



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina Veterinaria

Unidad de Posgrado

**Modelo de simulación estocástica para predecir el
número de cerdos infectados con la fase larvaria de
Taenia solium en función del ensayo de Electro
Inmunotransferencia Blot (EITB) y la edad de los
animales**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Ciencias
Veterinarias con mención en Salud Animal

AUTOR

Gianfranco ARROYO HURTADO

ASESOR

Dr. Armando Emiliano GONZÁLEZ ZAQUIREY

Lima, Perú

2013



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Arroyo G. Modelo de simulación estocástica para predecir el número de cerdos infectados con la fase larvaria de *Taenia solium* en función del ensayo de Electro Inmunotransferencia Blot (EITB) y la edad de los animales [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2013.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Gianfranco Arroyo Hurtado
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	42801810
URL de ORCID	http://orcid.org/0000-0001-8743-5012
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Armando Emiliano González Zaquirey
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07330504
URL de ORCID	http://orcid.org/0000-0003-1909-1873
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Miguel Ángel Ara Gómez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	00064196
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	María Teresa López Urbina
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09145647
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	César Miguel Gavidia Chucán
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	0922219
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Manuela Reneé Verástegui Pimentel
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08604175

Datos de investigación	
Línea de investigación	B.4.1.5. Microbiología y Parasitología Veterinaria
Grupo de investigación	Grupo de Trabajo de Cisticercosis en el Perú (CWGP por sus siglas en inglés)
Agencia de financiamiento	Fogarty International Center / National Institutes of Health (NIH), United States of America (números de financiamiento D43TW007393 y D43TW001140)
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Borja Calle: Av. Circunvalación 2800 Latitud: -12.08157 Longitud: -76.987722
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Marzo 2013 – diciembre 2013
URL de disciplinas OCDE	Parasitología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.07 Epidemiología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
UNIDAD DE POSGRADO



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE
MAGÍSTER EN CIENCIAS VETERINARIAS CON MENCIÓN EN SALUD ANIMAL

En el Auditorio de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, siendo las 11:00 horas del día lunes 16 de diciembre del 2013, el Jurado Examinador de Tesis de Grado de Magíster, presidido por el Dr. Miguel Ángel Ara Gómez y conformado por los siguientes miembros docentes: Dr. Armando Emiliano González Zariquiey (asesor), Dra. María Teresa López Urbina, Dra. Manuela Reneé Verástegui Pimentel y el Dr. César Miguel Gavidia Chucán, se dio inicio a la sustentación oral y pública de la Tesis intitulada:

“Modelo de simulación estocástica para predecir el número de cerdos infectados con la fase larvaria de *Taenia solium* en función del ensayo de Electro Inmunotransferencia Blot (EITB) y la edad de los animales”, presentado por el Bachiller en Medicina Veterinaria:

GIANFRANCO ARROYO HURTADO

Quien sustentó la tesis para obtener el Grado Académico de Magíster en Ciencias Veterinarias mención en Salud Animal y absolvió satisfactoriamente las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado y practicada la votación obtuvo la calificación de: DIECIOCHO (18) MUY BUENO _____

A continuación, el Presidente del Jurado recomendó que la Facultad proponga el otorgamiento del Grado Académico de Magíster en Ciencias Veterinarias mención en Salud Animal al Médico Veterinario Sr. GIANFRANCO ARROYO HURTADO.

Siendo las 12:40 horas del día lunes 16 de diciembre del 2013, se dio por concluido el acto académico, suscribiéndose la presente Acta.

.....
Dr. Miguel Ángel Ara Gómez (P.P.D.E.)
Presidente

.....
Dr. Armando Emiliano González Zariquiey (PP.DE.)
Miembro

.....
Dr. César Miguel Gavidia Chucán (P.A.D.E.)
Miembro

.....
Dra. María Teresa López Urbina (P.P., D.E.)
Miembro

.....
Dra. Manuela Renee Verastegui Pimentel (P.I.)
Miembro

.....
Dr. César Miguel Gavidia Chucán (P.A., D.E.)
Director de la Unidad de Postgrado
Facultad de Medicina Veterinaria -UNMSM





CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Armando Emiliano González Zariquiey en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Directoral N° 035-UPG-FMV-2021 de la tesis, cuyo título es **Modelo de simulación estocástica para predecir el número de cerdos infectados con la fase larvaria de *Taenia solium* en función del ensayo de Electro Inmunotransferencia Blot (EITB) y la edad de los animales**, presentado por el bachiller Gianfranco Arroyo Hurtado para optar el grado académico de Magister en Ciencias Veterinarias con mención en Salud Animal, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 10% de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional**.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

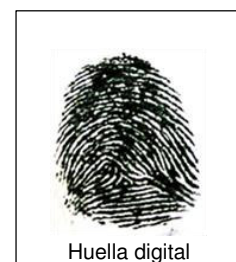


Firmado digitalmente por:
GONZALEZ ZARIQUIEY
Armando Emiliano FIR 07330504
hard
Motivo: Soy el autor del
documento
Fecha: 18/03/2024 11:41:55-0500

Firma del Asesor _____

DNI: 07330504

Nombres y apellidos del asesor: ARMANDO GONZALEZ ZARIQUIEY



Huella digital

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	1
1 REVISION BIBLIOGRAFICA	3
1.1 RESEÑA HISTORICA	4
1.2 TAXONOMIA	5
1.3 CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS	5
1.3.1 Fase adulta	5
1.3.2 Fase Larvaria	8
1.4 CICLO BIOLOGICO	9
1.5 ASPECTOS INMUNOLOGICOS	11
1.5.1 Mecanismo de evasión y resistencia inmunitaria	11
1.5.2 Fases de la respuesta inmunitaria contra <i>Taenia solium</i>	13
1.6 DINAMICA DE TRANSMISION DE <i>TAENIA SOLIUM</i>	14
1.6.1 Factores relacionados al parásito	15
1.6.2 Factores relacionados al hospedador	16
1.6.3 Factores relacionados al medio ambiente	16
1.7 EPIDEMIOLOGIA DE <i>TAENIA SOLIUM</i>	17
1.7.1 Teniasis	17
1.7.2 Cisticercosis humana	19
1.7.3 Cisticercosis porcina	22
1.7.4 Factores de riesgo asociados al complejo Teniasis/Cisticercosis	27
1.8 IMPACTO ECONOMICO	29
1.9 DIAGNOSTICO DE <i>TAENIA SOLIUM</i> EN POBLACIONES PORCINAS	29
1.9.1 Diagnóstico ante-mortem	29
1.9.1.1 Evaluación visual y examen de lengua	29
1.9.1.2 Diagnóstico de cisticercosis porcina mediante serología	30
1.9.1.3 Prueba de Electro Inmuno transferencia blot (EITB) para el diagnóstico de cisticercosis porcina	31
Obtención y preparación del antígeno	32
Transferencia del antígeno procesado	32
Incubación de las tiras reactivas con muestras de suero	32
1.9.2 Diagnóstico post-mortem	33
1.9.2.1 Examen de necropsia	33
1.10 DISCREPANCIAS ENTRE LOS RESULTADOS DE EITB Y NECROPSIA EN CISTICERCOSIS PORCINA	35
1.11 MODELOS DE SIMULACION	39
1.11.1 Procesos estocásticos	39
1.11.2 Simulación estocástica	40
1.11.2.1 Definición y análisis del sistema	40
1.11.2.2 Formulación del modelo	40
1.11.2.3 Selección del lenguaje y codificación del modelo	41
Distribución beta	41
Distribución Beta-Binomial	42
1.11.2.4 Verificación del Modelo	43
1.11.2.5 Validación del Modelo	43
1.11.2.6 Evaluación del Modelo de Simulación como herramienta de predicción	44
2 MATERIALES Y METODOS	47
2.1 METODOLOGIA DE ESTUDIO	48
2.2 COMPONENTES DEL MODELO DE SIMULACION ESTOCASTICA	48
2.2.1 Definición del sistema	48
2.2.2 Formulación del modelo de simulación estocástica	49
2.2.2.1 Análisis ROC	50
2.2.2.2 Regresión Logística Multinomial	50
2.2.3 Selección del lenguaje de codificación del modelo	51
2.2.4 Verificación del Modelo	52
2.2.5 Validación del Modelo	52

2.2.6	Evaluación del Modelo de Simulación como herramienta de predicción	53
3	RESULTADOS	54
3.1	ANALISIS DESCRIPTIVO DE BANDAS DIAGNOSTICAS DE EITB	55
3.2	RESULTADOS DEL ANALISIS ROC	57
3.3	RESULTADOS DEL ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA MULTINOMIAL	60
3.4	ELABORACION DEL MODELO DE SIMULACION ESTOCASTICA Y VERIFICACION..	62
3.5	VALIDACION DEL MODELO DE SIMULACION	63
3.6	EVALUACION DEL MODELO DE SIMULACION COMO HERRAMIENTA DE PREDICCION	65
4	DISCUSION	70
4.1	ANALISIS DESCRIPTIVO DE BANBAS DE EITB	71
4.2	RESULTADOS DEL ANALISIS ROC	72
4.3	RESULTADOS DE REGRESION LOGISTICA	74
4.4	MODELO DE SIMULACION ESTOCASTICA	75
5	CONCLUSIONES	81
6	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	84
	ANEXOS.....	103

LISTA DE CUADROS

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE SEROPREVALENCIAS DE CISTICERCOSIS HUMANA Y PORCINA EN DIFERENTES ESCENARIOS GEOGRÁFICOS DEL PERÚ	26
TABLA 2. COMBINACIONES DE BANDAS DIAGNÓSTICAS DE EITB PARA CISTICERCOSIS DE CERDOS PROVENIENTES DE ESCENARIOS ENDÉMICOS (N=421)	56
TABLA 3. ANÁLISIS ROC A PARTIR DE LOS RESULTADOS DE EITB Y EL EXAMEN DE NECROPSIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CISTICERCOSIS PORCINA EN CERDOS DE ≤ 8 MESES DE EDAD	58
TABLA 4. ANÁLISIS ROC A PARTIR DE LOS RESULTADOS DE EITB Y EL EXAMEN DE NECROPSIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CISTICERCOSIS PORCINA EN CERDOS >8 MESES.....	58
TABLA 5. RENDIMIENTO GLOBAL DEL EITB PARA EL DIAGNÓSTICO DE CISTICERCOSIS PORCINA (MEDIANTE EXAMEN DE NECROPSIA) A PARTIR DEL ÁREA BAJO LA CURVA ROC.....	59
TABLA 6. RESULTADOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA A PARTIR DE LA EVALUACIÓN DEL PATRÓN DE BANDAS DEL EITB Y LA EDAD DE CERDOS SOBRE EL EXAMEN DE NECROPSIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CISTICERCOSIS PORCINA (QUISTES SANOS Y QUISTES DEGENERADOS).....	61
TABLA 7. ESTRUCTURA DEL MODELO DE SIMULACIÓN ESTOCÁSTICA PARA PREDECIR EL NÚMERO DE CERDOS INFECTADOS CON LA FASE LARVARIA DE <i>TAENIA SOLIUM</i> (QUISTES SANOS Y DEGENERADOS)	62
TABLA 8. PROBABILIDADES BETA DE INFECCIÓN CON LA FASE LARVARIA DE <i>TAENIA SOLIUM</i> (QUISTES SANOS Y DEGENERADOS) A PARTIR DE LAS COMBINACIONES DE BANDAS DE EITB/EDAD EN CERDOS DE ESCENARIOS ENDÉMICOS	63
TABLA 9. VALIDACIÓN DEL MODELO DE SIMULACIÓN ESTOCÁSTICA A PARTIR DE LOS RESULTADOS DE NECROPSIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CISTICERCOSIS PORCINA (QUISTES SANOS Y/O DEGENERADOS) Y EITB. CASACANCHA , HUANCAYO	64
TABLA 10. VALIDACIÓN DEL MODELO DE SIMULACIÓN ESTOCÁSTICA A PARTIR DE LOS RESULTADOS DE NECROPSIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CISTICERCOSIS PORCINA (QUISTES SANOS Y/O DEGENERADOS) Y EITB. MORROPÓN, PIURA	65
TABLA 11. SIMULACIÓN ESTOCÁSTICA A PARTIR DE LOS RESULTADOS DE EITB DE UNA ENCUESTA SEROLÓGICA DE CISTICERCOSIS PORCINA. MORROPÓN, PIURA	66
TABLA 12. SIMULACIÓN ESTOCÁSTICA A PARTIR DE LOS RESULTADOS DE EITB DE UNA ENCUESTA DE CISTICERCOSIS PORCINA. HUAYLAS, ANCASH.....	68

LISTA DE GRAFICAS

GRÁFICA 1. CURVAS ROC A PARTIR DE LOS RESULTADOS DE EITB Y EXAMEN DE NECROPSIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CISTICERCOSIS PORCINA (QUISTES SANOS Y/O DEGENERADOS) EN CERDOS ≤ 8 MESES (COLOR AZUL) Y EN CERDOS > 8 MESES (COLOR ROJO). GRÁFICA OBTENIDA DEL PROGRAMA ESTADÍSTICO STATA VERSIÓN 12.0	59
GRÁFICA 2. ENSAYO DE SIMULACIÓN ESTOCÁSTICA A PARTIR DE LOS RESULTADOS DE CISTICERCOSIS PORCINA MEDIANTE EITB. MORROPÓN, PIURA (GRÁFICA OBTENIDA EN EL PROGRAMA DE SIMULACIONES @RISK 5.7).....	67
GRÁFICA 3. ENSAYO DE SIMULACIÓN ESTOCÁSTICA A PARTIR DE LOS RESULTADOS DE CISTICERCOSIS PORCINA MEDIANTE EITB. HUAYLAS, ANCASH (GRÁFICA OBTENIDA EN EL PROGRAMA DE SIMULACIONES @RISK).....	68

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. ESCÓLEX DE <i>TAENIA SOLIUM</i>	6
FIGURA 2. HUEVOS DE <i>TAENIA SOLIUM</i>	8
FIGURA 3. CICLO BIOLÓGICO DE <i>TAENIA SOLIUM</i>	11
FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN MUNDIAL DE <i>TAENIA SOLIUM</i>	24
FIGURA 5. EXAMEN DE LENGUA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CISTICERCOSIS PORCINA.	30
FIGURA 6. METODOLOGÍA DEL ENSAYO DE ELECTRO INMUNO TRANSFERENCIA BLOT (EITB) PARA EL DIAGNÓSTICO DE CISTICERCOSIS PORCINA	33
FIGURA 7. REVELADO DE TIRAS REACTIVAS MEDIANTE LA PRUEBA DE EITB (TSANG <i>ET AL.</i> , 1989).....	34
FIGURA 8. EXAMEN DE NECROPSIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CISTICERCOSIS PORCINA	36
FIGURA 9. DOSIFICACIÓN DE CERDOS CON OXFENDAZOL EN CONDICIONES DE CAMPO..	38

LISTA DE ANEXOS

ANEXO1.PROTOCOLO DE PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE SUERO PORCINO.....	104
ANEXO 2. PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA DE ELECTRO INMUNO TRANSFERENCIA BLOT (EITB)	105
ANEXO 3. REACTIVOS PARA LA INCUBACIÓN DE SUEROS EN EL EITB.....	108
ANEXO 4. PROTOCOLO DE SACRIFICIO DE CERDOS Y EXAMEN DE NECROPSIA.....	109
ANEXO 5. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ROC.....	110
ANEXO 6. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTINOMIAL (DISTRIBUCIÓN BINOMIAL, FUNCIÓN DE ENLACE LOGIT).....	112
ANEXO 7. DESCRIPCIÓN DE FUNCIONES DE DISTRIBUCIÓN REALIZADAS PARTIR DE LOS DATOS DE ENTRADA EN EL PROGRAMA DE SIMULACIONES.....	113
ANEXO 8. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL MODELO DE SIMULACION.....	114

RESUMEN

El presente estudio consistió en la elaboración de un modelo de simulación estocástica para predecir la prevalencia de cisticercosis porcina mediante el análisis de EITB y la edad de los cerdos. Para la elaboración del modelo de simulación se utilizaron los resultados del diagnóstico de cisticercosis porcina mediante examen de necropsia, EITB y la edad de 421 cerdos de escenarios endémicos a *T. solium*. Los resultados de EITB fueron organizados como variable categórica (negativos o positivos a 1 banda; positivos a 2 o 3 bandas; positivos a 4 o más bandas); mientras que la edad de los cerdos fue organizada como variable binaria (≤ 8 meses; > 8 meses). El diagnóstico de cisticercosis porcina mediante examen de necropsia (presencia o ausencia de quistes) fue distribuido en cada una de las combinaciones de bandas/edad del modelo en una hoja de cálculo de Excel, y posteriormente las probabilidades de infección para combinación de bandas/edad fueron ajustadas como distribuciones beta en el programa de simulaciones estocásticas @Risk 5.7 (Palisade). La validación del modelo de simulación se realizó mediante comparación entre los resultados de prevalencia observada (valores reales) y prevalencia esperada (mediante el modelo de simulación) a partir de dos estudios de cisticercosis porcina en escenarios endémicos. Para ello, la prevalencia esperada se obtuvo a partir de un ensayo de simulación beta-binomial (mediante el método de Montecarlo, 30000 iteraciones, para la cual se utilizaron las distribuciones beta previamente fijadas en el modelo). Finalmente se evaluó el modelo de simulación como herramienta de predicción, para lo cual se utilizaron los resultados de dos encuestas serológicas de cisticercosis porcina (mediante EITB) de dos escenarios endémicos. Los resultados de prevalencia esperada al 90% (mediante simulación beta-binomial; 30000 iteraciones) para ambas encuestas fueron 17.90% y 23.8% respectivamente, resultando ambas inferiores a los valores iniciales de seroprevalencia, lo que indica la sobreestimación de la infección porcina en zonas endémicas y nos permite predecir el número probable de cerdos infectados con quistes. La implementación del modelo de simulación estocástica permitirá evaluar el nivel de infección con *T. solium* en poblaciones porcinas para la implementación de estrategias de control y prevención de la enfermedad.

Palabras clave: *Taenia solium*, cisticercosis porcina, EITB, simulación estocástica

ABSTRACT

The present study involved the development of a stochastic simulation model to predict the prevalence of porcine cysticercosis by using the EITB results and the age of the pigs. For this purpose, the results of necropsy exam, EITB assay and the age of 421 pigs from endemic scenarios to *T. solium* were used. Results of EITB assay for porcine cysticercosis were organized as categorical variable (negative or positive to a single band; positive to 2 or 3 bands; positive to 4 or more bands), while the age of the pigs was organized as binary variable (≤ 8 months; > 8 months). The diagnosis of porcine cysticercosis by necropsy exam (presence or absence of cysts) were distributed in each of the band/age combinations of the model in an excel spreadsheet, and the probability of infection with cysticercosis in each band/age combination was adjusted as a beta distribution in the stochastic simulation software @Risk 5.7 (Palisade). Simulation model was validated by comparison between the real prevalence (observed values) and expected prevalence (simulated values) for porcine cysticercosis in endemic scenarios. For this, the expected prevalence of porcine cysticercosis was obtained from a beta-binomial simulation assay (using the Montecarlo Method; 30000 iterations) for which, beta distributions previously adjusted were used. Finally, subsequent beta/binomial simulations were performed using EITB results of serological surveys of porcine cysticercosis from two endemic scenarios. Simulated prevalences at 90% of confidence were 17.90% and 23.8%, statistically lower than their initial seroprevalences. These results demonstrate the overestimation of the rates of infections with *T. solium* and also indicate the probably number of pigs with active infection (presence of cysts). The use of the stochastic simulation model for the monitoring of porcine cysticercosis allows an accurately evaluation of the infection level, which is necessary to the implementation of control strategies and prevention of the disease.

Keywords: *Taenia solium*, porcine cysticercosis, EITB, simulation, stochastic

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Antes de Cristo
NCC	Neurocisticercosis
<i>T. SOLIUM</i>	<i>Taenia solium</i>
MHCI	Major Compatibility Molecules Class I
MHCII	Major Compatibility Molecules Class II
FC	Fracción cristalizable de anticuerpos
IgG	Inmunoglobulina G
IgA	Inmunoglobulina A
IgM	Inmunoglobulina M
IgE	Inmunoglobulina E
TH1	T helper cells 1
TH2	T helper cells 2
ILR2	Interleucina 2
IL12	Interleucina 12
INF γ	Interferón gamma
IL4	Interleucina 4
IL5	Interleucina 5
IL6	Interleucina 6
IL13	Interleucina 13
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EITB	Enzyme-linked Immunoelctrotransfer blot assay
GP	Glicoproteína
KDa	Kilodalton
OFZ	Oxfendazol
SDS-PAGE	Sodium duodecyl sulfate polyacrilamyde gel electrophoresis ROC
	Receiver Operational Characteristics
OR	Odds Ratio
RLM	Regresión Logística Multinomial
LRTEST	Likelihood Ratio test

INTRODUCCION

El monitoreo de poblaciones porcinas en zonas endémicas a *Taenia solium* constituye una de las principales herramientas epidemiológicas dirigidas al control de esta parasitosis, debido a que las tasas de infección en cerdos demuestran la presencia de *T. solium* y permiten evaluar el nivel de contaminación ambiental con este parásito (González *et al.*, 1994). El ensayo de EITB (*Enzime-linked Immunoelctrotransfer blot*) es considerado como la mejor herramienta para el diagnóstico de cisticercosis porcina. Estudios epidemiológicos iniciales demostraron indicadores altamente sensibles y específicos para este ensayo; además de que el sangrado de los cerdos es fácilmente aceptable en las comunidades rurales, por lo cual se consideró durante muchos años al EITB como la prueba de elección para estudios en campo. Sin embargo, existen algunas interrogantes en relación a la interpretación de los resultados de EITB y los resultados de necropsia en los cerdos (considerada la prueba *Gold Standard* para el diagnóstico de cisticercosis porcina). Diversos factores como la persistencia de inmunidad pasiva dependiente de la edad, posibles reacciones cruzadas, las infecciones abortadas, la inmunidad de hato y el fenómeno de inmunidad concomitante pueden ser considerados como fuentes potenciales de sesgo. Esto podría explicar por qué durante los últimos años el EITB sea considerado tan solo como un indicador de exposición a *T. solium*.

El EITB permite identificar anticuerpos contra siete glicoproteínas específicas de la fase larvaria de *T. solium*. Por otro lado, el número de bandas diagnósticas de cerdos infectados sugiere que los patrones de detección de no ocurren de forma aleatoria. Estudios piloto realizados por el grupo de investigación en cisticercosis indican que diferentes combinaciones de bandas diagnósticas están asociadas con diferentes valores de probabilidad de infección (desarrollo de quistes; Gonzalez, comunicación personal). Además, la edad de los cerdos juega un papel importante en la interpretación de los resultados, debido al momento de la caída de la inmunidad maternal (Gonzalez *et al.*, 1999b).

La elaboración de un algoritmo matemático que incluya la correcta interpretación de los patrones de banda del EITB y el efecto de la edad sobre el diagnóstico de cisticercosis

porcina permitirá la elaboración de un modelo de simulación para predecir el número de cerdos infectados con *T. solium* (presencia de quistes en la musculatura). Debido a que el examen de necropsia involucra una serie de gastos y logística para su implementación en estudios epidemiológicos, la elaboración de un modelo de simulación, bajo un enfoque estocástico se convertiría en una herramienta de gran ayuda para el monitoreo y control de *T. solium* en poblaciones porcinas.

1 REVISION BIBLIOGRAFICA

1.1 RESEÑA HISTORICA

Los datos históricos indican que la teniasis/ cisticercosis de los homínidos surgió hace miles de años. Probablemente surgió en África cuando los humanos consumían desperdicios de presas dejados por especies carnívoras. Al parecer las condiciones insalubres y el canibalismo mantuvieron la infección, que luego se vio favorecida por la domesticación de animales, debido a que significó un mayor acceso a hospedadores intermediarios (Larralde & De Aluja, 2006).

Los primeros indicios que refieren a la existencia de tenias corresponden a transcriptos egipcios de aproximadamente 2000 años A.C. La evidencia obtenida en los papiros de Eber demuestra que los egipcios eran conscientes de la existencia de las tenias, así como también describían algunos tratamientos médicos y místicos (Wadia & Singh, 2002). Por otro lado, los griegos Hipócrates y Aristóteles denominaron a estos parásitos “platelmintos” debido a su parecido con listones, mientras que los romanos Celso y Plinio “el Viejo” los denominaron con en latín “Lumbricus latus” o gusano ancho (Flisser *et al.*, 2006). Asimismo, Aristóteles entre los años 384-322 A.C describió en su libro “Historia de los Animales” la presencia de parásitos a manera de piedra de granizo dentro de la carne de cerdo (Thompson, 2002). Sin embargo, no se conocía aún la relación entre los gusanos planos y las estructuras encontradas en la carne de cerdo. Es probable que las suspicacias generadas sobre el origen dichas estructuras llevó a que algunas religiones prohibieran el consumo de carne de cerdo (Garcia *et al.*, 1999).

En 1558, Rumler realizó la primera descripción de un caso de cisticercosis humana, aunque la naturaleza parasitaria de la enfermedad fue recién descubierta por Malpighi en el siglo XVII, quien además describió por primera vez el escólex (Nieto, 1982; Trelles & Trelles, 1978; Flisser *et al.*, 2006). Finalmente Küchenmeister en 1850 demostró la

conexión entre la teniasis y la cisticercosis mediante una serie de estudios controversiales realizado con presidiarios (Wadia & Singh, 2002; Grove, 1990).

En el Perú, fue Hipólito Unánue quien probablemente presencié el primer cuadro clínico compatible con NCC (Deza, 1987). Sin embargo, la primera descripción oficial de la enfermedad la realizó Herculles en 1972, durante la necropsia de un paciente en la que además describió parásitos en el miocardio, a los que confundió con lesiones observadas en infecciones con verruga peruana (García & González, 2001). Fue a partir de 1940 que se realizaron estudios completos sobre NCC en Perú (Trelles & Lazarte, 1940; Soto & Palomino, 1966; Escalante, 1973, Inope *et al.*, 1977; Rojas, 1983).

1.2 TAXONOMIA

De acuerdo al sistema de taxonomía actual, *T. solium* pertenece al Phylum Platyhelminthes, Clase Cestoda, Subclase Eucestoda, Orden Cyclophyllidea, Familia Taenidae, Género Taenia (Smyth, 1994). Los parásitos pertenecientes a este grupo son hermafroditas y presentan morfología aplanada dorso-ventral (Soulsby, 1987). Además de *T. solium*, otras especies de céstodos de importancia en seres humanos son *Taenia saginata* (*T. saginata*) y *Taenia asiatica* (*T. asiatica*). Sin embargo, algunos autores han propuesto separar a *T. saginata* en un género aparte (Reyes, 1991a).

1.3 CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS

1.3.1 Fase adulta

T. solium es un céstodo específico de los humanos. La fase adulta presenta morfología plana dorso-ventral, pudiendo alcanzar una longitud de 8 metros. No presenta cavidad celómica, por lo tanto no presenta sistema digestivo y su alimentación se realiza mediante absorción a través de la superficie corporal (Náquira, 1999).

La fase adulta presenta tres porciones distinguibles: la cabeza o escólex, el cuello y el cuerpo o estróbilo. El escólex es el órgano de fijación del parásito a la mucosa intestinal (ver Figura 1). Presenta forma globular, mide 1 milímetro de diámetro aproximadamente, está armado con cuatro ventosas y un rostelo conformado por una doble hilera de 22 a 32 ganchos característicos (Náquira, 1999; Wardle *et al.*, 1974).

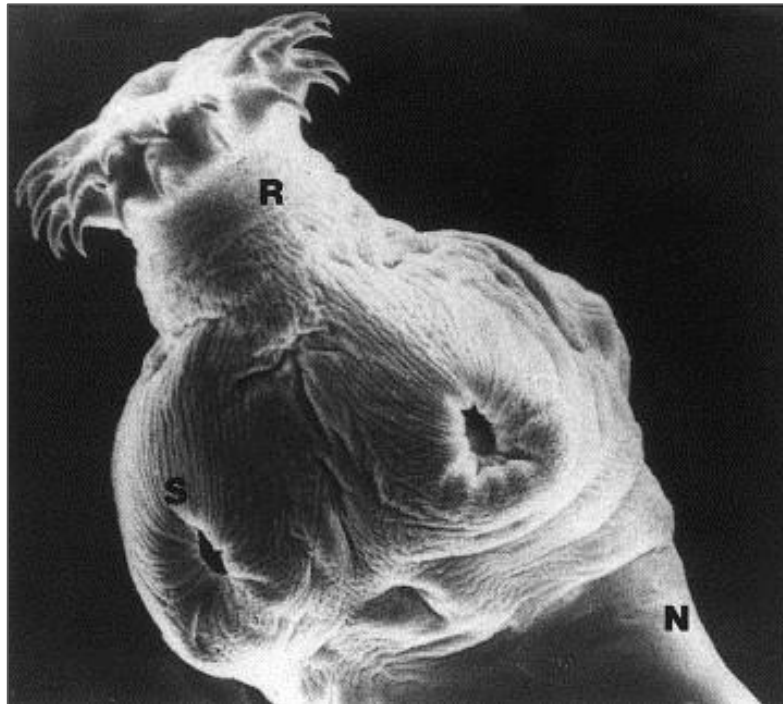


Figura 1. Escólex de *Taenia solium*: Imagen de micrografía electrónica en la que se puede apreciar la doble hilera de ganchos sostenidos en el rostelo (R) así como las ventosas (S). A partir del cuello (N) se van a desarrollar los proglótidos. (Imagen obtenida de Sciutto *et al.*, 2000).

El cuello es una estructura corta y no segmentada que puede llegar a medir desde cinco a diez milímetros de longitud. Es una estructura con gran actividad metabólica, pues a partir de ella se formarán los proglotis que constituyen el cuerpo de la tenia (Náquira, 1999). El cuerpo (estróbilo) es la porción más larga del parásito y está conformado por 700 a 1000 proglotis en promedio (Pawlowski, 2002). Los proglotis a su vez están divididos de acuerdo a su estadio de maduración en: inmaduros, maduros y grávidos.

