



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Doctorado en Ciencias Biomédicas
Instituto de Investigaciones Biomédicas

**“Modelo matemático de la dinámica de transmisión de Teniosis/Cisticercosis
y su aplicación para su control y eliminación”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

Doctora en Ciencias

PRESENTA

Norma Yanet Sánchez Torres

Tutor

Dr. Marco Antonio José Valenzuela
Instituto de Investigaciones Biomédicas

Comité Tutor

Dr. Juan Pedro Laclette San Román
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Dr. Pedro Eduardo Miramontes Vidal
Instituto de Ecología

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., octubre 2019



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.

*A Erlo porque siempre
me hace entrar en razón*

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Marco José Valenzuela por la propuesta del tema de investigación, por todos aquellos conocimientos transmitidos a lo largo de estos tres años, por invitarme a participar en los seminarios grupales en donde muchas veces no entendía del tema, pero que finalmente contribuyeron en mi formación a lo largo de este tiempo y sobre todo por siempre confiar en mi.

Al Dr. Pedro Eduardo Miramontes Vidal por aceptar formar parte de mi comité tutorial, por todas las observaciones hechas en los tutorales, observaciones que hicieron un mejor proyecto de investigación y con ello se obtuvieron mejores resultados.

Al Dr. Juan Pedro Laclette San Roman por compartir conmigo sus conocimientos sobre el tema de Tenia, por aceptar ser parte de mi comité tutorial y sobre todo por todas aquellas sugerencias realizadas a lo largo de la investigación.

Al Dr. Manuel Falconi Magaña, por la revisión detallada del trabajo en general, en forma específica en la parte del modelo matemático, por ayudarme a comprender los conceptos matemáticos que habían quedado en el abismo y que finalmente se aclararon con sus comentarios y sugerencias.

A la Dra Ana Fliser y a la Dra. Edda Sciutto por las sugerencias y comentarios en cuanto a la parte del ciclo de vida de la Tenia, sobre las estrategias de vacunación y quimioterapia y sobre todo por ayudarme a aterrizar el concepto biológico del parásito.

Al Dr. Octavio Miramontes, por la revisión y sugerencias en el trabajo, por observar esos detalles que no me había dado cuenta que estaban incorrectos.

A Técnico Académico MMC Juan Román Bobadilla Rodríguez por todo el apoyo brindado, por las facilidades que me otorgó para poder hacer más eficientes los cálculos

IV

y por los buenos consejos que siempre me hacía.

Al grupo de biología teórica en general comenzando por Gabo con quién compartí el mismo espacio de trabajo (el mejor), por aquellas horas de charla y chocolates compartidos, siempre has sido una muy buena persona y un excelente estudiante, también creo que tendrás un futuro brillante como investigador, te voy a extrañar. A Ángel gracias por siempre ser una persona muy atenta y por aquellos ricos chocolates que siempre compartías con nosotros. A Mimis por que siempre fuiste nuestra salvación con los trámites administrativos, siempre atenta igual que Ángel con las fechas de entrega de documentación. A Erendira con quién compartí muchas horas de su tiempo, sé que la decisión que tomes siempre será la correcta y también ten presente que siempre estaré contigo tratando de llevarte al camino del bien. A todos en general por compartir esos fines de semestre con un cierre de comida abundante, voy a extrañar todos esos cumpleaños que celebrábamos y que siempre recordaré en los siguientes años.

A Eduardo, Belem, Alejandro, Luz y Chayo por hacer que mi paso en el posgrado fuera más relajada, gracias por compartir conmigo sus conocimientos en la música, danza y el deporte. En general a mis compañeros del coro, danza y AFG por permitirme formar parte de ese espacio

Un agradecimiento especial a la persona que me ha impulsado siempre a continuar, quién siempre aguantó mis días de desesperación cuando no me salía nada y que estaba a punto de ser la fecha del examen tutorial, quién soportó mis enojos por las injusticias presentadas a lo largo de éste camino, quién cuando quería dejar de lado la investigación siempre me jalaba las orejas y me sentaba frente a la computadora hasta que me salieran las cosas, quién no me llevó a un congreso a Washington D.C. por no aprobar el inglés a tiempo (¡no te lo perdonaré!), a esa persona que ha caminado conmigo por estos casi 22 años, gracias Dr. Dr. Erick Javier López Sánchez.

Finalmente a CONACYT por el apoyo brindado a lo largo de esta investigación con la beca (número:775702) y a DGAPA-PAPIIT IN201019.

Índice general

Lista de figuras	IX
Lista de tablas	XIII
Introducción	1
1. Conceptos básicos.	5
1.1. Biología del parásito.	5
1.1.1. Morfología del parásito.	5
1.2. Ciclo de vida.	6
1.3. Teniasis	8
1.4. Cisticercosis.	8
1.4.1. Tiempo de vida de los metacéstodos	10
1.4.2. Prevalencia de teniosis y distribución de tenias	10
1.5. Distribución de cisticercos en cerdos infectados experimental y naturalmente	13
1.6. Tiempo de vida de los cerdos.	14
1.7. Estrategias.	14
2. El modelo matemático de la Tenia-cisticercos	17
2.1. Dinámica de transmisión de la Tenia-Cisticercos	18
2.1.1. Infección en el huésped intermedio (cerdo)	19
2.1.2. Infección en el hospedero final (humano): adquisición de parásitos maduros	22
2.1.3. Infección en el hospedero intermedio (humano)	23
2.1.4. Producción de huevos infectivos.	25
2.2. La distribución de número de parásitos por hospedero	25
2.3. El modelo debido a la edad	28
2.4. El modelo con quimioterapia	29

2.5.	Susceptibles-infectados para cisticercosis porcina, humana y teniasis	31
2.6.	El número de reproducción básica (R_0)	32
2.7.	El Modelo con vacuna	32
2.8.	Inmunidad de rebaño	34
3.	Control y quimioterapia.	35
3.1.	Datos y unidades de los parámetros	35
3.2.	Sensibilidad de parámetros	37
3.3.	Control	39
3.4.	Quimioterapia	41
4.	Medidas para prevenir la teniasis/cisticercosis	47
4.1.	Primera propuesta de intervención para eliminar la teniasis/cisticercosis	48
4.1.1.	Dos dosis de vacuna contra la cisticercosis porcina	49
4.1.2.	Tres dosis de vacuna contra la cisticercosis porcina	49
4.1.3.	Dos dosis de vacunación contra la cisticercosis porcina y quimioterapia para la teniasis humana	50
4.2.	Segunda propuesta de intervención para eliminar la teniasis/cisticercosis	51
4.2.1.	Primera estrategia: Dos dosis de vacuna contra la cisticercosis porcina	51
4.2.2.	Segunda estrategia: Aplicación de dos dosis de vacuna al cerdo con una cobertura menor al 100 %	55
4.2.3.	Tercera estrategia: Aplicación de dos dosis de vacuna más quimioterapia al cerdo y al humano	56
5.	Discusión y Conclusiones	59
5.1.	Discusión	59
5.2.	Conclusiones	61
A.	El desarrollo matemático	63
A.1.	Primer y segundo momento	63
A.1.1.	La función binomial negativa	63
A.1.2.	Funcion generadora	64
A.1.3.	Valor esperado	64
A.1.4.	La varianza	65
A.2.	El cambio de parásitos (tenias) en función del tiempo	66
A.3.	El cambio de parásitos (cisticercosis cerdo) en función del tiempo	67
A.4.	El cambio de parásitos (cisticercosis humano) en función del tiempo	67

A.5. La intensidad media de la teniasis en humano en función de la edad	68
A.6. La intensidad media de la cisticercosis (cerdo) en función de la edad	69
A.7. La intensidad media de la cisticercosis en humano en función de la edad . .	69
A.8. Deducción de R_0	70
B. El programa	73
B.1. Modelo simple	73
B.2. Quimioterapia en cerdo	74
B.3. Quimioterapia en Tenia	74
C. Las publicaciones	77
C.1. Artículo 1	78
C.2. Artículo 2	79

Índice de figuras

1.1. Taenia Solium, modificada de Arnal (2016)	6
1.2. Huevo de la Taenia Solium, corte de un huevo observado en un microscopio electrónico de transmisión. Onc: oncosfera; Emb: embrióforo. Tomada de Larralde and Aluja (2006).	7
1.3. Ciclo de vida. Modificada de Ramírez (2012)	8
1.4. Cisticerco. Tomada de Larralde and Aluja (2006).	9
1.5. Prevalencia de infección contra grado de agregación para $M = 1$	12
1.6. Prevalencia de infección contra grado de agregación para $M = 0.5$	13
1.7. Prevalencia de infección contra grado de agregación para $M = 1.5$	13
2.1. Dinámica de Transmisión de Taenia-Cisticercosis	20
2.2. Dinámica de los parásitos adultos en el humano.	26
2.3. Dinámica de los cisticercos en el puerco	26
2.4. Cambio de E como función del tiempo.	27
2.5. Dinámica de los cisticercos en el humano.	27
2.6. Quimioterapia al humano	30
2.7. Quimioterapia al puerco	30
3.1. Diagrama de bifurcaciones de los coeficientes de trasmisión ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$) y de la severidad de la dependencia de la densidad (α_1, α_2 y α_3) como una función de sus respectivas cargas parasitarias (M_1, M_2 y M_3). En todas las figuras las líneas continuas denotan los límites parabólicos de las trayectorias. Para cada diagrama, los puntos de cambio están marcados como puntos rojos. En D y F hay múltiples puntos de equilibrio (marcados en naranja) hasta que alcanzan un punto de ruptura. En D no se marcan todos los puntos críticos.	37

- 3.2. A) representa la simulación de la carga media parasitaria de la *Tenia M₁* (línea azul), cerdo con cisticercosis *M₂* (línea negra de puntos) y humano con cisticercosis (línea roja no continua) en función de la edad. Los valores de los parámetros son $\beta_1 = 0.32$; $\beta_2 = 0.44$; $\beta_3 = 0.05$; $D_1 = 0.96$; $D_2 = 0.79$; $D_3 = 0.96$; $H_1 = 0.001$; $H_2 = 0.6$; $b_1 = 0.016$; $b_2 = 0.9$; $\alpha_1 = 0.001$; $\alpha_2 = 0.38$; $\alpha_3 = 0.08$; $\mu_1 = 1$; $\mu_2 = 50$; $\mu_3 = 1$; $\mu_4 = 0.33$; $k_1 = 0.02$; $k_2 = 0.3$; $\lambda = 1 \times 10^7$; $N_1(0) = 1000$; $N_2(0) = 1000$. El valor de $R_0 = 5.49$ 41
- 3.3. A) Carga media parasitaria de la *Tenia M₁* (línea azul), cerdo con cisticercosis *M₂* (línea roja no continua) y humano con cisticercosis (línea amarilla no continua) en función de la edad, variando de 0 a 30 años. B) Susceptibles al aplicar la intervención a susceptibles teniasicos S_1 , susceptibles cerdos con cisticercosis S_2 y susceptibles humanos con cisticercosis S_3 , los colores de las líneas son las mismas que en la carga media parasitaria. C) Infectados J_1 teniasicos, J_2 cerdos con cisticercosis y J_3 humanos con cisticercosis. D) Representa el espacio fase de la carga media parasitaria. 42
- 3.4. A) Carga media parasitaria de la *Tenia M₁* (línea azul), cerdo con cisticercosis *M₂* (línea roja no continua) y humano con cisticercosis (línea amarilla no continua) en función de la edad, variando de 0 a 30 años. B) Susceptibles al aplicar la intervención a susceptibles teniasicos S_1 , susceptibles cerdos con cisticercosis S_2 y susceptibles humanos con cisticercosis S_3 , los colores de las líneas son las mismas que en la carga media parasitaria. C) Infectados J_1 teniasicos, J_2 cerdos con cisticercosis y J_3 humanos con cisticercosis. D) Representa el espacio fase de la carga media parasitaria. 43
- 3.5. A) de 1.2 a 2.4 meses de edad (primera flecha doble), sin intervención durante 1 mes, nuevamente la intervención, pero a cerdos de 3.6 a 4.8 meses (segunda flecha doble), sin intervención durante 2 meses, e intervención a cerdos de 7.2 a 8.4 meses de edad (tercera doble flecha), consecutivamente; B) El programa de tratamiento es el mismo que se muestra en (A), pero después de una intervención de 8.4 a 10.8 meses, existe un tratamiento adicional para cerdos de 10.8 a 12 meses de edad (cuarta flecha doble). Los valores de los parámetros son los mismos que los utilizados en la figura 3.2, con $G_2 = 0.99$ y $C_2 = 0,99$ 44
- 4.1. Eficacia y cobertura del 100 %. En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarilla), cisticercosis humana (roja). A) Intensidades medias del gusano B) Susceptibles C) Prevalencia de huéspedes infectados D) Espacios de fase. 48

4.2. Eficacia 100 % y cobertura del 82 %. En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarilla), cisticercosis humana (roja). A) Intensidades medias del gusano B) Susceptibles C) Prevalencia de huéspedes infectados D) Espacios de fase. $R_0 = 5.49, p_c = 0.82$ 49

4.3. Eficacia y cobertura del 82 %. En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarilla), cisticercosis humana (roja). A) Intensidades medias del gusano B) Susceptibles C) Prevalencia de huéspedes infectados D) Espacios de fase. $R_0 = 5.49, p_c = 0.82$ 50

4.4. Eficacia 82 % y cobertura del 60 %. En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarilla), cisticercosis humana (roja). A) Intensidades medias del gusano B) Susceptibles C) Prevalencia de huéspedes infectados D) Espacios de fase. $R_0 = 5.49, p_c = 0.82$ 51

4.5. Dos dosis de vacunación con eficacia y cobertura 100 % (tabla 4.1). En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarillo), cisticercosis humana (rojo). En A, B, C y D la vacuna se aplica por primera vez a los cerdos de dos semanas de edad y la segunda ronda se aplica cuando los cerdos alcanzan la edad de 11 meses con 25 días. En E, se aplican las 2 dosis, pero la segunda dosis se administra a cerdos de 11 meses de edad. En F, no hay vacunación. A) Carga media parasitaria; B) Susceptibles; C) Prevalencia de huéspedes infectados; D) espacios de fase; E) Prevalencia de huéspedes infectados; F) Carga media parasitaria en el control. $R_0 = 5.49, p_c = 0.82$ 52

4.6. Prevalencia de infección en cerdos (línea roja), cisticercosis humana (línea amarilla) y teniasis humana (línea azul) con una eficacia de la vacuna igual al 100 % y cobertura del 82 %. Solo una dosis de vacunación para cerdos de dos semanas de edad. $R_0 = 5.49, p_c = 0.82$ 54

4.7. La eficacia de la vacuna es del 100 % y la cobertura es del 82 %. En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarillo), cisticercosis humana (rojo). En A y B, la vacuna se aplica a los cerdos de una semana de edad y la segunda dosis se administra a los cerdos de 12 meses y 9 días de edad. Simultáneamente, la quimioterapia se aplica tanto a los cerdos como a los humanos. En C, se aplica la misma inmunización. El protocolo se sigue como en A y B, pero no se aplica quimioterapia. A) Carga media parasitaria; B) Prevalencia de huéspedes infectados; C) Prevalencia de huéspedes infectados. La tasa de cobertura y la eficacia de los fármacos antihelmínticos en cerdos y humanos es del 90 % y 90 %, respectivamente. $R_0 = 5.49, p_c = 0.82$ 55

C.1. Para descargar: https://doi.org/10.1186/s12976-018-0090-0	78
C.2. Para descargar: https://doi.org/10.1186/s12976-019-0100-x	79

Índice de tablas

3.1. Parámetros de el modelo matemático de Tenia/cisticercosis	36
3.2. Parámetros de el modelo matemático de Tenia/cisticercosis	40
4.1. Propuesta de las estrategias de vacunación. 1 corresponde a las estrategias en dónde el cero corresponde a la edad de dos o tres meses del cerdo. 2 corresponde a las estrategias en dónde se toma el cero como la edad de nacimiento del cerdo.	57

Introducción

La cisticercosis, causada por la presencia de las larvas de *Taenia solium*, perjudica al ser humano y al cerdo. Se estima que la infección afecta 50 millones de personas en el mundo de los cuales 50,000 mueren cada año (Parija et al., 2005). Las larvas (cisticercos) pueden localizarse en los músculos, lengua, ojos, etc, sin causar ningún malestar en el ser humano, el problema se presenta cuando se albergan en zonas tales como el sistema nervioso, causando neurocisticercosis que es una grave enfermedad en el ser humano (Aluja et al., 1982).

La palabra *Taenia* viene del griego “*tahinia*” que significa cinta (el término fue propuesto por Teofrasto en el año 300 A.C.). En términos históricos se encuentra plasmado en textos de Ayurveda (India) de hace 500 años A.C., en el papiro de Ebers (Egipto) y en textos médicos de Roma y Grecia (Flisser and Malagon, 1989; Flisser et al., 1997; López, 2008); en Egipto y Grecia se consideraba que la teniasis humana era producida por gusanos; Hipócrates, Aristóteles y Teofrasto los llamaban “gusanos planos” por su parecido a las cintas o listones; los Romanos, Celso y Galeno los llamaban “*Lombrucus latus*” que significa gusano ancho (Flisser et al., 1997); los árabes (Serapio), consideraban que cada proglótido era un gusano diferente y lo denominaban “*cucurbitineos*”, por su parecido con las semillas de calabaza y porque era el remedio contra la teniasis (Flisser and Malagon, 1989).

Las primeras observaciones sobre los efectos causados por los huevos de *T. solium*, fueron hechas por Van Beneden (1853) quien experimentó al alimentar a un cerdo con huevos de *T. solium*, Van Beneden encontró numerosos cisticercos en los músculos de los cerdos después de relizar la necropsia. Kuchenmeister (Flisser and Malagon, 1989) demostró que las Tenias se desarrollaban a partir de cisticercos, este hecho lo comprobó al dar de comer carne de puerco (con cisticercos) a un convicto, al morir y realizarle la autopsia, encontró Tenias en el intestino (Flisser et al., 1997). Yoshino (1933) describió el efecto de ingerir cisticercos y anotar los sucesos ocurridos durante dos años, Yoshino encontró que

eran expulsados diariamente de uno a cinco proglótidlos.

En algunos países, por ejemplo en Inglaterra, la cisticercosis llegó al país por soldados que regresaron de la India. Nueva Guinea presentó su epidemia de la enfermedad en 1978 en la población de Eraki (aún desconocida en el lugar), se adquirió a través de cerdos con cisticercos que habían sido un regalo del gobierno de Java. Por su consumo el 18 y 20 % de la población se infectó. La infección parece haber generado convulsiones en los individuos afectados que provocaron incendios en sus hogares (Fliser et al., 1982). Algunos países comenzaron a tomar medidas adecuadas para erradicar la cisticercosis tales como Alemania en el s. XIX (Gemmell, 1977), en la actualidad en ese país ha dejado de ser un problema de salud pública donde ha sido erradicada con medidas de higiene personal, obras de ingeniería sanitaria y por el desarrollo de la economía de infraestructura. En algunos otros países como Asia, África y en Latinoamérica aún persiste porque prevalecen las condiciones de subdesarrollo que propician la existencia de Teniasis-cisticercosis.

En México, se detectó su presencia por las necropsias realizadas a adultos. El primer caso se encontró en 1901 cuando el Dr. Ignacio Gómez Izquierdo localizó múltiples cisticercos al efectuarle la autopsia a una paciente cubana que había muerto (Fliser et al., 1982; Flisser and Malagon, 1989; Flisser et al., 1997).

El objetivo principal de esta tesis es realizar un modelo matemático que pueda reproducir el comportamiento del ciclo de vida del parásito, de la fase adulta (*Taenia solium*) y de la fase larvaria (cisticerco, infección del huésped intermedio humano y cerdo) del parásito. Se pretende además modificar el modelo matemático del ciclo de vida de la tenia-cisticercosis original que se construya para poder simular la aplicación de quimioterapia y finalmente la modificación del modelo para incluir una vacuna en el cerdo y establecer estrategias que sean útiles para erradicar la teniasis y la cisticercosis. Se pretende que dicho modelo pueda ser aplicado en cualquier parte, región o país.

El trabajo se divide en cinco capítulos, el primer capítulo encierra los conceptos básicos (ciclo de vida y características del parásito), en el segundo se presenta el modelo matemático que se construye a partir de la dinámica de transmisión de la Tenia-Cisticercosis, el tercer capítulo se presentan las estrategias aplicando solo quimioterapia, el cuarto capítulo se implementan las estrategias de vacunación y quimioterapia. En el quinto capítulo se presenta una discusión y las conclusiones obtenidas. Se agregan tres apéndices en donde se incluyen el desarrollo matemático del modelo (apéndice A), fragmentos del código de

los programas que se utilizaron (apéndice B) y finalmente se anexan las portadas de los artículos obtenidos durante la investigación (apéndice C).

Capítulo 1

Conceptos básicos.

Dentro de este capítulo se presentan los conceptos fundamentales para comprender el ciclo de vida que sigue la *Taenia solium*, se introduce el concepto de prevalencia y finalmente se presentan las estrategias que se tienen en la actualidad para control y/o erradicación de la tenia-cisticercosis.

1.1. Biología del parásito.

1.1.1. Morfología del parásito.

Existe una gran variedad de Tenias que se desarrollan en diversos animales y que no afectan al hombre, el único de ellos que es capaz de hospedarse en el ser humano de manera definitiva es la *Taenia solium*.

La *Taenia solium* es un gusano aplanado, largo que miden entre 1.5 y 5 m de longitud (algunas veces alcanzan los 8 m). Son de color blanquesino, se encuentra constituido por un escólex (mide entre 0.6 a 1 mm, similar al tamaño de la cabeza de un alfiler) o cabeza que tiene ventosas y ganchos (22 a 32 ganchos en dos coronas), que se fijan en el intestino, en su parte inferior, se adelgaza para formar un cuello a partir del cual se producen los proglótidos o segmentos (ver figura 1.1 (Quiroz, 1984)).

Los proglótidos miden de 10 a 12 mm de largo por 5 o 6 de ancho, pueden ser de tres tipos, inmaduros (aun no presentan sus órganos sexuales muy desarrollados, se encuentran cerca del cuello), maduros (ya presentan desarrollo en sus órganos sexuales masculinos y femeninos, por lo que constituyen una unidad reproductora independiente) y grávidos

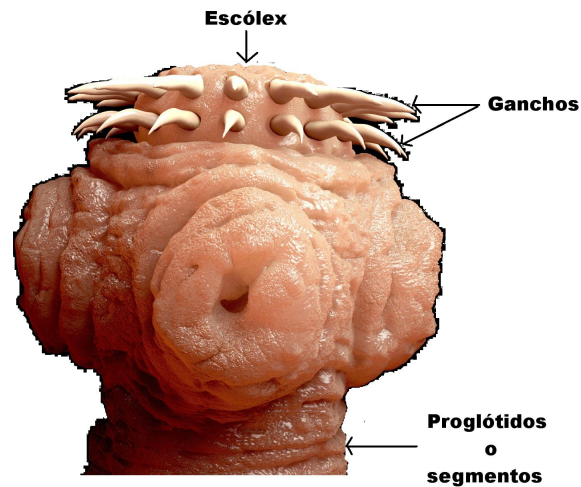


Figura 1.1: *Taenia Solium*, modificada de Arnal (2016)

(contienen los huevos que son esferoides y miden 42μ de diámetro).

Cada uno de los proglótidos son unidades de reproducción autofecundante e independiente, producen huevos que contienen embriones. Los grávidos presentan ramas uterinas llenas de huevos (ver figura 1.2) que le dan un aspecto arboriforme. Cada uno contiene entre 50,000 y 60,000 huevos, estos se desprenden espontáneamente del gusano adulto siendo evacuados hacia el exterior por medio de las heces fecales del hospedero (humano) (Larralde and Aluja, 2006).

La primera expulsión ocurre entre los 62 y 72 días después de la infección del hospedero final, en el momento en que la *Tenia* mide 229 cm de largo.

1.2. Ciclo de vida.

La *Taenia solium* habita únicamente en el intestino delgado del ser humano, donde puede lograr sobrevivir hasta por 25 años, en México se ha observado que los parásitos son eliminados mucho más rápido (Larralde and Aluja, 2006), se cree que puede ser producto del consumo de sustancias vermífugas (semilla de calabaza y diversas infusiones de hiervas) se contrae por ingerir alimentos y líquidos con huevos de tenia.

Los proglótidos que son desechados del cuerpo humano mediante las heces (generalmente de 4 a 5 segmentos) y que son ingeridos por otros hospederos intermedios (humano

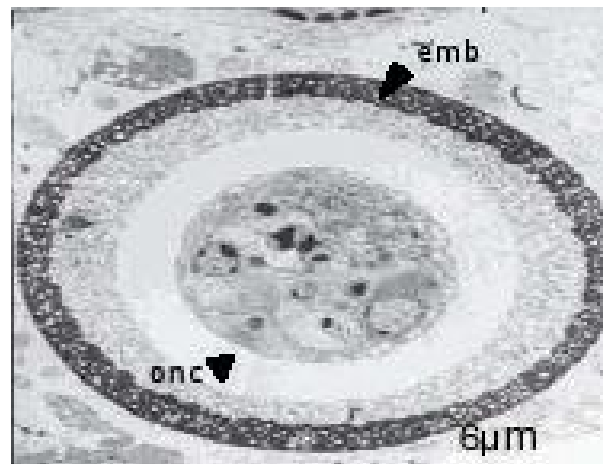


Figura 1.2: Huevo de la *Taenia Solium*, corte de un huevo observado en un microscopio electrónico de transmisión. Onc: oncosfera; Emb: embrióforo. Tomada de Larralde and Aluja (2006).

o cerdo), se almacenan en el tubo digestivo, es importante mencionar que no se descarta la autoinfección, es decir el humano portador de *Taenia solium* se autoinfecta (Kraft, 2007).

