisis en NCC.(2)

Recientemente, hay evidencia creciente de que la presencia de atrofia hipocampal está asociada a NCC. En países endémicos, ambas patologías son de alta frecuencia por lo que inicialmente se planteó que la coexistencia de ambas patologías podría ser coincidental. En un estudio con 290 pacientes sometidos a cirugía de epilepsia por esclerosis hipocampal en Brasil, se visualizaron calcificaciones en la imagen en 112 (38.6%), y de estos en 58 (51.8%) se encontró una calcificación única. Asimismo, en 43/58 (74.1%) se encontró que la calcificación se ubicaba en el mismo lado de la esclerosis hipocampal. (12) Además, en otro estudio se encontraron calcificaciones en 71/191 (37.2%) pacientes que iban a ser sometidos a cirugía de epilepsia por esclerosis hipocampal. (6, 13) Aunque la asociación entre

ambas patologías podría ser una coincidencia debido a la alta prevalencia de ambas, especialmente en lugares endémicos, existe creciente evidencia de esta asociación.

(14)

2 PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio transversal conformado por 3 grupos provenientes de estudios previos, el primer grupo conformado por pacientes con NCC calcificada, el segundo grupo por pacientes con NCC viable, y el tercero conformado por pobladores rurales sanos; con el objetivo de determinar la frecuencia de atrofia hipocampal en cada grupo, y explorar la asociación entre la presencia de atrofia hipocampal y la NCC calcificada.

El grupo de pacientes con NCC calcificada, estaban en seguimiento en un estudio de cohorte en el que se evaluó la presencia de crisis epilépticas y de recaídas, los 244 primeros participantes además tenían una resonancia cerebral previa al ingreso a la cohorte.

El segundo grupo estaba conformado por pacientes con NCC viable que provenían de 2 ensayos clínicos para el tratamiento de la NCC intraparenquimal. Los criterios de inclusión de ese estudio eran edad entre 18 a 60 años y diagnóstico de epilepsia. Asimismo, se excluyeron a aquellos que tenían calcificaciones basales debido a que estos representan el componente crónico de la NCC, por lo que se podría sobreestimar la asociación entre la atrofia y la NCC viable en este grupo de pacientes.

El tercer grupo estaba formado por pobladores provenientes de una zona rural, que fueron incluidos a partir del estudio poblacional de cohorte proveniente de

Atahualpa, una zona rural de Ecuador, los cuales eran mayores de 40 años y tenían resonancia y tomografía en la que no se evidenciaron lesiones compatibles con neurocisticercosis, donde tuvieron como objetivo determinar la prevalencia de enfermedades neurológicas, siendo seleccionados los más jóvenes, este grupo fue incluido debido a la importancia de incluir un grupo de participantes sanos provenientes de zona rural como los casos.

Luego se evaluó la presencia de atrofia hipocampal mediante la evaluación de las resonancias por dos expertos con el uso de la escala de Scheltens, posteriormente, las lecturas discordantes se discutieron con un tercer experto.

(14)

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La atrofia hipocampal es una de las causas más frecuentes de epilepsia y la evidencia de asociación entre la NCC y la atrofia hipocampal ha aumentado. Esta asociación podría ser solo una coincidencia debido a la alta prevalencia de ambas patologías; sin embargo, existe evidencia de que la NCC podría estar relacionada en la fisiopatología de la atrofia hipocampal y amerita mayor investigación. (2)

4 MARCO TEÓRICO

Cisticercosis y neurocisticercosis

El ciclo de la *Taenia solium* comprende a dos hospederos. El humano es el hospedero definitivo, quien alberga al gusano intestinal, en cambio tanto humanos y cerdos actúan como hospederos intermediarios, quienes pueden albergar cisticercos. (15)

La larva de la *Taenia solium* es quística, contiene líquido y al escólex. El humano ingiere los quistes en la carne contaminada del cerdo, estos llegan a los intestinos, donde el escólex se evagina y madura en un gusano en forma de cinta de 2 a 4 metros. Los proglótidos grávidos y huevos fértiles microscópicos, cada uno conteniendo la oncósfera, pasan al ambiente por las heces. (Figura 1)

En lugares con pobre saneamiento, donde los animales son criados al aire libre, los cerdos tienen acceso a heces humanas que podrían contener huevos de *Taenia solium*. Después de la ingesta de estos, los embriones son liberados de los huevos en los intestinos y cruzan la mucosa intestinal hacia el torrente sanguíneo, llegando a diferentes tejidos, incluyendo el cerebro, donde se desarrollan en cisticercos. Los cerdos que ingieren huevos infectantes en las heces humanas, desarrollan cisticercosis y se convierten en hospederos intermediarios. (16)

Así como los cerdos, los humanos pueden desarrollar cisticercosis después de la ingesta de huevos de *Taenia solium*, que ocurre de forma más frecuente mediante la transmisión fecal oral de un contacto cercano con teniasis.

Estadios del quiste

Los quistes viables son de forma oval o redonda. Poseen una membrana transparente, por la cual el escólex se visualiza como un nódulo pequeño, siendo el estadio vesicular.

Los quistes viables pueden permanecer de esta manera por años, pero eventualmente se empiezan a degenerar, provocando una respuesta inflamatoria y la formación de un granuloma. El quiste pasa por un estadio coloidal donde es rodeado por una cápsula inflamatoria bien definida, formada por una reacción inflamatoria celular (células plasmáticas, linfocitos, macrófagos y eosinófilos). (15)

Esta reacción compromete las estructuras internas del quiste del parásito pasando por el estadio coloidal, en el cual el fluido del quiste se torna denso y turbio. Por lo que ya no es viable, en consecuencia, el quiste colapsa y el escólex y las membranas son reemplazadas por tejido fibrótico.(17) La inflamación y el edema continúan y se forman células gigantes multinucleadas. Después algunos quistes desaparecen y otros se convierten en calcificaciones. (15) (Figura 2)

NCC y epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica que afecta al 0.5% de la población en países desarrollados, y en países subdesarrollados la frecuencia es mayor. En países desarrollados, la causa más común de epilepsia es la esclerosis hipocampal; sin embargo, en países endémicos la causa más común es la NCC.(2)

En áreas donde la NCC no es endémica, la esclerosis hipocampal es la forma más común de epilepsia focal, en la cual se evidencia atrofia del hipocampo entre otras características que definen esta condición. Frecuentemente, esta patología es resistente al tratamiento farmacológico, por lo que se continúa con tratamiento quirúrgico, el cual sí es efectivo. (18) (Figura 3) Aunque los mecanismos fisiopatológicos del desarrollo de la esclerosis hipocampal no están completamente entendidos, la evidencia sugiere que diversas formas de injuria cerebral inicial pueden generar daño hipocampal seguido de una pérdida de células del hipocampo, reorganización sináptica y eventualmente esclerosis hipocampal.

Se pensaba que la NCC asociada a epilepsia se daba únicamente cuando el quiste se comenzaba a degenerar; sin embargo, recientes estudios han mostrado que la epilepsia se da en cualquier estado del quiste. Los mecanismos de la epileptogénesis varían de acuerdo al estadio en el que se encuentre el parásito; en el estadio vesicular podría darse por el efecto compresivo del parénquima, o por la reacción inflamatoria asociada a la lesión, en el estadio coloidal y granular se da como resultado de la reacción inflamatoria asociada a la respuesta inmune del hospedero. En los cisticercos calcificados, la gliosis que se desarrolla alrededor del parásito

muerto, así como la exposición del material antigénico al parénquima cerebral, e incluso la esclerosis hipocampal podrían ser consideradas.(17)

Diagnóstico de NCC

Gracias a la introducción de la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN), la seguridad diagnóstica de la NCC ha aumentado. La sensibilidad de la TAC es elevada para la NCC intraparenquimal; sin embargo, disminuye para las formas ventriculares o cisternales de esta patología.(17) La RMN es más sensible que la TAC, ya que da una mejor evaluación del grado de infestación, ubicación y estadio evolutivo del parásito.