Los proglotis inmaduros se encuentran próximos a la porción germinal del cuello. Presentan un diámetro transversal mayor que el diámetro longitudinal (Náquira, 1999). Aún no presentan órganos sexuales desarrollados y van mostrando un grado creciente de desarrollo a medida que se alejan del escólex (Flisser *et al.*, 2006). Los proglotis maduros tienen una estructura cuadrangular y presentan órganos sexuales desarrollados (Pawlowski, 2002). El aparato genital femenino presenta un ovario trilobulado y la vagina es un conducto ligeramente sinuoso que conecta el atrio genital con el oviducto. El aparato genital masculino está conformado por cientos de masas testiculares que se interconectan mediante ductos espermáticos para formar el vaso deferente que finalmente llegará al

poro genital (Flisser *et al*, 2005). Los proglotis grávidos están ubicados en la región distal del estróbilo. Presentan una estructura elongada (20 x 5 milímetros). En su interior los órganos genitales femenino y masculino se encuentran atrofiados y solo puede llegar a visualizarse el útero dentro del cual puede contener entre 50 mil a 60 mil huevos infectivos (Náquira, 1999; Flisser A, 1994). La estructura uterina de *T. solium* es de tipo arboriforme (13 a 16 ramas uterinas aproximadamente) y permite realizar una diferenciación microscópica con *T. saginata* (30 a 32 ramas) (Harrison *et al*, 1990; Hyman, 1951). A partir de los proglotis grávidos que son eliminados en las heces se liberan los huevos de *T. solium* al medio ambiente (Náquira, 1999).

Los huevos de *T. solium* son morfológicamente indistinguibles de otros dentro del género *Taenia* (Pawlowski, 2002). Son esféricos y presentan un tamaño que varía entre las 20 a 50 μm . (ver Figura 2). Su apariencia microscópica estriada y esférica fue descrita por Karl Theodor Ernst Von Siebold en 1835 (Flisser *et al.*, 2006). Esta característica estriada se debe a que se encuentra cubierto por una membrana radiada, denominada embrióforo, que se forma a partir de la cubierta interna por bloques secretados de proteína del tipo queratina y unidas de forma contigua (Morseth, 1966; Flisser *et al.*, 2005). El embrióforo es la cubierta más resistente del huevo y se encarga de proteger a la oncósfera de las condiciones ambientales desfavorables (Pawlowski, 2002).

La oncósfera es una larva globular de 30 micras de diámetro, compuesta por unos cientos de células diferenciadas en muscular, sistema excretor y sistema nervioso. Presenta además 6 ganchos embrionarios característicos y un par de glándulas que ayudan en su proceso de migración dentro del hospedador (Smyth, 1994).

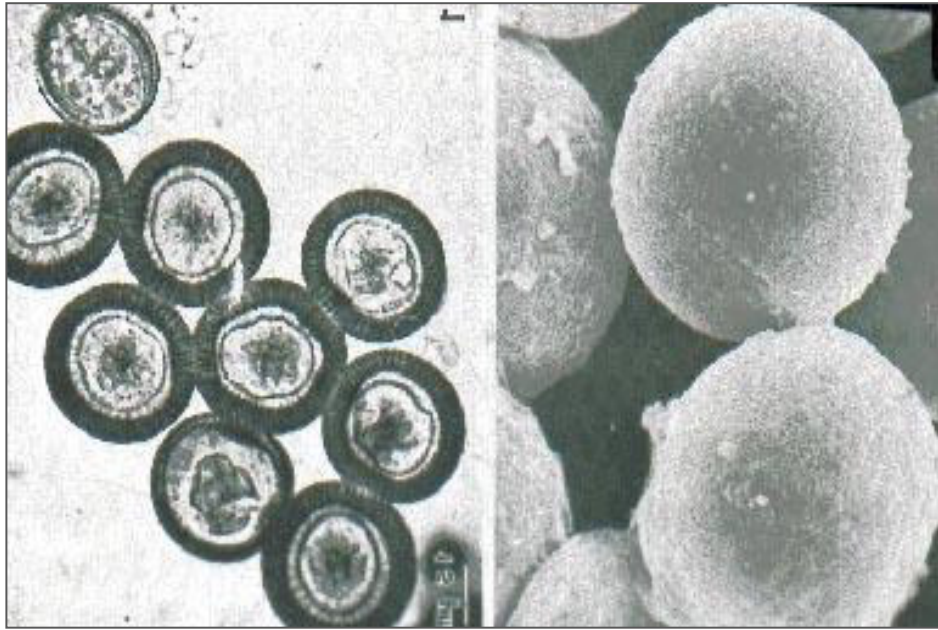


Figura 2. Huevos de *Taenia solium*. Presentan morfología esférica y apariencia radial. Miden entre 20 a 50 μm . En su interior se encuentra la oncósfera u embrión hexacanto.

1.3.2 Fase Larvaria

El metacéstodo o fase larvaria de *T. solium* es un cisticerco, cuya denominación “*Cysticercus cellulosae*”, introducida en el siglo XVIII no debería ser usada de forma general para nombrarlo (Pawlowski, 2002). Estos cisticercos son vesículas ovaladas y translúcidas, llenas de un líquido opalescente, de 0.5 a 2 cm. de diámetro que se localizan en el tejido muscular, sistema nervioso, ojos, corazón y subcutáneo del hospedador intermediario (Flisser *et al*, 2006; Quiroz, 1997).

El cisticerco de *T. solium* presenta una capa externa y otra interna. La capa externa tiene función protectora y además sirve como tejido trofoblástico, pues se encarga de la absorción de nutrientes y excreción de metabolitos (Bon *et al.*, 1982). Por otro lado, la capa interna es la capa germinativa a partir de la cual se puede apreciar una estructura densa, opaca, esférica y blanquecina que representa al escólex invaginado (Cordero Del Campillo e Hidalgo Argüello, 1999). El escólex observado en la fase larvaria, al igual que en la fase adulta, presenta cuatro ventosas y doble hilera de ganchos (Flisser *et al*, 2006). Otra forma encontrada con menos frecuencia y en la base del cerebro de seres humanos infectados es el *Cysticercus racemosus*, de característica multilobulada la que no presenta

escólex en sus vesículas, por lo que algunos autores afirman que se trata de una fase degenerada del metacéstodo (Acha y Szyfres, 2003).

1.4 CICLO BIOLÓGICO

La naturaleza biológica del *T. solium* involucra la interacción entre el parásito, dos hospedadores y el medio ambiente (Pawlowski, 2002). El ciclo de vida de *T. solium* incluye al ser humano como el hospedador definitivo de la tenia adulta y al cerdo como el hospedador intermediario habitual para la fase larvaria. Es importante considerar que el ser humano puede además ser hospedador intermediario accidental de la fase larvaria de *T. solium* (Náquira, 1999) (Ver Figura 2).

Los seres humanos adquieren la teniasis intestinal mediante el consumo de carne de cerdo infectada con cisticercos e insuficientemente cocida (Flisser *et al.*, 2005). La activación de los cisticercos tiene lugar en el intestino del hospedador. La acción de la temperatura, jugos gástricos, enzimas y sales biliares favorecen el desenquistamiento y evaginación del escólex (Schantz *et al.*, 2002; Quiroz, 1999). Posteriormente, el escólex se fija a la mucosa del tercio superior del intestino (entre el duodeno y yeyuno) por medio de sus ventosas y ganchos. Los estudios en modelos animales demostraron que el proceso de adhesión en la mucosa intestinal llega a localizarse a nivel de las criptas de Lieberkühn, donde el escólex es rodeado por una reacción inflamatoria intensa (Flisser *et al.*, 2005). Finalmente, el parásito adulto comienza a desarrollarse y dentro de dos meses aproximadamente empezará a producir los proglotis grávidos, que pueden contener entre 50 a 60 x 10³ huevos infectivos (Flisser, 1994).

El cerdo doméstico es el hospedador intermediario habitual, el cual queda infectado al ingerir huevos de *T. solium*. Los huevos quedan en libertad a medida que los proglotis que los contienen se maceran o son destruidos mecánicamente. De esa forma, los huevos altamente resistentes a las condiciones ambientales pueden llegar a las chacras, lagunas o ser arrastrados a otros lugares a partir de inundaciones ocasionadas por las lluvias (Borchert, 1975), y pueden persistir durante un período aproximado de 60 días (Mehlhorn y Piekarski, 1993). Los cerdos pueden infectarse al ingerir huevos contenidos en proglotis eliminados en las heces debido a sus hábitos coprofágicos, o bien al ingerir alimentos y agua contaminada con huevos dispersados al destruirse el proglotis (Cordero Del

Campillo e Hidalgo Argüello, 1999). Una vez ingeridos, los huevos quedan expuestos a la acción de las soluciones digestivas que liberan al embrión hexacanto u oncósfera (Náquira, 1999).

El proceso de desarrollo del embrión hexacanto u oncósfera comienza posteriormente al proceso de activación. La activación del embrión es dependiente de enzimas y sales digestivas, luego de lo cual se adhiere a la mucosa intestinal y penetra la pared del intestino, para alcanzar los vasos sanguíneos y ser transportado a diferentes partes del cuerpo (Schantz *et al.*, 2002; Náquira, 1999). Se ha descrito que algunas oncósferas son incapaces de desarrollarse, pero funcionan como factores de inmunización mientras son desintegradas en el hospedador intermediario (Gemmell *et al.*, 1987). No obstante, falta establecer la predilección de las oncósferas por ciertos tejidos, tales como musculatura, cerebro y tejido subcutáneo (Pawlowski, 2002).

El desarrollo completo de la larva de *T. solium* se produce entre las 9 a 10 semanas (Acha y Szyfres, 2003). Una vez establecidos en los tejidos, los cisticercos pueden permanecer viables como mínimo durante un año, tiempo aproximado en el que los cerdos son beneficiados en áreas rurales (González, comunicación personal). Posteriormente, una reacción inflamatoria comenzará a evidenciarse con el tiempo, lo cual indicará la degeneración del parásito (Flisser *et al.*, 2005).

El ser humano puede desarrollar la fase larvaria de *T. solium* de forma accidental, conllevando a un cuadro clínico denominado NCC. Se han descrito dos mecanismos de autoinfección en seres humanos. La ruta externa de autoinfección implica la infección mediante la ruta fecal–oral. Por lo tanto, la negligencia en los estándares de higiene durante el lavado de manos y la preparación de alimentos puede llevar a la autoinfección así como la infección de personas por consumo de alimentos contaminados. Por otro lado la ruta de autoinfección interna descrita por Leukart en 1856, involucra la infección con huevos mediante retroperistaltismo (Acha y Szyfres, 2003; Cordero Del Campillo e Hidalgo Argüello, 1999; Goennert *et al.*, 1967). Sin embargo, éste es un mecanismo aún no comprobado.

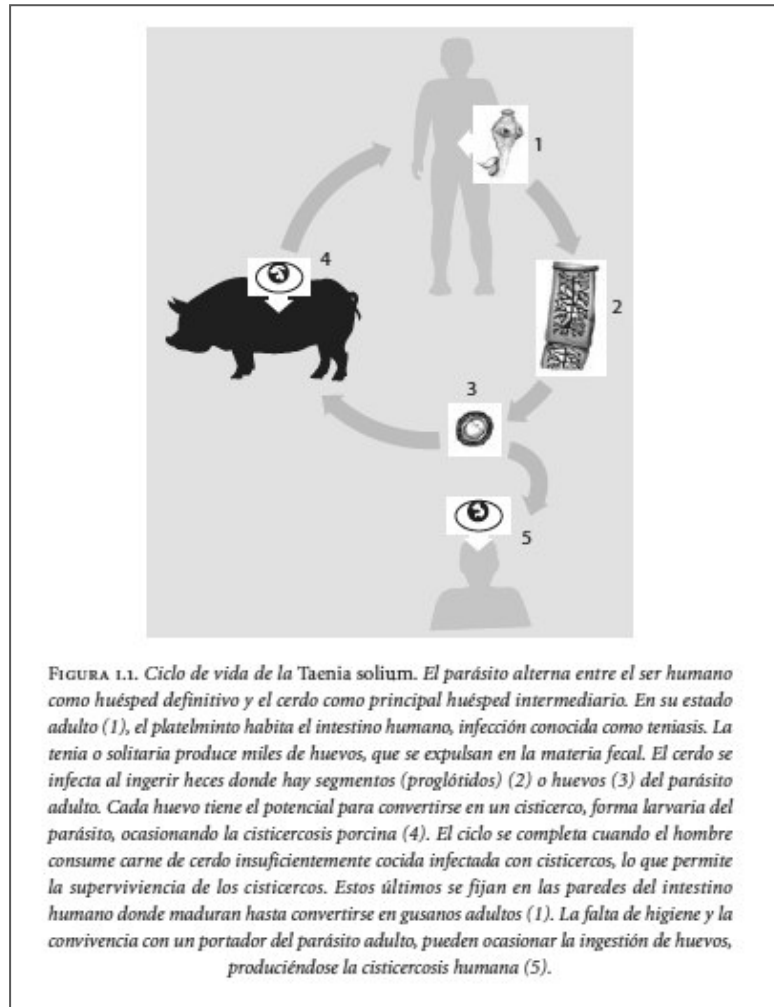


Figura 3. Ciclo Biológico de *Taenia solium*. La gráfica indica los estadios larvario y adulto de *T. solium*, así como los hospedadores para cada uno de los estadios. (Imagen tomada de Larralde & De Aluja, 2006)

1.5 ASPECTOS INMUNOLOGICOS

1.5.1 Mecanismo de evasión y resistencia inmunitaria

Los aspectos inmunológicos relacionados a *T. solium* han sido objeto de estudio en los últimos años, debido a la importancia que implica definir los sucesos que ocurren durante la infección y el establecimiento del parásito. La infección de la musculatura de los cerdos con la fase larvaria de la tenia y del intestino humano con la tenia adulta constituyen el ciclo natural del parásito. La propagación depende de mecanismos de evasión o modulación de la respuesta inmune del hospedador (Evans *et al.*, 1999; Flisser *et al.*, 2002). Por lo tanto, el resultado de la interacción parásito–hospedador puede culminar en el éxito de la infección, desarrollo de la enfermedad, la destrucción del parásito o la contención de su patogenicidad (Chavarría y Scitutto, 2006).

El metacéstodo de *T. solium* presenta un set de antígenos complejos y diversos. Estos antígenos contribuyen con la diversidad de patrones de la respuesta inmune (Ramos–Kuri *et al.*, 1992). La presencia del antígeno B, una paramiosina con propiedades semejantes a la fibronectina, le permite asociarse con el colágeno de los tejidos del cerdo y del humano (Plancarte *et al.*, 1983). El antígeno B además puede suprimir la inmunidad del hospedador mediante la inhibición del componente C1q del complemento (Laclette *et al.*, 1992). Por otro lado, estudios realizados para evaluar la secreción de proteasas por parte de los cisticercos mediante extractos liofilizados de *T. solium*, indican que los metacéstodos usarían a la IgG como sustrato (White *et al.*, 1992; Molinari & Tato, 2002).

Una de las estrategias mejor conocidas entre los mecanismos de modulación de la respuesta inmune por parte del metacéstodo es el secuestro en lugares inmunológicamente privilegiados, como el cerebro y ojos. La cisticercosis humana localizada en el cerebro (NCC) se da mediante un proceso de interacción única entre el sistema nervioso y el sistema inmune, debido a la presencia de la barrera hemato-encefálica, la mayor tasa de expresión inducible de moléculas del MHC clase I y II y la presencia de células especializadas con función inmunológica ejecutora (Fabry *et al.*, 1994). En este sentido, diversos estudios de quimioterapia experimental en cerdos demostraron que los parásitos alojados en el cerebro permanecieron viables luego del tratamiento con drogas cisticidas (Flisser *et al.*, 1990; Gonzalez *et al.*, 1995).

Otro de los mecanismos de evasión de la respuesta inmune utilizados por *T. solium* es el enmascaramiento inmunológico. Se ha demostrado la presencia de Igs G, M, A y E sobre la superficie de quistes obtenidos de pacientes con NCC y de cerdos infectados con cisticercos. Al parecer, el mecanismo de enmascaramiento que evita que el quiste sea reconocido por el sistema inmunológico es posible debido a la presencia de receptores Fc en la superficie de los quistes, lo cual juega un papel importante en el proceso de endocitosis (Mandujano *et al.*, 1990; Kalinna & Mc Manus, 1993).

Los mecanismos de resistencia contra el estadio larvario se dan en diferentes momentos del desarrollo. Se reconocen dos fases de resistencia contra las larvas de *Taenia* sp. La fase de resistencia durante el enquistamiento y la fase post-enquistamiento. Ambas fases

han sido identificadas en modelos experimentales con *Taenia taeniaeformis* (Campbell, 1936; Campbell, 1938). Estudios experimentales en modelos porcinos de cisticercosis han demostrado que las reinfecciones en animales previamente desafiados con huevos de *T. solium* resulta en la destrucción parcial de las larvas establecidas y en el no establecimiento de nuevos parásitos, lo que implica que las infecciones previas previenen contra infecciones nuevas (Herbert & Oberg, 1974; Flisser *et al.*, 2002).

Un mecanismo de resistencia es la inmunidad concomitante. Este es un mecanismo reconocido entre las especies de cestodos y el hospedador, el cual fue adoptado a partir de estudios de inmunología tumoral (Mitchell, 1990). La inmunidad a las reinfecciones ha sido demostrada experimentalmente en muchos sistemas *Taenia*-hospedador. Sin embargo, parece ser que este fenómeno no está asociado con infecciones previas *per se*, sino que basta con una exposición previa a antígenos protectores de la oncósfera durante el desarrollo larvario temprano (Lightowlers, 2010).

1.5.2 Fases de la respuesta inmunitaria contra *Taenia solium*

La respuesta inmune contra la larva de *T. solium* puede ser dividida en tres fases: La fase temprana posterior a la ingestión de la oncósfera, la fase durante el establecimiento larvario y finalmente la fase durante la destrucción de la larva (Correa y Medina-Escutía, 1999).

Durante los primeros días post-infección pueden ocurrir dos eventos, el rechazo del parásito mediado por el sistema inmune del hospedador o el establecimiento del cisticerco. Se ha demostrado que los anticuerpos y el sistema del complemento son componentes protectores contra la oncósfera, ya que durante la primera fase ocurre una competición entre el establecimiento de la respuesta inmune y los mecanismos de evasión inmunitaria (Correa y Medina-Escutía, 1999). Por otro lado, en infecciones por *Taenia crassiceps* se ha demostrado un patrón de respuesta Th1 protectora durante la primera fase de la infección, mientras que un cambio a Th2 ocurre dos a tres semanas después (Villa *et al.*, 1996). No obstante, una vez establecida en el hospedador, la larva desarrolla diversos mecanismos de evasión para poder sobrevivir (Espinoza *et al.*, 1986).

Existen algunos aspectos relacionados a la respuesta inmune contra *T. solium* que deben ser mencionados. Por ejemplo, la inmunidad humoral es mediada principalmente por IgG, lo cual sugiere una parasitosis de larga duración (Espinoza *et al.*, 1986). Otro aspecto de gran importancia es la heterogeneidad de la respuesta inmune, ya que antígenos diferentes tienen la capacidad de ser reconocidos. Además, existen diferencias entre el patrón de Igs del LCR y del suero, debido quizás a la producción local de Igs dentro del cerebro (Wilms & Arcos, 1977).

Los patrones de respuesta inmune celular en seres humanos son variados y todavía permanecen bajo estudio. Algunos investigadores han indicado que existe una dualidad en la respuesta celular Th1 / Th2 contra *T. solium* y que hay un comportamiento Th1 destructivo / Th2 permisivo (Ostrosky-Zeichner *et al.*, 1996). La eficacia de la respuesta inmunitaria adaptativa subyace en la proliferación clónica linfocitaria selectiva y la consiguiente producción de citoquinas (IL2, IL12 e INF γ para Th1; IL4, IL5, IL6 e IL13 para Th2) (Chavarría y Sciutto, 2006).

La regulación de la inmunidad puede darse por mecanismos sencillos o complejos. Un estudio inmunológico de pacientes con NCC tratados con PZQ demostró niveles elevados de IL2 en LCR. Esto sugiere la idea de que los cisticercos facilitan la evasión de la respuesta inmune mediante la inducción de una respuesta Th2, mientras que la respuesta Th1 desencadena la muerte del parásito. Sin embargo, esta hipótesis no es consistente con los resultados de otras investigaciones que indican que la regulación de la inmunidad a *T. solium* es un fenómeno complejo (Flisser *et al.*, 2002).

Los sucesos que acontecen a la fase final del estadio larvario son el resultado de una combinación de eventos mediados por mecanismos Th1 y Th2. Al parecer durante la última fase ocurre un cambio Th2-dependiente con incremento en IL4/L5 y eotaxina en el sitio de la interfase hospedador–metacéstodo, que permite atraer eosinófilos y destruir el parásito (Evans *et al.*, 1998). Posteriormente, un recambio Th1 permite la activación de macrófagos y la resolución del tejido, aunque algunos investigadores indican una mixtura de Th1/Th2 (Correa y Medina-Escutía, 1999).

1.6 DINAMICA DE TRANSMISION DE *Taenia solium*

Diversos estudios realizados en parásitos de la familia Taeniidae han permitido establecer la dinámica de transmisión parasitaria en las poblaciones humanas y animales. Dentro del modelo de infección con tenias existe un conjunto de interacciones entre el hospedador, el parásito y el medio ambiente, los cuales contribuyen con el proceso de regulación y estabilidad entre estos componentes. Por lo tanto, la evaluación de la dinámica de transmisión de *T. solium* evalúa su tasa de transmisión, ocasionada por una serie de interacciones entre el nivel o disponibilidad de estadios infectivos y la respuesta del hospedador (Lawson & Gemmell, 1983). Dentro de la familia Taeniidae, los factores relacionados al parásito (potencial biótico), al hospedador (respuesta natural y adquirida) y al medio ambiente, contribuyen con la estabilidad del ciclo de transmisión

.

1.6.1 Factores relacionados al parásito

Los factores relacionados al parásito influyen en los patrones de infección (incluidos el número de huevos y su distribución). El potencial biótico es definido como “el número potencial de quistes viables que pueden establecerse en un hospedador intermediario a partir de un hospedador definitivo por día”. El potencial biótico es sin lugar a dudas el factor que más contribuye con la dinámica de transmisión de los cestodos, y al parecer, *T. solium* presenta los niveles más altos (Gemmell, 1999).

La cantidad de huevos disponibles en el medio ambiente depende de la tasa de eliminación por parte de los hospedadores definitivos. Se ha demostrado que *T. solium* no siempre es una “solitaria” en el intestino, pues se han diagnosticado infecciones múltiples con el parásito (Cordero Del Campillo y Rojo-Vázquez, 1999). Las tenias pueden vivir durante muchos años en el intestino de los seres humanos, tiempo en el que eliminan proglotis grávidos en las heces (en grupos de 5 ó 6) y se libera entre 30 000 a 50 000 huevos por día (Acha y Szyfres, 2003). Sin embargo, el alto potencial biótico es compensado con grandes pérdidas de huevos debido a factores ambientales (Lawson & Gemmell, 1983). Por otro lado, al parecer los patrones de dispersión de *T. solium* no están influenciados por las características intrínsecas del parásito (por ejemplo, la ausencia de motilidad de proglotis), sino por otros mecanismos (González *et al.*, 2006).

1.6.2 Factores relacionados al hospedador

La inmunidad adquirida por parte del hospedador es un sistema de retroalimentación negativo que permite limitar la población de parásitos. Estudios realizados con cestodos de la familia Taeniidae, como *Taenia hydatigena* (*T. hydatigena*) y *Taenia ovis* (*T. ovis*) han demostrado que los mecanismos reguladores de poblaciones parasitarias ocurren en los hospedadores intermediarios, a diferencia de otras familias de cestodos. Muchos mecanismos han sido postulados, como por ejemplo, que “la inmunidad pasiva podría influir sobre la tasa de distribución parasitaria en algunos sistemas” (Gemmell, 1999).

La tasa de infección puede variar debido a la acción de mecanismos inmunológicos que ocurren durante infecciones recurrentes con *T. solium*. En los porcinos se da el fenómeno conocido como “inmunidad concomitante”, donde los mecanismos inmunológicos disminuyen la tasa de infección en lugar de incrementarla. Por lo tanto, las diferencias entre los hospedadores, en términos de predisposición a infecciones e inmunidad adquirida, van a determinar la restricción del parásito en la población y pueden determinar el fenómeno de agregación, reconocido en cisticercosis porcina (González *et al.*, 2006).

1.6.3 Factores relacionados al medio ambiente

El medio ambiente juega un papel importante en la dinámica de transmisión de *T. solium*, debido a su influencia sobre la supervivencia y la dispersión de los huevos. La supervivencia de los huevos tipo *Taenia* fue evaluada experimentalmente y se demostró, bajo condiciones de laboratorio, que los huevos de *T. saginata* resisten un mayor período de tiempo cuando están libres que cuando permanecen dentro de los proglotis, debido al proceso de putrefacción (Suvorov, 1965). Por otro lado se cree que los huevos de *T. solium* sobreviven en promedio 60 días bajo condiciones ambientales adecuadas.

Un aspecto importante en la dinámica de transmisión es la cantidad de vías mediante las cuales todos los huevos tipo *Taenia* pueden ser dispersados (Murrell, 2006). En este sentido, existe un número de rutas potenciales de diseminación de estos huevos, entre los que se han sugerido el viento, las lluvias, las aves, insectos (moscas y escarabajos), ácaros oribátidos e inclusive los gusanos de tierra (Lawson & Gemmell, 1983). Sin embargo,

los patrones de dispersión descritos anteriormente no correlacionan con la distribución de *T. solium* en zonas endémicas (González *et al.*, 2006).

Al parecer el hábito coprófago que se observa en los cerdos juega un papel más importante en la dinámica de transmisión de *T. solium*. La coprofagia es una conducta descrita en poblaciones porcinas de crianza rural, debido a un déficit en los niveles de hierro (Gleed *et al.*, 1982). Por lo tanto es importante considerar los hábitos de conducta en las poblaciones porcinas para poder determinar los mecanismos de transmisión (Copado *et al.*, 2004).

1.7 EPIDEMIOLOGIA DE *Taenia solium*

1.7.1 Teniasis

Las teniasis ocasionadas por *T. solium*, *T. saginata* y *T. asiatica* han sido reconocidas como parasitosis del ser humano desde hace más de 300 años (Acha y Szyfres, 2003). Estudios de filogenia han demostrado que la ocurrencia de tenias en los seres humanos antecede a la domesticación del ganado (Hoberg *et al.*, 2001). Por lo tanto, es factible pensar que los seres humanos fueron la fuente de infección de tenias para bóvidos y porcinos (Hoberg, 2002).

T. solium es un parásito de distribución cosmopolita, cuyas tasas de presentación son variables alrededor del mundo. Se encuentra principalmente en países en vías de desarrollo de América Latina, Europa del Este, Sudeste de Asia y África Sub-Sahariana (Acha y Szyfres, 2003). Al parecer *T. solium* está presente en países en desarrollo mientras que *T. saginata* se encuentra más en países desarrollados. Las tasas globales de infección con *T. saginata* son 10 veces mayores que las tasas de infección con *T. solium*, debido en parte por el mayor consumo de carne de res, así como a una mayor cantidad de infecciones leves y diluidas en bovinos infectados con la larva de *T. saginata* debido a sus patrones de infección (Acha y Szyfres, 2003).

La variabilidad en los niveles de infección está relacionada con los factores culturales y socioeconómicos (Reyes, 1991b). Por ejemplo, en culturas musulmanas, *T. solium* está literalmente ausente debido a los preceptos religiosos que prohíben el consumo de carne

de cerdo. Por el contrario, en áreas de crianza rural de cerdos, 1% de la población humana es portadora de *T. solium* o *T. saginata* (INS, 1984). Incluso las prevalencias de teniasis en grupos específicos pueden ser altas (8.7%), como fue demostrado en un grupo de “chicharroneros” en la sierra del Perú (García *et al.*, 1998).

La teniasis intestinal está presente en Asia, con tasas de presentación variable. En China, *T. solium* existe en al menos 28 provincias. *The National Investigation of Human Parasitic Diseases* (NIHPD) estimó una prevalencia global de teniasis por *T. solium* de 0.112%, con variaciones de 0.66 a 6% por región (Wang, 1991). Además, Hong Kong y Singapur presentaron reportes de casos locales de teniasis por consumo de carne de cerdo proveniente de China (Woo *et al.*, 1988). En Indonesia, la teniasis intestinal se debe principalmente a *T. saginata/T. asiatica*, y menos a *T. solium* (Sustina, 1977). En Filipinas, Cross (1988) demostró una prevalencia de teniasis por *T. solium* de 2%.

Las tasas de presentación de la teniasis intestinal en Asia varían de acuerdo a costumbres y religión. La India ha reportado porcentajes de teniasis de 1.3% en soldados británicos durante los años 1928 - 1932 (Singh *et al.*, 2002). En el Noroeste de India se reportó 0.5 a 2% de teniasis por *T. solium* (Mahajan, 1982), mientras que en Pradesh se reportó un 2% de teniasis (Pathak & Gaur, 1989). La teniasis por *T. solium* es menos común en el sur de la India, así como en Tailandia, Malasia, Bangladesh y el Oeste asiático (Pakistán, Irán, Iraq y la península arábiga) donde la población es predominantemente musulmana (Singh *et al.*, 2002).

La información referente a la teniasis intestinal por *T. solium* en África es extremadamente limitada. Al parecer, la inestabilidad política que existe en muchas regiones no permite tener una información real de la situación. Además, existen discrepancias entre las bajas prevalencias de teniasis y la alta prevalencia de cisticercosis en una misma área geográfica (Druet – Cabanac *et al.*, 2002). Por ejemplo, Dumas *et al.* (1989), encontraron en Togo sólo un caso de teniasis por *T. solium* de 1163 muestras de heces. Por otro lado, las más altas prevalencias de teniasis han sido reportadas en el Sur de África, donde se han encontrado prevalencias de infección de hasta 10% (Druet-Cabanac *et al.*, 2002).