Una vez que se activó la oncosfera estos penetran la pared intestinal del huésped hasta alcanzar capilares linfáticos y sanguíneos que las distribuyen a una gran variedad de órganos y tejidos (subcutáneo, musculo esquelético y cardiaco, cerebro, ojos, etc), el periodo que requiere para que el embrión penetre es de por lo menos 10 semanas para poder convertirse en un cisticerco, pudiendo sobrevivir por varios años en los tejidos del hospedero (para el caso del ser humano si no se hospeda en un lugar que le cause sintomatología puede vivir varios años y este no saber que tiene cisticercosis (Mendez, 1993)).

Si el ser humano ingiere carne de cerdo mal cocida o cruda (producto de un puerco infectado por cisticercos), cierra el ciclo porque las enzimas gástricas e intestinales activan el cisticerco para que se fije en la pared intestinal donde crece hasta convertirse en una tenia adulta (lo que provoca teniasis y no cisticercosis) que produce proglótidos grávidos, ver figura 1.3.



Figura 1.3: Ciclo de vida. Modificada de Ramírez (2012)

1.3. Teniasis

La teniasis es una infección producida por los helmintos que pertenecen a la familia *Taenidae* en su fase adulta, las infecciones por tenia son frecuentes en todo el mundo (Budke et al., 2009). Existen dos especies que afectan a los humanos la *Taenia solium* y *Taenia saginata*, estas requieren dos hospederos intermediarios (cerdo y res, respectivamente) para completar sus ciclos de vida, se hospedan en el ser humano (hospedero definitivo obligatorio para ambas tenias). La teniasis generalmente es asintomática, la cual produce un daño mínimo en la mucosa intestinal.

1.4. Cisticercosis.

El cisticerco es una forma intermedia en el desarrollo que sigue el embrión para convertirse en el gusano adulto o solitaria, el agente que causa la cisticercosis es el metacéstodos o cisticerco de la *Taenia solium*, el hombre es el único huésped definitivo de dicha Tenia. El principal huésped intermedio es el cerdo, en donde los metacéstodos se desarrollan

tanto en el tejido muscular, esquelético y cardiaco. En el ser humano cuando se alberga el parásito en su forma larvaria, ataca principalmente el sistema nervioso, el tejido muscular y el ojo (Quiroz, 1984).

Sarti (1997) menciona que la cisticercosis se ha estudiado en el hombre y en el cerdo. Los metacéstodos pueden presentar alrededor de ellos una reacción inflamatoria abundante y pueden sobrevivir durante largos periodos en su hospedero. Se han realizado estudios histopatológicos en músculo y encéfalo de los cerdos infectados tanto natural como en forma experimental, se ha encontrado que los metacéstodos permanecen viables por más tiempo en el encéfalo que en los músculos. El periodo entre la infección inicial y la aparición de los síntomas es variable (algunos meses o varios años).

Los cisticercos son vesículas llenas de líquido que contienen en su interior un escólex (figura 1.4) cuya estructura es similar a la de la *Taenia solium* adulta con una cabeza o rostelo que tiene ventosas y ganchos. La pared de las vesículas tiene una estructura membranosa que está compuesta por tres capas: cuticular o externa, celular o media y reticular o interna.



Figura 1.4: Cisticerco. Tomada de Larralde and Aluja (2006).

La cisticercosis por *Taenia solium* es un gran problema de salud pública, especialmente en los países en vías de desarrollo. En los países desarrollados, la teniasis-cisticercosis ha sido prácticamente eliminada desde principios del siglo XX. Sin embargo, ha reaparecido en recientes años debido al fenómeno de inmigración de un considerable número de personas que provienen de países en vías de desarrollo a países desarrollados. Otro de los

factores que contribuyen a la reaparición de la cisticercosis es el turismo. (Grisiola, 1982; Loo and Braude, 1982; McCormick et al., 1982; Richards and Schantz, 1991; Rosenfeld et al., 1996; Wallin and Kurtzke, 2004; Hotez, 2008; Kelesidis and Tsiodras, 2012; Coyle et al., 2012; Ndimubanzi et al., 2010; Devleeschauwer et al., 2017b).

La cisticercosis es una enfermedad parasitaria severa en humanos, representa 1 de los 17 enfermedades tropicales desatendidas y que son prioridad de la Organización Mundial de la Salud (Moloo, 2012). La larva de la *Tenia* puede persistir sin síntomas en un huésped humano durante décadas (Ecker and Deplazes, 2004), lo que eventualmente causa un espectro de patologías debilitantes (García et al., 2007). Cuando se diagnostica, la enfermedad se encuentra a menudo en una etapa muy avanzada en la que la cirugía ya no es una opción (Brunetti et al., 2010).

1.4.1. Tiempo de vida de los metacéstodos

Cuando entra el parásito e invade los músculos del cerdo, le desencadenan una reacción inflamatoria (ocurre entre el primero y tercer mes post infección), se ha observado en experimentos que en los cerdos infectados después de los dos meses post infección las células inflamatorias invaden al parásito y lo transforman de vesicular a coloidal (Aluja et al., 1982; Serrano et al., 1997). En el caso de los cerdos rurales los cisticercos pueden permanecer hasta por un año en su forma vesicular.

En el sistema nervioso se ha observado la reacción inflamatoria cuando los metacéstodos ya están calcificados o cuando ya sólo se encuentran cicatrices. Las formas calcificadas ya no son infectivas, por lo que el hombre al ingerirlas no le provoca teniasis.

1.4.2. Prevalencia de teniosis y distribución de tenias

En las infecciones por helmintos es común medir la carga media parasitaria ¹. Dicha estadística implica que un individuo puede albergar uno o varios parásitos helmintos. Las propiedades dinámicas de los diferentes comportamientos de apareamiento de los parásitos helmintos y su “grado de unión” han sido ampliamente estudiados por May (1977). Una

¹La carga media parasitaria $M = \frac{P}{H}$ se define como la cantidad de parásitos por la proporción de huésped con tenias

característica típica de la infección de *T. solium* es que la mayoría de las veces hay un solo parásito por individuo, no obstante se han detectado múltiples infecciones de lombrices en un individuo con al menos siete *T. solium* (Soper, 1929).

La tenia es hermafrodita, entonces es posible asumir que solo se tiene una tenia por individuo ya que el parásito prefiere desarrollarse de forma solitaria. La *Tenia solium* incluso en comunidades endémicas tiene una prevalencia ² $< 1\%$ (Allan et al., 1996) y en comunidades con prevalencia $> 1\%$ (Cruz et al., 1989) se considera hiperendémicas. Se tienen reportes de que la prevalencia de teniasis en Honduras es del 2.5% (Sánchez et al., 1999) y en Guatemala del 2.7% (Allan et al., 1996). De acuerdo a Díaz et al. (1990) los individuos con teniasis están agrupados geográficamente, Sarti et al. (1988, 1992); García-Noval et al. (1996) lo han comprobado en comunidades rurales endémicas.

La relación entre la prevalencia de infección (P), el grado de agregación de un parásito helminto (k) y la intensidad media de la infección (M), es descrita como (May, 1977)

$$P = 1 - \left(1 + \frac{M}{k}\right)^{-k} \quad (1.1)$$

Si el parámetro k tiende a infinito, se observa que la distribución de frecuencias de los parásitos se colapsa a una distribución de Poisson y los parásitos del helminto se distribuyen aleatoriamente de forma independiente. Pero cuando k tiende a cero, los gusanos están severamente agregados.

La representación gráfica de la ecuación 1.1 se observa en la figura 1.5 con $M = 1$ (una tenia por individuo). Con la restricción de tener solo una tenia, significa que debe haber solo una curva hiperbólica a lo largo de la cual la relación entre prevalencia de infección, intensidad media y grado de agregación pueden describirse de manera única.

Allan et al. (1996) han observado que la prevalencia media aumenta con la edad, hasta que llega al grupo de 30-39 años y posteriormente dicha prevalencia empieza a disminuir. Al considerar una tenia por individuo y hacer que el valor de k sea muy grande, la prevalencia de la infección alcanza un máximo del 60% (figura 1.5). Cuando es mayor que 1, en al menos un pequeño porcentaje (7-14%) de los casos, la prevalencia de la infección

²Apt (2013) define la prevalencia como: “la frecuencia de una enfermedad u otro fenómeno en un momento determinado y en relación con la población donde se registra”. La prevalencia se podría definir como el número de infectados por la población total.

puede acercarse rápidamente al 100 %.

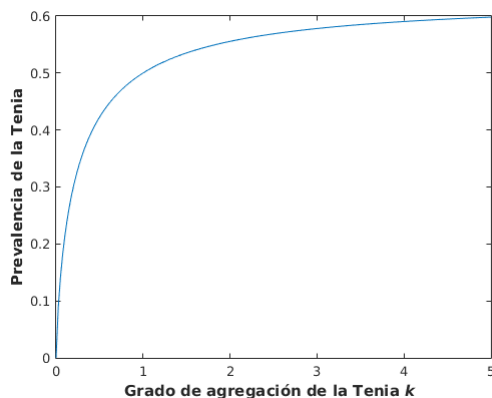


Figura 1.5: Prevalencia de infección contra grado de agregación para $M = 1$

Los valores típicos de la prevalencia de infección de teniasis son del orden del 1 al 3 por ciento, por lo tanto, el grado de agregación debe ser del orden de 0.02 o menor y del orden de 0.2 (ver el valor de Tabla 3.1).

La gráfica presentada es consistente con lo observado, es decir, muy pocos individuos con teniasis se encuentran en regiones endémicas con cisticercosis, lo que ocasiona que exista gran dificultad para encontrar tenias adultas, incluso en lugares de muy alta prevalencia de cisticercosis porcina (5 a 20 %), es una experiencia muy común y una de las cosas más difíciles de encontrar en el campo (Devleeschauwer et al., 2017a).

En la gráfica 1.6 se presenta una simulación considerando la ecuación 1.1, con una carga parasitaria (M) de 0.5 (valor arbitrario menor que 1), en donde se observa que la prevalencia de infección aumenta más lento que con $M = 1$, este hecho es consistente con las observaciones que se tienen de que muy pocos individuos con teniasis se encuentran en regiones endémicas con cisticercosis.

Para el caso de la gráfica 1.7, se presenta para $M = 1.5$, en este caso la prevalencia de infección aumenta muy rápido, consistente con las observaciones que se tienen más individuos con teniasis en regiones endémicas con cisticercosis.

1.5. DISTRIBUCIÓN DE CISTICERCOS EN CERDOS INFECTADOS EXPERIMENTAL Y NATURALMENTE

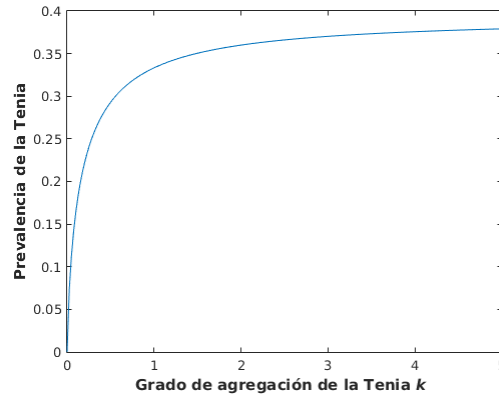


Figura 1.6: Prevalencia de infección contra grado de agregación para $M = 0.5$

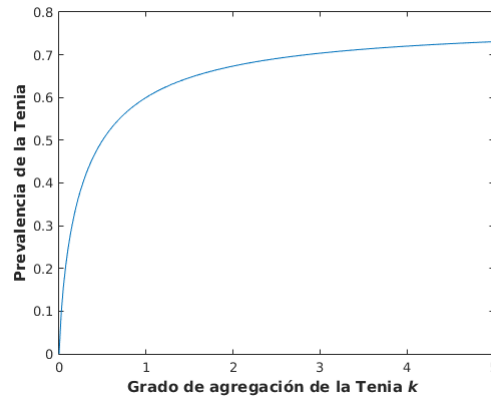


Figura 1.7: Prevalencia de infección contra grado de agregación para $M = 1.5$

1.5. Distribución de cisticercos en cerdos infectados experimental y naturalmente

La distribución binomial negativa proporciona una buena descripción empírica de la distribución de la mayoría de los parásitos helmintos. En el caso de cestodos, con ayuda de la distribución binomial negativa se logró describir la distribución de *Hymenolepis diminuta* en el huésped intermedio tanto en laboratorio como en el campo (Keymer and Anderson, 1979; Rau, 1979). El caso de las distribuciones de frecuencia de *T. hydatigena* en perros y las de *T. hydatigena* y *T. ovis* en ovejas están sobredispersadas ³ (Roberts et al.,

³De acuerdo a Fonte et al. (2016) “la sobredispersión hace referencia al hecho de que en las áreas endémicas de helmintosis la mayoría de los individuos infectados alcanzan cargas parasitarias de intensidad

1987). Se han encontrado distribuciones de frecuencia de cisticercos en lomo, intercostal, pierna, hombro, lengua, diafragma y músculo de 41 cerdos infectados experimentalmente (Acevedo, 1982).

Todos los valores que se estiman del parámetro k para el caso de los cerdos (dentro de este trabajo, ver Tabla 1) se encuentran en el rango de 0.23-0.37 indicando un alto grado y similar de agregación de cisticercos, es decir, la mayoría de los cerdos albergan pocos parásitos independientemente de la ubicación del parásito (Acevedo, 1982).

1.6. Tiempo de vida de los cerdos.

Los cerdos tienen un periodo de vida variado el cual depende del lugar donde se desarrollen, por ejemplo existen lugares que se dedican exclusivamente a la cría de estos y a la obtención de productos derivados de ellos, en tales casos el ciclo de vida de los cerdos se divide en tres partes: la cría, recría y cebo. En el periodo de cría los cerdos son destetados entre los 40 y 60 días de vida, la recría abarca de los 9 a los 10 meses de vida y cebo (etapa final de vida) que varia dependiendo del tipo de cebo que se trate, abarcando generalmente su ciclo de vida de 14-15 meses (Ventanas and Andrés, 2001). Existen otros cerdos conocidos como “cerdos de traspatio”, porque viven confinados en patios o solares con poca posibilidad de movimiento, o bien se la pasan la mayor parte del día en calles y campos en las comunidades rurales del país. El tiempo de vida de los cerdos depende de los dueños, ya que muchos de los cerdos son sacrificados para fiestas familiares o de la comunidad (Larralde and Aluja, 2006).

1.7. Estrategias.

Una estrategia muy usado en el control de cisticercosis es la vacuna y/o la quimioterapia. Para el caso del cerdo se aplica generalmente oxfendazol o vacuna. La sustancia activa es eficaz para los animales debido a que el oxfendazol resulta poco efectiva su administración (en México) porque los criadores deben esperar varias semanas antes de ofrecer el producto al consumidor (Aluja and Villalobos, 2000).

leve o moderada, mientras que solo una pequeña parte de las personas muestran cargas severas”.

La droga más común para la teniasis es la niclosamida la cual actúa directamente sobre los proglótidos, no tiene acción contra los huevos, libera los huevos dentro de la luz intestinal, por lo que la administración de un laxante una o dos horas después del tratamiento es obligada, esta droga no existe en el mercado mexicano. El praziquantel o el albendazol, son otras drogas que se utilizan en el humano, la dosis consiste en aplicar alrededor de 10 mg/kg en relación a la masa corporal. Los resultados del uso de esas drogas han sido muy efectivos ya que ha reducido la prevalencia de la teniasis en zonas con parasitismo endémico (de la Salud., 2003).

Se han llevado a cabo campañas educativas para eliminar completamente la infección, dichas campañas van dirigidas a la población en general (Assana et al., 2013) y al mismo tiempo se han aplicado tratamientos masivos en humanos y en cerdos (García et al., 2016; Garcia et al., 2006). También se ha probado en experimentos el uso de quimioterapia con triclabendazol y oxfendazol para eliminar la infección (Vargas-Calla et al., 2016; Gonzalez et al., 1997) en una población de puercos con el fin de eliminar la cisticercosis porcina. Garcia et al. (2006) probaron en experimentos que el uso de triclabendazol no es eficaz para la eliminación de cisticercosis a diferencia del oxfendazol que tiene una eficacia incluso aplicando una sola dosis, el resultado encontrado derivó que el oxfendazol es el que tiene más alta efectividad, pero el consumo del fármaco ocasiona a los puercos consecuencias secundarias. Otro problema que tiene al usar la quimioterapia es que cuando se detiene, la infección regresa. Se han llevado a cabo estudios con quimioterapia en humanos y cerdos, encontrando experimentalmente que esta combinación no elimina la infección (García et al., 2016; Carabin and Dorny, 2017).

Una de las vacunas desarrolladas en México es la S3Pvac (vacuna sintética tripéptida) la cual se ha trabajado en la Universidad Nacional Autónoma de México por el grupo de la Dra. Edda Sciutto, se ha experimentado inicialmente en ratones (Sciutto et al., 1990) y posteriormente en cerdos (Sciutto et al., 1995; Diaz et al., 2003). La prueba en campo se realizó en la Sierra de Huautla en Morelos, el experimento consistió en vacunar a puercos de 2 meses de edad (primera dosis) y se les aplico una segunda dosis un mes después, se tomaron al mismo tiempo controles (misma cantidad de puercos vacunados) que no recibieron vacunas, los resultados que reportan en una baja en la prevalencia del 50 % (Diaz et al., 2003).

Otra vacuna que se ha usado para la prevención de la cisticercosis (Lightowlers, 2004) ha sido desarrollada por Flisser et al. (2004). Lightowlers et al. (2016) experimentaron con

cerdos, aplicando la vacuna en diferentes periodos, encontraron que el período de vacunación puede retrasarse de 12 a 16 semanas y si la vacuna se combina con quimioterapia, es posible eliminar la cisticercosis. La combinación de quimioterapia y vacuna elimina por completo la infección. En Camerún (Assana et al., 2010) se demostró experimentalmente administrando tres dosis de vacunas TSOL 18 al cerdo y posteriormente una dosis de oxfendazol. Los resultados fueron ausencia de cisticercosis en necropsias de cerdos y una disminución en la prevalencia de 19.6% a 0.0001.

En 1992 se declaró la *Tenia solium* como potencialmente erradicable (Carabin and Traoré, 2014), pero algunos países de Latinoamérica aún presentan poblaciones infectadas, tal es el caso de México, Guatemala, Perú, entre otros. Llevar a cabo una campaña de eliminación requiere varios aspectos, entre los que destacan una completa vigilancia, una administración rigurosa y una investigación operativa, así como un buen apoyo financiero que ayude eliminar la infección de la Teniasis/Cisticercosis en un tiempo corto. Se han llevado a cabo varios programas y estudios para implementar la erradicación de la Teniasis (Jayashi et al., 2012), así como un reciente programa para estudiar y erradicar la teniasis conocido como estrategias de anillo (Flecker et al., 2017). La combinación de las campañas, vacuna y quimioterapia parece ser la más adecuada, pero hasta el momento no se tienen pruebas que comprueben que la combinación funcione a gran escala (García et al., 2016).

Capítulo 2

El modelo matemático de la Tenia-cisticercos

Gran parte de la teoría actual de las infecciones por helmintos se basa en el trabajo pionero de Kostitsyne (1934), quién formuló un modelo determinista de una serie infinita de ecuaciones diferenciales que describen los cambios en las densidades de los huéspedes. La principal contribución de ese estudio inicial fue el reconocimiento de que los modelos epidémicos clásicos (Hamer, 1906; Ross, 1915; Soper, 1929; Kermack and McKendrick, 1927) que resultaron ser descripciones inapropiadas de la dinámica de los parásitos helmintos.

Se han elaborado numerosos modelos matemáticos sobre la dinámica de transmisión de varias enfermedades infecciosas producidas por los helmintos (Anderson and May, 1979, 1982, 1985, 1995; Anderson and Medley, 1985; Tallis and Leyton, 1969; José, 1989; Keymer, 1982). En la actualidad existen varios modelos matemáticos de *E. granulosus*, *Taenia hydatigena* y *Taenia ovis* en ovejas y perros (Roberts et al., 1986, 1987; Roberts, 1994).

Los modelos de transmisión de helmintos deben tener en cuenta el hecho de que la patología inducida por la infección parasitaria, la fecundidad, la mortalidad, el establecimiento de los parásitos y las respuestas del huésped generadas por la infección depende en general de el número o la carga de parásitos acogido por éste.

Así por ejemplo, el modelo SIR ignora el ciclo de vida de el parásito helminto, porque asume que todos los individuos están en contacto unos con otros al azar. La característica principal del modelo SIR es asumir que el número de infectados es igual al número de

susceptibles (Kyvsgaard et al., 2007; Winskill et al., 2017; Braae et al., 2016).

Otros modelos como el de Kyvsgaard et al. (2007), Winskill et al. (2017), y Braae et al. (2016) asumen en sus ecuaciones que la tasa de transmisión (β) obedece al principio de acción de la masa, es decir, la tasa de transmisión es proporcional al producto de la densidad de X susceptible por la densidad de los individuos infectados Y (βXY). La simetría de la incidencia de la acción de masas teóricamente permite que los individuos susceptibles puedan transmitir la susceptibilidad (Lara-Sagahón et al., 2007). Cuando esto sucede, las infecciones tienen una propagación de tipo SIS en poblaciones humanas.

El modelo presentado en este trabajo se basa en modelos previos establecidos por Anderson and May (1982) y por Keymer (1982), ambos modelos trabajan con el periodo de vida del parásito a lo largo de su ciclo de vida, es decir, toman en cuenta el huésped definitivo (humano) y el huésped intermedio (puerco). El modelo se considera como dependiente de la densidad de los parámetros en donde se observa crecimiento lineal de la mortalidad y exponencial decreciente de la fecundidad a medida que aumenta la densidad de los parásitos. El comportamiento se toma de esa forma, por el trabajo experimental en especies parásitas estrechamente relacionadas en animales de laboratorio. De acuerdo a Anderson and May (1982), en el trabajo de Krupp (1962), en el anquilostoma canino, *Ancylostoma caninum*, se demostró que la supervivencia y la fecundidad de los gusanos disminuyen a medida que aumenta la densidad de los gusanos dentro del huésped, por lo tanto, se considera que es sobredispersa la distribución del parásito tanto en cerdos como en humanos.

El modelo es expresado en términos de la carga media parasitaria (prevalencia por la proporción de huéspedes con tenia o cisticercosis) y prevalencia de la infección. El modelo permite examinar de manera más realista las dinámicas de transmisión de la teniasis-cisticercosis y comprender los efectos de las intervenciones de quimioterapia y vacunación.

2.1. Dinámica de transmisión de la Tenia-Cisticercos

La dinámica de transmisión desempeña un papel muy importante, por que conociendo la edad más común en la que se infectan los humanos y los cerdos, proporciona datos importantes en cuanto a las soluciones de la cisticercosis (vacuna o quimioterapia), el modelo matemático es la base fundamental para desarrollarlo. El diagrama presentado en

la figura 2.1 representa el ciclo de vida de la tenia-cisticercosis y sirve como apoyo para el desarrollo del modelo.

Experimentalmente se ha encontrado que los cerdos que se infectan en lugares de clima caliente adquieren el parásito a menor edad y adquieren un número mayor de larvas, contrario a los lugares de climas lluviosos en donde los cerdos adultos son más activos (Copado, 1996), como el modelo que se plantea es una primera aproximación no se consideran dichas hipótesis.

El modelo se divide en “tres fases”: el gusano adulto en el hospedero final (P_1), los huevos (E) que viven libremente y el gusano en su fase larvaria (cisticerco) viviendo en el hospedero intermedio (en el humano P_3 o en el puerco P_2).

2.1.1. Infección en el huésped intermedio (cerdo)

Tomando el modelo de Keymar (Anderson and May, 1982), la siguiente etapa del ciclo de vida de la tenia ocurre cuando el puerco consume heces que contienen grávidos (sacos llenos de huevos) provenientes del parásito adulto (tenia). De acuerdo a la figura 2.1 si se considera solamente la población de hospederos intermedios (H_2) y la densidad de huevos en el medio ambiente (E), el modelo nos diría que existe una tasa de infección β_2 (entre el hospedero y los huevos), por lo que la adquisición de parásitos puede representarse simplemente como $\beta_2 H_2 E (t - T_2)$, siendo T_2 el periodo desde que se ingiere el huevo hasta que se transforma en un cisticerco en el cerdo.

Para el modelo se agrega la tasa de mortalidad de los parásitos (μ_3) y la del hospedero (b_2). Por facilidad se inicia con la de los parásitos, esa mortalidad está linealmente relacionada con la carga larvaria $\alpha_2 i$ donde i representa los parásitos y α_2 es la severidad de la dependencia de la densidad en el puerco. La afirmación está relacionada con lo mencionado en la sección previa, en donde se alude que el modelo es dependiente de la densidad y de acuerdo a los experimentos se tiene la siguiente relación con la mortalidad.

$$\mu_3(i) = \mu_3 + \alpha_2 i \quad (2.1)$$

Al ingerir los huevos el puerco (hospedero intermedio), no todos los i parásitos llegan a sobrevivir cuando inicia su estado larvario, eso depende de la probabilidad $p(i)$ de que un parásito subsista en el hospedero y de la tasa de mortalidad del mismo, es decir $H_2 \mu_3 p(i)$.

