



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA**

**MANUEL VELASCO SUAREZ**

Edema perilesional en neurocisticercosis calcificada como factor de riesgo para descontrol de crisis epilépticas en pacientes con NCC calcificada y epilepsia.

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA**

**EN NEUROLOGIA**

**PRESENTA**

Dra. Mariana Marcín Sierra

**TUTOR DE TESIS**

Dra. Agnès Odile Marie Fleury

Coautor de tesis: Dr. Roberto Rodríguez Rivas



Ciudad de México

2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2020

**Edema perilesional en neurocisticercosis calcificada como factor de riesgo para descontrol de crisis epilépticas en pacientes con NCC calcificada y epilepsia.**

**DRA. MARIANA MARCIN SIERRA**

**Neurología**



---

**DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ**

**DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

---

**DR. JOSE FERNANDO ZERMEÑO POHLS**

**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGIA**

---

**DRA. AGNES ODILE MARIE FLEURY**

**TUTOR DE TESIS**

## ÍNDICE:

### Resumen

1. Antecedentes.
2. Planteamiento del problema.
3. Pregunta de investigación.
4. Hipótesis
5. Objetivos.
6. Justificación.
7. Metodología.
8. Resultados.
9. Discusión.
10. Conclusión.
11. Referencias.

## RESUMEN

**Introducción:** La neurocisticercosis (NCC) es la enfermedad parasitaria del sistema nervioso central más frecuente (*Del Brutto, 2012*), y se estima que la prevalencia va del 13 al 54% en países endémicos (*Winkler et al 2015*).

La manifestación clínica más frecuente de la NCC es la epilepsia, en 60 a 90% de los pacientes (*Del Brutto et al, 1992; Carpio, 2002*), y representa una de las principales causas de epilepsia de inicio en la edad adulta (entre 30 y 50%) (*Medina, et al; 1990*). Se ha reportado que la epileptogénesis en pacientes con NCC puede ocurrir por efectos directos e indirectos de la inflamación (*Nash et al, 2010*). La fisiopatología del edema perilesional en la NCC calcificada parece estar en relación con la respuesta inflamatoria del hospedero (*Nash et al, 2010*).

La información que existe disponible apunta a que la prevalencia de esta condición se encuentra entre 22 a 35% en pacientes con NCC calcificada e historia de crisis epilépticas (*Del Brutto et al, 1992; Nash et al, 2001; Antoniuk et al, 2001*), y más reciente hasta 50% (*Nash et al, 2010*).

Algunos de los estudios publicados sobre el tema se han realizado en pacientes sin epilepsia previamente diagnosticada y el desenlace buscado era la presencia de una crisis única o cefalea intensa durante el seguimiento; por lo que permanece en discusión la naturaleza de la asociación entre el edema perilesional y el descontrol de crisis epilépticas en pacientes con epilepsia ya diagnosticada (*Oselkin, et al, 2015*).

**Objetivo:** Evaluar si la presencia de edema perilesional en pacientes con NCC calcificada es un factor de riesgo independiente para el descontrol de crisis epilépticas en pacientes con diagnóstico previo de epilepsia.

Como objetivo secundario, determinar la prevalencia de edema perilesional en los pacientes con NCC calcificada y epilepsia en la población del INNN.

**Metodología:** Estudio epidemiológico, observacional, analítico, de tipo casos y controles anidado en una cohorte en pacientes con NCC calcificada y que presentaron descontrol de crisis epilépticas en relación con edema perilesional. Recabamos información de una cohorte de pacientes con NCC y epilepsia de la Clínica de Neurocisticercosis del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que comprende pacientes de los años 2000-2019.

Con estos datos se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, para calcular la razón de momios de aquellos pacientes que presenten edema perilesional para presentar descontrol de crisis.

La definición de “caso” utilizada fue la de aquellos pacientes con descontrol de crisis, definida como aumento en la frecuencia basal de crisis a 2 ó más por mes, crisis agudas repetitivas o estado epiléptico. Se definió “control” como aquellos pacientes que no presentaran descontrol de crisis (con la misma definición).

**Resultados:** En la cohorte de pacientes con NCC encontramos un total de 58 pacientes con epilepsia y edema, de los cuales se excluyeron 8. La relación final final fue de 1 casos por cada 1.2 controles. Del total de 50 pacientes, 22 presentan edema en por lo menos una calcificación observable por estudio de imagen, lo cual representa el 44%. De igual

forma 23 pacientes que representan un 46% de la cohorte presentaron descontrol de crisis durante los meses siguientes al estudio o al momento del mismo.

Se realiza análisis de OR (Odds Ratio) con regresión logística de estos datos y encontramos que los pacientes que están expuestos a edema tienen un OR de 7.99 [CI: 2.24-28.47  $p < 0.001$ ] de presentar descontrol de crisis (definida como 2 o más crisis por mes o estado epiléptico en el momento de estudio con edema).

Finalmente, el test de Mantel-Haenszel se utilizó para valorar el impacto de la presencia de otras causas del descontrol al momento de realización del estudio. El resultado del test exhibe un Odds-Ratio combinado de 8.13881 [CI: 2.263449-29.26518  $p < 0.001$ ] por lo que el riesgo aumentado de descontrol que confiere el edema en al menos una calcificación, se mantiene independientemente de otros posibles causales conocidos de descontrol de crisis.

## 1) ANTECEDENTES

### Introducción

La neurocisticercosis es la enfermedad parasitaria del sistema nervioso central más frecuente (*Del Brutto, 2012*). Ensayos inmunológicos han detectado seropositividad para cisticercosis en 8-12% de la población en algunas regiones endémicas (*Carpio, 2002*), las cuales incluyen a Latinoamérica, Africa, el sudeste de Asia, India, China y Nepal (*Fabiani, Bruschi; 2013*). También se diagnostica frecuentemente en ciertos países desarrollados, a donde llegan migrantes de países endémicos, principalmente Estados-Unidos y España, (*Wallin MT et al 2004; Esquivel et al 2005*) en los cuales se considera una enfermedad infecciosa emergente (*Carpio, 2002*).

La prevalencia de la NCC en los distintos países endémicos es difícil de cuantificar, ya que no siempre se cuenta con las herramientas e infraestructura necesaria para realizar el diagnóstico, además de la limitante de que la NCC puede ser asintomática, sin embargo, de acuerdo con varios estudios comunitarios se estima que la prevalencia va del 13 al 54% en ciertas zonas rurales de países endémicos (*Winkler et al 2015*). En México, estudios realizados en comunidades rurales de los estados de Morelos y Puebla al principio del siglo XXI, basadas en estudios de tomografías, encontraron prevalencias de más del 9% (*Fleury et al, 2003; Fleury et al., 2006*).

La importancia de esta enfermedad radica en su prevalencia e impacto en los sistemas de salud y la carga económica que representa, además de que continúa representando un problema de salud pública ya que su frecuencia no ha cambiado de manera significativa en los últimos años (*Fleury et al; 2010*).



## **Etiopatogénesis**

El ciclo de vida de *Taenia solium* es complejo. El ser humano es el único hospedero definitivo de la forma adulta del parásito (taeniasis), mientras que los hospederos intermediarios pueden ser tanto el cerdo como el mismo ser humano al ser portadores de la forma larvaria, la cisticercosis (Sotelo et al, 2002; Del Brutto et al, 2011).

En el intestino del ser humano, la forma adulta de *T. solium* libera proglótidos que contienen a los huevecillos, los cuales son eliminados junto con las heces las cuales pueden ser ingeridas por los cerdos y otros seres humanos. Una vez en el tracto gastrointestinal del cerdo, los huevecillos liberan oncosferas, que atraviesan la pared intestinal y llegan al torrente sanguíneo, siendo transportados a diversos tejidos (incluyendo los músculos), donde se convierten en cisticercos.

Cuando los humanos ingieren carne de cerdo contaminada con quistes del parásito y mal cocida, se liberan cisticercos en el intestino delgado, los cuales por acción de las enzimas digestivas son capaces de externar sus escólex y se adhieren a la misma pared intestinal. Nuevamente, los proglótidos comienzan a multiplicarse y madurar (Carpio, 2002; Del Brutto et al, 2011).

Los seres humanos adquieren la cisticercosis a partir de la ingesta de agua o alimentos contaminados, o por contacto directo con un portador con los huevecillos de *T. solium*, los cuales atraviesan la barrera intestinal, y se distribuyen en diferentes tejidos entre ellos el sistema nervioso central (SNC) por medio de la circulación sanguínea (WHO, 2016; Del Brutto et al, 2011).

Por lo anteriormente expuesto, se considera que la cisticercosis en el ser humano se transmite principalmente de persona a persona, y el cerdo infectado es el que perpetúa la infección (Gonzalez et al, 2006).

## **Etiopatogénesis y manifestaciones clínicas**

Una vez que llega al SNC, el parásito puede establecerse en dos localizaciones: parenquimatosa y extraparenquimatosa (principalmente intraventricular y subaracnoidea) (*Carpio et al, 2018*). Esto cobra relevancia ya que las manifestaciones clínicas, el tratamiento, las complicaciones y el pronóstico varían de acuerdo a la localización (*Carpio et al, 2018; Marcin Sierra et al, 2017*).

La NCC parenquimatosa suele manifestarse principalmente con crisis epilépticas o déficit focal, suelen tener líquido cefalorraquídeo con características menos inflamatorias, y aunque pueden presentarse cualquier fase del parásito, la principal suele ser la forma calcificada (*Carpio et al, 2018; Marcin Sierra et al, 2017*).

En las formas extraparenquimatosas se ha descrito que suelen presentarse más frecuentemente con hipertensión intracraneal o neuropatía craneal, el líquido cefalorraquídeo suele ser inflamatorio (con pleocitosis e hiperproteínorraquia) y se presenta tanto en fase vesicular como en fase de degeneración (*Marcin Sierra et al, 2017*). Las complicaciones en estas localizaciones suelen ser más catastróficas e incluyen la hidrocefalia, afección visual, vasculitis e infartos (*Carpio et al, 2018*).