Otra información disponible de prevalencia de la teniasis se tiene de países del África Occidental. En la comunidad de Conakry, Guinea, se encontró una prevalencia de *Taenia* sp. de 3.8%, en niños en edad escolar (Gyorkos *et al.*, 1996) mientras que en Nigeria, se determinó una prevalencia de teniasis de 8.7%, en pacientes de hospital (Onah & Chiejina, 1995). En ambos casos, no se realizaron exámenes posteriores para la diferenciación de *T. solium* y *T. saginata* (Druet-Cabanac *et al.*, 2002).

1.7.2 Cisticercosis humana

La cisticercosis es una enfermedad de distribución mundial ocasionada por el estadio larval de *T. solium*. La enfermedad es común varios países de América Latina, Asia, África Sub-Sahariana y partes de Oceanía. Además, su distribución coincide con la distribución de la teniasis intestinal (Acha y Szyfres, 2003).

La enfermedad es endémica en muchas zonas rurales de los países en vías de desarrollo, donde coexisten las pobres condiciones de higiene, infraestructura deficiente y la crianza rural de cerdos sin control veterinario ni sistemas de vigilancia (García *et al.*, 2003b). Estas condiciones permiten que los cerdos tengan acceso a las excretas humanas infectadas con *T. solium*. Por tales motivos, la cisticercosis es considerado un indicador de pobreza y condiciones inadecuadas de saneamiento en la población (González, 2002a). Sin embargo, la cisticercosis humana también ha emergido en países industrializados como una enfermedad importada o introducida desde zonas endémicas (Schantz, 2002).

El mapa de distribución de *T. solium* presenta variaciones alrededor del mundo. Las variaciones son el resultado de factores demográficos, tecnológicos y políticos (Schantz, 2002). En Europa la cisticercosis era endémica durante la primera mitad del siglo XIX, donde los estudios de autopsia realizados en cadáveres de habitantes de la ciudad de Berlín revelaron aproximadamente un 2% de cisticercosis. Además, durante aquella época era común encontrar quistes en las canales de cerdos en los mataderos. (Groove, 1990). Una epidemia histórica de NCC ocurrió en Gran Bretaña cuando tropas de soldados que retornaron de la India desarrollaron convulsiones varios años después (Dixon & Lipscomb, 1961).

La cisticercosis es hoy en día una enfermedad virtualmente ausente en Europa. La enfermedad está ausente principalmente en Europa del Oeste, debido a la tecnificación de la industria porcina y a las mejoras en infraestructura y en economía. Sin embargo, infecciones adquiridas ocasionalmente se reportan en países como España (Terraza *et al.*, 2001), Portugal (Santos Meneses, 1995), así como en Europa del Este, demostrando la persistencia de focos de transmisión.

África es el área geográfica donde la *T. solium* mantiene su ciclo de transmisión más que en cualquier otro lugar del mundo. En esta zona el medio ambiente y la enfermedad están relacionados, por lo que la influencia de factores ambientales como la humedad y la temperatura favorecen la supervivencia de los huevos. Por otro lado, existen muchos de los factores que permiten su transmisión, como los demográficos y culturales, los que se caracterizan por la ausencia de servicios básicos de higiene y de salud, crianza rural de cerdos, sacrificio clandestino, entre otros (Druet–Cabanac *et al.*, 2002).

La teniasis/cisticercosis está presente en varios países africanos, con la excepción de algunas áreas. La enfermedad está ausente en áreas estrictamente musulmanas, debido a restricciones en el consumo de carne de cerdo por motivos religiosos (Geerts *et al.*, 2004). La mayoría de países del centro y oeste africano son considerados endémicos a *T. solium*. Estudios de cisticercosis humana llevados a cabo en Togo, indicaron 2.4 % de seropositivos a cisticercosis en la población general y 29.5 % en pacientes epilépticos (Dumas *et al.*, 1990). En Benin, las encuestas demostraron una seroprevalencia global de 1.3% en la población, con áreas geográficas hiperendémicas (Hoiunato *et al.*, 1998).

En algunos países africanos existen zonas hiperendémicas cuyas tasas de infección son superiores a otras zonas del mundo consideradas como hiperendémicas. Ruanda ha sido considerada por mucho tiempo una zona hiperendémica a *T. solium*, con niveles de prevalencia en humanos incluso mayores que en zonas hiperendémicas de América Latina (Zoli *et al.*, 2003). Desafortunadamente, no existen datos actuales sobre los niveles de la enfermedad. Por otro lado, Camerún, es uno de los pocos países africanos donde *T. solium* ha sido estudiada tanto en cerdos como en humanos. Los resultados indicaron seroprevalencias en humanos de la zona Este del país que van de 0.7 a 2.4% (Zoli *et al.*,

1987; Nguekam *et al.*, 2003), mientras que en pacientes epilépticos se obtuvieron tasas tan altas como 44% (Zoli *et al.*, 2003).

Asia es el continente más grande del mundo, con una gran diversidad geográfica, económica y religiosa, por ello, no es de sorprenderse que *T. solium* se encuentre en diferentes países del continente asiático. En este sentido, algunos países se encuentran con prevalencias acorde con los factores de riesgo asociados en cada región. Sin embargo, a diferencia de América Latina, la enfermedad fue ignorada durante mucho tiempo y sólo en las últimas dos décadas se han realizado estudios en diferentes partes de dicho continente (Rajshekhar *et al.*, 2003).

En India, los estudios han demostrado que la NCC tiene una distribución geográfica amplia, ya que se encuentra reportada en varios estados (Singh *et al.*, 2002). La NCC parece ser más prevalente en los estados del norte, incluyendo Bihar y Uttar Pradesh, mientras que la enfermedad es rara en los estados de Kashmir, que es predominantemente musulmán y Kerala, que presenta los niveles de educación y sanidad más altos del país (Rajshekhar *et al.*, 2003). Las tasas de infección promedio en India durante los últimos 45 años varían de 1.7 a 36.7% (Juyal *et al.*, 2008).

Existen ciertas características de la enfermedad que son únicas en India. Por ejemplo, la presentación de un “granuloma solitario” a nivel del sistema nervioso central, el cual ha sido diagnosticado en el 26 a 50% de los pacientes con epilepsia parcial, mediante TAC (Wadia *et al.*, 1987; Misra *et al.*, 1994). Además, 95% de los pacientes con NCC son vegetarianos o no consumen carne de cerdo, lo cual indicaría que la infección ocurre de forma indirecta mediante el consumo de alimentos contaminados (Rajshekhar *et al.*, 2003). Por otro lado, una encuesta serológica en familiares de pacientes con NCC demostró un 27% de seropositividad (Singh *et al.*, 2002).

La teniasis/cisticercosis también ha sido y es estudiada ampliamente en otros países asiáticos. En China, Yingkun *et al.* (1979) reportaron 158 casos clínicos de NCC en hospitales durante los años 1956-1974, mientras que un estudio serológico en la provincia de Heilongjiang estimó 0.8% de positivos a cisticercosis (Xu *et al.*, 1986). En Korea, la tasa de presentación ha disminuido últimamente debido al progreso en los sistemas de

crianza animal y en sanidad animal. Sin embargo, la mortalidad y morbilidad asociada a NCC continúa siendo constante debido a la naturaleza crónica de la enfermedad (Singh *et al.*, 2002).

Otros países asiáticos han reportado casos de NCC por *T. solium*. Entre estos están Myanmar, Cambodia, Laos, Vietnam y varias islas de Indonesia (Schantz, 2002), mientras que en Nepal además han reportado a la NCC como la causa más común de epilepsia (Rajbhandari, 2000). La ocurrencia de *T. solium* en Irian Jaya (*West New Guinea*) fue reportada por Subianto *et al.* (1978) en pacientes que sufrieron quemaduras graves al parecer provocadas por cuadros epilépticos mientras dormían cerca de sus fogatas. Posteriormente se demostró que la *T. solium* había ingresado con un grupo de cerdos donados por el gobierno de Bali, los cuales se encontraban infectados con cisticercos (Gadjusek, 1978). No existen reportes de cisticercosis humana en países musulmanes como Irán, Pakistán, Afganistán y Bangladesh (Schantz, 2002).

América Latina presenta la mayoría de los estudios poblacionales de cisticercosis humana. Se ha estimado que en América Latina viven alrededor de 75 millones de personas en áreas endémicas a *T. solium*, y existirían al menos 400 000 casos sintomáticos de NCC (Bern *et al.*, 1999). Estudios realizados en pacientes epilépticos en comunidades de México, Guatemala, Honduras, Ecuador y Perú, demostraron un 21% a 34% de casos positivos mediante serología y 54 a 70 % de casos positivos mediante técnicas de imagen (García–Noval *et al.*, 2001; Cruz *et al.*, 1998; Schantz *et al.*, 1994a).

1.7.3 Cisticercosis porcina

La cisticercosis porcina se encuentra distribuida mundialmente en zonas donde ciertas condiciones permiten su presentación, como la pobreza, el subdesarrollo y la crianza casera de cerdos con acceso a excretas humanas, (González, 2002a). Al igual que la cisticercosis humana, la distribución de la cisticercosis porcina coincide con la distribución de la fase adulta de *T. solium* (ver Figura 4), ya que el teniásico es la única fuente de infección para los animales (Acha y Szyfres, 2003). En zonas endémicas a *T. solium*, 20% a 42% de los cerdos pueden estar infectados con *Cysticercus cellulosae* (García *et al.*, 1999).

La cisticercosis porcina ha desaparecido virtualmente en Europa, debido a que el complejo teniasis/cisticercosis es considerado un indicador de pobreza en la población. Países como Alemania y Dinamarca presentaban cisticercosis porcina durante mediados del siglo XIX, pero eliminaron la enfermedad mediante la tecnificación del sistema de crianza porcino y mediante el control e inspección en los camales. De otra parte, en la ex Unión Soviética, la enfermedad fue decreciendo en los mataderos entre los años 1962 (0.14%) a 1970 (0.004%). Sin embargo, algunos focos de la enfermedad persisten en Europa del Este (Acha y Szyfres, 2003).

En Asia, la información referente a cisticercosis porcina es obtenida principalmente de registros de mataderos, por lo que se estaría subestimando la importancia de la enfermedad en la zona. (Rajshekhar *et al.*, 2003). La cisticercosis ha sido descrita mediante estudios post-mortem de mataderos en Vietnam (0.04–0.91%), China (0.84–15%) (Rajshekhar *et al.*, 2003) e India (9.3%) (Pathak & Gaur, 1989). No obstante, en Nepal se han realizado algunos estudios ante-mortem, donde el examen de lengua encontró 32% de porcinos infectados (Rajshekhar *et al.*, 2003). Adicionalmente, uno de los hallazgos más importantes se realizó en una encuesta serológica en Irian Jaya (Indonesia), donde 70 % de la población porcina muestreada resultó positiva, lo cual indicaría la presencia de portadores de *T. solium* (Subahar *et al.*, 2001).

La cisticercosis porcina ha sido descrita en el continente africano, principalmente en zonas donde se crían cerdos de manera tradicional. La enfermedad está presente en mayor proporción en el Este y Sur de África, debido al incremento en la producción porcina de tipo tradicional en la zona, mientras que no existe información en el Norte de África, predominantemente musulmán. Ngowi, (1999) mediante examen de lengua, encontró una prevalencia de cisticercosis porcina de 17.4% en el distrito de Mbulu, Tanzania, mientras que Githigia *et al.* (2005) encontraron mediante la misma prueba una prevalencia de 14% en Busia, Kenya y tasas menores (10%) en el sur del país.

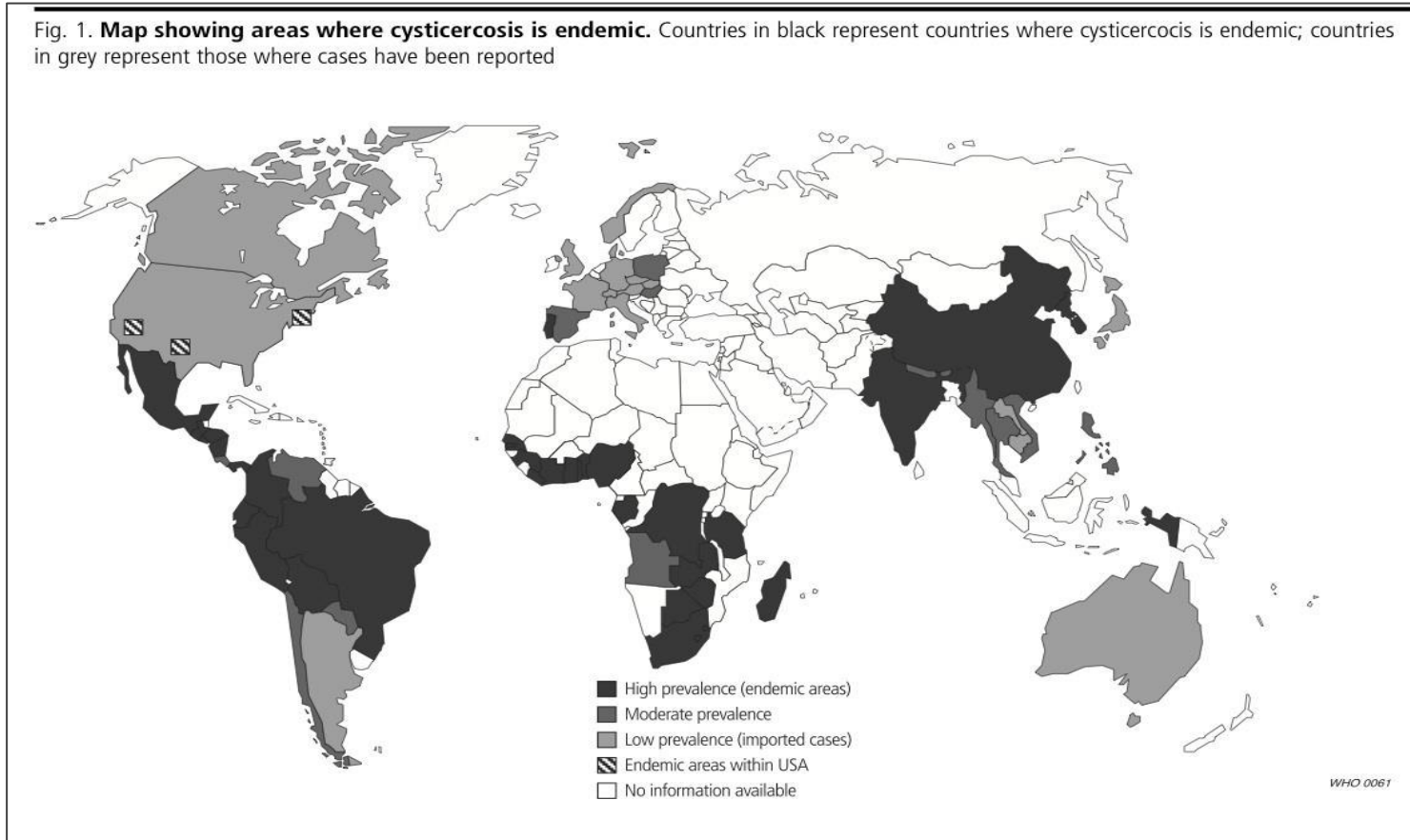


Figura 4. Distribución mundial de *Taenia solium*. Las zonas de color negro representan áreas endémicas a cisticercosis, mientras que las zonas de color gris representan áreas donde se han reportado casos humanos (Imagen tomada de Roman *et al.*, 2000).

En Uganda, Kisakye & Masaba (2002) encontraron 9.4% de cisticercosis en un camal de Kampala. Increíblemente, muchos de los cerdos infectados no fueron confiscados. Al sur de África, estudios serológicos mediante ELISA de captura de antígeno se han realizado en Zambia (23.3%; Phiri *et al.*, 2002) y Mozambique (15%; Afonso *et al.*, 2001). Sudáfrica, a pesar de tener la mayor población porcina en el sur, no presenta datos recientes de cisticercosis porcina (Phiri *et al.*, 2003).

La cisticercosis porcina está presente en América Central, con la excepción de la región del Caribe, donde no existe (Acha y Szyfres, 2003). Una encuesta realizada en México, encontró cerdos positivos a *T. solium* mediante examen de lengua y serología en 23% y 35% respectivamente (Rodríguez–Canul *et al.*, 1999), mientras que otra encuesta serológica realizada en Honduras reportó un 30% de infección en porcinos (Sanchez *et al.*, 1997). En Guatemala, García–Noval *et al.* (2001) encontraron 4% de cerdos positivos a *T. solium* mediante examen de lengua y 14% mediante serología. A nivel de Sudamérica, la cisticercosis porcina ha sido reportada en camales en Brasil, durante el trienio 1970 – 1972, así como en Chile y en Colombia (Acha y Szyfres, 2003).

En Perú, las seroprevalencias obtenidas en porcinos de la selva, demostraron tasas de infección de 43% a 49% positividad (Diaz *et al.*, 1992; García *et al.*, 1999). En la sierra, las prevalencias de cisticercosis porcina oscilaron entre 30% a 75 %, considerándose algunas regiones como hiperendémicas (Ramos, 1999; Garcia *et al.*, 2003a). En la costa Norte de Perú, las seroprevalencias oscilaron entre 5.18% y 45.19% (García *et al.*, 1999; Jayashi *et al.*, 2012). Aparentemente la cisticercosis porcina está ausente en Iquitos (García *et al.*, 2010).

Tabla 1. Distribución de seroprevalencias de cisticercosis humana y porcina en diferentes escenarios geográficos del Perú *

	Selva		Sierra		Costa
=Comunidad	Maceda	Churusapa	Harpaquilla 108	Saylla	Monterredondo
Población muestreada	371 (88%)	134 (48%)	(30%)	99 (20%)	489
Tipo de muestra	Población general	Población general	Población general	Club de madres	Población general
Seroprevalencia humana	8%	7%	13%	24%	16%
Hombres	7%	6%	10%	41%	13%
Mujeres	9%	7%	15%	18%	20%
Deposición de excretas	Campo abierto	Campo abierto	Traspatio	Traspatio	Definido
Seroprevalencia porcina	43% (57/133)	49% (43/87)	46% (51/110)	36% (19/53)	13%
Tipo de crianza	Libre	Libre	Libre/corral	Libre/corral	Amarrado

*(Información obtenida de Garcia *et al.*, 2002)

1.7.4 Factores de riesgo asociados al complejo Teniasis/Cisticercosis

Los estudios llevados a cabo por diferentes grupos de investigación han permitido reconocer factores de riesgo relacionados al complejo teniasis/cisticercosis. Podemos considerar factores involucrados en la transmisión de humano a cerdo, cerdo a humano y entre humanos.

El principal factor de riesgo de transmisión de humanos a porcinos es la crianza rural de cerdos que permita el acceso a excretas humanas. Este fenómeno fue observado por Gonzalez *et al.* (1994) quien demostró que las tasas de infección con *T. solium* en cerdos de crianza rural refleja el nivel de contaminación parasitaria en el medio ambiente (“cerdos centinelas”). Debido a sus hábitos coprófagos, el cerdo de crianza rural libre buscará las excretas humanas, con lo que tendrá la posibilidad de ingerir una gran cantidad de huevos eliminados al medio ambiente y por lo tanto puede desarrollar cisticercosis. Lescano *et al.* (2007) demostró una seroincidencia de cisticercosis 4 veces superior en cerdos que conviven con un teniásico, que en cerdos en la población general. Por otro lado, un estudio demostró que la restricción de los cerdos mediante el uso de corrales permite quebrar el ciclo de transmisión de *T. solium*, con lo cual las tasas de infección porcina pueden disminuir durante el tiempo (García *et al.*, 1999).

La presencia de letrinas es considerada un factor de protección o de riesgo para cisticercosis porcina según el estudio. Los estudios realizados por Jayashi *et al.* (2012) y Lescano *et al.* (2007) encontraron que la presencia de letrina era un factor de protección. Sin embargo otros estudios demostraron increíblemente que la presencia de letrinas representa un factor de riesgo para cisticercosis porcina (Diaz *et al.*, 1992). Al ser la crianza porcina rural una actividad que busca alimentar a los animales a muy bajo costo, algunos campesinos permiten que sus cerdos tengan acceso a las excretas humanas como fuente de alimento. Por otro lado, en algunos lugares existe la costumbre de diseñar las letrinas con acceso para los cerdos, como una manera sencilla de limpiar sin tener que tener contacto con las excretas.

Entre los factores relacionados con la transmisión de *T. solium* de cerdos a humanos tenemos al comercio clandestino de animales infectados en mercados informales, así como determinados aspectos culturales relacionados al consumo de carne de cerdo. En centros de beneficio, si la cisticercosis porcina es detectada, la canal es confiscada, sin retribución económica al campesino. Por ello, existen muchas rutas de comercio informal y matanza de traspatio de cerdos en áreas rurales cercanas al 100% (CWGP, 1993). Para los campesinos, la cisticercosis porcina representa únicamente un factor de precio (González, 2002a), pues su valor comercial disminuye cuando están infectados, por lo que existen vías clandestinas para su comercio.

La transmisión de *T. solium* está relacionada con las costumbres locales y hábitos alimenticios. En países asiáticos como Indonesia, Vietnam, Nepal y Korea, el consumo de carne de cerdo cruda es costumbre durante los días festivos, lo cual contribuye a la transmisión de la parasitosis, mientras que en regiones predominantemente musulmanas, la transmisión casi no existe (Rajshekhar *et al.*, 2003). Un estudio realizado en el Perú se demostró que existen tasas muy altas de teniasis en grupos específicos de personas que preparan platos típicos, como el “chicharrón”, con carne de cerdo de la zona, demostrando claramente el riesgo que conlleva el consumo habitual de carne de cerdo infectada (García *et al.*, 1998).

La transmisión de *T. solium* humano-humano es de gran importancia en salud pública, debido al cuadro clínico que conlleva la infección. Entre los factores relacionados con la transmisión humano-humano tenemos a los malos hábitos de higiene, las condiciones de pobreza y subdesarrollo, historia clínica de haber eliminado proglotis y la presencia de un teniásico en el hogar. Las malas prácticas de higiene, principalmente relacionadas con la preparación de alimentos, pueden conllevar a la infección con huevos de *T. solium*. Por lo tanto, *T. solium* podría estar presente incluso en grupos no consumidores de carne de cerdo, como vegetarianos y judíos (Rajshekhar *et al.*, 2003; Schantz *et al.*, 1992). De todos los factores mencionados, el principal factor de riesgo relacionado con la transmisión humano-humano es la presencia de un portador de *T. solium* en el ambiente (Flisser *et al.*, 1999).

1.8 IMPACTO ECONOMICO

T. solium ocasiona un gran impacto en salud pública debido a los costos involucrados en tratamiento, terapia y pérdidas de horas/laboral/hombre. En México se ha estimado un costo aproximado de 15 millones de dólares/año en el diagnóstico y hospitalización de pacientes con NCC (Flisser, 1988). Por otro lado, en África el análisis de datos epidemiológicos de una comunidad endémica a *T. solium* indicó un costo anual de 1 millón de Euros, 15% de ellos implicado en la industria porcina y 85% debido a los costos directos e indirectos de la cisticercosis humana (Trevisan, 2012). A pesar de ello, resulta difícil evaluar los costos reales de la terapia por NCC, debido al curso prolongado de la enfermedad (Garcia *et al.*, 2003b).

Las pérdidas económicas ocasionadas por *T. solium* también afectan a la industria porcina, principalmente en países endémicos. En Centro América, los informes de camal indicaron que el 68% de decomisos de carne de cerdo se debía a cisticercosis, ocasionando pérdidas de hasta medio millón de dólares. En México, durante los años 80 las pérdidas económicas por decomiso de carne infectada bordeó los 43 millones de dólares (Acha y Szyfres, 2003). Esta situación ha devenido en la aparición del comercio informal de cerdos, subestimando así la real magnitud de la enfermedad (CWGP, 1993).

1.9 DIAGNOSTICO DE *Taenia solium* EN POBLACIONES PORCINAS

1.9.1 Diagnóstico ante-mortem

1.9.1.1 Evaluación visual y examen de lengua

El diagnóstico de cisticercosis porcina en animales vivos mediante observación clínica es casi imposible de realizar. Por lo general, los cerdos no manifiestan sintomatología alguna o en todo caso los signos no son patognomónicos de cisticercosis. Sin embargo, el diagnóstico *ante mortem* de la cisticercosis porcina se puede realizar mediante la palpación de la lengua, en donde se pueden sentir los cisticercos en casos de infecciones masivas (Acha y Szyfres, 2003).

En muchas zonas endémicas a *T. solium*, los campesinos le pagan a personas especializadas en realizar el examen de lengua para que evalúen a sus cerdos (Ver figura 5). Esta actitud es

debido a que el precio final de un cerdo lengua positivo se reduce a la tercera parte de su valor comercial (González *et al.*, 1990). El examen de lengua se considera relativamente sensible y altamente específico, pero requiere de personal con experiencia para su realización (Gonzalez *et al.*, 1999a). Además, la sensibilidad de la prueba se reduce considerablemente en cerdos con bajas cargas infectivas (Phiri *et al.*, 2006).



Figura 5. Examen de lengua para el diagnóstico de cisticercosis porcina. Se pueden apreciar la presencia de 3 quistes de *T. solium* a la altura de la base de la lengua de un cerdo proveniente de la sierra del Perú. (Imagen brindada por el laboratorio de Medicina Veterinaria Preventiva – FMV - UNMSM)

1.9.1.2 Diagnóstico de cisticercosis porcina mediante serología

El estudio serológico de cisticercosis porcina tiene mayor relevancia para el diagnóstico poblacional. En este sentido, a diferencia de lo observado en cisticercosis humana, donde el estudio serológico de cisticercosis tiene mayor relevancia para el diagnóstico individual, en cerdos el diagnóstico poblacional permite definir las tasas de infección porcina, lo cual

constituye una herramienta poderosa para el monitoreo de *T. solium*, ya que la obtención de sangre en los cerdos es culturalmente más aceptado por la comunidad (Gonzalez *et al.*, 1994; Gonzalez *et al.*, 1990).

Lograr la estandarización de la prueba de ELISA de captura de antígenos ha sido el objeto de estudio de diferentes fuentes antigénicas. Solamente las pruebas basadas en el uso de anticuerpos monoclonales permiten definir correctamente los antígenos y hacerlos reproducibles y específicos para pruebas de campo (Brandt *et al.*, 1992; Wang *et al.*, 1992). La utilización de antígenos de excreción/secreción en un formato de ELISA demostró niveles alentadores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cisticercosis porcina, de 92% y 100%, respectivamente (D'Souza y Haafez, 1999). Además, se han utilizado antígenos provenientes de *Taenia crassiceps* para la estandarización de un formato de ELISA (Pinto *et al.*, 2000).

La detección de antígenos en suero se ha convertido en una herramienta para el monitoreo de infecciones activas. Sin embargo, una de las principales limitantes de las técnicas de captura de antígeno corresponden a la reacción cruzada con otras especies emparentadas con *T. solium* como por ejemplo *T. hydatigena* y *E. granulosus*. Además, estas pruebas fallan en la detección de cerdos con cargas bajas de infección, lo cual es una característica común en muchas infecciones de campo (Sciutto *et al.*, 1998).

1.9.1.3 Prueba de Electro Inmuno transferencia blot (EITB) para el diagnóstico de cisticercosis porcina

La prueba de EITB es considerada la prueba de elección para el diagnóstico serológico de cisticercosis en humanos y porcinos (Tsang *et al.*, 1989; Gonzalez *et al.*, 1990). La sensibilidad y especificidad de la prueba son altas, 98% y 100%, respectivamente. Además, el EITB corrigió el problema de reacción cruzada con otras parasitosis. La prueba emplea una fracción de glicoproteínas, obtenida del extracto crudo de cisticercos mediante cromatografía en Lentil-lectina.

La prueba de EITB no sólo es una herramienta diagnóstica para NCC humana, ya que también ha sido empleada con éxito para el diagnóstico de cisticercosis porcina. El desarrollo de esta prueba ha logrado indicadores altamente sensibles y específicos (Gonzalez *et al.*, 1990). Gracias a la disponibilidad del EITB se han llevado a cabo diferentes estudios en el Perú, los cuales nos han permitido conocer las características epidemiológicas del complejo teniasis/cisticercosis, así como los factores de riesgo asociados a su presentación (Diaz *et al.*, 1992; Gonzalez *et al.*, 1999a; Gonzalez *et al.*, 1994, Garcia *et al.*, 2003a).

La descripción detallada de reactivos utilizados en la prueba de EITB se encuentra en el anexo 1. Brevemente, la prueba de EITB se encuentra dividida en tres fases (Ver figura 6):

Obtención y preparación del antígeno

El antígeno es obtenido a partir de cisticercos viables de *T. solium*, los cuales son homogenizados en suspensión química. Luego, el homogenizado se procesa y purifica por cromatografía con lentil-lectina. El antígeno ya purificado se procesa electroforéticamente mediante geles SDS-PAGE. A partir de este proceso se obtienen las fracciones del antígeno (glicoproteínas) de diferente peso molecular (bandas), dentro de los geles procesados.

Transferencia del antígeno procesado

El antígeno procesado en los geles mediante SDS-PAGE es transferido a membranas de Nitrocelulosa. A partir de la Nitrocelulosa con las bandas de glicoproteína se producen las tiras reactivas.

