ENTOMOTROPICA
Vol. 19(3): 113-134. Diciembre 2004.

ISSN 1317-5262

Dinámica de transmisión y modelos matemáticos en enfermedades transmitidas por vectores

María-Gloria Basáñez[1] y Diego J. Rodríguez[2]

[1]*Departamento de Epidemiología de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, Imperial College of Science, Technology and Medicine (St. Mary's campus). Norfolk Place, Londres W2 1PG, Reino Unido. Investigadora asociada del Centro Amazónico para Investigación y Control de Enfermedades Tropicales 'Simón Bolívar' (CAICET), Puerto Ayacucho, Estado Amazonas, Venezuela. E-mail: m.basanez@imperial.ac.uk*

[2]*Laboratorio de Biología Teórica. Instituto de Zoología Tropical. Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela. Apartado 47058. Caracas 1041-A, Venezuela. E-mail: drodrig@strix.ciens.ucv.ve*

Resumen

Basañez M-G, Rodríguez DJ. 2004. Dinámica de transmisión y modelos matemáticos en enfermedades transmitidas por vectores. Entomotropica 19(3): 113-134.

La moderna teoría de la dinámica de enfermedades infecciosas está influenciada por la teoría ecológica, especialmente por la demografía. El estudio de esta dinámica, por medio de modelos matemáticos, ha tenido un amplio desarrollo en los últimos años, y ha demostrado ser una valiosa herramienta para entender patrones y procesos epidemiológicos, siempre y cuando los modelos sean lo suficientemente reales y basados en conocimiento biológico. Se discuten los conceptos básicos de la dinámica de transmisión de agentes infecciosos que afectan a un hospedero y un insecto vector. Se estudian específicamente modelos matemáticos de dinámica de la malaria humana en ambientes espacialmente homogéneos, y en ambientes espacialmente fragmentados. También se presentan modelos de la dinámica de transmisión de la oncocercosis humana. Se discuten los resultados y su utilidad básica y aplicada.

Palabras clave adicionales: control, dinámica poblacional, epidemiología, malaria, modelos matemáticos, oncocercosis, vectores dípteros.

Abstract

Basañez M-G, Rodríguez DJ. 2004. Transmision dynamics and mathemathical models in vector transmited diseases. Entomotropica 19(3): 113-134.

Modern theory on the dynamics of infectious diseases is influenced by ecological theory, especially by demography. The study of these dynamics using mathematical models has had a staggering development in recent years, and has proven to be a valuable tool to understand epidemiological patterns and processes, provided that models are as close as possible to real life situations and based on biological knowledge. We discuss the basic concepts of the transmission dynamics of infectious agents affecting a host and an insect vector. We specifically study mathematical models for the dynamics of human malaria in both spatially homogeneous and fragmented environments. Models for the dynamics of human onchocerciasis are also presented. Finally we discuss the results and their basic and applied importance.

Additional key words: control, dipteran vectors, epidemiology, malaria, mathematical models, onchocerciasis, population dynamics.

Introducción

En este artículo se introducen algunos conceptos de dinámica poblacional pertinentes a la investigación epidemiológica de las enfermedades transmisibles. La epidemiología puede definirse como la disciplina que estudia el proceso salud-enfermedad desde el punto de vista de poblaciones y comunidades. A su vez, una población es un conjunto de organismos de una misma especie que ocupan un área determinada. La unidad básica de dicha población es el individuo. Una diferencia fundamental entre la epidemiología de enfermedades parasitarias y no parasitarias, es que en el primer caso, la infección (o su prevención) de un individuo tiene implicaciones en cuanto al riesgo de infección y enfermedad al que están sometidos otros habitantes de la misma población. El estudio de estos procesos se conoce como dinámica de transmisión. Ya que los agentes patógenos que circulan entre un grupo de hospederos conforman en sí mismos una población, no es de extrañar que la epidemiología de enfermedades infecciosas se haya nutrido de los conceptos e instrumentos desarrollados por la biología de poblaciones. Es por tanto una disciplina fuertemente cuantitativa, que requiere de métodos estadísticos y matemáticos para unificar y

© 2004, Sociedad Venezolana de Entomología

trascender descripciones empíricas de los patrones y procesos bajo estudio.

Como disciplina demográfica, la epidemiología ecológica trata de los eventos de inmigración, reproducción, natalidad, crecimiento, emigración, mortalidad y extinción que se suceden en las poblaciones de hospedadores, parásitos, reservorios, y posibles vectores que conforman el paisaje epidemiológico de una determinada infección en el tiempo y en el espacio. Por otro lado, es esencial comprender a fondo la historia natural y el ciclo de vida del agente infeccioso de interés, es decir, la biología de los organismos en cuestión. Los modelos matemáticos que carezcan de una profunda comprensión de estos aspectos de la biología no dejarán de ser divertimentos intelectuales con escasa aplicación práctica. En raras ocasiones los agentes patógenos se presentan en forma aislada; una misma población de hospederos puede padecer malaria, hepatitis, oncocercosis y parasitosis intestinales entre otras. Por esta razón un enfoque de ecología comunitaria en el estudio e interpretación de infecciones poliparasitarias podría constituir un terreno fértil aún poco explorado. Sin embargo, por los momentos, y a fin de lograr cierto grado de simplicidad y generalidad en el estudio epidemiológico de enfermedades transmisibles, que por lo demás poseen complejos ciclos de vida, nos restringiremos a un enfoque poblacional.

A fin de obtener una descripción operacional de los cambios temporales y espaciales en la abundancia poblacional de hospedadores y parásitos, es necesario comenzar por un modelo que refleje nuestro conocimiento del sistema bajo estudio (este proceso no es en modo alguno diferente de aquel por medio del cual constantemente observamos e interpretamos el mundo en el que estamos inmersos). Al comienzo, este modelo puede ser una representación conceptual y verbal de los elementos que lo conforman y de la comunicación que se supone existe entre tales elementos, es decir, una abstracción mental de la realidad. El fin último puede ser la construcción de un modelo matemático que traduzca en variables, tasas, y ecuaciones tales elementos y transiciones con el objetivo de lograr una mayor comprensión de los procesos que regulan las poblaciones de agentes patógenos, y que por tanto sirva de herramienta para implementar y monitorear programas de control.

Es interesante recordar que entre las primeras aplicaciones de las matemáticas en el modelaje de sistemas biológicos se encuentran los estudios de epidemiología matemática (Ross 1911; Kermack y McKendrick 1927), y que hoy en día esta rama es una de las más florecientes disciplinas de las matemáticas aplicadas gracias a los trabajos de diversos autores (Bartlett 1956; Kendall 1956; Macdonald 1957; Bailey 1975; Anderson y May 1991).