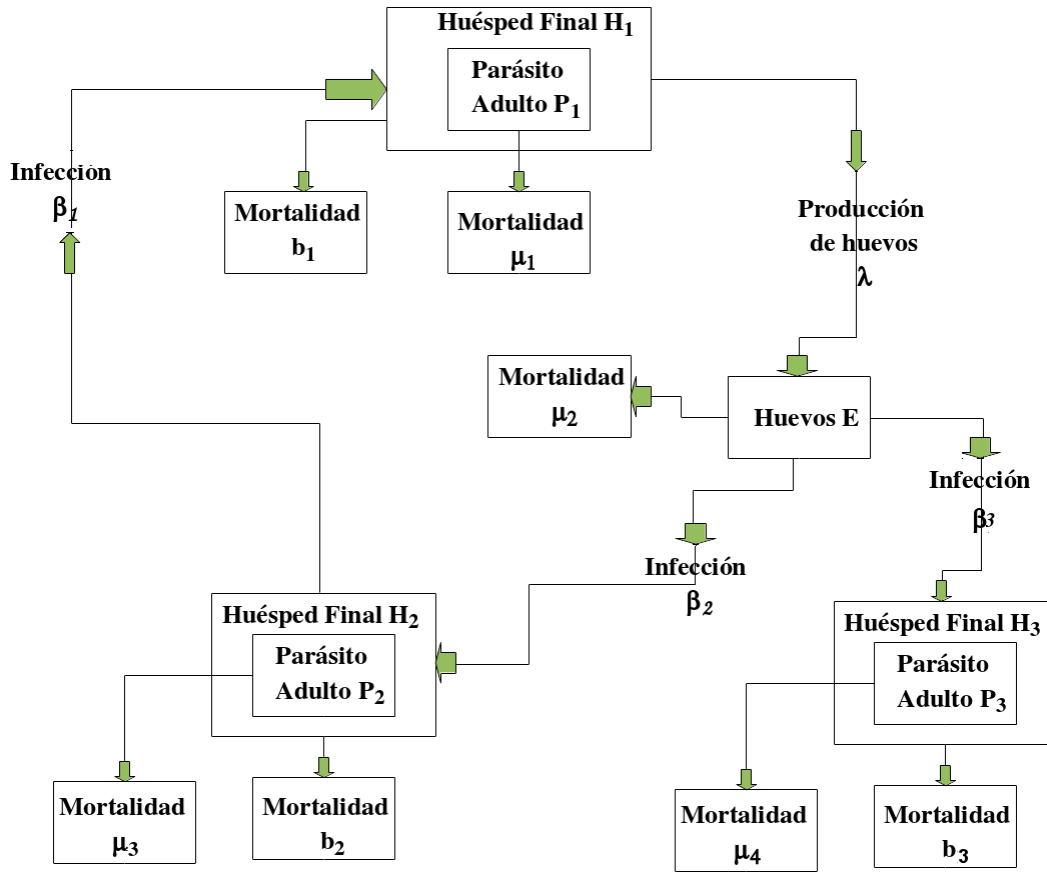


Figura 2.1: Dinámica de Transmisión de Taenia-Cisticercosis

Como no se trata de un sólo parásito si no de varios, la razón total de pérdidas larvarias es la suma de cada uno de estos parásitos, por lo que puede representarse como

$$H_2 \sum_{i=0}^{\infty} (\mu_3 + \alpha_2 i) i p_2(i) = H_2 \sum_{i=0}^{\infty} \mu_3(i) i p_2(i) \quad (2.2)$$

la suma se puede considerar infinita porque el modelo es dependiente de la densidad, es decir, a pesar de que existan muchos parásitos en el individuo, existe un límite en donde ya no será posible rebasar ese umbral.

La siguiente tasa de mortalidad del hospedero a considerar es (b_2); siguiendo la misma lógica que para la mortalidad de las larvas, los i parásitos que llegan a sobrevivir cuando

inicia su estado larvario, depende de la probabilidad $p(i)$ y de la tasa de mortalidad del hospedero intermedio (b_2), es decir $H_2 b_2 p(i)$, entonces la razón total de parásitos debido a la mortalidad del hospedero intermedio es

$$b_2 H_2 \sum_{i=0}^{\infty} i p_2(i) \quad (2.3)$$

Como el ciclo de vida que sigue la larva de la tenia (cisticerco) no es en un tiempo de segundos, es necesario considerar dentro del modelo el periodo que tarda el huevo en convertirse en larva dentro del huesped intermedio (D_2). El periodo D_2 considera entonces la tasa de mortalidad de la larva (μ_3), la tasa de mortalidad del huesped intermedio (b_2) y el tiempo de maduración desde la liberación del huevo hasta el desarrollo de una larva infecciosa (T_2), como se ha probado en experimentos (Anderson and May, 1982) que la mortalidad de las larvas decrece en forma exponencial, entonces D_2 se representa como una función exponencial negativa

$$D_2 = e^{[-T_2(\mu_3 + b_2)]} \quad (2.4)$$

Ahora que ya se asumen las tasas de mortalidad, la *adquisición de parásitos maduros* depende (ver figura 2.1) de la tasa de mortalidad del hospedero intermedio (β_2), del periodo desde que entra una larva al hospedero hasta que se transforma en un cisticerco que infecta al cerdo (T_2) y de la población de hospederos intermedios con cisticercos (H_2)

$$\beta_2 D_2 H_2 E(t - T_2) \quad (2.5)$$

Finalmente se tiene que la pérdida de parásitos maduros depende de la tasa de mortalidad del cerdo, de la población de humanos con tenias H_1 , de la población de cerdos con larvas de tenias H_2 y de la probabilidad de que el hospedero adquiera la infección, es decir, el valor promedio de parásitos que subsisten en el huesped intermedio está dada como

$$\beta_1 H_1 H_2 \sum_{i=0}^{\infty} i p_1(i) \quad (2.6)$$

2.1.2. Infección en el hospedero final (humano): adquisición de parásitos maduros

El ciclo de vida de la *Tenia* termina cuando la larva (cisticerco) es consumida por el ser humano. Esto ocurre cuando el humano consume carne de cerdo que no se encuentra bien cocida y que además contiene cisticercos. Los cisticercos dentro del humano terminan su ciclo de vida cuando se fijan en las paredes del intestino donde maduran para convertirse en un gusano adulto.

Para el desarrollo del modelo la idea es la misma que se consideró en la sección anterior, entonces de acuerdo a la figura 2.1 se considera la tasa de mortalidad de los parásitos (μ_1) y la del hospedero (b_1). Para el caso de la mortalidad de los parásitos (μ_2) está linealmente relacionada con la carga larvaria $\alpha_1 i$ donde i representa los parásitos en el humano y α_1 es la severidad de la dependencia de la densidad en el humano. La afirmación está relacionada con lo mencionado en la sección previa, en donde se alude que el modelo es dependiente de la densidad y de acuerdo a los experimentos se tiene la siguiente relación con la mortalidad.

$$\mu_1(i) = \mu_1 + \alpha_1 i$$

Al ingerir los cisticercos el humano (hospedero final), no todos los i parásitos llegan a sobrevivir cuando la larva pasa a ser gusano, eso depende de la probabilidad $p(i)$ de que un parásito subsista en el hospedero y de la tasa de mortalidad del mismo, es decir $H_1 \mu_1 p(i)$. Como no se trata de un sólo parásito si no de varios, la razón total de pérdidas larvarias es la suma de cada uno de estos parásitos, por lo que puede representarse como

$$H_1 \sum_{i=0}^{\infty} (\mu_1 + \alpha_1 i) i p_1(i) = H_1 \sum_{i=0}^{\infty} \mu_1(i) i p_1(i) \quad (2.7)$$

La siguiente tasa de mortalidad del hospedero a considerar es (b_1); siguiendo la misma lógica que para la mortalidad de los gusanos, los i parásitos que llegan a sobrevivir cuando inicia su estado larvario, depende de la probabilidad $p(i)$ y de la tasa de mortalidad del hospedero final (b_1), es decir $H_1 b_1 p(i)$, entonces la razón total de parásitos debido a la mortalidad del hospedero intermedio es

$$b_1 H_1 \sum_{i=0}^{\infty} i p_1(i) \quad (2.8)$$

Como el ciclo de vida que sigue la larva hasta ser gusano no es en un tiempo instantáneo, es necesario considerar dentro del modelo el periodo que tarda la larva en convertirse en gusano dentro del huesped definitivo (D_1). El periodo D_1 considera entonces la tasa de mortalidad del gusano (μ_1), la tasa de mortalidad del huesped definitivo (b_1) y el tiempo de maduración desde que el cisticercos es ingerido por el humano hasta transformarse en gusano (T_2), como se ha probado en experimentos (Anderson and May, 1982) que la mortalidad de las larvas decrece en forma exponencial, entonces D_1 se representa como una función exponencial negativa

$$D_1 = e^{[-T_1(\mu_1+b_1)]} \quad (2.9)$$

La ingestión de cisticercos a el hospedero final es proporcional a la población de humanos con tenias H_1 , a la población de cerdos con cisticercosis H_2 y a la tasa de mortalidad de hospedero definitivo (β_1) por lo que la adquisición de parásitos maduros es

$$\beta_1 H_1 H_2 \sum_{i=0}^{\infty} i p_2(i)$$

Finalmente se tiene que la adquisición de parásitos maduros depende de la tasa de mortalidad del humano (b_1), de la proporción de huéspedes con tenia (H_1), de la población de huéspedes intermediarios con cisticercos (H_2) y del periodo desde que entra el cisticercos hasta que alcanza su madurez (tenia) en el humano (T_1).

$$b_1 H_1 H_2 D_1 \sum_{i=0}^{\infty} i p_1(i)(t - T_1) \quad (2.10)$$

2.1.3. Infección en el hospedero intermedio (humano)

La adquisición de parásitos en el hospedero intermedio (humano) ocurre cuando no se tiene una buena higiene y existe una convivencia con un portador del parásito adulto, su dinámica es muy parecida a la del hospedero intermedio con el puerco, nuevamente por simplicidad se considera solamente la población de hospederos intermedios (H_3) y la densidad de huevos en el medio ambiente (E), se observa de la figura 2.1 que existe una tasa de infección β_3 (entre el hospedero y los huevos), de donde la adquisición de parásitos puede representarse simplemente como $\beta_3 H_3 E(t - T_3)$, siendo T_3 el periodo desde que se

consume el huevo hasta que se transforma en un cisticerco infectivo en el humano.

Para el modelo se agrega la tasa de mortalidad de los parásitos (μ_4) y la del hospedero (b_3). Por facilidad se inicia con la de los parásitos, esa mortalidad está linealmente relacionada con la carga larvaria $\alpha_3 i$ donde i representa los parásitos y α_3 es la severidad de la dependencia de la densidad en el humano, de tal forma que

$$\mu_4(i) = \mu_4 + \alpha_3 i \quad (2.11)$$

Al ingerir los huevos el humano (hospedero intermedio), no todos los i parásitos llegan a sobrevivir cuando inicia su estado larvario, eso depende de la probabilidad $p(i)$ de que un parásito subsista en el hospedero y de la tasa de mortalidad del mismo, es decir $H_3 \mu_4 p(i)$. Como no se trata de un sólo parásito si no de varios, la razón total de pérdidas larvarias es la suma de cada uno de estos parásitos, por lo que puede representarse como

$$H_3 \sum_{i=0}^{\infty} (\mu_4 + \alpha_3 i) i p_3(i) = H_3 \sum_{i=0}^{\infty} \mu_4(i) i p_3(i) \quad (2.12)$$

La siguiente tasa de mortalidad del hospedero a considerar es (b_3); siguiendo la misma lógica que para la mortalidad de las larvas, los i parásitos que llegan a sobrevivir cuando inicia su estado larvario, depende de la probabilidad $p(i)$ y de la tasa de mortalidad del hospedero intermedio (b_3), es decir $H_3 b_3 p(i)$, entonces la razón total de parásitos debido a la mortalidad del hospedero intermedio es

$$b_3 H_3 \sum_{i=0}^{\infty} i p_3(i) \quad (2.13)$$

Como el ciclo de vida que sigue la larva de la tenia (cisticerco) no es en un tiempo corto, es necesario considerar dentro del modelo el periodo que tarda el huevo en convertirse en larva dentro del huesped intermedio (D_3). El periodo D_3 considera entonces la tasa de mortalidad de la larva (μ_4), la tasa de mortalidad del huesped intermedio (b_3) y el tiempo de maduración desde la liberación del huevo hasta el desarrollo de una larva infecciosa (T_3), de tal forma que

$$D_3 = e^{[-T_3(\mu_4 + b_3)]} \quad (2.14)$$

Ahora que ya se asumen las tasas de mortalidad, la *adquisición de parásitos maduros* depende (ver figura 2.1) de la tasa de transmisión de huevos al humano (β_3), del periodo desde que entra una larva al hospedero hasta que se transforma en un cisticerco que infecta al cerdo (T_3) y de la población de hospederos intermedios con cisticercos (H_3)

$$\beta_3 D_3 H_3 E(t - T_3) \tag{2.15}$$

2.1.4. Producción de huevos infectivos.

De acuerdo a la figura 2.1 y al ciclo de vida de la tenia, una vez que el ser humano infectado libera los proglótidos maduros, se considera una razón productiva λ y el número de parásitos adultos P_1 donde la tasa de producción está dado como

$$\lambda P_1 \tag{2.16}$$

Ya se mencionó que los huevos liberados por la tenia pueden morir en forma natural (μ_2) y que esta pérdida esta relacionada con la cantidad de proglótidos que existan en el medio ambiente de tal forma que la tasa de pérdida de huevos infectivos es

$$\mu_2 E \tag{2.17}$$

Finalmente se consideran los que se pierden debido al consumo del hospedero intermedio (humano y cerdo).

$$\beta_2 H_2 E + \beta_3 H_3 E \tag{2.18}$$

2.2. La distribución de número de parásitos por hospedero

El como cambian los parásitos adultos (P_1) con respecto al tiempo (de acuerdo a la figura 2.2) son los parásitos maduros que llegan al hospedero final (humano), expresándolo como

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} = & \text{parásitos maduros que adquiere el hospedero final} \\ & - \text{parásitos que mueren antes de infectar al hospedero} \\ & - \text{parásitos que mueren después de infectar al hospedero} \end{aligned}$$

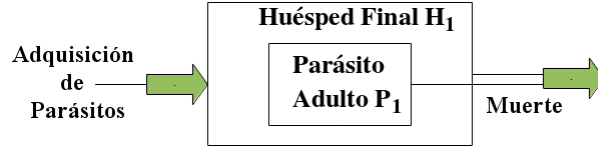


Figura 2.2: Dinámica de los parásitos adultos en el humano.

tomando las ecuaciones 2.7 a 2.10 se tiene

$$\frac{dP_1}{dt} = b_1 H_1 H_2 D_1 \sum_{i=0}^{\infty} i p_1(i) (t - T_1) - H_1 \sum_{i=0}^{\infty} \mu_1(i) i p_1(i) - b_1 H_1 \sum_{i=0}^{\infty} i p_1(i) \quad (2.19)$$

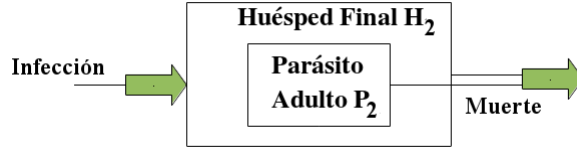


Figura 2.3: Dinámica de los cisticercos en el puerco

El cambio de los parásitos en el hospedero intermedio (puerco P_2) con respecto al tiempo de acuerdo a la figura 2.3 es simplemente.

$$\begin{aligned} \frac{dP_2}{dt} = & \text{infección del hospedero intermedio} \\ & - \text{cisticercos que mueren en forma natural} \\ & - \text{parásitos que se pierden después de infectar al hospedero} \\ & - \text{pérdida de parásitos una vez que ya se han alojado en el hospedero} \end{aligned}$$

de acuerdo a las ecuaciones 2.2 a 2.6

$$\begin{aligned} \frac{dP_2}{dt} = & \beta_2 D_2 H_2 E (t - T_2) - H_2 \sum_{i=0}^{\infty} \mu_3(i) i p_2(i) \\ & - b_2 H_2 \sum_{i=0}^{\infty} i p_2(i) - \beta_1 H_1 H_2 \sum_{i=0}^{\infty} i p_1(i) \end{aligned} \quad (2.20)$$

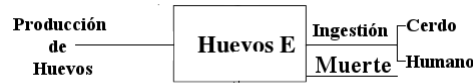


Figura 2.4: Cambio de E como función del tiempo.

El como cambia la densidad de huevos en el medio ambiente (E) con respecto al tiempo de acuerdo a la figura 2.4 se considera la cantidad de huevos que son producidos, los huevos que mueren de forma natural y la pérdida de huevos debido a la ingestión de un hospedero intermedio (puerco y humano).

Usando las ecuaciones 2.16, 2.17 y 2.18

$$\frac{dE(t)}{dt} = \lambda P_1 - \mu_2 E(t) - \beta_2 H_2 E(t - T_2) - \beta_3 H_3 E(t - T_3) \quad (2.21)$$

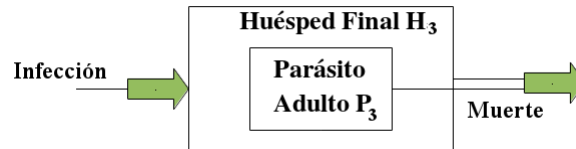


Figura 2.5: Dinámica de los cisticercos en el humano.

El cambio de los parásitos en el hospedero intermedio (humano P_3) con respecto al tiempo de acuerdo a la figura 2.5 es simplemente.

$$\begin{aligned} \frac{dP_3}{dt} = & \text{infección del hospedero intermedio} \\ & - \text{cisticercos que mueren en forma natural} \\ & - \text{pérdida de parásitos una vez que ya se han alojado en el hospedero} \end{aligned}$$

de acuerdo las ecuaciones 2.15, 2.12, 2.13 será

$$\frac{dP_3}{dt} = \beta_3 D_3 H_3 E(t - T_3) - H_3(t) \sum_{i=0}^{\infty} \mu_4(i) i p_3(i) - b_3 H_3 \sum_{i=0}^{\infty} i p_3(i) \quad (2.22)$$

Para eliminar las sumas que se tienen con el propósito de hacer más eficaz el modelo, se considera que $\mu_1(i) = \mu_1 + \alpha_1 i$, $\mu_3(i) = \mu_3 + \alpha_2 i$, $\langle i \rangle_1 = \frac{P_1}{H_1}$, $\langle i \rangle_2 = \frac{P_2}{H_2}$, la definición de primer y segundo momento se toma de la ecuación A2 de Dobson (1985), pero la obtención de los mismos con la binomial negativa se presenta en el apéndice A. Entonces

$$\langle i \rangle = \frac{P}{H} \quad (2.23)$$

y que

$$\langle i^2 \rangle = \frac{P}{H} + \frac{P^2(k+1)}{H^2k} = \sum_{i=0}^{\infty} i^2 p(i) \quad (2.24)$$

usando lo anterior en las ecuaciones 2.19 y 2.20 (el desarrollo completo, se encuentra en el apéndice A) se tiene

$$\frac{dP_1}{dt} = \beta_1 D_1 H_1 P_2(t - T_1) - P_1(t) (b_1 + \mu_1 + \alpha_1) - \frac{\alpha_1 P_1^2(t)(k_1 + 1)}{H_1 k_1} \quad (2.25)$$

$$\frac{dP_2}{dt} = \beta_2 D_2 H_2 E(t - T_2) - P_2(t) (b_2 + \mu_3 + \alpha_2 + \beta_1 H_1) - \frac{\alpha_2 P_2^2(t)(k_2 + 1)}{H_2 k_2} \quad (2.26)$$

$$\frac{dP_3}{dt} = \beta_3 D_3 H_3 E(t - T_3) - P_3(t) (\mu_4 + \alpha_3 + b_1) \quad (2.27)$$

2.3. El modelo debido a la edad

Se define la carga media de parásitos como $M = \frac{P}{H}$, con H y P constantes. De la ecuación 2.25 se llega a que la intensidad media de la tenia en humanos M_1 es

$$\frac{dM_1(a)}{da} = \beta_1 D_1 H_1 M_2(a) - (b_1 + \mu_1 + \alpha_1) M_1(a) - \frac{\alpha_1 (k_1 + 1) M_1^2(a)}{k_1} \quad (2.28)$$

y la intensidad media de cisticercos en el puerco M_2 en función de la edad de acuerdo a la ecuación 2.20

$$\frac{dM_2}{da} = \frac{\beta_2 D_2 \lambda H_1 M_1(a)}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} - M_2(a) (b_2 + \mu_3 + \alpha_2 + \beta_1 H_1) - \frac{\alpha_2 (k_2 + 1) M_2^2(a)}{k_2} \quad (2.29)$$

finalmente la intensidad media de cisticercos en el humano M_3 en función de la edad tomando la ecuación 2.27

$$\frac{dM_3(a)}{da} = \frac{\beta_3 D_3 H_3 \lambda M_1(a)}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} - M_3(a) (\mu_4 + b_1 + \alpha_3) \quad (2.30)$$

las ecuaciones 2.28, 2.29 y 2.30 representan el modelo de la dinámica de transmisión del ciclo de vida de tenia-cisticerco que como se observa es un sistema acoplado de tres ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales.

2.4. El modelo con quimioterapia

El modelo presentado en la sección previa captura los aspectos esenciales de la dinámica de transmisión de la infección de teniasis-cisticercosis. Dicho modelo es conocido en la literatura de epidemiología matemática como un modelo dependiente de la densidad que describe el flujo del parásito a lo largo del ciclo de vida.

Una primera modificación realizada al modelo (control) es agregar una intervención de quimioterapia que puede ser administrada al puerco, humano o ambos. Actualmente hay una gran variedad de antihelmínticos efectivos y seguros para la teniasis humana, la cisticercosis en cerdos y la cisticercosis humana, tales como praziquantel, niclosamida, albendazol y oxfendazol (Díaz et al., 1991; Gonzalez et al., 1996, 1997, 1998, 2001; Mkupasi et al., 2013; Pondja et al., 2012) mencionados en el capítulo previo.

El modelo puede adaptarse para examinar los efectos a largo plazo del uso de la quimioterapia masiva. Cuando un fármaco se administra aleatoriamente dentro de una población, se tiene una proporción G_1 de la comunidad por unidad de tiempo y una eficacia C_1 del fármaco (donde C_1 representa la proporción promedio de la carga del gusano matada por un tratamiento único o corto), c_1 , es $c_1 = -\ln(1 - G_1 x C_1)$.

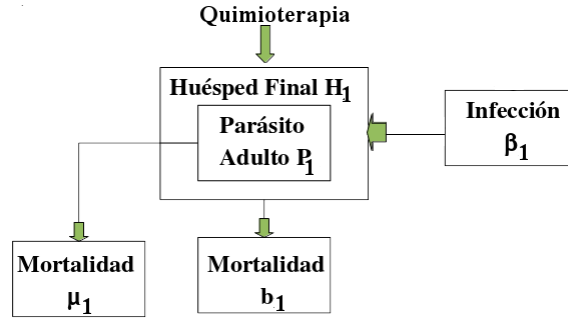


Figura 2.6: Quimioterapia al humano

La modificación del modelo dentro de la dinámica se basa en los modelos previos de Anderson and May (1982) y Keymer (1982) en donde proponen una función logarítmica para simular un decrecimiento en la carga media parasitaria de la población de tenias o de sus larvas, tratando de representar el efecto encontrado en los experimentos. En la figura 2.6 se puede observar que simplemente se introduce un factor que ayudará a reproducir la aplicación de un antihelmíntico en el humano, por lo que de la ecuación 2.28 y de el factor c_1 , se tiene que:

$$\frac{dM_1(a)}{da} = \beta_1 D_1 H_1 M_2(a) - (b_1 + \mu_1 + \alpha_1 - \ln(1 - gh)) M_1(a) - \frac{\alpha_1 (k_1 + 1) M_1^2(a)}{k_1} \quad (2.31)$$

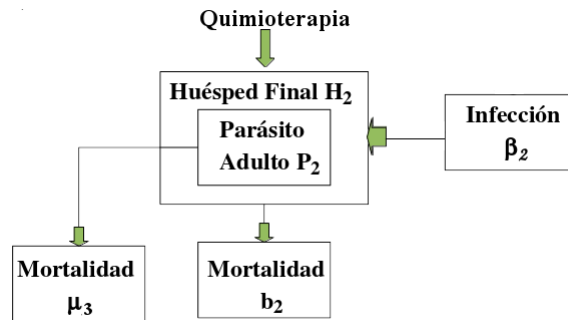


Figura 2.7: Quimioterapia al puerco

Para el caso del cerdo se sigue la misma dinámica de la figura 2.7 muy parecida a la del modelo simple, agregando un término que representa la quimioterapia expresada en

términos de un logaritmo natural, es decir $c_2 = -\ln(1 - G_2 x C_2)$. El factor se introduce en la ecuación 2.29 de tal forma que la carga media parasitaria en el cerdo en función de la edad es

$$\frac{dM_2}{da} = \frac{\beta_2 D_2 \lambda H_1 M_1(a)}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} - M_2(a) (b_2 - \ln(1 - gh) + \mu_3 + \alpha_2 + \beta_1 H_1) - \frac{\alpha_2 (k_2 + 1) M_2^2(a)}{k_2} \quad (2.32)$$

2.5. Susceptibles-infectados para cisticercosis porcina, humana y teniasis

Se parte de considerar la población como $N_2 = J_2 + S_2$, en donde N_2 representa la población total de cerdos, J_2 son los infectados y S_2 los susceptibles. Considerando que la distribución de cisticercos entre los cerdos en una comunidad puede ser descrita como una distribución binomial negativa, entonces la relación entre la proporción de cerdos infectados y la carga media parasitaria está dada como:

$$\frac{J_2}{N_2} = 1 - \left(1 + \frac{M_2(a)}{k_2}\right)^{-k_2} = 1 - \hat{S}_2(a)$$

Donde $\hat{S}_2(a)$ denota la proporción de cerdos susceptibles a la edad a . Entonces el número de susceptibles a la edad a puede ser escrito como

$$S_2(a) = N_2(a) \left(1 + \frac{M_2(a)}{k_2}\right)^{-k_2} \quad (2.33)$$

Si $N_2(a) = N_2(0)e^{-b_2 a}$, donde $N_2(0)$ es la población inicial de cerdos, se sigue que la razón de cambio de susceptibles en función de la edad está dado como

$$\frac{dS_2(a)}{da} = -S_2(a) \left[\left(1 + \frac{M_2(a)}{k_2}\right)^{-1} \frac{dM_2(a)}{da} + b_2 \right] \quad (2.34)$$

Para los susceptibles teniasicos (S_1 y los susceptibles humanos con cisticercosis S_2 , las ecuaciones son similares, es decir

$$\frac{dS_1(a)}{da} = -S_1(a) \left[\left(1 + \frac{M_1(a)}{k_1}\right)^{-1} \frac{dM_1(a)}{da} + b_1 \right] \quad \frac{dS_3(a)}{da} = -b_1 N_1(0) e^{-b_1 a} - H_3 \left[\frac{dM_3(a)}{da} \right] \quad (2.35)$$

Con $N_1(0)$ la población inicial de humanos. Las ecuaciones correspondientes para describir los infectados de teniosis humana (J_1), los infectados de cisticercosis en puercos (J_2) y los infectados de cisticercosis en humanos (J_3) está dada como

$$\frac{dJ_1(a)}{da} = -b_1 N_1(0) e^{-b_1 a} - \frac{dS_1(a)}{da} \quad (2.36)$$

$$\frac{dJ_2(a)}{da} = -b_2 N_2(0) e^{-b_2 a} - \left(\frac{dS_2(a)}{da} \right) \quad (2.37)$$

$$\frac{dJ_3(a)}{da} = H_3 \frac{dM_3(a)}{da} \quad (2.38)$$

2.6. El número de reproducción básica (R_0)

R_0 se define como el número de descendientes hembras que son producidas en promedio por un parásito hembra (a lo largo de toda su etapa reproductiva) en una población de N huésped infectados, se puede representar como

$$R_0 = \frac{\text{Factor de transmisión de los parásitos}}{\text{Mortalidad de el adulto, larva y huevos}}$$

De tal forma que

$$R_0 = \frac{\lambda H_1 H_2 \beta_1 \beta_2 D_1 D_2}{(\mu_3 + b_2 + \alpha_2 + \beta_1 H_1) (\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3) (b_1 + \mu_1 + \alpha_1)} \quad (2.39)$$

La deducción de éste factor se encuentra con mayor detalle en el apéndice A.