Incubación de las tiras reactivas con muestras de suero

Los sueros a ser procesados son incubados junto con las tiras reactivas que contienen los antígenos procesados, mediante un formato similar a un ELISA

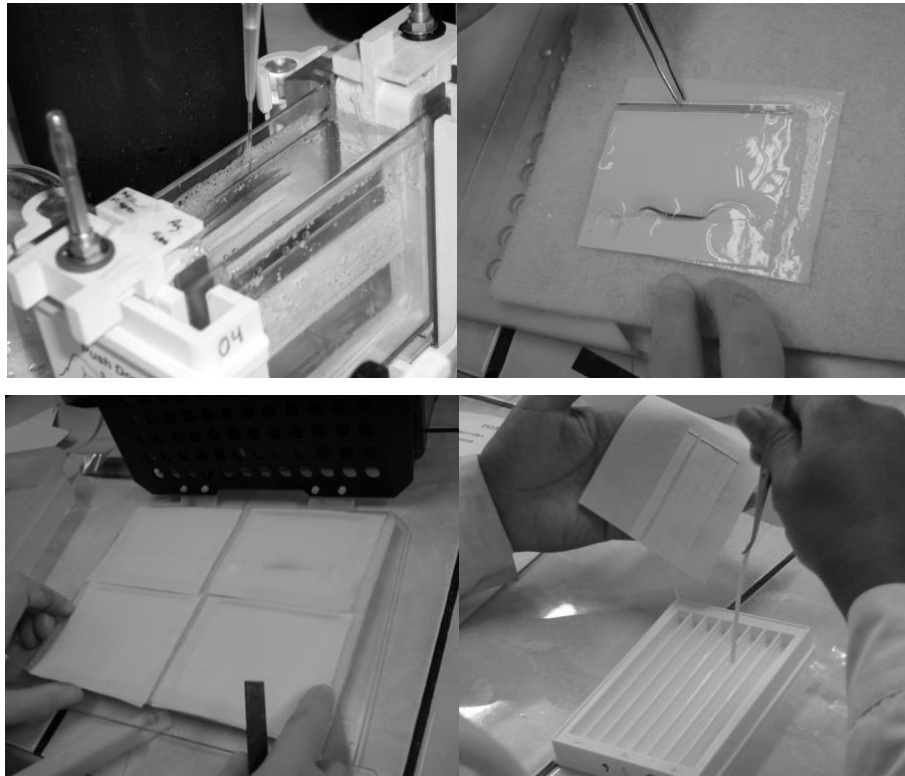


Figura 6. Metodología del ensayo de Electro Inmuno Transferencia blot (EITB) para el diagnóstico de cisticercosis porcina. Las fases de elaboración de la prueba incluyen el procesamiento y obtención de antígeno en gel mediante SDS PAGE (1 y 2), transferencia a membranas de Nitrocelulosa (3) e incubación de los sueros y revelado (4). Imágenes brindadas por el laboratorio de cisticercosis del Instituto Nacional de ciencias neurológicas (ex Santo Toribio de Mogrovejo).

La prueba de EITB permite detectar anticuerpos específicos en suero y en LCR contra 1 a 7 de las bandas de glicoproteínas antigénicas siguientes: GP50, GP42-39, GP24, GP21, GP18, GP14, GP13 (Tsang *et al.*, 1989) (ver Figura 7). Por definición, una muestra es considerada positiva, si existe reacción como mínimo a una de las 7 bandas anteriormente descritas. No obstante las muestras pueden ser positivas incluso contra las 7 bandas.

1.9.2 Diagnóstico post-mortem

1.9.2.1 Examen de necropsia

El examen post-mortem y la observación directa de quistes en la musculatura de los cerdos es considerado el “*Gold Standard*” para el diagnóstico de cisticercosis porcina (González *et al.*, 1990). Debido a que el examen involucra únicamente la inspección de la musculatura de los cerdos (y en algunos casos la inspección del cerebro) la terminología “necropsia” no

resulta adecuada al no evaluar de forma sistemática al animal para un diagnóstico patológico. Por ello, la terminología “Examen de Necropsia” para el diagnóstico de cisticercosis porcina involucra únicamente a la evaluación de la canal de los cerdos.

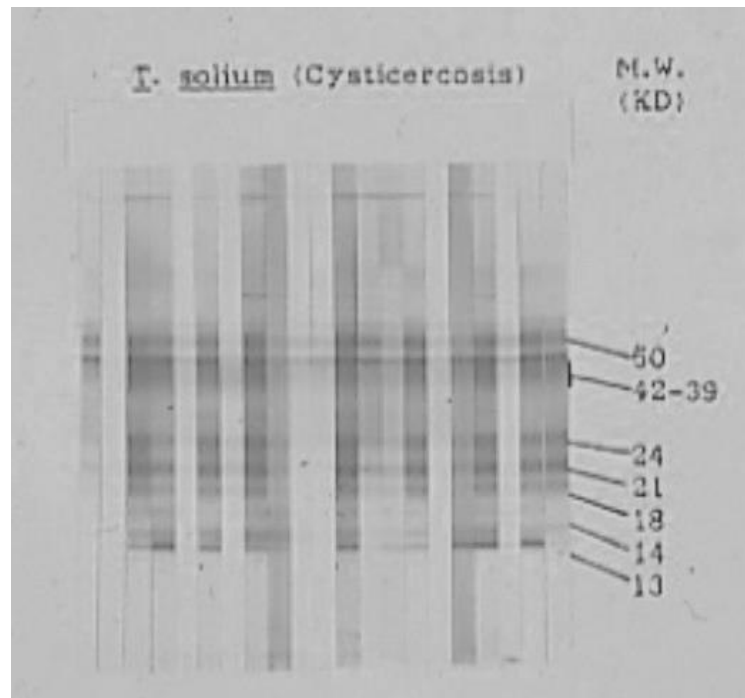


Figura 7. Revelado de tiras reactivas mediante la prueba de EITB (Tsang *et al.*, 1989). Se pueden apreciar las 7 bandas diagnósticas específicas a *T. solium*.

Este examen se realiza mediante evaluación sistemática y minuciosa de toda la musculatura, con cortes cada 0.5 centímetros. Los cerdos evaluados mediante necropsia son sacrificados de forma humanitaria, acorde a los protocolos de ética. La evaluación se realiza mediante cortes finos con hoja de bisturí en la canal trozada, corazón, músculos de la lengua y cerebro. En base a la experiencia del personal encargado de realizar el diagnóstico es posible determinar el número de parásitos, su ubicación, así como la apariencia de los quistes (quistes, sanos, degenerados o cicatrizales; ver Figura 8). Por lo general, un cerdo infectado de forma natural puede presentar quistes en diferentes estadios evolutivos, debido a que pudieron haber sido desafiado a *T. solium* durante diferentes períodos de tiempo. Por otro lado, es común encontrar gran cantidad de cerdos con cargas infectivas leves o moderadas, mientras que un menor porcentaje de cerdos pueden presentar infecciones masivas, lo que demostraría un fenómeno de agregación en cisticercosis porcina (Gonzalez *et al.*, 2006).

El principal problema del diagnóstico de cisticercosis porcina mediante examen de necropsia está relacionado a sus limitaciones para su aplicación como herramienta diagnóstica en campo, ya que demanda tiempo, personal y además malogra la canal. Es por ello que en mataderos, el examen de las canales se limita a la inspección de cuatro cortes en la musculatura de los cerdos (corazón, psoas, maseteros, serratos) y mediante la inspección de vísceras como hígado y cerebro. No obstante, el problema principal de la inspección de las canales en canales es la falta de uniformidad de localización de los quistes. Esto podría ocasionar que algunos quistes no fueran detectados en la inspección (OPS/OMS, 1994). Un estudio realizado por Boa *et al.* (2002) en cerdos beneficiados en un camal de Tanzania, indicó que la mayor cantidad de quistes en cerdos se encontraron a nivel de las patas traseras y delanteras (27.7% y 24.5%, respectivamente) mientras que una menor proporción se ubicaron en corazón, lengua y diafragma. Lo más interesante de este trabajo fue que únicamente el 10.6% de los quistes obtenidos se localizaron en los cortes de inspección. Por otro lado, las vías de comercio clandestino de cerdos infectados dificultan cualquier intento de control de la enfermedad en mataderos (CWGP, 1993).

1.10 DISCREPANCIAS ENTRE LOS RESULTADOS DE EITB Y NECROPSIA EN CISTICERCOSIS PORCINA.

La evaluación del nivel de infección con *T. solium* en cerdos de escenarios endémicos es una herramienta de monitoreo de gran importancia para la implementación de estrategias de control. Debido a que la evaluación post-mortem de cerdos mediante examen de necropsia resulta impráctico para su aplicación como herramienta en campo, la prueba de EITB continúa siendo la herramienta de elección para la elaboración de diferentes estudios epidemiológicos. A pesar de ello, existen algunas interrogantes en relación a la interpretación de los resultados de EITB y los resultados de necropsia en cerdos. Diversos factores como la persistencia de anticuerpos maternos (Gonzalez *et al.*, 1999b), los mecanismos de infección y las cargas parasitarias, dosificaciones previas con antiparasitarios como el Oxfendazol (ver Figura 7; Gonzalez *et al.*, 1997), infecciones abortadas, la inmunidad concomitante (Lightowlers, 2010) pueden ser considerados fuentes potenciales de sesgo en el diagnóstico de cisticercosis mediante EITB. La presencia de cerdos necropsia-negativos (ausencia de

quistes) con serología positiva a *T. solium* limitan en cierta medida el uso del EITB, por lo que ha sido considerada tan solo un indicador de exposición mas no de infección.

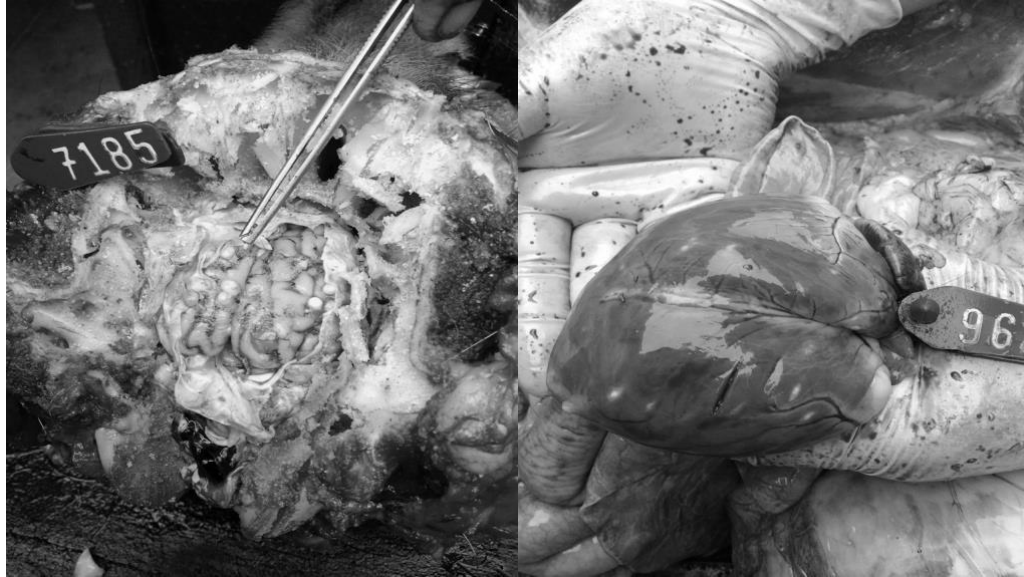


Figura 8. Examen de necropsia para el diagnóstico de cisticercosis porcina. . La evaluación macroscópica permite apreciar cisticercos viables, degenerados (imagen izquierda) y cicatrizales (imagen derecha). Imagen brindada por el Laboratorio de Medicina Veterinaria Preventiva – UNMSM (2012).

Por definición un resultado de EITB es considerado positivo si existe reacción como mínimo hacia una de las bandas glicoproteicas antes mencionadas. No obstante, los resultados obtenidos en diferentes encuestas serológicas de cisticercosis, tanto en poblaciones humanas como porcinas indican heterogeneidad en relación a los patrones de respuesta inmune (diferentes números de bandas obtenidos) demostrándose que los patrones de bandas diagnósticas de EITB no ocurren al azar y más bien estarían asociados con los mecanismos de infección (Gonzalez, 2002b) e incluso con las cargas parasitarias (Gavidia *et al.*, 2013). Estudios iniciales han sugerido que las bandas diagnósticas de 50 y 42-39 kDa son comúnmente encontradas en cerdos naturalmente infectados (Rodríguez-Hidalgo *et al.*, 2006). Además, las bandas diagnósticas de 13, 14 y 18 kDa son comúnmente reconocidas en infecciones tempranas, mientras que las bandas de 24, 50 y 42-39 kDa son reconocidas posteriormente (Aluja *et al.*, 1996).

El número de bandas diagnósticas obtenidas mediante EITB en cerdos infectados sugeriría asociación con el desarrollo de los quistes (Gonzalez *et al.*, 2002a). Quesquén (1999) indicó que las bandas de mayor peso molecular (50, 42-39 y 24 kDa) siempre se encuentran en combinaciones de tres bandas, mientras que las bandas de menor peso molecular están asociadas a presentaciones mayores de tres bandas. Aparentemente, existe una correlación entre el número de bandas diagnósticas y la presencia de quistes, ya que por lo general, la mayoría de cerdos positivos a la necropsia presentan más de 3 bandas diagnósticas en el EITB (Gonzalez AE, comunicación personal).

Los patrones de dispersión de cisticercosis porcina con presencia de pocos animales con altas cargas parasitarias y la mayoría de cerdos albergando pocos quistes es una característica común en zonas endémicas a *T. solium* (Gonzalez *et al.*, 2006). Los resultados de un estudio realizado por Sciutto *et al.* (1998) demostraron que 82% de cerdos procedentes de zonas rurales, albergaron menos de 10 quistes de *T. solium*, lo cual indicaría cierta variación en la relación resistencia/susceptibilidad dentro de la población porcina. Por otro lado, un estudio de infección experimental demostró que el número de cisticercos viables decrece a medida que se incrementa la edad a la infección de los cerdos. Además, existe una correlación entre la expresión de antígenos y una débil respuesta humoral en cerdos jóvenes. Por lo tanto, se demostraría mejores chances de infección en cerdos a edad temprana (Deckers *et al.*, 2008). Se ha sugerido además que el fenómeno de agregación observado en cisticercosis porcina puede ser parcialmente explicado por los diferentes niveles de inmunidad contra *T. solium*. En términos epidemiológicos, la agregación va a funcionar como un sistema de retroalimentación negativo (restricción densidad/dependiente) en poblaciones porcinas con una alta inmunidad de hato, lo que limitaría la población de larvas de *T. solium* en el cerdo (Gonzalez *et al.*, 2006).



Figura 9. Dosificación de cerdos con Oxfendazol en condiciones de campo. Fotografía obtenido de The Cysticercosis Working Group in Peru (Garcia *et al.*, 1999).

1.11 MODELOS DE SIMULACION

Durante años se ha establecido que la ocurrencia de una enfermedad es el resultado de interacciones entre los componentes de la triada epidemiológica (agente-hospedador-medio ambiente). Los procesos que establecen la etiología de un suceso mediante asociación con diferentes factores de riesgo corresponden a los modelos estadísticos clásicos. Sin embargo, estos modelos asociativos generalmente subestiman el hecho de que muchos procesos de interacción son dinámicos (Hurd & Kaneene, 1993) y pueden estar sujetos a fenómenos de aleatoriedad (incertidumbre). Los esfuerzos realizados para el estudio de dichas interacciones complejas y dinámicas en los sistemas ha resultado en lo que actualmente se denominan los modelos de proceso. En este sentido, el proceso de simulación es el desarrollo del modelo lógico-matemático de un sistema, de tal manera que se puede obtener una representación de la operación de un proceso real o un sistema a través del tiempo. El proceso de simulación involucra la generación de la historia artificial de un sistema; la observación de esta historia mediante manipulación experimental permite inferir sobre las características operacionales de dicho sistema (Azarang & Garcia-Dunna, 1996).

1.11.1 Procesos estocásticos

Un proceso estocástico es un conjunto de variables aleatorias, definidas todas sobre un mismo espacio de probabilidad (vale decir que miden lo mismo, pero en distinto instante de tiempo, o punto espacial). A diferencia de los modelos deterministas, donde existe un único conjunto de salidas, los modelos de simulación estocásticos contienen variables aleatorias, cuyas salidas son además aleatorias (Vitoriano, 2012).

Bajo un modelo estocástico es posible poder definir una distribución de probabilidades de un evento bajo la influencia de un set de variables aleatorias y de esa forma, mediante muestreo aleatorio de esas distribuciones se puede determinar los potenciales sucesos (riesgo) que podrían ocurrir bajo incertidumbre (Vose, 2000). Además de ello, la metodología de simulaciones de Montecarlo permite el muestreo aleatorio de cada distribución de

probabilidad dentro del modelo, para producir cientos o incluso miles de escenarios (iteraciones) (Vose, 2000).

1.11.2 Simulación estocástica

Los modelos de simulación estocástica son aquellos que están compuestos por una o más variables consideradas estocásticas (aleatorias). Los métodos de Montecarlo son usualmente utilizados para explicar el valor de una variable estocástica a partir de una distribución pre-establecida (Anderson *et al.*, 2007). A diferencia de los modelos deterministas, donde existe un único conjunto de salidas, los modelos de simulación estocásticos contienen variables aleatorias, cuyas salidas son además aleatorias (Vitoriano, 2012).

Para la elaboración del modelo de simulación estocástica se consideran seis componentes fundamentales:

1.11.2.1 Definición y análisis del sistema

Los estudios deben comenzar por la descripción del problema o del sistema (Azarang y García-Dunna, 1996). En esta fase se plantean los objetivos del estudio, las hipótesis que van a ser asumidas, los parámetros que intervienen, identificar las variables de estado del sistema, y por lo tanto del modelo (Vitoriano, 2012). Esta fase es de gran importancia, debido a que puede ser infravalorada en el tiempo, pues lo que muchas veces puede aparecer como ya establecido o formulado, puede en realidad no ser tan obvio como parece. El análisis del sistema consisten en describir las interacciones lógicas entre las variables de decisión, de tal forma que se optimice la efectividad en función de las variables no controlables, sin olvidar las restricciones del sistema.

1.11.2.2 Formulación del modelo

Este proceso consiste en la generación de un código lógico-matemático que pueda definir de forma exacta y plausible las interacciones entre las variables. Debe ser una definición sencilla pero completa del sistema (Azarang y García-Dunna, 1996). Para la formulación del modelo es importante la colección de datos de entrada (input). Los datos de entrada corresponden a un set de información previa que nos permite definir las relaciones entre los factores que

modulan el sistema. A partir de los datos de entrada, mediante una serie de análisis estadísticos se busca modelar la aleatoriedad entre las variables, la cual constituye la base para la elaboración del algoritmo lógico-matemático.

1.11.2.3 Selección del lenguaje y codificación del modelo

La selección del lenguaje corresponde a la definición de lectura del modelo. La lectura del modelo está en función de las funciones de distribución de los datos de entrada. Las funciones de distribución estándar como por ejemplo: Exponencial, Poisson, Normal, Hiperexponencial, etc son relativamente fáciles de modelar y simular (Maria, 1997). Por otro lado existen funciones de distribución empírica, como la distribución triangular, que es utilizada cuando las distribuciones estándar no son apropiadas para ajustarse a los datos de entrada. La programación del código de lectura del modelo se puede hacer con un lenguaje de programación de propósito general, o mediante un lenguaje específico dentro de cada software de simulaciones (Vitoriano, 2012). A continuación se describen las siguientes distribuciones comúnmente utilizadas en modelos de simulación estocástica

Distribución beta

Las distribuciones beta son una familia de distribuciones de probabilidad continua, definidas en el intervalo $(0; 1)$ cuya distribución se encuentra definida por dos parámetros, denotados como alfa y beta respectivamente, exponentes de la variable aleatoria. Este tipo de distribuciones es comúnmente utilizado para modelar el comportamiento de variables aleatorias limitadas a intervalos finitos. En inferencia Bayesiana es utilizada como la distribución de probabilidad previa conjugada para distribuciones Binomiales, Bernoulli y Geométrica. Esta distribución es adecuada para el modelamiento del comportamiento aleatorio de porcentajes y/o proporciones (Evans *et al.*, 2000). La distribución beta es expresada mediante la siguiente función:

$$X \sim \text{Beta}(\alpha, \beta)$$

Donde X denota la variable aleatoria, con distribución beta con parámetros alfa y beta respectivamente. Asimismo, la función de densidad para la distribución beta es expresada de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} f(x; \alpha, \beta) &= \text{constant} \cdot x^{\alpha-1}(1-x)^{\beta-1} \\ &= \frac{x^{\alpha-1}(1-x)^{\beta-1}}{\int_0^1 u^{\alpha-1}(1-u)^{\beta-1} du} \\ &= \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} x^{\alpha-1}(1-x)^{\beta-1} \\ &= \frac{1}{B(\alpha, \beta)} x^{\alpha-1}(1-x)^{\beta-1} \end{aligned}$$

Donde $\Gamma(z)$ es la función gamma, B es denominada la constante de normalización que asegura que la probabilidad total integra a 1.

Este tipo de distribuciones es utilizado en metodología estocástica para estimar la probabilidad de ocurrencia “ p ” de un evento, a partir de la observación de “ s ” eventos, denominados éxitos, en “ n ” pruebas. Debido a su flexibilidad (la forma de la distribución dependen de los valores de alfa y beta) es una distribución de gran ajuste, e incluso forma parte de funciones de distribución compuesta.

Distribución Beta-Binomial

La distribución beta-binomial es una familia de distribuciones discretas que se originan cuando la probabilidad de éxito en una serie de ensayos de Bernoulli es desconocida o al azar. Es un tipo de distribuciones utilizada con frecuencia en estadística bayesiana, modelos de Bayes empíricos y en estadística clásica como una distribución binomial sobredispersa. Esta distribución es originada cuando el parámetro p que conforma una distribución binomial, es en sí mismo una variable beta, dando como resultado una variable beta binomial con función de probabilidad. Su función de distribución está dada por la siguiente expresión:

$$\binom{n}{k} \frac{B(k + \alpha, n - k + \beta)}{B(\alpha, \beta)}$$

Que es en esencia una distribución binomial que incluye los parámetros alfa y beta de la distribución beta, la cual le da gran flexibilidad a esta distribución (Evans et al., 2000), por lo que es utilizada como distribución de salida en modelos de simulación (*Output*).

1.11.2.4 Verificación del Modelo

La verificación consiste en evaluar que el modelo computacional realizado y su implementación sean correctos. Para ello se realiza una comparación del modelo conceptual con el código computacional que se generó (Azarang y García Dunna, 1996). A partir de este proceso se comprueba si efectivamente el modelo simulado cumple con los requisitos de diseño para los cuales fue elaborado, mediante la evaluación de su comportamiento de acuerdo a su diseño (comprobar que el programa realmente realiza lo correcto). La duración de este proceso está directamente relacionada con la selección del lenguaje (Azarang y García Dunna, 1996). Existen muchas formas de verificar el código de lectura de un modelo de simulación, entre ellas: 1) buenas prácticas de programación en general, 2) evaluación de datos de salida (outputs) o resultados de prueba intermedios a través de rastreo y pruebas estadísticas por módulo, 3) comparación de resultados finales de simulación con resultados analíticos y 4) animación (Kleijnen, 1995).

1.11.2.5 Validación del Modelo

La validación de los modelos de simulación evalúa el rendimiento de los mismos bajo condiciones conocidas, con el sistema real (Maria, 1997). En otras palabras, es demostrar que el modelo realmente es una representación de la realidad. La validación se lleva a cabo mediante procedimientos comparativos entre los valores observados (sistema real) y los valores esperados (datos de salida u Output, simulados por el sistema). La validación de un sistema puede realizarse mediante: 1) Obtención de datos reales (los cuales pueden ser escasos o abundantes); 2). Pruebas estadísticas simples para contrastar la hipótesis nula entre

resultados simulados y reales; 3). Modelos de regresión/correlación para evaluar si los resultados simulados y reales están correlacionados positivamente; 4) Análisis de sensibilidad del modelo (Kleijnen, 1995). Es importante mencionar que la validación del modelo debe incluir la evaluación del rendimiento del modelo, incluso en situaciones extremas.

1.11.2.6 Evaluación del Modelo de Simulación como herramienta de predicción

Esta fase corresponde a la evaluación del modelo de simulación a partir de datos reales, donde el modelo elaborará escenarios de simulación para cada evento en cuestión. En la fase de experimentación se evalúan las diversas alternativas que pueden ser consideradas a partir del modelo. Durante esta fase se realizan una serie de ensayos (iteraciones) con los datos reales, en función de la estructura del modelo cuyo número va a depender de la precisión que requiera el investigador.

El modelamiento matemático se ha convertido en un poderoso enfoque para poder comprender la complejidad de numerosos procesos biológicos (Azarang y Garcia Dunna, 1996). Además su implementación ha permitido la elaboración de programas de control de enfermedades, como por ejemplo en *T. solium* (Gonzalez *et al.*, 2002b; Gonzalez, 1997). Por ello, el uso de las simulaciones está siendo utilizado cada vez más en el campo de procesos metabólicos, regulación de genes y rutas de señalización celular. Además, con el rápido avance de computadoras y sistemas de modelamiento matemático como @Risk, Crystal Ball, hoy en día los modelos de simulación se han convertido en una herramienta útil para el procesamiento de la información. De acuerdo con la opinión de muchos investigadores, los modelos de simulación pueden ser utilizados para:

- Obtener una mejor interpretación de un sistema mediante el desarrollo de un modelo matemático, y observar la operación del sistema en detalle por largos períodos de tiempo.
- Se desea experimentar en un sistema dinámico a tiempo real

- Una vez elaborado, el modelo de simulación puede ser modificado de manera rápida con el fin de analizar diferentes políticas y escenarios.
- Mejorar la operatividad de un sistema. Debido a que resulta más barato mejorar su operatividad vía simulación que directamente en el sistema real
- Experimentar ante información nueva o desconocida, cuando poca información está disponible

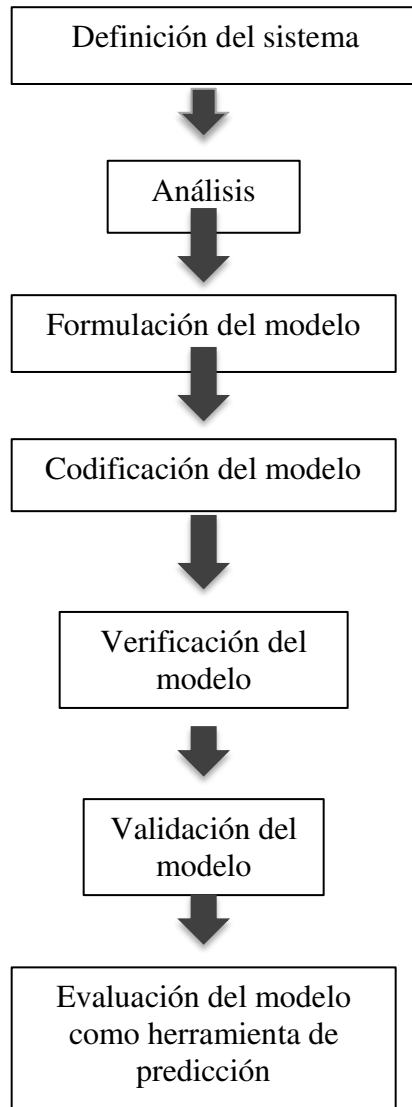


Figura 10. Proceso de Simulación Estocástica (De Azarang & Garcia Dunna, 1996)

2 MATERIALES Y METODOS

2.1 METODOLOGIA DE ESTUDIO

La metodología del presente estudio corresponde a un diseño de simulaciones estocásticas para predecir el número de cerdos infectados con la larva de *T. solium*, en función del análisis de número de bandas de la prueba de EITB, el examen de necropsia para el diagnóstico de cisticercosis y la edad de los cerdos. Mediante modelos estocásticos, los valores de las variables incluidas en las mismas sufren modificaciones aleatorias con respecto a su valor promedio, las cuales son manejadas mediante distribuciones de probabilidad (Azarang & García Dunna, 1996). Para ello, describiremos brevemente cada uno de los componentes relacionados a la elaboración del modelo de simulación.

2.2 COMPONENTES DEL MODELO DE SIMULACION ESTOCASTICA

2.2.1 Definición del sistema

Previo a la elaboración del modelo de simulación estocástica se procedió a definir el sistema, el cual estuvo conformado por la población porcina de zonas endémicas a *T. solium*. Como se ha mencionado anteriormente, la evaluación de las tasas de cisticercosis en cerdos de escenarios endémicos es una herramienta de monitoreo de gran importancia para la implementación de estrategias de control. Ya que la necropsia de cerdos y la observación minuciosa en búsqueda de quistes son imprácticos para su implementación como herramienta en campo, el diagnóstico de cisticercosis porcina mediante EITB continúa siendo la herramienta de elección para la elaboración de diferentes estudios epidemiológicos. A pesar de todos los factores descritos anteriormente, se ha demostrado que los patrones de seroconversión (a partir del número de bandas diagnósticas) se encuentran asociados con los mecanismos de infección (Gonzalez, 2002b). Por lo tanto es posible la elaboración de un

algoritmo lógico/matemático para predecir el diagnóstico de cisticercosis (presencia/ausencia de quistes) mediante el patrón de bandas de EITB. A partir de la información descrita anteriormente, el sistema quedó definido por la población de cerdos de zonas endémicas a *T. solium*, y posteriormente se definieron las variables que fueron incluidas en el modelo.

2.2.2 Formulación del modelo de simulación estocástica

Para la elaboración del modelo de simulación estocástica utilizamos como datos de entrada (*input*) una base de datos organizada en Excel, correspondiente a resultados de necropsia y EITB de 421 cerdos procedentes de zonas endémicas a *T. solium*. Dicha información ha sido obtenida a partir de diferentes estudios de campo realizado por el grupo de investigación de Cisticercosis en Perú durante los últimos diez años. Otras variables incluidas en la base de datos fueron la edad y el sexo de los cerdos. Los datos organizados en Excel fueron transferidos al programa de análisis estadístico STATA Versión 12.0 (Stata Corp) para la generación de las siguientes variables:

- a. Los resultados de necropsia en cerdos indicaron la presencia/ausencia de quistes (sanos o degenerados). A partir de esta información se generó la variable dicotómica diagnóstico de quistes (0: “ausencia de quistes”; 1: “presencia de quistes”)
- b. Los resultados de EITB fueron organizados de acuerdo al número de bandas diagnósticas que puede detectar el ensayo (desde 0 a 7 bandas diagnósticas).
- c. La edad de los cerdos fue codificada como variable dicotómica en: 1) cerdos ≤ 8 meses y 2) cerdos >8 meses. Este criterio de clasificación se realizó para evaluar el efecto potencial de la inmunidad pasiva sobre el análisis realizado.
- d. El sexo de los cerdos fue codificado como variable dicotómica (0 “hembras”; 1 “machos”)

La estructura del modelo de simulación depende de la correcta organización lógico-matemática de las variables incluidas. Por lo tanto, se realizaron una serie de análisis

estadísticos pre-simulación con la finalidad de evaluar la aleatoriedad entre la variable respuesta y las variables predictoras.