En lo que sigue recorremos el camino de la elaboración de modelos epidemiológicos, comenzando por representaciones sumamente esquemáticas del ciclo de vida de dos especies de parásitos de gran importancia en Venezuela. Concluimos elaborando modelos matemáticos sencillos que permiten explorar algunas preguntas en lo concerniente a su dinámica poblacional y control. Estas infecciones son la malaria (causada por *Plasmodium spp*, un ejemplo de microparásitos), y la oncocercosis (debida a *Onchocerca volvulus*, un macroparásito). El lector interesado en modelos de otras enfermedades transmitidas por insectos vectores puede consultar trabajos generales como el de Rogers (1988), o estudios más específicos como los hechos en dengue (Esteva y Vargas 1998, 1999, 2000), y en enfermedad de Chagas (Velasco-Hernández 1994).

Una división funcional que proporciona un marco de referencia para el estudio de la dinámica de transmisión de enfermedades parasitarias es la de considerar que la unidad de estudio poblacional es el hospedador (éste puede identificarse como susceptible, infectado, inmune, etc.), o el parásito (el cual puede clasificarse de acuerdo a su estadio dentro del ciclo vital como microfilaria, larva, adulto, etc.). Por lo general, el primer caso se aplica si se intenta describir la epidemiología de microparásitos, y el segundo si se trata de macroparásitos.

Microparásitos. Aquí se incluyen los virus, bacterias y protozoarios, de pequeño tamaño y con la posibilidad de multiplicarse directa y rápidamente dentro del hospedador. Esto, sumado a la capacidad del hospedador para montar una respuesta inmunológica más o menos eficaz, dificulta el recuento del número preciso de parásitos por individuo infectado, haciéndose casi imposible el obtener una descripción exacta de la abundancia poblacional del agente infeccioso en un momento dado. En cambio, es por lo general factible detectar los casos de infección (presente o pasada) en la población de hospedadores, convirtiéndose éstos en las unidades naturales de estudio. Se hace así conveniente discriminar entre individuos susceptibles (no infectados aún); latentes; infectados (e infectantes), y recuperados (pueden o no haber adquirido inmunidad de por vida). Esto conduce a que los índices epidemiológicos de *prevalencia* (la proporción de infectados en un punto del tiempo) e *incidencia* (el número de casos nuevos durante cierto período) sean de particular interés en el estudio de microparásitos. Si la incidencia se mide *per capita* de individuo susceptible constituye la *fuerza de infección*. Los modelos que se desarrollan son modelos compartamentales de prevalencia (las variables de interés pueden ser la fracción de hospederos y de vectores infectados, como en el caso del paludismo). Ejemplos de organismos que naturalmente entran en esta categoría incluyen los agentes causales de las enfermedades de la infancia prevenibles por vacunación (sarampión, polio, rubéola, entre otras), de

las hepatitis virales, dengue, enfermedades de transmisión sexual incluyendo el virus de inmunodeficiencia humano, y los protozoarios causantes de la leishmaniasis, tripanosomiasis, y malaria entre otros.

Macroparásitos. Comprenden los helmintos y los ectoparásitos (artrópodos), de mayor tamaño y en general sin la capacidad de multiplicarse directamente dentro o sobre el hospedador (obviamente existen algunas excepciones). Ya que a fin de alcanzar la madurez reproductiva y completar su ciclo de vida deben infectar nuevos hospederos, los macroparásitos producen estadios de transmisión adaptados para ganar acceso al ambiente. Es por tanto posible, al menos en principio, cuantificar mediante métodos indirectos (o en algunos casos directos) el número de parásitos albergados por un hospedador, y en consecuencia el parásito en sí mismo constituye la unidad de estudio. La respuesta inmunológica protectora ante estos agentes se desarrolla más lentamente, la reinfección es frecuente, pueden alcanzarse elevadas prevalencias, y las infecciones se hacen crónicas y endémicas. La carga parasitaria es de fundamental importancia ya que usualmente está asociada con la patología causada por la infección. La mayoría de los modelos matemáticos que se desarrollan para macroparásitos son modelos de intensidad (las variables de interés corresponden al número de parásitos de cierto estadio en el hospedador definitivo, intermediario o vector). En esta categoría se incluyen los parásitos tremátodos (*Schistosoma*, *Fasciola*), céstodos (*Taenia*, *Echinococcus*), nemátodos (*Ascaris*, *Trichuris*, *Necator*, *Onchocerca*), y los ectoparásitos.

Esta clasificación no es una división taxonómica ni rígida, sino una categorización que resume algunos aspectos importantes de la transmisión, persistencia, estabilidad, y patología de los agentes causales. Como ejemplo de esta flexibilidad, está el caso de la bilharzia (esquistosomiasis), para la cual se emplean modelos de intensidad con el objetivo de describir la dinámica de infección en los humanos y otros vertebrados, y modelos de prevalencia para la correspondiente en los caracoles, que actúan como hospederos intermediarios en los que sí ocurre multiplicación directa del parásito (Anderson y May 1985). Asimismo se han empleado modelos de prevalencia para estimar la fuerza de infección en filariasis linfática y oncocercosis (véase la revisión de modelos en oncocercosis presentada por Basáñez y Ricárdez-Esquinca 2001). El Cuadro 1 presenta las principales características de ambos grupos.

Cuadro 1. Algunas características de los micro- y macroparásitos (Anderson y May 1991)

Microparásitos	**Macroparásitos**
Tamaño pequeño	Tamaño más grande
Tiempo generacional corto en comparación con la expectativa de vida del hospedador	Tiempo generacional más largo
Pueden multiplicarse rápida y directamente dentro del hospedador	Pueden reproducirse sexualmente en el hospedador (éste sería el hospedador definitivo) pero no aumentar su tamaño poblacional directamente
Provocan una respuesta inmunológica protectora más o menos eficiente	La respuesta inmunológica protectora es deficiente o se desarrolla más lentamente
La carga parasitaria es más difícil de calcular	Es posible cuantificar la carga parasitaria del hospedador por métodos directos o más comúnmente indirectos
La morbilidad en el hospedador está más asociada con el hecho de hallarse o no infectado	La morbilidad está usualmente correlacionada con la carga parasitaria
La unidad de estudio es el hospedador: susceptibles, *S* infectados, *I* recuperados, *R*	La unidad de estudio es el parásito: estadios distribución de frecuencias agregación parasitaria
Modelos catalíticos, de fuerza de infección o de prevalencia (modelos *SIR*)	Modelos de intensidad
Virus, rickettsias, bacterias, protozoarios	Helmintos, ectoparásitos