2.7. El Modelo con vacuna

Se parte de considerar el tamaño de la población de puercos dada como $N_2 = J_2 + S_2 + V_2$, en donde J_2 es el número de puercos infectados, S_2 es el número de puercos susceptibles y V_2 es el número de puercos vacunados. Considerando que la distribución de cisticercos entre los cerdos en una comunidad puede ser descrita como una distribución binomial negativa, entonces la relación entre la proporción de cerdos infectados y la carga media esta dada como

$$\frac{J_2}{N_2} = 1 - \left(1 + \frac{M_2(a)}{k_2} \right)^{-k_2} = 1 - \hat{S}_2(a)$$

Donde $\hat{S}_2(a)$ denota la proporción de cerdos susceptibles a la edad a . Entonces el número de susceptibles a la edad a puede ser escrito como

$$S_2(a) = N_2(a) \left(1 + \frac{M_2(a)}{k_2}\right)^{-k_2} \quad (2.40)$$

Si $N_2(a) = N_2(0)e^{-b_2a}$, donde $N_2(0)$ es la población inicial de cerdos, se sigue que la razón de cambio de susceptibles en función de la edad está dado como

$$\frac{dS_2(a)}{da} = -S_2(a) \left[\left(1 + \frac{M_2(a)}{k_2}\right)^{-1} \frac{dM_2(a)}{da} + b_2 \right] \quad (2.41)$$

Ahora si c_2 es la cobertura de la vacuna y p_2 la eficacia de la misma, entonces $V_2 = c_2p_2S_2(a)$. La ecuación que describe a los cerdos vacunados es

$$\frac{dV_2}{da} = -V_2(a) \left[\left(1 + \frac{M_2(a)}{k_2}\right)^{-1} \frac{dM_2(a)}{da} + b_2 \right] \quad (2.42)$$

Si sumamos la ecuación 2.41 y 2.42, se obtiene una ecuación que describe el efecto de la vacunación sobre la intensidad media de la cisticercosis en el cerdo, tal que

$$\frac{dM_2}{da} = - \left(1 + \frac{M_2(a)}{k_2}\right) \left[b_2 + \frac{1}{S_2(a) + V_2(a)} \left(\frac{dS_2(a)}{da} + \frac{dV_2}{da} \right) \right] \quad (2.43)$$

La razón de cambio de susceptibles en función de la edad en teniasis humana (S_1) y la razón de cambio de los susceptibles en función de la edad de la cisticercosis en humanos (S_2) está dado como

$$\frac{dS_1(a)}{da} = -S_1(a) \left[\left(1 + \frac{M_1(a)}{k_1}\right)^{-1} \frac{dM_1(a)}{da} + b_1 \right] \quad (2.44)$$

$$\frac{dS_3(a)}{da} = -b_1N_1(0)e^{-b_1a} - H_3 \left[\frac{dM_3(a)}{da} \right] \quad (2.45)$$

con $N_1(0)$ es la población inicial de humanos. Las ecuaciones correspondientes para describir la prevalencia de teniasis humana (J_1), la prevalencia de cisticercosis en puercos (J_2) y la prevalencia de cisticercosis en humanos (J_3) está dada como

$$\frac{dJ_1(a)}{da} = -b_1N_1(0)e^{-b_1a} - \frac{dS_1(a)}{da} \quad (2.46)$$

$$\frac{dJ_2(a)}{da} = -b_2N_2(0)e^{-b_2a} - \left(\frac{dS_2(a)}{da} + \frac{dV_2(a)}{da} \right) \quad (2.47)$$

$$\frac{dJ_3(a)}{da} = H_3 \frac{dM_3(a)}{da} \quad (2.48)$$

2.8. Inmunidad de rebaño

Para erradicar una infección por helmintos mediante vacunación masiva, el número reproductivo efectivo R_o del parásito debe ser inferior a la unidad en valor. Para lograr lo anterior, la proporción p_c de la población que será inmunizada efectivamente (suponiendo que las personas inmunes no están infectadas, y por lo tanto no pueden producir etapas de transmisión del parásito) debe cumplir (Anderson, 1980, 1982; Anderson and May, 1982):

$$p_c = 1 - \frac{1}{R_o} \quad (2.49)$$

La ecuación 2.49 es conocida como “heard immunity” (inmunidad de rebaño), es decir, para erradicar una infección por helmintos, la proporción crítica de la población que debe ser vacunada no es necesariamente del 100 %. Así por ejemplo, si se establece un $R_o = 5.49$ y de acuerdo con la ecuación 2.49, se tendría que $p_c > 0.8178 \approx 0.82$, es decir que para una eficacia del 100 %, se debe tener una cobertura del 82 %, también se asume que la vacuna no proporciona protección de por vida contra la infección por un helminto. Si se lograra una protección de por vida, entonces un solo programa de vacunación masiva sería necesario para proteger a toda la comunidad. Sin embargo, si la vacuna solo brinda protección durante algunos años, una parte considerable de la población debe vacunarse repetidamente para mantener el nivel necesario de inmunidad para la protección de la comunidad. La razón para sugerir que cualquier vacuna es improbable que logre una protección de por vida se asocia con la observación de que en las infecciones por helmintos, en general, son incapaces de mantener una respuesta inmune totalmente protectora ante la reinvasión

Capítulo 3

Control y quimioterapia.

3.1. Datos y unidades de los parámetros

En la tabla 3.1 se muestran los rangos de valores de los 24 parámetros usados en el modelo así como el significado y las unidades de los parámetros utilizados. En la tabla 3.1 se observa que los rangos de valores de 11 parámetros fueron tomados de la literatura (Sciutto et al., 1998; Allan et al., 1996; Sarti et al., 1992; García-Noval et al., 1996; Rau, 1979; Pennycuick, 1971; Gemmell, 1996; Dogiel, 1962; Gemmell, 1977; Dixon and Lipscomb, 1961; Tsang et al., 1989). En la misma tabla se observa que existen otros parámetros (k_1, D_1, D_2, D_3, T_3), cuyos valores se obtuvieron a partir de una prueba de sensibilidad de parámetros que consiste en utilizar las ecuaciones de la carga media parasitaria en función de la edad ($M_1(a)$ o $M_2(a)$) fijando todos menos un parámetro. Los valores b_1 y b_2 se obtienen de las comunidades rurales. Dentro de los parámetros, también se tienen tres coeficientes de transmisión ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$) y tres restricciones dependientes de la densidad ($\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$). Para facilitar los cálculos se asume que $H_1 = H_3$.

Gemmell (1996) señaló que se requería información cuantitativa sobre los valores de varios parámetros biológicos para cuantificar la dinámica de transmisión de *T. solium*. Con el análisis de sensibilidad, es posible encontrar los rangos de todos los parámetros del ciclo de vida. Las unidades de tiempo de los períodos prepatentes (T_1, T_2, T_3) están en términos del año y todas las tasas de mortalidad per cápita ($\mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4, b_1, b_2$), son por a_0^{-1} ; las unidades de densidad de los huéspedes (H_1, H_2, H_3) están en el contexto del número de individuos por kilómetro cuadrado; La tasa de fecundidad (λ) es en forma de huevos por gusano por año. β_1, β_2 y β_3 , se expresan en año^{-1} y las severidades de las restricciones dependientes de la densidad α_1, α_2 y α_3 están dadas como número de

PARÁMETRO	SÍMBOLO	RANGO	FUENTE
Grado de agregación de la tenia	k_1	0.02-0.2	Este trabajo
Grado de agregación del cisticerco	k_2	0.23-0.37	Sciutto et al. (1998)
Tasa de transmisión de huevos de cisticercos al humano	β_1	0.1-0.36	Este trabajo
Tasa de transmisión de huevos al cerdo	β_2	0.1-1	Este trabajo
Tasa de transmisión de huevos al humano	β_3	0.001-0.1	Este trabajo
Periodo desde que entra el cisticerco hasta madurar en el humano.	D_1	0.9-0.1	Este trabajo
Periodo desde que entra una larva hasta que es un cisticerco en el cerdo	D_2	0.6-0.9	Este trabajo
Periodo desde que entra una larva hasta que es un cisticerco en el humano	D_3	0.9-1	Este trabajo
Proporción de huésped con Tenia	H_1	0.001-0.01	Allan et al. (1996)
Población de huésped intermedios con cisticercos	H_2	0.1-0.5	Huerta et al. (itol)
Proporción de huésped con cisticercosis	H_3	0.001-0.01	Allan et al. (1996)
Tasa de mortalidad del humano	b_1	0.016	Este trabajo
Tasa de mortalidad del humano	b_1	0.016	Este trabajo
Tasa de mortalidad del cerdo	b_2	0.8-1.5	Este trabajo
Severidad de la dependencia de la densidad en tenias	α_1	0.001-0.01	Este trabajo
Severidad de la dependencia de la densidad en cerdos	α_2	0.01-0.6	Este trabajo
Severidad de la dependencia de la densidad en humanos	α_3	0.001-0.1	Este trabajo
tasa de fecundidad	λ	$1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$	Fliser et al. (1982); Tsang et al. (1989)
Tasa de mortalidad de la Tenia	μ_1	0.33 - 1	Fliser et al. (1982); Cañedo et al. (1982) Asada et al. (1956)
Tasa de mortalidad de los huevos	μ_2	50	Gemmell (1977); Insler and Roberts (1976)
Tasa de mortalidad de las larvas en cerdos	μ_3	0.5 - 2	Aluja et al. (1982)
Tasa de mortalidad de las larvas en humanos	μ_4	0.14 - 0.33	Medina et al. (1990)

Tabla 3.1: Parámetros de el modelo matemático de Tenia/cisticercosis

parásitos perdidos por año⁻¹ por carga parasitaria.

3.2. Sensibilidad de parámetros

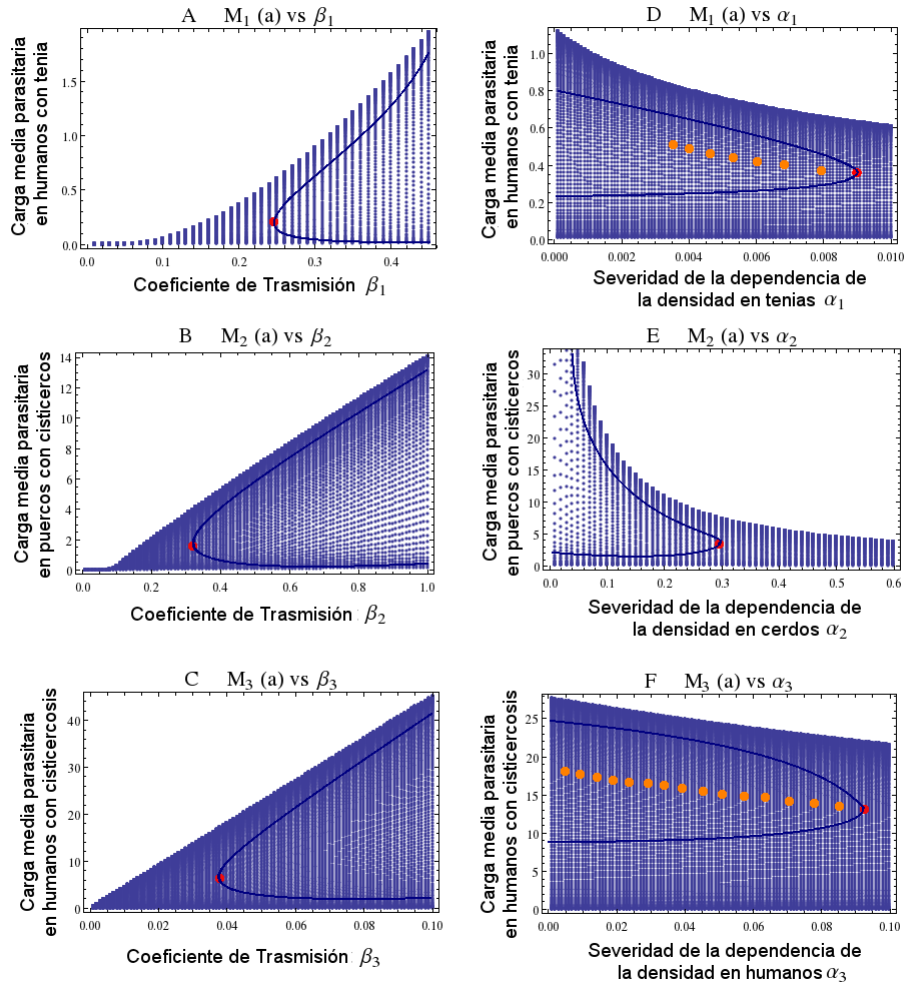


Figura 3.1: Diagrama de bifurcaciones de los coeficientes de trasmisión (β_1 , β_2 , β_3) y de la severidad de la dependencia de la densidad (α_1 , α_2 y α_3) como una función de sus respectivas cargas parasitarias (M_1 , M_2 y M_3). En todas las figuras las líneas continuas denotan los límites parabólicos de las trayectorias. Para cada diagrama, los puntos de cambio están marcados como puntos rojos. En D y F hay múltiples puntos de equilibrio (marcados en naranja) hasta que alcanzan un punto de ruptura. En D no se marcan todos los puntos críticos.

Para obtener los parámetros no reportados en la literatura (ver figura 3.1), se realizó un análisis haciendo una simulación con ayuda de mathematica, Fortran y Matlab. La prueba consistió en variar uno de los parámetros y dejar fijos los demás. Los parámetros

que se variaron fueron β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2 y α_3 . Para la prueba de sensibilidad, se hace uso de las ecuaciones de la carga media parasitaria en función de la edad $\frac{M_1(a)}{da}$, $\frac{M_2(a)}{da}$ y $\frac{M_3(a)}{da}$ obtenidas en el capítulo anterior.

Los rangos obtenidos en cada uno de los parámetros β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2 y α_3 , se graficaron a diferentes tamaños los puntos azules (ver figura 3.1) con el propósito de observar en que lugar se podía colocar el punto rojo y sobre todo si en ese rango funcionaba el comportamiento observado en los experimentos para la carga media parasitaria ($M(a)$).

El diagrama de los coeficiente de transmisión (β_1 , β_2 , β_3) y los coeficientes de severidad que dependen de la densidad (α_1 , α_2 y α_3) como función de la carga media parasitaria (M_1 , M_2 y M_3) se encuentran graficados en la figura 3.1. Se puede observar en todas las figuras que se tiene un punto de equilibrio de la carga media parasitaria $M(a)$ como función del coeficiente de trasmisión β_1 (figura 3.1A), β_2 (figura 3.1B), β_3 (figura 3.1C) y de la severidad dependiente de la densidad α_1 (figura 3.1E), α_2 (figura 3.1F), α_3 (figura 3.1G).

En todas las figuras, la región de menor densidad de puntos es la región estable. La curva envolvente muestra la dinámica de la trayectoria de $M(a)$ después de sufrir una perturbación. En las figuras 3.1A, 3.1B y 3.1C, la rama superior es estable y a medida que los parámetros disminuyen, se alcanza un punto de ruptura inestable (el punto marcado con color rojo) el cual divide la rama superior de la inferior que es inestable.

Por debajo de estos puntos rojos la infección no se puede mantener (umbral de transmisión R_0), . En la figura 3.1A, 3.1B y 3.1C, se observa que hay relaciones positivas entre los coeficientes de transmisión de la infección en cada tipo de huésped con sus respectivas intensidades medias (rama superior). Lo cual es evidente para los valores de β_1 y β_2 mayor que 0.1. Para valores de $\beta_1 < 0.06$ o $\beta_2 < 0.08$, los valores de R_0 son menores que uno.

En la figura 3.1A, se puede observar que M_1 toma los valores de la unidad cuando β_1 es de el orden de 0.32. Eso significa que hay un rango biológico sensible de valores par β_1 porque puede tomar valores entre 0.1 y 0.36. Por otro lado en la figura 3.1B, los valores de M_2 no se encuentran restringidos como en el caso de M_1 , es decir β_2 puede tomar valores entre 0.35 y 1 considerando la región de menor densidad de puntos (estabilidad) de la gráfica. Los valores de $\beta_2 > 1$ pueden llevar a una sobreinfección en los cerdos. En la figura 3.1C, siguiendo el mismo razonamiento para los posibles valores de β_3 , el coeficiente puede tener tasas de transmisión muy bajas, quizás del orden de 0.036 hasta 0.1.

En las figuras 3.1D, 3.1E y 3.1F, se puede observar que hay relaciones negativas entre las magnitudes de las severidades en cada uno de los hospederos (humano y cerdo) con sus respectivas cargas medias parasitarias. En 3.1D, hay varias curvas envolventes y por lo tanto múltiples puntos de equilibrio estables que están tan cerca que es difícil resaltarlos todos. En 3.1E, la rama superior es estable, pero a medida que aumenta el parámetro α_2 , se alcanza el punto de ruptura inestable (marcado con un punto rojo) que divide la rama superior de la inferior que es inestable. En 3.1F la dinámica de $M(a)$ en función de α_3 , muestra múltiples equilibrios estables con múltiples puntos de ruptura (marcados con puntos rojos).

La tasa de decrecimiento de M_1 y M_3 , como sus correspondientes valores de severidad se observa que son un poco menor que la tasa de descomposición entre M_2 y α_2 . Teniendo en cuenta que $M_1 \sim 1$ el rango de valores para α_1 serán muy pequeños ya que variarán entre 0.001 y 0.01. El rango para α_3 puede estar entre 0.001 y 0.1. Los resultados obtenidos vía diagrama de bifurcaciones parecen ser consistentes con la observación común de respuestas inmunitarias leves del huésped humano contra *T. solium* o contra cisticercosis. A su vez, puede estar asociado a una larga coexistencia entre las etapas de desarrollo del parásito dentro del huésped humano. Finalmente se tiene que el rango de los valores de α_2 es mayor ya que va de 0.01 a 0.6, lo que implica que los cisticercos pueden ser más sensibles a las respuestas inmunes cuando se aplica algún tipo de quimioterapia o vacuna a los cerdos.

3.3. Control

Usando las ecuaciones 2.28, 2.29 y 2.30, Se realizó un programa en Fortran usando un método de variaciones finitas (Euler), se realizaron varias pruebas con distintos valores para cada una de los parámetros que se encuentran dentro del modelo (ver tabla 3.1); para la simulación se tomaron los valores de la tabla 3.2, quedando con los de la primera fila, con un valor de $R_0 = 5.49$.

La Figura 3.2 A) representa la simulación de la carga media parasitaria de la Tenia M_1 (línea azul), cerdo con cisticercosis M_2 (línea negra punteada) y humano con cisticercosis (línea roja no continua) en función de la edad considerando el rango de valores de los parámetros dados en la tabla 3.2. La carga media parasitaria de la de tenia rápidamente alcanza una meseta en $M_1 = 1$, no ocurre lo mismo con M_2 y M_3 , la figura 3.2 B) representa la población de susceptibles tomando en cuenta las ecuaciones del capítulo 2 2.34,

SÍMBOLO	VALOR 1	VALOR 2	VALOR 3	VALOR 4
k_1	0.06	0.02	0.06	0.05
k_2	0.3	0.3	0.3	0.3
β_1	0.1	0.3	0.1	0.36
β_2	0.25	0.44	0.25	0.1
β_3	0.005	0.05	0.005	0.01
D_1	0.94	0.96	0.94	0.9
D_2	0.79	0.79	0.79	0.6
D_3	0.96	0.96	0.96	0.9
H_1	0.015	0.001	0.015	0.001
H_2	0.21	0.5	0.21	0.1
H_3	0.08	0.001	0.008	0.016
b_1	0.016	0.016	0.016	0.8
b_2	0.9	0.9	0.9	0.9
α_1	0.001	0.001	0.001	0.001
α_2	0.35	0.38	0.35	0.01
α_3	0.95	0.08	0.095	0.001
λ	20×10^6	10×10^6	20×10^6	20×10^6
μ_1	0.5	1.0	0.5	0.33
μ_2	50	50	50	50
μ_3	1.2	1.0	1.2	0.5
μ_4	0.8	0.33	0.8	0.14

Tabla 3.2: Parámetros de el modelo matemático de Tenia/cisticercosis

2.35, como se puede observar los puercos susceptibles S_2 (línea de puntos negros) decrecen muy rápidamente, no ocurre lo mismo para el caso de los susceptibles en humanos con tenia S_1 (línea azul) y en susceptibles en humanos con cisticercosis S_3 (línea roja discontinua) en donde los susceptibles se mantienen cercanos a la población inicial. En la figura 3.2 C) los infectados son tomados de las ecuaciones del capítulo 2 2.38, en donde se puede observar que como se partió de que $N = S + J$ entonces cuando los susceptibles decrecen los infectados aumentan, para el caso de los puercos infectados con cisticercosis tiene un máximo y luego decae a cero, en el caso de los infectados humanos con tenia y cisticercosis, se mantienen en un punto equilibrados debido a que en los susceptibles ocurre lo mismo. Finalmente la figura 3.2 D) representa los espacios fase, en donde se puede observar que el modelo presenta puntos de equilibrio, que serán aquellos en donde cruzan se interceptan dos líneas, por ejemplo la roja y la azul.

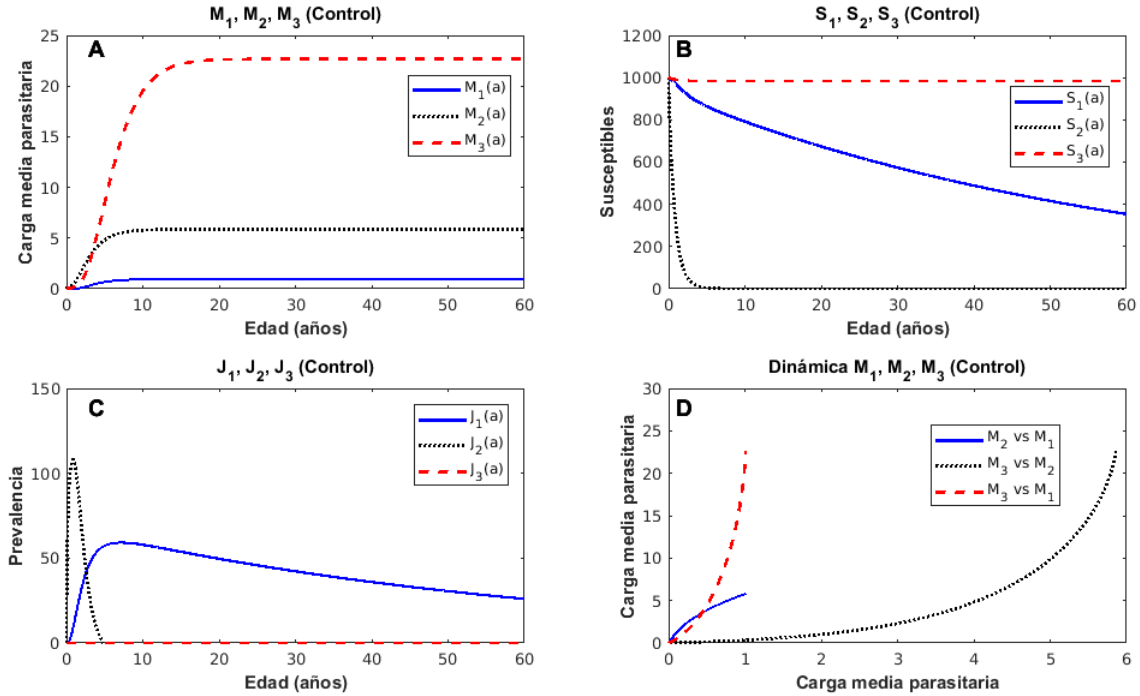


Figura 3.2: A) representa la simulación de la carga media parasitaria de la Tenia M_1 (línea azul), cerdo con cisticercosis M_2 (línea negra de puntos) y humano con cisticercosis (línea roja no continua) en función de la edad. Los valores de los parámetros son $\beta_1 = 0.32$; $\beta_2 = 0.44$; $\beta_3 = 0.05$; $D_1 = 0.96$; $D_2 = 0.79$; $D_3 = 0.96$; $H_1 = 0.001$; $H_2 = 0.6$; $b_1 = 0.016$; $b_2 = 0.9$; $\alpha_1 = 0.001$; $\alpha_2 = 0.38$; $\alpha_3 = 0.08$; $\mu_1 = 1$; $\mu_2 = 50$; $\mu_3 = 1$; $\mu_4 = 0.33$; $k_1 = 0.02$; $k_2 = 0.3$; $\lambda = 1 \times 10^7$; $N_1(0) = 1000$; $N_2(0) = 1000$. El valor de $R_0 = 5.49$.