Además, la RMN reconoce mejor el edema perilesional y los cambios degenerativos del parásito, así como los quistes pequeños y aquellos que se ubican en los ventrículos y las lesiones racemosas a nivel de la fosa posterior y cisternas basales; sin embargo, la TAC presenta más sensibilidad para la detección de calcificaciones.(19)

Anticuerpos para antígenos específicos de la *Taenia solium* se pueden detectar por la prueba serológica, Western Blot; con una especificidad del 100% y una sensibilidad estimada del 95%; sin embargo, esos valores disminuyen en aquellos pacientes que solo tienen un quiste viable o en degeneración.(20) (15) (Figura 4)

La detección de antígenos usando la prueba de ELISA tiene menor sensibilidad (89%) y especificidad (93%) que el Western Blot. Sin embargo, esta prueba parece

ser una herramienta conveniente para el monitoreo de la evolución de pacientes con NCC subaracnoidea.(21) (22)

NCC calcificada

El hallazgo más común de la NCC son las lesiones calcificadas, debido a que permanecen indefinidamente y como tal la proporción de individuos con calcificaciones aumenta en el tiempo, y el encontrarlas nos indica la presencia de una infección previa. Las manifestaciones clínicas asociadas a estas lesiones calcificadas no están bien definidas, y antes se las conceptualizaba como una etapa final, una NCC inactiva, y/o un estadio que tiene menor importancia clínica. Sin embargo, diversos estudios han mostrado que la NCC calcificada influye en la etiología de las crisis epilépticas en poblaciones endémicas.

Adicionalmente, se ha visto que algunos de los individuos que tienen lesiones calcificadas presentan edema cerebral perilesional alrededor de una o más calcificaciones, el cual está asociado a la presencia de crisis epilépticas, sin embargo, no se ha establecido aún una asociación causal entre ambas patologías. (23) (24) Asimismo, en diversos estudios la NCC calcificada se ha asociado con la presencia de atrofia y esclerosis hipocampal.(25) (6)

NCC calcificada y atrofia hipocampal

En regiones endémicas, es común observar a pacientes con NCC calcificada asociada a atrofia hipocampal y se puede dar debido a la elevada incidencia de estas dos patologías; sin embargo, reciente evidencia sugiere que la NCC calcificada podría estar implicada en la etiología de atrofia y consecuente esclerosis hipocampal. (2)

Diversas observaciones sugieren que la NCC puede actuar como una injuria cerebral inicial que causa la atrofia hipocampal en algunos pacientes. La asociación entre NCC y atrofia hipocampal fue descrita por primera vez en reportes de casos (26, 27), y posteriormente se ha descrito con mayor frecuencia. En un estudio en el que 290 pacientes fueron sometidos a cirugía de epilepsia por esclerosis hipocampal, en el 51.8% se encontró una calcificación única, de los cuales en el 74.1% la calcificación estaba ubicada en el mismo hemisferio correspondiente a la esclerosis hipocampal. En otro estudio, evaluaron a 119 pacientes con epilepsia y 106 controles con cefalea, y encontraron calcificaciones en el 31.09% de los casos, versus 11.32% en los controles. La evidencia de esta asociación está aumentando por lo que sugieren la realización de mayores estudios en este campo. (2, 25, 28-30)

5 JUSTIFICACIÓN

En regiones endémicas, como en el Perú, tanto la NCC calcificada, como la atrofia hipocampal presentan una incidencia elevada, lo cual podría llevar a que ambas patologías se presenten en un mismo individuo con frecuencia, de forma coincidental, sin embargo, reciente evidencia sugiere que la NCC podría estar implicada en la etiología de la atrofia hipocampal, (2, 9, 31-33) , debido a esto es relevante estudiar si existe una asociación entre ambas entidades y determinar los factores asociados a la coexistencia de estas, con el objetivo de en el futuro poder estudiar el mecanismo por el cual se da la atrofia hipocampal y poder establecer mejores métodos de diagnóstico y tratamiento.

6 OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

- Determinar la proporción de individuos con atrofia hipocampal en los pacientes con NCC calcificada, NCC viable y población sana.

6.2. Objetivos secundarios

- Explorar la asociación entre la NCC calcificada y la presencia de atrofia hipocampal.
- Explorar la asociación entre la presencia de atrofia hipocampal y el antecedente de crisis epilépticas, tipo de crisis, antecedente de injuria cerebral en los pacientes con NCC calcificada, NCC viable y población sana.
- Explorar la asociación entre la presencia de atrofia hipocampal y el número y localización de las calcificaciones en los pacientes con NCC calcificada, NCC viable y población sana.

7. METODOLOGÍA

7.1. Diseño del estudio

El presente estudio es un estudio descriptivo transversal; el cual consta con 3 grupos, provenientes de 3 estudios previos, los cuales fueron escogidos por conveniencia. El primero conformado por 197 participantes con NCC calcificada, el segundo por 38 participantes con NCC viable, y el tercer grupo por 197 pobladores rurales sanos.

En este estudio se determinó la frecuencia de atrofia hipocampal en los 3 grupos de participantes, se evaluó la asociación entre la presencia de atrofia hipocampal y NCC calcificada, y se exploraron diferentes factores asociados.

7.2. Población

Los participantes incluidos en este estudio provienen de tres estudios previos.

El primer grupo de participantes tenían NCC calcificada y provenían del “Estudio de cohorte para Caracterizar la Evolución Clínica y Factores asociados a Nuevos Episodios Sintomáticos en Pacientes con solamente Neurocisticercosis Calcificada Lima, Perú, 2011-2017.”, los que se atendían

en los consultorios externos o en la unidad de cisticercosis del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas desde el año 2011 al 2017.

El segundo grupo de participantes fueron aquellos que tenían NCC viable y participaron en los estudios “Tratamiento antiparasitario de la Neurocisticercosis: Estudio fase II/III, estudio de la seguridad y eficacia del tratamiento combinado con Prazicuantel y Albendazol”, “Fase II del estudio de Farmacocinética y seguridad del tratamiento combinado con Prazicuantel y Albendazol en Neurocisticercosis”.

El tercer grupo de participantes estuvo compuesto por individuos sanos provenientes de una comunidad rural, y pertenecía a un estudio poblacional que se realizó en Atahualpa, Ecuador.

7.3.Muestra

El primer grupo de participantes tenía NCC calcificada, utilizando un muestreo por conveniencia, se seleccionaron a los pacientes que contaban con RM al ingreso a la cohorte,

El segundo grupo tenía NCC viable, se seleccionaron por muestreo por conveniencia, a aquellos que no tenían calcificaciones basales.

Del tercer grupo, asimismo, se utilizó muestreo por conveniencia, se seleccionaron aquellos que tenían resonancia cerebral, quienes eran mayores de 40 años; y de este grupo a los más jóvenes, por ser más comparables con el grupo de los casos, los cuales tenían una edad promedio menor a la de los controles. Aquellos en los que se encontraron calcificaciones de forma incidental, en la tomografía fueron excluidos.