Modelos de prevalencia. Malaria: El modelo de Ross-Macdonald

La malaria o paludismo es la infección causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium* (Apicomplexa: Plasmodiidae) y transmitida entre los humanos por mosquitos hembra del género *Anopheles* (Diptera: Culicidae). El ciclo de vida comprende por tanto plasmodios, humanos y vectores (transmisión indirecta). Ya que el objetivo que nos ocupa es la elaboración de un modelo de transmisión entre humanos y vectores, y no de morbilidad o de dinámica dentro del hospedador, nos concentraremos en aquellos hospedadores (humanos y mosquitos) que albergan los estadios de transmisión, es decir, los humanos infectados (e infectantes) que portan gametocitos en circulación periférica, y los mosquitos infectados (e infectantes) que tienen esporozoítos en glándulas salivares. Los gametocitos son los estadios capaces de infectar mosquitos, mientras los esporozoítos son las formas infectantes para los humanos. Dividiremos la población de humanos y de vectores cada una en dos compartimientos: susceptibles e infectados. La suposición inicial es que la inmunidad en malaria se desarrolla lentamente, y que los humanos infectados se recuperan y vuelven a ser susceptibles. Los mosquitos infectados no se recuperan y permanecen infectantes de por vida. El ciclo de vida del *Plasmodium* ocupa tan sólo una pequeña fracción de tiempo (semanas) en relación con la expectativa de vida del humano (años), y por tanto la

tasa *per capita* de recuperación (a la cual llamaremos *g*) es mucho mayor que la tasa *per capita* de mortalidad del humano (a la cual designaremos como μ). En contraste, el desarrollo y multiplicación del parásito dentro del *Anopheles* constituye una porción importante de la expectativa de vida del mosquito, y en consecuencia la tasa *per capita* de mortalidad del vector (*v*) no puede ignorarse. El Cuadro 2 resume las suposiciones más importantes de los modelos de Ronald Ross y George Macdonald.

Cuadro 2. Modelo de malaria de Ross-Macdonald: Supuestos básicos (Bailey 1982)

Las poblaciones de humanos y vectores se mantienen constantes en el tiempo. Son poblaciones cerradas
Las poblaciones de humanos y mosquitos son homogéneas en cuanto a susceptibilidad, exposición, atractividad, etc.
Se ignoran los períodos de incubación dentro de los humanos y mosquitos (infectados = infectantes)
Se ignora la adquisición gradual de inmunidad en los humanos
La tasa *per capita* de recuperación de los humanos es mucho más alta que su tasa *per capita* de mortalidad ; en consecuencia se ignora la mortalidad en humanos
Los mosquitos no se recuperan ; no se ignora la mortalidad del vector
No se produce mortalidad adicional del hospedador humano o vector inducida por el parásito
No se produce superinfección en humanos o mosquitos. Solamente se infectan los susceptibles

Antes de proseguir con la presentación formal del modelo, es necesario mencionar algunas de las características biológicas más importantes en la epidemiología de las enfermedades transmitidas por vectores artrópodos.

Características biológicas de interés en la epidemiología de enfermedades transmitidas por artrópodos con particular referencia a vectores Dípteros

Hematofagia, transmisión biológica y densidad de vectores

En la transmisión de agentes infecciosos donde intervienen vectores artrópodos, los estadios de transmisión producidos en el hospedador vertebrado alcanzan un nuevo hospedador susceptible mediante la picada de un artrópodo hematófago, es decir, que requiere de la ingesta de sangre para su propio ciclo vital. Si la transmisión es biológica (lo opuesto a transmisión mecánica), el parásito completará dentro del vector una parte de su desarrollo (*período de incubación extrínseca*), el cual puede o no estar acompañado de multiplicación. En los ejemplos que nos ocupan, dentro de los anofelinos se produce desarrollo y multiplicación de los parásitos maláricos durante el proceso mediante el cual los gametocitos ingeridos junto con la sangre dan lugar a los esporozoítos. Dentro de los simúlidos vectores de la oncocercosis, se produce la transformación de microfilarias ingeridas hasta larvas infectantes (de tercer estadio) sin que haya multiplicación de las mismas. Puede apreciarse que un modelo de prevalencia (proporción de mosquitos infectados) es más conveniente para el estudio de la epidemiología del paludismo, mientras un modelo de intensidad (número de larvas por mosca) es más apropiado para la oncocercosis. En el caso de los insectos dípteros (incluye a las familias Culicidae y Simuliidae entre otras), sólo la hembra es hematófaga, necesitando una comida sanguínea para el desarrollo de un lote de huevos (*concordancia gonadotrófica*). La densidad de vectores por persona, *q*, en un localidad dada viene expresada por el cociente entre la población total de mosquitos o moscas (*M*) y la población total de humanos (*N*) en dicha localidad; es decir $q = M/N$.

Número fijo de picadas por unidad de tiempo

Ya que la ingesta de sangre de vertebrados y el desarrollo de los huevos del insecto están estrechamente relacionados, la hembra no realizará una nueva comida sanguínea hasta no haber ovipuesto el lote anterior. El período de tiempo entre dos comidas sanguíneas consecutivas se conoce como *ciclo gonadotrófico*, γ. La frecuencia de picada por hembra es por consiguiente el recíproco de la duración del ciclo gonadotrófico, 1/γ , o más generalmente el recíproco del intervalo entre dos comidas sanguíneas consecutivas. (En *Aedes aegypti*, vector del dengue, la frecuencia de picada puede ser de más de una picada por día, pues si la hembra es interrumpida durante la consecución de la comida sanguínea puede volver a intentar picar inmediatamente sobre otras personas en el mismo recinto, lo cual incrementa en gran medida su capacidad vectorial.) En el caso de los simúlidos hembra, las cuales pican en promedio cada tres días, es fácil entender que la frecuencia diaria de picada por simúlido es 1/3 $día^{-1}$.

Proporción de comidas sanguíneas de origen humano y tasa de picadas por persona

Es razonable suponer que los vectores obtienen algunas comidas sanguíneas de otros vertebrados. Llamaremos *h* a la fracción de ingestas sanguíneas realizadas sobre humanos. Así, $h = 0$ indica una especie o población completamente zoofílica, mientras $h = 1$ corresponde a un vector totalmente antropofílico. Por lo general, en las infecciones que aquí nos interesan lo más probable es que $0 < h < 1$. La frecuencia de picada sobre humanos vendrá dada por el parámetro $a = h/\gamma$. Finalmente, *la tasa*

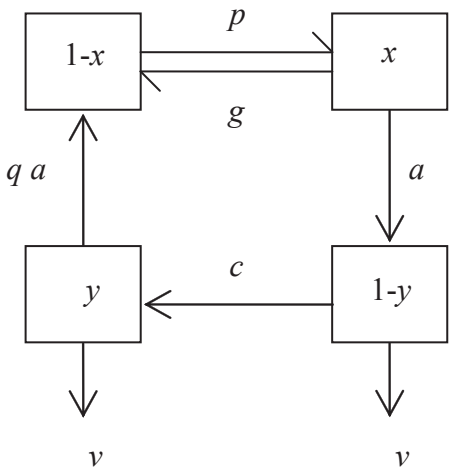


Figura 1. Diagrama de flujo del modelo de malaria de Ross-Macdonald. Variables y parámetros como se describe en el texto.

de picadas por persona viene dada por *qa*. Nótese que *q* es un simple número, la densidad de vectores por persona en una localidad; no tiene unidad de tiempo y por tanto no es una tasa. El índice de comidas sanguíneas originadas sobre humanos, *h*, es una proporción y por consiguiente no tiene unidades. La unidad de tiempo, y lo que convierte *qa* en una tasa es que *a* tiene como denominador γ, la duración del ciclo gonadotrófico, medida en unidades de tiempo.