Al llegar al SNC el parásito se encuentra en la fase viable y consta en su exterior de una membrana transparente, y en su interior se encuentra contenido un líquido claro y el escólex. A esta fase se le conoce como vesicular (*Del Brutto et al, 2011*), y el parásito puede permanecer en esta fase de manera asintomática a través de la evasión y supresión del sistema inmunológico del hospedero (*Singh et al, 2015*) durante varios años. Estudios histopatológicos han demostrado que en la fase viable, suele haber mínima o nula inflamación (*de Aluja et al 1988, Carpio et al 1998*).

Eventualmente, ya sea de manera natural o secundario a tratamiento cisticida, el parásito comienza su fase degenerativa (coloidal o graular-nodular), en la cual el líquido se llena de proteínas volviéndose más turbio, y el escólex empieza a degenerar (*Carpio et al, 2018; Del Brutto et al, 2011*). Esta fase se acompaña de una respuesta inflamatoria por parte del hospedero (*Singh et al, 2015*), la cual principalmente se compone de mononucleares. El tejido circundante suele tener gliosis, proliferación de la microglia, edema y agregados linfocitarios, macrófagos, eosinófilos y células plasmáticas (*Restrepo et al, 2001; Del Brutto et al, 2011*). Esta respuesta inflamatoria es la responsable de las manifestaciones clínicas en los pacientes (*Singh et al, 2015*).

El parásito continúa degenerando, y eventualmente se forma un granuloma, el cual contiene células inflamatorias del hospedero y remanentes o antígenos propios del parásito, y es propenso a calcificarse (*Nash et al, 2004*), con lo cual llega a la fase final (calcificada), en la cual el parásito ya no es viable.

Una característica importante de la NCC es la heterogeneidad de su presentación clínica, ya que puede ir desde la forma asintomática hasta la manifestación con diversos síntomas neurológicos como son cefalea, mareos, crisis epilépticas, déficit neurológico focal, síntomas psiquiátricos y cuadros severos de hipertensión intracraneal (*Carpio et al 2013; Fleury et al 2003*).

Esta heterogeneidad clínica se relaciona con factores propios del parásito (número, fase y localización) y factores del hospedero (edad, sexo, genética y respuesta inmunológica) (*Fleury et al, 2010*).

En general, la manifestación clínica más frecuente de la NCC es la epilepsia, que puede representar la principal o única forma de presentación en 60 a 90% de los pacientes (*Del*

*Brutto et al, 1992; Carpio, 2002*), y representa, en los países endémicos, una de las principales causas de epilepsia de inicio en la edad adulta (entre 30 y 50%) (*Medina, et al; 1990*).

Las crisis epilépticas se presentan más frecuentemente en NCC parenquimatosa (*Garcia et al, 2005*) y pueden presentarse como parte del efecto directo o indirecto de la respuesta inflamatoria (principalmente en los NCC en fase degenerativa), o secundarias a gliosis y encefalomalacia (*Nash et al, 2004*). En el caso de las que se presentan en relación con la degeneración del parásito, pueden llegar a considerarse crisis agudas sintomáticas, sin que necesariamente evolucionen a epilepsia (*Carpio, Fleury; 2013*).

Otras manifestaciones clínicas de la NCC que se presentan frecuentemente son la cefalea, déficit motor y deterioro cognitivo (*Carpio et al, 2018*).

## **Diagnóstico**

Debido a que las manifestaciones clínicas de la NCC son tan variables y dependientes de diversos factores, la clínica no es suficiente para establecer el diagnóstico de NCC (*Carpio et al, 2013*) el diagnóstico de la NCC se construye con base en criterios clínicos, estudios inmunológicos, estudios de neuroimagen e histopatología (*Carpio, Fleury, 2016 ; Kimura et al, 2010*).

Los estudios de neuroimagen han sido de gran utilidad para establecer el diagnóstico de NCC (*Del Brutto et al, 2012*), ya que permiten evaluar no solo la presencia del parásito, sino también el número de parásitos, localización y la fase en la que se encuentran (*Carpio et al, 2013*), así como el grado de inflamación que presenta el tejido cerebral (*Garcia et al, 2003*).

La TC (tomografía computarizada) tiene alta sensibilidad y especificidad para la detección de la mayoría de las formas de NCC y tiene mayor utilidad para la detección de las formas calcificadas (*Kimura et al, 2010*), y continúa siendo el estudio de elección como tamizaje para NCC (*Garcia et al, 2003*).

Por otra parte, la RM (resonancia magnética) permite identificar la presencia de escólex, y tiene una gran utilidad para la visualización de NCC subaracnoidea (*Carpio et al, 2013*), siendo de especial importancia las secuencias FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) y FIESTA (fast imaging employing steady-state acquisition) (*Carrillo Mezo et al, 2015*).

De igual manera, los estudios de neuroimagen nos permiten valorar características adicionales como es la presencia de edema, el cual para RM se define como aumento en la intensidad de señal en T2 o FLAIR sin restringir a la difusión (*Nash et al, 2001*), y en el caso de la TC se puede establecer diagnóstico de edema vasogénico cerebral con la ayuda de la escala de Unidades Hounsfield, ubicándolo en 12.6 UH aproximadamente (*Lanksch, et al; 1982*).

Los estudios inmunológicos también son de utilidad para el diagnóstico mediante la detección sérica de anticuerpos específicos mediante ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) y EITB (Inmunoblot), aunque no puede establecer la diferencia entre parásitos viables y en degeneración (*Carpio et al, 2013*).

La detección de antígenos específicos séricos mediante ELISA es de utilidad para conocer la viabilidad del parásito y evaluar la respuesta al tratamiento (*Carpio et al, 2013*). Estos estudios pueden ser realizados en suero y en LCR, siendo más sensible en este último compartimento (*Fleury et al, 2013*).

A continuación, se presentan los criterios diagnósticos para neurocisticercosis (Carpio, Fleury; 2016):

Neurocisticercosis parenquimatosa	
Definitiva (uno de los siguientes):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diagnóstico histopatológico de quiste parenquimatoso.</li> <li>2) Uno o múltiples quistes parenquimatosos activos , al menos uno de ellos con escólex en TC o RM.</li> <li>3) Múltiples vesículas parenquimatosas sin escólex asociadas con al menos uno de los siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Crisis epilépticas: focales o generalizadas.</li> <li>b) Prueba inmunológica sérica o en LCR (ELISA, EITB).</li> </ol> </li> <li>4) Cualquier combinación de quistes en diferentes fases: vesicular con o sin escólex, denegativa (coloidal o nodular) y calcificada.</li> </ol>
Probable (uno de los siguientes):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Calcificación o vesícula (sin escólex) parenquimatosa única, o quistes en degeneración, con al menos dos de los siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Crisis epilépticas.</li> <li>b) Quistes subcutáneos o en músculo (confirmados por biopsia).</li> <li>c) Prueba inmunológica sérica o en LCR (ELISA, EITB).</li> <li>d) Individuos que viven, han vivido, o viajaron recientemente a países endémicos.</li> </ol> </li> <li>2) Múltiples calcificaciones parenquimatosas en una persona que vive, vivió o ha viajado recientemente a países endémicos, en quienes se ha descartado otra etiología de las calcificaciones.</li> </ol>

Neurocisticercosis extraparenquimatosa (intraventricular / subaracnoidea)	
Definitiva (uno de los siguientes):	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Quiste extraparenquimatoso con diagnóstico histopatológico.</li> <li>2) Uno o más quistes extraparenquimatosos en RM, con escólex en al menos uno de ellos.</li> <li>3) Uno o más quistes extraparenquimatosos en RM sin escólex, asociados al menos a dos de los siguientes:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Hidrocefalia.</li> <li>b) LCR inflamatorio.</li> <li>c) Prueba inmunológica positiva en LCR (ELISA, EITB).</li> <li>d) Presencia de una o múltiples calcificaciones o quistes vesicular/degenerativo.</li> </ol> </li> </ol>

## Tratamiento

El tratamiento de la NCC debe individualizarse de acuerdo con la viabilidad, número y localización de los parásitos y del grado de respuesta inmune del paciente (Del Brutto et al, 2011; Garcia et al, 2002).

El tratamiento sintomático incluye antiepilépticos, analgésicos, manejo de la hipertensión intracraneana y de las potenciales complicaciones inflamatorias y vasculares que pueden presentarse (*Carpio et al, 2013*).

El tratamiento actual de la NCC incluye antihelmínticos como cisticidas (albendazol y prazicuantel), junto con corticoesteroides (principalmente dexametasona y prednisona) para prevenir complicaciones y exacerbación de síntomas neurológicos derivados de la respuesta inflamatoria durante la degeneración del parásito (*Toledo et al, 2018*), los cuales suelen presentarse entre el segundo y quinto día de tratamiento (*Sotelo et al, 2010*).

Estos dos fármacos cisticidas han cambiado el pronóstico de los pacientes con NCC desde su introducción (*Sotelo et al, 2010*).

Las recomendaciones en cuanto a dosis y duración de tratamiento pueden variar en función de diversas guías y países.

Para la NCC parenquimatosa, las guías de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) actualizadas en 2017 recomiendan como tratamiento de la NCC parenquimatosa viable con 1 ó 2 parásitos albendazol en monoterapia a dosis de 15 mg/kg/día, dividido en 2 dosis, por 10 a 14 días. Cuando son más de 2 parásitos la recomendación es albendazol (15 mg/kg/día) en combinación con prazicuantel (50 mg/kg/día) por 10 a 14 días (*White et al, 2017*).

En el caso de la NCC subaracnoidea, el tratamiento suele ser más agresivo debido a las complicaciones que pueden presentarse en este grupo de pacientes. Se recomienda iniciar corticoesteroides en dosis altas (prednisona a 1 mg/kg/día o dexametasona 0.4 mg/kg/día)

de 3 a 4 días previos al inicio del cisticida (*Fleury et al, 2011*), y posteriormente iniciar el ciclo de albendazol a dosis de 30 mg/kg/día (*Góngora et al, 2006*).

