



**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA**

**DAÑO NEURONAL ASOCIADO A LA PÉRDIDA DE MEMORIA EN  
NEUROCISTICERCOSIS EN UN MODELO ANIMAL**

**Línea de investigación:**

**Microbiología, parasitología e Inmunología**

Tesis para optar el título profesional de Licenciada en Biología

**Autora**

Custodio Custodio, Solange Berenice

**Asesor**

Nolasco Cárdenas, Oscar Patricio

ORCID: 0000-0002-5672-5516

**Jurado**

Aguilar Ramirez, Priscilia

Flores Saez, Gloria

Murrugarra Bringas, Victoria Ysabel

**Lima - Perú**

**2025**

RECONOCIMIENTO - NO COMERCIAL - SIN OBRA DERIVADA  
(CC BY-NC-ND)



# DAÑO NEURONAL ASOCIADO A LA PÉRDIDA DE MEMORIA EN NEUROCISTICERCOSIS EN UN MODELO ANIMAL

## INFORME DE ORIGINALIDAD

6%

INDICE DE SIMILITUD

6%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="https://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	1%
2	<a href="https://www.coursehero.com">www.coursehero.com</a> Fuente de Internet	<1%
3	<a href="https://repositorio.upch.edu.pe">repositorio.upch.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1%
4	<a href="https://cybertesis.unmsm.edu.pe">cybertesis.unmsm.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1%
5	<a href="https://www.theibfr.com">www.theibfr.com</a> Fuente de Internet	<1%
6	<a href="https://moam.info">moam.info</a> Fuente de Internet	<1%
7	<a href="https://doku.pub">doku.pub</a> Fuente de Internet	<1%
8	<a href="https://dspace.umh.es">dspace.umh.es</a> Fuente de Internet	<1%
9	<a href="https://repositorio.upt.edu.pe">repositorio.upt.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1%
10	<a href="https://www.institutosuperiordeneurociencias.org">www.institutosuperiordeneurociencias.org</a> Fuente de Internet	<1%



Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

**VRIN** | VICERRECTORADO  
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

DAÑO NEURONAL ASOCIADO A LA PÉRDIDA DE MEMORIA EN  
NEUROCISTICERCOSIS EN UN MODELO ANIMAL

Línea de Investigación:

Microbiología, parasitología e Inmunología

Tesis para optar el título profesional de Licenciada en Biología

Autor:

Custodio Custodio, Solange Berenice

Asesores:

Nolasco Cárdenas, Oscar Patricio  
(ORCID: 0000-0002-5672-5516)

Verastegui Pimentel, Manuela  
(ORCID: 0000-0002-7500-1353)

Dávila Villacorta, Danitza  
(ORCID: 0000-0002-4065-4522)

Jurados:

Aguilar Ramirez, Priscilia  
Flores Saez, Gloria  
Murrugarra Bringas, Victoria Ysabel

Lima - Perú  
2026

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Descripción y formulación del problema.....	3
1.2. Antecedentes.....	5
1.3. Objetivos.....	7
1.3.1. Objetivo general.....	7
1.3.2. Objetivos específicos.....	7
1.4. Justificación.....	7
1.5. Hipótesis.....	9
1.5.1. Hipótesis nula (Ho):.....	9
1.5.2. Hipótesis investigación (Hi):.....	9
<b>II. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>10</b>
2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación.....	10
2.1.1. Ciclo de vida de T.solium.....	10
2.1.2. Manifestaciones clínicas en NCC.....	11
2.1.2.1. Neurocisticercosis parenquimal.....	12
2.1.2.2. Neurocisticercosis extraparenquimal.....	13
2.1.3. Tratamiento.....	14
2.1.4. Marcadores importantes.....	15
2.1.4.1. Neurofilamento.....	15
2.1.4.2. Sinaptofisina.....	17
2.1.5. Neurocisticercosis y su relación con déficits cognitivos.....	18
<b>III. MÉTODO.....</b>	<b>20</b>
3.1. Tipo de investigación.....	20
3.2. Ámbito temporal y espacial.....	20
3.3. Variables.....	20
3.3.1. Variable independiente.....	20
3.3.2. Variable dependiente.....	21
3.4. Población y muestra.....	21
3.4.1. Población.....	21
3.4.2. Muestra.....	21
3.5. Instrumentos.....	22

3.5.1.	Programas informáticos .....	22
3.6.	Procedimientos .....	22
3.6.1.	Selección de muestras .....	22
3.6.2.	Tinción Hematoxilina y Eosina (H&E) .....	23
3.6.3.	Observación de resultados y selección de láminas .....	23
3.6.3.1.	Inmunohistoquímica para NFP-200Kda .....	23
3.6.3.2.	Inmunohistoquímica/Inmunofluorescencia para SYN. ....	24
3.6.3.3.	Observación de inmunorreactividad y escaneo de láminas.....	25
3.7.	Análisis de datos.....	25
3.8.	Consideraciones éticas .....	26
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>27</b>
4.1.	Observación de la integridad del tejido de los cerebros por medio de H/E .....	27
4.2.	Evaluación del daño axonal mediante la cuantificación del número de esferoides mediante inmunohistoquímica en cerebros de ratas con NCC.....	28
4.3.	Evaluación de la pérdida de sinapsis mediante inmunorreactividad a sinaptofisina por inmunofluorescencia en cerebros de rata con NCC.....	29
4.4.	Comparación entre grupos de investigación (inf. Y no inf.) con los resultados de inmunorreactividad para NFP, SYN y la prueba de memoria (porcentaje de acierto).....	30
4.5.	Asociación entre el promedio de esferoides por inmunorreactividad a NFP y SYN en cerebros de ratas con NCC y su performance en el test de memoria T-Maze .....	32
4.6.	Comparación de los resultados de promedio de esferoides y prueba de acierto respecto al sexo de los animales evaluados.....	33
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>39</b>
<b>VII.</b>	<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>40</b>
<b>VIII.</b>	<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>41</b>
<b>IX.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>47</b>
9.1.	Anexo 1 .....	47

## RESUMEN

La neurocisticercosis es una enfermedad parasitaria endémica en zonas con baja infraestructura sanitaria, que provoca síntomas como epilepsia y deterioro cognitivo. Debido a la dificultad de obtener muestras humanas, los modelos animales, especialmente en ratas, permite estudiar su patogénesis y la posible relación entre daño neuronal y déficit cognitivo. El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la asociación de la presencia de esferoides o hinchazón axonal (daño neuronal) y la disminución de la inmunorreactividad a sinaptofisina (pérdida de sinapsis) con el déficit de memoria en ratas con Neurocisticercosis. El estudio fue experimental puro de tipo correlacional donde se tuvieron 101 cortes histológicos de cerebro de ratas con y sin pérdida de memoria (65 cortes cerebrales de ratas con NCC y 36 cortes cerebrales de ratas sanas) donde se evaluó mediante Inmunohistoquímica la inmunorreactividad de la proteína de transporte axonal “Neurofilamento” y la proteína presente en vesículas sinápticas “Sinaptofisina” correlacionando el resultado con el test de memoria T-Maze evaluado en un proyecto previo. Los resultados mostraron una acumulación esferoidal de ambas proteínas alrededor del quiste en todos los individuos infectados, lo que evidenció daño neuronal a nivel axonal y de las vesículas sinápticas. Adicionalmente, al correlacionar estos hallazgos con los resultados del test T-maze, se observó una relación inversa, de modo que, a mayor acumulación proteica, menor fue el porcentaje de aciertos en dicha prueba. Se recomienda evaluar la neurocisticercosis en diferentes tiempos post infección para determinar cuándo el daño estructural afecta la función cognitiva, además incluir marcadores de inflamación y glía para esclarecer si el daño neuronal comprobado en esta investigación proviene de la presión del quiste o por una respuesta inflamatoria.

*Palabras clave:* daño neuronal, déficit cognitivo, inmunorreactividad.

## ABSTRACT

Neurocysticercosis is a parasitic disease endemic in areas with poor sanitary infrastructure, causing symptoms such as epilepsy and cognitive impairment. Due to the difficulty of obtaining human samples, animal models, especially in rats, allow us to study its pathogenesis and the possible relationship between neuronal damage and cognitive impairment. The aim of this study was to determine the association between the presence of spheroids or axonal swelling (neuronal damage) and decreased immunoreactivity to synaptophysin (synapse loss) with memory impairment in rats with neurocysticercosis. The study was a purely experimental correlational study involving 101 histological sections of rat brains with and without memory loss (65 brain sections from rats with NCC and 36 brain sections from healthy rats), in which immunohistochemistry was used to evaluate the immunoreactivity of the axonal transport protein “neurofilament” and the protein present in synaptic vesicles, “synaptophysin,” were evaluated using immunohistochemistry, correlating the results with the T-Maze memory test evaluated in a previous project. The results showed a spheroidal accumulation of both proteins around the cyst in all infected individuals, evidencing neuronal damage at the axonal and synaptic vesicle levels. Additionally, when correlating these findings with the results of the T-maze test, an inverse relationship was observed, such that the greater the protein accumulation, the lower the percentage of correct answers in that test. It is recommended to evaluate neurocysticercosis at different times post-infection to determine when structural damage affects cognitive function, as well as to include markers of inflammation and glia to clarify whether the neuronal damage found in this research is caused by cyst pressure or by an inflammatory response.

*Key words:* neuronal damage, cognitive impairment, immunoreactivity.

## I. INTRODUCCIÓN

La presente tesis continúa la línea de investigación realizada en el proyecto titulado “Deterioro de la memoria de trabajo espacial y reducción de la densidad neuronal hipocampal en un modelo de rata con neurocisticercosis” en el cual evaluaron la memoria de trabajo espacial por medio del test T-Maze y la densidad neuronal en ratas con/sin NCC. Determinando que la infección con cisticercos de *T.solium* afecta la memoria de forma significativa a partir de los 3 meses postinfección, adicionalmente encontraron una disminución de la densidad neuronal en todas las ratas con quistes hipocampales. Con ese conocimiento, la presente investigación busca establecer cuáles proteínas involucradas en el proceso de la memoria fueron alteradas por la infección y si están directamente relacionadas con el déficit de memoria espacial analizado en el proyecto anterior del cual provienen las muestras, para así, seguir contribuyendo con el avance de la información sobre la afección en la enfermedad de neurocisticercosis.

### 1.1. Descripción y formulación del problema

La neurocisticercosis (NCC) es una enfermedad causada por el estadio larval de *Taenia solium* cuando se localiza a nivel del sistema nervioso central (SNC). Presentándose síntomas clínicos como epilepsia tardía, deterioro cognitivo, cefaleas, etc (Arora et al., 2017). La cisticercosis se encuentra principalmente en países en vía de desarrollo (África, Sudeste Asiático y Latinoamérica) donde se crían cerdos y no cuentan con una buena infraestructura sanitaria (Organización Mundial de la Salud, s. d.), teniendo una seroprevalencia entre 5 a 20% en zonas endémicas (Brutto et al., 2017). Perú es un país endémico para la NCC presentándose principalmente en la zona sierra y costa norte, aunque no hay muchos datos sobre la prevalencia de esta enfermedad en cada región, en el 2008 se reportó una seroprevalencia de 3.3% en Ayacucho (Cordero et al., 2010).

En la actualidad se tiene poca información sobre la patogénesis de la NCC debido a que esta enfermedad es crónica; los primeros síntomas se presentan meses o años después de haber ocurrido la infección. No es fácil disponer de muestras de tejido humano con NCC para realizar los diferentes estudios referentes a la enfermedad, por lo cual, el uso de modelos animales es necesario puesto que nos brindan información de los posibles cambios y procesos que ocurren entre la interacción hospedero-parásito. Se ha reportado en el modelo de rata con NCC que este presenta una patología semejante a lo reportado en el ser humano. Por ello, el uso del modelo de NCC en ratas (rNCC) es ideal para replicar la enfermedad y así estudiar la patogénesis en un corto tiempo (Verastegui et al., 2015)

Se ha descrito en la NCC humana y en modelos animales presencia de daño o muerte neuronal observándose hinchazones axonales en el tejido cerebral que rodea el parásito (Maza et al., 2018), así mismo, se ha reportado esta patología en enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Esclerosis Lateral Amiotrófica, las cuales se asocian a déficits cognitivos (Johnson et al., 2012). Además, en diversas enfermedades neurodegenerativas reportan asociación entre el deterioro cognitivo con la pérdida sináptica, que aún no ha sido evaluada en la NCC (Oakley et al., 2006).