2.2.2.1 Análisis ROC

Se realizó un análisis ROC (*Receiver Operating Characteristic*) a partir del número de bandas diagnósticas del EITB (variable predictora) y el diagnóstico de cisticercosis porcina mediante examen de necropsia (variable respuesta). El análisis ROC nos permitió evaluar el rendimiento de la prueba de EITB en cerdos de infección natural, a partir de los valores de sensibilidad y especificidad para cada uno de los puntos de corte (bandas diagnósticas) así como los valores de razón de verosimilitud para resultados positivos y negativos a la prueba ($LR+$; $LR-$) (Hanley & Mc Neil, 1983). El análisis proporcionó además una representación gráfica definida por la sensibilidad y la tasa de falsos positivos (1-especificidad), la cual representa el rendimiento global de la prueba. Se representaron valores de área, superiores a 0.5 a partir de intervalos de confianza de 95%. Además se realizó una prueba de bondad de ajuste de Chi cuadrado post-estimación para determinar diferencias significativas entre los resultados del análisis ROC en cerdos ≤ 8 meses y cerdos > 8 meses.

2.2.2.2 Regresión Logística Multinomial

El análisis pre-simulación consideró además el desarrollo de una ecuación de regresión. Para ello utilizamos la metodología del Modelo de Regresión Logística Multinomial (RLM). El modelo de regresión logística se encuentra representado mediante la siguiente expresión matemática:

$$E(y|x) = \pi(x)$$

Donde la probabilidad de Y dado un valor de x es igual a la probabilidad de x. De aquí obtenemos que:

$$\pi(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p}}$$

Para fines de análisis, se utilizó la función de enlace Logit ($\text{Ln} [\pi(x)/1- \pi(x)]$). Finalmente la expresión queda definida por la siguiente fórmula:

$$g(x) = \text{Ln}\left[\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)}\right]$$
$$g(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 \dots + \beta_p x_p$$

Donde β_0 representa el valor del intercepto y β_1 a β_p representan los valores de coeficientes de regresión para cada una de las variables predictoras. Como variables predictoras consideramos un arreglo del número de bandas de EITB ($k_1=8$) en la variable categórica “Patrón de bandas” ($k_2=3$); la edad y sexo de los cerdos fueron consideradas como variables dicotómicas. Los resultados del modelo de regresión logístico fueron interpretados en función de los valores de Odds ratio (OR) obtenido para cada variable predictora, asimismo se presentan los valores para el test de Wald con su respectivo el nivel de significancia (*p value*) así como intervalos de confianza 95%. Se realizaron además los análisis post-estimación de Hosmer & Lemeshow y de Razón de Verosimilitud (*Likelihood Ratio Test*) para evaluar el ajuste de las variables predictoras al modelo de regresión. Los resultados fueron presentados con un 95% e confianza

A partir de los resultados obtenidos mediante los análisis ROC y RLM definimos la estructura relacional entre las variables predictoras y la variable respuesta. Para ello, consideramos los patrones de banda de EITB, la edad de los cerdos y el diagnóstico de cisticercosis mediante examen de necropsia para la elaboración del modelo de simulación.

2.2.3 Selección del lenguaje de codificación del modelo

Los resultados de necropsia, EITB y edad correspondientes a una base de datos de 421 cerdos de zonas endémicas a *T. solium* fueron organizados en una tabla de distribución e ingresaron como datos de entrada (*Input*) al programa de simulaciones estocásticas @Risk 5.7 (La Tabla

de distribución es presentada en el capítulo 3). A partir de los resultados de necropsia, los cerdos positivos a cisticercosis fueron considerados como éxitos (s) mientras que los negativos a cisticercosis fueron considerados fracasos ($n-s$). Posteriormente se fijaron distribuciones beta para los resultados del examen de necropsia en cada una de las 6 combinaciones de bandas diagnósticas/edad de los cerdos ($\alpha = s + 1$; $\beta = n - s + 1$).

2.2.4 Verificación del Modelo

Posteriormente se procedió a la verificación del código computacional que define el modelo (a partir de las funciones de distribución para los datos de entrada). Para ello, se revisaron los comandos de lectura utilizados en el programa de simulaciones así como las pruebas de bondad de ajuste de las distribuciones establecidas

2.2.5 Validación del Modelo

La validación del modelo de simulación estocástica se realizó mediante una serie de procedimientos estadísticos comparativos entre un set de datos reales (observados) y datos manipulados por el modelo (simulados). Para ello se utilizaron datos correspondientes a dos estudios de necropsia y EITB en cerdos de dos escenarios geográficos distintos, endémicos a *T. solium*. A partir de las probabilidades beta de infección para cada combinación banda /edad del modelo de simulación, se fijaron distribuciones beta-binomiales que posteriormente fueron simuladas en un ensayo con 30000 iteraciones y definido como dato de salida (*Output*). La prevalencia obtenida mediante el modelo de simulación fue comparada con la prevalencia real (observada) mediante la prueba de Chi Cuadrado de bondad de ajuste, donde:

$$H_0: \textit{Prevalencia}_{\textit{observada}} = \textit{Prevalencia}_{\textit{simulada}}$$

$$H_a: \textit{Prevalencia}_{\textit{observada}} \neq \textit{Prevalencia}_{\textit{simulada}}$$

Adicionalmente, los valores de probabilidad beta-binomial para cada combinación de banda de EITB/edad del modelo fueron comparados con los valores reales para las mismas combinaciones mediante el análisis de Kruskal Wallis, con un 95% de confianza.

2.2.6 Evaluación del Modelo de Simulación como herramienta de predicción

Finalmente se analizó la utilidad del modelo de simulación como herramienta de predicción para el diagnóstico de cisticercosis porcina. Para ello se utilizaron los resultados de EITB a partir de dos encuestas serológicas de cisticercosis porcina, realizados por el grupo de investigación en las provincias de Morropón, Piura y Huaylas, Ancash (2008). Los resultados de EITB y edad fueron organizados de acuerdo a la estructura del modelo de simulación en el programa @Risk. A partir de los valores de probabilidad beta de los datos de entrada del modelo, se obtuvieron distribuciones beta-binomiales de infección porcina en ambos escenarios. Dichos valores fueron definidos como datos de salida (*Output*) mediante un ensayo de simulación con 30000 iteraciones. Los valores de prevalencia esperada fueron presentados con intervalos de confianza del 90%.

3 RESULTADOS

3.1 ANALISIS DESCRIPTIVO DE BANDAS DIAGNOSTICAS DE EITB

La descripción detallada de las combinaciones de bandas diagnósticas obtenidas a partir de nuestros datos es presentada con detalle en la tabla 2. El análisis descriptivo demostró que la totalidad de cerdos positivos a 1 banda (tanto cerdos ≤ 8 meses como los cerdos > 8 meses) reaccionaron contra la glicoproteína de 50 kDa (GP50). En relación a los cerdos positivos a 2 bandas, los resultados indicaron combinaciones entre las bandas GP50/GP42-39 y entre las bandas GP42-39/GP24 en ambos grupos etarios. Todos los cerdos positivos a 3 bandas diagnósticas reaccionaron contra las 3 primeras glicoproteínas (GP50 GP42-39 y GP24). Las combinaciones de 4 bandas diagnósticas demostraron una mayor proporción de cerdos positivos a las 3 primeras glicoproteínas (GP50 GP42-39 GP24) más la glicoproteína de menor peso molecular (GP13) en el grupo de animales mayores de 8 meses (75%). Únicamente un cerdo del grupo de animales de ≤ 8 meses reaccionó positivo a 4 bandas diagnósticas, mientras que 2 cerdos del mismo estrato etario reaccionaron a 5 bandas diagnósticas. Las combinaciones de 6 bandas se encontraron únicamente en cerdos > 8 meses (n=11) donde las diferencias entre los patrones de bandas se dieron entre las bandas diagnósticas de menor peso molecular. Finalmente, todos los cerdos positivos a 7 bandas diagnósticas fueron > 8 meses (n= 41).

Tabla 2. Combinaciones de bandas diagnósticas de EITB para cisticercosis de cerdos provenientes de escenarios endémicos (n=421)

Nro bandas	Cerdos de ≤ 8 meses		Cerdos > 8 meses	
	Combinaciones de bandas	Total	Combinaciones de bandas	Total
1	GP50	63	GP50	40
2	GP50 GP42-39	5	GP50 GP42-39	1
	GP42-39 GP24	1	GP42-39 GP24	2
3	GP50 GP42-39 GP24	31	GP50 GP42-39 GP24	60
4	GP50 GP42-39 GP24 GP13	1	GP50 GP42-39 GP24 GP13	12
			GP50 GP42-39 GP24 GP18	2
			GP50 GP42-39 GP24 GP21	1
5	GP50 GP42-39 GP24 GP14 GP13	1	GP50 GP42-39 GP24 GP21 GP18	4
			GP50 GP42-39 GP24 GP18 GP13	1
6		0	GP50 GP42-39 GP24 GP21 GP18 GP13	7
			GP50 GP42-39 GP24 GP21 GP18 GP14	4
7		0	GP50 GP42-39 GP24 GP21 GP18 GP14 GP13	41

3.2 RESULTADOS DEL ANALISIS ROC

Los resultados detallados del análisis ROC para el ensayo de EITB y el diagnóstico de *T. solium* mediante examen de necropsia (presencia de quistes sanos y/o degenerados) son presentados en las Tablas 3 y 4 respectivamente. La Tabla 3 indica los resultados del análisis en el grupo de cerdos ≤ 8 meses de edad. En base al criterio diagnóstico habitual (reacción como mínimo a 1 banda diagnóstica) se puede apreciar niveles de sensibilidad y especificidad del 70,00% y 44,83% respectivamente; sin embargo, los valores de $LR+$ resultaron bajos ($LR+1 \text{ banda: } 1,27$). El valor de $LR-$ para cerdos positivos a 1 banda diagnóstica fue 0,67. A partir del diagnóstico de EITB con 4 o más bandas diagnósticas el nivel de especificidad fue de 100,00%, aunque los niveles de sensibilidad fueron disminuyendo ($S_4 \text{ bandas: } 30,00\%$; $S_5 \text{ bandas: } 20,00\%$) El análisis ROC reportó un área bajo la curva de 0,73% ($IC_{95\%}: 0,55 - 0,96$) (ver gráfica 1).

La Tabla 4 indica los resultados del análisis ROC de bandas de EITB sobre el diagnóstico de cisticercosis porcina mediante necropsia en cerdos >8 meses. En base al diagnóstico serológico de 1 banda diagnóstica, los valores de sensibilidad y especificidad fueron de 94,02% y 45,83% respectivamente, aunque el valor de $LR+$ resultó en 1,74. El mayor valor de $LR+$ se encontró en los cerdos con un diagnóstico de 4 bandas ($LR+4 \text{ bandas: } 35,90$), aunque el nivel de sensibilidad cayó a 59,83% la especificidad se mantuvo en 98,33%. A partir del diagnóstico de 5 bandas o superior, el nivel de especificidad del EITB resultó 100,00%, aunque los valores de sensibilidad disminuyeron ($S_5 \text{ bandas: } 48,72\%$; $S_6 \text{ bandas: } 44,44\%$; $S_7 \text{ bandas: } 35,04\%$). La gráfica ROC reportó un valor de área bajo la curva de 0,90 ($IC_{95\%}: 0,86-0,94$). El análisis comparativo entre los valores de área bajo las curvas ROC para el diagnóstico de cisticercosis porcina indicó un valor de área ligeramente superior en cerdos >8 meses que en cerdos ≤ 8 meses, aunque no resultaron estadísticamente significativos ($p > 0,05$) (ver tabla 5 y gráfica 1).

Tabla 3. Análisis ROC a partir de los resultados de EITB y el examen de necropsia para el diagnóstico de cisticercosis porcina en cerdos de ≤ 8 meses de edad

Resultados de la prueba de EITB para el diagnóstico de cisticercosis porcina							
Necropsia	Negativo	1 banda	2 bandas	3 bandas	4 bandas	5 bandas	Total
Positivos	3	0	0	4	1	2	10
Negativos	78	63	6	27	0	0	174
Total	81	63	6	31	1	2	184

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
≥ 1 banda	70,00%	44,83%	1,27	0,67
≥ 2 bandas	70,00%	81,03%	3,69	0,37
≥ 3 bandas	70,00%	84,48%	4,51	0,36
≥ 4 bandas	30,00%	100,00%		0,70
≥ 5 bandas	20,00%	100,00%		0,80

LR+: Razón de verosimilitud positiva (Sensibilidad / 1- Especificidad)
LR-: Razón de verosimilitud negativa (1 – Sensibilidad / Especificidad)

Tabla 4. Análisis ROC a partir de los resultados de EITB y el examen de necropsia para el diagnóstico de cisticercosis porcina en cerdos > 8 meses

Resultados de la prueba de EITB para el diagnóstico de cisticercosis porcina									
Necropsia	Negativo	1 banda	2 bandas	3 bandas	4 bandas	5 bandas	6 bandas	7 bandas	Total
Positivos	7	4	1	25	13	5	11	41	117
Negativos	55	36	2	35	2	0	0	0	120
Total	62	40	3	60	15	5	11	41	237

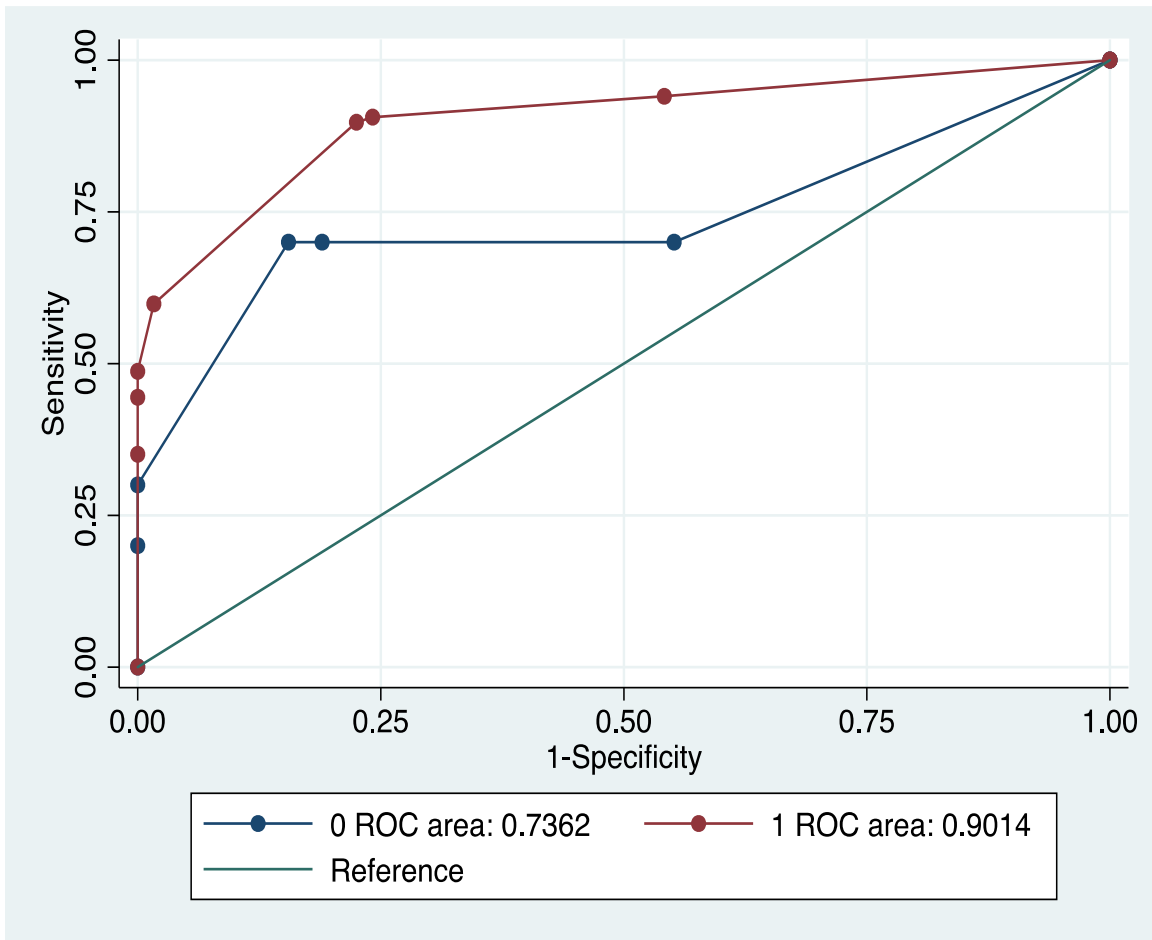
Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
≥ 1 banda	94,02%	45,83%	1,74	0,13
≥ 2 bandas	90,60%	75,83%	3,75	0,12
≥ 3 bandas	89,74%	77,50%	3,99	0,13
≥ 4 bandas	59,83%	98,33%	35,90	0,41
≥ 5 bandas	48,72%	100,00%		0,51
≥ 6 bandas	44,44%	100,00%		0,56
≥ 7 bandas	35,04%	100,00%		0,69

LR+: Razón de verosimilitud positiva (Sensibilidad / 1- Especificidad)
LR-: Razón de verosimilitud negativa (1 – Sensibilidad / Especificidad)

Tabla 5. Rendimiento global del EITB para el diagnóstico de cisticercosis porcina (mediante examen de necropsia) a partir del área bajo la curva ROC

Grupo etario	Observaciones	Area bajo la curva ROC	Error Estándar	IC 95% (Binomial exacta)
Cerdos ≤ 8 meses de edad	184	0,74	0,11	0,52 – 0,96
Cerdos > 8 meses de edad	237	0,90	0,02	0,86– 0,94

$Chi2_{(1gl)}=2,09; p=0.15$



Gráfica 1. Curvas ROC a partir de los resultados de EITB y examen de necropsia para el diagnóstico de cisticercosis porcina (quistes sanos y/o degenerados) en cerdos ≤ 8 meses (color azul) y en cerdos > 8 meses (color rojo). Gráfica obtenida del programa estadístico STATA versión 12.0

3.3 RESULTADOS DEL ANALISIS DE REGRESION LOGISTICA MULTINOMIAL

A partir del análisis ROC descrito anteriormente, se organizaron las bandas diagnósticas de EITB en la variable categórica “patrón de bandas diagnósticas”, definido por las siguientes categorías: 0=cerdos negativos o positivos a 1 banda; 1=cerdos positivos a 2 o 3 bandas; y 2=cerdos positivos a 4 o más bandas). Posteriormente, se elaboró un modelo de regresión logística multinomial (RLM) a partir del diagnóstico de cisticercosis mediante examen de necropsia (presencia/ausencia de quistes sanos y/o degenerados). Para ello, consideramos la función de enlace “*Logit*” debido a la naturaleza dicotómica de la variable respuesta. La variable “patrón de bandas diagnósticas” ($k=3$) fue transformada a variable dummy ($k-1$ variables binarias) manteniendo la primera categoría (negativos o positivos a 1 banda) como nivel referencial, mientras que las variable edad y sexo se mantuvieron en el modelo como variables binarias. Los resultados son presentados a continuación en la tabla 6.

La tabla 6 muestra los resultados de la RLM a partir de diagnóstico de cisticercosis porcina mediante examen de necropsia. En relación los patrones de banda diagnóstica, el análisis indicó que los cerdos con 2 a 3 bandas presentaron una chance 9,5 veces de ser necropsia/positivos en comparación al nivel referencial (cerdos negativos o positivos a 1 banda; $p<0,05$). Asimismo, los cerdos con 4 o más bandas presentaron chances más altas (334 veces) de tener un resultado necropsia positivos que el nivel referencial ($p<0,05$). El análisis también demostró diferencias significativas entre los cerdos de 2 a 3 bandas y cerdos con 4 a más bandas ($p<0,05$). En relación a la edad, los resultados indicaron que los cerdos >8 meses presentaron una chance de 7,35 veces de ser necropsia/positivos en comparación a los cerdos ≤ 8 meses (referencial) ($p<0,05$). La variable sexo no demostró efecto sobre el modelo de regresión ($p>0,05$). Los resultados a partir del test de Hosmer & Lemeshow ($H\&L_{test}=7,19$) indicaron similitud entre los valores observados y sus probabilidades ($p>0,05$). Además, el LRtest (*Likelihood ratio test*) demostró diferencias a partir de la comparación de la devianza entre dos modelos (Modelo₁=bandas EITB/edad; Modelo₂=bandas EITB) (LRtest=30,24; $p<0,05$).

Tabla 6. Resultados de Regresión Logística a partir de la evaluación del patrón de bandas del EITB y la edad de cerdos sobre el examen de necropsia para el diagnóstico de cisticercosis porcina (quistes sanos y quistes degenerados)*

Variable	Coficiente	Error estándar	Z	Prob > z	Intervalo confianza 95%
Patrón de bandas diagnósticas					
1. Negativos o positivos a 1 banda (ref.)					
2. Positivos a 2 o 3 bandas	9,50	3,43	6,23	< 0,05	4,68 – 19,29
3. Positivos a 4 o más bandas	334,52	267,96	7,26	< 0,05	69,59 – 1607,95
Edad de los cerdos					
1. ≤8 meses (ref.)					
2. >8 meses	7,36	3,12	4,71	< 0,05	3,21 – 16,87
Sexo					
1. Hembras (ref.)					
2. Machos	0,81	0,21	-0,82	0,413	0,49 – 1,34

* El modelo de regresión multinomial incluye los siguientes análisis post-estimación:

Análisis post estimación *Hosmer & Lemeshow*=7,19; $p=0,52$

Log Likelihood (Modelo1)= -113,99; *Log likelihood* (Modelo2)= -130,25

LRTTest (modelo1 vs modelo2) = 30,24; $p<0,05$

3.4 ELABORACION DEL MODELO DE SIMULACION ESTOCASTICA Y VERIFICACION

Los resultados del análisis ROC y RLM permitieron describir la naturaleza de asociación entre los patrones de banda del EITB y la edad de los cerdos sobre el diagnóstico de cisticercosis porcina mediante examen de necropsia (ver análisis detallados en los anexos 5 y 6 respectivamente). A partir de los resultados obtenidos se elaboró el algoritmo matemático para posteriormente desarrollar el modelo de simulación estocástica. En la Tabla 7 se puede observar la estructura final del modelo de simulación definido en el programa @Risk 5.7

Tabla 7. Estructura del Modelo de Simulación Estocástica para predecir el número de cerdos infectados con la fase larvaria de *Taenia solium* (quistes sanos y degenerados)

Bandas diagnósticas EITB/ edad de los cerdos	Negativos o positivos a 1 banda diagnóstica		Positivos a 2 o 3 bandas diagnósticas		Positivos a 4 o más bandas diagnósticas	
	≤8 meses	> 8 meses	≤8 meses	>8 meses	≤8 meses	>8 meses
Numero de cerdos	n ₁	n ₂	n ₃	n ₄	n ₅	n ₆
Positivos a cisticercosis	s ₁	s ₂	s ₃	s ₄	s ₅	s ₆
Probabilidad beta de infección	$\frac{s_1+1}{n_1+1}$	$\frac{s_2+1}{n_2+1}$	$\frac{s_3+1}{n_3+1}$	$\frac{s_4+1}{n_4+1}$	$\frac{s_5+1}{n_5+1}$	$\frac{s_6+1}{n_6+1}$

n_k = número de cerdos para cada combinación de bandas diagnósticas / edad

s_k = número de eventos (animales positivos a cisticercosis porcina)

En la Tabla 7 podemos apreciar la distribución de los patrones de banda del EITB de acuerdo al criterio establecido en la RLM. La edad (variable dicotómica) fue distribuida dentro de cada categoría de patrones de banda del EITB. Una vez en el programa de simulaciones, se utilizaron los datos de EITB y necropsia de cerdos previamente citados (n=421) para obtener las probabilidades beta de infección con cisticercosis (tanto quistes sanos como degenerados) para cada combinación de bandas de EITB/edad (6 combinaciones en total). Para ello, consideramos como parámetros de la distribución beta a α (cerdos necropsia/positivos+1) y β (cerdos necropsia/negativos+1). Los valores de probabilidad beta obtenidos (*Input*) son presentados en la Tabla 8.

Tabla 8. Probabilidades beta de infección con la fase larvaria de *Taenia solium* (quistes sanos y degenerados) a partir de las combinaciones de bandas de EITB/edad en cerdos de escenarios endémicos

Bandas diagnósticas EITB/Edad de los cerdos	Negativos o positivos a 1 banda diagnóstica		Positivos a 2 o 3 bandas diagnósticas		Positivos a 4 o más bandas diagnósticas	
	≤8 meses	>8 meses	≤8 meses	>8 meses	≤8 meses	>8 meses
Nro. cerdos	144	102	37	63	3	72
Positivos a cisticercosis	3	11	4	36	3	70
Probabilidad beta de infección*	0,03	0,12	0,13	0,57	0,80	0,96

*función de probabilidad beta obtenida en el programa de simulaciones @Risk versión 5.7 comando RiskBeta($\alpha+1$; $\beta+1$)

Posteriormente se procedió a verificar la estructura interna del modelo (mediante la digitación de los códigos de lectura para los datos de entrada y de salida en el programa de simulaciones). Información detallada de los comandos de lectura para las distribuciones de datos de entrada y salida son descritas en el anexo 7.

3.5 VALIDACION DEL MODELO DE SIMULACION

La validación del modelo de simulación se realizó a partir de tres componentes: 1. Datos reales (observados); 2. Datos simulados (esperados); 3. Análisis comparativo entre los datos observados y esperados (mediante contraste de hipótesis y pruebas de correlación). Para ello se utilizaron dos bases de datos correspondientes a resultados de necropsia y EITB en cerdos de dos escenarios geográficos endémicos a *T. solium*. El primero de ellos corresponde a un estudio de cisticercosis porcina en una comunidad de la sierra central ($n=83$), mientras que el segundo corresponde a un estudio de cisticercosis porcina en la costa norte del Perú ($n=78$). En ambos estudios los cerdos fueron sacrificados y se evaluó la presencia de quistes en la musculatura (tanto quistes sanos como degenerados). Además se tomaron muestras de sangre para el diagnóstico de cisticercosis mediante EITB. Los resultados del proceso de validación son presentados a continuación.

Las tablas 9 y 10 presentan los resultados de validación del modelo de simulación a partir de resultados de necropsia y EITB de provenientes de Casacancha, Huancayo y Morropón,

Piura. En relación al primer estudio, la prevalencia obtenida mediante simulación (30000 iteraciones) fue 39,76% (IC_{95%} 29,17% - 51,09%) mientras que la prevalencia real fue 51,81% (IC_{95%}: 40,56% – 62,90%) siendo ambos estadísticamente similares ($Chi2_{(1gl)}=2,43$; $p=0,12$). Asimismo los valores observados y esperados para cada combinación de banda/edad demostraron alto nivel de correlación (Spearman=0,98; $p<0,05$). En relación al estudio realizado en Morropón, Piura, el análisis de validación demostró similitud entre la prevalencia simulada (23,08%; IC_{95%}: 14,29% – 29,49%) y la prevalencia real (17,94%; IC_{95%}: 10,17% - 28,27%). La prueba de bondad de ajuste de Chi cuadrado indicó similitud entre los valores observados y esperados ($p>0,05$), asimismo se demostró un grado de correlación alto entre los resultados observados y esperados para cada combinación banda/edad (Spearman=0,84; $p<0,05$). El análisis detallado y las gráficas correspondientes son presentados en el anexo 8.

Tabla 9. Validación del modelo de simulación estocástica a partir de los resultados de necropsia para el diagnóstico de cisticercosis porcina (quistes sanos y/o degenerados) y EITB. Casacancha , Huancayo *

Patrones de banda de EITB	Negativos o positivos a 1 banda diagnóstica		Positivos a 2 o 3 bandas diagnósticas		Positivos a 3 o más bandas diagnósticas		Total de cerdos positivos
	≤8 meses	>8 meses	≤8 meses	>8 meses	≤8 meses	>8 meses	
Edad de los cerdos							
Número de animales	3	6	28	39	3	4	83
Valores Observados	0	1	12	25	2	3	43
Valores simulados	0	1	4	22	2	4	33

*Incluye los siguientes resultados
 $Chi2_{(1gl)} = 2,43$; $p=0,12$
Spearman=0,98; $p<0,05$

Tabla 10. Validación del modelo de simulación estocástica a partir de los resultados de necropsia para el diagnóstico de cisticercosis porcina (quistes sanos y/o degenerados) y EITB. Morropón, Piura *

Patrones de banda de EITB	Negativos o positivos a 1 banda diagnóstica		Positivos a 2 o 3 bandas diagnósticas		Positivos a 3 o más bandas diagnósticas		Total de cerdos positivos
	≤8 meses	>8 meses	≤8 meses	>8 meses	≤8 meses	>8 meses	
Edad de los cerdos							
Número de animales	32	20	8	7	3	8	78
Valores Observados	0	3	1	2	1	7	14
Valores simulados	1	2	1	4	2	8	18

* Incluye los siguientes resultados

$Chi2_{(1gl)}= 0,63; p=0,43$

Spearman=0,84; $p<0,05$

3.6 EVALUACION DEL MODELO DE SIMULACION COMO HERRAMIENTA DE PREDICCION

Los resultados del análisis de validación demostraron similitud entre los valores de prevalencia observada y los valores de prevalencia simulada por el modelo de simulación. Posteriormente se realizaron dos ensayos con la finalidad de evaluar el rendimiento del modelo como herramienta de predicción para el diagnóstico de cisticercosis porcina. Para ello, se utilizaron los resultados de EITB de dos encuestas serológicas para el diagnóstico de cisticercosis porcina.