La muestra fue de 432, los cuales estaban conformados por 197 pacientes con NCC calcificada, 38 pacientes con NCC viable, y 197 pobladores sanos provenientes de Atahualpa, Ecuador.

Las resonancias del grupo de pacientes con NCC fueron evaluadas por un neurólogo y un neuroradiólogo, las lecturas discordantes fueron leídas por un segundo neuroradiólogo y se llegó a un consenso. Las resonancias de los pobladores rurales fueron evaluadas por dos neuroradiólogos y las discordantes fueron resueltas por consenso.

7.3.1. Criterios de selección

Estudio primario de NCC calcificada

Criterios de inclusión:

- Adulto hombre o mujer de 12 o más años de edad. El límite inferior de 12 años fue elegido para disminuir el riesgo de exposición a radiación

en niños dado que los individuos en este estudio podrían realizarse una TAC cerebral adicional.

- Diagnóstico de NCC calcificada determinada por TAC cerebral.

Criterios de exclusión:

- Epilepsia generalizada primaria (ej. no causada por NCC)
- Pacientes con lesiones de NCC parenquimales viables, en degeneración, subaracnoideas o ventriculares.
- Hipertensión intracraneal persistente o progresiva.
- Déficit neurológico focal persistente (más de dos semanas) o establecido
- Embarazo. Las pacientes embarazadas pudieron ser incorporadas al estudio pero no se les realizará ninguna evaluación radiológica como parte del estudio.
- Incapacidad o negación a realizarse una TAC o RMN.

Estudios primarios de NCC viable

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres entre 16 y 70 años de edad, con diagnóstico de NCC y con 20 o menos quistes viables detectados por RM y TAC, y confirmado por serología del Western Blot.
- Diagnóstico de epilepsia secundaria a NCC e historia de una o más crisis epilépticas espontáneas en el año previo y no más de 10 años con crisis.

- Más de 10 años con historia de crisis epilépticas pero con un total de menos de 20 (2 a 19) episodios de crisis pudieron ser elegibles.
- Valores normales de hematocrito, recuento de plaquetas, conteo de leucocitos, glucosa y valores normales o disminuidos de TGO, TGP, creatinina.
- Examen de heces negativo a huevos de *Taenia* o a la larva de *Strongyloides*.

Criterios de exclusión:

- Epilepsia primaria generalizada (ej. No causada por NCC).
- Historia de estatus epiléptico generalizado en los últimos seis meses. El estatus epiléptico fue definido como 30 minutos o más con crisis generalizadas sin recuperar la conciencia o a intervalos de 5 minutos o menos.
- Tipo de NCC que hubiera expuesto al paciente a mayores riesgos durante el estudio, específicamente; a) quistes subaracnoideos en la cisterna de Silvio o en las cisternas basales, exceptuando aquellos en la cisterna silviana que estén sustancialmente rodeados por parénquima cerebral según la RMN; b) quistes intraventriculares; c) quistes en el tronco encefálico; d) cualquier lesión vesicular mayor a 3 cm de diámetro; o e) cisticercosis ocular no tratada. Pacientes con un quiste no mayor de dos cm de diámetro en un ventrículo lateral, sin hidrocefalia, pudieron ser incluidos.

- Hipertensión endocraneana (HTE) sintomática, persistente o progresiva o HTE definida radiológicamente por TAC o RMN. La definición de HTE sintomática para este estudio fue la presencia de dolor de cabeza, náuseas, y vómitos, con o sin la presencia de papiledema a la fundoscopia, y se consideró persistente si continúa por más de 2 semanas.
- Terapia previa con ABZ o PZQ en los últimos 12 meses.
- Tuberculosis pulmonar evidenciada por radiografía de tórax y resultados positivos de esputo, o signos compatibles con infección por tuberculosis (fiebre + sudoración o fiebre + tos) y no explicadas por otra causa.
- Marcadores positivos a hepatitis activa (específicamente Ig M anti HBc).
- Enfermedad sistémica distinta de la NCC que pudo afectar el tratamiento o el pronóstico a corto plazo, incluyendo pero no limitándose a falla crónica renal, insuficiencia hepática, falla cardíaca, y dependencia a corticoides por enfermedades autoinmunes.
- Pacientes con condición inestable (evidencia consistente de signos vitales anormales: temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, y presión sanguínea).
- Embarazo durante el tratamiento antiparasitario.
- Historia de hipersensibilidad a ABZ o PZQ
- Tratamiento simultáneo con cimetidina o teofilina.
- Abuso crónico de alcohol o drogas.

- Inhabilidad o no disponibilidad para haberse realizado una TAC al inicio del estudio o una RM al sexto mes (como en aquellos pacientes con implantes ferromagnéticos), o TAC al final del tratamiento.
- Inhabilidad o no disponibilidad del sujeto o del apoderado/representante legal en dar el consentimiento informado escrito.

Estudio de pobladores rurales sanos provenientes de Atahualpa, Ecuador.

Criterios de inclusión:

- Hombre o mujer mayor de 40 años de edad.
- Personas que residan en Atahualpa, Ecuador.

Criterios de exclusión:

- Embarazo
- Antecedente de patología neurológica
- Evidencia de calcificaciones en la tomografía cerebral.

Criterios de selección del presente estudio:

Criterios de inclusión:

- Hombre o mujer mayor de 18 años de edad.
- Pacientes con TAC y RMN cerebral basal.

7.4. Operacionalización de variables

7.4.1. Variable desenlace y covariable principal

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Tipo de variable	Fuente
	Conceptual	Operacional				
Atrofia hipocampal	Hallazgo patológico, consta de pérdida neuronal severa en regiones específicas del hipocampo.	Detección de atrofia hipocampal en lectura de RMN cerebral mediante la escala de Scheltens.	Si / No	Escala nominal (dicotómico)	Variable dependiente principal	RM cerebro
			Derecha , Izquierda			
Número de calcificaciones	Cantidad de calcificaciones presentes en encéfalo.	Lectura del número de calcificaciones en la TEM.	0, 1, 2, 3...	Cuantitativa / Escala de razón	Covariable independiente mediadora	TEM cerebro

7.4.2. Otras covariables principales

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Tipo de variable	Fuente
	Conceptual	Operacional				
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento de un individuo.	Resta de la fecha de enrolamiento menos la fecha de nacimiento.	Edad en años (18,19,20...)	Cuantitativa / Escala de razón	Covariable independiente confusora	Historia clínica
Sexo	Sexo del paciente	Sexo biológico	Masculino Femenino	Categorica / Escala Nominal (dicotómico)	Covariable independiente confusora	Historia clínica
Historia de crisis epilépticas	Alteración paroxística en la función neurológica causada por una anomalía en la actividad eléctrica cerebral.	Diagnóstico por el médico del estudio.	Si / No	Categorica / Nominal (dicotómico)	Covariable independiente mediadora	Historia clínica
Edema pericalcificación	Edema alrededor del cisticercos calcificado	Edema alrededor de al menos una calcificación evidenciado	Si / No	Categorica / Nominal (dicotómico)	Covariable independiente confusora	Lectura de la TEM cerebro

		en la RM cerebro				
Tiempo con crisis epilépticas	Tiempo de enfermedad con crisis epilépticas.	Tiempo en meses desde la primera crisis al enrolamiento.	Tiempo en meses	Cuantitativa / Escala de razón	Covariable independiente mediadora	Historia clínica
Status epiléptico	Crisis epiléptica con duración mayor a 5 minutos o crisis focal con duración mayor de 10 minutos o más de 1 crisis sin recuperación de conciencia.	Crisis epiléptica con duración mayor a 5 minutos o crisis focal con duración mayor de 10 minutos o más de 1 crisis sin recuperación de conciencia.	Si / No	Categorica / Nominal (dicotómico)	Covariable independiente mediadora	Historia clínica
Número de crisis epilépticas	Cantidad de crisis epilépticas presentadas hasta la fecha de la historia clínica.	Aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro.	0, 1, 2, 3...	Cuantitativa / Escala de razón	Covariable independiente mediadora	Historia clínica

7.5. Procedimientos y técnicas

El enrolamiento de los casos y el primer grupo control se realizó en la Unidad de Cisticercosis, en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en Lima, Perú. Los procedimientos y técnicas que fueron parte de los estudios primarios se detallan a continuación.