Por ejemplo, se ha reportado una disminución sináptica relacionada a los problemas de aprendizaje y pérdida de memoria en modelos experimentales de ratones con Alzheimer. Por lo tanto, esta patología podría ser una de las causas principales del déficit cognitivo observado en la NCC. Por lo mencionado este estudio tiene como objetivo evaluar si existe asociación entre el daño neuronal y la pérdida sináptica con el déficit cognitivo en NCC en un modelo experimental de ratas.

## 1.2. Antecedentes

Se habla de teniasis cuando el humano se infecta con la *Taenia solium* adulta y la cisticercosis es cuando se ingieren huevos de la *Taenia* desarrollando su forma larvaria (cisticercos). Cuando los cisticercos se encuentran en el Sistema Nervioso Central se habla de neurocisticercosis que se puede dar tanto en humanos como en cerdos, a pesar que la tasa de prevalencia es alta (10 al 20%) es una de las enfermedades desatendidas en los países en vías de desarrollo (Chile et al., 2016).

Los helmintos pueden modular la respuesta inmune del hospedero y de esta forma permanecen alojados por meses e incluso años sin ser detectados en el tejido del hospedero. El parásito puede permanecer viable por largo tiempo y por el desarrollo natural del parásito o producto de una droga, este puede empezar a degenerarse observándose 4 estadios: el estadio vesicular (inflamación mínima), estadio vesicular coloide (muerte del parásito, en donde se observan células inflamatorias rodeando la pared quística), estadio granular nodular (la fibrosis causa un colapso de la cavidad del cisticercos) y estadio calcificado (García et al., 2003). La degeneración del parásito incrementa la respuesta inflamatoria del hospedero, así como los síntomas clínicos, observándose un alto infiltrado celular y fibrosis alrededor de los quistes (Garcia et al., 2014)

Un estudio comparativo entre pacientes con NCC con y sin epilepsia y en grupos controles sanos, donde compararon el estado cognitivo y la calidad de vida de sus pacientes durante 6 meses, observaron que al inicio del estudio hubo un deterioro en la función mental y social para el grupo con NCC en comparación con los pacientes controles y pacientes con epilepsia. Después de 6 meses con tratamiento anti-parasitario, se observó que el grupo con NCC mejoró en las pruebas de memoria, velocidad motora y por lo tanto mejoraron su calidad de vida social (Wallin et al., 2012).

En otro estudio de evaluación cognitiva agruparon por edad, sexo y nivel educativo a pacientes con NCC que presentaban quistes calcificados, pacientes con epilepsia y personas sanas, demostrando un déficit cognitivo en los pacientes con NCC y epilepsia, además los resultados mostraron que los pacientes que presentaron quistes calcificados obtuvieron el puntaje más bajo en la prueba de reconocimiento espacial (Boppré et al., 2001).

Por otro lado, Morris (2023) demostró en un estudio comparativo entre enfermedades asociadas al deterioro cognitivo que los pacientes con Taupatía primaria y la enfermedad de Alzheimer, presentan una pérdida de intensidad de sinaptofisina especialmente en la región CA2 y CA3 del hipocampo, además de pérdida neuronal en comparación de los controles (Morris et al., 2023). Así mismo, en otro estudio con muestras de cerebro postmortem de ratas envejecidas, se cuantificó en las principales zonas del hipocampo la glicoproteína de vesícula presináptica (sinaptofisina), donde se comparó la edad cronológica, no encontrándose diferencias significativas en la intensidad de la reacción de la sinaptofisina, lo que revela que una pérdida o disminución de sinaptofisina se debe a lesiones del SNC o una enfermedad neurodegenerativa mas no es dependiente de la edad (Smith et al., 2000).

Así mismo, tanto en estudios humanos como en modelos animales de Alzheimer, se ha evidenciado patrones anormales en la fosforilación de neurofilamento, el cual, está asociado a enfermedades neurodegenerativas. La patología reportada en estas enfermedades neurodegenerativas como daño del neurofilamento y disminución de la expresión de sinaptofisina, podrían cumplir también un rol importante en el déficit de memoria que se reporta en la enfermedad de NCC. Por lo que planteamos si la presencia de esferoides por medio de neurofilamento (daño neuronal) y la disminución de sinaptofisina (reducción de sinapsis) está relacionada con la pérdida de memoria en NCC.

### **1.3. Objetivos**

#### ***1.3.1. Objetivo general***

Determinar la asociación de la presencia de esferoides o hinchazones axonales (daño neuronal) y la disminución de la inmunorreactividad a sinaptofisina (pérdida de sinapsis) con el déficit de memoria en ratas con Neurocisticercosis

#### ***1.3.2. Objetivos específicos***

- Evaluar el daño axonal mediante la cuantificación del número de esferoides mediante inmunohistoquímica en cerebros de ratas con NCC.
- Evaluar la pérdida de sinapsis mediante inmunorreactividad a sinaptofisina mediante inmunofluorescencia en cerebros de ratas con NCC.
- Determinar la asociación entre el número de esferoides en cerebros de ratas con NCC y su performance en el test de memoria T-Maze.
- Determinar la asociación entre la inmunorreactividad de sinaptofisina en cerebros de ratas con NCC y su performance en el test de memoria T-Maze.

### **1.4. Justificación**

NCC representa un problema de salud pública, y es endémica en Perú, por lo que es importante comprender la patogénesis de la enfermedad para buscar nuevos blancos terapéuticos.

La presencia de esferoides o daño neuronal y pérdida de memoria en enfermedades neurodegenerativas, así como en el modelo animal de NCC, nos hace plantear la hipótesis que existe una relación entre el daño neuronal y la pérdida de memoria con la pérdida de sinapsis. Adicionalmente, en las enfermedades neurodegenerativas se reporta una deficiencia en el transporte axonal, en el cual el neurofilamento cumple un rol importante, encontrándose en

algunas enfermedades acumulo de neurofilamento, los cuales están asociados a la presencia de esferoides o daño axonal (Gu, 2021).

Se ha reportado que el aprendizaje y memoria está asociado con la expresión de sinaptofisina, el cual tiene relación con la actividad sináptica. Adicional a ello, el aprendizaje induce a cambios estructurales como el brote neuronal y algunos cambios funcionales como el aumento de neurotransmisores. Diversos estudios han demostrado el papel de biomarcadores en los cambios implicados en el aprendizaje como GAP-43 y Sinaptofisina (SYN) (Grijalva et al., 2021).

En un estudio donde observaron las alteraciones que presentaban ratones con carencia de sinaptofisina, dio como resultado que estos presentaron una reducción en el reconocimiento de objetos novedosos y el aprendizaje espacial, por lo cual se concluyó que presentaban alteraciones en el aprendizaje y memoria (Schmitt et al., 2009). En otro estudio donde se buscó predecir el deterioro del aprendizaje espacial en ratas envejecidas, demostró que las ratas que evidenciaron alteraciones del aprendizaje espacial en comparación con las ratas control, presentaron una inmunorreactividad disminuida de SYN en la región CA3 del hipocampo (Smith et al., 2000)

Por los estudios mencionados, nos resulta importante dilucidar si en la enfermedad de NCC el daño axonal y/o la disminución de la sinaptofisina está relacionada con la pérdida de memoria observada en los pacientes con NCC. Adicionalmente, hasta el momento no existen indicadores clínicos que puedan predecir el avance de la misma. Por ello es preciso dilucidar los mecanismos principales que intervienen dentro de la enfermedad para buscar un sitio de acción efectivo y detener las manifestaciones clínicas que se presentan (Nogales-Gaete et al., 2006). Por lo que en este estudio se quiere evaluar el daño axonal (esferoides) mediante la

inmunorreactividad a neurofilamento y la sinapsis mediante la inmunorreactividad de sinaptofisina en tejido de cerebros de ratas con NCC.

## **1.5. Hipótesis**

### ***1.5.1. Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):***

La pérdida de memoria en la enfermedad de NCC no está asociada a la presencia de esferoides y a la reducción de la inmunorreactividad a sinaptofisina usando un modelo animal.

### ***1.5.2. Hipótesis investigación (H<sub>1</sub>):***

La pérdida de memoria en la enfermedad de NCC está asociada a la presencia de esferoides (daño neuronal) y a la reducción de la inmunorreactividad a la sinaptofisina (reducción de la sinapsis) usando un modelo animal.

## II. MARCO TEÓRICO

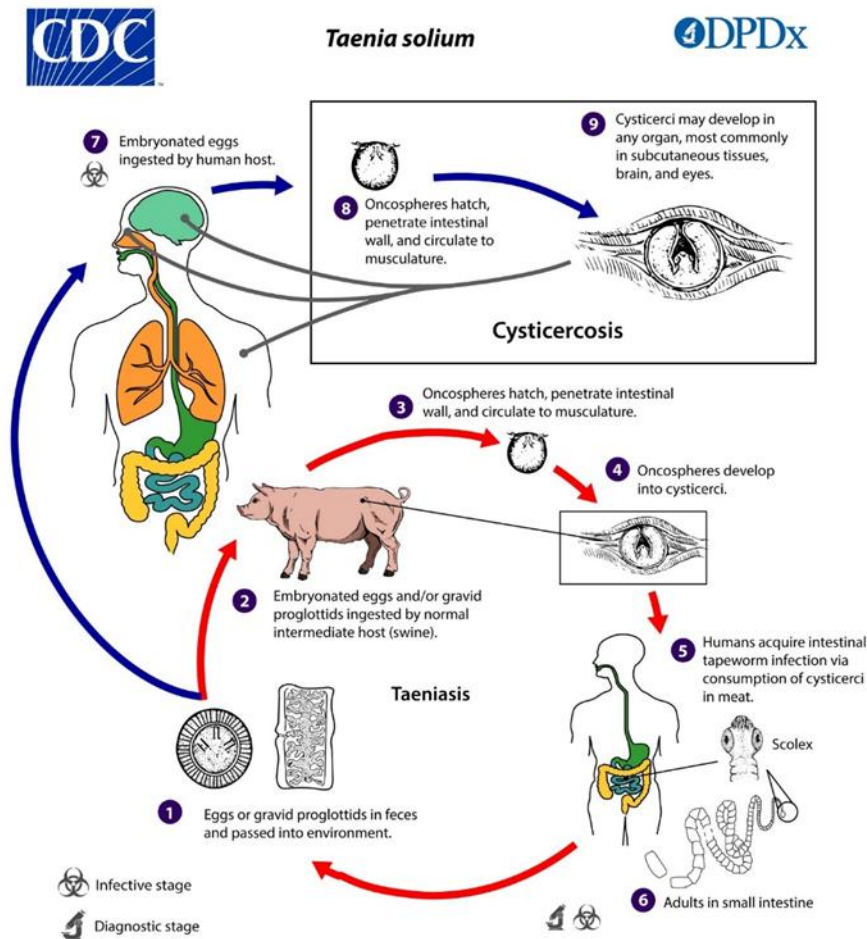
### 2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

#### 2.1.1. Ciclo de vida de *T.solium*

*Taenia solium* es un cestodo que tiene un ciclo de vida que involucra dos hospederos. El cerdo es el hospedero intermediario el cual al ingerir heces contaminadas con huevos de *T. solium*, los jugos gástricos degradan la membrana del huevo liberando las oncosferas. Las oncosferas rompen la pared intestinal ingresando al torrente sanguíneo siendo transportadas a los músculos y diferentes tejidos donde desarrollan a cisticercos (cisticercosis porcina). El humano es el hospedero definitivo que alberga a la forma adulta del parásito, cuando ingiere carne de cerdo con cisticercos y poco cocida, la larva evagina en el intestino adhiriéndose en las mucosas intestinales, gracias a sus ganchos y ventosas, repitiendo el ciclo (teniasis humana). Las proglótides grávidas contienen hasta 60 mil huevos fértiles, las cuales a menudo se desprenden del gusano y se excretan en las heces (Garcia & Del Brutto, 2000) Ver figura 1.

Sin embargo, cuando los humanos ingieren de manera accidental los huevos de *Taenia solium* las oncosferas migran a diferentes partes del cuerpo del humano (así como sucede en la cisticercosis porcina) que posteriormente se traslada al músculo (cisticercosis humana), sin embargo, cuando las oncosferas se alojan en el cerebro se habla de neurocisticercosis (NCC).

Figura 1.