Algunos casos de NCC subaracnoidea pueden beneficiarse de manejo quirúrgico adicional, principalmente la colocación de sistemas de derivación ventrículo-peritoneal (DVP) para resolución de la hidrocefalia (*Fleury et al, 2011*).

### **NCC calcificada con edema y epilepsia**

La manifestación clínica más frecuente de la NCC es la epilepsia en 60 a 90% de los pacientes (*Del Brutto et al, 1992; Carpio, 2002*), y se ha documentado que en series de pacientes mexicanos, las crisis epilépticas son la manifestación inicial en 35.8% de los pacientes (*Fleury, et al; 2010*).

Las calcificaciones son hallazgos frecuentes en zonas endémicas ya que se encuentran en 10-20% de la población, y suele ser mayor en algunos subgrupos, como los de pacientes con epilepsia, en quienes llega a ser hasta de 83% (*Nash et al, 2012*).

Es importante recordar que no todos los pacientes que presentan crisis epilépticas en el contexto de NCC desarrollan epilepsia (*Carpio, Fleury; 2013*), por lo cual es importante hacer la distinción.

Las crisis epilépticas sintomáticas se definen como cualquier crisis epiléptica que ocurre durante la presencia de la infección activa del SNC, y en el caso de la NCC, se presentan cuando existe al menos un parásito en fase degenerativa (*Singh et al, 2012; San Juan et al, 2014*).

De acuerdo a la definición operacional de epilepsia del 2014 de la ILAE (International League Against Epilepsy), la enfermedad se define como (*Fisher et al, 2014*):



1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) que ocurren con más de 24 horas de separación entre ellas.
2. Una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de recurrencia de más crisis similares (al menos 60%) después de 2 crisis no provocadas en los siguientes 10 años.
3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

De acuerdo a lo observado, las crisis epilépticas asociadas a NCC suelen ocurrir en tres situaciones (*Nash, et al, 2001*):

- Cuando el parásito degenera (por la respuesta inflamatoria que se desencadena). Los estudios de neuroimagen (RM y TC) muestran edema y realce en una o más lesiones.
- NCC calcificada (una o más) con edema perilesional o realce. En este caso, la manifestación clínica está en relación con la localización del edema, y suele ser un proceso con recurrencia y remitencia.
- Cuando en los estudios de neuroimagen no se demuestra presencia de edema o realce, o tienen cambios muy sutiles y es difícil decidir si dichos cambios son debidos a la radiología o cambios patológicos con poca traducción en imagen.

A través de la revisión de varios estudios, se ha publicado que asociación entre la exposición a NCC y epilepsia tiene un OR de 2.76 (IC 95%: 2.19-3.48), lo cual traduce casi 3 veces más riesgo del desarrollo de epilepsia en pacientes con NCC que en pacientes sin NCC (*Gripper et al, 2017*).

De acuerdo con publicaciones previas, y tomando en consideración la clasificación de la ILAE del 2017 (*Scheffer et al, 2017*), las formas de presentación más frecuentes de crisis

en NCC son las focales en 56% y las tónico clónico generalizadas en 28 a 68% (*Monteiro et al, 1995; San Juan et al, 2014*), y el tipo de crisis varía de acuerdo con el número y localización de los parásitos (*San Juan et al, 2014*).

Una serie de 203 pacientes con epilepsia y NCC encontró que en el caso específico de la NCC calcificada, las crisis generalizadas corresponden al 70% y las focales a un 23-30%, similar entre pacientes con calcificación única o calcificaciones múltiples (*Del Brutto et al, 1992*).

La NCC calcificada previamente era considerada como una fase inmunológicamente inerte, sin embargo, actualmente se sabe que la epileptogénesis en pacientes con NCC puede ocurrir por efectos directos e indirectos de la inflamación (*Nash et al, 2010*).

En el contexto de la importancia de la respuesta inmunológica en la epileptogénesis, cobra relevancia la presencia de edema perilesional en la NCC calcificada, el cual fue descrito de manera inicial por *Del Brutto et al*, en 1992 en pacientes con crisis epilépticas recurrentes y calcificaciones.

Se ha descrito que el edema asociado a actividad epiléptica se ve más en pacientes con estado epiléptico y suele ser difuso y es de tipo celular; mientras que el asociado a calcificación de neurocisticercosis es perilesional y más de origen vasogénico.

El conocimiento de la historia natural, fisiopatología y relevancia clínica del edema perilesional en la NCC calcificada es limitado (*Nash et al, 2010*), y hasta el momento la información que existe disponible apunta a que la prevalencia de esta condición se encuentra entre 22 a 35% en pacientes con NCC calcificada e historia de crisis epilépticas (*Del Brutto et al, 1992; Nash et al, 2001; Antoniuk et al, 2001*), visualizada por RM como

aumento en la intensidad de señal en secuencias T2 o FLAIR, y en estudios más recientes hasta en 50% (*Nash et al, 2008*).

En pacientes con múltiples calcificaciones, el edema puede presentarse en una calcificación únicamente, mientras las demás permanecen sin edema (*Nash et al, 2010*), por lo que se cree que no todas las calcificaciones son capaces de inducir esta respuesta inflamatoria que se traduce como edema.

La fisiopatología del edema perilesional no se conoce por completo, pero debido a que los granulomas se calcifican secundario a la respuesta inflamatoria del hospedero, se ha propuesto la teoría de que el edema se presenta de manera episódica en las calcificaciones por la persistencia de antígenos residuales que se liberan de manera intermitente y que inducen una nueva respuesta inmunológica (*Nash et al, 2010*).

Esta teoría parece tener respaldo en un estudio publicado en 2002 en el cual se incluyeron 21 pacientes con NCC calcificada única e historia de crisis epilépticas en los 15 días previos. Se les realizó RM y catorce de ellos presentaron edema perilesional y siete de ellos no. A todos se les realizó secuencia GRE (eco de gradiente) y se encontró que los 14 pacientes del grupo con edema tenían escólex visible en GRE. En el grupo de los pacientes sin edema no se observó escólex en la misma secuencia. Por lo anterior se concluyó que las calcificaciones en las cuáles se observa remanentes del escólex presentan edema, probablemente en relación con la presencia de antígenos residuales (*Gupta et al, 2002*) que son capaces de inducir una respuesta inmunológica.

Una limitante de esta teoría es que el antígeno del parásito no ha sido directamente hallado en estas lesiones (*Nash et al, 2010*).

Otra teoría sobre el origen del edema perilesional en NCC calcificada sugiere que la toxicidad por calcio podría ser responsable de este fenómeno. En efecto, hay algunos reportes que sugieren que las lesiones que se calcifican condicionan mayor actividad epiléptica que las que no se calcifican, aunque esta información parece haber sido extrapolada de otras patologías de CNS que cursan con presencia de calcificaciones como son algunas neoplasias (*Shady et al 1994; Nash et al, 2010*).

Por último, una tercera hipótesis sugiere que la presencia de edema puede deberse a la actividad epiléptica *per se* (*Henry et al, 1994*).

En lo que corresponde a la traducción clínica del edema perilesional en NCC calcificada, se ha descrito que las manifestaciones clínicas tienen correlación con el mismo, y que se trata de un evento intermitente y recurrente (*Salgado et al, 1997; Nash et al, 2001*).

En cuanto la influencia del sexo en la presencia de edema, estudios realizados en NCC en fases degenerativas (principalmente la forma coloidal), han demostrado que el desarrollo de edema perilesional secundario al inicio de tratamiento cisticida es más frecuente en mujeres que en hombres (*Fleury, 2008*), sin que se haya determinado hasta el momento si esto es similar a lo que se observa en pacientes con NCC calcificada y edema perilesional.

Una de las primeras series de pacientes con NCC y edema perilesional publicadas fue la de Sheth et al. en 1998, un estudio observacional y retrospectivo en el cual se estudiaron a 16 pacientes con NCC, sin embargo incluyeron tanto pacientes con forma calcificada como en otras fases. Se les realizó RM simple y contrastada. Se consideró que presentaban realce si en la secuencia T1 contrastada había un aumento en la intensidad de señal que no se observaba en la secuencia sin contraste. Se encontró que de los 16 pacientes, 6

presentaron realce anular de la calcificación, y 3 de ellos tuvieron crisis epilépticas (*Sheth et al, 1998*).

Posteriormente se publicó una pequeña serie de 3 pacientes con NCC calcificada y edema asociado en la cual se describen los casos a lo largo de 10 a 22 años con enfermedad inactiva posterior a tratamiento en quienes se documentó edema perilesional (*Nash et al, 1999*).

*Antoniuk et al.* en 2001 publicó un estudio en el cual incluyó a 8 pacientes pediátricos que habían presentado crisis epilépticas. Se les realizó estudio de imagen: la primera poco tiempo después de la crisis, y posteriormente al mes y tres meses. Se encontró edema perilesional en relación con la presencia de crisis epilépticas, y se documentó que este edema fue transitorio (*Antoniuk et al, 2001*).

Ese mismo año, *Nash et al.* publicó un estudio observacional en el cual incluyó 29 pacientes adultos con NCC calcificada y síntomas neurológicos asociados, incluyendo cefalea y epilepsia. Se les realizó RM basal y posteriormente cuando presentaban recurrencia de síntomas. Las secuencias de RM evaluadas fueron T1 simple y con contraste, T2, FLAIR y eco de gradiente, siendo FLAIR la secuencia más sensible para detección de edema.

Se concluyó que la prevalencia del edema perilesional fue de 34.5% (10 de 29 pacientes), y sólo 3 de esos 10 pacientes con edema tenían crisis epilépticas. Es de este estudio que se establece la definición de edema perilesional como imágenes hiperintensas que no restringen a la difusión de al menos el doble de tamaño que la lesión calcificada (*Nash et al, 2001*).