A los pacientes con NCC calcificada, se les realizó una historia clínica, un examen físico detallado; las imágenes existentes (TAC o RMN) se revisaron cuidadosamente. A los pacientes sin una prueba serológica se les tomó una muestra de sangre de 3 ml por venopunción para este propósito. El manejo clínico de los pacientes siguió a cargo de su neurólogo tratante.

Al grupo de pacientes con NCC viable, pasaron por una fase de tamizaje en la cual se les realizó exámenes hematológicos, bioquímicos, tomografía basal, resonancia magnética basal, con los cuales posteriormente recibieron tratamiento antiparasitario como parte de los estudios a los que pertenecen.

Al grupo de participantes provenientes de Atahualpa, se les realizó una historia clínica, evaluación de memoria, tomografía cerebral y resonancia magnética.

En el presente estudio, se tomó la información demográfica y clínica de la información de los estudios originales, las tomografías fueron revisadas por un neurólogo, asimismo, se revisaron las RM basales cuidadosamente por dos neuroradiólogos y un neurólogo experto en NCC, para evaluar la

frecuencia de atrofia hipocampal y factores asociados en los 3 grupos de participantes.

7.6. Consideraciones éticas

Los estudios primarios de los dos primeros grupos fueron revisados y aprobados por los Comités Institucionales de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia. Los pacientes fueron invitados a participar después un proceso de consentimiento informado. El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. El estudio primario de Atahualpa fue revisado y aprobado por el Comité de ética del Hospital-Clínica Kennedy, Guayaquil, Ecuador.

La información de los pacientes fue recolectada mediante códigos, para preservar la confidencialidad. En este estudio no se tuvo contacto con los participantes del estudio, todos los datos a analizar quedaron codificados.

7.7. Plan de análisis

Se realizó un análisis descriptivo en el que se determinaron las proporciones con sus respectivos intervalos de confianza, las medianas con rangos

intercuartiles y los promedios con desviación estándar según el tipo de variable.

Posteriormente, para explorar la asociación entre la atrofia hipocampal y neurocisticercosis calcificada se realizó un análisis bivariado de la variable dependiente (la presencia de atrofia hipocampal) y se construyó un modelo de regresión mediante el modelo lineal generalizado, teniendo como variable dependiente la presencia de atrofia hipocampal en el grupo de pacientes con NCC calcificada, calculándose razones de prevalencia. Asimismo, se exploraron las variables independientes (número y localización de calcificaciones, tipo de crisis, tiempo con crisis, antecedente de injuria cerebral) que expliquen el modelo de regresión, con un nivel de significancia del 95%.

Los análisis se realizaron utilizando el programa STATA 15.1.

8. RESULTADOS

La población estudiada incluyó 183 (42.4%) hombres y 249 (57.6%) mujeres, la mediana de la edad fue de 46 años. Los participantes con NCC viable eran 10 años menores (mediana: 23.5 años, rango intercuartílico (riq): 19-32), que aquellos con NCC calcificada (mediana: 33, riq: 27-47), mientras que los pobladores rurales eran mayores (mediana: 61, riq: 51-65). Respecto al sexo, 118 (59.9%) eran mujeres tanto en el grupo de NCC calcificada como en los pobladores rurales, mientras tanto en el grupo de NCC viable, 25 (65.8%) eran hombres. En lo que concierne a años de educación, los pacientes con NCC calcificada (mediana: 11, riq: 6-16) y NCC viable (mediana: 11, riq: 6.5-12.5) tenían más años de educación que los pobladores rurales (mediana: 6, riq: 6-9). (Tabla 1)

Se encontró atrofia hipocampal en 53/197 (26.9%) pacientes con NCC calcificada, comparada con 3/38 (7.9%) de los grupos de NCC viable y 16/197 (8.12%) de los pobladores rurales ($p=0.012$). El PR de tener atrofia hipocampal en el grupo de NCC calcificada comparada con los individuos con NCC viable fue de 4.92 (IC: 1.25 – 19.44; $p=0.023$), y comparado con los pobladores sanos fue de 3.31 (IC: 1.96 – 5.59; $p>0.000$), ajustando por edad, sexo y número de crisis. La proporción de atrofia hipocampal en individuos con NCC viable y en los pobladores rurales fue similar (OR 0.97, IC: 0.29-3.17; $p=0.963$).

Considerando los tres grupos juntos, la atrofia hipocampal estaba presente en el 24% (49/204) de los participantes que tuvieron por lo menos 1 crisis, comparado con un 10.1% (23/228) en aquellos que no tenían crisis epilépticas ($p < 0.000$). Las personas con atrofia hipocampal tuvieron una mediana de 11 (iqr: 6-14) años de educación versus 6 (iqr: 6-12) en el grupo de los que no tenían atrofia ($p = 0.657$). Las personas mayores de 40 años tenían menor frecuencia de atrofia que aquellas menores de 40 años (35/253 (13.8%) vs 37/179 (20.7%) ($p = 0.060$). La proporción de atrofia hipocampal en mujeres, comparada con la de los hombres fue similar. (Tabla 2)

Neurocisticercosis

La información clínica fue analizada solamente para los grupos con NCC. Los participantes con NCC calcificada tenían el antecedente de haber presentado por lo menos una crisis epiléptica en el 84.3% (166/197). Todos los participantes con NCC viable tuvieron historia de crisis epiléptica. Las proporciones de pacientes que presentaron solamente crisis focales en el grupo con NCC viable y en el grupo con NCC calcificada fueron similares (32/166, 19.3% versus 9/38, 23.7%, $p = 0.541$). El tiempo con crisis epilépticas en los pacientes con NCC viable era menor comparado con los pacientes con NCC calcificada (mediana 59 con riq: 21 – 179 meses, versus 71 con riq: 27 – 179 meses, $p = 0.003$). (Tabla 3)

Respecto a los pacientes que presentaron crisis epilépticas, la frecuencia de atrofia hipocampal era similar en los que no presentaron crisis epilépticas (49/204 (24%), versus 7/31 (22.6%), $p=0.861$).

Los que presentaban crisis focales versus aquellos que presentaron crisis generalizadas la frecuencia de atrofia fue similar (8/41 (19.5%) versus 41/163 (25.1%), $p=0.450$).