Ciclo de vida de *T. solium*

Tomado de: Life cycle, CDC, 2026, <https://www.cdc.gov/dpdx/cysticercosis/index.html>

### 2.1.2. Manifestaciones clínicas en NCC

En el SNC los cisticercos pueden permanecer varios meses hasta años viables, y por mecanismos propios del parásito, modula la respuesta inmune del hospedero. Cuando el quiste empieza a degenerarse, elimina antígenos excretores/secretores (E/S) que provoca una exacerbada respuesta inflamatoria en el tejido cerebral alrededor del quiste, lo cual empieza a observarse en las manifestaciones clínicas del hospedero que están directamente relacionadas

con el número de quistes, tamaño, estado del quiste, posición en el cerebro y gravedad de la respuesta inmunitaria del hospedero. En ocasiones los quistes son gigantes comprimiendo las estructuras cerebrales adyacentes, dando lugar a déficits motores, cognitivos o infartos lagunares profundos (García et al., 2003).

La sintomatología en NCC es muy variable, desde síntomas leves como mareos, dolor de cabeza o presentar hipertensión intracraneal y epilepsia-convulsiones; siendo la epilepsia uno de los principales síntomas clínicos mayormente presentado en pacientes con NCC parenquimatosa, en especial aquellos con lesiones granulares o calcificadas (Brutto, 2022).

Las convulsiones pueden ocurrir en pacientes con quistes en cualquier etapa, con más frecuencia en quistes degenerativos, pero también con quistes viables y calcificados. Anteriormente se pensaba que la inflamación se debía a una degeneración del quiste producto del tratamiento antihelmíntico, sin embargo, se ha demostrado gliosis, daño neuronal y alteraciones vasculares alrededor de quistes viables (Davila V., 2024). Si bien la inflamación periquística se ha interpretado como el inicio de la degeneración parasitaria, algunos pueden sobrevivir y continuar siendo aparentemente viables durante meses o años. El tratamiento con agentes antiparasitarios desencadena una respuesta inflamatoria periquística focal similar en asociación temporal con la exacerbación de convulsiones y otros síntomas (García et al., 2020).

Mencionado esto, los quistes se pueden clasificar teniendo en cuenta la ubicación dentro del cerebro:

**2.1.2.1. Neurocisticercosis parenquimal.** Se debe a una infección de los cisticercos en el parénquima cerebral, lo que causa una reacción inflamatoria intensa. Los quistes evolucionan de un estado viable y latente hacia su desaparición completa o calcificación atravesando un proceso de involución que incluye inflamación focal, degeneración del quiste y finalmente calcificación (García et al., 2020). Los pacientes con este tipo de NCC presentan

fuerres dolores de cabeza y convulsiones que generalmente se diagnostican con déficits de memoria y depresión. En zonas endémicas la NCC parenquimatosa representa un tercio de todos los casos de epilepsia (Boppré et al., 2001).

La epilepsia es la manifestación más frecuente siendo un 50-80% de los casos, en las zonas endémicas y se da frecuentemente en pacientes mayores de 25 años. En casos raros, los pacientes con NCC parenquimatosa pueden presentar cientos de pequeños quistes degenerativos, lo que se conoce como “encefalitis cisticercótica”, una condición grave en la que la inflamación cerebral generalizada pone al paciente en alto riesgo de muerte (Imirizaldu et al., 2004). La inflamación contribuye al daño localizado y a las manifestaciones tempranas y tardías de las convulsiones. Por lo tanto, las convulsiones en pacientes con NCC son producto de daño focal e inflamación. De manera interesante la NCC crónica calcificada parece estar relacionada con la Esclerosis hipocampal, lo que sugiere también un daño distante al quiste (Bianchin et al., 2015).

**2.1.2.2. Neurocisticercosis extraparenquimal.** La NCC extraparenquimal se divide en casos en donde los quistes se ubican en los ventrículos cerebrales o en los espacios subaracnoideos.

Los quistes intraventriculares son aquellos que se ubican en los ventrículos y generalmente se encuentran en el IV ventrículo. Estos quistes pueden causar hidrocefalia debido a la compresión directa del tronco encefálico. Más raramente, los quistes grandes en los cuernos de los ventrículos laterales pueden provocar efectos de masa (Ghosh et al., 2014). En los ventrículos laterales, es crucial determinar si los quistes están adheridos a la pared o si flotan libremente. La migración de quistes entre ventrículos se ha documentado con cierta frecuencia y parece ser exclusiva de la NCC (Shah et al., 2017). Además, el grado de inflamación puede ser un factor importante para la resección quirúrgica, ya que los quistes

rodeados de inflamación pueden estar adheridos, ser difíciles de extraer y tener mayor riesgo de sangrado.

Los quistes localizados en las cisternas basales o los ventrículos cerebrales interfieren desencadenando una obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) (Fleury et al., 2016). Dependiendo de la continuidad de la obstrucción se dan diversos síntomas causando hidrocefalia, y si la obstrucción es intermitente, produce eventos repentinos de pérdida de conciencia con movimientos de cabeza llamado también Síndrome de Bruns.

En la NCC subaracnoidea los quistes se encuentran localizados frecuentemente en las Fisuras de Silvio o en las cisternas basales, afectando a múltiples sitios (Imirizaldu et al., 2004). Especialmente en las fisuras de Silvio, las lesiones tienden a formar grandes conglomerados, como quistes gigantes o grupos de quistes. Las lesiones en los espacios subaracnoideos basales o en las áreas interhemisféricas también suelen extenderse a los espacios circulantes. En contraste, los quistes pequeños y bien definidos en la convexidad de los hemisferios cerebrales pueden comportarse de manera similar a los quistes parenquimatosos de la NCC.

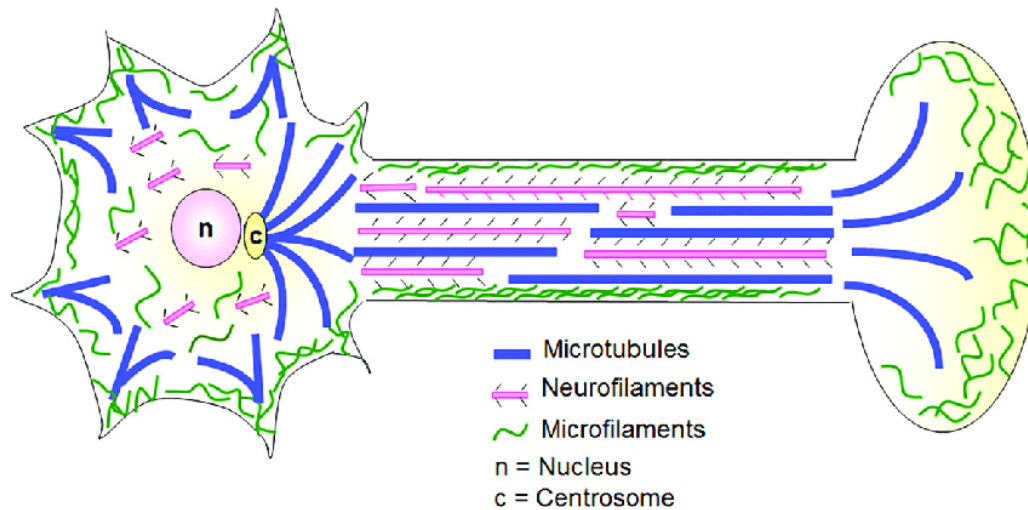
### ***2.1.3. Tratamiento***

Para el tratamiento de la NCC se han probado diversos fármacos, los más comunes son el Albendazol (el cual está asociado a corticoides) y Praziquantel. Alguno de estos fármacos ha confirmado la reducción de lesiones quísticas o granulomatosas; sin embargo, no existe claridad sobre la eficacia de los tratamientos (Nogales et al., 2006). Los tratamientos a utilizar se eligen dependiendo del número, estado y localización de los cisticercos. El tratamiento con antihelmíntico puede intensificar los síntomas de forma aguda ya que ataca a los quistes viables, matándolos y provocando una reacción inflamatoria exacerbada en el cerebro. Para atenuar esta reacción a causa del antihelmíntico se administran corticoesteroides como dexametasona (Luis Eduardo Herrera Arrasco, 2017). Con estos tratamientos se reconoce una

mejora en pacientes con NCC parenquimatosa, sin embargo, esta mejora disminuye para pacientes con NCC extraparenquimal. Las razones de ello aún no están establecidas y podrían involucrar diversos factores como inflamación (Toledo et al., 2018).

#### **2.1.4. Marcadores importantes**

**2.1.4.1. Neurofilamento.** Los neurofilamentos son heteropolímeros de cuatro subunidades que tienen diferentes funciones y estructura: Neurofilamento ligero (NF-L), Neurofilamento medio (NF-M), Neurofilamento pesado (NF-H) y  $\alpha$ -internexina Ver Figura 2. Los neurofilamentos brindan soporte estructural para las geometrías altamente asimétricas de las neuronas y, especialmente, para la marcada expansión radial de los axones mielinizados, crucial para la velocidad efectiva de conducción nerviosa (Yuan et al., 2017). Están presentes en el citoesqueleto con diversos pesos moleculares que se transportan hacia la terminal del axón. Los movimientos van sobre los microtúbulos utilizando proteínas como la kinesina que lo llevan al extremo positivo (del soma a los axones) y la dineína que lo llevan al extremo negativo (de los axones al soma) (Llorens, 2013). Los neurofilamentos se encuentran mayormente en los axones principalmente rectos y no ramificado con un largo promedio de 118 $\mu$ m (Burton & Wentz, 1992); sin embargo, son relativamente escasos en las dendritas.

**Figura 2.***Estructura neuronal y componentes*

Tomado de: Aguilar, 2018.

Una lesión o pérdida neuroaxonal dan como resultado la liberación de algunos componentes del citoesqueleto, entre ellos los neurofilamentos, tanto en el LCR como en sangre periférica. Una vez liberados, los neurofilamentos son altamente inmunogénicos e inducen a una respuesta de anticuerpos específica. Los niveles de anticuerpos anti neurofilamentos se correlacionan con la progresión de diversas enfermedades neurológicas (Zmira et al., 2020). La degeneración axonal es un proceso que implica el desmontaje de los microtúbulos, la inflamación de los axones, la fragmentación de los axones y la eliminación mediante fagocitos reclutados localmente. Esta degeneración tiene un papel importante en desarrollo, las lesiones y enfermedades (Saxena & Caroni, 2007).

La interrupción del transporte axonal, tiene como resultado la acumulación de materiales transportados. Este acúmulo de material está asociado a la presencia de neurofilamento que puede formar en un inicio varicosidades y a lo largo del tiempo esferoides

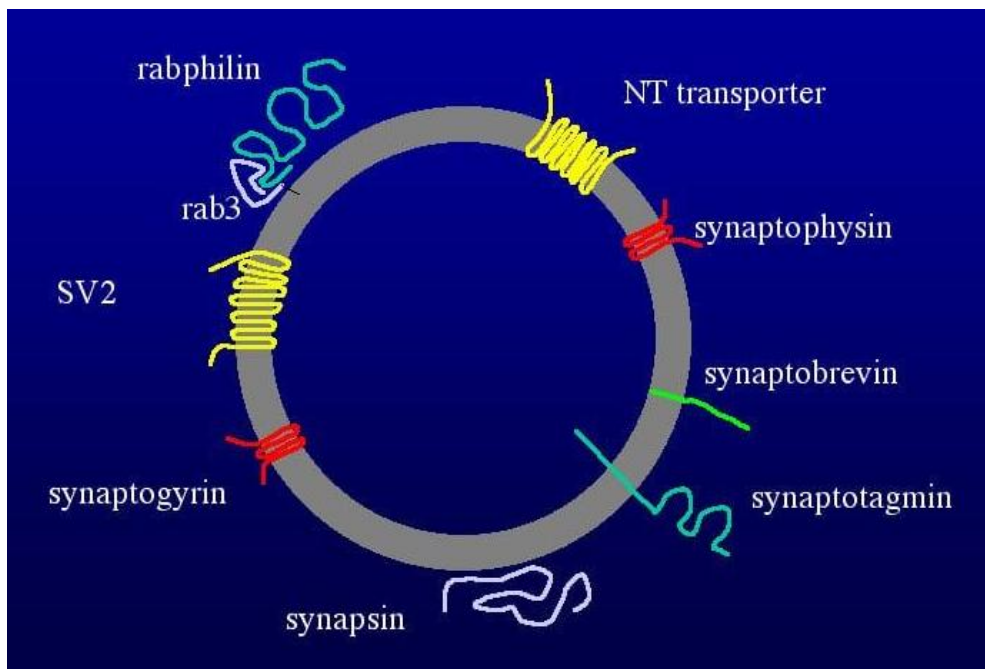
o hinchazón axonal (Johnson et al., 2012). Las hinchazones esféricas (esferoides) se asocian con lesiones traumáticas, enfermedades neurodegenerativas o procesos patológicos donde se da una interrupción en el transporte normal axonal. Por otra parte, las varicosidades axonales (varicosistes) son hinchazones más pequeñas a comparación de los esferoides, pueden estar presentes escasamente de manera fisiológica; sin embargo, se observan con mayor frecuencia en condiciones patológicas o por el envejecimiento.