En 2008, el grupo de *Nash et al.* publicó un nuevo estudio observacional en el que incluyeron a 110 pacientes (adultos menores de 65 años con NCC calcificada, de los cuales 106 (96%) tenían historia de crisis epilépticas y 4 (4%) episodios de cefalea severa). El desenlace primario fue la recaída de síntomas neurológicos y su relación con la presencia

de edema perilesional demostrado por RM. A los participantes se les realizó RM basal y se les dio seguimiento cada 3 meses entre noviembre de 1999 y diciembre de 2006. De igual manera, se les solicitó a los participantes que se comunicaran con el grupo de investigadores en caso de presentar síntomas neurológicos (crisis epiléptica o cefalea severa). En el caso de las crisis epilépticas, se descartaron causas que explicaran la presencia de crisis como ingesta de alcohol, mal apego a tratamiento y uso de drogas.

De estos 110 pacientes, 29 tuvieron recurrencia de crisis (en 24 de ellos se realizó RM en los siguientes 5 días y se documentó edema en 12). Se concluyó que el 50% de los pacientes que tienen crisis epilépticas presentan edema perilesional el cual fue documentado por resonancia magnética en los primeros 5 días de la presencia de crisis. En este estudio se obtuvo información adicional sobre algunas de las características del edema, como son la intermitencia, la recurrencia y la observación de que el edema resuelve en 4 a 6 semanas aproximadamente.

Las características generales de los estudios previamente descrito se resumen en la siguiente tabla (tabla 1):

Estudio (año)	Tipo de estudio	Muestra	N	Desenlace primario	Resultado
Sheth et al, 1998	Observacional Retrospectivo	Pacientes adultos con NCC calcificada	16	Realce con contraste de NCC calcificada	6 con realce 3 de estos con crisis
Antoniuk et al, 2001	Observacional Serie de casos	Pacientes pediátricos con NCC calcificada y crisis	8	Describir las lesiones al momento y 3 meses después con RM	8 pacientes presentaron edema en alguna de sus RM.
Nash et al, 2001	Observacional serie de casos	Adultos con NCC calcificada y síntomas neurológicos (Epilepsia, cefalea)	29	Descripción de características en RM o TC en estudios posteriores a presentación de síntomas.	10 pacientes presentaron edema y estos presentaban mayor probabilidad de reforzamiento perilesional con contraste.

					Prevalencia del edema perilesional: 34.5%
Nash et al, 2008	Observacional, cohorte.	Adultos menores de 65 con NCC calcificada con crisis o cefalea los últimos 10 años.	110 pacientes excluyendo a aquellos con edema en el estudio basal o con síntomas los últimos 3 meses.	Recaída de sintomatología, crisis o cefalea severa.	24 pacientes tuvieron recaída, de estos 12 tenían edema. Al momento de la recaída se parean con 23 controles, los cuales sólo 2 presentan edema. No presenta un OR.
Gupta et al, 2017	Observacional prospectivo cohorte	Adultos con NCC calcificada y 1 sola calcificación y recurrencia de crisis de primera vez.	54 pacientes en seguimiento por un año. Se inicia tratamiento y se les da seguimiento por un año	Recurrencia de crisis al menos una semana después de iniciado el antiepiléptico. Realización de RM	13 pacientes con recurrencia de crisis de primera vez. Ocho con edema perilesional. Edema con un OR 12 para recurrencia de crisis el primer año.

Estos autores describen una relación entre la presencia de edema y crisis epilépticas incidentes en pacientes con NCC. Empero, algunos de estos estudios se han realizado en pacientes sin epilepsia previamente diagnosticada y el desenlace buscado era la presencia de una crisis única o cefalea intensa durante el seguimiento; por lo que permanece en discusión la naturaleza de la asociación entre el edema perilesional y el descontrol de crisis epilépticas en pacientes con epilepsia conocida y manejo médico previo (*Oselkin, et al, 2015*).

Finalmente, en cuanto a la elección de fármacos antiepilépticos para pacientes con neurocisticercosis calcificada, basado en recomendaciones de expertos, la mayoría de los pacientes tienen buena respuesta con cualquier fármaco de los de primera línea en monoterapia (*Bustos et al, 2006*).

A pesar de que las calcificaciones con edema perilesional parecen tener una base inmunológica, hasta el momento no se ha establecido la utilidad de los corticoesteroides o de otros inmunosupresores (*Herrick et al, 2020*), únicamente existen reportes anecdóticos de este tipo de medicamentos (*Nash et al, 2001*).

Queda también como interrogante el rol que juega la presencia de edema perilesional en pacientes con epilepsia ya conocida y bajo tratamiento antiepiléptico.

## **2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La NCC es la enfermedad parasitaria del sistema nervioso central más frecuente (*Del Brutto, 2012*) y es una de las principales causas de epilepsia de inicio en la edad adulta. Nuestra concepción de la etapa calcificada de la NCC ha cambiado en los últimos años con la descripción del edema perilesional y su probable asociación con la presencia de crisis epilépticas (*Nash, et al, 2008*).

Las series que se han publicado previamente ubican la prevalencia del edema perilesional en las calcificaciones de pacientes con historia de crisis epilépticas entre 34.5% (*Nash, et al, 2001*) y 50% (*Nash et al, 2008*).

En 2008 se publicó la serie más grande la cual incluyó 110 pacientes con NCC calcificada, y reportó que 50% de los pacientes que tienen crisis epilépticas presentan edema perilesional (*Nash et al, 2008*) con un riesgo a lo largo del tiempo de 5 veces de presentar crisis incidentes cuando existe edema perilesional en al menos una lesión por NCC calcificada.

Hasta este momento no se ha publicado la prevalencia de edema perilesional en NCC calcificada en población mexicana, ni su asociación con descontrol de crisis epilépticas.



Por ello es importante conocer este dato y evaluar las posibles causas de estas diferencias en comparación con otras series. Los resultados nos permitirán poder establecer si el edema perilesional es un factor de riesgo para descontrol de crisis epilépticas y por lo tanto elaborar posibles estrategias de manejo para el tratamiento y seguimiento de pacientes con NCC calcificada que presentan edema perilesional asociada a descontrol de crisis epilépticas.

### **3) PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Es el edema perilesional factor de riesgo independiente para el descontrol de crisis en pacientes con epilepsia secundaria a Neurocisticercosis?

### **4) HIPOTESIS**

Ho: El edema perilesional en los pacientes con NCC calcificada no es un factor de riesgo para descontrol de crisis epilépticas.

Ha: El edema perilesional en los pacientes con NCC calcificada es un factor de riesgo para descontrol de crisis epilépticas.

### **5) OBJETIVOS**

Objetivo general: Evaluar si la presencia de edema perilesional en pacientes con NCC calcificada y epilepsia es un factor de riesgo independiente para el descontrol de crisis epilépticas.

Objetivo secundario: Determinar la prevalencia del edema perilesional en pacientes con NCC calcificada y epilepsia en la población del INNN.

## **6) JUSTIFICACIÓN**

La epilepsia es el principal síntoma asociado a la neurocisticercosis. Aunque su pronóstico es generalmente bueno (adecuado control con los antiepilépticos), la toma de estos fármacos debe frecuentemente ser prolongada (a veces toda la vida), existen casos de epilepsia farmacorresistente, y descontroles pueden ocurrir.

Aunque diferentes factores bien conocidos desde hace tiempo (incumplimiento de tratamiento con fármacos antiepilépticos, desvelos, infecciones, descontrol metabólico importante o patología neurológica agregada) pueden explicar en algunos pacientes el descontrol de crisis, evidencia reciente han demostrado que la ocurrencia de episodios de edema perilesional en caso de NCC calcificada podría también explicar estos eventos. Es importante evaluar este aspecto ya que podría modificar el manejo terapéutico de los pacientes.

La idea de realizar esta investigación es determinar si el edema perilesional en pacientes con NCC calcificada puede ser definida como un factor de riesgo para presentar descontrol de crisis epilépticas, independientemente de la presencia de otros factores causales.

En la Clínica de NCC del INNN, a pesar de tener un registro de más de 600 pacientes vistos, no se ha evaluado por el momento este aspecto.

Así, la realización de este estudio en nuestro Instituto es factible, y posiblemente generador de datos importantes y novedosos que podrían permitir mejorar el manejo de los pacientes.

## **7) METODOLOGÍA**

a) Diseño: Estudio retrospectivo, observacional, analítico, de tipo casos y controles anidado en una cohorte.

b) Población y muestra:

El presente estudio incluyó pacientes de la Clínica de Neurocisticercosis del INNN registrados en la base de datos de la clínica (609 pacientes atendidos en el INNN desde el año 2000). Todos los pacientes incluidos cumplían con los criterios diagnósticos validados de neurocisticercosis (*Carpio et al., 2016*).

Se seleccionaron pacientes con epilepsia secundaria a NCC calcificada que contaran con toda la información necesaria para establecer las características basales de ambos grupos (ver criterios abajo).

En la cohorte de pacientes con NCC se registró un total de 609 pacientes con diagnóstico de neurocisticercosis. Al eliminar a los pacientes que no cuentan con el diagnóstico de epilepsia de acuerdo a la ILAE en su más reciente definición (*Fisher RS, et al; 2014*) se reduce el número a 241 pacientes. Posteriormente eliminamos a aquellos que tuvieran NCC en otra fase que no fuese calcificada (viable o degenerativa), con lo que se encontramos únicamente 74 pacientes. En un tercer cribado se eliminaron 16 pacientes con otros diagnósticos etiológicos de epilepsia como tumoración intracraneal, infartos cerebrales previos u otras patologías del sistema nervioso central con lo que se reduce a un total de 58 pacientes como muestra inicial. Finalmente, 8 de estos pacientes no cuentan con un expediente completo para extraer los datos necesarios para el estudio, consistiendo nuestra muestra final en 50 pacientes para ser clasificados como casos o controles (Fig 1).