El tiempo con crisis epilépticas fue similar en aquellos que tenían atrofia y en los que no (mediana 61.5 con riq 13.5 – 172, versus 47 con riq 11-116, $p=0.275$) (Tabla 3)

NCC calcificada

Se exploraron variables adicionales solo en el grupo de individuos con NCC calcificada. Dieciocho (9.1%) pacientes tuvieron una crisis epiléptica, 148 (75.1%) tuvieron 2 a más crisis epilépticas. Las crisis epilépticas fueron semiológicamente de inicio temporal en 16 (8.2%) pacientes y 4 de estos pacientes tuvieron atrofia hipocampal. Nueve (4.6%) pacientes tuvieron el antecedente de estatus epiléptico. La mediana de la edad de inicio de crisis fue de 24 (riq : 18-36) años. Treinta y tres (17.1%) pacientes tuvieron historia de trauma encefalocraneano y solo 1 (0.5%) paciente tuvo historia de crisis febriles. (Tabla 5) Veintitrés (12%) pacientes tenían historia familiar de epilepsia y 6 (3.1%) tuvieron alteraciones en el electroencefalograma. Ciento diez (55.8%) fueron diagnosticados de NCC cuando tenían lesión viable, 34 (17.4%) pacientes presentaron edema pericalcificación en la resonancia cerebral.

Comparando las proporciones de atrofia hipocampal en los individuos con NCC calcificada no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con ninguna de las covariables de interés. De los pacientes que presentaron crisis parciales, 7 (21.9%) tenían atrofia hipocampal, mientras que los pacientes que habían presentado al menos una crisis con generalización, 39 (29.1%) tenían atrofia hipocampal ($p=0.412$). De aquellos que presentaron de 2 a 10 crisis, 23 (30.3%) tenían atrofia hipocampal, a diferencia de aquellos que habían presentado una crisis, los cuales fueron 4 (22.2%) ($p=0.816$). Respecto al número de calcificaciones divididas en terciles, los que tenían de 7 a más calcificaciones, 19 (32.8%) tenían atrofia hipocampal a diferencia de aquellos que tenían 2 a 6 calcificaciones, los cuales fueron 18 (25.0%) ($p=0.483$).

Ciento cincuenta y tres (77.7%) pacientes tuvieron al menos una calcificación en el hemisferio derecho y 148 (76.7%) pacientes tuvieron al menos una calcificación en el hemisferio izquierdo. Ciento cuarenta y ocho (75.5%) pacientes tuvieron al menos una calcificación en el lóbulo frontal, 99 (50.5%) en el lóbulo parietal, 72 (36.7%) en el lóbulo temporal, y 74 (37.8%) en el lóbulo occipital. (Tabla 4) La frecuencia de atrofia hipocampal en aquellos que tenían calcificaciones en el hemisferio derecho versus el hemisferio izquierdo fue similar (41/153 (26.8%) versus 43/151 (28.5%)).

Respecto a los pacientes que tenían calcificaciones en el lóbulo temporal, no se encontró asociación, sin embargo, al analizar el lóbulo temporal izquierdo, 18/46 (39.1%) presentaban atrofia hipocampal versus 35/150 (23.3%; $p=0.035$).

en el grupo de los que no tenían calcificaciones en esta ubicación. De los pacientes con calcificaciones en el lóbulo occipital, 26/74 (35.1%) presentaron atrofia hipocampal versus 27/122 (22.1%) en el grupo de aquellos que no tenían calcificaciones en el lóbulo occipital ($p=0.047$). Respecto a los demás lóbulos no se encontró asociación. (Tabla 6)

Por ende, la atrofia hipocampal estuvo asociada significativamente a tener por lo menos una calcificación en el lóbulo temporal izquierdo (18/46, 39.1%, versus 35/150, 23.3%, $RP=1.68$, $p=0.035$) o en el lóbulo occipital izquierdo (19/49, 38.8%, versus 34/147, 23.1%, $RP=1.68$, $p=0.033$).

9. DISCUSIÓN

La NCC calcificada y la atrofia hipocampal son patologías frecuentes en áreas endémicas de cisticercosis y anteriormente se creía que la coexistencia de ambas enfermedades era solo una coincidencia. (16) En nuestro estudio, se encontró que la atrofia hipocampal es más frecuente en los pacientes con NCC calcificada, la cual es una entidad crónica que resulta de la muerte de un quiste viable. Asimismo, se encontró una baja frecuencia de atrofia tanto en el grupo de pobladores rurales y del grupo con NCC viable, reforzando que la atrofia requiere una entidad crónica para poder presentarse. Nuestra data aporta a la hipótesis que podría existir una asociación fisiopatológica entre ambas entidades. (6, 14)

Algunos estudios sugieren que la asociación entre neurocisticercosis calcificada y atrofia hipocampal podría explicarse por factores predisponentes inmunológicos, demográficos o socioeconómicos. (12) Injurias precipitantes como status epiléptico, trauma craneoencefálico, crisis febriles prolongadas, y diferentes infecciones del sistema nervioso central o procesos inflamatorios relacionados se conocen como desencadenantes de la MTLE-HS, y la NCC puede representar uno de los desencadenantes por un mecanismo similar, provocando lesiones directas como estatus epiléptico, crisis frecuentes, actividad epiléptica interictal, y este daño puede provocar inflamación o injuria al hipocampo o la corteza. (26, 27)

Otros estudios han mostrado una asociación entre la localización de las calcificaciones y la atrofia hipocampal, similar a nuestros hallazgos, en los que se encontró asociación entre la presencia de NCC calcificada y atrofia hipocampal cuando las calcificaciones están ubicadas en los lóbulos temporal y occipital izquierdo. (25)

En uno de estos estudios, 290 participantes que fueron sometidos a cirugía de esclerosis hipocampal fueron evaluados, 112 (38.6%) pacientes tenían calcificaciones y 58 (51.8%) tuvieron una sola calcificación. De estos pacientes, la calcificación estaba ubicada ipsilateral a la presencia de la esclerosis hipocampal en 43/58 (74.1%) ($p=0.008$), sugiriendo que podría haber una vía de daño entre la presencia de calcificaciones y crisis, como las injurias iniciales precipitantes causando daño a las células hipocampales resultando en atrofia del hipocampo. (12, 13)

De los pacientes con NCC calcificada, 116 (84.3%) presentaron crisis epilépticas, de los cuales 16 presentaron crisis de inicio temporal. De los 16 pacientes, solo 4 (25%) presentaron atrofia hipocampal, no encontrándose asociación. Asimismo, se encontró que los pacientes con calcificaciones en el lóbulo temporal y occipital izquierdo presentaron más atrofia hipocampal, sugiriendo la existencia de una relación causal entre ambas patologías.

Uno de las principales limitaciones del presente estudio es que se evaluó la presencia de atrofia hipocampal en resonancias estándar, las cuales no eran

las idóneas para evaluar la presencia de atrofia hipocampal, siendo la ideal resonancia con cortes perpendiculares al hipocampo y cortes finos, sin embargo, para la evaluación se utilizó la escala de Scheltens, la cual está validada para medir atrofia hipocampal de forma cualitativa.(38) Otra limitación es que los participantes seleccionados provenían de un hospital de referencia para enfermedades neurológicas, por ende, nuestras asociaciones calculadas podrían estar sobreestimadas debido al sesgo de selección.