Estas varicosidades y esferoides se pueden detectar por medio de diversas agregaciones proteicas, que generalmente son proteínas de transporte axonal. En la investigación realizada por Maza, A. (2018) reportó presencia de esferoides en cerebros de ratas, cerdos y humanos con NCC en las regiones cercanas al quiste reactivos para NFP (neurofilamento), APP (proteína precursora amiloide), Ubiquitina, SOD1 y Hsp70 en un área de hasta 1500um.

**2.1.4.2. Sinaptofisina.** Las sinaptofisinas son glicoproteínas transmembrana que están presentes en microvesículas de las células neuroendocrinas y en las vesículas presinápticas de las células nerviosas (Kolos et al., 2015). Después de producirse la excitación de la terminal nerviosa, se sufre una exocitosis dependiente del  $Ca^{2+}$  por parte de las vesículas sinápticas, dando como consecuencia la liberación de neurotransmisores. Gran parte de las proteínas de las vesículas sinápticas representan una vía distinta y única a comparación de otras vías de tráfico de membranas intracelulares. En diferentes investigaciones se conocen que las diversas formas proteicas de las vesículas sinápticas se encuentran distribuidas de manera diferencial en el cerebro (Segovia & Mora, 2002). La sinaptofisina presente 2 isoformas: la primera isoforma conocida como Sinaptofisina I y la segunda, denominada Sinaptofisina II. Ambas sinaptofisinas son muy similares, sin embargo, su diferencia principal, es la expresión, donde la Sinaptofisina II se expresa de manera muy heterogénea sólo en poblaciones neuronales seleccionadas, por el contrario, Sinaptofisina I tiene una expresión más homogénea en casi todas las terminales nerviosas (Chung et al., 2019).

**Figura 3.**

*Principales proteínas presentes en la vesícula sináptica*



Tomado de: Synapses, 2018

Esta fosfoproteína tiene patrones de expresión específicos que pueden ser modulados por diversos procesos postraduccionales. Estas proteínas desempeñan funciones moleculares cruciales, como la sinaptogénesis, la organización de las vesículas sinápticas y la liberación de neurotransmisores, lo que las implica en la plasticidad neuronal. Además, están relacionadas con el desarrollo y son posibles dianas terapéuticas en enfermedades como la epilepsia, la esquizofrenia, el Alzheimer y el autismo (Guillamón-Vivancos et al., 2015)

### ***2.1.5. Neurocisticercosis y su relación con déficits cognitivos***

Los cisticercos afectan áreas del cerebro relacionadas con la memoria, lo que puede llevar a problemas en la capacidad de recordar y retener información. Del mismo modo, los pacientes pueden presentar dificultades en planificación, organización, especialmente si están afectadas las áreas frontales del cerebro (Bermudez & Corona, 2005). La inflamación y la presión intracraneal causadas por los cisticercos pueden interferir con la capacidad de

concentrarse y mantener la atención, así como contribuir a cambios de estado de ánimos, como depresión o ansiedad, lo que a su vez puede afectar la función cognitiva (López-Barrionuevo et al., 2022).

Para poder evaluar estos déficits, actualmente se emplean diversos métodos de medición que incluyen pruebas neuropsicológicas estandarizadas como el MMSE o MoCA en pacientes, tanto en humanos como en modelos animales. Una de las pruebas más comunes es el T-Maze, donde el roedor se coloca en un brazo principal y debe elegir uno de los dos brazos opuestos, este test es utilizado para medir aspectos cognitivos como la memoria de trabajo, aprendizaje espacial, etc. impulsadas por recompensas en uno de sus brazos (Zhang et al., 2018). También existen pruebas conductuales como el laberinto de Morris o la prueba de reconocimiento de objetos en roedores, lo que permite estudiar los efectos de la enfermedad como es la neurocisticercosis sobre la memoria y otras funciones cognitivas.

## III.MÉTODO

### 3.1. Tipo de investigación

El propósito de esta investigación consiste en determinar si existe un grado de conexión entre conceptos o variables dentro de un contexto específico, por ello, este estudio corresponde a un enfoque cuantitativo de tipo correlacional, ya que busca medir y analizar la relación existente entre las variables planteadas mediante procedimientos estadísticos y datos observables (Paitán et al., 2019).

También es de tipo experimental puro puesto que se pone en práctica una metodología definida, la cual tiene resultados observables que podrían ser replicados por otros investigadores, adicionalmente, presenta una aleatorización de los participantes en grupos control e infectados, con variables que intervienen directamente en el proceso. (Veth Vizcaíno Zúñiga et al., 2023)

### 3.2. Ámbito temporal y espacial

El presente trabajo de investigación, se realizó en el Laboratorio de Investigación de Enfermedades Infecciosas: Inmunología de los Laboratorios de Investigación y Desarrollo (LID) pertenecientes a la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), utilizando muestras pertenecientes al proyecto titulado “Deterioro de la memoria de trabajo espacial y reducción de la densidad neuronal hipocampal en un modelo de rata con neurocisticercosis” publicado en el 2023 con código de ética aprobada #N° 65259 R-016-08-17.

### 3.3. Variables

#### 3.3.1. *Variable independiente*

Localización del parásito en el cerebro de rata con NCC.

### **3.3.2. Variable dependiente**

Inmunorreactividad de la Inmunohistoquímica e Inmunofluorescencia de cada marcador; Daño neuronal; Pérdida de memoria

## **3.4. Población y muestra**

### **3.4.1. Población**

La población está conformada por las muestras de cerebros de ratas con NCC pertenecientes al proyecto “Deterioro de la memoria de trabajo espacial y reducción de la densidad neuronal hipocampal en un modelo de rata con neurocisticercosis” en el cual se infectaron por inoculación intracraneal oncosferas de *T.solium* a ratas Holtzman (hembras y machos) de 14 días de edad; donde se evaluó la memoria de trabajo espacial, evaluación sensoriomotora a la edad de 3, 6, 9 y 12 meses.

### **3.4.2. Muestra**

El número de muestra se determinó en el proyecto anterior realizando un cálculo con un nivel de confianza  $\alpha=0.05$ , potencia de estudio  $\beta=0.2$ . Se realizó un ajuste por mortalidad por infección del 10% y se procedió al cálculo estadístico por SPSS. Al finalizar el ensayo, se procedió al sacrificio de los animales, almacenando los cerebros en tacos de parafina y evaluando la densidad neuronal. El proyecto cuenta con la aprobación del Comité Institucional de Ética en el uso de animales (CEIA) de la UPCH con número de aprobación: N° 65259 R-016-08-17. En este estudio se incluyeron dos grupos de investigación: A) Cerebros de ratas infectadas que desarrollaron NCC con y sin déficit de memoria determinado a través de la prueba T-Maze. B) Cerebros de grupo control que fueron inoculados con solución salina.

### **3.5. Instrumentos**

#### ***3.5.1. Programas informáticos***

- Objective view
- Manual WSI
- Image J
- Stata 19

### **3.6. Procedimientos**

#### ***3.6.1. Selección de muestras***

Las muestras a utilizar fueron seleccionadas de un proyecto previo. Para los criterios de inclusión, se tomaron en cuenta los cerebros de las ratas que cumplieron con las 4 pruebas de memoria de trabajo espacial (3-6-9-12 meses), con respecto a los de exclusión, no se tomaron en cuenta los cerebros de las ratas infectadas que no presenten quistes cerebrales, al igual que los cerebros que presenten burbujas en el bloque de parafina en el cual se almacenó. Se excluyó también aquellos cerebros infectados que presentaron más de 7 quistes cerebrales. Para la inmunohistoquímica con sinaptofisina, solo se tomaron en cuenta los tejidos que presentaron el hipocampo íntegro. En total se tuvieron 101 cerebros de los cuales 36 fueron sanos (17 hembras y 19 machos) y el número de infectados fue de 65 (31 hembras y 34 machos), por otro lado, para el resultado estadístico correlacional entre déficit de memoria con neurofilamento, solo se tomaron en cuenta las muestras de infectados. Todos los grupos fueron analizados en ciego que posteriormente se asociaron con el déficit de memoria medido por el porcentaje de acierto evaluado a través del test de Y-Maze, determinado en el proyecto del cual provinieron las muestras.

### **3.6.2. Tinción Hematoxilina y Eosina (H&E)**

Las muestras a utilizar estaban almacenadas en parafina, por lo tanto, se realizó un retiro de la misma colocando las láminas en incubación a 60°C por 40min, después de este tiempo se procedió a retirar el resto de parafina mediante un compuesto polar Xilol, intercalando con calor en cada xilol, posteriormente procedemos a hidratar el tejido por medio de una batería de alcoholes (2 min en cada uno) en forma de grado descendente (100°, 95°, 90°, 80°, 70°) y luego se colocaron las láminas en agua para su posterior procesamiento.

Las láminas se sumergieron en Hematoxilina de Harris por 2'30seg luego se procedió a lavar con agua corriente por 1min. Pasaron por agua ácida (2 segundos), agua corriente (1 min) agua carbonatada (15 segundos), alcohol de 70° (30seg), Eosina (10seg). Finalmente se deshidrataron las láminas por alcoholes (80°, 90°, 96° y 100°) por 30seg en cada uno. Se secaron y se realizó el montaje con Entellan marca Merck (modificado de Davila Villacorta, 2024).

### **3.6.3. Observación de resultados y selección de láminas**

Con la tinción de H&E observamos en el microscopio el estado de cada tejido y la ubicación de los quistes (parenquimales, extraparenquimales) y seleccionamos los tejidos óptimos a utilizar.

#### **3.6.3.1. Inmunohistoquímica para NFP-200Kda.**

Se procedió a realizar la desparafinación como lo mencionado en la tinción H&E para luego realizar el desenmascaramiento colocando nuestras láminas en cooplins con buffer citrato al 0.05% de tween-20 llevado a temperatura de ebullición (100°C) por 30minutos. Terminando cada proceso se realizaron 4 lavados con Tampón Fosfato Salino (“PBS” Phosphate buffered saline) con 7.25 pH por 3 min cada uno. Se bloquearon las peroxidasas endógenas con PBS + peróxido al 3%. Para el bloqueo de proteínas generales se usó el suero de caballo y cabra al 5%

adicionalmente leche descremada en polvo y Albúmina de suero bovino (BSA) al 2.5% en una solución de PBS Tritón dejando actuar por 1 hora. La incubación de Neurofilamento de cadena pesada (NFP) usamos el Anti-Neurofilament 200 kDa Antibody, clone RT97 en una concentración de 1/400 junto con suero de cabra y caballo al 5% en una solución de PBS-Tritón incubando por 14h. Para la incubación con el anticuerpo secundario se usó el antibody IgG goat anti-Mouse conjugado con Peroxidasa de Rábano (HRP) en una concentración de 1/500 junto con suero de cabra y caballo al 5% en una solución de PBS con por 1 hora, pasado este tiempo se procedió al revelado usando PBS, 3´3´diaminobendidina (DAB) y peróxido en una dilución 1/1000 por 2´30seg, paramos la reacción con agua destilada y realizamos una contratinción sumergiendo las láminas en hematoxilina por 1seg y lavando con agua corriente. Se realizó la deshidratación con una batería de alcoholes en forma ascendente (70°, 80°, 95°, 100°C) para luego dejar secar y procedimos a montar con Entellan. (Modificado de Maza et al., 2018).

### **3.6.3.2. Inmunohistoquímica/Inmunofluorescencia para SYN.**

El protocolo para desparafinación y desenmascaramiento fueron iguales a los del procedimiento anterior. Terminando cada proceso se realizaron 4 lavados con Tampón Fosfato Salino ("PBS" Phosphate buffered saline) con 7.25 pH por 3 min cada uno. Para el bloqueo de proteínas generales se utilizó el suero de caballo y cabra al 5% adicionalmente leche descremada en polvo y Albúmina de suero bovino (BSA) al 2.5% en una solución de PBS Tritón dejando actuar por 1 hora. Para la inmunohistoquímica se realizó el bloqueo de peroxidases incubando 30 min con peróxido al 3%. Se incubó Anti-Synaptophysin antibody (YE269) en una concentración de 1/1000 junto con suero de cabra y caballo al 5% por 14h. Posterior a ello, para la inmunofluorescencia se incubó con el anticuerpo secundario Alexa Fluor 350 donkey anti-rabbit IgG (H+L), posteriormente se incubó por 5 minutos con DAPI (4,6-diamidino-2-fenilindol) para la visualización de los núcleos. Finalmente se montó con

glicerol bufferado y se observó los resultados en un microscopio de fluorescencia. (modificado de Reddy et al., 2018). Para la inmunohistoquímica se realizó la incubación con IgG anti-rabbit hecho en burro conjugado con HRP por 2h. Se reveló con PBS y DAB, se deshidrató y montó igual al procedimiento anterior.