3.4. Quimioterapia

Para ilustrar las intervenciones quimioterapéuticas accesibles, se muestran los resultados de la aplicación de quimioterapia masiva en cerdos con cisticercosis, humanos con tenia y humanos y cerdos con cisticercos.

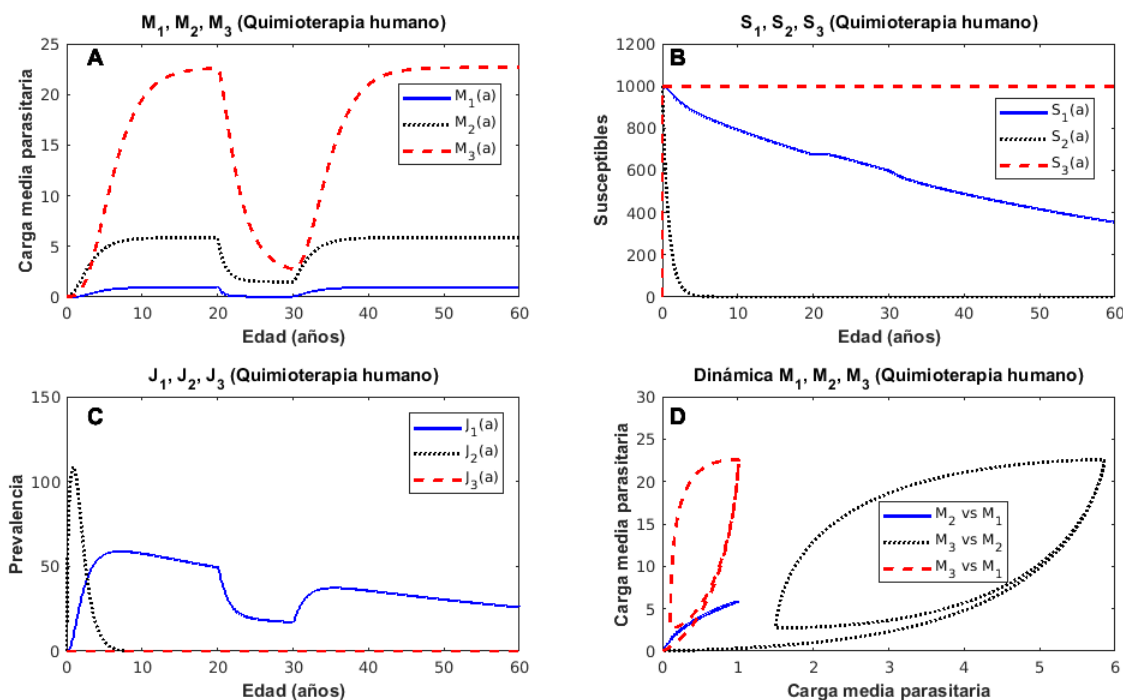


Figura 3.3: A) Carga media parasitaria de la Tenia M_1 (línea azul), cerdo con cisticercosis M_2 (línea roja no continua) y humano con cisticercosis (línea amarilla no continua) en función de la edad, variando de 0 a 30 años. B) Susceptibles al aplicar la intervención a susceptibles teniasicos S_1 , susceptibles cerdos con cisticercosis S_2 y susceptibles humanos con cisticercosis S_3 , los colores de las líneas son las mismas que en la carga media parasitaria. C) Infectados J_1 teniasicos, J_2 cerdos con cisticercosis y J_3 humanos con cisticercosis. D) Representa el espacio fase de la carga media parasitaria.

La figura 3.3 muestra la intervención quimioterapéutica al humano con teniasis, como se puede apreciar al aplicar quimioterapia al humano (figura 3.3 A), la carga media parasitaria disminuye tanto en el humano con tenia, puerco con cisticercosis y humano con cisticercosis (M_1 , M_2 y M_3) que es de los 20 a los 30 años cuando se aplicó la quimioterapia, después de los 30 años se dejó de aplicar y se observa que la carga media parasitaria regresa a dónde empezó.

Para el caso de los susceptibles (figura 3.3 B), solo se observa un ligero cambio en los susceptibles con tenia S_1 en 20 a 30 años existe un aumento en los susceptibles y después empieza a decaer, comparado con el control sigue el mismo patrón. Sucede lo mismo en la figura 3.3 C en donde los infectados que sufren un cambio considerable son los infectados con tenia, es decir, de 20 a 30 años se observa que existe una disminución de la infección,

pero una vez que se deja de aplicar, regresa al comportamiento que tenía en el control (ver figura 3.2 C). Finalmente en los espacios fases (figura 3.3 D), la disminución de carga media parasitaria se observa en los tres espacios, en donde se presenta una disminución, pero después regresa al punto inicial.

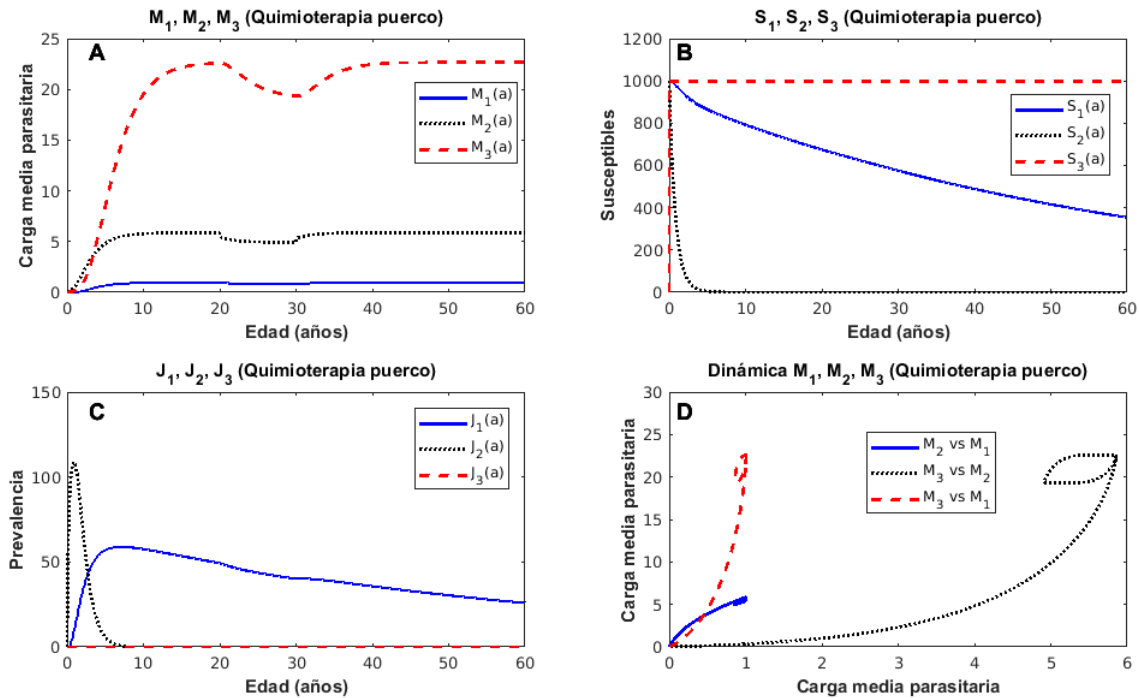


Figura 3.4: A) Carga media parasitaria de la Tenia M_1 (línea azul), cerdo con cisticercosis M_2 (línea roja no continua) y humano con cisticercosis (línea amarilla no continua) en función de la edad, variando de 0 a 30 años. B) Susceptibles al aplicar la intervención a susceptibles teniasicos S_1 , susceptibles cerdos con cisticercosis S_2 y susceptibles humanos con cisticercosis S_3 , los colores de las líneas son las mismas que en la carga media parasitaria. C) Infectados J_1 teniasicos, J_2 cerdos con cisticercosis y J_3 humanos con cisticercosis. D) Representa el espacio fase de la carga media parasitaria.

Ahora si solo se aplica quimioterapia al cerdo, el comportamiento se puede observar en la figura 3.4, en donde se presenta, la carga media parasitaria, los susceptibles, los infectados y el espacio fase. Como se puede observar, el efecto de la quimioterapia es mucho menor comparado con la figura anterior 3.3, en éste caso la quimioterapia en el cerdo no reduce la carga media parasitaria tanto como si se aplica al humano, el efecto que se tiene es solo en el puerco pero la reducción es muy pequeña y en el humano el efecto es casi

nulo, al igual que en el humano con cisticercosis.

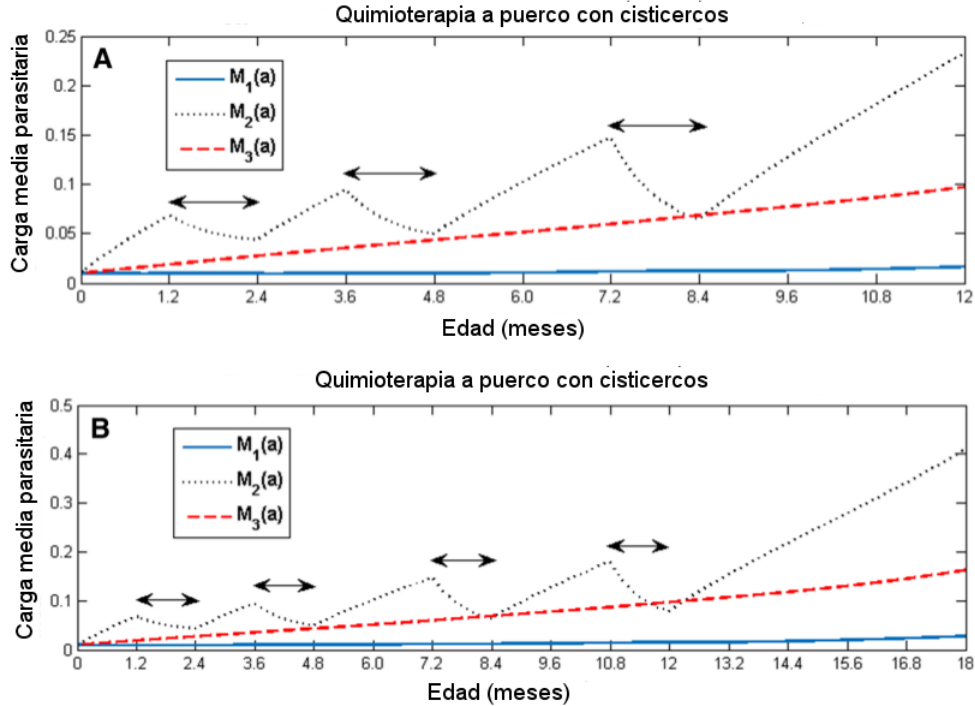


Figura 3.5: A) de 1.2 a 2.4 meses de edad (primera flecha doble), sin intervención durante 1 mes, nuevamente la intervención, pero a cerdos de 3.6 a 4.8 meses (segunda flecha doble), sin intervención durante 2 meses, e intervención a cerdos de 7.2 a 8.4 meses de edad (tercera flecha doble), consecutivamente; B) El programa de tratamiento es el mismo que se muestra en (A), pero después de una intervención de 8.4 a 10.8 meses, existe un tratamiento adicional para cerdos de 10.8 a 12 meses de edad (cuarta flecha doble). Los valores de los parámetros son los mismos que los utilizados en la figura 3.2, con $G_2 = 0.99$ y $C_2 = 0.99$.

Las gráficas anteriores son solo simulaciones que no están dentro de las intervenciones reales, por lo que se realizó una simulación aplicando quimioterapia al cerdo de la siguiente manera: de 1.2 a 2.4 meses de edad, sin intervención durante 1 mes, intervención nuevamente, pero a cerdos de 3.6 a 4.8 meses, sin intervención durante 2 meses, e intervención a cerdos de 7.2 a 8.4 meses de edad, consecutivamente (figura 3.5 A). En la figura 3.5 B se presenta un tratamiento similar al anterior, pero en ese caso no hay intervención de 8.4 a 10.8 meses y se aplica un tratamiento adicional a los cerdos de 10.8 a 12 meses de edad.

En ambos casos, la carga media parasitaria siempre se reduce después de la aplicación del medicamento, pero una vez que el tratamiento cesa, la carga media del gusano aumenta nuevamente y en ambos casos surge un patrón creciente de dientes de sierra. Una vez que el tratamiento cesa, la carga media del gusano continúa aumentando como si no se hubiera aplicado ningún tratamiento, se observa que la mayor reducción en la carga media parasitaria se logra en el segundo régimen quimioterapéutico (ver figura 3.5 B) cuando el medicamento se administra a cerdos de 10.8 a 12 meses de edad.

Las simulaciones numéricas resaltan la robustez de la endemividad de la cisticercosis en cerdos. El efecto de estos regímenes quimioterapéuticos sobre la teniasis humana y la cisticercosis humana es simplemente retrasar la velocidad a la que tienden a estabilizar su carga media parasitaria en función de la edad.

Capítulo 4

Medidas para prevenir la teniasis/cisticercosis

En el capítulo 2 se formuló un modelo matemático de la dinámica de transmisión de la tenia-cisticercosis. El modelo comprende ecuaciones dependientes de la densidad para describir el flujo del parásito a través del ciclo de vida. A partir de ese modelo, se derivó un modelo Susceptible-Infectado (SI) para describir la población de personas susceptibles y la prevalencia de infección en humanos y cerdos. Se mostró en el capítulo 3 que las intervenciones quimioterapéuticas contra la cisticercosis porcina o contra la teniasis humana pueden reducir rápida y efectiva la carga media parasitaria de la teniasis humana, de la cisticercosis porcina y de la cisticercosis humana. Sin embargo, una vez que cesa el tratamiento, las infecciones vuelven rápidamente a sus niveles previos al control.

En este capítulo se amplía el modelo SI para incorporar individuos susceptibles que pueden ser vacunados (cerdos). El modelo permite vacunar a los cerdos susceptibles y tratar a la población infectada de forma simultánea, consecutiva o en cualquier orden.

El modelo permite realizar diversas intervenciones: por ejemplo, vacunar solo a los cerdos, administrar la vacuna dos veces, combinar estrategias de intervención como vacunación porcina y tratamiento antihelmíntico para humanos, o bien aplicar vacuna a los cerdos y quimioterapia a los cerdos y a los humanos. El modelo también puede tener diferentes regímenes de intervenciones repetidas, diferentes eficacias y coberturas en la vacuna. La vacuna se aplica a una cierta población inicial variando la cobertura y la eficacia, todo con el propósito de poder simular la cobertura y la eficacia que se puede cubrir en los países donde se pretende erradicar la infección.

Se utiliza el número de reproducción básico $R_0 = 5.49$ y se calcula la “heard immunity” (inmunidad colectiva). En éste capítulo, se presentan solo las estrategias exitosas para la eliminación de la infección en cerdos y humanos, a partir de las cuales se brindan un conjunto de recomendaciones para el control y eventual eliminación de la infección. Finalmente se proporcionan algunas pautas para aplicar el modelo en entornos más realistas.

4.1. Primera propuesta de intervención para eliminar la teniasis/cisticercosis

En esta sección se presentan diferentes escenarios para erradicar la teniasis / cisticercosis. Utilizando los mismos parámetros que la tabla 1 del capítulo 2, por lo que en todos los casos se tiene un $R_0 = 5.49$. En las siguientes estrategias se presentan varios escenarios, los primeros de ellos es considerando que el cero de la edad corresponde a la edad de 2 meses o 3 (dependiendo de cuándo se les aplica en el campo la primera vacuna) y a la edad del humano de 6, 7 u 8 años de edad.

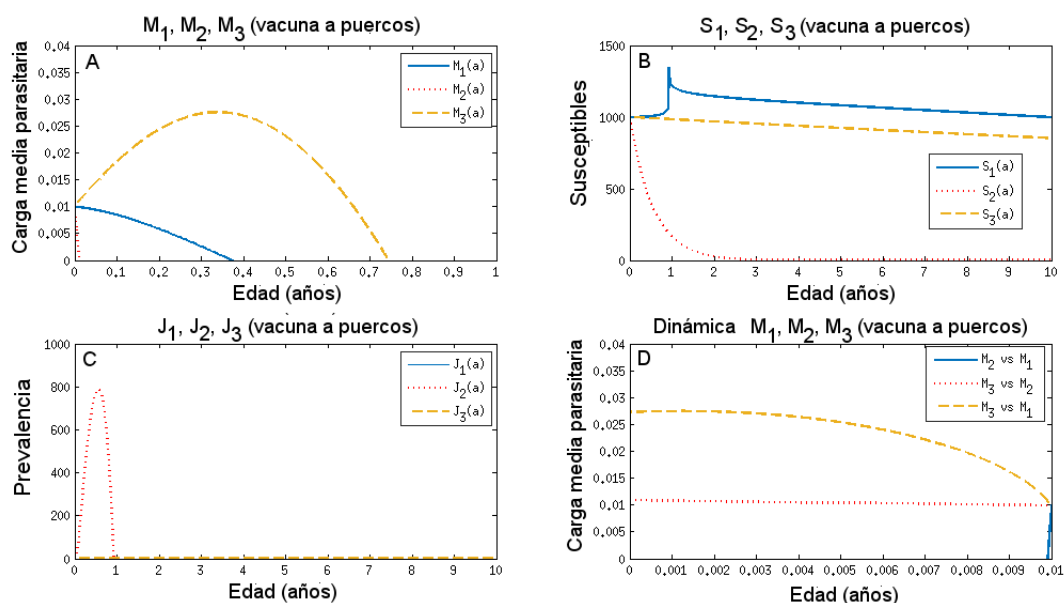


Figura 4.1: Eficacia y cobertura del 100 %. En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarilla), cisticercosis humana (roja). A) Intensidades medias del gusano B) Susceptibles C) Prevalencia de huéspedes infectados D) Espacios de fase.

4.1.1. Dos dosis de vacuna contra la cisticercosis porcina

La primera estrategia es administrar dos dosis de la vacuna a los cerdos, suponiendo que tanto la eficacia protectora de la vacuna como la cobertura son del 100 %. La primera aplicación de la vacuna es cuando los cerdos son atendidos por primera vez (generalmente ocurre entre los 2 o tres meses de edad, pero las simulaciones empezarán en 0) y la segunda un mes después (con 3 o cuatro meses de edad). Con dicha estrategia, la infección en la teniasis humana y la cisticercosis humana y porcina se eliminan (ver Figura 4.1).

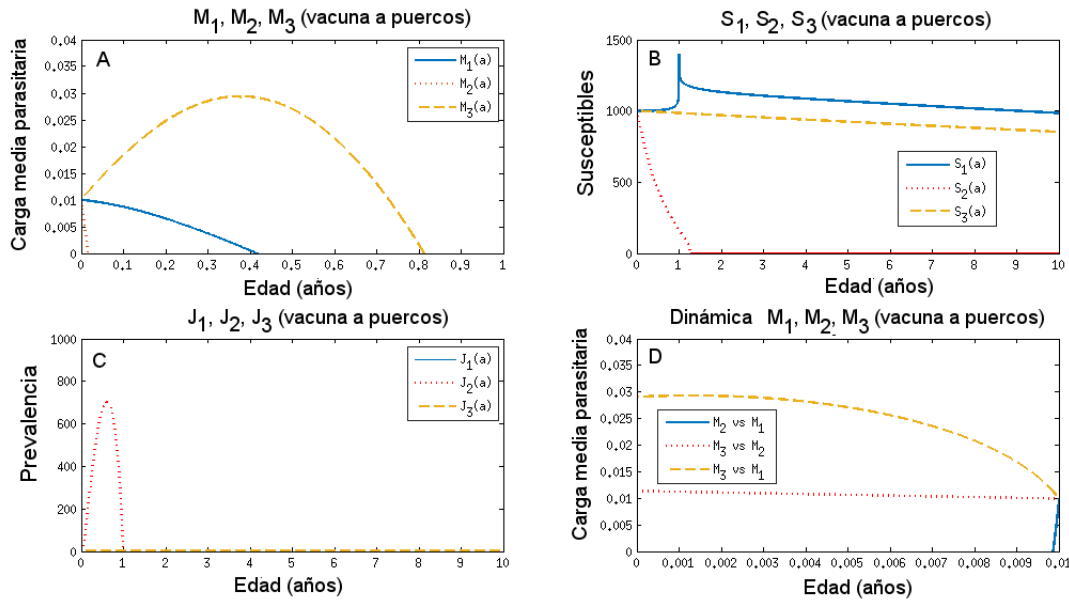


Figura 4.2: Eficacia 100 % y cobertura del 82 %. En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarilla), cisticercosis porcina (roja). A) Intensidades medias del gusano B) Susceptibles C) Prevalencia de huéspedes infectados D) Espacios de fase. $R_0 = 5.49$, $p_c = 0.82$

4.1.2. Tres dosis de vacuna contra la cisticercosis porcina

Caso 1

Si la eficacia de la vacuna es del 100 % pero la cobertura se reduce al 82 %, el calendario de vacunación debe cambiar. En ese caso, se debe la primera dosis a los dos o tres meses (cero en la simulación), la siguiente es aplicar un mes después. La tercera dosis se aplica a los 11 meses y 26 días después. La estrategia es efectiva porque la teniasis humana y la cisticercosis humana y porcina se eliminan por completo (Figura 4.2).

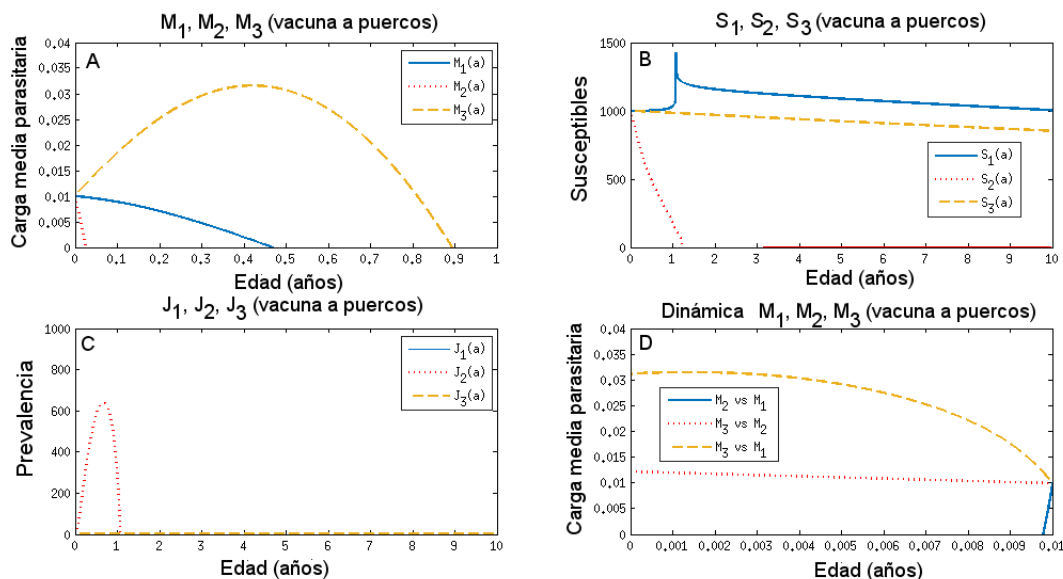


Figura 4.3: Eficacia y cobertura del 82%. En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarilla), cisticercosis humana (roja). A) Intensidades medias del gusano B) Susceptibles C) Prevalencia de huéspedes infectados D) Espacios de fase. $R_0 = 5.49$, $p_c = 0.82$

Caso 2

Si la eficacia y la cobertura son iguales al 82%, la primera dosis se aplica a los dos o tres meses (cero de la simulación), la segunda un mes después y la tercera dosis se administra al año con 25 días (figura 4.3).

4.1.3. Dos dosis de vacunación contra la cisticercosis porcina y quimioterapia para la teniasis humana

Aquí, se supone una eficacia de la vacuna del 82% y una tasa de cobertura del 60%. La estrategia de intervención es la siguiente: La primera dosis es a los dos o tres meses de edad de los cerdos (cero de la simulación), la segunda un mes después, y se administra una tercera dosis al año con 24 días. Un tratamiento quimioterapéutico también se aplica a los humanos con teniasis y cisticercosis, al momento que los cerdos recibieron la tercera dosis de vacunación (figura 4.4). El tratamiento de quimioterapia se administra al 90% de las personas infectadas y suponiendo una eficacia del fármaco del 90%. El programa de intervención se debe utilizar porque si no se aplica la quimioterapia, la infección resulta ser mayor en los cerdos con cisticercosis y humanos con teniasis.