El primer ensayo se realizó con datos provenientes de una encuesta serológica de cisticercosis porcina realizado en la provincia de Morropón, Piura (Jayashi *et al.*, 2012). En aquel estudio se tomaron muestras de sangre de cerdos a partir de los dos meses de edad ($n=1153$). Las muestras fueron procesadas para la obtención de suero y el análisis mediante EITB. Se consideró una muestra positiva si reaccionó al menos a 1 banda diagnóstica. Los resultados indicaron una seroprevalencia general de cisticercosis porcina de 45,19% ($IC_{95\%}=42,28\% - 48,11\%$). Posteriormente se organizaron los resultados de acuerdo a la estructura del modelo de simulación definida. Se fijaron funciones de distribución beta-binomial para cada combinación de bandas/edad, para lo cual utilizamos las funciones de probabilidad beta

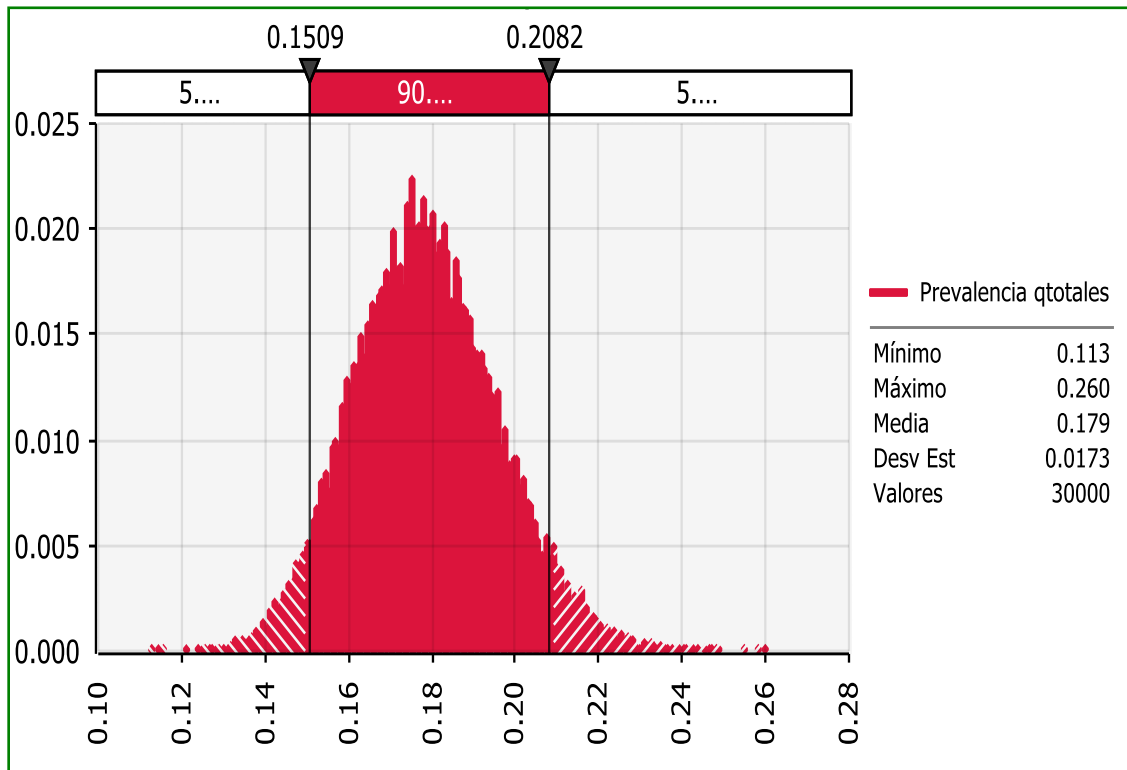
previamente establecidas con los datos de entrada del modelo. Los valores obtenidos para cada combinación de bandas/edad fueron agrupados como datos de salidas (*Output*) y posteriormente se realizó un ensayo de simulación estocástica con 30000 iteraciones en el programa @Risk. Los resultados de simulación permitieron predecir una prevalencia de infección por *T. solium* en cerdos de 17,90% (IC_{90%} = 15,09% - 20,82%) la cual resultó inferior a los resultados de seroprevalencia inicial. Los resultados en detalle se presentan en la Tabla 11 y Gráfica 2.

Tabla 11. Simulación estocástica a partir de los resultados de EITB de una encuesta serológica de cisticercosis porcina. Morropón, Piura

Patrones de banda de EITB	Negativos o positivos a 1 banda diagnóstica		Positivos a 2 o 3 bandas diagnósticas		Positivos a 4 o más bandas diagnósticas		Total de cerdos/ cerdos positivos
	<8 meses	>8 meses	≤8 meses	>8 meses	≤8 meses	>8 meses	
Edad de los cerdos							
Número de cerdos	590	132	208	162	18	43	1153
Positivos a infección con quistes totales	16	15	27	92	14	41	205

Prevalencia simulada: 17.90%; IC_{90%}: 15.09% - 20.82%*

(*resultados obtenidos mediante simulación con 30000 iteraciones)



Gráfica 2. Ensayo de Simulación Estocástica a partir de los resultados de cisticercosis porcina mediante EITB. Morropón, Piura (Gráfica obtenida en el programa de simulaciones @Risk 5.7)

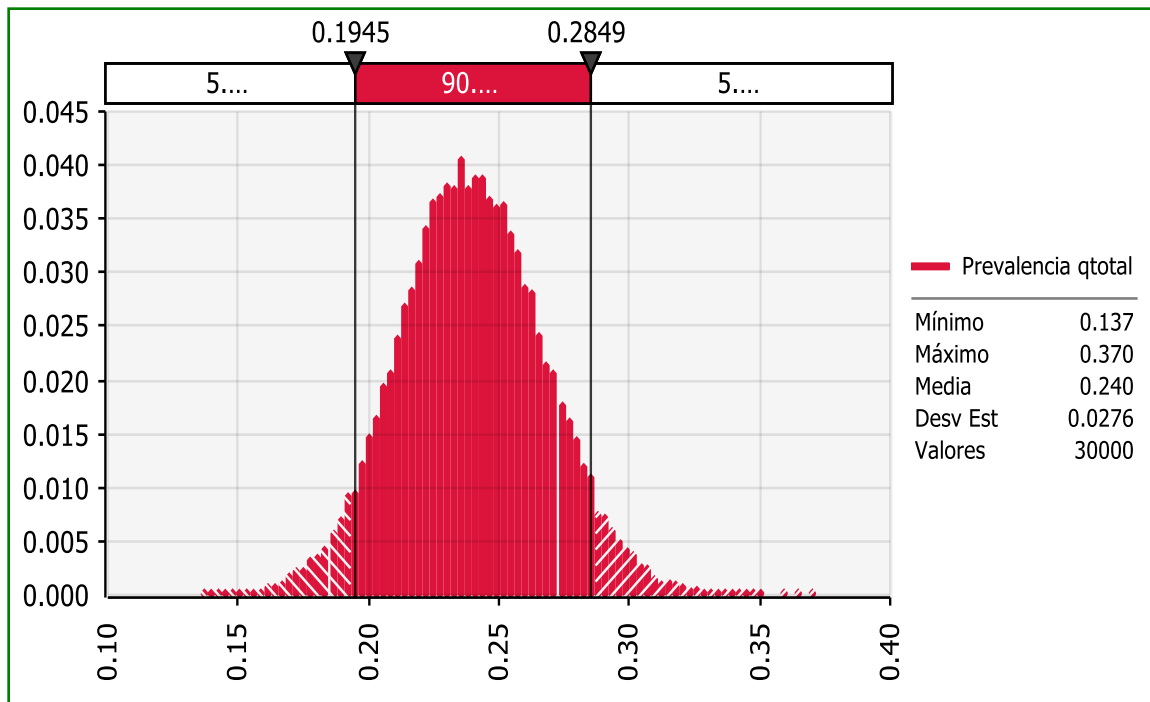
El segundo ensayo se realizó con los resultados de una encuesta serológica de cisticercosis porcina del año 2008 en cerdos a partir de dos meses ($n=365$) en la provincia de Huaylas, Ancash. La seroprevalencia inicial fue 51,90% ($IC_{95\%} = 46,66\% - 57,11\%$). Los resultados de EITB fueron organizados de acuerdo a las combinaciones banda/edad de la estructura del modelo. El ensayo de simulación mediante 30000 iteraciones permitieron predecir una prevalencia de infección por *T. solium* en porcinos de 23,83% ($IC_{90\%} = 19,45\% - 28,49\%$). Los resultados de simulación son presentados en la Tabla 13 y la Gráfica 3.

Tabla 12. Simulación Estocástica a partir de los resultados de EITB de una encuesta de cisticercosis porcina. Huaylas, Ancash

Patrones de banda de EITB	Negativos o positivos a 1 banda diagnóstica		Positivos a 2 o 3 bandas diagnósticas		Positivos a 3 o más bandas diagnósticas		Total de cerdos/cerdos positivos
	Hasta 8 meses	Mayor de 8 meses	Hasta 8 meses	Mayor de 8 meses	Hasta 8 meses	Mayor de 8 meses	
Número de cerdos	91	98	70	92	7	7	365
Positivos a infección con quistes totales	2	11	9	52	6	7	87

Prevalencia simulada: 23,83%; IC_{90%}: 19,45% - 28,49%*

(*resultados obtenidos mediante simulación con 30000 iteraciones)



Gráfica 3. Ensayo de Simulación Estocástica a partir de los resultados de cisticercosis porcina mediante EITB. Huaylas, Ancash (Gráfica obtenida en el programa de simulaciones @Risk)

4 DISCUSSION

4.1 ANALISIS DESCRIPTIVO DE BANBAS DE EITB

La prueba de EITB permite la detección de anticuerpos dirigidos contra siete glicoproteínas específicas de *T. solium*, obtenidas mediante el proceso de electroforesis y purificación en lentil-lectina (Tsang *et al.*, 1989). Estudios posteriores han logrado demostrar que dichas glicoproteínas se encuentran agrupadas en tres familias: 50kDa, T24/T42 y 8kDa (Rodriguez *et al.*, 2012). Nuestros resultados demostraron que la mayor proporción de cerdos positivos al EITB reaccionaron únicamente a 1 banda diagnóstica (37.05%). Dicha respuesta serológica fue dirigida únicamente contra la glicoproteína GP50. En contraste con estos resultados, el diagnóstico en humanos indica además en algunos casos reacciones positivas dirigidas contra la proteína GP42-39 (Rodriguez, comunicación personal). Estos resultados guardan relación parcial con lo establecido por Tsang *et al.*, (1989) quienes indicaron que GP50 y GP42-39 son los antígenos inmunodominantes. La combinación de 2 bandas diagnósticas representó tan solo el 3.24% del total del positivos a EITB. Estos resultados reflejan una característica poco probable de seroconversión en escenarios de infección natural.

En relación a los cerdos con diagnóstico de 3 bandas (32.7% del total de positivos a EITB), los resultados demostraron únicamente la combinación entre las bandas GP50, GP42-39 y GP24. Estas glicoproteínas son consideradas componentes estructurales, siendo GP50 para de la familia de proteínas del mismo peso, mientras que GP42-39 y GP24 forman parte de la familia T24/42. Hancock *et al* (2006) indicaron que dentro de esta familia las proteínas pueden estar presentes como dímeros o en forma fragmentada. Aparentemente GP24

representaría la fracción fragmentada de GP42-39; es por ello que ambas proteínas se encuentran en combinaciones de 2 o 3 bandas como se ha demostrado en nuestros resultados.

Cerdos con diagnóstico de EITB con 4 bandas representaron 5.7% del total de seropositivos. Los tipos de combinaciones obtenidas indicaron las tres primeras glicoproteínas (pertenecientes a las familias 50kDa y T24/42) más una banda de las siguientes bandas menor peso molecular: GP21, GP18, GP14 o GP13, descritas como miembros de la familia de proteínas 8kDa (Hancock *et al.*, 2003). No se presentó respuesta serológica individual hacia las bandas de 8kDa en ausencia de respuesta hacia las bandas de mayor peso, lo cual concuerda con información descrita por Rodríguez *et al* (2012). A diferencia de Aluja *et al* (1996) quienes indicaron mediante estudios experimentales que las bandas GP13, GP14 y GP18 son reconocidas en infecciones iniciales, nuestros resultados sugerirían su presencia en cerdos con períodos prolongados de infección, quizás debido a diferencias en los patrones de seroconversión entre infecciones naturales y experimentales.

4.2 RESULTADOS DEL ANALISIS ROC

El Análisis ROC es una herramienta de análisis estadístico de gran utilidad, ya que permite organizar, clasificar y evaluar el rendimiento de una prueba así como la identificación del punto de corte diagnóstico (Fawcett, 2006). Los resultados del análisis ROC realizado en nuestro estudio permitieron evaluar el rendimiento del EITB para el diagnóstico de cisticercosis en cerdos de infección natural. Debemos recordar que la prueba de EITB fue inicialmente desarrollada para el diagnóstico en humanos (Tsang *et al.*, 1989); estudios iniciales de sensibilidad y especificidad de la prueba evaluaron una reacción serológica positiva como mínimo a una banda diagnóstica, dejando de lado la interpretación de las posibles combinaciones de bandas.

Los estudios posteriores para evaluar los niveles de sensibilidad y especificidad de la prueba de EITB contra cisticercosis porcina fueron realizados en cerdos positivos a *T. solium* mediante examen de lengua, una técnica tradicional que permite la identificación de quistes mediante observación directa de la lengua en cerdos vivos (Gonzalez *et al.*, 1990). Si bien la prueba es altamente específica, la sensibilidad está en función de la carga parasitaria. Por lo

tanto, muchos cerdos con infecciones leves son diagnosticados negativos mediante la evaluación de lengua. Por lo tanto, los niveles de sensibilidad y especificidad inicial del EITB podrían variar en una población de cerdos infectados naturalmente, donde solo un bajo porcentaje de animales presentan alta carga parasitaria. Por ello decidimos realizar el análisis del EITB en cerdos de infección mediante la metodología de curvas ROC.

Los resultados del análisis ROC demostraron un rendimiento global de la prueba superior en cerdos >8 meses ($ROC_{value}=0.90$) que en cerdos ≤ 8 meses ($ROC_{value}=0,73$); A pesar que la prueba de Chi cuadrado no demostró diferencia significativa ($p>0.05$), existen una serie de factores asociados con estos resultados. Entre ellos, la persistencia de anticuerpos maternos ha sido reconocida como una de las principales causas de sesgo en el diagnóstico de la enfermedad. Ya que la inmunidad podría existir hasta un período de 8 meses, es probable que algunos cerdos jóvenes sean EITB positivos y resultar negativos al examen de necropsia (Gonzalez *et al.*, 1999b).

En relación al análisis para cada banda de EITB, los resultados del diagnóstico de 1 banda (GP50) para ambos grupos etarios indicaron un bajo nivel de especificidad ($E_{\leq 8 \text{ meses}}=44,83\%$; $E_{>8 \text{ meses}}=45,83\%$) y un bajo valor de $LR+$ ($LR+_{\leq 8 \text{ meses}}=1,27$; $LR+_{>8 \text{ meses}}=1.74$). Asimismo, los valores de $LR-$ ($LR-_{\leq 8 \text{ meses}}=0,66$; $LR-_{>8 \text{ meses}}=0,13$) significarían similares chances de negatividad entre cerdos enfermos y sanos. Estos resultados reflejan el escaso valor diagnóstico de GP50 contra cisticercosis porcina, ya que incluso el diagnóstico en humanos considera que la presencia de esta banda debe ser interpretada con precaución (Furrows *et al.*, 2006). Resultados positivos con 2 o 3 bandas indicaron valores similares de $LR+$ en ambos grupos etarios. Esto se debería a la estrecha relación entre las bandas GP42-39 y GP24, ya que ésta última representaría la fragmentación de la banda de mayor peso (Rodríguez-Hidalgo *et al.*, 2006).

A partir del diagnóstico de 4 bandas se obtuvo el valor más alto de $LR+$, evidenciado en cerdos mayores de 8 meses ($LR+_{>8 \text{ meses}}=35,90$); a pesar que el nivel de sensibilidad disminuyó a 59,83%, el valor de especificidad se mantuvo en 98,33%. Si bien en cerdos menores de 8 meses el valor de sensibilidad para un diagnóstico con 4 bandas resultó bajo,

la especificidad se mantuvo en un 100%. A partir de estos resultados definimos un punto de corte diagnóstico del EITB a partir 4 bandas. Sin embargo, es importante considerar que en escenarios de infección natural en poblaciones porcinas con *T. solium* existe heterogeneidad en relación a las cargas parasitarias así como heterogeneidad en los patrones de respuesta inmune. El principal objetivo del ensayo de EITB contra cisticercosis en cerdos debe ser el diagnóstico poblacional en lugar del individual, ya que la cantidad de cerdos definidos como infectados indicaría la presión de infección a partir de portadores humanos de *T. solium*.

4.3 RESULTADOS DE REGRESION LOGISTICA

Los resultados de regresión logística multinomial permitieron establecer la relación entre el número de bandas de EITB y la edad de los cerdos sobre el diagnóstico de cisticercosis porcina. En relación a la edad, diferentes estudios de campo llevados a cabo por el grupo de investigación han demostrado el efecto de esta variable sobre el diagnóstico de cisticercosis. Jayashi *et al* (2012b) demostraron en una encuesta serológica mediante EITB que la chance de infección con cisticercos incrementa 1,07 por cada mes de edad de los cerdos ($p < 0.05$). Otro estudio demostró diferencias en las chances de infección entre cerdos menores de 5 meses y mayores de 5 meses (Morales *et al.*, 2008). Al parecer las conductas sedentarias, desventajas en competencia por alimento y la inmunidad pasiva estarían asociadas a este fenómeno. Por otro lado, Gweba *et al* (2010) no demostró asociación entre la edad y cisticercosis porcina en cerdos de crianza semi-intensiva. En condiciones de campo, la edad juega un rol importante dentro del orden jerárquico en la manada, lo que incluso puede determinar diferencias en las tasas de infección con *T. solium* (Copado *et al.*, 2004).

La evaluación de la variable sexo no demostró efecto significativo sobre el modelo de regresión, lo cual concuerda con diferentes estudios realizados previamente por el grupo de investigación (Jayashi *et al.*, 2012b). No obstante Mena *et al* (2004) durante un estudio longitudinal demostraron una mayor probabilidad de infección en machos que en hembras. Al parecer existe discordancia entre estos resultados y los obtenidos por Morales *et al* (2002) quienes proponen un posible efecto hormonal evidenciado en los patrones de conducta que haría mas susceptibles de infección con *T. solium* a las marranas y los machos castrados.

La variable “patrones de bandas diagnósticas” fue la mayor influencia en el modelo de regresión. Nuestros resultados demostraron que a mayor número de bandas diagnósticas se incrementó la probabilidad de infección con cisticercos, lo cual fue también demostrado por Gavidia *et al* (2013) quienes además indicaron asociación entre la carga parasitaria y el número de bandas de EITB. Debido a un mayor establecimiento de parásitos existe una mayor expresión antigénica y por lo tanto una mayor respuesta serológica en cerdos infectados. Es por ello que Sciutto *et al* (1998) reportaron bajos niveles de sensibilidad y especificidad en cerdos de infección natural con cargas parasitarias bajas. La evaluación post-estimación del modelo final bandas EITB/edad sobre el diagnóstico de cisticercosis demostró el ajuste de ambas variables ($LR_{Test} p < 0.05$).

4.4 MODELO DE SIMULACION ESTOCASTICA

La prueba de EITB fue inicialmente desarrollada para el diagnóstico serológico de cisticercosis en pacientes humanos. Sin embargo, su posterior aplicación para el monitoreo serológico de cisticercosis en poblaciones porcinas ha permitido llevar a cabo diferentes estudios a partir de los cuales se han demostrado las características epidemiológicas asociadas a la enfermedad en condiciones de naturales. A pesar de que una serie de factores como la inmunidad pasiva (Gonzalez *et al.*, 1999b) la inmunidad de hato (Gonzalez *et al.*, 2006), infecciones abortadas e inmunidad concomitante (Lightowlers, 2010) pueden afectar la utilidad del EITB como herramienta diagnóstica, los resultados de nuestro modelo de simulación han demostrado que puede ser posible predecir la prevalencia real de cisticercosis porcina a partir de la elaboración de un algoritmo matemático en función de las combinaciones de bandas de EITB /edad de los cerdos.

La estructura del modelo de simulación estocástica definió diferentes probabilidades beta de infección para cada combinación bandas/edad. Como hemos mencionado anteriormente, la heterogeneidad en la expresión de anticuerpos observado en cerdos de infección natural (mediante las diferentes combinaciones de bandas de EITB) indican la interacción entre la infección, respuesta inmune de los cerdos y posterior establecimiento del parásito. El primer nivel de detección del modelo (cerdos negativos o positivos a 1 banda diagnóstica) presentó una probabilidad beta de infección menor al 15% para ambos grupos etarios (cerdos menores

y mayores de 8 meses), el cual indica un bajo valor predictivo. Esto se puede deber a que el total de cerdos positivos a una banda reaccionaron contra GP50, glicoproteína reconocida por su bajo valor diagnóstico (Furrows *et al.*, 2006); es por ello que muchos estudios serológicos de EITB basados en el diagnóstico convencional (reacción como mínimo a una banda) podrían haber sobreestimado las tasas reales de infección con *T.solium* en porcinos.

En relación al segundo nivel de detección (cerdos positivos a 2 o 3 bandas), los resultados del ajuste de distribución beta indicaron mayor probabilidad de infección en cerdos >8 meses (56,92%) en comparación a cerdos \leq 8 meses (12,82%). A este nivel los anticuerpos maternos aún pueden persistir en cerdos jóvenes; e incluso podrían volverlos refractarios a la infección, volviéndose posteriormente susceptibles al desaparecer los anticuerpos (Gavidia *et al.*, 2013).

La experiencia obtenida durante años de estudios de infección experimental con cerdos nos sugiere pensar que un patrón de 2 o 3 bandas diagnósticas indicaría mecanismos de infección asociado a bajas cargas parasitarias (Gonzalez, comunicación personal). La presencia de cerdos con cargas parasitarias bajas es producto de mecanismos de interacción compleja entre la inmunidad del hospedador y la presión de infección (dependiente de la dosis infectiva de huevos en el medio ambiente). Infecciones previas pueden conllevar la reducción de cargas parasitarias en cerdos con nuevos desafíos con huevos de *T. solium*. Por otro lado, la dispersión de huevos de *T. solium* y dilución de dosis infectiva juega un rol importante en la dinámica de transmisión del parásito. Durante años se ha considerado que a diferencia de otras especies del género Taenia, *T. solium* no necesita mecanismos de dispersión de huevos, debido a los hábitos coprofágicos de los cerdos quienes buscan voluntariamente las heces humanas como fuente de alimento (Gemmell, 1999). Sin embargo, Copado *et al.* (2004) demostraron diferencias en relación al orden jerárquico dentro de las manadas de cerdos durante la coprofagia. Por lo tanto deben existir otros mecanismos de infección en los cerdos además del consumo directo de heces humanas.

Diferentes mecanismos encargados de la dispersión de huevos han sido reconocidos en parásitos del género Taenia. Entre ellos tenemos a las aves, el viento, lluvias y artrópodos

(Gemmell, 1999); sin embargo, el mecanismo de mayor reconocimiento en la dinámica de transmisión de parásitos incluye a la familia de escarabajos coprófagos (Scarabaidae) los cuales presentan características morfológicas y ecológicas bien definidas. La transmisión de huevos y larvas de diferentes parásitos a través del tracto intestinal de escarabajos ha sido documentada. Por ejemplo, *Dermentes maculatus* ha sido descrito como hospedador de alrededor ocho especies de helmintos (Prokopic & Minar, 1980), mientras que *Aphodius* spp. y *Phanaeus* spp. son hospedadores intermediarios de los parásitos *Ascarops strongylina* y *Physocephalus sexalatus* (Fincher *et al.*, 1969). La infección experimental de cerdos con escarabajos *Amophorus rubripens* infectados previamente con huevos de *T. solium* (60 huevos aproximadamente) demostró cargas bajas parasitarias (González, 2009); mientras que estudios posteriores demostraron patrones de infección con bajas cargas (menos de 100 huevos) caracterizados además por un patrón de respuesta inmune de 3 bandas diagnósticas (Gonzalez, datos no publicados).

Los valores de probabilidad beta de infección más altos se obtuvieron en los cerdos con un patrón de 4 o más bandas de EITB, lo cual indica claramente la correlación entre un incremento de número de bandas y la probabilidad de infección así como la carga parasitaria (Santamaria *et al.*, 2002). Al parecer, la presencia de las bandas diagnósticas de 18, 14 y 13 kDa está asociado con los procesos de infección activa (presencia de quistes viables). Estas glicoproteínas conforman la familia 8kDa, reportada en otras especies de céstodos como *T. hydatigena*, *T. multiceps* y *E. granulosus* (Jia *et al.*, 2011), las cuales se cree que son antígenos de excreción/secreción y además cumplirían un rol importante en los mecanismos de evasión de la respuesta inmune (Hancock *et al.*, 2003). Esto concuerda con los resultados de Gavidia *et al.* (2013) quienes indicaron que los cerdos que reaccionaron a 4 o más bandas diagnósticas presentan una mayor probabilidad de infección y albergar más cantidad de quistes. La mayor proporción de cerdos mayores de 8 meses positivos a 4 o más bandas demuestra que esta heterogeneidad se debe a un mayor período de exposición antigénica (Gavida *et al.*, 2013). La presencia de cerdos altamente infectados podría indicarnos la presencia de portadores humanos de *T. solium* en la zona y por lo tanto la persistencia del ciclo biológico del parásito, debido a que un estudio anterior ha demostrado la existencia de

focos (*hot-spots*) de cisticercosis 50 metros alrededor de la casa de un portador teniásico (Lescano *et al.*, 2007).

Los valores simulados de prevalencia de cisticercosis en la fase de validación del sistema (obtenidos mediante un ensayo con 30000 iteraciones) fueron comparados con los valores reales obtenidos en cada uno de los estudios a partir del diagnóstico de quistes totales (quistes sanos y degenerados), debido a que en escenarios de infección natural resulta imposible predecir únicamente la carga de infección con quistes sanos. Al parecer la constante exposición a *T. solium* en cerdos induce la activación del sistema inmune y la muerte de quistes previamente establecidos en lugar de infecciones masivas. Resultados semejantes han sido obtenidos en un estudio experimental de infección y posterior desafío con escarabajos infectados con *T. solium* en los cuales se demuestra que un fenómeno de inmunidad resultaría en la degeneración de quistes ya establecidos (Gonzales, 2011). Por otro lado, la edad a la infección puede estar asociado al desarrollo posterior de quistes, ya que Deckers *et al* (2008) mediante una serie de infecciones experimentales con proglotis grávidos demostró que los cerdos de 1 mes desarrollan mayormente quistes sanos, mientras los cerdos de 5 meses desarrollan quistes degenerados. A pesar de que la inclusión del diagnóstico de quistes degenerados en nuestro estudio podría reducir la importancia del modelo de simulación, existiría al menos cierta proporción entre la carga de quistes sanos y degenerados en un mismo cerdo infectado (Garcia, comunicación personal).

Durante la fase de experimentación del modelo de simulación estocástica se compararon los resultados de EITB dos encuestas serológicas de cisticercosis porcina con sus posteriores valores simulados a partir del modelo. Los resultados de la primera encuesta realizada en Morropón, Piura (Jayashi *et al.*, 2012b) indicaron un valor de seroprevalencia del 45,19% de cisticercosis porcina y una prevalencia simulada que osciló entre 15,09% y 20,82%; mientras que la segunda encuesta realizada en Huaylas, con una seroprevalencia inicial de 51,90%, se obtuvo una prevalencia simulada entre 19,45% y 28,49% (IC_{90%}). Estos resultados demuestran la sobreestimación de las tasas de infección con *T. solium* en escenarios endémicos, a partir del diagnóstico convencional (reacción como mínimo a una banda) y dejando de lado la correcta interpretación del resultado de bandas diagnósticas obtenida en

la prueba. A pesar que el EITB ha sido considerado como un indicador de exposición, los resultados obtenidos a partir del modelo demuestran su utilidad como una herramienta para predecir la infección con *T. solium* a nivel de poblaciones porcinas, lo cual constituye la línea de base para la implementación de las estrategias de control y erradicación del parásito.

Durante los últimos años diferentes estudios han sido llevados a cabo con la finalidad de mejorar el diagnóstico de cisticercosis en zonas endémicas. La producción de péptidos sintéticos para el diagnóstico de cisticercosis se ha caracterizado por su fácil producción y reproductibilidad. Sin embargo, hasta la fecha ninguno de los antígenos sintéticos ha alcanzado el nivel de rendimiento de los antígenos nativos (Hernandez *et al.*, 2000; Ferrer *et al.*, 2005). Como se ha mencionado anteriormente, cada banda diagnóstica corresponde en realidad a una familia de glicoproteínas, por lo tanto la seroconversión iría dirigida no solo a una proteína específica (Rodríguez, comunicación personal). Por otro lado, la implementación de inferencia bayesiana ha sido utilizada en diferentes estudios con la finalidad de estimar los valores de prevalencia de cisticercosis porcina. Dorny *et al* (2004) demostraron en un estudio Africa la utilidad del análisis bayesiano mediante la prueba de ELISA-Ag, al combinar información previa con datos experimentales para estimar la prevalencia real de cisticercosis porcina, ante la ausencia de gold estándar. Sin embargo, las pruebas basadas en el diagnóstico de antígenos dependen de la carga parasitaria (Deckers *et al.*, 2008) por lo que muchos cerdos con cargas parasitarias bajas podrían resultar negativos a la prueba; además el problema de reacción cruzada debido al establecimiento de *T. hydatigena* (*C. tenuicolis*) en cerdos podría disminuir la sensibilidad de la prueba. En relación al diagnóstico de cisticercosis en humanos, se sabe que la sensibilidad de la prueba de EITB disminuye hasta un 28% en casos de infecciones con lesiones únicas, e incluso resultados negativos en presencia de calcificaciones; no obstante la heterogeneidad de la respuesta inmune hacia *T. solium* en poblaciones porcinas (observado a partir de los resultados de EITB) es reflejo de la interacción entre la exposición al parásito, la inmunidad pasiva, la edad de los cerdos y el desarrollo o no del parásito.

La evaluación de la prevalencia de cisticercosis porcina en escenarios endémicos a partir del modelo de simulación estocástica permitirá definir la carga real del parásito, lo cual es de

gran importancia en la transmisión de *T. solium* debido a que es el hospedador intermediario quien regula la población parasitaria en el ambiente (Gemmell, 1999). Sin embargo existen algunos detalles que deben ser considerados, como por ejemplo la no utilidad del modelo en poblaciones de cerdos tratados previamente (ya que los anticuerpos pueden persistir aún después de que el quiste sea eliminado), además falta determinar el tamaño muestral mínimo requerido de muestras que necesita el modelo para poder simular resultados con un nivel de confianza aceptables. Sería además necesario evaluar la validación del modelo de simulación en situaciones extremas como por ejemplo en poblaciones mayoritariamente jóvenes (≤ 8 meses) así como estimar un mayor tamaño muestral para las evaluaciones.