Los mecanismos fisiopatológicos del desarrollo de atrofia hipocampal no están entendidos por completo. Evidencia sugiere que una injuria cerebral inicial genera daño hipocampal, seguido por la pérdida de células del hipocampo, reorganización sináptica y finalmente atrofia hipocampal. Los tipos de injuria cerebral descritos son traumatismo encefalocraneano, trauma perinatal, crisis febriles prolongadas e infecciones virales o bacterianas cerebrales; se postula que la NCC también podría ser un tipo de injuria cerebral.(3, 9, 14) Otros mecanismos posibles del desarrollo de la atrofia hipocampal en los pacientes con NCC calcificada, son la actividad cerebral interictal repetitiva, la inflamación causada por la calcificación cerebral, y una liberación periódica de antígenos de la calcificación, lo cual generaría una cascada inflamatoria, ocasionando una injuria en el hipocampo. No obstante, la evidencia no es clara y hacen falta mayores estudios para esclarecer la fisiopatología de la asociación de ambas entidades.(3) Diversos estudios han mostrado que las calcificaciones

cerebrales están más frecuentemente asociadas a la presencia de atrofia hipocampal cuando la calcificación está en el mismo hemisferio, asimismo, en este estudio se encontró asociación entre la presencia de atrofia hipocampal y localización de las calcificaciones en dos lóbulos, sugiriendo que las calcificaciones son un factor relacionado en el desarrollo de la esclerosis hipocampal, y es importante realizar mayores estudios para establecer si la asociación es causal. (9, 31)

10. CONCLUSIONES

La frecuencia de atrofia hipocampal en los pacientes con NCC calcificada es aproximadamente 4 veces más frecuente que en pacientes con NCC viable o 2 veces más frecuente que en población rural sana, ajustado por las variables edad, sexo y número de crisis epilépticas, lo que sugiere que la atrofia hipocampal se asocia a NCC y se desarrolla de forma tardía en la evolución de esta enfermedad.

11. RECOMENDACIONES

Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la NCC podría jugar un rol en la fisiopatología de la atrofia hipocampal y se requiere de mayores estudios prospectivos para evaluar una posible asociación causal.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Alexandre V, Jr., Araujo D, Jr., dos Santos AC, et al. Characteristics of mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis plus neurocysticercosis. *Epilepsy research*. 2014;108(10):1889-95.
2. Bianchin MM, Velasco TR, Santos AC, Sakamoto AC. On the relationship between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: coincidence or a pathogenic relationship? *Pathogens and global health*. 2012;106(5):280-5.
3. Del Brutto OH, Engel J, Jr., Eliashiv DS, Garcia HH. Update on Cysticercosis Epileptogenesis: the Role of the Hippocampus. *Current neurology and neuroscience reports*. 2016;16(1):1.
4. Carpio A. Neurocysticercosis: an update. *The Lancet Infectious Diseases*. 2002;2(12):751-62.
5. Moyano LM, Saito M, Montano SM, Gonzalvez 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.
6. Pal DK, Carpio A, Sander JW. Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000;68(2):137-43.
7. Del Brutto OH, Salgado P, Lama J, Del Brutto VJ, Campos X, Zambrano M, et al. Calcified neurocysticercosis associates with hippocampal atrophy: a population-based study. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2015;92(1):64-8.
8. 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.
9. Engel J, Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2001;7(4):340-52.

10. Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *The Lancet Neurology*. 2005;4(10):653-61.
11. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, Corona T, Delgado-Escueta A, Duron RM, et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurology*. 2004;62(11):1934-8.
12. Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Araujo D, Jr., Alexandre V, Jr., Scornavacca F, et al. Neuroimaging observations linking neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy research*. 2015;116:34-9.
13. da Gama CN, Kobayashi E, Li LM, Cendes F. Hippocampal atrophy and neurocysticercosis calcifications. *Seizure*. 2005;14(2):85-8.
14. Del Brutto OH, Issa NP, Salgado P, Del Brutto VJ, Zambrano M, Lama J, et al. The Association Between Neurocysticercosis and Hippocampal Atrophy is Related to Age. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2017;96(1):243-8.
15. Carpio A, Romo ML. The relationship between neurocysticercosis and epilepsy: an endless debate. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2014;72(5):383-90.
16. Carpio A, Hauser WA. Epilepsy in the developing world. *Current neurology and neuroscience reports*. 2009;9(4):319-26.
17. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *The Lancet Neurology*. 2014;13(12):1202-15.
18. Coyle CM¹ MS, Zunt JR, Wallin MT, Cantey PT, White AC Jr, O'Neal SE, Serpa JA, Southern PM, Wilkins P, McCarthy AE, Higgs ES, Nash TE. . Neurocysticercosis: neglected but not forgotten *PLoS Negl Trop Dis* 2012.
19. Del Brutto OH. Neurocysticercosis. *Handbook of clinical neurology*. 2014;121:1445-59.
20. Garcia HH, Del Brutto OH. Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta tropica*. 2003;87(1):71-8.
21. Garcia HH, Harrison LJ, Parkhouse RM, Montenegro T, Martinez SM, Tsang VC, et al. A specific antigen-detection ELISA for the diagnosis of human neurocysticercosis. The Cysticercosis Working Group in Peru. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1998;92(4):411-4.

22. Garcia HH. Serological diagnosis and follow-up of severe neurocysticercosis using HP10 antigen detection. *Nature clinical practice Neurology*. 2007;3(9):488-9.
23. Nash TE, Bartelt LA, Korpe PS, Lopes B, Houpt ER. Calcified neurocysticercus, perilesional edema, and histologic inflammation. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2014;90(2):318-21.
24. Nash T. Edema surrounding calcified intracranial cysticerci: clinical manifestations, natural history, and treatment. *Pathogens and global health*. 2012;106(5):275-9.
25. Rathore C, Thomas B, Kesavadas C, Radhakrishnan K. Calcified neurocysticercosis lesions and hippocampal sclerosis: potential dual pathology? *Epilepsia*. 2012;53(4):e60-2.
26. Tatum WO. Mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2012;29(5):356-65.
27. Lee YJ, Lee JS. Temporal lobe epilepsy surgery in children versus adults: from etiologies to outcomes. *Korean journal of pediatrics*. 2013;56(7):275-81.
28. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Progress in brain research*. 2002;135:237-51.
29. Lewis DV. Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 7:39-44.
30. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *The Lancet Neurology*. 2008;7(6):525-37.
31. Singla M, Singh P, Kaushal S, Bansal R, Singh G. Hippocampal sclerosis in association with neurocysticercosis. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2007;9(3):292-9.
32. da Silva AV, Martins HH, Marques CM, Yacubian EM, Sakamoto AC, Carrete H, Jr., et al. Neurocysticercosis and microscopic hippocampal dysplasia in a patient with refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2006;64(2A):309-13.

33. Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Takayanagui OM, Leite JP, Sakamoto AC. How frequent is the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis? *Epilepsia*. 2010;51(11):2359-60.
34. Bianchin MM, Velasco TR, Takayanagui OM, Sakamoto AC. Neurocysticercosis, mesial temporal lobe epilepsy, and hippocampal sclerosis: an association largely ignored. *The Lancet Neurology*. 2006;5(1):20-1.
35. Rathore C, Thomas B, Kesavadas C, Abraham M, Radhakrishnan K. Calcified neurocysticercosis lesions and antiepileptic drug-resistant epilepsy: a surgically remediable syndrome? *Epilepsia*. 2013;54(10):1815-22.
36. de Oliveira Taveira M, Morita ME, Yasuda CL, Coan AC, Secolin R, Luiz Cunha da Costa A, et al. Neurocysticercotic Calcifications and Hippocampal Sclerosis: A Case-Control Study. *PloS one*. 2015;10(7):e0131180.
37. Sharma M, Singh T, Mathew A. Antiepileptic drugs for seizure control in people with neurocysticercosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(10):CD009027.
38. S. Sarria-Estrada, C. Acevedo, R. Mitjana, L. Frascheri, S. Siurana, C. Auger, A. Rovira. Reproducibility of qualitative assessments of temporal lobe atrophy in MRI studies. *Radiología*. 2015;57(3):225---228