4.2. SEGUNDA PROPUESTA DE INTERVENCIÓN PARA ELIMINAR LA TENIASIS/CISTICERCOSIS

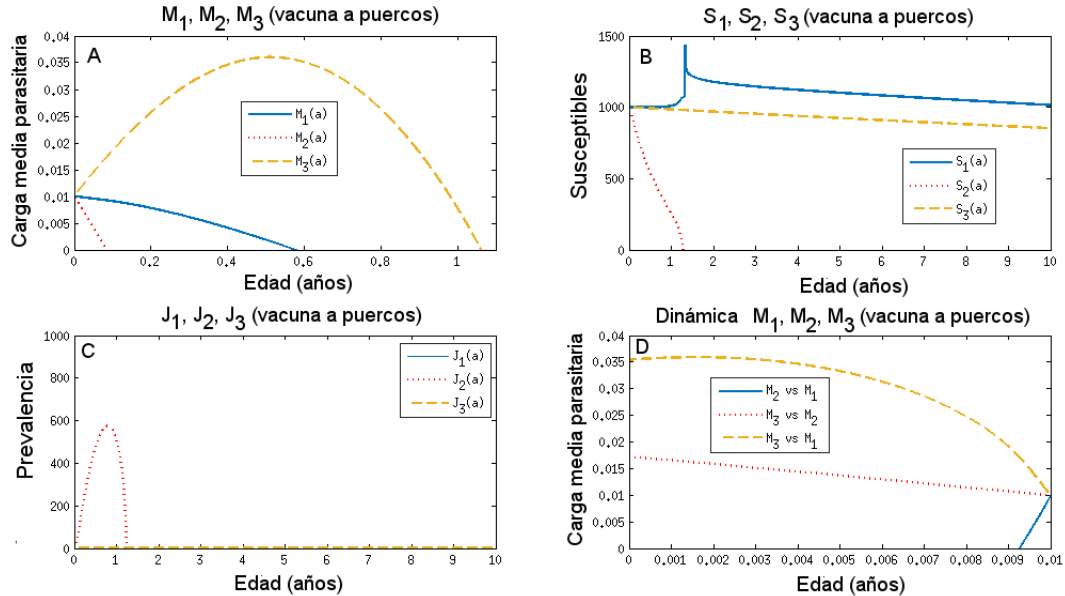


Figura 4.4: Eficacia 82 % y cobertura del 60 %. En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarilla), cisticercosis humana (roja). A) Intensidades medias del gusano B) Susceptibles C) Prevalencia de huéspedes infectados D) Espacios de fase. $R_0 = 5.49$, $p_c = 0.82$

4.2. Segunda propuesta de intervención para eliminar la teniasis/cisticercosis

Se utilizan también los mismos parámetros que la tabla 3.1 del capítulo 2, con un $R_0 = 5.49$. En las siguientes estrategias, se supone que el cero de la simulación corresponde al nacimiento del cerdo y para el caso del humano el cero de la simulación se puede considerar como la edad en general de la población que se esté tratando.

4.2.1. Primera estrategia: Dos dosis de vacuna contra la cisticercosis porcina

La estrategia consiste en aplicar dos dosis de vacuna al cerdo, asumiendo que la cobertura y la eficacia son 100 % (ver tabla 4.1). La primera ronda de vacunación se aplica cuando el cerdo tiene un mes de edad y la segunda dosis se aplica cuando el cerdo tiene 11 meses con 25 días de edad. Con tal estrategia, se observa (figura 4.5A y 4.5B) que la infección de cerdos, humanos con teniasis y humanos con cisticercosis son casi cero, es decir son casi eliminadas.

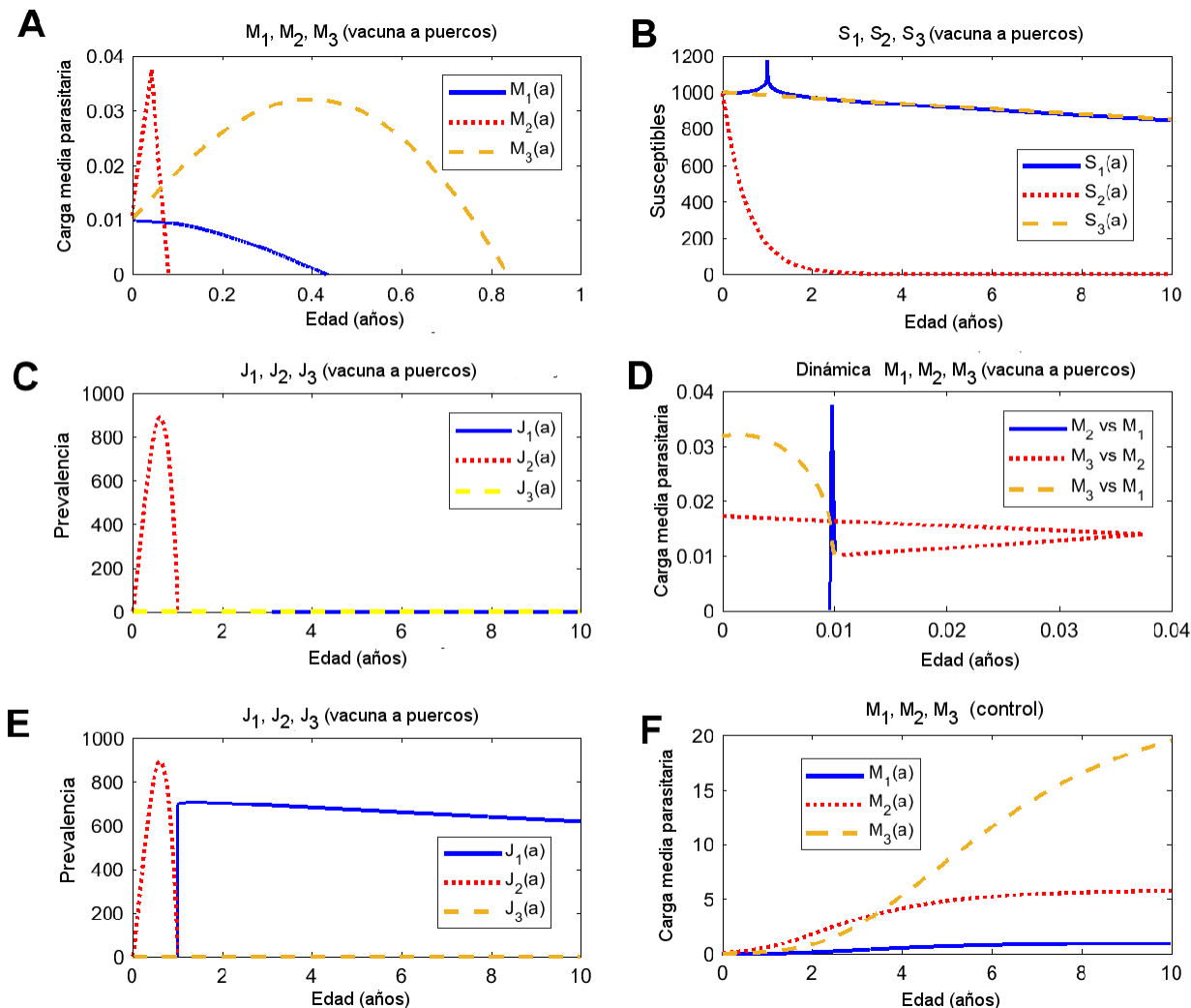


Figura 4.5: Dos dosis de vacunación con eficacia y cobertura 100 % (tabla 4.1). En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarillo), cisticercosis humana (rojo). En A, B, C y D la vacuna se aplica por primera vez a los cerdos de dos semanas de edad y la segunda ronda se aplica cuando los cerdos alcanzan la edad de 11 meses con 25 días. En E, se aplican las 2 dosis, pero la segunda dosis se administra a cerdos de 11 meses de edad. En F, no hay vacunación. A) Carga media parasitaria; B) Susceptibles; C) Prevalencia de huéspedes infectados; D) espacios de fase; E) Prevalencia de huéspedes infectados; F) Carga media parasitaria en el control. $R_0 = 5.49$, $p_c = 0.82$

Si la segunda vacuna no se aplica, la cisticercosis puede ser eliminada, pero la teniasis humana se dispararía, ocasionando que la cisticercosis regresaría en unos cuantos años

(ver figura 4.5 E). Como se puede observar en la figura 4.5F que corresponde al control (es decir sin aplicar ningún tipo de intervención) las tres curvas de carga media parasitaria de el puerco con cisticercosis, humano teniasico y humano con cisticercosis siguen una trayectoria hiperbólica, pero en los tres casos llegan a un equilibrio en dónde ya no continua creciendo sino que se mantiene fija en un mismo punto, independientemente si la edad aumenta. Al aplicar la vacuna al cerdo (figura 4.5 A) la carga media parasitaria del humano con tenia se ve afectada de tal forma que tiene un máximo y después empieza a decrecer rápidamente hasta llegar a ser cero en menos de cinco meses, lo mismo ocurre con el humano que se presenta en menos de 10 meses y cerdo con cisticercosis, al recibir el efecto de la vacuna en los tres casos se ve reducido, independientemente si la aplicación de la vacuna fue solamente al puerco.

El número de susceptibles para el caso de la teniasis humana (S_1), la cisticercosis porcina (S_2) y la cisticercosis humana (S_3) disminuye en función de la edad en el grupo de control (Figura 3.2) . Excepto por un pico transitorio de S_1 , la vacunación de cerdos apenas influye en los valores de S_1 y S_3 (Figura 4.5B). Cuando hay vacunación contra los cisticercos, S_2 disminuye exponencialmente y se aproxima a cero en menos de 3 años. En todos los casos se considera que la cobertura y eficacia es del 80 % y no se realiza ninguna intervención de quimioterapia contra el gusano adulto.

La prevalencia de infección de teniasis humana (J_1) en el grupo de control aumenta con la edad hasta que alcanza un máximo y se queda estable el crecimiento, finalmente comienza a disminuir. El comportamiento anterior se ha observado en las comunidades de forma natural (Allan et al., 1996). Los cerdos se vacunan cuando tienen 2 semanas de vida y posteriormente se aplica una segunda dosis cuando tienen 11 meses y 25 días (Tabla 4.1). La prevalencia de cisticercosis porcina (J_2) muestra un aumento inicial, alcanza un máximo y disminuye rápidamente hasta llegar a valores cercanos a cero aproximadamente al año de edad (Figura 4.5C).

Si la segunda dosis se administra a cerdos de 11 años de edad, habrá un aumento abrupto de la teniasis humana y continuarán apareciendo nuevos casos de cisticercosis humana (Figura 4.5E). El aumento de la prevalencia de la teniasis humana (J_1) y la prevalencia de cisticercosis del cerdo (J_2) después de la vacunación pueden parecer un resultado contraintuitivo, sin embargo, se producen porque se esta tratando con un modelo de infección susceptible en el que no se incluye un compartimento de individuos recuperados. La vacunación reduce el número de personas susceptibles en la población de modo

que se trasladan al compartimento de los individuos infectados con prácticamente cero (Tabla 4.1). No solo se elimina la cisticercosis del cerdo, sino que también se eliminan las infecciones en la teniasis humana y la cisticercosis humana (Figura 4.5A y 4.5C).

En la figura 4.5D, se presentan los retratos fase de la dinámica de la cisticercosis porcina (M_2) contra la teniasis humana (M_1), la cisticercosis humana (M_3) contra la cisticercosis porcina (M_2) y la cisticercosis humana (M_3) contra la teniasis humana (M_1). Esencialmente, esos espacios de fase exhiben trayectorias positivas. Cuando hay vacunación contra la cisticercosis porcina (Figura 4.5D), todos los espacios fase ilustran que M_1 , M_2 y M_3 tienden a cero. El espacio fase muestra que las trayectorias se intersectan en el punto $M_1 = M_2 = M_3 = 0.01$, punto que corresponde a la condición inicial. Ese punto actúa como un atractor en la dinámica del sistema y define el nivel mínimo de infección alcanzado por los efectos de las estrategias de vacunación que tienden a extinguir las infecciones en cerdos y humanos. En la práctica, esto debe considerarse una estrategia de vacunación exitosa.

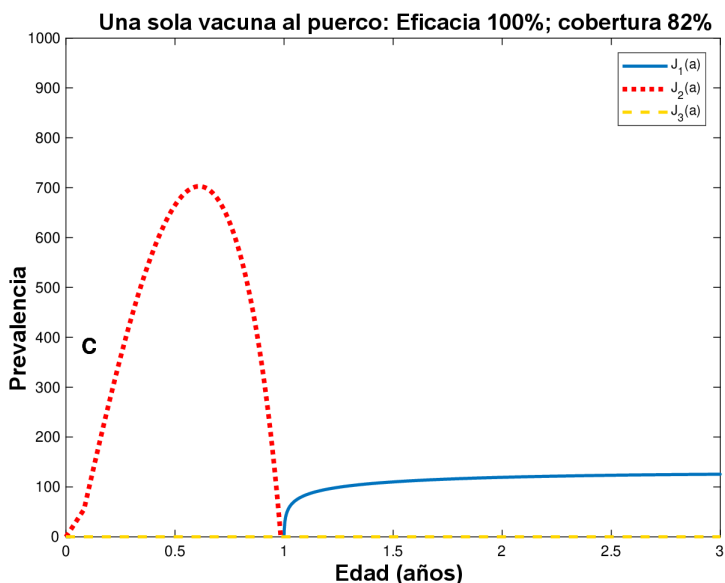


Figura 4.6: Prevalencia de infección en cerdos (línea roja), cisticercosis humana (línea amarilla) y teniasis humana (línea azul) con una eficacia de la vacuna igual al 100 % y cobertura del 82 %. Solo una dosis de vacunación para cerdos de dos semanas de edad. $R_0 = 5.49$, $p_c = 0.82$

4.2.2. Segunda estrategia: Aplicación de dos dosis de vacuna al cerdo con una cobertura menor al 100 %

Dentro de esta intervención, se asume que la eficacia es del 100 % y la cobertura es de un 80 %, al aplicar la vacuna al cerdo, se puede observar (figura 4.6) que la cisticercosis porcina se elimina tal como lo predice la ecuación 2.49, sin embargo, al no aplicar la dosis correcta, lo que ocurre es que la prevalencia de la teniasis humana aumenta tal como se puede observar en la figura 4.6.

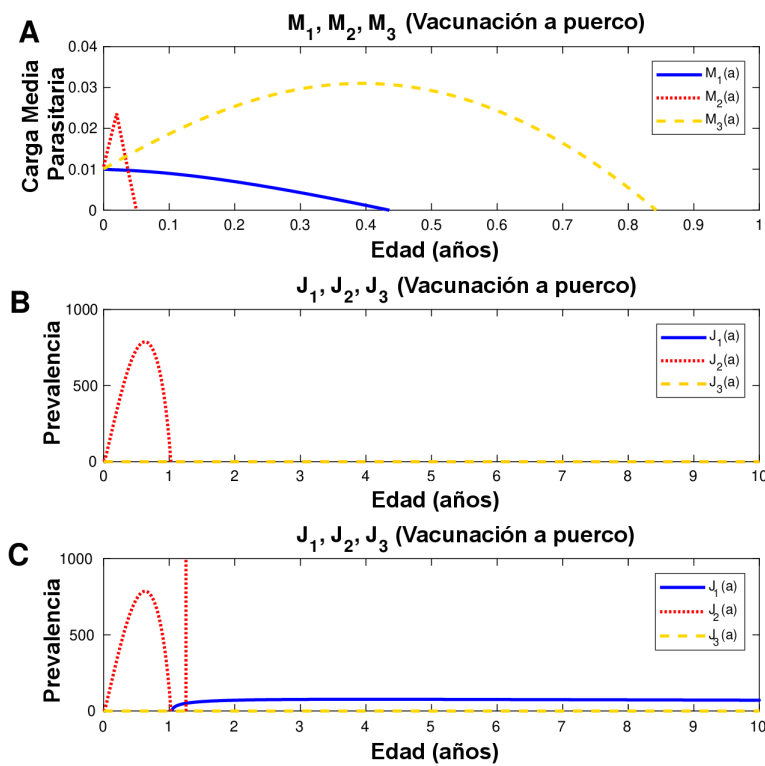


Figura 4.7: La eficacia de la vacuna es del 100 % y la cobertura es del 82 %. En todos los gráficos: teniasis humana (azul), cisticercosis humana (amarillo), cisticercosis humana (rojo). En A y B, la vacuna se aplica a los cerdos de una semana de edad y la segunda dosis se administra a los cerdos de 12 meses y 9 días de edad. Simultáneamente, la quimioterapia se aplica tanto a los cerdos como a los humanos. En C, se aplica la misma inmunización. El protocolo se sigue como en A y B, pero no se aplica quimioterapia. A) Carga media parasitaria; B) Prevalencia de huéspedes infectados; C) Prevalencia de huéspedes infectados. La tasa de cobertura y la eficacia de los fármacos antihelmínticos en cerdos y humanos es del 90 % y 90 %, respectivamente. $R_0 = 5.49$, $p_c = 0.82$

4.2.3. Tercera estrategia: Aplicación de dos dosis de vacuna más quimioterapia al cerdo y al humano

El modelo matemático permite predecir qué sucede con la infección en cerdos y humanos bajo diferentes esquemas de intervención, el modelo también permite saber cuándo es el momento exacto de aplicar la segunda vacuna. Para poder eliminar la infección, en este caso es necesaria una segunda dosis de vacunación, pero debe aplicarse justo en el momento exacto en que la prevalencia de la infección porcina llega a cero. De lo contrario, la infección en la teniasis humana no desaparecerá (Figura 4.7C).

Se considera que la eficacia de la vacuna es del 100 %, pero la cobertura se reduce al 82 %, el calendario de vacunación debe cambiar. En este caso se aplica la vacuna contra la cisticercosis porcina dos veces. La primera dosis se administra cuando los cerdos tienen una semana de edad y la segunda dosis se aplica a los cerdos de 12 meses y 9 días (Tabla 4.1). La estrategia es efectiva solo si la quimioterapia se aplica de forma simultánea y constante tanto a los cerdos como a los humanos con una eficacia de fármaco respectiva del 90 % (Tabla 4.1). En esta estrategia se combina vacunación y quimioterapia, el resultado es efectivo debido a que se elimina la teniasis humana y la cisticercosis humana y porcina (Figura 4.7A y 4.7B).

La estrategia uno y dos se pueden resumir en la tabla 4.1, la cual muestra las estrategias planteadas previamente, considerando el cero como la edad de dos o tres meses del cerdo y la segunda estrategia que es considerar sin desplazar el cero de la edad de los cerdos.

Propuestas	Estrategia	Vacunación						Quimioterapia			Eficacia (%)	Cobertura (%)		
		Puerco			Puerco			Humanos						
		Dosis												
		1	2	3	1			1						
		mes	día	mes	día	mes	día	mes	día	mes	día	duración (meses)		
1	Puerco	0	1									100	100	
		0	1	11	26							100	82	
		0	1	12	24							82	82	
	Vacunación al puerco más quimioterapia al humano	0	14	22					14	22	2	90	90	
2	Puerco	0.5	11	25								100	100	
	Vacunación puerco más quimioterapia al humano	0.25	12	9				12	9			100	82	
	y puerco							12	9	2		90	90	

Tabla 4.1: Propuesta de las estrategias de vacunación. 1 corresponde a las estrategias en dónde el cero corresponde a la edad de dos o tres meses del cerdo. 2 corresponde a las estrategias en dónde se toma el cero como la edad de nacimiento del cerdo.

Capítulo 5

Discusión y Conclusiones

5.1. Discusión

En el capítulo 2 se presentó un modelo matemático de la transmisión de teniasis-cisticercosis basado en el ciclo de vida del parásito, que consiste de un conjunto de tres ecuaciones diferenciales ordinarias; tales ecuaciones son dependientes de la densidad y describen el flujo del parásito a través del huésped definitivo e intermedio, así como el flujo de los humanos infectados con cisticercosis.

Los valores de los parámetros utilizados en el modelo, se asumieron de valores reportados en la literatura y algunos otros tales como los coeficientes de severidad ($\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$) y los de transmisión ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$), se dedujeron a partir del diagrama de bifurcaciones (ver capítulo 2). Con los valores de los parámetros de transmisión y severidad, el modelo imita los patrones observados de teniasis humana, cisticercosis porcina y humana.

Otro aspecto importante sobre el modelo, es que inicialmente el modelo involucra la variable tiempo, pero con un cambio de variable se logró ignorar el tiempo y quedarse únicamente con la variable edad. Es posible hacer varias modificaciones al modelo actual, como por ejemplo incluir el comportamiento del tiempo y la edad, con el propósito de trabajar ahora con las variables tiempo y edad simultáneamente. Es importante mencionar que cualquier modelo matemático, no importa lo simple o complicado que sea, está formado por un conjunto de supuestos, los cuales conducen a conclusiones.

En general, la carga media parasitaria para la teniasis humana y la cisticercosis humana y porcina alcanzan el valor de cero cuando la eficacia de la vacuna es del 100 %

(Figuras 4.1, 4.2, 4.3, 4.4). Cuantitativamente, la tasa de disminución de la carga parasitaria depende del porcentaje de eficacia de la vacuna y de la cobertura. Cuanto más cerca está la eficacia de la vacuna al 100 % más rápido es la disminución.

Los susceptibles humanos a teniasis (S) muestran un pico abrupto alrededor del primer año de edad; los susceptibles a la cisticercosis porcina pueden disminuir exponencialmente (Figura 4.1) o bien decaer más rápidamente (Figuras 4.2-4.4).

El comportamiento para la prevalencia de la infección J es prácticamente el mismo para todos los casos (figuras 4.2-4.4): hay un aumento en los meses 6 y 7 y posteriormente se observa que decrece muy rápida hasta llegar a cero, lo cual ocurre al año o un poco más. Sin embargo, independientemente de la cobertura y eficacia usada, es posible erradicar la infección y no correr el riesgo de que el ciclo continúe su camino.

De la tabla 4.1 se puede observar que hay una gran cantidad de estrategias de intervención masiva con las que es posible eliminar la tenia/cisticercosis. Es importante mencionar que las simulaciones numéricas realizadas en las secciones previas son generales en su aplicación, es decir no están limitadas a una ciudad, país o continente, por lo que se pueden aplicar a cualquier lugar del mundo.

En caso de que se tenga una eficacia de vacuna del 100 %, es suficiente una sola dosis de vacunación en puercos, siempre y cuando se tenga una cobertura superior al 82 % (“inmunidad colectiva”), de esa forma la infección se eliminará. Pero si la eficacia de la vacuna es del orden del 82 % y la cobertura también, el modelo predice que para eliminar la infección, es necesario aplicar 2 dosis de vacuna, la primera al mes de nacidos y la segunda a 1.065 años de edad. Es importante realizar esa segunda dosis en ese tiempo establecido, de lo contrario se correrá el riesgo de tener una infección mayor tanto en puercos con cisticercosis como en humanos con tenia. En el peor de los casos, cuando la eficacia de la vacuna es del 82 % y la cobertura del 60 %, la estrategia exitosa consiste en dos dosis de vacunación porcina, una aplicada a cerdos de un mes de edad y la segunda a cerdos de 1.22 años de edad y además quimioterapia al humano entre 14 y 16 meses de edad.

Cualquier programa de intervención debe contemplar la necesidad de estimar varios parámetros de la población a la que se le desea aplicar el programa. En todos los casos, es obligatorio realizar una prueba diagnóstica para la teniasis humana y la cisticercosis

porcina, las densidades poblacionales de poblaciones humanas y porcinas, la eficacia de la vacuna y el fármaco antihelmíntico y la cobertura de la vacunación y el tratamiento farmacológico que se utilizará.

Una vez que todas estas estimaciones han sido recopiladas, cualquier persona interesada en eliminar la infección local o globalmente puede usar el programa generado en esta tesis con el propósito de simular las mejores estrategias de vacunación porcina o vacunación porcina combinada con quimioterapia de cerdo y/o humana.

El éxito de nuestro modelo proviene del hecho de que formulamos un modelo dependiente de la densidad del ciclo de vida real del parásito y que derivamos de este modelo un modelo compartamental de Susceptible-Infectado con el que podríamos interrogar las diferentes estrategias de intervención. El número reproductivo básico (ecuación X parte I) es uno y el mismo para ambos modelos.

5.2. Conclusiones

Se desarrolló el primer modelo dependiente de la densidad basado en la dinámica de transmisión real de la teniasis-cisticercosis, es uno de los primeros modelos de parásitos helmintos que permite la evaluación del impacto de las intervenciones quimioterapéuticas en todos los huéspedes involucrados en el ciclo de vida del parásito. Del modelo dependiente de la densidad, se obtuvo directamente un modelo compartamental con infección susceptible con el cual fue posible evaluar el impacto de las estrategias de vacunación. Todo el modelo representa un avance significativo en comparación con los modelos anteriores de teniasis-cisticercosis.