Susceptibilidad a la infección

No todas las especies o poblaciones de vectores son igualmente capaces de permitir la multiplicación y/o desarrollo del parásito hasta la fase infectante. Existen diferencias en cuanto a la susceptibilidad o resistencia intrínsecas o adquiridas. Llamaremos *c* a la proporción de picadas sobre humanos que producen una infección exitosa en el vector. De igual manera denominaremos *p* a la probabilidad que una picada origine una infección completa en el humano.

Expectativa de vida o duración promedio de vida de vectores y humanos

De la misma manera que el recíproco de la duración del ciclo gonadotrófico es igual a la tasa de picada por mosquito; el recíproco de la duración promedio de la vida infectante del vector es igual a la tasa de mortalidad de los vectores (recordando que el modelo de malaria de Ross-Macdonald ignora el período de incubación extrínseca y supone que los vectores infectados permanecen infectantes de por vida). Igualmente, la tasa de recuperación de humanos es el recíproco de la duración media del evento malárico. Versiones posteriores del modelo (Garrett-Jones 1964) incorporan latencia y el llamado *factor de longevidad* (la expectativa de vida infectante considerando la probabilidad de sobrevivencia diaria de los mosquitos y la duración del período de incubación extrínseca). Más adelante veremos el efecto sobre la prevalencia de infección que tiene la inclusión de latencia en el vector.

Cuadro 3. Variables y parámetros en el modelo de Ross-Macdonald (Anderson y May 1991)

Símbolo	Significado
M	Tamaño de la población del vector
N	Tamaño de la población del humano
q	Densidad de mosquitos por persona (M/N)
h	Índice de antropofilia (fracción de comidas sanguíneas de origen humano)
γ	Duración del ciclo gonadotrófico en unidades de tiempo
$1/\gamma$	Frecuencia de picada por mosquito en unidades de tiempo^{-1}
a	Tasa de picada sobre humanos por mosquito (h/γ) en unidades de tiempo^{-1}
p	Probabilidad que una picada origine una infección en el humano
c	Probabilidad que una picada origine una infección en el vector
g	Tasa *per capita* de recuperación en el humano en unidades de tiempo^{-1}
$D_N = 1/g$	Duración promedio del evento malárico en el humano en unidades de tiempo
ν	Tasa *per capita* de mortalidad del vector en unidades de tiempo^{-1}
$L_M = 1/\nu$	Expectativa de vida del mosquito (longevidad promedio del vector) en unidades de tiempo

El Cuadro 3 presenta una lista de la nomenclatura utilizada para denominar parámetros y variables en el modelo sencillo de Ross-Macdonald. Este modelo será posteriormente modificado para permitir movilidad entre poblaciones humanas (es decir las poblaciones dejan de ser cerradas). La Figura 1 esquematiza el diagrama de flujo empleado para representar las interacciones entre los compartimientos de las poblaciones humana y vectora que han sido, cada una, divididas en dos categorías: la proporción de humanos o de mosquitos susceptibles ((1-*x*) y (1-*y*), respectivamente), y la proporción de humanos o de mosquitos infectados (*x* e *y*).

Ecuaciones del Modelo de Ross-Macdonald

A fin de expresar los cambios temporales en la prevalencia de la infección malárica en los humanos y anofelinos emplearemos un sistema de *ecuaciones diferenciales ordinarias*. Dichas ecuaciones representan la tasa de cambio de la variable en cuestión con respecto al tiempo. Este modelo ignora estructura explícita de edades en las poblaciones humana y vectora. Ya que las ecuaciones no incorporan variabilidad estocástica (aleatoria) en los parámetros

componentes, cada vez que resolvemos el sistema para un conjunto dado de condiciones iniciales y de valores de los parámetros, obtenemos una misma respuesta; esto quiere decir que el modelo es *determinístico*.

Si bien reconocemos que las suposiciones básicas del modelo son simplificaciones gruesas de la realidad y que el azar juega un papel fundamental en la determinación de los patrones epidemiológicos que detectamos y registramos, un principio esencial del modelaje matemático en enfermedades infecto-contagiosas es el de comenzar por modelos sencillos y transparentes, que permitan comprender el comportamiento cualitativo de las variables introducidas, incorporando niveles crecientes de complejidad a medida que la misma se hace necesaria para reproducir los patrones observados y entender los procesos subyacentes.

El sistema de ecuaciones se deriva fácilmente del diagrama de flujo presentado en la Figura 1. Los términos de ganancia o de pérdida correspondientes a cada compartimiento se acompañan, respectivamente, por un signo positivo (+) o negativo (-). Así, la ecuación que representa la tasa de cambio con respecto al tiempo de la fracción de humanos infectados es,

$$\frac{dx}{dt} = qapy\ (1-x) - gx \qquad (1)$$

donde los humanos susceptibles (1-x) se infectan con una probabilidad p por picada cuando están expuestos a una tasa de picadas infectantes por persona igual a qay, y los infectados (x) se recuperan con una tasa g por persona.

La ecuación para la tasa temporal de cambio en la proporción de anofelinos infectados es,

$$\frac{dy}{dt} = acx\ (1-y) - vy \qquad (2)$$

en la cual los vectores susceptibles (1-y) se infectan con una probabilidad c por picada cuando se alimentan sobre humanos infectados (e infectantes, x) con una tasa de picada por mosquito sobre humanos a, y los vectores infectados mueren con una tasa *per capita* de mortalidad igual a v.