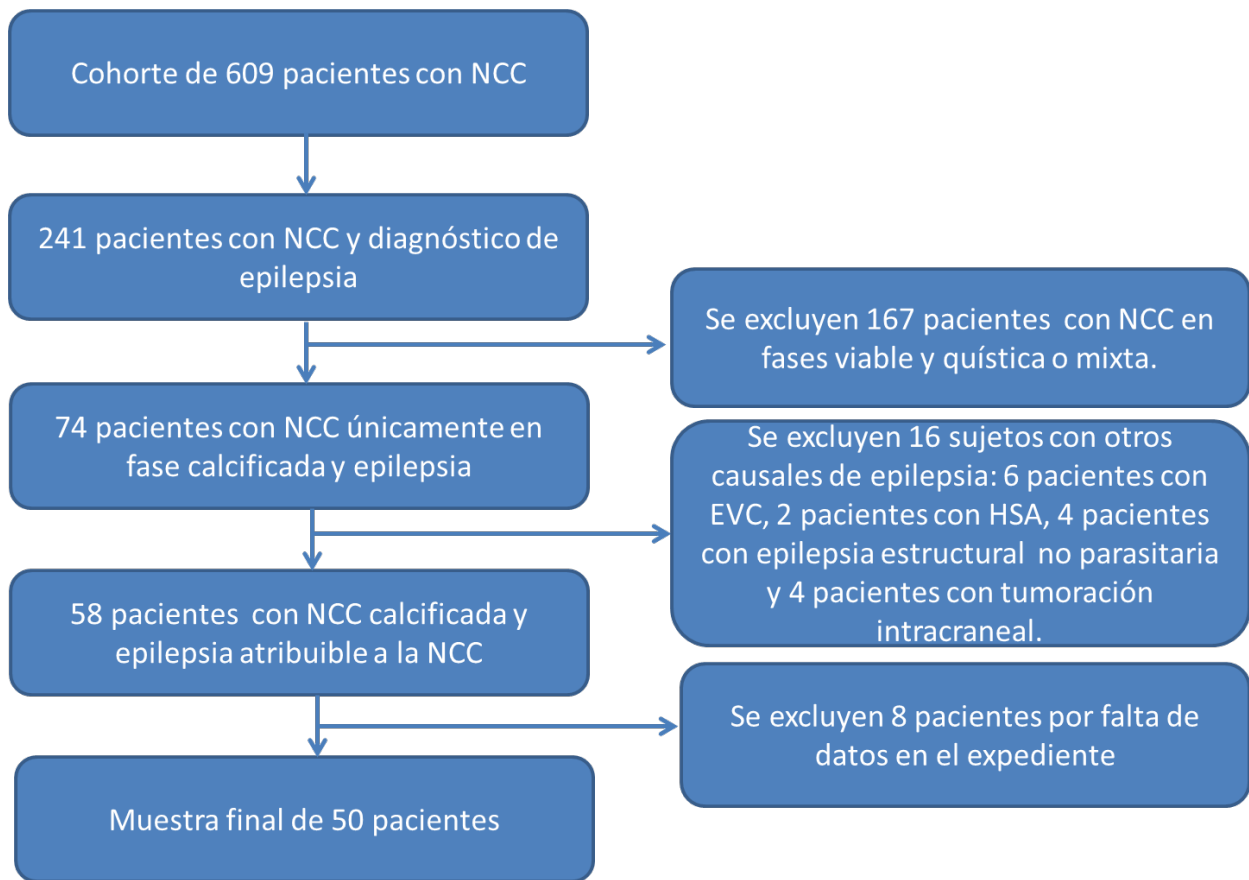


Figura 1.

La definición de “caso” utilizada fue la de aquellos pacientes con descontrol de crisis, definida como aumento en la frecuencia basal de crisis a 2 ó más por mes, crisis agudas repetitivas o estado epiléptico. Se definió “control” como aquellos pacientes que no presentaran descontrol de crisis (con la misma definición).

En dicha cohorte encontramos un total de 58 pacientes con epilepsia y NCC calcificada. Se eliminaron 8 pacientes debido a datos incompletos en el expediente; 23 de ellos fueron casos y 27 controles, teniendo una relación final de 1 caso por cada 1.2 controles.

c) Criterios de selección del estudio:

Inclusión	Exclusión
Pacientes en seguimiento por la Clínica de Neurocisticercosis del INNN con diagnóstico de neurocisticercosis calcificada, cumpliendo con los criterios diagnósticos validados.	NCC en fase viable o degenerativa.
Diagnóstico de epilepsia según criterios de la ILAE 2014.	Pacientes sin estudio de neuroimagen.
Pacientes con estudios de neuroimagen durante su seguimiento.	Pacientes con diagnósticos causales de epilepsia como infarto cerebral, tumor del SNC, enfermedades desmielinizantes, enfermedades inflamatorias con involucro del SNC.
Pacientes con expediente clínico y/o electrónico con información necesaria para la obtención e información.	Pacientes sin expediente clínico localizable o con datos incompletos en el expediente clínico.

d) Variables:

Variable	Tipo	Unidades de medición	
Género	Cualitativa nominal	Hombre / Mujer	
Edad	Cuantitativa discreta	Números naturales	Años del paciente al momento del estudio.
Epilepsia	Cualitativa nominal	Presente / Ausente	Definición de epilepsia ILAE 2014.
Descontrol de crisis	Cualitativa nominal	Presente / Ausente	Aumento en la frecuencia basal de crisis a 2 o más crisis por mes, o que presenten estado epiléptico o crisis agudas repetitivas.
Confusores de descontrol	Cualitativa nominal	Presente / Ausente	Irregular apego a tratamiento, infecciones concomitantes, desvelo, problemas metabólicos moderados a severos en el momento de descontrol, falla en administración de dosis por falta de medicamento.
NCC calcificada	Cualitativa nominal	Presente / Ausente	Neurocisticercosis intraparenquimatosa únicamente en fase calcificada
Edema	Cualitativa nominal	Presente / Ausente	Documentado por RM y/o TC.

### e) Análisis Estadístico

El vaciamiento de datos de los pacientes se realizó en una base de datos de Excel 2017 y el análisis estadístico se realizó con SPSS versión 26 para Microsoft Windows.

El análisis de casos y controles se realizó tomando como definición de caso aquellos pacientes que presentaron aumento en la frecuencia basal de crisis a 2 o más crisis por mes, crisis agudas repetitivas o estado epiléptico. Los controles fueron aquellos pacientes que al momento de la inclusión presentaron descontrol de crisis, aumento en la frecuencia ni estado epiléptico.

De acuerdo con este criterio, se encontraron 23 pacientes que cumplieran la definición de caso y 27 la de control (Figura 2).

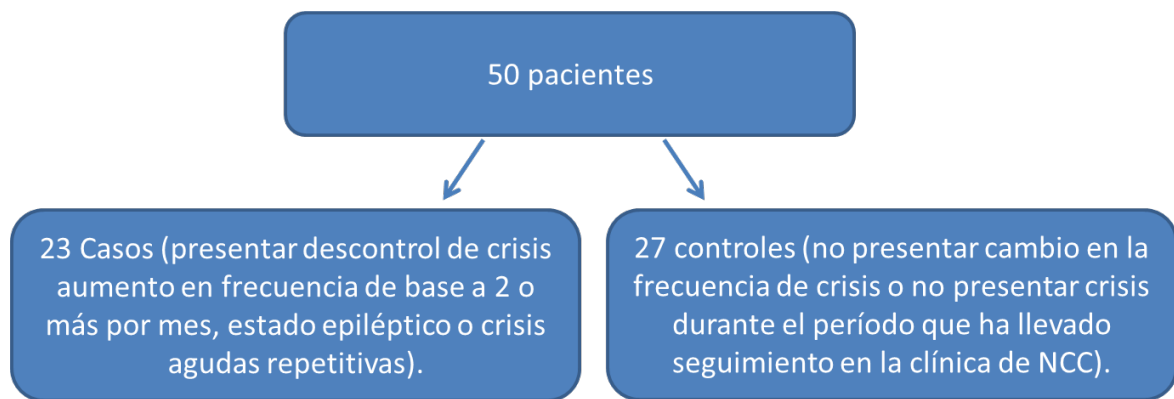


Figura 2.

El factor de riesgo a explorar es el edema perilesional. El cual se definió para RM como aumento en la intensidad de señal en T2 o FLAIR que tuvieran al menos el doble de tamaño de la calcificación implicada, en el caso de solo contar con TC, una medición de 12.6 UH (+/-1.3) (Lanksch, et al; 1982).

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo, establecimos y comparamos las principales características de ambos grupos de acuerdo al tipo de crisis, el número de calcificaciones, el método de neuroimagen realizado y otras variables confusoras como la presencia de otras causas de descontrol de crisis al momento del estudio de imagen y Pruebas de test exacto de Fisher fueron utilizadas para comparar las variables categóricas de ambos grupos, T de Student se utilizó para comparar las medias de variables cuantitativas con distribución normal y U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas con distribución no-normal.

Para evaluar la asociación entre edema perilesional y descontrol de crisis, la prueba de Fisher fue también utilizada. Asimismo, se evaluó el efecto de variables confusoras en esta asociación utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenzel.

## **8) RESULTADOS:**

### ***Características generales de casos y controles***

Se presentan las características base de ambos grupos en una tabla comparativa (Tabla 1). No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las características base de interés entre ambos grupos. Dentro de las variables de mayor interés que pudiesen afectar el descontrol o el edema están: género, número de calcificaciones, modalidad de neuroimagen utilizada, tipo de inicio de crisis y localización de las calcificaciones o edema sin encontrar diferencias significativas en su distribución entre ambos grupos. De igual forma, se analizó la proporción de cada uno de los FAES entre los casos y controles sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

El sitio más frecuente de calcificaciones fue el lóbulo frontal, con 35 pacientes de los 50 presentando NCC calcificada en dicho sitio (Gráfico 1). El lóbulo temporal fue afectado en

11 de los controles y 10 de los casos, presentando edema en dicho sitio en 1 paciente por cada grupo.