Apéndice A

El desarrollo matemático

A.1. Primer y segundo momento

A.1.1. La función binomial negativa

Sea $\alpha > 0$ y $0 < p < 1$ entonces la función binomial negativa se representa como

$$f(x; \alpha, p) \equiv P_r(X = x) = p^\alpha \binom{-\alpha}{x} (-1)^x (1-p)^x \quad (\text{A.1})$$

Es posible demostrar que

$$f(x; \alpha, p) = p^\alpha \binom{-\alpha}{x} (-1)^x (1-p)^x = p^\alpha (-1)^x \binom{\alpha + x - 1}{x} (1-p)^x$$

El desarrollo de la igualdad se muestra a continuación

$$\begin{aligned} f(x; \alpha, p) &= p^\alpha \binom{-\alpha}{x} (-1)^x (1-p)^x = \left[\frac{p^\alpha (-\alpha)(-\alpha-1)\dots(-\alpha-x)! \dots}{(-\alpha-x)! x!} \right] (1-p)^x \\ &= \left[\frac{p^\alpha (-\alpha)(-\alpha-1)\dots(-\alpha-x+1) \dots}{x!} \right] (1-p)^x = \left[\frac{p^\alpha (-1)^x (\alpha)(\alpha+1)\dots(\alpha+x-1)}{x!} \right] (1-p)^x \\ &= \left[\frac{p^\alpha (-1)^x (\alpha+x-1)!}{(\alpha-1)! x!} \right] (1-p)^x = p^\alpha (-1)^x \binom{\alpha+x-1}{x} (1-p)^x \end{aligned}$$

Ahora se toma $-1 < t < 1$ y desarrollando en serie de Taylor $(1-t)^\alpha$ se tiene entonces que

$$(1-t)^{-\alpha} = 1 + (-t)(-\alpha) + (-\alpha)(-\alpha-1)\frac{-t^2}{2} + \dots + \frac{-\alpha!(-t)^x}{x!(-\alpha-x)!} + \dots = \sum_{i=0}^{\infty} \binom{-\alpha}{x} (-t)^x$$

Si se considera que $t = 1 - p$ entonces $(1 - 1 + p)^{-\alpha} = p^{-\alpha}$ de la ecuación anterior se tiene que

$$p^{-\alpha} = \sum_{i=0}^{\infty} \binom{-\alpha}{x} (1-p)^x$$

Multiplicando ambos lados por $p^{-\alpha}$

$$1 = p^{\alpha} \sum_{i=0}^{\infty} \binom{-\alpha}{x} (1-p)^x$$

Demostrando que $\sum_{i=0}^{\infty} f(x_i; \alpha, p) = 1$

A.1.2. Funcion generadora

La función generadora par la distribución binomial negativa considerando $-1 < t < 1$

$$\Phi_x(t) = \sum_{i=0}^{\infty} P(X = x)t^x = \sum_{i=0}^{\infty} f(x; \alpha, p)t^x \quad (\text{A.2})$$

Entonces

$$\Phi_x(t) = p^{\alpha} \sum_{i=0}^{\infty} \binom{-\alpha}{x} (-1)^x (1-p)^x t^x = p^{\alpha} \sum_{i=0}^{\infty} \binom{-\alpha}{x} (-t(1-p))^x$$

Sea $s = -t(1-p)$, entonces la función generadora para la binomial negativa es

$$\Phi_x(t) = p^{\alpha} (1+s)^{-\alpha} = p^{\alpha} (1 + (-t(1-p)))^{-\alpha} = \left(\frac{p}{1-t(1-p)} \right)^{\alpha} \quad (\text{A.3})$$

A.1.3. Valor esperado

Para obtener el valor esperado, se toma la ecuación A.3 y se deriva, entonces

$$\Phi'_x(t) = \alpha p^{\alpha} [1 - t(1-p)]^{-(\alpha+1)} (1-p) \quad (\text{A.4})$$

Ahora $E(x) = \Phi'_x(1)$ entonces

$$\Phi'_x(1) = \alpha p^\alpha [1 - 1 + p]^{-(\alpha+1)} (1-p) = \alpha p^\alpha (p)^{-(\alpha+1)} (1-p) = \frac{\alpha(1-p)}{p}$$

Entonces

$$E(x) = \frac{\alpha(1-p)}{p} \quad (\text{A.5})$$

A.1.4. La varianza

Para encontrar la varianza, se considera que $Var(x) = E(x^2) - (E(x))^2 = \Phi''_x(1) + \Phi'_x(1) - (\Phi'_x(1))^2$. Como ya se tiene la primera derivada de la función generadora, solo resta obtener la segunda derivada de ella, entonces de A.4 se tiene que

$$\Phi''_x(t) = \alpha p^\alpha (\alpha + 1) [1 - t(1-p)]^{-(\alpha+2)} (1-p)^2 \quad (\text{A.6})$$

Ahora si la ecuación A.6 se evalúa en 1, se tiene

$$\Phi''_x(1) = \alpha p^\alpha (\alpha + 1) [1 - 1 + p]^{-(\alpha+2)} (1-p)^2 = \alpha(\alpha + 1) \left(\frac{1-p}{p} \right)^2 \quad (\text{A.7})$$

De A.5 y A.7 se tiene que la varianza es

$$\begin{aligned} Var(x) &= \alpha(\alpha + 1) \left(\frac{1-p}{p} \right)^2 + \frac{\alpha(1-p)}{p} - \left(\frac{\alpha(1-p)}{p} \right)^2 \\ &= \frac{\alpha(\alpha + 1)(1-p)^2 + \alpha(1-p)p - \alpha^2(1-p)}{p^2} \\ &= \frac{\alpha(1-p)}{p^2} (\alpha(\alpha + 1)(1-p) + p - \alpha(1-p)) \\ &= \frac{\alpha(1-p)}{p^2} \end{aligned}$$

Entonces la varianza es

$$Var(x) = \frac{\alpha(1-p)}{p^2} \quad (\text{A.8})$$

A.2. El cambio de parásitos (tenias) en función del tiempo

Tomando en cuenta las siguiente ecuación

$$\frac{dP_1}{dt} = b_1 H_1 H_2 D_1 \sum_{i=0}^{\infty} i p_1(i) (t - T_1) - H_1 \sum_{i=0}^{\infty} \mu_1(i) i p_1(i) - b_1 H_1 \sum_{i=0}^{\infty} i p_1(i) \quad (\text{A.9})$$

y considerando que

$$\langle i \rangle = \frac{P}{H} \quad (\text{A.10})$$

y que

$$\langle i^2 \rangle = \frac{P}{H} + \frac{P^2(k+1)}{H^2 k} = \sum_{i=0}^{\infty} i^2 p(i) \quad (\text{A.11})$$

sustituimos en A.9 y tenemos

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} &= b_1 H_1 H_2 D_1 \frac{P_2}{H_2} (t - T_1) - H_1 \sum_{i=0}^{\infty} \mu_1(i) i p_1(i) \\ &\quad - H_1 \sum_{i=0}^{\infty} \alpha_1 i^2 p_1(i) - b_1 H_1 \frac{P_1}{H_1} \\ &= b_1 H_1 D_1 P_2 (t - T_1) - H_1 \mu_1 \frac{P_1(t)}{H_1} - H_1 \alpha_1 \sum_{i=0}^{\infty} i^2 p_1(i) - b_1 P_1(t) \end{aligned}$$

sustituimos A.11 en el penúltimo término

$$\frac{dP_1}{dt} = b_1 H_1 D_1 P_2 (t - T_1) - H_1 \mu_1 \frac{P_1(t)}{H_1} - H_1 \alpha_1 \left(\frac{P_1(t)}{H_1} + \frac{P_1^2(t)(k_1 + 1)}{H_1^2 k_1} \right) - b_1 P_1(t)$$

desarrollamos

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} &= b_1 H_1 D_1 P_2 (t - T_1) - H_1 \mu_1 \frac{P_1(t)}{H_1} - H_1 \alpha_1 \frac{P_1(t)}{H_1} - \frac{\alpha_1 P_1^2(t)(k_1 + 1) H_1}{H_1^2 k_1} - b_1 P_1(t) \\ &= b_1 H_1 D_1 P_2 (t - T_1) - \mu_1 P_1(t) - \alpha_1 P_1(t) - \frac{\alpha_1 P_1^2(t)(k_1 + 1)}{H_1 k_1} - b_1 P_1(t) \end{aligned}$$

reagrupando términos tenemos que

$$\frac{dP_1}{dt} = b_1 H_1 D_1 P_2 (t - T_1) - P_1(t) (\mu_1 + \alpha_1 + b_1) \frac{\alpha_1 P_1^2(t)(k_1 + 1)}{H_1 k_1} \quad (\text{A.12})$$

A.3. El cambio de parásitos (cisticercosis cerdo) en función del tiempo

Para

$$\begin{aligned} \frac{dP_2}{dt} = & \beta_2 D_2 H_2 E(t - T_2) - H_2 \sum_{i=0}^{\infty} (\mu_3 + \alpha_2 i) i p_2(i) - \\ & b_2 H_2 \sum_{i=0}^{\infty} i p_2(i) - \beta_1 H_1 H_2 \sum_{i=0}^{\infty} i p_1(i) \end{aligned} \quad (\text{A.13})$$

desarrollamos y sustituimos los valores de A.10

$$\frac{dP_2}{dt} = \beta_2 D_2 H_2 E(t - T_2) - H_2 \mu_3 \sum_{i=0}^{\infty} i p_2(i) - H_2 \alpha_2 \sum_{i=0}^{\infty} i^2 p_2(i) - b_2 H_2 \frac{P_2(t)}{H_2} - \beta_1 H_1 H_2 \frac{P_2(t)}{H_2}$$

sustituimos los valores A.11

$$\begin{aligned} \frac{dP_2}{dt} = & \beta_2 D_2 H_2 E(t - T_2) - H_2 \mu_3 \frac{P_2(t)}{H_2} - H_2 \alpha_2 \left(\frac{P_2}{H_2} + \frac{P_2^2(k+1)}{H_2^2 k_2} \right) - b_2 P_2(t) - \beta_1 H_1 P_2(t) \\ = & \beta_2 D_2 H_2 E(t - T_2) - \mu_3 P_2(t) - \alpha_2 P_2 - \alpha_2 \frac{P_2^2(k+1)}{H_2 k_2} - b_2 P_2(t) - \beta_1 H_1 P_2(t) \end{aligned}$$

reagrupando términos tenemos

$$\frac{dP_2}{dt} = \beta_2 D_2 H_2 E(t - T_2) - P_2(t) (\mu_3 + b_2 + \alpha_2 + \beta_1 H_1) - \frac{\alpha_2 P_2^2(t)(k+1)}{H_2 k_2} \quad (\text{A.14})$$

A.4. El cambio de parásitos (cisticercosis humano) en función del tiempo

Para

$$\frac{dP_3}{dt} = \beta_3 D_3 H_3 E(t - T_3) - P_3(t) (\mu_4 + \alpha_3) - b_1 H_3 \sum_{i=0}^{\infty} i p_3(i) \quad (\text{A.15})$$

usando A.10 en la ecuación anterior tenemos

$$\begin{aligned}\frac{dP_3}{dt} &= \beta_3 D_3 H_3 E(t - T_3) - P_3(t) (\mu_4 + \alpha_3) - b_1 H_3 \frac{P_3(t)}{H_3} \\ &= \beta_3 D_3 H_3 E(t - T_3) - P_3(t) (\mu_4 + \alpha_3) - b_1 P_3(t)\end{aligned}$$

por lo tanto

$$\frac{dP_3}{dt} = \beta_3 D_3 H_3 E(t - T_3) - P_3(t) (\mu_4 + \alpha_3 + b_1) \quad (\text{A.16})$$

A.5. La intensidad media de la teniasis en humano en función de la edad

Considerando

$$\frac{dE(t)}{dt} = \lambda P_1(t) - \mu_2 E(t - T) - \beta_2 H_2 E(t - T_2) - \beta_3 H_3 E(t - T_3) \quad (\text{A.17})$$

como la esperanza de vida de el huevo es muy corta (al compararla con la esperanza de vida del parásito adulto o en forma de larva), se considera que densidad de huevos en el medio ambiente esta en equilibrio si ($\frac{dE}{dt} = 0$) por lo que

$$0 = \lambda P_1 - \mu_2 E(t - T) - \beta_2 H_2 E(t - T_2) - \beta_3 H_3 E(t - T_3)$$

reagrupando términos

$$\begin{aligned}0 &= \lambda P_1 - E(t - T) (\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3) \Rightarrow \\ \lambda P_1 &= E(t - T) (\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3)\end{aligned}$$

despejamos $E(t)$

$$E(t - T) = \frac{\lambda P_1(t)}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} \quad (\text{A.18})$$

considerando

$$\frac{dP_1}{dt} = \beta_1 D_1 H_1 P_2(t - T_1) - P_1(t) (b_1 + \mu_1 + \alpha_1) - \frac{\alpha_1 P_1^2(t) (k_1 + 1)}{H_1 k_1} \quad (\text{A.19})$$

A.6. LA INTENSIDAD MEDIA DE LA CISTICERCOSIS (CERDO) EN FUNCIÓN DE LA EDAD 69

sustituimos $M = \frac{P}{H}$

$$\frac{dM_1}{da} = \frac{\beta_1 D_1 H_1 H_2 M_2(a)}{H_1} - \frac{M_1(a) H_1}{H_1} (b_1 + \mu_1 + \alpha_1) - \frac{\alpha_1 M_1^2(a) H_1^2 (k_1 + 1)}{H_1^2 k_1}$$

eliminando términos

$$\frac{dM_1(a)}{da} = \beta_1 D_1 H_2 M_2(a) - M_1(a) (b_1 + \mu_1 + \alpha_1) - \frac{\alpha_1 M_1^2(a) (k_1 + 1)}{k_1} \quad (\text{A.20})$$

A.6. La intensidad media de la cisticercosis (cerdo) en función de la edad

Tenemos que

$$\frac{dP_2}{dt} = \beta_2 D_2 H_2 E(t - T_2) - P_2(t) (b_2 + \mu_3 + \alpha_2 + \beta_1 H_1) - \frac{\alpha_2 P_2^2(t) (k_2 + 1)}{H_2 k_2} \quad (\text{A.21})$$

sustituimos la ecuación A.18

$$\frac{dM_2(a)}{da} = \frac{\beta_2 D_2 H_2 \lambda P_1(t)}{(\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3) H_2} - \frac{P_2(t)}{H_2} (b_2 + \mu_3 + \alpha_2 + \beta_1 H_1) - \frac{\alpha_2 P_2^2(t) (k_2 + 1)}{H_2^2 k_2}$$

ahora $\frac{P}{H} = M$

$$\begin{aligned} \frac{dM_2(a)}{da} &= \frac{\beta_2 D_2 H_2 \lambda M_1(a) H_1}{(\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3) H_2} - \frac{M_2(a) H_2}{H_2} (b_2 + \mu_3 + \alpha_2 + \beta_1 H_1) - \frac{\alpha_2 M_2^2(a) H_2^2 (k_2 + 1)}{H_2^2 k_2} \\ &= \frac{\beta_2 D_2 \lambda M_1(a) H_1}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} - M_2(a) (b_2 + \mu_3 + \alpha_2 + \beta_1 H_1) - \frac{\alpha_2 M_2^2(a) (k_2 + 1)}{k_2} \end{aligned} \quad (\text{A.22})$$

A.7. La intensidad media de la cisticercosis en humano en función de la edad

De la ecuación A.10, se observa que $\frac{P}{H} = M$ tomando ecuación A.16 y sustituyendo M , se tiene

$$\begin{aligned}\frac{dM_3(a)}{dtH_3} &= \frac{\beta_3 D_3 H_3 E(t - T_3)}{H_3} - \frac{M_3(t) H_3}{H_3} (\mu_4 + \alpha_3 + b_1) \\ &= \beta_3 D_3 E(t - T_3) - M_3(a) (\mu_4 + \alpha_3 + b_1)\end{aligned}$$

sustituimos el valor de $E(t - T)$ (A.18)

$$\begin{aligned}\frac{dM_3(a)}{da} &= \frac{\beta_3 D_3 \lambda P_1(t)}{(\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3) H_1} - M_3(a) (\mu_4 + \alpha_3 + b_1) \\ &= \frac{\beta_3 D_3 \lambda M_1(a)}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} - M_3(a) (\mu_4 + \alpha_3 + b_1)\end{aligned}\tag{A.23}$$

A.8. Deducción de R_0

Consideremos el sistema de tres ecuaciones no-lineales obtenidos anteriormente para M_1 , M_2 y M_3

$$\begin{aligned}\frac{dM_1(a)}{da} &= \beta_1 D_1 H_2 M_2(a) - M_1(a) (b_1 + \mu_1 + \alpha_1) - \frac{\alpha_1 M_1^2(a) (k_1 + 1)}{k_1} \\ \frac{dM_2(a)}{da} &= \frac{\beta_2 D_2 \lambda M_1(a) H_1}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} - M_2(a) (b_2 + \mu_3 + \alpha_2 + \beta_1 H_1) - \frac{\alpha_2 M_2^2(a) (k_2 + 1)}{k_2} \\ \frac{dM_3(a)}{da} &= \frac{\beta_3 D_3 \lambda M_1(a)}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} - M_3(a) (\mu_4 + \alpha_3 + b_1)\end{aligned}$$

como $\alpha_i = 0$ ya que no estan involucrados con el número básico reproductivo, por lo que se tiene

$$\begin{aligned}\frac{dM_1(a)}{da} &= -(b_1 + \mu_1) M_1(a) + \beta_1 D_1 H_2 M_2(a) \\ \frac{dM_2(a)}{da} &= \frac{\beta_2 D_2 \lambda H_1}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} M_1(a) - (b_2 + \mu_3 + \beta_1 H_1) M_2(a) \\ \frac{dM_3(a)}{da} &= \frac{\beta_3 D_3 \lambda}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} M_1(a) - (\mu_4 + b_1) M_3(a)\end{aligned}$$

ahora ya tenemos un sistema de tres ecuaciones diferenciales lineales, por lo que es posible obtener sus eigenvalores ? para tal propósito renombramos las constantes

$$\begin{aligned}
A &= \beta_1 D_1 H_2 \\
B &= -(b_1 + \mu_1) \\
D &= \frac{\beta_2 D_2 \lambda H_1}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} \\
E &= -(b_2 + \mu_3 + \beta_1 H_1) \\
F &= \frac{\beta_3 D_3 \lambda}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} \\
G &= -(\mu_4 + b_1)
\end{aligned} \tag{A.24}$$

entonces tenemos que

$$\begin{aligned}
\frac{dM_1(a)}{da} &= -BM_1(a) + AM_2(a) \\
\frac{dM_2(a)}{da} &= DM_1(a) - EM_2(a) \\
\frac{dM_3(a)}{da} &= FM_1(a) - GM_3(a)
\end{aligned}$$

y calculamos los eigenvalores

$$\begin{vmatrix} B - \lambda & A & 0 \\ D & E - \lambda & 0 \\ F & 0 & G - \lambda \end{vmatrix} = (B - \lambda)(E - \lambda)(G - \lambda) - AD(G - \lambda) = 0$$

desarrollando términos tenemos

$$\begin{aligned}
(B - \lambda)(EG - E\lambda - G\lambda + \lambda^2) - ADG + AD\lambda &= 0 \\
BEG - BE\lambda - BG\lambda + B\lambda^2 - EG\lambda + E\lambda^2 + G\lambda^2 - \lambda^3 - ADG + AD\lambda &= 0
\end{aligned}$$

eliminando términos y reagrupando

$$\begin{aligned}
-\lambda^3 + (B + G + E)\lambda^2 + (-BE - BG - EG + AD)\lambda - ADG + BEG &= 0 \\
\lambda^3 - (B + G + E)\lambda^2 + (BE + BG + EG - AD)\lambda + ADG - BEG &= 0
\end{aligned}$$

tenemos que resolver una ecuación del tipo

$$\lambda^m + a_1\lambda^{m-1} + a_2\lambda^{m-2} + \dots + a_m = 0$$

por lo que se usa el criterio de estabilidad de Routh-Herwitz, para nuestro caso tenemos $m = 3$, por lo que las condiciones de estabilidad que se deben cumplir que $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ y que $a_1a_2 > 0$.

P.D. que $a_1 > 0$, es decir $-(B + G + E) > 0$, sustituimos los valores de cada constante A.24

$$\begin{aligned} -(- (b_1 + \mu_1) - (b_2 + \mu_3 + \beta_1 H_1) - (\mu_4 + b_1)) &> 0 \Rightarrow \\ (b_1 + \mu_1) + (b_2 + \mu_3 + \beta_1 H_1) + (\mu_4 + b_1) &> 0 \end{aligned}$$

como todas las constantes son positivos entonces queda demostrado que $a_1 > 0$

P.D. que $a_3 > 0$, es decir $(ADG - BEG) > 0$, reagrupando $G(AD - BE) > 0$, vemos que de A.24 $G = -(\mu_3 + b_1)$ por lo que $G < 0$ ya que las dos constantes son positivas, ahora veamos que sucede con $AD - BE$ sustituimos los valores de cada constante

$$\begin{aligned} AD - BE &= (\beta_1 D_1 H_2) \left(\frac{\beta_2 D_2 \lambda H_1}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} \right) - (- (b_1 + \mu_1)) (- (b_2 + \mu_3 + \beta_1 H_1)) > 0 \\ &\Rightarrow \frac{\beta_1 D_1 H_2 \beta_2 D_2 \lambda H_1}{\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3} > (b_1 + \mu_1) (b_2 + \mu_3 + \beta_1 H_1) \\ &\Rightarrow \frac{\beta_1 D_1 H_2 \beta_2 D_2 \lambda H_1}{(\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3) (b_1 + \mu_1) (b_2 + \mu_3 + \beta_1 H_1)} > 1 \end{aligned}$$

llamamos

$$R_0 = \frac{\beta_1 D_1 H_2 \beta_2 D_2 \lambda H_1}{(\mu_2 + \beta_2 H_2 + \beta_3 H_3) (b_1 + \mu_1) (b_2 + \mu_3 + \beta_1 H_1)} \quad (\text{A.25})$$

entonces $R_0 > 1$ es decir el parásito persiste endémica en la población, por lo que $a_3 > 0$ Falta demostrar que $a_1a_2 > a_3$, ya se demostró que $a_1 > 0$ y que $a_3 > 0$, si demostramos que $a_2 > 0$ podríamos concluir que $a_1a_2 > a_3$,

P.D. que $a_2 > 0 \Rightarrow BE + G(B + E) - AD > 0 \Rightarrow BE + G(B + E) > AD \Rightarrow$,

$$\frac{BE + G(B + E)}{AD} > 1$$

ahora vemos que $BE > 0$ y que $G < 0$ y $B + E < 0 \Rightarrow G(B + E) > 0$, $A > 0$ y $D > 0 \Rightarrow AD > 0$ por lo que se cumple que

$$\frac{BE + G(B + E)}{AD} > 1$$

entonces $a_2 > 0 \therefore a_1a_2 > a_3$, cumple las condiciones de estabilidad.

Apéndice B

El programa

B.1. Modelo simple

El programa para el modelo matemático, de las ecuaciones 2.28, 2.29 y 2.30 en función de la edad en fortran 90 es el siguiente:

```
program euler1
  real k1,k2,lamda,mu1,mu2,mu3,mu4
  character*64 nombre1
  dimension z1(0:3000),z2(0:3000),z3(0:3000)
  write(*,*)' Escribe k1'
  read(*,*) k1
  write(*,*)' Escribe k2'
  read(*,*) k2
  write(*,*) ' Escribe beta1'
  read(*,*) beta1
  write(*,*) ' Escribe beta2'
  read(*,*) beta2
  write(*,*) ' Escribe beta3'
  read(*,*) beta3
  write(*,*) ' Escribe D1'
  read(*,*) D1
  write(*,*) ' Escribe D2'
  read(*,*) D2
  write(*,*) ' Escribe D3'
  read(*,*) D3
```

```

write(*,*)' Escribe H1'
read(*,*) H1
.
.
.
Do k=0,n
    tf=ti+float(k)*h
    z1(k+1)=z1(k)+h*r1*z2(k)-h*r2*z1(k)-h*r3*z1(k)**2.0
    z2(k+1)=z2(k)+h*s1*z1(k)-h*s2*z2(k)-h*s3*z2(k)**2.0
    z3(k+1)=z3(k)+h*e1*z1(k)-h*e2*z3(k)
    write(20,*)tf,z1(k+1),z2(k+1),z3(k+1)
enddo
CLOSE (20)
end

```

B.2. Quimioterapia en cerdo

```

program euler1
.
.
.
Do k=0,n
    tf=ti+float(k)*h
    z1(k+1)=z1(k)+h*r1*z2(k)-h*r2*z1(k)-h*r3*z1(k)**2.0
    z2(k+1)=z2(k)+h*s1*z1(k)-h*s2*z2(k)-h*s3*z2(k)**2.0
    z3(k+1)=z3(k)+h*e1*z1(k)-h*e2*z3(k)
    write(20,*)tf,z1(k+1),z2(k+1),z3(k+1)
enddo
CLOSE (20)
end

```

B.3. Quimioterapia en Tenia

```

.
.