5 CONCLUSIONES

1. Los resultados de nuestro estudio demostraron la asociación entre los patrones de banda de EITB y la probabilidad de infección con cisticercos en cerdos de escenarios endémicos, así como se evaluó el rendimiento del EITB mediante el análisis ROC, lo cual nos permitió definir un punto de corte diagnóstico de 4 bandas.
2. Los análisis realizados demostraron además diferencias en relación a la edad de los cerdos (≤ 8 meses; > 8 meses) y la probabilidad de infección con *T. solium*
3. A partir de esta información fue posible la elaboración de un algoritmo lógico-matemático para el desarrollo de un modelo de simulación estocástica, con la finalidad de predecir la prevalencia de cisticercosis porcina en escenarios endémicos
4. Los resultados del modelo de simulación indicaron diferencias en relación al valor de probabilidad beta de infección para cada combinación bandas/edad, lo cual demuestra la heterogeneidad en el patrón de respuesta inmune en cerdos infectados naturalmente, así como diferencias en relación a los mecanismos de infección y resistencia dentro de la población porcina infectada.
5. La validación del modelo de simulación a partir de los resultados de necropsia (diagnóstico de quistes sanos y/o degenerados) y EITB demostraron similitud entre los valores de prevalencia simulada (obtenida mediante el modelo) y los valores de prevalencia real, lo indica la utilidad del modelo de simulación como una herramienta de predicción para el diagnóstico de cisticercosis porcina.
6. La probabilidad beta de infección para cada combinación banda/edad indica una comparación simple pero válida de que diferentes mecanismos de infección se llevan a cabo dentro del ciclo biológico de *T. solium*, ya que cerdos positivos a 3 o menos bandas estarían asociados a mecanismos de infección con bajas cargas parasitarias,

mientras que cerdos con 4 o más bandas indicarían infecciones masivas y por lo tanto demostrarían la presencia de un portador humano de *T. solium* en el área

7. Los resultados de la fase de experimentación del modelo, a partir de dos encuestas serológicas demostraron menores valores de prevalencias simuladas prevalencias en comparación a los valores de seroprevalencia iniciales, lo cual corroboraría de que muchos estudios realizados anteriormente estarían sobreestimando las tasas reales de infección con *T. solium* en cerdos
8. Ante la poca practicidad del examen de necropsia para el monitoreo epidemiológico de cisticercosis porcina y la ausencia de una prueba serológica altamente eficiente, la implementación de un modelo de simulación estocástica para predecir la prevalencia real de cisticercosis porcina en zonas endémicas permitiría evaluar la carga parasitaria de *T. solium* a nivel de la población porcina, a partir del cual se pueden implementar las estrategias de control y prevención de la enfermedad.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **[OPS] Organización Panamericana de la Salud/ [OMS] Organización Mundial de la Salud. 1994.** Epidemiología y control de la teniasis/cisticercosis en América Latina. Versión 3.0. REF: PNSP/ 91-28.
2. **Acha PN, Szyfres B. 2003.** Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. III. 3ra edición. Washington DC. OPS: 171-173; 222-224.
3. **Afonso SMS, Neves L, Afonso CMCS, Nota A, Vilhena M, Ito A. 2001.** *Cysticercus cellulosae* in Tete province, Mozambique. Proceedings of the Workshop Of Human Helminth Infection “Future Research Foci” Lusaka, Zambia. 1–32.
4. **Aluja AS, Villalobos AN, Plancarte A, Rodarte LE, Hernandez M, Sciutto E. 1996.** Experimental *Taenia solium* cysticercosis in pigs: Characteristics of the infection and antibody response. *Vet Parasitol* 61: 49-59.
5. **Anderson LH, Martinson BC, Hall KM, Duncan IG. 2007.** Critical Review of Stochastic Literature and Applications for Health Actuaries. The Society of Actuaries’ Health Section Council. Minneapolis, Minn. 46p.
6. **Azarang MR, García Dunna E. 1996.** Simulación y análisis de modelos estocásticos. México DF. Mc Graw-Hill Interamericana Editores. 63-68.
7. **Bern C, Garcia HH, Evans C, Gonzalez AE, Verastegui M, Tsang VCW, Gilman RH. 1999.** Magnitude of the disease burden from Neurocysticercosis in developing countries. *Clinical Infectious Diseases* 29: 1203 – 1209.
8. **Boa ME, Mahundi EA, Kassuku AA, Willingham AL 3rd, Kyvsgaard NC. 2002.** Epidemiological survey of swine cysticercosis using ante-mortem and post-mortem examination tests in the Southern highlands of Tanzania. *Vet Parasitol* 139 (1-3): 249-255.

9. **Bon ER, Merchant MT, Gonzalez Del Pliego M. 1982.** Ultrastructure of the bladder wall of the metacestode of *Taenia solium*. In: Flisser A, Wilms K, Laclette JP (Eds). Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspective. New York Academic Press. 261 – 280.
10. **Borchert A. 1975.** Parasitología Veterinaria. Zaragoza España. Editorial Acribia. 262-263.
11. **Brandt JRA, Geerts S, De Deken R, Kumar V, Ceulemans F, Brijs L, Falla N. 1992.** A monoclonal antibody-based ELISA for the detection of excretory/secretory antigens in *Taenia saginata* cysticercosis. Int J Parasitol 22: 471-477.
12. **Campbell DH. 1938.** The specific protective property of serum from rats infected with *Cysticercus crassicolis*. Journal of Immunology 35: 195-204.
13. **Campbell DH. 1936.** Active immunization of albino rats with protein fractions From *Taenia taeniformis* and its larval from *Cysticercus fasciolaris*. Journal of Immunology 35: 104-113.
14. **Chavarría A, Sciutto E. 2006.** Respuesta inmune en la cisticercosis humana y porcina. En: Larralde C, De Aluja AS (Eds). Cisticercosis: Guía para profesionales de la salud.. Fundación mexicana para la salud. 133-153.
15. **Copado F, De Aluja AS, Mayagoitia L, Galindo F. 2004.** The behaviour of free ranging pigs in the Mexican tropics and its relationships with human faeces consumption. Applied Animal Behaviour Science 88: 243-252.
16. **Cordero Del Campillo M, Hidalgo-Argüello M. 1999.** Cisticercosis. En: Cordero Del Campillo M, Rojo Vásquez F (Eds). Parasitología Veterinaria.. España, McGraw Hill Interamericana. 493-495.
17. **Cordero Del Campillo M, Rojo-Vasquez F. 1999.** Parasitología Veterinaria. Mc Graw Hill Interamericana. España. 493-495.
18. **Correa D, Medina-Escutia E. 1999.** Host–parasite immune relationship in *Taenia solium* Taeniosis and Cysticercosis. In: Garcia HH, Martinez SM (Eds). *Taenia solium* Taeniasis / Cysticercosis. Lima. Editorial Universo. 15 – 21 p.
19. **Cross JH. 1988.** Biotechnology research on cestodes in the Philippines, Malaysia and Indonesia. Southeast Asian Journal Of Tropical Medicine and Public Health 19: 41-45.

20. **Cruz ME, Schantz PM, Cruz I, Espinosa P, Preux PM, Cruz A, Benitez W, Tsang VC, Feroso J, Dumas M. 1998.** Epilepsy and Neurocysticercosis in an Andean community 28: 799-803.
21. **D'Souza PE, Haafez Md. 1999.** Detection of *Taenia solium* Cysticercosis in Pigs by ELISA with an Excretory-Secretory Antigen. Veterinary Research Communications 23: 293-298.
22. **Deckers N, Kanobana K, Silva M, Gonzalez AE, Garcia HH, Gilman RH, Dorny P. 2008.** Serological responses in porcine cysticercosis: A link with the parasitological outcome of infection. International Journal for Parasitology 38: 1191-1198.
23. **Deza L. 1987.** Hipólito Unánue y la Neurocysticercosis. Rev Neuropsiquiatr 50: 77-82.
24. **Diaz F, Garcia HH, Gilman RH, Gonzalez AE, Castro M, Tsang VCW, Pilcher JB, Vasquez M, Lescano M, Carcamo C, Madico G, Miranda E and The Cysticercosis Working Group in Peru. 1992.** Epidemiology of taeniasis and cysticercosis in a Peruvian village. American Journal of Epidemiology. 875-881.
25. **Dixon HBF, Lipscomb FM. 1961.** Cysticercosis: And analysis and follow – up of 450 cases. *Medical Research Special Report Series*. Her Majesty's Stationery Office, London 229: 1-58.
26. **Dorny O, Phiri IK, Vercruyse J, Gabriel S, Willingham A, Brandt J, Victor B, Speybroeck N, Berkvens D. 2004.** A Bayesian approach for estimating values of prevalence and diagnostic test characteristics of porcine cysticercosis. International Journal of Parasitology 34(5): 569-576.
27. **Druet-Cabanac M, Ramanankandrasana B, Bisser S, Dongmo L, Avodé G, Nzisabira L, Dumas M, Preux P. 2002.** *Taenia solium* Cysticercosis in Africa. In: Singh G, Prabhakar S (Eds). *Taenia solium* Cysticercosis: From Basic to Clinical Science. CABI Publishing. 129-135.
28. **Dumas M, Grunitzky K, Belo M, Dabis F, Deniau M, Bouteille B, Kassankogno Y, Cantazano G, Pestre – Alexandre M. 1990.** Cysticercosis et neurocysticercose: enquete epidemiologique dans le nord du Togo. Bull. Soc. Path. Exot. 83: 263-274.

29. **Dumas M, Grunitzky K, Dabis F, Deniau M, Bouteille B, Belo M, Pestre-Alexandre M, Cantazano G, Darda ML, D'Almeida M. 1989.** Epidemiological study of Neurocysticercosis in Northern (West Africa). *Acta Leid* 57. 191-196.
30. **Escalante S. 1973.** Cisticercosis. I. Epidemiología y Clínica. Consideraciones Anatómicas. II. Cisticercosis Porcina. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima.
31. **Espinoza B, Ruiz-Palacios G, Tovar A, Sandoval MA, Plancarte A, Flisser A. 1986.** Characterization by Enzyme – linked immunosorbent assay of the humoral immune response in patients with Neurocysticercosis and its application in immunodiagnosis. *Journal of Clinical Microbiology* 66: 536 -41.
32. **Evans M, Hastings N, Peacock B. 2000.** Statistical Distributions. Third Edition. Wiley Series in Probability and Statistics.
33. **Evans C, The Cysticercosis Working Group in Peru. 1999.** The immunology of the host–parasite relationship in *Taenia solium* cysticercosis: Implications for prevention and therapy. In: Garcia HH, Martinez SM (Eds). *Taenia solium* Taeniasis / Cysticercosis. Lima. Editorial Universo. 25-36.
34. **Evans C, Garcia HH, Hartnell A, et al. 1998.** Elevated concentration of eotaxin and interleukin – 5 in human Neurocysticercosis. *Infections and Immunity* 66: 4522-4525.
35. **Fabry Z, Raine CS, Hart MN. 1994.** Nervous tissue as an immune compartment: The dialect of the immune response in the CNS. *Immunology Today* 15: 218-224.
36. **Fawcett T. 2006.** An Introduction to ROC Analysis. *Pattern Recognition Letters* 27(8). 861-874.
37. **Ferrer E, Cortez MM, Cabrera Z, Rojas C, Davila I, Alarcon De Noya B. 2005.** Oncospheral peptide-based ELISAs as potential seroepidemiological tools for *Taenia solium* Cysticercosis/Neurocysticercosis in Venezuela. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 99. 568-576.
38. **Fincher GT, Stewart TB, Davis R. 1969.** Beetle intermediate hosts for swine spirurids in Southern Georgia. *J Parasitol* 55(2): 355-8.
39. **Flisser A, Vargas-Parada L, Laclette JP. 2006.** *Taenia solium*: Un parásito cosmopolita. *Investigación & Ciencia*. Mayo. 24-33.

40. **Flisser A, Correa D, Marvilla P. 2005.** Biology of *Taenia solium*, *Taenia saginata* and *Taenia saginata asiatica*. In: Murrel KD (Ed). WHO/FAO/ OIE Guidelines for the surveillance, prevention and control of Taeniasis / Cysticercosis. 1-9.
41. **Flisser A, Correa D, Evans C. 2002.** *Taenia solium*: New and revisited immunological aspects. In: Singh G, Prabhakar S (Eds). *Taenia solium* Cysticercosis: From Basic to Clinical Science. CABI Publishing. 15 – 24 p.
42. **Flisser A, Plancarte A, Avila G. 1999.** Application of diagnostic methods for Cysticercosis and Taeniosis to Epidemiological studies. In: Garcia HH, Martinez SM (Eds). *Taenia solium* Taeniasis / Cysticercosis. Lima. Editorial Universo. 41 – 52 p.
43. **Flisser A. 1994.** Taeniasis and Cysticercosis due to *Taenia solium*. In: Sun T (Ed). Progress in Clinical Parasitology. New York. CRC Press. 77 – 116.
44. **Flisser A, Gonzalez D, Skhurovich M, et al. 1990.** Praziquantel treatment of porcine brain and muscle *Taenia solium* cysticercosis. 1. Radiological, physiological and histopathological studies. Parasitology Research 76: 263-269.
45. **Flisser A. 1988.** Neurocysticercosis in Mexico. Parasitol Today 4: 131-137.
46. **Furrows SJ, McCroddan J, Bligh WJ, Chiodini P. 2006.** Lack of specificity of a single positive 50 kDa band in the Electroimmunotransfer blot (EITB) assay for Cysticercosis. Clinical Microbiology and Infection 12(5): 459-462.
47. **Gadjusek DC. 1978.** Introduction of *Taenia solium* into West New Guinea with a note on an epidemic of burns from *Cysticercus* epilepsy in the Ekari people of the Wissel Lake area. Papua New Guinea Medical Journal 21: 329-342.
48. **Garcia HH, Gonzalez AE, Rodriguez S, Gonzalez G, Llanos Zavalaga F, Tsang VCW, Gilman RH. 2010.** Epidemiología y control de la cisticercosis en el Perú. Rev Perú Med Exp Salud Publica. 27 (4): 592-597.
49. **Garcia HH, Gilman RH, Gonzalez AE, Verastegui M, Rodriguez S, Gavidia C, Tsang VC, Falcon N, Lescano A, Moulton L, Bernal T, Tovar M and The Cysticercosis Working Group in Peru. 2003a.** Hyperendemic human and porcine *Taenia solium* infection in Peru. Am J Trop Med Hyg 68(3): 268 -275.
50. **Garcia HH, Gonzalez AE, Evans C, Gilman RH and The Cysticercosis Working Group in Peru. 2003b.** *Taenia solium* Cysticercosis. The Lancet Vol 31. 247-256.

51. **Garcia HH, Gilman RH, Gonzalez AE, Verastegui M, Tsang VCW, The Cysticercosis Working Group in Peru. 2002.** What have we learnt from Epidemiological studies of *Taenia solium* Cysticercosis in Peru? In: Singh G, Prabhakar S (Eds). *Taenia solium* Cysticercosis: From Basic to Clinical Science. CABI Publishing.
52. **García HH, González AE. 2001.** Teniasis / Cisticercosis por *Taenia solium*. En: Teniasis / Cisticercosis por *Taenia solium*, un serio problema de salud pública en el Perú. García HH, Gonzalez AE, Martínez SM, Gilman RH (Eds.) Ministerio de Salud del Perú. Oficina General de Epidemiología. Serie de informes técnicos de investigación Epidemiológica Nro. 025.
53. **Garcia HH, Gilman RH, González AE, Verástegui M, and The Cysticercosis Working Group in Peru. 1999.** Epidemiology of *Taenia solium* infection in Peru. In: García HH, Martínez SM (Eds.). *Taenia solium* Taeniasis/Cysticercosis. Lima. Editorial Universo. 297-305.
54. **Garcia HH, Araoz R, Gilman RH, Valdez J, Gonzalez AE, Gavidia C, Bravo ML, Tsang VCW and The Cysticercosis Working Group in Peru. 1998.** Increased prevalence of Cysticercosis and Taeniasis among professional fried pork vendors and the general Population of a village in the Peruvian highlands. *Am J Trop Med* 59 (6): 902-905.
55. **Garcia-Noval J, Moreno E, De Matta F, Soto De Alfaro H, Fletes C, Craig PS, Allan JC. 2001.** An Epidemiological study of epilepsy and epileptic seizures in two rural Guatemalan communities. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 95(2).167-175.
56. **Gavidia CM. 1993.** Prevalencia de cisticercosis porcina en un pueblo de la costa norte: Monte Redondo. Piura. Tesis de Médico Veterinario. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. 38p
57. **Geerts S, Zoli A, Nguekam JP, Brandt J, Dorny P. 2004.** The Taeniasis-Cysticercosis complex in West and Central Africa. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. Vol 35 (Suppl 1). 262-265.
58. **Gemmell MA. 1999.** Current knowledge of the epidemiology of the family Taeniidae: Operational research needs in planning control of *Taenia solium*. In: Garcia HH,

- Martinez SM (Eds). *Taenia solium* Taeniasis / Cysticercosis. Lima. Editorial Universo. 231-255.
59. **Gemmell M, Lawson JR, Roberts MG. 1987.** Population dynamics in Echinococcosis and Cysticercosis: Evaluation of the biological parameters of *Taenia hydatigena* and *Taenia ovis* and comparison with those of *Echinococcus granulosus*. Parasitology 94: 161-180.
 60. **Githigia SM, Murekefu K, Otieno RO. 2005.** Prevalence of porcine Cysticercosis and risk factors for *Taenia solium* teniosis in Funyula Division of Busia District, Kenya. Kenya Veterinarian 29: 37-39.
 61. **Gleed PT, Sansom BF. 1982.** Ingestion of iron in sow's faeces by piglets reared in farrowing crates with slotted floors. Br J Nutr. 43: 113-7p.
 62. **Goennert R, Meister G, Strufe R, et al. 1967.** Biologische Probleme bei *Taenia solium*. Journal of Tropical Medicine and Parasitology 18: 76-81.
 63. **Gonzales E. 2011.** Detección de huevos de *Taenia solium* en el intestino de escarabajos coprofagos mediante PCR. Tesis de Magister en Salud Animal. Facultad de Medicina Veterinaria – Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
 64. **Gonzales E. 2009.** Evidencia de escarabajos coprófagos como vectores mecánicos de huevos de *Taenia solium*. Tesis de Médico Veterinario. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 89p.
 65. **Gonzalez AE, Lopez-Urbina T, Tsang B, Gavidia C, Garcia HH, Silva ME, Ramos D, Manzanedo R, Sanchez –Hidalgo L, Gilman RH, Tsang VC. 2006.** Transmission dynamics of *Taenia solium* and potential for pig-to-pig transmission. Parasitol Int 55 Suppl: 131-5 p.
 66. **Gonzalez AE. 2002a.** Perspectivas y prioridades de investigación en Cisticercosis porcina. CSI-UNMSM Boletín 47: 4-7.
 67. **Gonzalez AE. 2002b.** Control of *Taenia solium* with porcine chemotherapy. In: Singh G, Prabhakar S (Eds). *Taenia solium* Cysticercosis: From Basic to Clinical Science. CABI Publishing. 431–435 p.
 68. **Gonzalez AE, Wilkins P, Lopez T. 2002a.** Porcine Cysticercosis. In: Singh G, Prabhakar S (Eds). *Taenia solium* Cysticercosis: From Basic to Clinical Science. CABI Publishing. 145-155.

69. **Gonzalez AE, Gilman RH, Garcia HH, Lopez T. 2002.** Use of a Simulation Model to Evaluate Control Programmes Against *Taenia solium* Cysticercosis. In: Singh G, Prabhakar S (Eds). *Taenia solium* Cysticercosis: From Basic to Clinical Science. CABI Publishing. 437-443.
70. **Gonzalez AE, Gavidia C, Falcon N, Evans C, Bernal T, Lopez-Urbina T, Garcia HH, Gilman RH. 1999a.** Porcine cysticercosis: Epidemiology, diagnosis and treatment. In: Garcia HH, Martinez SM (Eds). *Taenia solium* Taeniasis/Cysticercosis. Lima. Editora Universo. 97-119.
71. **Gonzalez AE, Verastegui M, Noh JC, Gavidia C, Falcon N, Bernal T, Garcia HH, Tsang VCW, Gilman RH, Wilkins and The Cysticercosis Working Group in Peru. 1999b.** Persistence of passively transferred antibodies in porcine *Taenia solium* cysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* 86: 113-118.
72. **Gonzalez AE, Falcon N, Gavidia C, Bernal T, Romero M, Garcia HH, Gilman RH, Tsang VCW. 1997.** Treatment of Porcine Cysticercosis with Oxfendazole: A dose-response trial. *The Veterinary Record*. 141(16): 420-422.
73. **Gonzalez AE. 1997.** Evaluation of a control programme for *Taenia solium* Cysticercosis targeting human and porcine health. In: Agriculture. University of Reading. Reading UK.
74. **Gonzalez AE, Garcia HH, Gilman RH, Lopez T, Gavidia C, McDonald J, et al. 1995.** Treatment of Porcine Cysticercosis with Albendazole. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 53: 571-4 p.
75. **Gonzalez AE, Gilman RH, Garcia HH, Mc Donald J, Kasena K, Tsang VCW, Pilcher JB, Suarez F, Gavidia C, Miranda E and The Cysticercosis Working Group in Peru. 1994.** Use of sentinel pigs to monitor enviromental *Taenia solium* contamination. *Am J Trop Med Hyg* 51: 847-850.
76. **González AE, Cama V, Gilman RH, Tsang VCW, Pilcher JB, Chavera A, Castro M, T Montenegro, Verástegui M, Miranda E, Bazalar H. 1990.** Prevalence and comparison of serologic assays necropsy and tongue examination for the diagnosis of Porcine Cysticercosis in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 43 (2): 194-199 (90-083).
77. **Grove DI. 1990.** History of Human Helminthology. Oxon: CAB International. 335-383.

78. **Gweba M, Faleke O, Junaidu A, Fabiyi FP, Fajinmi AO. 2010.** Some risk factors for *Taenia solium* Cysticercosis in semi-intensively Raised pigs in Zuru, Nigeria. *Vet Ital* 46(1): 57-67.
79. **Gyorkos TW, Camara B, Kokoskin E, Carabin H, Prouty R. 1996.** Enqueté de la prevalencé parasitaire chez les enfants d'age scolaire en Guinée (1995). *Santé* 6: 377-381.
80. **Hancock K, Pattabhi S, Whitfield FW, Yushak ML, Lane WS, Garcia HH. 2006.** Characterization and cloning of T24, a *Taenia solium* antigen diagnostic for cysticercosis. *Mol Biochem Parasitol* 147: 109-117.
81. **Hancock K, Khan A, Williams FB, Yushak ML, Pattabhi S, Kovalenko VA, Noh J. 2003.** Characterization of the 8-kilodalton antigens of *Taenia solium* metacestodes and evaluation of their use in an enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis. *J Clin Microbiol* 41. 2577-2586.
82. **Hanley JA, Mc Neil BJ. 1983.** A method of comparing the areas under Receiver Operating Characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 148(3): 839-843.
83. **Harrison LJS, Delgado J, Parkhouse RME. 1990.** Differential diagnosis of *Taenia saginata* and *Taenia solium* with DNA probes. *Parasitology* 100: 459-461.
84. **Herberth IV, Oberg C. 1974.** Cysticercosis in pigs due to infection with *Taenia solium* Linnaeus, 1758. In: Soulsby EJJ (Ed). *Parasitic Zoonosis*. Academic Press, New York. 199-211.
85. **Hernandez M, Beltran C, Ferrer E, Garcia E, Fragoso G, Gevorkian G, Fleury A et al. 2000.** Cysticercosis: Towards the design of a diagnostic kit based on synthetic peptides. *Immunol Letters* 71. 13-7.
86. **Hoberg EP. 2002.** *Taenia* tapeworms: their biology, evolution and socioeconomic significance. *Microbes and Infection* 4: 859-866.
87. **Hoberg EP, Alkire NL, De Queiroz A, Jones A. 2001.** Out of Africa: origins of *Taenia* tapeworms in humans. *Proc. R. Soc. London B*. 238: 781-787.
88. **Houinato D, Ramanankandrasama B, Adjide C, Melaku Z, Josse R, Avode G, Dumas M, Bouteille B. 1998.** Seroprevalence of Cysticercosis in Benin. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 92: 621-624.

89. **Hurd HS, Kaneene JB. 1993.** The application of simulation Models and systems analysis in epidemiology: a review. Preventive Veterinary Medicine 15: 81-99.
90. **Hyman LB. 1951.** The invertebrates. Plathelmyntes and Rhynchocoela. The acelomate bilateria. McGraw Hill Book Co. Inc, New York. 311-416.
91. **Inope L, Rojas M, Bullón F. 1977.** Cisticercosis en el Perú. Algunos aspectos estadísticos. Rev Neuropsiquiatr 40: 40-5.
92. **Instituto Nacional de Salud. 1984.** I and II Seminars on Intestinal Parasitosis in Peru. World Health Organization.
93. **Jayashi CM, Arroyo G, Lightowers MW, Gacia HH, Rodriguez S, Gonzalez AE. 2012.** Seroprevalence and risk factors for *Taenia solium* Cysticercosis in rural pigs of Northern Peru. PLoS Neglected Tropical Diseases. Vol 6, Issue 7.
94. **Jia WZ, Yan HB, Lou ZZ, Ni XW, Liu HX, Li HM, Guo AJ, Fu BQ. 2011.** Genetic variation of the 8 kDa glycoprotein family from *Echinococcus granulosus*, *Taenia multiceps* and *Taenia hydatigena*. Chin Med J 124(18): 2849-2856.
95. **Juyal PD, Sharma R, Singh NK, Singh G. 2008.** Epidemiology and control strategies against Cysticercosis (due to *Taenia solium*) with special reference to swine and human in Asia. J Vet Anim Sci 1: 1-10.
96. **Kalinna B, McManus DP. 1993.** An IgG (Fc gamma)-binding protein of *Taenia crassiceps* (Cestoda) exhibits sequence homology and antigenic similarity with Schistosome paramyosine. Parasitology 106: 289-296.
97. **Kisakye JJM, Masaba SC. 2002.** *Cysticercus cellulosae* in pigs slaughtered in and around Kampala City, Uganda. Journal of Agricultural Sciences 7: 23-24.
98. **Kleijnen JPC. 1995.** Verification and Validation of Simulation Models. European Journal of Operational Research. 82. 145-162.
99. **Laclette JP, Shoemaker CB, Richter D, Arcos L, Pante N, Cohen C, et al. 1992.** Paramyosin inhibits complement C1. Journal of Immunology 148: 124-8.
100. **Larralde C, De Aluja AS. 2006.** Cisticercosis: Guía para profesionales de la salud. 1ra edición. Fundación Mexicana para la salud. México DF.
101. **Lawson JR, Gemmell MA. 1983.** Hydatidosis and Cysticercosis: The dynamics of transmission. Advanced Parasitol. Vol. XXII. Academic Press London. 261-308.

102. **Lescano AG, Garcia HH, Gilman RH, Guezala MC, Tsang VCW, Gavidia CM, Rodriguez S, Moulton LH, Green JA, Gonzalez AE and The Cysticercosis Working Group in Peru. 2007.** Swine Cysticercosis hotspots surrounding *Taenia solium* tapeworm carriers. *Am J Trop Med Hyg* 76(2): 376-383.
103. **Lightowers MW. 2010.** Fact or hypothesis: concomitant immunity in Taeniid Cestode Infections. *Parasite Immunology* 32: 582-589.
104. **Mahajan RC. 1982.** Geographical distribution of human cysticercosis. In: Flisser A, Wilms K, Laclette JP (Eds). *Cysticercosis: Present state of knowledge and perspectives*. New York. Academic Press. 39-46.
105. **Mandujano A, Vela M, Alcántara P, et al. 1990.** Presence of a receptor for the Fc fraction of IgG in *Taenia solium* (Abstract). *Bulletin de la Societe Francaise Parasitologie* 8 (Suppl. 1). 578.
106. **Maria A. 1997.** Introduction To Modeling And Simulation. In: Adradottir S, Healy KJ, Whithers DH, Nelson BL (Eds). *Proceedings Of The 1997 Winter Simulation Conference*. 7-13.
107. **Mehlhorn H, Piekarski G. 1993.** *Fundamentos de Parasitología*. Zaragoza, Editorial Acribia. 177-209.
108. **Mena C, Gonzalez A, Falcon N, Bernal T, Ayvar V. 2004.** Incidencia de Cisticercosis Porcina en el distrito de Matapalo, Tumbes. *Rev Inv Vet Peru* 15(1): 63-69.
109. **Misra S, Verma R, Lekhra OP, Misra NK. 1994.** CT observations in partial seizures. *Neurol India* 42: 24-27.
110. **Mitchell GF. 1990.** A note on concomitant immunity in host – parasites relationships. A succesfully transplanted concept from tumor immunology. *Adv Cancer Res*. 54: 319-332.
111. **Molinari JL, Tato P. 2002.** Molecular determinants of host-parasite interactions: focus on parasite. In: Singh G, Prabhakar S (Eds). *Taenia solium Cysticercosis: From Basic to Clinical Science* CABI Publishing. 25-33.
112. **Morales J, Martinez JJ, Rosetti M, Fleury A, Maza V, Hernandez M, Villalobos N, Fragoso G, De Aluja A, Larralde C, Sciutto E. 2008.** Spatial

- distribution of *Taenia solium* porcine within a rural area of Mexico. PloS Neglected Tropical Diseases 2(9): 7p
113. **Morales J, Velasco T, Tovar V, Fragoso G, Fleury A, Beltran C, Villalobos N, Aluja A, Rodarte LF, Sciutto E, Larralde C. 2002.** Castration and pregnancy of rural pigs significantly increase the prevalence of natural acquired *Taenia solium* cysticercosis. Veterinary Parasitology 108: 41-48.
 114. **Morseth DJ. 1966.** Chemical composition of embryonic blocks of *Taenia hydatigena*, *Taenia ovis* and *Taenia pisiformis* eggs. Experimental Parasitology 18: 347-354.
 115. **Murrel KD. 2006.** Epidemiology of Taeniasis and Cysticercosis. In: Murrel KD (Ed). WHO/FAO/ OIE Guidelines for the surveillance, prevention and control of Taeniasis / Cysticercosis. 28-43.
 116. **Náquira C. 1999.** *Taenia solium*: Biological cycle and characteristics. In: Garcia HH, Martinez SM (Eds). *Taenia solium* Taeniasis / Cysticercosis. Lima. Editorial Universo. 7-15.
 117. **Nelder JA, Wederburn WM. 1972.** Generalized Linear Models. J R Statist Soc A. 135. Part 3. 170p.
 118. **Ngowi HN. 1999.** Endoparasites of zoonotic importance in pigs in Mbulu District, Tanzania. Faculty of Veterinary Medicine, Sokoine University of Agriculture (SUA) Sokoro, Tanzania. Master Thesis.
 119. **Nguekam JP, Zoli A, Zogo PO, Kamga Act, Spey – Broeck N, Dorny P, Brandt J, Losson B, Geerts S. 2003.** A seroepidemiological study of Human Cysticercosis in West Cameroon. TMIH 8: 144-149.
 120. **Nieto D. 1982.** Historical notes on cysticercosis. In: Flisser A, Wilms K, Lacleste JP, Larralde C, Ridaura C, Beltran F (Eds.) Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives. New York. Academic Press. 1-7.
 121. **Onah DN, Chiejina SN. 1995.** *Taenia solium* Cysticercosis and Human Taeniasis in Nsukka area of Enugu state, Nigeria. Ann Trop Med Parasitol 89: 399-407.