### **3.6.3.3. Observación de inmunorreactividad y escaneo de láminas.**

Una vez secas las láminas, en el caso del marcaje por inmunohistoquímica para neurofilamento (NFP) y Sinaptofisina (Syn), las imágenes de inmunorreacción se obtuvieron usando un microscopio invertido integrado con una cámara Basler acA2040 conectado a una computadora marca Dell Xps 7760 All-in-one Desktop Pc 8gb. Los 3 cortes de cada cerebro se escanearon por medio del software ImageJv1.47t. usando un objetivo de 20x. Para el caso de inmunofluorescencia de Syn, se utilizó un microscopio de fluorescencia Axiovert 5 de la marca Zeiss y se tomó fotografías de la región hipocampal de ambos grupos.

## **3.7. Análisis de datos**

Se analizó las diferencias significativas en la inmunorreactividad de marcadores (sinaptofisina y neurofilamento) entre los dos grupos a evaluar.

En el grupo de cerebros infectados, y en el caso de cerebros sanos (controles) se ubicaron regiones semejantes a los tejidos infectados. El procesamiento de las imágenes se realizó mediante el software ImageJv1.47t donde se deconvolucionó las imágenes escaneadas, guardando la correspondiente a DAB. Esta imagen fue convertida a un sistema binario donde se contaron los esferoides en el área. Se estableció para todos los cortes cerebrales la cuantificación de todas formas circulares de 1 a 40 $\mu$ m de diámetro un área de 1250 $\mu$ m alrededor del quiste. Como cada cerebro presentó 3 cortes, para el estadístico se sacó el promedio por cerebro

Se determinó la asociación entre nuestros resultados y los resultados de memoria evaluados en el proyecto anterior del cual provienen las muestras mediante un análisis estadístico a través del software STATA.

### **3.8. Consideraciones éticas**

El comité Institucional de Ética en Uso de Animales (CIEA) de la universidad Peruana Cayetano Heredia revisó el protocolo del estudio y aprobó los procedimientos experimentales descritos en esta investigación. (Número de aprobación: No. 65259 R-016-08-17)

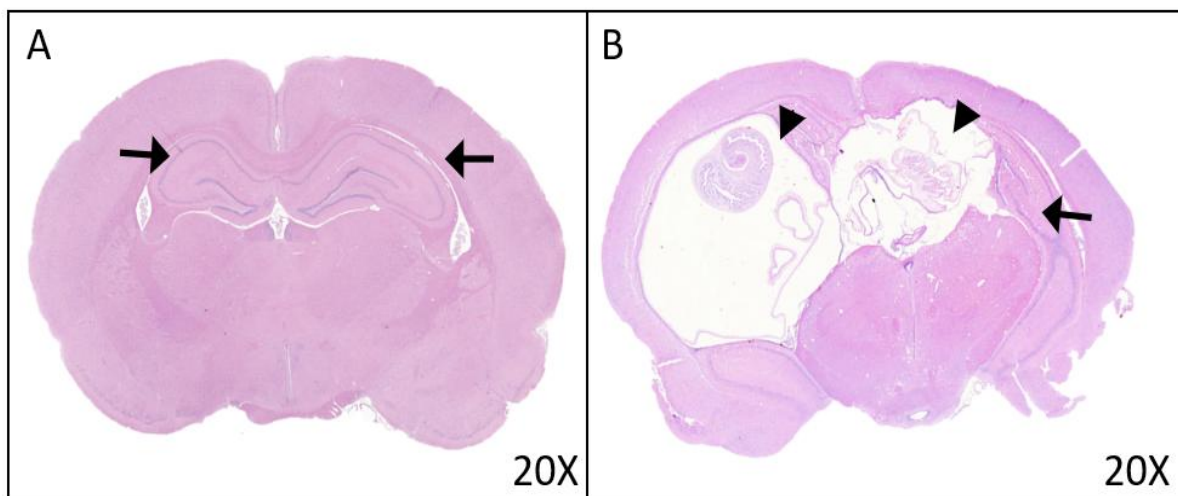
## IV. RESULTADOS

### 4.1. Observación de la integridad del tejido de los cerebros por medio de H/E

A través de la tinción con Hematoxilina & Eosina, se observó una alteración muy visible notable en la forma del hipocampo producida por la presencia del o los cisticercos en los cerebros de ratas infectadas Ver figura 4.

#### Figura 4.

*Tinción hematoxilina eosina de los cortes de cerebros de ratas mostrando malformaciones en el hipocampo A) Corte de cerebro de rata sana, hipocampo en estado normal B) Corte de cerebro de rata infectada, hipocampo deformado. ►, cisticercos de *T.solium*. ➡, hipocampo*

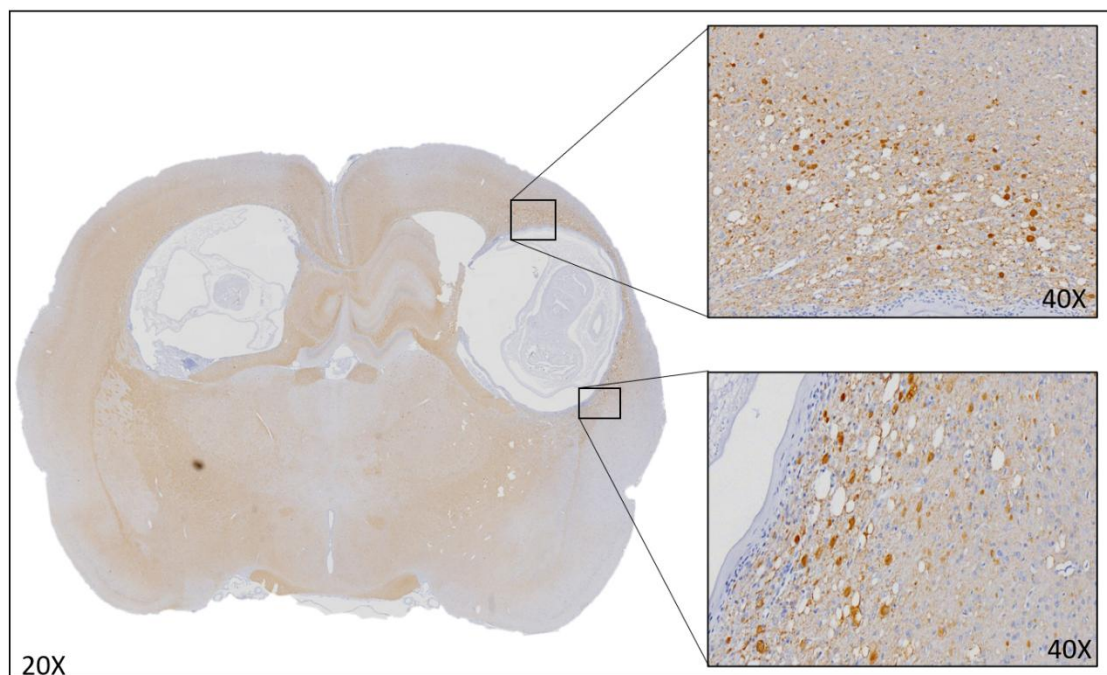


#### 4.2. Evaluación del daño axonal mediante la cuantificación del número de esferoides mediante inmunohistoquímica en cerebros de ratas con NCC

Se observó la presencia de la proteína de transporte axonal Neurofilamento (NFP) en todos los cerebros analizados, encontrando una acumulación de la misma en forma de esferoides alrededor del quiste en todos los cerebros infectados (Ver Figura 5), confirmando un daño axonal a nivel de transporte. Se realizó la cuantificación de los esferoides y el promedio del conteo en 3 secciones de cortes por cerebro, en un área alrededor del quiste de  $1250\mu\text{m}$  obteniendo un promedio mínimo de 14 y un máximo de 515 esferoides en los cerebros de ratas infectadas (Ver anexo 1). No se encontró esta acumulación en los cortes cerebrales de ratas sanas.

##### Figura 5.

*Inmunorreactividad vista por inmunohistoquímica de NFP en corte cerebral de rata infectada con presencia de quiste y esferoides.*

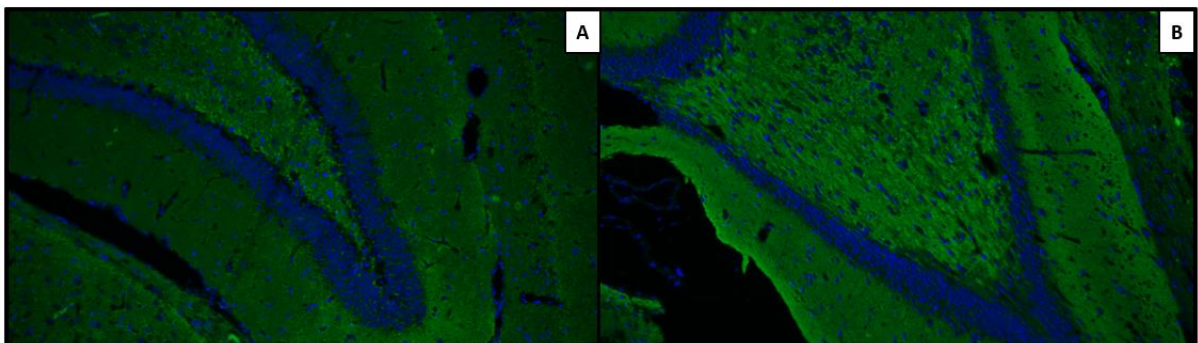


### 4.3. Evaluación de la pérdida de sinapsis mediante inmunorreactividad a sinaptofisina por inmunofluorescencia en cerebros de rata con NCC

Se observó la presencia de sinaptofisina en todos los cerebros por medio de Inmunofluorescencia, no encontrando una diferencia observacional en la región del hipocampo entre cortes cerebrales de las ratas sanas con los cortes cerebrales de las ratas infectadas (Ver figura 6), sin embargo, al realizar la Inmunohistoquímica se observó una acumulación en forma de esferoides de la proteína alrededor del quiste de todos los cerebros infectados (Ver Figura 7). Confirmando con este resultado, una alteración patológica neuronal en las vesículas sinápticas donde se libera esta proteína. Se contaron los esferoides y se sacó el promedio de 3 secciones en cada rata obteniendo un promedio mínimo de 4.6 y un promedio máximo de 86.3 (Ver Anexo 1)

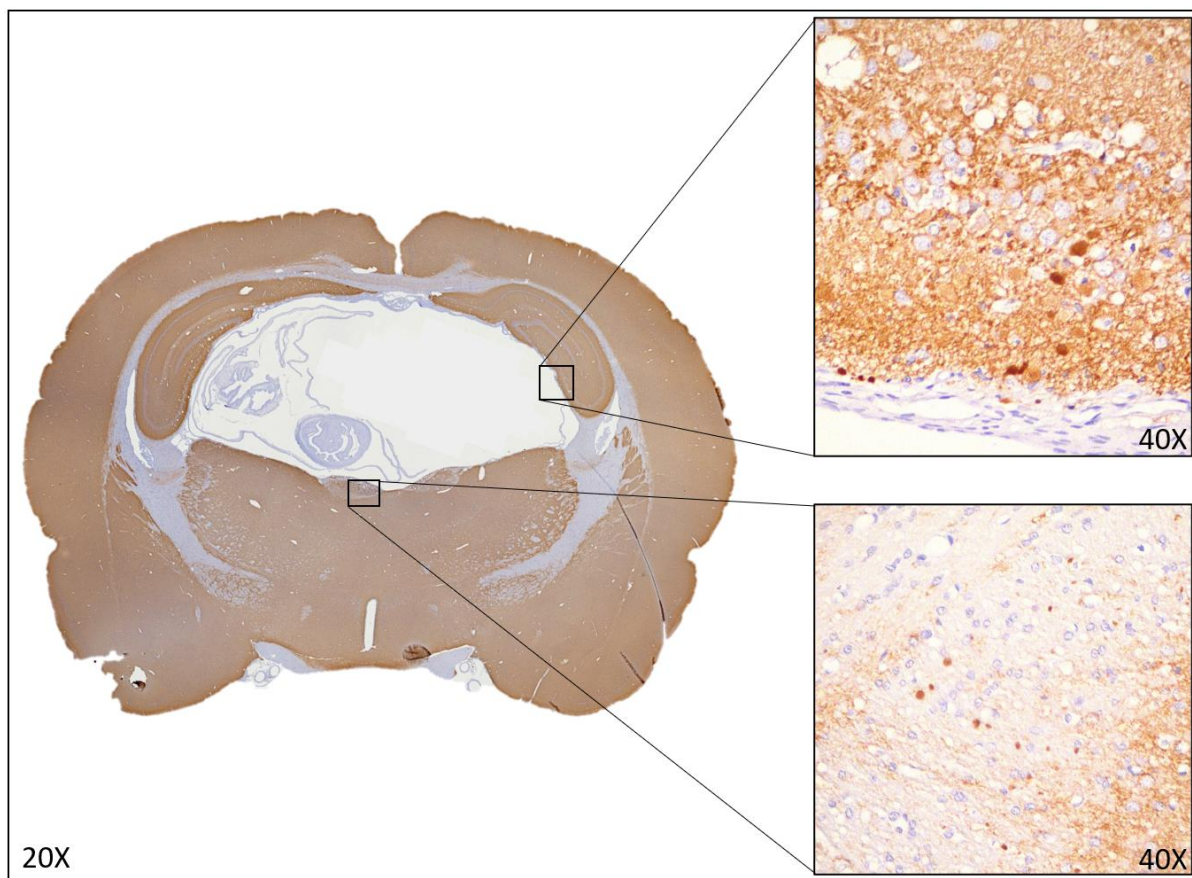
#### Figura 6.