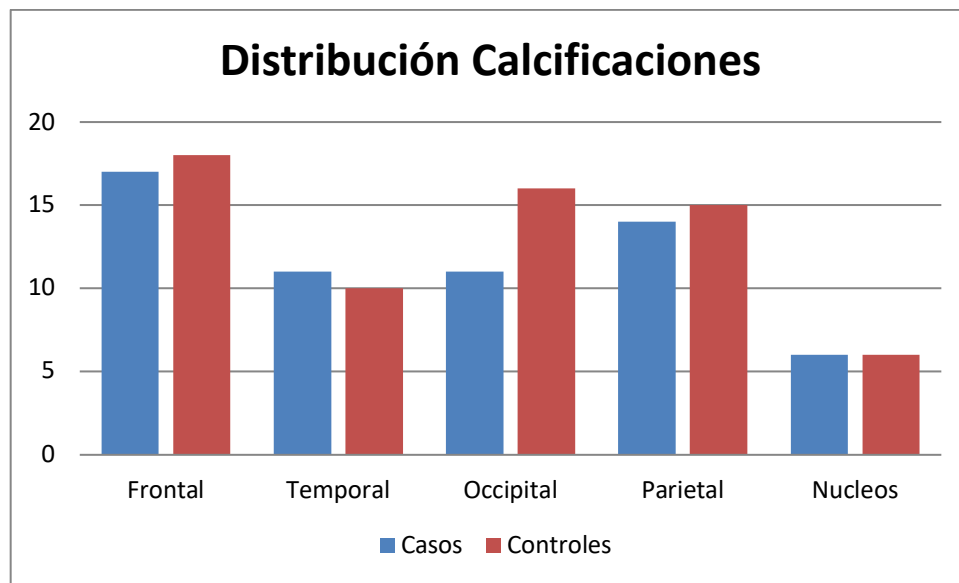


Gráfico 1.

Más de 90% de los pacientes estaban con tratamiento antiepiléptico, siendo la monoterapia la modalidad más frecuente con una proporción del 62% de los pacientes. El FAE más utilizado fue la fenitoína (44%) seguido por la carbamacepina (35%), la combinación más frecuente fue carbamacepina más ácido valproico (5 de 12 pacientes con terapia dual). La distribución de tipo de crisis en ambos grupos no mostró una variación significativa como se muestra en el Gráfico 2, siendo la más frecuente la crisis tónico clónica generalizada de inicio desconocido en 27 pacientes, y dentro de las de inicio focal, las del tipo motor (11 pacientes).



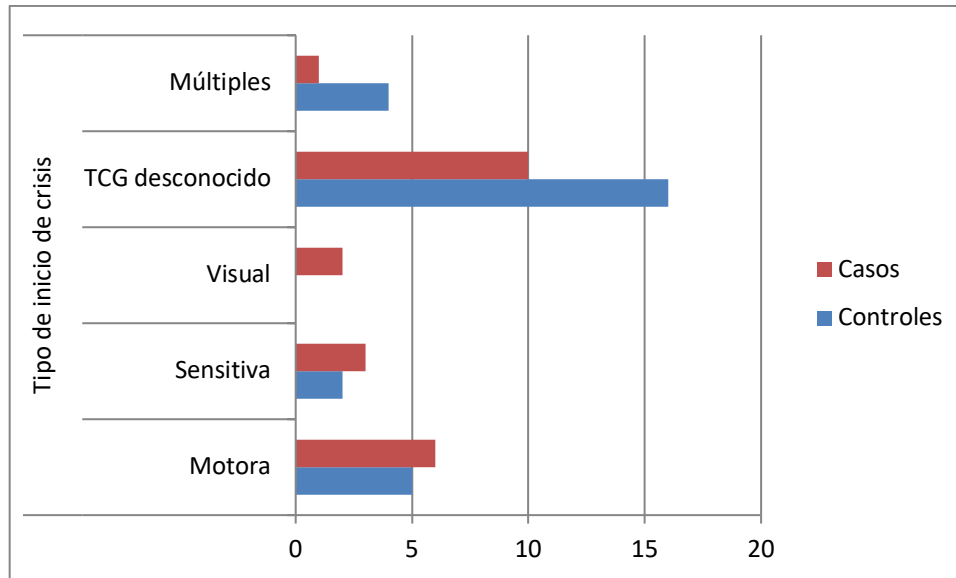


Gráfico 2.

Tabla 1.

Características	Controles (27)	Casos (23)	Valor de p*
Mujeres (%)	16 (59.3%)	12 (52.2%)	0.77
Media de edad (DE)	43.4 (+/- 13.6)	38.5 (+/- 10.6)	0.16
Número de calcificaciones (mediana)	7.33 (2)	8.3 (1)	0.096
TC	26 (96.3%)	21 (91.3%)	0.58
RM	20 (74.1%)	18 (78.3%)	1.0
<b>Sitios con calcificaciones (%)</b>			
• Frontal	17 (63%)	18 (78.3%)	0.35
• Temporal	11 (40.7%)	10 (43.5%)	1.0
• Parietal	14 (51.9%)	15 (65.2%)	0.39
• Occipital	11 (40.7%)	16 (69.6%)	0.052
• Núcleos de la base	6 (26.2%)	6 (22.1%)	1.0
<b>Sitios del edema (%)</b>			
• Frontal	5 (18.5%)	6 (26.1%)	0.73
• Temporal	1 (3.7%)	1 (4.3%)	1.0
• Parietal	0 (0%)	3 (13%)	0.09
• Occipital	1 (3.7%)	4 (17.4%)	0.16
• Núcleos de la base	0 (0%)	2 (8.7%)	0.20
<b>Tipo de inicio de crisis (%)</b>			

• Focal motora	5 (18.5%)	6 (26.1%)	0.73
• Focal sensitiva	2 (7.4%)	3 (13%)	0.65
• Focal visual	0 (0%)	2 (8.7%)	0.20
• TCG de inicio desconocido	16 (59.3%)	11 (47.8%)	0.57
• Múltiples tipos de crisis	4 (14.8%)	1 (4.3%)	0.35
<b>Tratamiento (%)</b>	25(92.6%)	21 (91.3%)	1.0
• Monoterapia	14 (51.9%)	15 (65.2%)	0.39
• Terapia Dual	8 (29.6%)	7 (30.4%)	1.0
• Triple Terapia	1(3.7%)	0 (0%)	1.0

### ***Asociación entre la presencia de edema y el control de crisis***

En la tabla de contingencia (Tabla 2) vemos la distribución de la presencia de edema en los dos grupos de pacientes. En total 22 pacientes (44%) cumplieron con los criterios para la presencia de edema.

	<b>Casos (Epilepsia descontrolada)</b>	<b>Controles (Epilepsia controlada)</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Presencia de edema</b>	15 (65.2%)	7 (25.9%)	22 (44%)
<b>Ausencia de edema</b>	8 (34.8%)	20 (74.1%)	28
<b>TOTAL</b>	23 (46%)	27	50

La mayoría de los pacientes con edema pertenecían al grupo casos (con descontrol de crisis, 15 pacientes, 65.2%), y el análisis estadístico mostro que esta diferencia era significativa ( $p=0.01$ ), los pacientes presentando edema teniendo un riesgo más de 5 veces mayor de presentar descontrol (OR de 5.35 [CI:1.58-18.06]).

Finalmente, el test de Mantel-Haenzel se utilizó para evaluar si la presencia de variables posiblemente confusoras (mal apego al tratamiento, desvelos previos, falla en la toma del medicamento, infección concomitante, descontrol metabólico importante o patología neurológica agregada) afectaba la significancia de esta asociación. El resultado se mantuvo

(OR de 5.41 [CI: 1.59-18.38  $p < 0.007$ ]) mostrando que la asociación encontrada es independiente de otros posibles causales conocidos de descontrol de crisis.

## **9) DISCUSION:**

En nuestro estudio encontramos una prevalencia de edema del 44% en pacientes con NCC calcificada y epilepsia. Esto en comparación con la serie de Nash en el 2001 que reportó una prevalencia del 34.5% en pacientes con NCC calcificada, estos resultados no distan significativamente de lo publicado previamente en la literatura. La diferencia encontrada puede ser explicada por el hecho de que las características de nuestra población son diferentes, ya que únicamente incluimos pacientes con NCC calcificada y diagnóstico previo de epilepsia, mientras que en dicho estudio se combinan pacientes con epilepsia y con cefalea por lo que es posible que esta diferencia explique el incremento en la prevalencia encontrado en nuestro estudio.

En cuanto al efecto del edema sobre el descontrol de crisis, encontramos un aumento aproximado de 5 veces la probabilidad de tener descontrol al presentar edema de forma independiente a la presencia de otras causas conocidas de descontrol. Al contrastar este resultado con lo reportado en la literatura encontramos que el único estudio que reporta un OR para edema y crisis epilépticas es el de Gupta en 2017, donde reporta un aumento de 12 veces la posibilidad de descontrol de crisis entre los pacientes que tienen edema y los que no.

Sin embargo, dicho estudio se realizó con pacientes de NCC calcificada que presentan crisis de primera vez y se estudió el efecto del edema sobre la posibilidad de recurrencia una vez iniciado tratamiento antiepiléptico. Por lo que las diferencias entre nuestra población y nuestro desenlace primario son evidentes y justifican la distancia entre ambos hallazgos.

Al ajustar nuestros resultados a la presencia de otras covariables como desvelos, falta de dosis, infecciones concomitantes, descontrol metabólico severo o mal apego al tratamiento, el efecto del edema sobre el descontrol se mantuvo en nuestra población, y ambos grupos no difieren significativamente en características de base confusoras como son el número de calcificaciones, localización de las mismas en lóbulos con alto potencial epileptogénico, número o tipo de fármacos antiepilépticos utilizados o tipo de crisis.

Hasta donde sabemos, no se ha reportado un OR para edema sobre el descontrol de crisis en pacientes con epilepsia secundaria a NCC calcificada. La naturaleza de nuestro desenlace y población no se ha explorado previamente. Y es importante lograr esclarecer esta relación para poder planificar mejores estrategias de prevención en estos pacientes y llamar la atención sobre qué características pueden considerarse relevantes para vigilar en nuestros pacientes.

Debido al carácter retrospectivo de nuestro estudio, la relación causal y temporal entre estos factores no puede definirse de forma directa. Para lograr este objetivo, es necesario contar con estudios prospectivos de cohorte y así poder identificar de forma adecuada la asociación entre estas variables. Sin embargo, a favor de nuestros hallazgos está el que son congruentes con lo reportado previamente en la literatura y con el marco biológico particular de la enfermedad, apoyan la relevancia de nuestros resultados en la búsqueda de establecer una relación causal entre edema y descontrol de crisis para nuestros pacientes.