122. **Ostrosky – Zeichner L, García Mendoza E, Ríos C, Sotelo J. 1996.** Humoral and cellular immune response within the subarchnoid space of patients with Neurocysticercosis. *Archives of Medical Research* 27: 513-7.
123. **Pathak KN, Gaur SN. 1989.** Prevalence and economic Implications of *Taenia solium* Taeniasis and Cysticercosis in Uttar Pradesh state of India. *Acta Leiden* 57: 197-200.
124. **Pawłowski Z. 2002.** *Taenia solium*: Basic Biology and Transmission. In: Singh G, Prabhakar S (Eds). *Taenia solium* Cysticercosis: From Basic to Clinical Science. CABI Publishing. 1-13.
125. **Phiri IK, Dorny P, Gabriel S, Willingham AL, Sikasunge C, Siziya S, Vercruysse J. 2006.** Assessment of routine inspection methods for Porcine Cysticercosis in Zambian village pigs. *J Helminthol* 80(1): 69-72.
126. **Phiri IK, Ngowi H, Afonso S, Matenga E, Boa M, Mukaratirwa S, Githigia S, Saimo M, Sikasunge C, Maingi N, Lubega GW, Kassuku A, Michael L, Siziya S, Krecek RC, Noormahomed E, Vilhena M, Dorny P, Willingham III A. 2003.** The emergence of *Taenia solium* cysticercosis in Eastern and Southern Africa as a serious Agricultural problem and public health risk. *Acta Tropica* 87: 13-23.
127. **Phiri IK, Dorny P, Gabriel S, Willingham AL, Spey –broeck N, Vercruysse J. 2002.** The prevalence of Porcine Cysticercosis in Eastern and Southern provinces of Zambia. *Veterinary Parasitology* 108: 31-39.
128. **Pinto PS, Vaz AJ, Germano PM, Nakamura PM. 2000.** ELISA test for the diagnosis of cysticercosis in pigs using antigens of *Taenia solium* and *Taenia crassiceps* cysticerci. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 42(2): 71-79.
129. **Plancarte A, Flisser A, Larralde C. 1983.** Fibronectin-like properties in Antigen B from the Cysticercus of *Taenia solium*. *Cytobios* 36 (142): 83-93.
130. **Prokopic J, Minar J. 1980.** *Dermestes maculatus* de Geer, 1774 (Coleoptera, Dermestidae) as potential distributor of *Taenia saginata* Goeze, 1782 eggs. *Folia Parasitol (Praha)* 27(1): 37-8.
131. **Quesquén CE. 1999.** Correlación entre la prueba de Electroinmuno transferencia Blot (Western Blot) y la carga parasitaria en cisticercosis porcina. Tesis de Médico Veterinario. Univ Nac Mayor de San Marcos. 42p.

132. **Quiroz H. 1999.** Céstodos. En: Cordero Del Campillo M, Rojo Vasquez F (Eds). Parasitología Veterinaria. España. McGraw Hill Interamericana. 105-109.
133. **Quiroz H. 1997.** Parasitología y enfermedades parasitarias en animales domésticos. Editorial Limusa S.A. de C.V México D.F. 286-438.
134. **Rajbhandari KC. 2000.** Clinical profile of epilepsy with cysticercosis in Nepal. In: *Proceedings of The Third Congress of Asian Oceanian Epilepsy Organization.* New Delhi. 18p.
135. **Rajshekhhar V, Joshi D, Doanh N, Van De N, Xiaonong Z. 2003.** *Taenia solium* Taeniosis/Cysticercosis in Asia: Epidemiology, impact and issues. *Acta Tropica* 87: 53-60.
136. **Ramos D. 1999.** Seroprevalencia de cisticercosis porcina en las villas de Occollo y Anaccma – Provincia de Andahuaylas Departamento de Apurimac. Tesis de Médico Veterinario. Univ Nac Mayor de San Marcos. 23p.
137. **Ramos-Kuri M, Montoya RM, Padilla A, Govezensky T, Diaz ML, Sciutto E, Sotelo J, Larralde C. 1992.** Immunodiagnosis of Neurocysticercosis. Dissapointing performance of serology (Enzyme-linked immunosorbent assay) in an unbiased sample of neurological patients. *Archives of Neurology* 49 (6): 633-636.
138. **Reyes H. 1991a.** Cisticercosis. En: Atías A. (Ed). *Parasitología Médica.* Editorial Mediterráneo. Chile. 355-358.
139. **Reyes H. 1991b.** Teniasis. En: Atías A (Ed). *Parasitología Médica.* Editorial Mediterráneo. Chile. 193-202.
140. **Rodriguez S, Wilkins P, Dorny P. 2012.** Immunological and molecular diagnosis of Cysticercosis. *Pathogens and Global Health* 106(5): 286-298.
141. **Rodriguez-Canul, Fraser A, Allan JC, Dominguez – Alpizar JL, Argaez-Rodriguez F, Craig PS. 1999.** Epidemiological study of *Taenia solium* Taeniasis / Cysticercosis in a rural village in Yucatán State, Mexico. *Ann Trop Med Parasitol* 93: 57-67.
142. **Rodriguez-Hidalgo R, Benitez-Ortiz W, Praet N, Saa LR, Vercruysee J, Brandt J, Dorny P. 2006.** Taeniasis/cysticercosis in Southern Ecuador: Assessment of infection status using multiple laboratory diagnostic tools. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 779-782.

143. **Rojas M. 1983.** Cisticercosis: Una Imponderada Zoonosis en el Perú. Boletín Informativo del Colegio Médico Veterinario del Perú. 18: 19-23.
144. **Roman G, Sotelo J, Del Brutto O, Flisser A, Dumas M, Wadia N, Botero D, Cruz M, Garcia H, De Bittencourt PRM, Trelles L, Arriagada C, Lorenzana P, Nash TE, Spina-Franca, A. 2000.** A proposal to declare Neurocysticercosis an international reportable disease. Bulletin Of The World Health Organization: The International Journal of Public Health. 78(3): 399-406.
145. **Santamaria E, Plancarte A, Aluja A. 2002.** The experimental infection of pigs with different numbers of *Taenia solium* eggs: Immune response and efficiency of establishment. Journal of Parasitology 88(1): 69-73.
146. **Santos Meneses Monteiro, LA. 1995.** Neurocisticercose no norte de Portugal. Doctoral Dissertation, Institute Ciencias Biomed A. Salazar. 247p.
147. **Sanchez AL, Gomez O, Allebeck P, Cosenza H, Ljumstrom I. 1997.** Epidemiological study of *Taenia solium* infection in a rural village in Honduras. Ann Trop Med Parasitol 91: 163-171.
148. **Schantz PM, Tanowitz HB, Witner M. 2002.** Tapeworm Infections. In: Strickland T (Ed.) Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 8th Edition. WB Saunders Company USA. 854-867.
149. **Schantz PM. 2002.** *Taenia solium* Cysticercosis: An overview of global distribution and transmission. In: Singh G, Prabhakar S (Eds). *Taenia solium* Cysticercosis: From Basic to Clinical Science. CABI Publishing. 63-70.
150. **Schantz PM, Criales JL, Flisser A et al. 1994a.** Community – based Epidemiological investigations of cysticercosis due to *Taenia solium*: comparison of screening tests and Clinical findings in two populations in Mexico. Clinical Infectious Diseases 29: 1203-1209.
151. **Schantz PM, Moore AC, Muñoz JL, Hartman BJ, Schaefer JA, Aron AM, Persaud D, Sarti E, Wilson M, Flisser A. 1992.** Neurocysticercosis in an Orthodox Jewish community in New York City. New England Journal of Medicine 327: 692-696.
152. **Sciutto E, Fragoso G, Fleury A, Laclette JP, Sotelo J, Aluja A, Vargas L, Larralde C. 2000.** *Taenia solium* disease in humans and pigs: An ancient parasitosis

disease rooted in developing countries and emerging as a major health problem of global dimensions. *Microbes and Infection*. 2: 1875-1890.

153. **Sciutto E, Martinez JJ, Villalobos NM, Hernandez M, José MV, Beltran C, Rodarte F, Flores I, Bobadilla JR, Fragoso G, Parkhouse ME, Harrison LJS, De Aluja AS. 1998.** Limitations of current diagnostic procedures for the diagnosis of *Taenia solium* Cysticercosis in rural pigs. *Veterinary Parasitology* 79: 299-313.
154. **Singh G, Prabhakar S, Ito A, Cho SY, Qiu DC. 2002.** *Taenia solium* Taeniasis and Cysticercosis in Asia. In: *Taenia solium* Cysticercosis: From Basic to Clinical Science. CABI Publishing. 11-123.
155. **Smyth JD. 1994.** Introduction to Animal Parasitology. 3rd Edition. Cambridge. Cambridge University Press. 277-387.
156. **Soto B, Palomino L. 1966.** Aspectos Radiológicos de la Cisticercosis Cerebral. *Annales de Radiologie* XI (1-2): 31-42.
157. **Soulsby E. 1987.** Parasitología y enfermedades parasitarias. México. Nueva Editorial Interamericana. 823p.
158. **Subahar R, Hamid A, Purba W, Wandra T, Karma C, Sako Y et al. 2001.** *Taenia solium* infection in Irian Jaya (West Papua), Indonesia: a pilot serological survey of Human and Porcine Cysticercosis in Jayawijaya district. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95: 388-390.
159. **Subianto DB, Tumada LR, Margono SS. 1978.** Burns and epileptic fits associated with Cysticercosis in mountain people of Irian Jaya. *Tropical Geographic Medicine* 30: 275-278.
160. **Sustina P. 1977.** Human parasitic infections in Bali: A review. *Bulletin Penelit Kesehatan* 17: 276-283.
161. **Suvorov VY. 1965.** Viability of *Taenia saginata* oncospheres. *Med Parasitol Bol.* 34: 98-100.
162. **Terraza S, Pujol T, Gascon J, et al. 2001.** Neurocysticercosis: An imported disease? *Medicina Clínica (Barcelona)* 116: 261-263.
163. **The Cysticercosis Working Group in Peru. 1993.** The marketing of cysticercotic pigs in the sierra of Peru. *Bulletin of The World Health Organization* 71: 223-226.

164. **Thompson DW.** History of Animals by Aristotle. Available in: <http://www.classics.mit.edu/Aristotle/historyanim.html>.
165. **Trelles JO, Trelles L. 1978.** Cysticercosis of the Nervous System. In: Vinken PJ, Bruyn G (Eds.) Handbook of Clinical Neurology. Vol. 35: Infections of the Nervous System. Amsterdam. Elsevier / North Holland Biomedical Press.
166. **Trelles JO, Lazarte J. 1940.** Cisticercosis Cerebral. Estudio Clínico, histopatológico y parasitológico. Rev Neuropsiquiatr. 3: 393-511.
167. **Trevisan C. 2012.** Assessment of the socio-economic impact of *Taenia solium* Cysticercosis in Angonia district, Mozambique. Danida Research Portal. <http://drp.dfccentre.com/project/assessment-socio-economic-impact-taenia-solium-cysticercosis-angonia-district-mozambique>
168. **Tsang VC, Brand JA, Boyer AE. 1989.** An Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay and glycoprotein antigens for diagnosing human Cysticercosis (*Taenia solium*). Journal of Infectious Diseases. 159: 50-9.
169. **Villa OF, Kuhn RE. 1996.** Mice infected with the larvae of *Taenia crassiceps* exhibit a Th2-like immune response with concomitant anergy and down regulation of Th1-associated phenomena. Parasitology 112: 561-70.
170. **Vitoriano B. 2012.** Modelos y Métodos de Simulación Estocástica. Aplicación en la valoración de opciones financieras. Universidad Complutense Madrid-Facultad de Matemáticas Departamento de Estadística e Investigación Operativa. 113p.
171. **Vose D. 2000.** Risk Analysis: A quantitative guide. 2nd Edition. John Wiley & sons Ltd. 16-18.
172. **Wadia NH, Singh G. 2002.** *Taenia solium*: a historical note. In: Singh G, Prabhakar S (Eds). *Taenia solium* Cysticercosis: From Basic to Clinical Science. CABI Publishing. 157-160.
173. **Wadia RS, Makhale CN, Kelkar AV, Grant KB. 1987.** Focal epilepsy in India with special reference to lesions showing ring or disk-like enhancement on Contrast Computed-Tomography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 50: 1298-1301.
174. **Wang C, Zhang H, Ge L. 1992.** A Mad-based ELISA for detecting circulating antigen in CSF in patients with Neurocysticercosis. Hibrinoma 11: 825-827.

175. **Wang Z. 1991.** The address to the Meeting of National Antiparasitic Diseases. Guilin. 1-4.
176. **Wardle RA, McLeod JA, Radinovsky S. 1974.** Advances in the Zoology of Tapeworms 1950-1970. University of Minnesota Press, Minneapolis. 10-22.
177. **White AC Jr, Molinari JL, Pillai AV, et al. 1992.** Detection and preliminary characterization of *Taenia solium* metacestode proteases. *Journal of Parasitology* 78: 281-287.
178. **Wilms K, Arcos L. 1977.** *Taenia solium*: Host serum proteins on the cysticercus surface identified by an ultrastructural Immuno-Enzyme technique. *Experimental Parasitology* 43: 396-401.
179. **Woo E, Yu YL, Huang CY. 1988.** Cerebral infarct precipitated by praziquantel in Neurocysticercosis - a cautionary note. *Tropical Geographic Medicine* 40: 143-146
180. **Xu ZJ, Liu GJ, Wang DD. 1986.** Seroepidemiological survey of Human Cysticercosis in the Nehe County of Heilongjiang province. *Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases* 6. 171-173.
181. **Yingkun F, Shan O, Xiuzhen Z, et al. 1979.** Clinicoencephalographic studies of cerebral Cysticercosis. 158 cases. *Chinese Medical Journal* 92: 770-786.
182. **Zoli A, Shey – Njila O, Assana E, Nguekam JP, Dorny P, Brandt J, Geerts S. 2003.** Regional status, epidemiology and impact of *Taenia solium* Cysticercosis in Western and Central Africa. *Acta Tropica* 87: 35-42.
183. **Zoli A, Geerts S, Vervoort T. 1987.** An important focus of Human and Porcine Cysticercosis in West Cameroon. In: Geerts S, Kumar V, Brandt J (Eds). *Helminths Zoonoses*. Martinus Nijhoff Publishers. Dordrecht. 85-91.

ANEXOS

ANEXO 1. Protocolo de procesamiento de las muestras de suero porcino

- Las muestras de suero recién obtenidas deben mantenidas en refrigeración por al menos 2 horas antes de su procesamiento
- Evitar la hemólisis de las muestras y procurar rotular los viales donde se transferirá el suero de acuerdo a un código establecido
- Los tubos deben ser pareados con tubos de igual volumen o con tubos con igual cantidad de líquido en al centrífuga
- Centrifugar los sueros a 3600 RPM por 7 minutos
- Con la ayuda de una pipeta graduada a 1000 μ l transferir las muestras de suero del tubo a los viales rotulados previamente
- Se obtendrán tres viales conteniendo muestras de suero, la primera se utilizará para el procesamiento mediante la prueba de EITB, mientras que las dos otras muestras serán almacenadas como contra muestras

ANEXO 2. Procedimiento de la Prueba de Electro Inmuno Transferencia Blot (EITB)

1. Preparación del antígenos

- Descongelar los cisticercos, los cuales se mantienen en congelación a -70°C , pesando una determinada cantidad y se colocan en un beaker.
- Añadir buffer urea 8M, TRIS 0.05/HCL, 5mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF); PH 8.0, 2 veces el volumen del peso de los cisticercos, y mantenerlo sobre un recipiente de hielo.
- Homogenizar durante 3 minutos.
- Sonicar la muestra durante 6 minutos.
- Añadir Freón en proporción 1:1 del volumen total de muestra, y agitar con una pastilla magnética durante 30 minutos, a 4°C .
- Eliminar el pellet y recuperar el sobrenadante.
- Centrifugar a 25 000 rpm durante 2 horas.
- Pasar el sobrenadante a través de una columna de cromatografía G25 equilibrada con buffer TRIS (0.05M NaCl 0.1 M, PH 8.0).
- Recuperar el contenido que elude la columna y precipitar con sulfato de amonio 20%, se agita con una pastilla magnética durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- Se centrifuga a 21000 rpm en un rotor SS34 durante 20 minutos a 4°C .

- Recuperar el sobrenadante y pasar a través de una columna de cromatografía de afinidad con Lectin lentil. Se eluyen las proteínas ligadas con buffer methyl-mannoside 0.2M, el cual contiene glicoproteínas.
- Se determina la concentración de proteínas mediante el método de Bradford, luego guardarlo a -70°C .
- Tratar el antígeno con SDS y se diluye el antígeno en una concentración de $0.5\ \mu\text{g}/\mu\text{l}$ a $0.025\ \mu\text{g}/\mu\text{l}$, en SDS al 1%, Azul de Bromofenol al 0.1% y TRIS-HCL 0.01M (PH 8.0), para llegar a la concentración de Antígeno deseada se le añade glicerol al 6% en agua. Se incuba a 65°C durante 15 – 20 minutos.

2. Desarrollo del Ensayo de EITB

- Se corre el antígeno en un gel de poliacrilamida (SDS – PAGE) en una gradiente que va del 12% al 22% a una concentración de antígeno que va de $0.025\ \mu\text{g}/\mu\text{l}/\text{mm}$, a $0.5\ \mu\text{g}/\mu\text{l}/\text{mm}$. Se corre durante 5 minutos a 10 mA/slab y después a 200 voltios.
- Finalizada la corrida, se extrae el gel y se transfiere las proteínas a un papel de nitrocelulosa en un cámara de transferencia de Bio – Rad con 1000mA durante una hora en un cuarto frío. Usar buffer TRIS con metanol al 20%.
- Finalizada la transferencia se saca el papel de nitrocelulosa y se lava 2 veces con buffer fosfato salino (PBS) pH 7.2 y Tween 20 al 0.3% (polyoxyethylene sorbitan monolaurate) y 1 vez con buffer salino sin Tween.
- El papel de nitrocelulosa es cortado en tiras de aproximadamente 3 mm. y guardadas en refrigeración.

3. Incubación de los sueros

- Las membranas de nitrocelulosa son sometidas a un proceso de bloqueo con PBS Tween 20 al 0.3%. y posteriormente lavar con PBS solo.
- Se enfrenta cada tira de nitrocelulosa a un determinado suero. Se colocan las tiras en una placa de 8 canaletas (S & S ACCUTRAN TM). en cada canaleta se añade 700 µl de suero diluido y se deja incubar durante 1 hora a temperatura ambiente (20°C) con agitación constante.
- Posteriormente las tiras son lavadas 4 veces con PBS – Tween 20 con intervalos de 5 minutos.
- Se añade 700 µl del conjugado anti – cerdo marcado con peroxidasa en dilución 1:5000 dejando incubar durante 1 hora en agitación constante.
- Realizar 3 lavados con PBS – Tween 20 0.3% y luego 2 lavados más con PBS sólo.
- Añadir 700 µl de la solución de sustrato DAB y dejar reaccionar por 10 minutos aproximadamente.
- La reacción se detiene lavando las tiras con agua destilada por 10 veces. Y dejar secar las tiras, verificando que los controles positivos y negativos hayan marcado apropiadamente.

ANEXO 3. Reactivos para la incubación de sueros en el EITB

1. PBS: Phosphate – Buffered Saline

Mezclar 130 ml de solución A y 200 ml de solución B. Llevar a un volumen final de 1L con agua destilada, mezclar bien y guardar a 4°C. pH 7.2

Solución A:

NaH ₂ PO ₄	0.01 M	1.38 g.
NaCl	0.15 M	8.76 g.
H ₂ O d		1 L.

Solución B:

NaH ₂ PO ₄ 2H ₂ O	0.01 M	5.68g.
NaCl	0.15 M	35.04g.
H ₂ O d		1 L

3. DAB: 3-3' Diaminobencidina

Se prepara una solución de DAB (50 mg/ ml) en PBS, la cual se agita por una hora, hasta que se haya disuelto totalmente el DAB. Se alícuota en viales de 1 ml y se guarda a -20°C. la concentración final debe ser 50 mg / ml.

4. Solución Bloqueadora

PBS – Tween 20 0.3%: 300 µl de Tween 20 en 100 ml de PBS.

100 ml PBS – Tween 20 0.3% + 5 g. Leche → 100 ml PBS – Tween 20 0.3% / Leche 5%.

5. Conjugado anti – IgG cerdo (Dilución 1:5000)

5 ml PBS – Tween 20 (0.3%) + 1 µl conjugado

6. Solución de Revelado

10 ml. PBS → 150 µl DAB + 2 µl H₂O₂ (30 %).

ANEXO 4. Protocolo de sacrificio de cerdos y examen de necropsia

- Para la necropsia de los cerdos se utilizará un protocolo de inducción con Ketamina (25 mg / kg) y Xylacina (2 mg / kg) administrados conjuntamente por vía intramuscular. Para la eutanasia se aplicará una sobredosis de Pentobarbital sódico (Halatal 6.5%; 80 mg / kg) administrado por vía intravenosa. La muerte de los animales se confirmará a la auscultación de los animales para confirmar el paro cardiorrespiratorio.

- Se realizará un corte limpio a la altura de cuello para asegurar el sangrado del cerdo y la separación de la cabeza del resto del cuerpo (el corte se realiza a la altura de la tráquea y el hueso atlas). Se procederá a retirar la piel y los órganos internos de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario. El corazón será colocado en la misma bandeja junto con la cabeza. La carcasa de los animales será trozada en el siguiente orden:
 - a. Pierna derecha e izquierda: (articulación coxo femoral)
 - b. Brazo derecho e izquierdo: (a nivel de los músculos pectorales y escapula)
 - c. Costillas derecho e izquierdo: (se separa la unión esternocostal y la unión de costillas con vertebras)
 - d. Costillas derecho e izquierdo: (se separa la unión esternocostal y la unión de costillas con vertebras)
 - e. Cuello / columna: (desde el atlas hasta L3)
 - f. Sacro: (desde L3 hasta el nacimiento de la primera coccígea)

- La carcasa de los cerdos será examinada cuidadosamente mediante finos cortes en búsqueda de quistes (determinar si están sanos o degenerados). Los resultados obtenidos serán ordenados de acuerdo a los trozos evaluados y organizado en fichas de necropsia y conteo de quistes para cada animal.

ANEXO 5. Resultados del Análisis ROC

1. Evaluación de bandas de EITB y diagnóstico de cisticercosis (quistes sanos + quistes degenerados) en cerdos de 1 a 8 meses de edad

dxqtotal	wb						Total
	0	1	2	3	4	5	
negativo	78	63	6	27	0	0	174
positivo	3	0	0	4	1	2	10
Total	81	63	6	31	1	2	184

Detailed report of sensitivity and specificity

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= 0)	100.00%	0.00%	5.43%	1.0000	
(>= 1)	70.00%	44.83%	46.20%	1.2688	0.6692
(>= 2)	70.00%	81.03%	80.43%	3.6909	0.3702
(>= 3)	70.00%	84.48%	83.70%	4.5111	0.3551
(>= 4)	30.00%	100.00%	96.20%		0.7000
(>= 5)	20.00%	100.00%	95.65%		0.8000
(> 5)	0.00%	100.00%	94.57%		1.0000

Obs	ROC Area	Std. Err.	Asymptotic Normal [95% Conf. Interval]	
184	0.7362	0.1126	0.51544	0.95698

2. Evaluación de bandas de EITB y diagnóstico de cisticercosis (quistes sanos + quistes degenerados) en cerdos mayores de 8 meses de edad

dxqtotal	wb								Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	
negativo	55	36	2	25	2	0	0	0	120
positivo	7	4	1	35	13	5	11	41	117
Total	62	40	3	60	15	5	11	41	237

Detailed report of sensitivity and specificity

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= 0)	100.00%	0.00%	49.37%	1.0000	
(>= 1)	94.02%	45.83%	69.62%	1.7357	0.1305
(>= 2)	90.60%	75.83%	83.12%	3.7489	0.1240
(>= 3)	89.74%	77.50%	83.54%	3.9886	0.1323
(>= 4)	59.83%	98.33%	79.32%	35.8975	0.4085
(>= 5)	48.72%	100.00%	74.68%		0.5128
(>= 6)	44.44%	100.00%	72.57%		0.5556
(>= 7)	35.04%	100.00%	67.93%		0.6496
(> 7)	0.00%	100.00%	50.63%		1.0000

Obs	ROC Area	Std. Err.	—Asymptotic Normal— [95% Conf. Interval]	
237	0.9014	0.0197	0.86280	0.94005

3. Comparación de curvas ROC entre cerdos de 1 a 8 meses y cerdos mayores de 8 meses

edadbin	Obs	ROC Area	Std. Err.	—Asymptotic Normal— [95% Conf. Interval]	
0	184	0.7362	0.1126	0.51544	0.95698
1	237	0.9014	0.0197	0.86280	0.94005

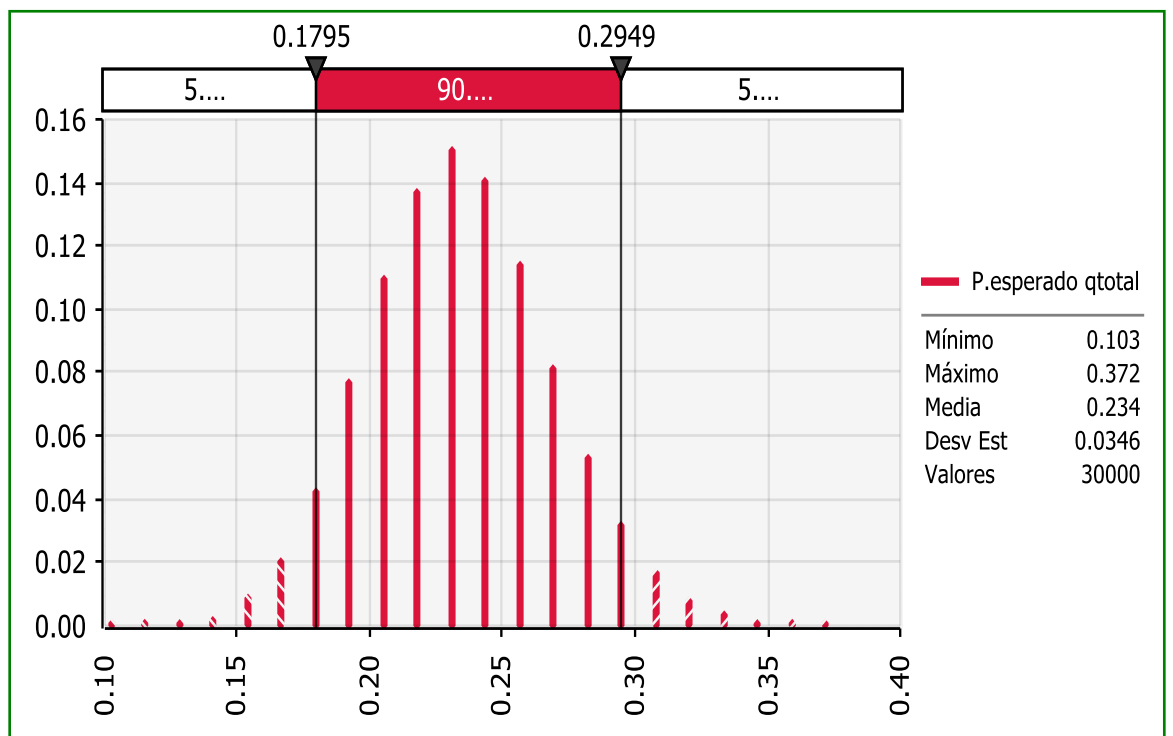
Ho: area(0) = area(1)
chi2(1) = 2.09 Prob>chi2 = 0.1485

ANEXO 7. Descripción de funciones de distribución realizadas a partir de los datos de entrada en el programa de simulaciones

Tipo de distribución	Parámetros de la distribución	Descripción de los parámetros	Comandos utilizados
Beta	(alfa; beta)	alfa: éxitos+1 beta: fracasos+1	= RiskBeta (alfa+1;beta+1)
Beta-binomial	(n; p)	n: número de individuos p: probabilidad beta obtenida a partir de los datos de entrada	= RiskBinomial (n; p)

ANEXO 8. Representación gráfica de los resultados de Validación del Modelo de Simulación

- Prevalencia esperada de cerdos infectados con cisticercosis. Morropón, Piura (Ensayo de Simulación con 30000 iteraciones)



- Prevalencia esperada de cerdos infectados con cisticercosis. Casacancha, Junín
(Ensayo de Simulación con 30000 iteraciones)