13. ANEXOS

13.1. Tablas

Tabla 1. Características de todos los participantes

Características	NCC calcificada n=197 (%)	NCC viable n=38 (%)	Controles n=197 (%)	p**
Sexo				
Masculino	79 (40.1)	25 (65.8)	79 (40.1)	0.009
Femenino	118 (59.9)	13 (34.2)	118 (59.9)	
Edad				
<40	124 (62.9)	32 (84.2)	23 (11.7)	0.000
≥40	73 (37.1)	6 (15.8)	174 (88.3)	
Educación (años)	11 (6-16)	-	6 (6-9)	0.000
0 - 6	49 (25.5)	6 (25.0)	97 (58.0)	0.000
7 - 11	73 (38.0)	12 (50.0)	36 (21.6)	
12 - 18	70 (36.5)	6 (25.0)	34 (20.4)	
Crisis epiléptica	166 (84.3)	38 (100)	0 (0)	0.009
Tipo de crisis epiléptica				
Solo crisis parciales	32 (19.3)	9 (23.7)	-	0.541
Generalizadas y parciales con generalización	134 (80.7)	29 (76.3)	-	
Tiempo con crisis*	71 (27-179)	59 (21-179)	-	0.003
0.26 - 32	48 (28.9)	16 (66.7)	-	0.000
34 -105	56 (33.7)	7 (29.2)	-	
106 -682	62 (37.4)	1 (4.2)	-	
Atrofia hipocampal	53 (26.9)	3 (7.9)	16 (8.1)	0.000

* Mediana (rango intercuartílico)

**Corresponde a la comparación entre NCC viable y NCC calcificada

Tabla 2. Factores asociados a atrofia hipocampal en todos los participantes

Variables	Con atrofia hipocampal n(%)	Sin atrofia hipocampal n(%)	p
Sexo			
Masculino	30 (16.4)	153 (83.6)	0.896
Femenino	42 (16.9)	207 (83.1)	
Edad			
<40	37 (20.7)	142 (79.3)	0.060
≥40	35 (13.8)	218 (86.2)	
Años de educación *			
0 - 6	28 (18.4)	124 (81.6)	0.489
7 - 11	19 (15.7)	102 (84.3)	
12 - 18	24 (21.8)	86 (78.2)	
Crisis epiléptica			
Si	49 (24.0)	155 (76.0)	0.000
No	23 (10.1)	205 (89.9)	

* Mediana (rango intercuartílico)

Tabla 3. Factores asociados a atrofia hipocampal en los participantes con NCC

Variables	Con atrofia hipocampal n(%)	Sin atrofia hipocampal n(%)	p
Sexo			
Masculino	25 (24.0)	79 (75.9)	0.947
Femenino	31 (23.7)	100 (76.3)	
Edad			
<40	37 (23.7)	119 (76.3)	0.955
≥40	19 (24.1)	60 (75.9)	
Años de educación			
0 - 6	14 (25.5)	41 (74.5)	0.418
7 - 11	18 (21.2)	67 (78.8)	
12 - 18	23 (30.3)	53 (69.7)	
Crisis epiléptica			
Si	49 (24.0)	155 (76.0)	0.861
No	7 (22.6)	24 (77.4)	
Tipo de crisis epiléptica			
Solo crisis parciales	8 (19.5)	33 (80.5)	0.450
Generalizadas y parciales con generalización	41 (25.1)	122 (74.9)	
Número de crisis			
0	7 (22.6)	24 (77.4)	0.968
1	4 (22.2)	14 (77.8)	
>1	44 (24.2)	138 (75.8)	
Tiempo con crisis*	61.5 (13.5 - 172)	47 (11 - 116)	0.275
0.26 - 32	15 (23.4)	45 (71.4)	0.801
34 -105	16 (25.4)	47 (74.6)	
106 - 682	18 (28.6)	49 (76.6)	
Status epiléptico			
Si	3 (27.3)	8 (72.7)	0.776
No	52 (23.5)	169 (76.5)	
Número de calcificaciones			
1	37 (28.5)	93 (71.5)	0.492
>1	16 (23.9)	51 (76.1)	

* Mediana (rango intercuartílico)

Tabla 4. Factores asociados a atrofia hipocampal en análisis bivariado en pacientes con NCC calcificada

Variables	Con atrofia hipocampal n(%)	Sin atrofia hipocampal n(%)
Sexo		
Masculino	22 (27.9)	57 (72.2)
Femenino	31 (26.3)	87 (73.7)
Edad		
<40	34 (27.4)	90 (72.6)
≥40	19 (26.0)	54 (74.0)
Edad de inicio de epilepsia (años) *	23 (15-37)	25 (19-36)
Años de educación *	11 (6-16)	11 (8.5-15)
Tiempo con crisis (meses) *	62 (19-176)	53 (11.5-128.5)
0.26 - 32	13 (27.1)	35 (72.9)
34 -105	15 (26.8)	41 (73.2)
106 - 682	18 (29.0)	44 (71.0)
Tiempo libre de crisis (meses) *	7 (1-45)	7 (1-31.5)
Número de crisis		
0	7 (22.6)	24 (77.4)
1	4 (22.2)	14 (77.8)
2 - 10	23 (30.3)	53 (69.7)
≥10	19 (26.4)	53 (73.6)
Tipo de crisis		
Crisis parciales	7 (21.9)	95 (70.9)
Crisis generalizadas o parciales con generalización	39 (29.1)	25 (78.1)
Status epiléptico **	3 (33.3)	6 (66.7)
Historia familiar de epilepsia	3 (13.0)	20 (87.0)
Cefalea	39 (24.7)	119 (75.3)
Edema pericalcificación **	11 (32.4)	23 (67.7)
Inicio con lesión activa	33 (30)	77 (70)
Neurocirugía previa	3 (60)	2 (40)
Tratamiento antiparasitario previo	33 (31.4)	72 (68.6)
Trauma encefalocraneano	8 (24.2)	25 (75.8)
EEG anormal **	0 (0)	6 (100)
Número de calcificaciones		
1	16 (23.9)	51 (76.1)
2 - 6	18 (25.0)	54 (75.0)
7 - 118	19 (32.8)	39 (67.2)

* Mediana (rango intercuartilico)

** Algunos valores pueden no sumar 197 debido a valores perdidos.

Tabla 5. Características de los pacientes con Neurocisticercosis Calcificada

Características	NCC calcificada n=197 (%)
Edad de inicio de epilepsia *	24 (18-36)
Años de educación *	11 (6-16)
Tiempo con crisis (meses) *	58 (12-142)
0.26 - 32	64 (33.7)
34 -105	63 (33.2)
106 - 682	63 (33.2)
Tiempo libre de crisis (meses) *	7 (1-33)
Historia familiar de epilepsia	23 (12.0)
Cefalea	158 (80.2)
Edema pericalcificación	34 (17.4)
Inicio con lesión activa	110 (55.8)
Neurocirugía previa	5 (2.5)
Tratamiento antiparasitario previo	105 (53.3)
Status epiléptico **	9 (4.6)
Historia de IPI	
Trauma encefalocraneano	33 (17.1)
Crisis febriles	1 (0.5)
EEG anormal **	6 (3.1)
Tipo de crisis	
Crisis parciales	32 (19.3)
Crisis generalizadas o parciales con generalización	134 (80.7)
Crisis de inicio temporal	16 (8.2)
Número de crisis	
0	31 (15.7)
1	18 (9.1)
>1	148 (75.1)
Localización de las calcificaciones	
Hemisferio derecho	153 (77.7)
Hemisferio izquierdo	151 (76.7)
Lóbulo frontal	148 (75.5)
Derecho	108 (55.1)
Izquierdo	117 (59.4)
Lóbulo parietal	99 (50.5)
Derecho	73 (37.2)
Izquierdo	73 (37.2)
Lóbulo temporal	72 (36.7)
Derecho	49 (25.0)
Izquierdo	46 (23.5)
Lóbulo occipital	74 (37.8)
Derecho	51 (26.0)
Izquierdo	49 (25.0)
Número de calcificaciones	
1	67 (34.0)
>1	130 (66.0)
Atrofia hipocampal	53 (26.9)