*Inmunorreactividad por medio de Inmunofluorescencia de Syn en la región hipocampal del cerebro de ratas A) Rata sana B) Rata infectada. Imágenes tomadas a 20X.*



**Figura 7.**

*Inmunorreactividad de Syn por inmunohistoquímica en corte cerebral de rata infectada con presencia de quiste y esferoides*



**4.4. Comparación entre grupos de investigación (inf. Y no inf.) con los resultados se inmunorreactividad para NFP, SYN y la prueba de memoria (porcentaje de acierto)**

Se compararon los valores del promedio de esferoides encontrados tanto para la proteína de transporte axonal Neurofilamento (NFP), la proteína presente en las vesículas sinápticas Sinaptofisina (SYN) y los resultados de memoria (Porcentaje de aciertos) entre los grupos clasificados como Control (C) e infectado (I). Dado que los datos no presentan una distribución normal, para evaluar las diferencias se aplicó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U (Tabla 1).

Los resultados revelaron diferencias estadísticamente significativas en las 3 variables analizadas: La proteína Neurofilamento (NFP) presentó valores significativamente más altos en el grupo infectado en comparación con el grupo control ( $U=72.0$ ,  $p = 9.33 \times 10^{-16}$ ). Para la proteína Sinaptofisina (SYN) los valores también fueron significativamente mayores en los individuos infectados ( $U=82.0$ ,  $p=1.96 \times 10^{-15}$ ). Respecto a los resultados de memoria, este también mostró una disminución significativa en el porcentaje de aciertos de la prueba en el grupo infectado respecto al grupo control ( $U=1780.0$ ,  $p= 1.52 \times 10^{-5}$ ).

Estos resultados obtenidos estadísticamente, indican, que la infección con cisticercos de *Taenia solium* se asocia con una acumulación proteica vista en forma de esferoides con los marcadores neurofisiológicos NFP y SYN, así como también se evidencia una disminución en el desempeño cognitivo relacionado con la memoria.

### **Tabla 1.**

*Tabla comparativa entre los grupos infectados y no infectados para NFP, SYN y prueba de memoria por medio de la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U.*

<b>Variable</b>	<b>Estadístico U</b>	<b>Valor p</b>	<b>Diferencia significativa entre grupos</b>
NFP	72.0	9.33E-16	Sí
SYN	82.0	1.96E-15	Sí
Memoria	1780.0	1.52E-05	Sí

#### 4.5. Asociación entre el promedio de esferoides por inmunorreactividad a NFP y SYN en cerebros de ratas con NCC y su performance en el test de memoria T-Maze

Se analizó la relación entre las variables neurofisiológicas NFP y SYN con el desempeño cognitivo respectivamente, evaluado mediante el porcentaje de aciertos en la variable memoria. Dado que los datos no presentaron una distribución normal ( $p < 0.05$ ) según la prueba de Shapiro-Wilk, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para el análisis bivariado. Los resultados revelaron una correlación negativa fuerte y estadísticamente significativa entre el promedio de esferoides de NFP y Memoria con un  $p = -0.695$ ,  $p = 7.24 \times 10^{-16}$ , así como entre el promedio de esferoides de SYN y Memoria con un  $p = -0.703$ ,  $p = 2.36 \times 10^{-16}$ . (Tabla 2)

**Tabla 2.**

*Resultados estadísticos de la correlación de la cantidad de esferoides en NFP, SYN con la prueba de memoria por medio de la prueba estadística Spearman.*

Variab le	Coficiente $\rho$ (rho)	Valor p	Interpretación
NFP	-0.695	7.24E-16	Correlación negativa fuerte y significativa
SYN	-0.703	2.36E-16	Correlación negativa fuerte y significativa

Estos hallazgos indican que un mayor número en el promedio de los esferoides vistos con los marcadores NFP y SYN se asocia con un menor rendimiento en la prueba de memoria, lo cual sugiere una relación inversa entre el número promedio de esferoides registrado y el desempeño cognitivo.

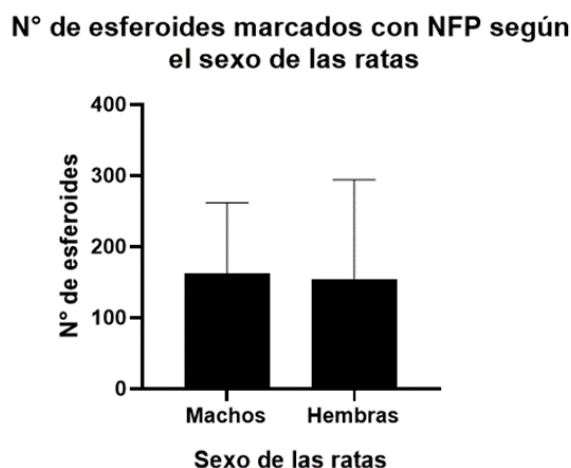
#### 4.6. Comparación de los resultados de promedio de esferoides y prueba de acierto respecto al sexo de los animales evaluados.

Como conocimiento adicional, evidenciamos la diferencia existente entre machos y hembras infectados con los resultados obtenidos por medio de un gráfico de barra.

Se encontró una mínima diferencia entre el promedio de esferoides encontrados a través de la inmunorreactividad por Neurofilamento entre machos y hembras (Figura 8)

#### Figura 8.

*Gráfica del promedio de esferoides por Inmunorreactividad de Neurofilamento según el sexo del animal.*

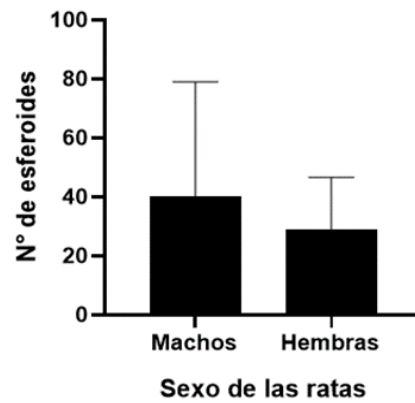


Como se observa en la figura 9, se evidencia un mayor promedio de esferoides por medio de la inmunorreactividad con Sinaptofisina en el grupo de machos. Respecto al porcentaje de acierto de la prueba de memoria (T-Maze), los resultados no muestran una diferencia entre machos y hembras. (Ver figura 10)

**Figura 9.**

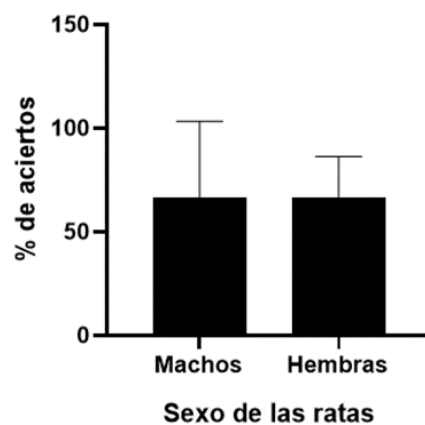
*Gráfica del promedio de esferoides por la Inmunorreactividad de Sinaptofisina según el sexo del animal.*

**N° de esferoides marcados con SYN según el sexo de las ratas**

**Figura 10.**

*Representación de la distribución del puntaje obtenido en la prueba de memoria (T-Maze) según el sexo del animal.*

**Prueba de memoria T-Maze según el sexo de las ratas**



Aunque se encontraron diferencias entre grupos la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U demostró que no hubo una diferencia significativa entre grupos (machos y hembras) para los resultados del promedio de esferoides evaluados con NFP, Syn y la prueba de memoria

## V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La tinción con H&E en los cerebros de rata permitió observar las alteraciones principalmente morfológicas en el hipocampo de las ratas infectadas con *T. solium*. Estas observaciones concuerdan con diversos estudios como el de Baquedano et al., (2023) donde señalan que la neurocisticercosis puede inducir a deformaciones estructurales por la presión ejercida por el espacio que ocupa el quiste, así como por la respuesta inflamatoria alrededor del mismo. Esta deformación del hipocampo es de gran interés, puesto que la estructura está estrechamente vinculada con funciones de memoria y aprendizaje, pudiendo implicar repercusiones funcionales.

Respecto a la inmunorreactividad para neurofilamento (NFP), la detección de esferoides alrededor del quiste en todos los cerebros infectados sugiere un daño significativo en el transporte axonal. Al ser proteínas citoesqueléticas esenciales para la estructura y funcionalidad del axón, su acumulación anómala en forma de esferoides se ha asociado con una degeneración axonal y se ha descrito su presencia en diversas enfermedades neurodegenerativas (Paumier et al., 2024).

Este trabajo demuestra que el análisis de neurofilamentos muestra un potencial como biomarcador para evaluar la actividad de una enfermedad neurodegenerativa, monitorear las respuestas al tratamiento o determinar el pronóstico en diversos trastornos neurológicos como lo menciona Khalil et al., (2024) en su estudio titulado “Neurofilamentos como biomarcadores en trastornos neurológicos: hacia su aplicación clínica”

Si bien no se observó una diferencia notable en la expresión global de Syn, en el hipocampo entre animales infectados y sanos, la acumulación focalizada alrededor del quiste nos sugiere alteraciones locales en el ciclo de las vesículas sinápticas, en concordancia (Jackman & Regehr, 2017) han demostrado que la disfunción sináptica puede anteceder a la

pérdida neuronal en diversos trastornos neurológicos. Lang et al., (2018) demostró que las alteraciones cognitivas y el déficit en la transmisión sináptica se asocia a la disminución o acumulación anómala de proteínas sinápticas en su estudio de neuroinflamación y parasitosis con *Toxoplasma gondii*. En nuestro modelo, la coexistencia espacial de esferoides de NFP y Syn sugiere que la degeneración axonal y la disfunción sináptica están estrechamente relacionadas en el contexto de NCC.

Por otro lado, en un punto de vista estadístico, el análisis con la prueba de Mann-Whitney U demostró diferencias significativas en las variables comparadas (NFP, SYN y memoria), confirmando que la infección con cisticercos en un modelo murino se asocia con un aumento de esferoides de NFP y una disminución en el rendimiento de memoria. Mas importante aún, la correlación negativa fuerte que se encontró entre el número de esferoides (NFP y SYN) y el desempeño en memoria refuerza la hipótesis de que la acumulación de estas estructuras no es un hallazgo trivial, sino un marcador relevante del deterioro cognitivo. Este tipo de asociación ha sido reportada recientemente en modelos de enfermedades neurodegenerativa como Encefalitis crónica y Alzheimer, donde el daño axonal y sináptico se correlacionan directamente con déficits de memoria. (Xie et al., 2022)

Con respecto a las comparaciones de los resultados según el sexo del animal, vemos una posible inclinación hacia que las hembras presentan un menor daño, esto debería comprobarse con una comparación con un número igual de quistes dentro de cada cerebro y un número de animales igual tanto de hembras como machos. Baquedano et al., (2023) en el estudio previo de donde provienen las muestras, realizaron la prueba de memoria espacial T-Maze en 4 tiempos (3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses) en donde detectaron un déficit de memoria precoz de las ratas macho en comparación de las hembras a los 9 meses de edad.