## **10) CONCLUSIONES:**

Con base en este estudio, establecimos que la prevalencia de edema perilesional en los pacientes con epilepsia y NCC calcificada es del 44%. Así mismo, mostramos que la presencia de edema perilesional en pacientes con NCC calcificada y epilepsia implica un

aumento de aproximadamente 5 veces (OR de 5.35 [CI:1.58-18.06 p 0.01]) la probabilidad de presentar descontrol de crisis epilépticas, en comparación con los pacientes que no presentan edema.

Estos datos son novedosos y originales, y permiten aumentar el espectro de conocimientos de la NCC en México.

Estudios prospectivos son ahora necesarios para poder establecer la naturaleza causal del edema sobre el descontrol de crisis y poder determinar si este grupo de pacientes se beneficiarían de tratamiento antiinflamatorio o aumento en la dosis de fármaco antiepiléptico, ya que hasta el momento tampoco hay guías o recomendaciones de manejo específicas al respecto.

#### **11) REFERENCIAS:**

- de Aluja A, Vargas G (1988) The histopathology of porcine cysticercosis. *Vet Parasitol* 28: 65-77.
- Antoniuk SA, Bruck I, Coutinho Dos Santos LH. Seizures Associated With Calcifications and Edema in Neurocysticercosis. *Pediatric Neurology*; 2001. Vol. 24, No.4.
- Burneo JG, Cavazos JE. Neurocysticercosis and Epilepsy. *Epilepsy Currents*, Vol. 14, No. 1 Supplement 2014 pp. 23–28.
- Bustos JA, García HH, Del Brutto OH. Antiepileptic drug therapy and recommendations for withdrawal in patients with seizures and epilepsy due to neurocysticercosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2016.
- Carpio A. Neurocysticercosis: an update. *The Lancet Infectious diseases* Vol 2, 2002.
- Carpio A, Escobar A, Hauser WA (1998) Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 39: 1025-1040.
- Carpio A, Fleury A, Hauser WA. Neurocysticercosis: Five new things. *Neurol Clin Pract* 2013, 3: 118-125.
- Carpio A, Fleury A, Romo ML, Abraham R. Neurocysticercosis: the good, the bad, and the missing. *Expert Review of Neurotherapeutics*; 18:4, 289-301.

- Carrillo Mezo R, Lara García J, Arroyo M, Fleury A. Relevance of 3D magnetic resonance imaging sequences in diagnosing basal subarachnoid neurocysticercosis. *Acta Trop.* 2015 Dec;152:60-65.
- Clinton WA, Coyle CM, Rajshekhar V, et al. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH), 2017.
- Del Brutto OH, Santibanez R, Noboa CA, Aguirre R, Diaz E, Alarcon TA, "Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients," *Neurology*, vol. 42, no. 2, pp. 389–392, 1992.
- Esquivel A, Diaz-Otero F, Gimenez-Roldan S. Growing frequency of neurocysticercosis in Madrid (Spain). *Neurologia*, 2005, 20: 116–120.
- Fleury A, Carrillo-Mezo R, Flisser A, Sciutto E, and Corona T. "Subarachnoid basal neurocysticercosis: a focus on the most severe form of the disease," *Expert Review of Anti- Infective Therapy*, vol. 9, no. 1, pp. 123–133, 2011.
- Fleury, A., Dessein, A., Preux, P. M., Dumas, M., Tapia, G., Larralde, C. & Sciutto, E. (2004). Symptomatic human neurocysticercosis — age, sex and exposure factors relating with disease heterogeneity. *Journal of Neurology*, 251, 830–837.
- Fleury A, Escobar A, Fragoso G, Sciutto E, Larralde C. Clinical heterogeneity of human neurocysticercosis results from complex interactions among parasite, host and environmental factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010; 104: 243-250.
- Fleury A, Garcia E, Hernández M, Carrillo R, Govezensky T, Fragoso G, Sciutto E, Harrison LJ, Parkhouse RM. Neurocysticercosis: HP10 antigen detection is useful for the follow-up of the severe patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(3):e2096.
- Fleury A, Gomez T, Alvarez I, et al. High prevalence of calcified silent neurocysticercosis in a rural village of Mexico. *Neuroepidemiology.* 2003 Mar-Apr;22(2):139-45.
- Fleury A, Morales J, Bobes RJ, Dumas M, et al. An epidemiological study of familial neurocysticercosis in an endemic Mexican community. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 Jun;100(6):551-8.
- Fleury A, Moreno García J, Valdez Aguerrebere P, de Sayve Durán M, Becerril Rodríguez P, et al. Neurocysticercosis, a Persisting Health Problem in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis*, 2010, 4(8): e805.

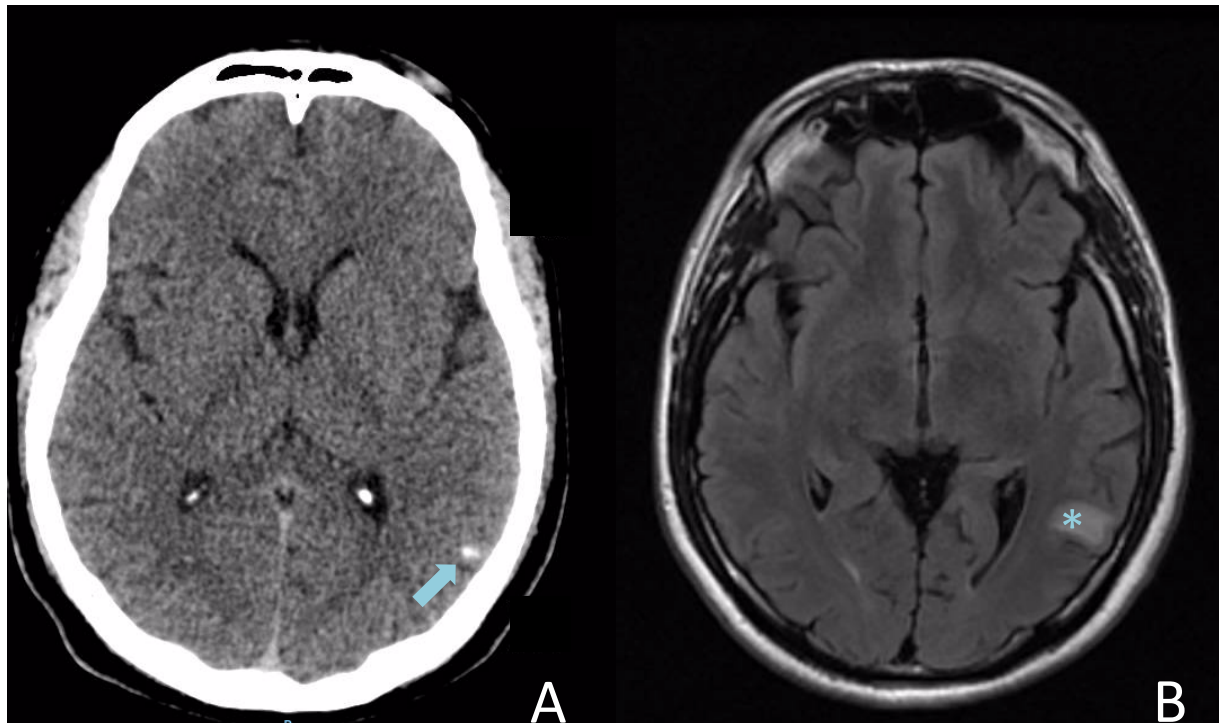
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55 (4): 475-482, 2014.
- Garcia HH, Del Brutto OH. Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Trop* 2003, Jun: 87 (1): 71-8.
- Garcia HH, Del Brutto OH, "Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease," *The Lancet Neurology*, vol. 4, no. 10, pp. 653–661, 2005.
- Garcia HH, Evans CAW, Nash TE, et al., "Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis," *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 15, no. 4, pp. 747–756, 2002.
- Góngora-Rivera F, Soto-Hernández JL, González Esquivel D, et al., "Albendazole trial at 15 or 30mg/kg/day for subarachnoid and intraventricular cysticercosis," *Neurology*, vol. 66, no. 3, pp. 436–438, 2006.
- Gonzalez AE, Lopez-Urbina T, Tsang B, et al., "Transmission dynamics of *Taenia solium* and potential for pig-to-pig transmission," *Parasitology International*, vol. 55, pp. S131–S135, 2006.
- Gripper LB, Welburn SC. Neurocysticercosis infection and disease – A review. *Acta Tropica* 166 (2017) 218-224.
- Gripper LB, Welburn SC. The causal relationship between neurocysticercosis infection and the development of epilepsy – a systematic review. *Infectious Diseases of Poverty* (2017) 6:31.
- Gupta RK, Kumar R, Chawla S, Pradhan S. Demonstration of Scolex within Calcified Cysticercus Cyst: Its Possible Role in the Pathogenesis of Perilesional Edema. *Epilepsia*, 43 (12): 1502-1508, 2002.
- Henry TR, Drury I, Brunberg JA, Pennell PB, McKeever PE, Beydoun A. Focal cerebral magnetic resonance changes associated with partial status epilepticus. *Epilepsia*. 1994; 35:35–41.
- Herrick JA, Bustos JA, Clapham P, Garcia HH, Loeb A. Unique Characteristics of Epilepsy Development in Neurocysticercosis: Review Article. *Am J Trop Hyg*, 103 (2), 2020, pp. 639-645.
- Kimura-Hamaya ET, Higuera JA, Corona-Cedillo R, et al. Neurocysticercosis: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 2010, 30:1705-1719.
- Lanksch W.R. (1982) *The Diagnosis of Brain Edema by Computed Tomography*. In: Hartmann A., Brock M. (eds) *Treatment of Cerebral Edema*. Springer, Berlin, Heidelberg.