El Número Reproductivo Básico (R_0) y la Capacidad Vectorial (C)

Una vez que la malaria es introducida en cierta localidad donde existen anofelinos y hospedadores humanos, es importante investigar las condiciones bajo las cuales la infección podría mantenerse en forma endémica (malaria estable), o brotes epidémicos seguirían un patrón que podría ser estacional (malaria inestable); es decir, estamos hablando de las condiciones que promueven la persistencia de una infección una vez que ésta ha invadido cierta localidad. Si cada caso de malaria genera en promedio más de un caso durante el período que dura la infección en el humano, el número reproductivo básico, R_0, es mayor que 1 y es obvio que se producirá una epidemia. Con el desarrollo de inmunidad por parte del hospedador (ignorada en el presente modelo), el pool de susceptibles terminaría por agotarse y la infección acabaría por desaparecer. En malaria existe una relación compleja entre la intensidad y patrón temporal de la transmisión a la que está sometida una población hospedadora y el eventual desarrollo de inmunidad especialmente en los adultos. El pool de susceptibles continuaría siendo alimentado por nacimientos (y por inmigraciones de individuos con poca o ninguna exposición previa). En el caso de alcanzarse un equilibrio endémico, cada caso generaría en promedio un caso nuevo (el *número reproductivo efectivo* sería $R_e = 1$).

Es posible expresar, al menos teóricamente, las condiciones bajo las cuales el paludismo se extendería en una población humana y vectora una vez introducida la semilla malárica. Esta expresión, la cual encapsula los principales elementos determinantes de la transmisión de un agente infeccioso en un ambiente dado es *el número reproductivo básico* (R_0).

Para microparásitos R_0 se define como el número promedio de casos nuevos generados, durante la duración de la infección, por un caso introducido en una población *totalmente susceptible* (Anderson y May 1991). Es importante enfatizar que el número reproductivo básico se refiere únicamente a la situación en la cual no existe regulación alguna sobre la población del parásito, es decir, durante los primeros momentos de su introducción en una población inmunológicamente virgen, y que por tanto se trata del potencial reproductivo máximo en una situación específica. En malaria, así como en otras infecciones transmitidas por vectores, la capacidad vectorial se define como la tasa diaria de generación de casos nuevos bajo estas mismas condiciones y por tanto $C = R_0\, g$.

Una aproximación intuitiva a la derivación del número reproductivo básico es la de considerar que debe haber transmisión del humano al vector así como del vector al humano para completar el ciclo vital del parásito. El número de casos de infección en el mosquito, generados durante la duración de la infección en el humano sería ac/g. A su vez, el número de casos de malaria en el humano originados durante la duración de la infección en el anofelino es igual a qap/v. Multiplicando ambos términos para completar el ciclo vital, se obtiene la expresión de R_0 en términos principalmente entomológicos,

$$R_0 = \frac{qa^2 pc}{gv} \qquad (3)$$

y por consiguiente, la capacidad vectorial es,

$$C = \frac{qa^2 pc}{v} \tag{4}$$

Puede apreciarse que la tasa de picada, a, aparece al cuadrado, pues el anofelino tiene que picar al menos dos veces para infectarse y transmitir la infección. El umbral de introducción y persistencia es $R_0 = 1$; $R_0 < 1$ implica extinción de la infección en la localidad de interés; $R_0 > 1$ establece las condiciones para invasión. También puede observarse que variaciones estacionales de la densidad de anofelinos (es decir, variaciones de q), de la competencia vectorial (c), o de la tasa de mortalidad de los vectores (v), implicarán variaciones en C y R_0. Asimismo, medidas de control orientadas a la reducción del contacto hombre-vector (qa) (mosquiteros, repelentes), sobrevivencia del mosquito (L_M=1/v) (insecticidas), duración de la infección en el humano (D_N=1/g) (tratamiento), y reducción del establecimiento de la infección en humanos (p) y vectores (c) (vacunas), ejercerán un impacto sobre la dinámica de transmisión a través de la reducción de los componentes de la capacidad vectorial y del número reproductivo básico.

Ahora podemos resolver las ecuaciones (1) y (2) para obtener la prevalencia de infección en humanos y mosquitos en el equilibrio endémico como funciones de R_0 (recordando que en la situación de equilibrio $dx/dt = dy/dt = 0$ y el asterisco indica equilibrio),

$$x^* = \frac{(R_0 - 1)}{(R_0 + acL_M)\, gv} \tag{5}$$

$$y^* = \frac{(R_0 - 1)(acL_M)}{R_0(1 + acL_M)} \tag{6}$$

Las expresiones (3)–(6) ignoran los períodos de incubación en humanos y vectores. A fines de ilustrar la importancia epidemiológica del período de incubación extrínseca, invitamos al lector a calcular los valores de R_0, C, x^* e y^* con el siguiente conjunto de parámetros: $M = 1000$, $N = 100$, $a = 0.33$ día^{-1} (equivalente a suponer que todas las comidas sanguíneas son de origen humano y que el mosquito pica cada tres días), $c = 0.05$, $p = 0.20$, $L_M = 10$ días (en consecuencia $v = 0.1$ día^{-1}), y $D_N = 50$ días ($g = 0.02$ día^{-1}). Con estos valores cada caso generaría en promedio 5 casos nuevos (0.1 casos por día) al comienzo del brote malárico, alcanzándose un 80% de prevalencia de infección en los humanos y 12% en los mosquitos. Aquellos lectores que sepan de disección de mosquitos pensarán en estos momentos que el modelo no sirve, que no vale la pena continuar leyendo este artículo, pues está claro que en el campo la proporción de anofelinos infectados no pasa de 1-3%. En 1964 Garrett-Jones introdujo en las ecuaciones anteriores el llamado 'factor de longevidad', que incorpora el período de incubación en los mosquitos de tal manera que el nuevo L_M se refiere no a la expectativa de vida del mosquito como tal, sino a su expectativa de vida infectante. Se hallan en la literatura dos formulaciones del factor de longevidad, según el período de incubación extrínseca se considere una variable de tiempo discreta (7) o contínua (8),

$$L_{M\ \text{infectante}} = \frac{\rho^n}{-\ln(\rho)} \tag{7}$$

(la expresión en Garrett-Jones 1964)

$$L_{M\ \text{infectante}} = \frac{\exp(-vn)}{v} \tag{8}$$

(la expresión en Rogers 1988)