* Mediana (rango intercuartilico)

** Algunos valores pueden no sumar 197 debido a valores perdidos.

Tabla 6. Localización de calcificaciones y atrofia hipocampal en los pacientes con NCC calcificada

Variables	Con atrofia hipocampal n=53 (26.9%)	Sin atrofia hipocampal n=144 (73.1%)	p
Temporal			
Si	22 (30.6)	50 (69.4)	0.399
No	31 (25.0)	93 (75)	
Temporal derecho			
Si	14 (28.6)	35 (71.4)	0.781
No	39 (26.5)	108 (73.5)	
Temporal izquierdo			
Si	18 (39.1)	28 (60.9)	0.035
No	35 (23.3)	115 (76.7)	
Occipital			
Si	26 (35.1)	48 (64.9)	0.047
No	27 (22.1)	95 (77.9)	
Occipital derecho			
Si	18 (35.3)	33 (64.7)	0.123
No	35 (24.1)	110 (75.9)	
Occipital izquierdo			
Si	19 (38.8)	30 (61.2)	0.033
No	34 (23.1)	113 (76.9)	

13.2. Figuras

Figura 1. Ciclo biológico de la *Taenia solium*. (Adaptado de García HH, Martínez SM. *Taenia solium* taeniasis/cisticercosis. Lima (Peru): Ed. Universo; 1999. p. 346; con permiso)

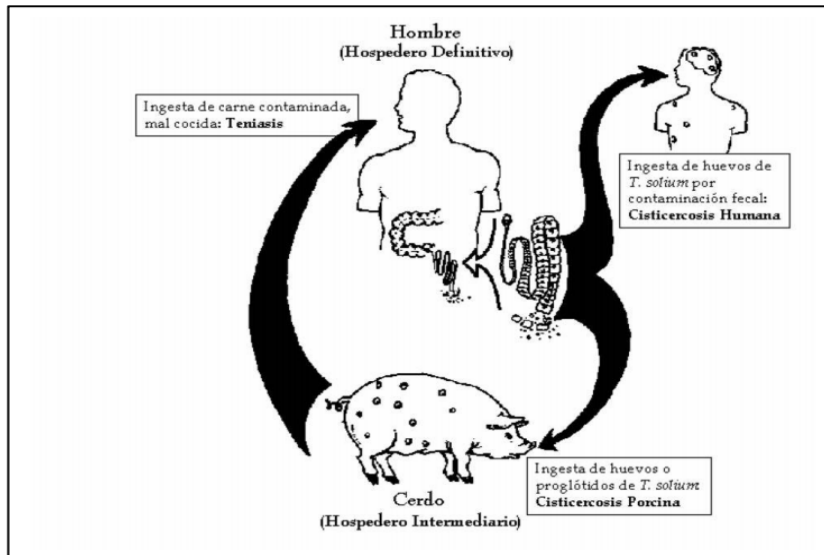


Figura 2. Estadios de la neurocisticercosis. (Fuente propia) En la figura A se observan lesiones viables intraparenquimales, en la figura B se evidencia una lesión captadora de contraste compatible con una lesión en degeneración y en la figura C se observan calcificaciones.

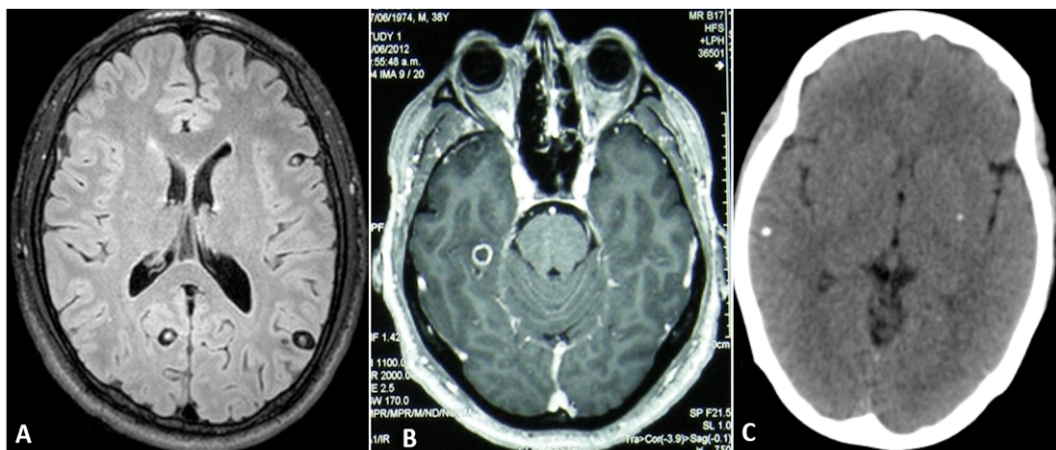


Figura 3. Atrofia hipocampal. (Fuente propia) Se observa atrofia hipocampal izquierda moderada en ambas secuencias (T2 y FLAIR coronal)

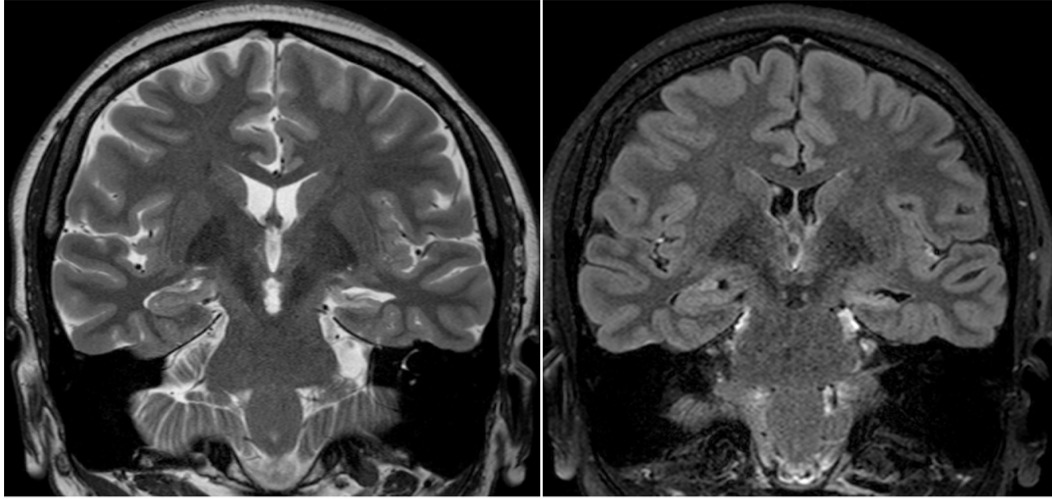


Figura 4. Western blot. (Fuente propia) Para anticuerpos específicos a *Taenia solium*.