- Marcin Sierra M, Arroyo M, Cadena Torres M, Fleury A, et al. Extraparenchymal neurocysticercosis: demographic, clinicroadiological, and inflammatory features. PLoS Negl Trop Dis, 2017.
- Medina MT, Rosas E, Rubio-Donnadieu F, Sotelo J. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico. Arch Intern Med 1990; 150: 325-327.
- Nash TE, Bustos JA, García HH. Disease Centered Around Calcified *Taenia solium* Granuloma. Trends in Parasitology, January 2017, Vol. 33, No. 1 h.
- Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, Corona T, et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. Neurology, 2004 June 8; 62 (11): 1934-1938.
- Nash TE. Calcified cysticerci provoke perilesional edema and seizures. Clin Infect Dis; 2001. Nov 15; 33(10): 1649-53.
- Nash TE. Edema surrounding calcified intracranial cysticerci: clinical manifestations, natural history, and treatment. Pathogens and Global Health; 2012 VOL. 106 NO. 5 275.
- Nash TE, Patronas NJ. Edema associated with calcified lesions in neurocysticercosis. Neurology 1999, 53: 777-781.
- Nash TE, Pretell E, Lescano AG. Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case-control study. The Lancet; 2008 Dec: Vol 7.
- Patronas NJ, Nash TE. Edema associated with calcified lesions in neurocysticercosis. Neurology; 1999 Sep 11; 53 (4): 777-81.
- Salgado P, Rojas R, Sotelo J. Cysticercosis: Clinical classification based on imaging studies. Neurology 1997, 157:1991-7.
- San-Juan OD, Rodríguez ZE, Gómez GJ, Vázquez GR, Tabera TPM, Fleury A. Neurocysticercosis y epilepsia. An Med (Mex) 2014; 59 (3): 212-218.
- Shady JA, Black PM, Kupsky WJ, Tarbell NJ, Michael SR, Leong T, Holmes G. Seizures in Children with Supratentorial Astroglial Neoplasms. Pediatr Neurosurg 1994; 21: 23-30.
- Singh G, Burneo JG, Sander JW. From seizures to epilepsy and its substrates: Neurocysticercosis. Epilepsia, 54 (5): 783-792, 2013.
- Singh, A. K., Garg, R. K., Rizvi, I., Malhotra, H. S., Kumar, N., & Gupta, R. K. (2017). Clinical and neuroimaging predictors of seizure recurrence in solitary calcified neurocysticercosis: a prospective observational study. Epilepsy Research, 137, 78-83.
- Singh SK, Prasad KN. Immunopathogenesis of Neurocysticercosis: Role of Cytokines. Immunome Res, 11: 96, 2015.

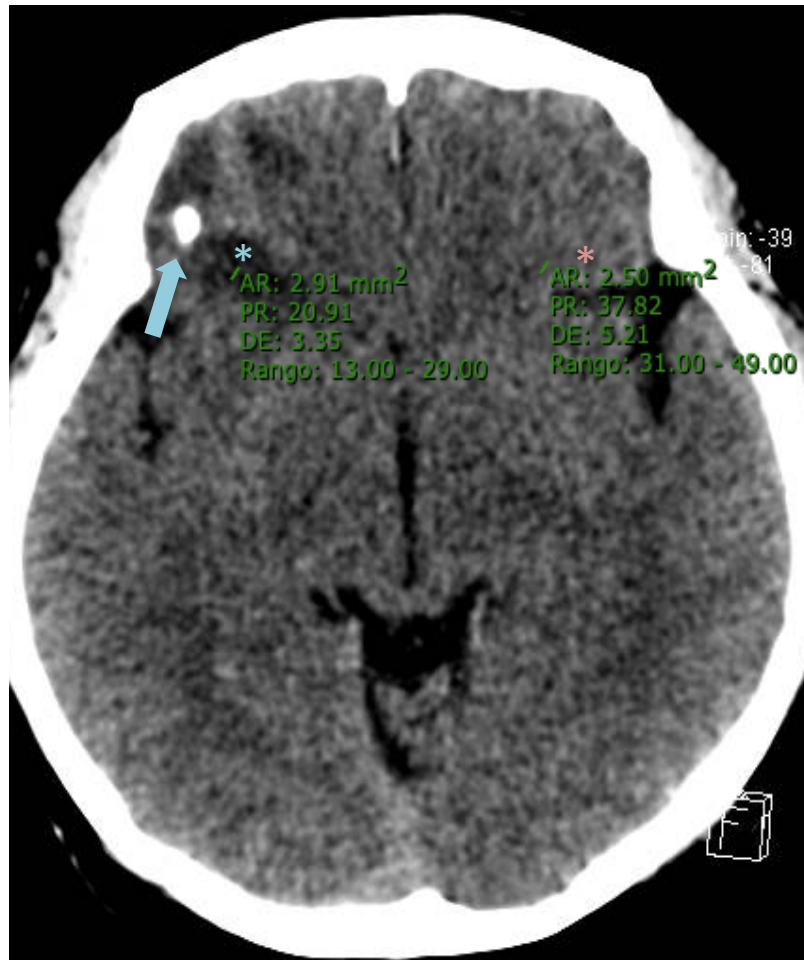


- Sotelo J, Del Brutto OH. Review of neurocysticercosis. *Neurosurg Focus* 12 (6): Article 1, 2002.
- Toledo A, Osorio R, Matus C, et al. Human Extraparenchymal Neurocysticercosis: The Control of Inflammation Favors the Host...but also the Parasite. *Front Immunol*, 2018; 9: 2652.
- Wallin MT, Kurtzke JF. Neurocysticercosis in the United States: review of an important emerging infection. *Neurology*, 2004, 63: 1559–1564.
- World Health Organization. Assembling a framework for intensified control of taeniasis and neurocysticercosis caused by *Taenia solium*. Report of an informal consultation. Geneva: WHO Headquarters; 2014 July 17-8.

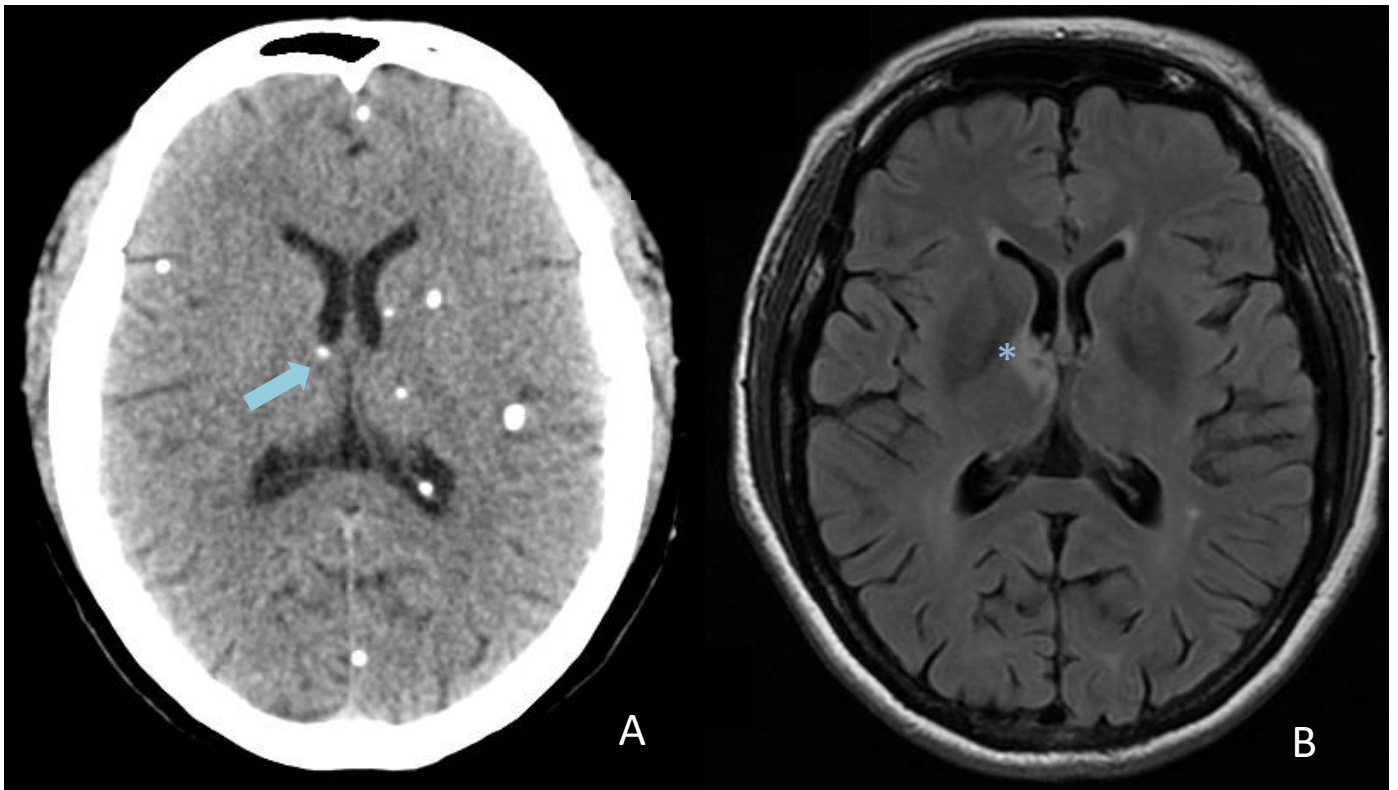
## ANEXO



**Imagen 1.** La imagen A muestra un estudio de TC simple en el cual se observa una calcificación en la unión temporo-parietal izquierda (flecha). La imagen B corresponde al mismo paciente, una RM secuencia FLAIR, en la cual se observa el edema en el sitio que rodea a la calcificación (asterisco).



**Imagen 2.** Estudio de TC en paciente con calcificación frontal derecha (flecha), acompañada de edema perilesional con medición de 13 UH (asterisco azul), en comparación con el parénquima contralateral que tiene 31 UH (asterisco naranja).



**Imagen 3.** La imagen A muestra un estudio de TC en paciente con calcificación en núcleos basales del hemisferio derecho (flecha). La imagen B muestra la RM del mismo paciente (secuencia FLAIR), en la cual se observa edema perilesional a la misma calcificación (asterisco).