En la ecuación (7) ρ es la probabilidad de sobrevivencia diaria, n es la duración en días del período de incubación del parásito en el mosquito, y $-\ln(\rho)$ es equivalente a la tasa diaria de mortalidad. Esto se debe a que la consecuencia matemática de suponer que la mortalidad del vector, v, es constante, es que la probabilidad de sobrevivencia, S, está distribuída exponencialmente en el tiempo, $S(t) = \exp(-vt)$; de un día para el próximo $t = 1$ y $S(t = 1$ día$) = \rho$. Tomando logaritmos naturales en ambos miembros de la expresión para $S(t)$, obtenemos $v = -\ln(\rho)$. Puesto que $1/[-\ln(\rho)]$ es la expectativa de vida del mosquito, y ρ^n es la probabilidad de que el mosquito sobreviva los n días necesarios para albergar estadios infectantes, la expresión (7) representa la expectativa de vida residual del vector una vez alcanzado el estadio infectante. El numerador de la expresión (8) es sencillamente la probabilidad, en el modelo exponencial, de haber sobrevivido n días. Ya que el período de multiplicación y desarrollo en el vector constituye una fracción significativa de su expectativa media de vida, muy pocos mosquitos sobrevivirán hasta albergar el estadio infectante para subsecuentemente transmitir la infección. La inclusión de $L_{M\,\text{infectante}}$ en la ecuaciones (3)–(6) tiene un efecto muy pronunciado sobre la prevalencia de infección, particularmente en los vectores. Dejamos al lector la tarea de repetir el ejercicio anterior suponiendo que para *P. falciparum* el período extrínseco de incubación es de aproximadamente 12 días (Bruce-Chwatt 1985). La nueva ecuación para el número básico de reproducción de casos es,

$$R_0 = \frac{qa^2 \rho^n pc}{g(-\ln(\rho))} \approx \frac{qa^2 e^{-vn} pc}{gv} \tag{9}$$

Puede apreciarse que variaciones relativamente pequeñas en ρ (la probabilidad de sobrevivencia diaria del vector) se traducirán de una forma marcadamente no-lineal en variaciones de R_0 y C (pues ρ está elevada a la potencia

de n); variaciones en a (la tasa de picada por mosquito) también ejercerán un efecto no-lineal (pero menos pronunciado pues a está elevada al cuadrado), mientras variaciones en q (la densidad de mosquitos por persona) se reflejarán tan sólo en forma lineal. La consecuencia lógica de la ecuación (9) es que la disminución de la sobrevivencia del mosquito hembra tendrá proporcionalmente la mayor consecuencia sobre la disminución de la capacidad del paludismo para invadir y establecerse en una población de hospedadores, y la aplicación de insecticidas residuales, que penetran la cutícula del insecto cuando éste se posa para descansar sobre las paredes de las casas luego de la ingurgitación de sangre, es una manera ideal de ejercer reducciones substanciales de ρ. Esta fue sin duda la lógica racional detrás de los programas de erradicación de la malaria basados en la aplicación de DDT (Garrett-Jones 1964; Gabaldón 1969).

La otra cara de la moneda de esta extrema sensibilidad de R_0 y C a cambios en ρ, es que en la práctica resulta muy difícil estimar con precisión los valores absolutos de estos indicadores epidemiológicos en una localidad dada. Errores de muestreo y sesgos involucrados en la estimación de cada uno de los componentes de estas ecuaciones (véase Pull y Grab 1974), dificultades en la estimación de ρ (usualmente a través de la proporción de hembras paras), variación estocástica, etc. hacen que el cálculo de R_0 basado en variables entomológicas se utilice hoy en día más para obtener una comprensión cualitativa de los factores que determinan la transmisión de un agente infeccioso en una cierta localidad que para evaluar operacionalmente el impacto de programas de control (Garrett-Jones y Grab 1964). Existen otras aproximaciones que descansan menos en variables entomológicas para estimar R_0 tales como las basadas en la proporción de individuos susceptibles en equilibrio endémico ($R_0 = 1/((1-x^*)(1-y^*))$), o en la edad promedio de infección humana, A, en una población cuya expectativa media de vida es L_N ($R_0 = 1 + L_N/A$). En realidad, estas aproximaciones requieren que la infección conduzca al desarrollo de inmunidad de por vida, y que las poblaciones humanas tengan cierta estructura de edades y curvas de sobrevivencia poco compatibles con las observadas en países no industrializados. Para poblaciones en crecimiento, L_N puede substituirse por G, el tiempo generacional promedio, y $R_0 = 1 + G/A$. En el caso específico de la malaria, Gupta et al. (1994) han propuesto que la población de *Plasmodium* que circula en un área dada comprende un conjunto de cepas inmunológicamente distintas, contra cada una de las cuales sí se desarrolla inmunidad duradera. Sin embargo, el individuo no será inmune contra la 'malaria' hasta no haber estado expuesto a todas y cada una de dichas cepas, lo cual puede requerir un cierto número de años y explicar por qué en zonas con malaria holoendémica, los adultos parecen haber desarrollado inmunidad mientras los casos de malaria severa se observan en los niños menores de 5 años. De acuerdo a esta hipótesis, si hay n cepas diferentes que conforman la población de plasmodios en cierta localidad e ignorando el vector,

$$R_0 = \sum_{i=1}^{i=n} \frac{1}{(1 - x_i^*)} \qquad (10)$$

donde $(1 - x_i^*)$ es la proporción en equilibrio de individuos susceptibles a la cepa i. Finalmente, Dye (1994) ha sugerido que de emplearse la capacidad vectorial para el monitoreo de medidas de control, se utilice una medida relativa en lugar de la comparación de valores absolutos, como por ejemplo el cociente, s, entre C después de la intervención y C antes de la misma,

$$\hat{s} = \frac{\hat{C}\ \textit{después del control}}{\hat{C}\ \textit{antes del control}} \qquad (11)$$

donde ^ representa los valores estimados. Esto es así, pues de haber sesgos en dichas estimaciones, se supone que tales sesgos siempre actuarán en una dirección determinada y que el cociente permanecerá inalterado.

Puede que no sea factible la cuantificación de todos los componentes de C, y puede que tampoco sea ésto estrictamente necesario (Dye 1986). La selección de los elementos de la capacidad vectorial que se van a cuantificar depende de a cuál o a cuáles parámetros es C más sensible dependiendo de la infección en cuestión y la medida de control implementada. Por ejemplo, en oncocercosis la tasa de picada anual (qa expresada en años) es un buen indicador del nivel de endemicidad (Dye y Baker 1986), si bien la magnitud de la tasa umbral de picada necesaria para alcanzar dicha endemicidad varía según la competencia vectorial de la especie local de simúlido principalmente involucrada en la transmisión (Basáñez et al. 2002). Si el programa de control se basa en medidas antivectoriales que reducen la tasa anual de picadas, puede bastar con medir el cambio relativo en este parámetro de C (por ejemplo, en el Programa de Control de la Oncocercosis, OCP, en África occidental). Si por el contrario, la población de vectores permanece intacta, y la población humana es tratada periódicamente con ivermectina (un fármaco microfilaricida), puede ser más conveniente evaluar el cambio relativo en la capacidad de los humanos de infectar a los simúlidos (un elemento de c). En malaria, y cuando no se ignora la latencia en el vector, C y R_0 son particularmente sensibles al factor de longevidad arriba mencionado, y en caso de aplicación de insecticidas residuales que ejerzan un efecto adulticida sobre las hembras de los anofelinos, el cociente entre el factor de longevidad luego de la intervención y antes de la misma puede resultar un método apropiado de evaluación.