Tamás et al., (2005) realizó un estudio sobre la conducta entre ratas hembras y machos jóvenes y adultas para observar las diferencias entre el género y la edad en un modelo de lesión inducida en la sustancia negra donde encontró que los machos jóvenes como los adultos presentaron ser mas susceptibles a la lesión inducida y que las hembras después de la lesión respondieron con un grado mayor de recuperación conductual. Por otro lado, Scott et al., (2022) investigó en un modelo de roedor las diferencias en el sexo de una lesión cerebral traumática que dio como resultado que la barrera hematoencefálica presento menor valor en la densidad, siendo más permeable en los machos respecto a las hembras.

Según estos estudios podemos decir que las hembras pueden presentar una mayor protección, debido probablemente a la mayor cantidad de receptores de estrógeno, aumentando el nivel del mismo. Sabiendo por bibliografía que el estrógeno tiene un papel importante en la plasticidad neuronal, formación de sinapsis y neurogénesis, es probable que proteja el daño haciendo que retrase los efectos de la infección (Sheppard et al., 2019).

En conjunto, esta investigación con sus hallazgos y su comparación con diversos modelos sugieren que la Neurocisticercosis no provoca solamente una lesión focal por la presencia del parásito, sino que además provoca una serie de eventos patológicos como degeneración axonal y alteraciones sinápticas que impacta en la función cognitiva, lo cual también es confirmado por Morales-Montor et al., (2014) en su modelo animal de NCC con *T. crassiceps*. Este nuevo conocimiento da la importancia de tener estrategias terapéuticas orientadas no solo a la eliminación del parásito, sino también a la neuro protección y preservación de las conexiones neuronales del individuo.

## VI. CONCLUSIONES

- Las ratas con neurocisticercosis presentaron un incremento significativo de esferoides, evidenciando la presencia de daño axonal asociado a la enfermedad.
- Se encontró una acumulación en forma de esferoides de Sinaptofisina en todas las ratas con neurocisticercosis, lo que demuestra una alteración de la sinapsis como consecuencia del proceso patológico.
- Se concluye que un mayor daño axonal se relaciona con un peor rendimiento en la prueba de memoria, indicando que la acumulación de esferoides contribuye al deterioro de los procesos de memoria en la neurocisticercosis.
- Asimismo, la acumulación en forma de esferoides con inmunorreactividad a sinaptofisina se asocia con un bajo rendimiento en el test de memoria, evidenciando el impacto de la pérdida sináptica sobre la memoria.

## VII. RECOMENDACIONES

- En este trabajo se evaluaron los cortes cerebrales de ratas de 1 año post-infección, se recomienda evaluar el daño histológico y cognitivo en diferentes tiempos post infección para para poder identificar el punto en que la lesión estructural comienza a impactar la función cognitiva.
- Recomendamos también incorporar un modelo experimental con marcadores de citocinas proinflamatorias, astrocitos y microglías para ayudar a comprender si el daño neuronal y sináptico se debe a la presión causada por quiste o una neuroinflamación desencadenada por el parásito, al igual que probar diversos tratamientos antihelmínticos combinados con compuestos neuroprotectores y evaluar el efecto respecto a la acumulación proteica en forma de esferoides y el rendimiento en pruebas de memoria, abriendo así nuevas vías que logren reducir las secuelas neurológicas de la NCC.
- Al no encontrar diferencias significativas entre el grupo de machos y hembras, sería recomendable buscar estas diferencias en meses anteriores como lo describe la bibliografía.

## VIII. REFERENCIAS

Para las referencias y citas se utilizó la guía para la presentación de trabajos de investigación de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

- Aguilar, L. R. (2018, diciembre 21). Proteína ligera de los neurofilamentos, ¿cuál es su relación con la neurodegeneración? *TiTi*. <https://infotiti.com/neurofilamentos/>
- Arora, N., Tripathi, S., Kumar, P., Mondal, P., Mishra, A., & Prasad, A. (2017). Recent advancements and new perspectives in animal models for Neurocysticercosis immunopathogenesis. *Parasite Immunology*, 39(7), e12439. <https://doi.org/10.1111/pim.12439>
- Baquadano, L. E., Bernal, E. G., Carrion, D. J., Delgado, A. D., Gavidia, C. M., Kirwan, D. E., Gilman, R. H., & Verastegui, M. R. (2023). Impaired spatial working memory and reduced hippocampal neuronal density in a rat model of neurocysticercosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 1183322. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1183322>
- Bermudez, J. R., & Corona, T. (2005). *Manifestaciones neuropsiquiátricas de la cisticercosis cerebral*. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-47052005000200006](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-47052005000200006)
- Bianchin, M. M., Velasco, T. R., Wichert-Ana, L., Araújo, D., Alexandre, V., Scornavacca, F., Escorsi-Rosset, S. R., Santos, A. C. dos, Carlotti, C. G., Takayanagui, O. M., & Sakamoto, A. C. (2015). Neuroimaging observations linking neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research*, 116, 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.07.001>
- Boppré, M. C. P., Wille, P. R., Guarnieri, R., Rezek, K., Carqueja, C., Trevisol-Bittencourt, P. C., Walz, J. C., Bianchin, M., von Wangenheim, A., Chaves, M. L., & Walz, R. (2001). Cognitive Performance of Patients with Epilepsy and Calcified Neurocysticercotic Lesions: A Case–Control Study. *Epilepsy & Behavior*, 2(6), 558-562. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2001.0270>
- Brutto, O. H. D. (2022). Human Neurocysticercosis: An Overview. *Pathogens*, 11(10), 1212. <https://doi.org/10.3390/pathogens11101212>
- Brutto, O. H. D., Nash, T. E., White, A. C., Rajshekhar, V., Wilkins, P. P., Singh, G., Vasquez, C. M., Salgado, P., Gilman, R. H., & Garcia, H. H. (2017). Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 202-210. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.045>
- Burton, P. R., & Wentz, M. A. (1992). Neurofilaments are prominent in bullfrog olfactory axons but are rarely seen in those of the tiger salamander, *Ambystoma tigrinum*. *Journal of Comparative Neurology*, 317(4), 396-406. <https://doi.org/10.1002/cne.903170406>

- Chile, N., Clark, T., Arana, Y., Ortega, Y. R., Palma, S., Mejia, A., Angulo, N., Kosek, J. C., Kosek, M., Gomez-Puerta, L. A., Garcia, H. H., Gavidia, C. M., Gilman, R. H., Verastegui, M., & Peru, C. W. G. in. (2016). In Vitro Study of *Taenia solium* Postoncospherical Form. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, *10*(2), e0004396. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004396>
- Chung, J., Franklin, J. F., & Lee, H. J. (2019). Central expression of synaptophysin and synaptoporin in nociceptive afferent subtypes in the dorsal horn. *Scientific Reports*, *9*(1), 4273. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40967-y>
- Cordero, A., Miranda, E., Segovia, G., Cantoral, V., & Huarcaya, I. (2010). Prevalencia de teniosis y seroprevalencia de cisticercosis humana en Pampa Cangallo, Ayacucho, Perú 2008. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, *27*(4), 562-568.
- Davila Villacorta, D. G. (2024). *Evaluación de la respuesta inflamatoria en diferentes tiempos post-infección en un modelo de neurocisticercosis*. <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/15159>
- Fleury, A., Cardenas, G., Adalid-Peralta, L., Fragoso, G., & Sciutto, E. (2016). Immunopathology in *Taenia solium* neurocysticercosis. *Parasite Immunology*, *38*(3), 147-157. <https://doi.org/10.1111/pim.12299>
- Garcia, H. H., & Del Brutto, O. H. (2000). *TAENIA SOLIUM* CYSTICERCOSIS. *Infectious Disease Clinics of North America*, *14*(1), 97-119. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70220-8](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70220-8)
- García, H. H., Gonzalez, A. E., Evans, C. A. W., Gilman, R. H., & Peru, C. W. G. in. (2003). *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*, *362*(9383), 547. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14117-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14117-7)
- Garcia, H. H., Gonzalez, A. E., & Gilman, R. H. (2020). *Taenia solium* Cysticercosis and Its Impact in Neurological Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, *33*(3), e00085-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00085-19>
- Garcia, H. H., Rodriguez, S., Friedland, J. S., & Peru, for T. C. W. G. in. (2014). IMMUNOLOGY OF *TAENIA SOLIUM* TAENIASIS AND HUMAN CYSTICERCOSIS. *Parasite Immunology*, *36*(8), 388. <https://doi.org/10.1111/pim.12126>
- Ghosh, S., Al-Khalili, R., Liu, J. K., & Slasky, S. E. (2014). Paradoxical migrating cyst: An unusual presentation of intraventricular neurocysticercosis with a coincidental pituitary adenoma. *Journal of Clinical Neuroscience*, *21*(6), 1066-1068. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.10.010>
- Grijalva, L. E., Miranda, M. I., & Paredes, R. G. (2021). Differential changes in GAP-43 or synaptophysin during appetitive and aversive taste memory formation. *Behavioural Brain Research*, *397*, 112937. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112937>
- Gu, C. (2021). Rapid and Reversible Development of Axonal Varicosities: A New Form of Neural Plasticity. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.610857>

- Guillamón-Vivancos, T., Gómez-Pinedo, U., & Matías-Guiu, J. (2015). Astrocitos en las enfermedades neurodegenerativas (I): Función y caracterización molecular. *Neurología*, 30(2), 119-129. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.12.007>
- Imirizaldu, L., Miranda, L., García-Gurtubay, I., Gastón, I., Urriza, J., & Quesada, P. (2004). Neurocisticercosis: Una enfermedad emergente. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 27(2), 201-209.
- Jackman, S. L., & Regehr, W. G. (2017). The Mechanisms and Functions of Synaptic Facilitation. *Neuron*, 94(3), 447-464. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.047>
- Johnson, V. E., Stewart, W., & Smith, D. H. (2012). Axonal Pathology in Traumatic Brain Injury. *Experimental Neurology*, 246, 35. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.013>
- José Segovia de Arana & Francisco Mora Teruel. (2002). *Enfermedades Neurodegenerativas*. Farmandustria. <http://bibliotecavirtual.ranm.es/ranm/es/consulta/registro.do?id=74471>
- Khalil, M., Teunissen, C. E., Lehmann, S., Otto, M., Piehl, F., Ziemssen, T., Bittner, S., Sormani, M. P., Gattringer, T., Abu-Rumeileh, S., Thebault, S., Abdelhak, A., Green, A., Benkert, P., Kappos, L., Comabella, M., Tumani, H., Freedman, M. S., Petzold, A., ... Kuhle, J. (2024). Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders—Towards clinical application. *Nature Reviews Neurology*, 20(5), 269-287. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00955-x>
- Kolos, Y. A., Grigoriyev, I. P., & Korzhevskiy, D. E. (2015). [A synaptic marker synaptophysin]. *Morfologiya (Saint Petersburg, Russia)*, 147(1), 78-82.
- Lang, D., Schott, B. H., van Ham, M., Morton, L., Kulikovskaja, L., Herrera-Molina, R., Pielot, R., Klawonn, F., Montag, D., Jänsch, L., Gundelfinger, E. D., Smalla, K. H., & Dunay, I. R. (2018). Chronic Toxoplasma infection is associated with distinct alterations in the synaptic protein composition. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 216. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1242-1>
- Llorens, J. (2013). Toxic neurofilamentous axonopathies—accumulation of neurofilaments and axonal degeneration. *Journal of Internal Medicine*, 273(5), 478-489. <https://doi.org/10.1111/joim.12030>
- López-Barrionuevo, C. G., Salazar-Pullutacsi, K. D., & Villacis-Paredes, G. A. (2022). Apuntes actualizados sobre la neurocisticercosis. *Revista Información Científica*, 101(6), Article 6.
- Luis Eduardo Herrera Arrasco. (2017). *Efecto de un tratamiento antihelmíntico combinado sobre la respuesta inflamatoria en neurocisticercosis porcina* [Universidad Peruana Cayetano Heredia]. <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/864>
- Maza, A. M., Carmen-Orozco, R. P., Carter, E. C., Dávila-Villacorta, D. G., Castillo, G., Morales, J. D., Mamani, J., Gavídia, C. M., Alroy, J., Sterling, C. R., Gonzalez, A. E., García, H. H., Woltjer, R. L., Verástegui, M. R., Gilman, R. H., & Peru, for the C. W. G. in. (2018). Axonal swellings and spheroids: A new insight into the pathology of neurocysticercosis. *Brain Pathology*, 29(3), 425. <https://doi.org/10.1111/bpa.12669>