```

```
Do k=0,n
  tf=ti+float(k)*h
  z1(k+1)=z1(k)+h*r1*z2(k)-h*r2*z1(k)-h*r3*z1(k)**2.0
  z2(k+1)=z2(k)+h*s1*z1(k)-h*s2*z2(k)-h*s3*z2(k)**2.0
  z3(k+1)=z3(k)+h*e1*z1(k)-h*e2*z3(k)
  write(20,*)tf,z1(k+1),z2(k+1),z3(k+1)
enddo
CLOSE (20)
end
```


Apéndice C

Las publicaciones


C.1. Artículo 1

José et al. *Theoretical Biology and Medical Modelling* (2018) 15:18
<https://doi.org/10.1186/s12976-018-0090-0>

Theoretical Biology and Medical Modelling

RESEARCH

Open Access




Mathematical model of the life cycle of taenia-cysticercosis: transmission dynamics and chemotherapy (Part 1)

Marco V. José^{1*}, Juan R. Bobadilla¹, Norma Y. Sánchez-Torres¹ and Juan Pedro Laclette²

Abstract
Background: *Taenia solium* is the aetiological agent of human taeniasis, pig cysticercosis and human neurocysticercosis, which are serious public health problems, especially in developing countries.
Methods: A mathematical model of the transmission dynamics of taeniasis-cysticercosis is formulated. The model consists of a coupled system of differential equations, which are density-dependent equations for describing the flow of the parasite through the life cycle. The model is hybrid since it comprises deterministic equations with stochastic elements which describe changes in the mean parasite burden and incorporates the overall pattern of the parasites' distribution.
Results: Sensitivity and bifurcation analyses were carried out to determine the range of values of the model. The model can reproduce the observed epidemiological patterns of human taeniasis, pig and human cysticercosis. For example, for a wide range of parameter values, the mean intensity of adult worms tends to rapidly stabilise in one parasite per individual host. From this model, we also derived a Susceptible-Infected model to describe the prevalence of infection in humans and pigs. Chemotherapeutic interventions against pig cysticercosis or human taeniasis may reduce rapidly and effectively the mean intensity of human taeniasis, pig cysticercosis and human cysticercosis. This effect can be achieved even if the protective efficacy of the drug is of the order of 90% and the coverage rate is 90%. This means that health in humans infected either with adult worms or cysticerci may be achieved by the application of anthelmintic drugs against pig cysticercosis. However, treatment against human cysticercosis alone, does not influence neither human taeniasis nor pig cysticercosis. This is because human cysticercosis infection does not influence the value of the basic reproductive number (R_0).
Conclusions: Even coverage of 100% in the administration of anthelmintics did not eliminate the infection. Then elimination of the infection in all hosts does not seem a feasible goal to achieve by administering only chemotherapeutic interventions. Throughout the manuscript a discussion of our model in the context of other models of taeniasis-cysticercosis is presented.
Keywords: Taenia-cysticercosis, Mathematical model, Chemotherapeutic interventions, Prevention and control, Susceptible-infected model

* Correspondence: marcojose@biomedicaz.unam.mx
 Theoretical Biology Group, Instituto de Investigaciones Biomédicas,
 Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510
 CDMX, México
 Full list of author information is available at the end of the article



 © The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Figura C.1: Para descargar: <https://doi.org/10.1186/s12976-018-0090-0>

C.2. Artículo 2

Sánchez-Torres et al. *Theoretical Biology and Medical Modelling* (2019) 16:4
<https://doi.org/10.1186/s12976-019-0100-x>

Theoretical Biology
and Medical Modelling

RESEARCH

Open Access



How to eliminate taeniasis/cysticercosis: porcine vaccination and human chemotherapy (Part 2)

Norma Y. Sánchez-Torres¹, Juan R. Bobadilla¹, Juan P. Lacleste² and Marco V. José^{1*}

Abstract

Background: The application of effective vaccines against pig cysticercosis and mass chemotherapy against pig cysticercosis and human taeniasis have shown the feasibility of interrupting the parasite's life cycle in endemic areas.

Methods: A mathematical model that divides the population into susceptible, infected, and vaccinated individuals is formulated. The model is based upon the life cycle of the parasite. Computer numerical simulation experiments to evaluate the impact of pig vaccination under different vaccination schedules and combined intervention strategies including pig vaccination and anthelmintic treatment against human taeniasis are carried out.

Results: Vaccination against either pig cysticercosis or against human taeniasis will influence the transmission dynamics not only among vaccinees but also the dynamics of the other hosts as well. When the protective efficacy and/or the coverage rate is less than 100%, different mass interventions like vaccinating the pig population twice in combination with chemotherapeutic treatment against human taeniasis, the elimination of the infection in both pigs and humans can also be achieved.

Conclusions: Our mathematical model has the potential for planning, and designing effective intervention strategies including both mass vaccination and/or chemotherapeutic treatment to eliminate pig cysticercosis, human taeniasis and human neurocysticercosis. The model can be adapted to any given community with mild, moderate endemicity, or even in hyperendemic regions.

Keywords: Taenia-cysticercosis, Susceptible-infected mathematical model, Vaccination strategies, Chemotherapeutic interventions, Elimination, Eradication, Computer simulation experiments, Public health

Background

Tapeworms were among the first known parasites of humans, recorded by Hippocrates and Aristotle in ~ 300 BC [1], but a safe and efficient cure to larval tapeworm infection in humans has yet to be found. Cysticercosis is a severe parasitic disease in humans and account for 1 of the 17 neglected tropical diseases prioritized by the World Health Organization [2]. Larval tapeworms can persist asymptotically in a human host for decades [3], eventually causing a spectrum of debilitating pathologies [4]. When diagnosed, the disease is often at an

advanced stage at which surgery is no longer an option [5]. Tapeworm infections are highly prevalent worldwide [6], and their human disease burden has been estimated at 1 million disability-adjusted life years, comparable with African trypanosomiasis, river blindness and dengue fever. Tapeworms (Platyhelminthes, Cestoda) are passively transmitted between hosts and parasitize virtually every vertebrate species [7]. Their morphological adaptations to parasitism include the absence of a gut, a head and light-sensing organs, and they possess a unique surface (tegument) that can withstand host-stomach acid and bile but is still penetrable enough to absorb nutrients [7]. Tapeworms are the only one of three major groups of worms that parasitize humans, the others being flukes (Trematoda) and round worms (Nematoda),

* Correspondence: marcos@biomedicas.unam.mx

¹Theoretical Biology Group, Biomedical Research Institute, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 0-451 0 CDMX, Mexico

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Figura C.2: Para descargar: <https://doi.org/10.1186/s12976-019-0100-x>

Bibliografía

Acevedo, A.

1982. *Economic impact of porcine cysticercosis. In: Cysticercosis: present state of knowledge and perspectives (ed. Flisser A, Willm K, Laclette JP, Larralde C, Ridaura C, Beltrán F.)*. New York: Academic Press.

Allan, J., M. Velazquez-Thom, J. Garcia-Noval, R. Torres-Alvarez, F. C. Yurrita, P., F. Mata, H. Soto de Alfaro, and P. Craig

1996. Epidemiology of intestinal taeniasis in four, rural, guatemalan communities. *Ann. Trop. Med Parasitol.*, 90:157–165.

Aluja, A. and A. Villalobos

2000. Cisticercosis por taenia solium en cerdos de México. *Vet. Méx.*, 31(3).

Aluja, A. S., F. Escobar, F. Escobedo, A. Flisser, J. P. Laclette, C. Larralde, I. Madrazo, V. Velázquez, and K. Willms

1982. *Cisticercosis*. Fondo de Cultura Económica.

Anderson, R. M.

1980. The dynamics and control of direct life cycle helminth parasites. *Lectures Notes Biomathematics*, 39:278–322.

Anderson, R. M.

1982. *Population Dynamics of Infectious Diseases. Theory and Applications*. London: Chapman and hall.

Anderson, R. M. and R. May

1979. Population biology of infectious diseases ii. *Nature.*, 280:455–61.

Anderson, R. M. and R. May

1982. Population dynamics of human helminth infections: control by chemotherapy. *Nature.*, 297:557–63.

Anderson, R. M. and R. May

1985. Helminth infections in humans: mathematical models, population dynamics, and control. *Adv Parasitol.*, 24:1–101.

Anderson, R. M. and R. May

1995. *Infectious diseases of humans. Dynamics and Control*. Oxford: Oxford: Oxford University Press.

Anderson, R. M. and G. F. Medley

1985. Community control of helminth infections of man by mass and selective chemotherapy. *Parasitology.*, 90:629–60.

Apt, W. L.

2013. *Parasitología*. México: McGRAW-HILL.

Arnal, A.

2016. Solitaria tenia, lombriz (síntomas y tratamiento). [Web; accedido el 27-12-2017].

Asada, J., H. Otagaki, F. Kaji, K. Aokage, and G. Ochi

1956. On the longevity and development of the pork and beef tapeworms in human host. *Tokyo Iji Shinshi*, 73:153–156.

Assana, E., C. Kyngdon, C. Gauci, S. Geerts, P. Dorny, R. De Deken, G. Anderson, A. Zoli, and M. Lightowers

2010. Elimination of *taenia solium* transmission to pigs in a field trial of the tsol 18 vaccine in cameroon. *Int J Parasitol.*, 40(5):515–519.

Assana, E., M. Lightowers, A. Zoli, and S. Geerts

2013. *Taenia solium* taeniosis/cysticercosis in Africa: risk factors, epidemiology and prospects for control using vaccination. *Vet Parasitol.*, 195(1-2):14–23.

Braae, U. C., B. Devleeschauwer, S. Gabriël, P. Dorny, N. Speybroeck, P. Magnussen, P. Torgerson, and M. Vang

2016. Cystisim: an agent based model for taenia solium transmission and control. *PLoS Negl Trop Dis.*, 10(12):e0005184.

Brunetti, E., P. Kern, and D. Vuitton

2010. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop.*, 114:1–16.

Budke, C., A. J. White, and H. Garcia

2009. Zoonotic larval cestode infections: neglected tropical diseases? *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 3(2).

Carabin, H. Winkler, A. and P. Dorny

2017. *Taenia solium* cysticercosis and taeniosis: Achievements from the past 10 years and the way forward. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(4).

Carabin, H. and A. Traoré

2014. *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis control and elimination through community-based interventions. *Current tropical medicine reports*, 1(4):181–193.

Cañedo, L., J. Laclette, A. Morales, E.(ed. Flisser, K. Wilms, J. Laclette, C. Larralde, C. Ridaura, and F. Beltrán

1982. *Evagination of the metacestode Taenia solium. In: Cysticercosis: present state of knowledge and perspectives.* Academic Press.

Copado, B.

1996. *Estudio del comportamiento del cerdo rural no confinado (Tesis de maestría).* Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM.

Coyle, C., S. Mahanty, J. Zunt, M. Wallin, P. Cantey, A. White, and et al.

2012. Neurocysticercosis: neglected but not forgotten. *PLoS Negl Trop Dis.*, 6(5):e1500.

Cruz, M., A. Davis, H. Dixon, P. Z.S., and J. Proano

1989. Operational studies on the control of taenia solium taeniasis/cisticercosis in ecuador. *Bull. WHO*, 67:401–407.

de la Salud., O. M.

2003. Control de neurosisticercosis a56/10. URL <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79988/1/sa>

Devleeschauwer, B., A. Allepuz, V. Dermauw, M. Johansen, M. Laranjo-González, and G. Smit

2017a. *Taenia solium* in europe: Still endemic? *Acta Tropica*, 165:96–99.

Devleeschauwer, B., A. Allepuz, V. Dermauw, M. Johansen, M. Laranjo-González, G. Smit, and et al.

2017b. *Taenia solium* in europe: Still endemic? *Acta Trop.*, 165:96–9.

- Díaz, M., N. Villalobos, A. Aluja, G. Rosas, E. Gómez-Conde, P. Hernández, C. Larralde, E. Sciutto, and G. Frago. 2003. Th1 and th2 indices of the immune response in pigs vaccinated against *taenia solium*, cysticercosis suggest various host immune strategies against the parasite. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 93:91–90.
- Dixon, H. B. and F. M. Lipscomb. 1961. Cysticercosis: an analysis and follow up of 450 cases. *Privy Council of Med Res Special Report Series*, 299:58.
- Dobson, A. 1985. The population dynamics of competition between parasites. *Parasitology*, 91:317–341.
- Dogiel, V. A. 1962. *General Parasitology*. Edinburgh and London: Oliver & Boyd.
- Díaz, S. C., A. R. Candil, V. P. Suate, M. L. Zazueta, M. M. Félix, R. R. Lozano, and et al. 1991. Epidemiologic study and control of taenia solium infections with praziquantel in a rural village of Mexico. *Am J Trop Med Hyg.*, 4:522–31.
- Díaz, S. C., A. R. Candil, M. B. Uribe, and K. Willms. 1990. Serology as an indicator of *taenia solium* tapeworm infections in a rural community in Mexico. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 84:563–6.
- Ecker, J. and P. Deplazes. 2004. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin. Microbiol. Rev.*, 17:107–35.
- Flecker, R., I. Pray, S. Santivañez, V. Ayvar, R. Gamboa, C. Muro, L. Moyano, V. Benavides, H. García, and S. O' Neal. 2017. Assessing ultrasonography as a diagnostic tool for porcine cysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis*, 11(1).
- Fliser, A., K. Willms, P. Laclette, C. Larralde, C. Ridaura, and F. Beltrán. 1982. *Cysticercosis. Present State of Knowledge And Perspective*. Academic Press United Kingdom.

- Flisser, A., C. Gauci, A. Zoli, J. Martinez-Ocana, A. Garza-Rodriguez, J. Dominguez-Alpizar, P. Maravilla, R. Rodriguez-Canul, G. Avila, L. Aguilar-Vega, C. Kyngdon, S. Geerts, and M. Lightowers
2004. Induction of protection against porcine cysticercosis by vaccination with recombinant oncosphere antigens. *Infect. Immun.*, 72(9):5292–5297.
- Flisser, A. and F. Malagon
1989. *Cisticercosis Humana*. México: Limusa.
- Flisser, A., F. Malagon, and H. Delgado
1997. *Cisticercosis Humana*. México: Facultad de Medicina UNAM.
- Fonte, L., J. Baldriche, J. Sarracent, Y. Hernández, and A. Fong
2016. Regulación por helmintos de las respuestas inmunitarias del hospedero. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 68(1):1–19.
- Garcia, H., A. Gonzalez, R. Gilman, L. Moulton, M. Verastegui, S. Rodriguez, C. Gavidia, and V. Tsang
2006. Combined human and porcine mass chemotherapy for the control of *t. solium*. *Am J Trop Med Hyg.*, 74(5):850–5.
- García, H., A. Gonzalez, and V. Tsang
2016. Elimination of *taenia solium* transmission in peru. *New England Journal of Medicine*, 375(12):1196–7.
- García, H., P. Moro, and P. Schantz
2007. Zoonotic helminth infections of humans: echinococcosis, cysticercosis and fascioliasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 20:489–94.
- García-Noval, J., J. Allan, C. Fletes, E. Moreno, F. De Mata, and R. Torres-Álvarez
1996. Epidemiology of taenia solium, taeniasis and cisticercosis in two rural guatemalan communities. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 55:282–9.
- Gemmell, M. A.
1977. Taeniidae: modification of the life span of the egg and the regulation of tapeworm populations. *Exp. Parasitol.*, 41:314–328.
- Gemmell, M. A.
1996. *Current knowledge of the epidemiology of the family taniidae: operational research*

- needs in planning control of Taenia solium. In: García HH, Martínez SM, editors. Taeniasis/Cysticercosis by T. Solium. Editorial Universo.*
- Gonzalez, A. E., N. Falcon, C. Gavidia, H. H. García, V. C. Tsang, T. Bernal, and *et al.*
1998. Time response curve of oxfendazole in the treatment of swine cysticercosis. *Am J Trop Med Hyg.*, 59:832–6.
- Gonzalez, A. E., N. Falcon, C. Gavidia, H. H. García, V. C. Tsang, T. Bernal, M. Romero, and R. H. Gilman
1997. Treatment of porcine cysticercosis with oxfendazole: a dose-response trial. *Vet Rec.*, 141(16):420–2.
- Gonzalez, A. E., H. H. García, R. H. Gilman, C. Gavidia, V. C. Tsang, T. Bernal, and *et al.*
1996. Effective, single-dose treatment of porcine cysticercosis with oxfendazole. *Am J Trop Med Hyg.*, 54(4):391–4.
- Gonzalez, A. E., C. Gavidia, N. Falcon, T. Bernal, T. Verastegui, H. H. Garcia, and *et al.*
2001. Protection of pigs with cysticercosis from further infections after treatment with oxfendazole. *Am J Trop Med Hyg.*, 65:15–8.
- Grisiola, J.S. and Wiederholt, W.
1982. Cns cysticercosis. *Arch Neurol*, 39:540–4.
- Hamer, W. H.
1906. The milroy lectures on epidemic disease in england. the evidence of variability and persistence of type. *The Lancet*, i:733–9.
- Hotez, P.
2008. Neglected infections of poverty in the united states of america. *PLoS Negl Trop Dis.*, 2(6):e256.
- Huerta, M., E. Sciutto, G. García, N. Villalobos, M. Hernández, G. Fragoso, J. Díaz, A. Díaz, S. Ramírez, R. Luna, J. García, E. Aguilar, S. Espinoza, G. Castilla, J. Bobadilla, M. José, C. Larralde, and A. Aluja
Vet. Parasitol. Vaccination against taenia solium cysticercosis in underfed rustic pigs of méxico: role of age, genetic background and antibody response. *2000*, 90:209–219.
- Insler, G. and L. Roberts
1976. Hymenolepis diminuta: lack of pathogenicity in the healthy rat host. *Exp. Parasitol.*, (39):351–357.

Jayashi, C., C. Kyngdon, C. Gauci, A. Gonzalez, and M. Lightowlers

2012. Successful immunization of naturally reared pigs against porcine cysticercosis with a recombinant oncosphere antigen vaccine. *Veterinary Parasitology.*, 188:261–267.

José, M.

1989. On the solution of mathematical models to human helminth infections. *J Math Biol.*, 27:707–15.

Kelesidis, T. and S. Tsiodras

2012. Extraparenchymal neurocysticercosis in the united states. *Am J Med Sci.*, 344(1):79–82.

Kermack, W. O. and A. G. McKendrick

1927. Contributions to the mathematical theory of epidemics, part 1. *Proc Roy Soc London Ser A.*, 115:700–21.

Keymer, A. E.

1982. *Tapeworm infections. In: Anderson RM, editor. The population dynamics of infectious diseases: theory and applications.* Chapman & Hall.

Keymer, A. E. and R. M. Anderson

1979. The dynamics of infection of tribolium confusum by hymenolepis diminuta: the influence of infective-stage density and spatial distribution. *Parasitol.*, 79:195–207.

Kostitsyne, V. A.

1934. *Symbiose, parasitisme et évolution Vol. 1. Editeur Paris.* Paris: Hermann & Cie.

Kraft, R.

2007. Cysticercosis: An emerging parasitic disease. *American Family Physician.*, 76(1):91–96.

Kyvsgaard, N. C., M. V. Johansen, and H. Carabin

2007. Simulating transmission and control of taenia solium infections using a reed-frost stochastic model. *Int J Parasitol.*, 37:547–58.

Lara-Sagahón, A., V. Khartchenko, and M. José

2007. Stability analysis of a delay difference sis epidemiological model. *Appl Math Sci.*, 1(26):1277–98.

Larralde, C. and A. Aluja

2006. *Cisticercosis guía para profesionales de la salud*. México: FCE, Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Fundación Mexicana para la Salud.

Lightowlers, M.

2004. Vaccination for the prevention of cysticercosis. *Dev Biol (Basel)*, 119:361–8.

Lightowlers, M., M. Donadeu, M. Elaiyaraaja, K. Maithal, K. Kumar, C. Gauci, S. Firestone, P. Sarasola, and T. Rowan

2016. Anamnestic responses in pigs to the *taenia solium* tsol18 vaccine and implications for control strategies. *Parasitology.*, 143(4):416–20.

Loo, L. and A. Braude

1982. Cerebral cysticercosis in san diego. a report of 23 cases and a review of the literature. *Medicine.*, 61:341–59.

López, G.

2008. *Manifestaciones y tratamiento de cisticercosis*. México: Facultad de Odontología (Tesina) UNAM.

May, R.

1977. Togetherness among schistosomes: Its effects on the dynamics of the infection. *Math. Biosc.*, 35:301–342.

McCormick, G., Z. Chin-Shing, and J. Heiden

1982. Cysticercosis cerebri. review of 127 cases. *Arch Neurol.*, 39:534–9.

Medina, M., E. Rosas, F. Rubio-Donnadieu, and J. Sotelo

1990. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in México. *Arch. Internal Med.*, 150:325–327.

Mendez, A.

1993. *Algunos datos pertinentes de la cisticercosis cerebral (en Las realidades regionales de la crisis nacional)*. El colegio de Michoacán (Ed. Jesús Tapia Santamaría).

Mkupasi, E. M., H. A. Ngowi, C. S. Sikasunge, P. S. Leifsson, and M. V. Johansen

2013. Efficacy of ivermectin and oxfendazole against *taenia solium* cysticercosis and other parasitoses in naturally infected pigs. *Acta Trop.*, 128(1):48–53.

Moloo, A.

2012. World health organization. neglected tropical diseases. URLhttp://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/.

Ndimubanzi, P., H. Carabin, C. Budke, H. Nguyen, Y.-J. Qian, E. Rainwater, and et al.
2010. A systematic review of the frequency of neurocytotoxicosis with a focus on people with epilepsy. *PLoS Negl Trop Dis.*, 4(11):e870.

Parija, S., N. Balamurugan, P. S. Sahu, and S. Subahiah

2005. Cisticercus antibodies and antigens in serum from blood donors from pondicherry, india. *Rev. Inst. Med. Trop.*, 47(4):227–230.

Pennycuik, L.

1971. Frequency distributions of parasites in a population of three spined sticklebacks, *Gasterosteus aculeatus* L., with particular reference to the negative binomial distribution. *Parasitology*, 63:389–406.

Pondja, A., L. L. Neves, J. Mlangwa, S. S. Afonso, J. J. Fafetine, and *et al.*

2012. Use of oxfendazole to control porcine cysticercosis in a high-endemic area of mozambique. *PLoS Negl Trop Dis.*, 6(5):e1651.

Quiroz, H.

1984. *Parasitología y Enfermedades Parasitarias de Animales Domésticos*. México: Limusa.

Ramírez, J.

2012. Cadena epidemiológica. URL<http://www.monografias.com/trabajos91/cadena-epidemiologica/cadena-epidemiologica.html>.

Rau, M.

1979. The frequency distribution of *Hymenolepis diminuta* cysticercoids in natural sympatric populations of *Tenebrio molitor* and *Tenebrio obscurus*. *Parasitol.*, 9:85–7.

Richards, F. and P. Schantz

1991. Laboratory diagnosis of cysticercosis. *Clin Lab Med.*, 11:1011–28.

Roberts, M. G.

1994. Modelling of parasitic populations: cestodes. *Vet Parasitol.*, 54:145–60.

- Roberts, M. G., J. R. Lawson, and M. A. Gemmell
1986. Population dynamics in echinococcosis and cysticercosis: mathematical model of the life-cycle of *echinococcus granulosus*. *Parasitology*, 92:621–41.
- Roberts, M. G., J. R. Lawson, and M. A. Gemmell
1987. Population dynamics in echinococcosis and cysticercosis: mathematical model of the life-cycles of *taenia hydatigena* and *t. ovis*. *Parasitology*, 94:181–97.
- Rosenfeld, E., S. Byrd, and S. Shulman
1996. Neurocysticercosis among children in Chicago. *Clin Infect Dis.*, 23:262–8.
- Ross, R.
1915. Some a priori pathometric equations. *Br Med J.*, 1:546–7.
- Sarti, E.
1997. La teniosis y cisticercosis por *taenia solium*. *Salud Pública de México*, 39(3).
- Sarti, E., P. Schantz, R. Lara-Aguilera, H. Gómez-Dantes, and A. Flisser
1988. *Taenia solium* taeniasis and cisticercosis in a Mexican village. *Trop. Med. Parasitol.*, 39:194–8.
- Sarti, E., P. Schantz, A. Plancarte, M. Wilson, I. Gutiérrez, and A. López
1992. Prevalence and risk factors for *taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 46:677–85.
- Sciutto, E., A. Aluja, G. Fragoso, L. Rodarte, M. Hernándeiz, M. Villalobos, A. Padilla, N. Keilbach, M. Baca, T. Govezensky, S. Diaz, and C. Larralde
1995. Immunization of pigs against *taenia solium* cysticercosis: factors related to effective protection. *Veterinary Parasitology*, 60:53–67.
- Sciutto, E., G. Gragoso, L. Trueba, D. Lemus, R. Montoya, M. Diaz, T. Govezensky, C. Lomeli, G. Tapia, and C. Larralde
1990. Cysticercosis vaccine: cross protecting immunity with *taenia solium* antigens against experimental murine *t. crassiceps* cisticercosis. *Parasite Immunology*, 12:687–689.
- Sciutto, E., J. Martínez, M. Villalobos, M. Hernández, M. V. José, C. Beltrán, F. Rodarte, I. Flores, J. R. Bobadilla, G. Fragoso, M. E. Parkhouse, L. J. S. Harrison, and A. S. Aluja
1998. Limitations of current diagnostic procedure for the diagnosis of *taenia solium* cysticercosis in rural pigs. *Vet. Parasitol.*, 79:299–313.

- Serrano, P., A. Aluja, L. Lecumberri, and N. Martínez
1997. Comparación de la reacción inflamatoria causada por el metacestodo de *t. solium* en músculos y encéfalos de cerdos. *Vet. Méx.*, 28:1–5.
- Soper, H.
1929. Interpretation of periodicity in disease-prevalence. *J. R. Statist. Soc.*, 92:34–73.
- Sánchez, A., J. Lindback, P. Schantz, M. Sone, H. Sakai, M. Medina, and L. I.
1999. A population-based, case-control study of *taenia solium* taeniasis and cysticercosis. *Ann. Trop. Med. & Parasitol.*, 93:247–58.
- Tallis, G. and M. K. Leyton
1969. Stochastic models of populations of helminthic parasites in the definitive host. i. *Math Biosci.*, 4:39–48.
- Tsang, V., J. Brand, and A. Boyer
1989. An enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human cysticercosis (*Taenia solium*). *J. Inf. Dis.*, 159(50-59).
- Vargas-Calla, A., L. Gomez-Puerta, J. Calcina, O. Gonzales-Viera, C. Gavidia, M. Lopez-Urbina, H. García, and A. Gonzalez
2016. Evaluation of activity of triclabendazole against *taenia solium* metacestode in naturally infected pigs. *Asian Pac J Trop Med.*, 9(1):23–6.
- Ventanas, J. and A. Andrés
2001. *Tecnología del jamón Ibérico: de los sistemas tradicionales a la explotación racional del sabor y el aroma*. España: Mundi-Prensa.
- Wallin, M. and J. Kurtzke
2004. Neurocysticercosis in the united states: review of an important emerging infection. *Neurology.*, 63:1559–64.
- Winskill, P., W. H. Harrison, M. D. French, A. Dixon, B. Abela-Ridder, and M. G. Basáñez
2017. Assessing the impact of intervention strategies against taenia solium cysticercosis using the epicyst transmission model. *Parasit Vectors.*, 10:73.