Esperamos haber persuadido al lector de la contribución que la ecología de poblaciones puede aportar en el estudio de la epidemiología de enfermedades infecciosas, y de la utilidad que un enfoque cuantitativo puede tener a la hora de diseñar y monitorear estrategias racionales de control.

Modelos de dinámica espacio-temporal en Malaria

En esta sección se presentan resultados de una versión simplificada del modelo de Ross-Macdonald, que contempla la fragmentación espacial del ambiente. Una buena parte de los resultados discutidos en esta sección provienen de Torres-Sorando y Rodríguez (1997) y Rodríguez y Torres-Sorando (2001). Gran parte de la teoría ecológica existente hasta hace pocos años hizo la suposición de que las poblaciones naturales estaban distribuídas en ambientes espacialmente homogéneos. Sin embargo, se sabe que muchas de estas poblaciones están distribuídas en ambientes fragmentados. La consideración de este hecho ha dado origen a la moderna teoría de las metapoblaciones, que son *poblaciones de subpoblaciones* (Begon et al. 1996).

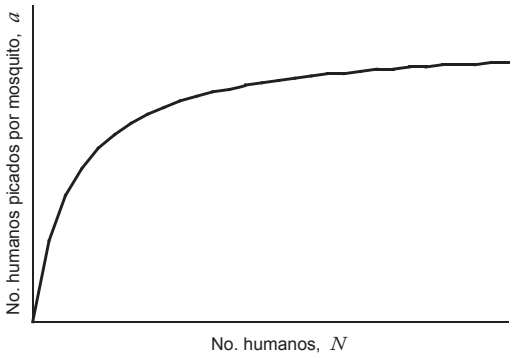
No es de extrañar que la teoría cuantitativa moderna de la epidemiología, con una fuerte influencia de la teoría ecológica (Anderson 1991), haya sido enriquecida con el concepto de las metapoblaciones. De hecho así ha sido, y los modelos epidemiológicos que toman en cuenta la fragmentación espacial indican que ésta puede tener un efecto muy importante en la dinámica de las enfermedades infecciosas (Grenfell y Harwood 1997, Hess 1997, Thrall y Burdon 1997).

Comenzaremos con una versión del modelo de Ross-Macdonald en la que se consideran números absolutos, no relativos, de individuos susceptibles e infectados. Esto se hace con el objeto de interpretar de una manera ecológica los resultados de 'invadibilidad'. El modelo surge de multiplicar la ecuación (1) por N, y la ecuación (2) por M. De esta forma, si definimos X e Y como los números absolutos de humanos y mosquitos infectados, respectivamente, las ecuaciones se transforman en,

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \left(\frac{a}{N}p\right)(N-X)Y - gX \\ \frac{dY}{dt} &= \left(\frac{a}{N}c\right)(N-Y)X - vY \end{aligned} \qquad (12)$$

No existen evidencias empíricas concretas acerca de la forma de $\boldsymbol{a}$ como una función de N. Sin embargo es posible que en muchos casos esta forma sea la indicada por la Figura 2. Es decir, un mosquito incrementa el número de picadas sobre humanos por unidad de tiempo en forma lineal a densidades bajas de humanos. Pero a medida que la oferta de humanos es mayor el ritmo de aumento de la tasa de picada va decreciendo, y la misma se aproxima asintóticamente a un límite superior. Nótese que de los componentes de $\boldsymbol{a}$ ($=h/\gamma$), el parámetro más sensible a la densidad de hospedadores es posiblemente h, la fracción de comidas sanguíneas de origen humano. Cuando la densidad de humanos es baja, h es probablemente baja pues es posible que la mayoría de las comidas sanguíneas provengan de hospedadores vertebrados alternativos; a medida que la densidad de humanos aumenta (y suponiendo que la población vectora es facultativamente antropofílica), h también aumentará pero obviamente no podrá ser mayor que 1, siendo $1/\gamma$ el límite superior de $\boldsymbol{a}$.

Figura 2. Forma hipotética de $\boldsymbol{a}$ en función del número de hospederos humanos N.

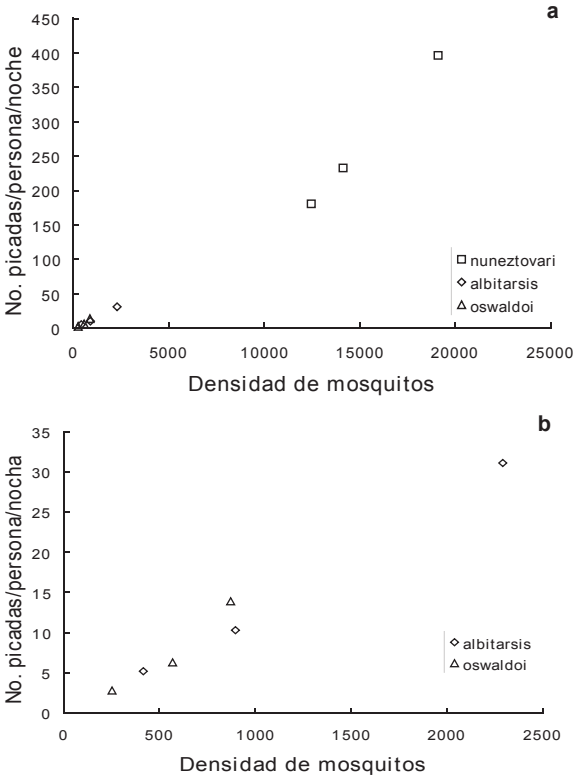


Ahora bien, si suponemos que estamos en la parte inferior izquierda de la figura 2, $\boldsymbol{a}$ será proporcional a N, es decir podemos escribir $\boldsymbol{a} = \alpha N$, donde α es una constante. Suponiendo adicionalmente, y por simplicidad, que $\boldsymbol{p}$ y $\boldsymbol{c}$ son iguales, y que por lo tanto $\alpha p = \alpha c = b$, resultan las ecuaciones siguientes,

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= b\,(N-X)Y - gX \\ \frac{dY}{dt} &= b(M-Y)X - vY \end{aligned} \qquad (13)$$

El par de ecuaciones (13) tienen implícita la suposición de que cuando un humano se expone a densidades crecientes de mosquitos, el número de picadas incrementa en forma proporcional. De los experimentos de Rubio-Palis et al. (1992) se pueden hacer unos cálculos que arrojan los gráficos mostrados en la Figura 3, y que corroboran la anterior suposición. En estos experimentos se expuso un humano durante una noche a las picadas de mosquitos, registrándose tanto el número de picadas como la densidad total de mosquitos. Como se observa en la Figura 3 hay una relación que se puede considerar lineal entre el número de

Figura 3. (a) Número de picadas experimentadas por un humano en tres localidades con densidades diferentes de mosquitos *Anopheles*. b) Detalle del extremo inferior izquierdo del gráfico superior. Gráficos hechos con datos provenientes de Rubio-Palis et al. (1992).



picadas y la densidad del vector. Es posible, sin embargo, que experimentos como éste no registren de modo realista el comportamiento defensivo de los hospedadores, o la posible relación de dependencia entre el éxito de obtención de una comida sanguínea completa y la densidad total del vector. De ser éste el caso, el número reproductivo básico de la infección deja de ser una función lineal de la tasa de picada medida por *qa* (Kelly y Thomson 2000; Razali et al. 2002).