- Morales-Montor, J., Picazo, O., Besedovsky, H., Hernández-Bello, R., López-Griego, L., Becerril-Villanueva, E., Moreno, J., Pavón, L., Nava-Castro, K., & Camacho-Arroyo, I. (2014). Helminth infection alters mood and short-term memory as well as levels of neurotransmitters and cytokines in the mouse hippocampus. *Neuroimmunomodulation*, 21(4), 195-205. <https://doi.org/10.1159/000356521>
- Morris, M., Coste, G. I., Redding-Ochoa, J., Guo, H., Graves, A. R., Troncoso, J. C., & Haganir, R. L. (2023). Hippocampal synaptic alterations associated with tau pathology in primary age-related tauopathy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 82(10), 836. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlad064>
- Nogales-Gaete, J., Arriagada R, C., & Salinas R, R. (2006). Tratamiento de la neurocisticercosis: Revisión crítica. *Revista médica de Chile*, 134(6), 789-796. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872006000600017>
- Oakley, H., Cole, S. L., Logan, S., Maus, E., Shao, P., Craft, J., Guillozet-Bongaarts, A., Ohno, M., Disterhoft, J., Eldik, L. V., Berry, R., & Vassar, R. (2006). Intraneuronal  $\beta$ -Amyloid Aggregates, Neurodegeneration, and Neuron Loss in Transgenic Mice with Five Familial Alzheimer's Disease Mutations: Potential Factors in Amyloid Plaque Formation. *The Journal of Neuroscience*, 26(40), 10129. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006>
- Organización Mundial de la Salud. (s. f.). *Teniasis y cisticercosis*. Recuperado 15 de noviembre de 2024, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/taeniasis-cysticercosis>
- Paitán, H. Ñ., Dueñas, M. R. V., Vilela, J. J. P., & Delgado, H. E. R. (2019). *Metodología de la Investigación cuantitativa-cualitativa y redacción de la tesis*. Ediciones de la U.
- Paumier, J.-M., Zewe, J., Pergande, M. R., Venkatesan, M., Israeli, E., Panja, C., Snider, N., Savas, J., & Opal, P. (2024). *Neurofilament accumulation disrupts autophagy in giant axonal neuropathy* (p. 2024.03.29.587353). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2024.03.29.587353>
- Reddy, P. H., Yin, X., Manczak, M., Kumar, S., Pradeepkiran, J. A., Vijayan, M., & Reddy, A. P. (2018). Mutant APP and amyloid beta-induced defective autophagy, mitophagy, mitochondrial structural and functional changes and synaptic damage in hippocampal neurons from Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 27(14), 2502-2516. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy154>
- Saxena, S., & Caroni, P. (2007). Mechanisms of axon degeneration: From development to disease. *Progress in Neurobiology*, 83(3), 174-191. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.07.007>
- Schmitt, U., Tanimoto, N., Seeliger, M., Schaeffel, F., & Leube, R. E. (2009). Detection of behavioral alterations and learning deficits in mice lacking synaptophysin. *Neuroscience*, 162(2), 234-243. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.046>
- Scott, M. C., Prabhakara, K. S., Walters, A. J., Olson, S. D., & Cox, C. S. (2022). Determining Sex-Based Differences in Inflammatory Response in an Experimental Traumatic Brain

- Injury Model. *Frontiers in Immunology*, 13, 753570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.753570>
- Shah, A., Vutha, R., Sankhe, S., & Goel, A. (2017). Transventricular Migration of Neurocysticercosis. *World Neurosurgery*, 105, 1043.e11-1043.e13. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.003>
- Sheppard, P., Choleris, E., & Galea, L. (2019). Structural plasticity of the hippocampus in response to estrogens in female rodents. *Molecular Brain*, 12. <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0442-7>
- Smith, T. D., Adams, M. M., Gallagher, M., Morrison, J. H., & Rapp, P. R. (2000). Circuit-specific alterations in hippocampal synaptophysin immunoreactivity predict spatial learning impairment in aged rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(17), 6587-6593. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-17-06587.2000>
- Synapses. (2018, julio 27). *Nonet Lab*. <https://sites.wustl.edu/nonetlab/synapses/>
- Tamás, A., Lubics, A., Szalontay, L., Lengvári, I., & Reglódi, D. (2005). Age and gender differences in behavioral and morphological outcome after 6-hydroxydopamine-induced lesion of the substantia nigra in rats. *Behavioural Brain Research*, 158(2), 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.09.002>
- Toledo, A., Osorio, R., Matus, C., Lopez, Y. M., Cruz, N. R., Sciutto, E., Fragoso, G., Arauz, A., Carrillo-Mezo, R., & Fleury, A. (2018). Human Extraparenchymal Neurocysticercosis: The Control of Inflammation Favors the Host...but Also the Parasite. *Frontiers in Immunology*, 9, 2652. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02652>
- Verastegui, M. R., Mejia, A., Clark, T., Gavidia, C. M., Mamani, J., Ccopa, F., Angulo, N., Chile, N., Carmen, R., Medina, R., García, H. H., Rodríguez, S., Ortega, Y., & Gilman, R. H. (2015). Novel Rat Model for Neurocysticercosis Using *Taenia solium*. *The American Journal of Pathology*, 185(8), 2259. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.015>
- Veth Vizcaíno Zúñiga, P., Cedeño Cedeño, R. J., & Maldonado Palacios, I. A. (2023). *Metodología de la investigación científica: guía práctica*. **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, 7(4). [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v7i4.7658](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i4.7658)
- Wallin, M. T., Pretell, E. J., Bustos, J. A., Caballero, M., Alfaro, M., Kane, R., Wilken, J., Sullivan, C., Fratto, T., & Garcia, H. H. (2012). Cognitive Changes and Quality of Life in Neurocysticercosis: A Longitudinal Study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(1), e1493. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001493>
- Xie, J., Van Hoecke, L., & Vandenbroucke, R. E. (2022). The Impact of Systemic Inflammation on Alzheimer's Disease Pathology. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.796867>
- Yuan, A., Rao, M. V., Veeranna, null, & Nixon, R. A. (2017). Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(4), a018309. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018309>

- Zhang, Q., Kobayashi, Y., Goto, H., & Itohara, S. (2018). An Automated T-maze Based Apparatus and Protocol for Analyzing Delay- and Effort-based Decision Making in Free Moving Rodents. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, 138, e57895. <https://doi.org/10.3791/57895>
- Zmira, O., Halpern, A. I., & Drori, T. (2020). Anti-neurofilament antibodies and neurodegeneration: Markers and generators. *Journal of Neuroimmunology*, 344. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577248>

## IX. ANEXOS

## 9.1. Anexo 1

Data con los datos obtenidos en la investigación

Código de escaneo por cerebro de rata	Sexo	Infección	Porcentaje de acierto Prueba 4	promedio de esferoides NFP	Promedio de esferoides SYN	Número de quistes	Dentro o fuera del hipocamp
1	H	C	84.4	0.0	0	0	0
2	H	I	84.4	56.0	25.00	2	0
3	H	I	66.7	275.7	29.00	3	1
4	H	C	84.4	0.0	0	0	0
5	H	C	84.4	0.0	0	0	0
6	H	C	80.0	0.0	0	0	0
7	M	C	66.7	0.0	0	0	0
8	M	C	66.7	0.0	21.00	0	0
9	H	C	75.6	0.0	0	0	0
10	M	C	80.0	0.0	0	0	0
11	H	C	73.3	0.0	0	0	0
12	H	C	71.1	0.0	0	0	0
13	M	C	64.4	0.0	0	0	0
14	M	C	84.4	0.0	0	0	0
15	H	C	77.8	0.0	0	0	0
16	M	C	75.6	0.0	0	0	0
17	M	C	86.7	0.0	0	0	0
18	H	I	71.1	0.0	0.00	1	0
19	M	C	71.1	0.0	0	0	0
20	H	C	73.3	0.0	0	0	0
21	H	C	93.3	0.0	0	0	0
22	H	I	93.3	14.0	4.67	1	0
23	M	I	57.8	245.7	32.66	3	1
24	H	I	77.8	0.0	0.00	1	0
25	H	C	73.3	0.0	0	0	0
26	M	I	44.4	303.3	42.90	7	1
27	H	I	77.8	199.7	22.67	3	1
28	H	C	88.9	0.0	0	0	0
29	M	I	71.1	151.7	36.60	3	1
30	M	C	80.0	0.0	0	0	0
31	M	C	86.7	0.0	0	0	0
32	M	C	77.8	0.0	0	0	0
33	H	C	80.0	0.0	0	0	0
34	M	C	68.9	0.0	0	0	0
35	M	C	88.9	0.0	0	0	0
36	H	C	86.7	0.0	0	0	0
37	M	C	86.7	0.0	0	0	0
38	H	C	86.7	0.0	0	0	0
39	M	C	88.9	0.0	0	0	0
40	M	C	84.4	0.0	0	0	0

41	M	C	73.3	0.0	0	0	0
42	H	C	91.1	0.0	0	0	0
43	M	C	88.9	0.0	0	0	0
44	M	I	62.2	118.0	22.00	1	1
45	H	I	68.9	58.3	23.67	1	1
46	M	I	75.6	187.0	39.60	1	0
47	M	I	68.9	43.0	22.00	1	1
48	H	I	88.9	50.3	17.30	1	0
49	H	I	77.8	121.0	24.00	1	1
50	M	I	84.4	34.5	21.00	1	0
51	M	I	88.9	17.7	7.00	1	0
52	M	I	73.3	152.3	39.00	2	0
53	H	I	84.4	49.5	23.70	1	0
54	M	I	64.4	147.7	25.00	2	1
55	H	I	44.4	309.0	45.00	4	1
56	M	I	66.7	113.3	21.00	2	1
57	M	I	57.8	218.3	30.00	2	1
58	M	I	86.7	25.3	14.00	1	0
59	H	I	62.2	102.3	26.00	2	1
60	H	I	82.2	37.3	23.10	2	0
61	H	I	91.1	0.0	0.00	1	0
62	H	I	91.1	21.0	13.00	2	0
63	H	I	73.3	113.0	34.33	3	1
64	M	I	82.2	133.7	29.00	3	0
65	M	I	80.0	145.0	28.67	1	0
66	H	I	73.3	218.0	39.33	3	1
67	M	I	68.9	101.3	25.00	3	1
68	H	I	84.4	64.7	27.30	2	0
69	M	I	75.6	107.3	36.30	3	1
70	M	I	75.6	136.0	33.33	3	0
71	M	I	88.9	78.3	16.00	2	0
72	M	I	82.2	94.3	26.00	3	0
73	M	I	40.0	305.3	42.90	4	1
74	H	I	53.3	148.0	35.30	4	1
75	M	I	51.1	98.7	33.00	4	1
76	M	I	73.3	140.0	24.30	4	0
77	H	I	73.3	152.3	38.00	4	0
78	H	I	71.1	63.5	25.66	4	1
79	M	I	51.1	180.3	36.30	5	1
80	M	I	28.9	87.0	56.10	5	1
81	H	I	46.7	274.0	46.20	5	1
82	M	I	71.1	46.0	21.00	5	1
83	H	I	37.8	405.0	52.80	6	1
84	H	I	42.2	321.0	48.00	5	1
85	M	I	40.0	357.7	51.00	6	1
86	M	I	8.9	208.5	86.30	8	1
87	H	I	63.3	113.7	26.30	6	1
88	H	I	60.7	226.0	21.00	6	1
89	H	I	55.6	237.0	32.00	6	1
90	H	I	51.1	227.0	39.60	5	1
91	M	I	22.2	178.0	57.30	7	1
92	M	I	42.2	315.3	49.50	6	1
93	M	I	42.2	410.7	48.00	7	1
94	H	C	82.2	0.0	0	0	0
95	M	I	40.0	323.0	49.50	5	1
96	M	I	53.3	204.0	37.00	8	1
97	M	I	60.0	107.3	23.00	5	1
98	H	I	11.1	515.0	65.00	9	1
99	H	I	35.6	426.0	63.00	8	1
100	H	I	88.9	0.0	0.00	1	0
101	M	C	91.1	0.0	0	0	0