Supondremos ahora que el sistema está distribuído en κ subpoblaciones o localidades, entre las cuales puede haber visitación solamente de hospedadores humanos. Es decir, los mosquitos no se mueven entre localidades, solamente los humanos pueden visitar otras localidades. Supongamos también que el número total de humanos y mosquitos está equitativamente distribuido en las κ subpoblaciones, es decir en cada localidad hay N/κ humanos y M/κ mosquitos. Llamaremos X_i e Y_i al número de humanos y mosquitos infectados, respectivamente, en la localidad i, con i=1,..., κ.

Supongamos también que una fracción η_{ij} del tiempo que un humano reside en su localidad i se dedica a visitar la localidad j $(i \neq j; i, j = 1,..., \kappa)$ por unidad de tiempo. Después de esas visitas, el humano regresa a su localidad de origen o residencia. Sea $\mathbf{V}=\{\eta_{ij}\}$, con $\eta_{ii}=1$, es decir $\mathbf{V}$ es una matriz.

Estamos entonces suponiendo que el humano tiene un tiempo de residencia constante, durante el cual permanece en su localidad de origen. Durante el resto de la unidad de tiempo hay visitaciones a otras localidades. Pero el tiempo total de visitación no es necesariamente constante. Es simplemente la suma de los tiempos de visitación, cada uno de los cuales puede depender de la distancia a la cual se encuentra la localidad visitada. Este escenario sería particularmente aplicable al caso de hospedadores humanos, que pueden planificar sus actividades en el tiempo.

De todo lo anterior podemos escribir,

$$\frac{dX_i(t)}{dt} = b\left(\frac{N}{\kappa} - X_i(t)\right)Y_i(t) - gX_i(t) + b\left(\frac{N}{\kappa} - X_i(t)\right)\sum_{j \neq i}\eta_{ij}Y_j(t)$$
$$\frac{dY_i(t)}{dt} = b\left(\frac{M}{\kappa} - Y_i(t)\right)X_i(t) - vY_i(t) + b\left(\frac{M}{\kappa} - Y_i(t)\right)\sum_{j \neq i}\eta_{ij}X_j(t)$$

(14)

con i=1,..., κ.

Supondremos adicionalmente que pueden existir dos patrones de efecto de la distancia sobre el tiempo de visitación:

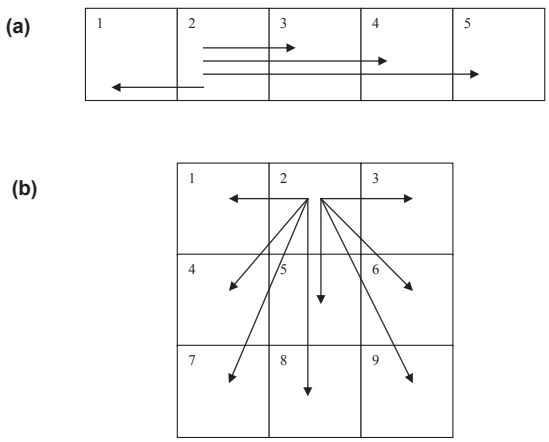
a) Ausencia de efecto de la distancia sobre la visitación. En este caso $\eta_{ij}=\eta\ (i \neq j; i, j = 1,..., \kappa)$. Esto significa que la magnitud del contacto entre localidades es constante, independiente de la distancia que haya entre ellas.

b) La fracción del tiempo de visitación decrece con la distancia. Se supone que η es la probabilidad de visitar una localidad que se encuentra a una unidad de distancia por unidad de tiempo, y que $\eta_{ij}= \eta^{e_{ij}}$, siendo e_{ij} el número de unidades de distancia entre las localidades i y j $(i \neq j; i, j = 1,..., \kappa)$.

Finalmente se supondrán dos arreglos espaciales posibles de las localidades en el espacio: un arreglo unidimensional y uno bidimensional. En la Figura 4 se muestra un ejemplo de ambos arreglos, en los que se muestra la dirección de la visitación de la segunda localidad al resto de las localidades.

Se estudió el modelo descrito por las ecuaciones (14) en cada uno de los casos con análisis de invadibilidad. Este análisis proporciona la familia de parámetros del modelo que permite que la enfermedad se establezca en una población constituída únicamente por humanos y mosquitos susceptibles. Se basa en cálculos de autovalores de matrices jacobianas del sistema (14) evaluadas en equilibrios en los cuales la enfermedad está ausente (Rodríguez y Torres-

Figura 4. (a) Arreglo unidimensional con κ = 5. (b) Arreglo bidimensional con κ = 9. Cada localidad es denotada con un número. Las flechas muestran la dirección del movimiento de visitación de la localidad 2 al resto de las localidades.



Sorando 2001). Es posible demostrar que este criterio de permanencia de la enfermedad representa la otra cara de la moneda del método basado en el número reproductivo

Cuadro 4. Condiciones para el establecimiento de la malaria. φ(κ,η) es una función de κ y η, de forma explícita desconocida (Rodríguez y Torres-Sorando 2001)

Modelo	Condición
Ross-Macdonald (Ambiente homogéneo)	$b\sqrt{\frac{NM}{gv}} > 1$
Ambiente heterogéneo sin conexión	$b\sqrt{\frac{NM}{gv}} > \kappa$
Ambiente heterogéneo con conexión y sin efecto de distancia	$b\sqrt{\frac{NM}{gv}} > \frac{\kappa}{1+(\kappa-1)\eta}$
Ambiente heterogéneo con conexión y con efecto de distancia	$b\sqrt{\frac{NM}{gv}} > \varphi(\kappa,\eta)$ $b\sqrt{\frac{NM}{gv}} > \frac{\kappa(1-\eta)}{1+\eta}$ $(\kappa >> 1,$ una dim.$)$

básico R_0, anteriormente discutido. El Cuadro 4 y la Figura 5 muestran los resultados de este análisis.

La figura 5 muestra unas fronteras de parámetros que fueron obtenidas con cálculos numéricos (círculos negros y segmentos), así como una aproximación analítica (líneas contínuas en el caso unidimensional con efecto de la distancia). Esta aproximación analítica surge del cálculo aproximado del autovalor dominante de la matriz de

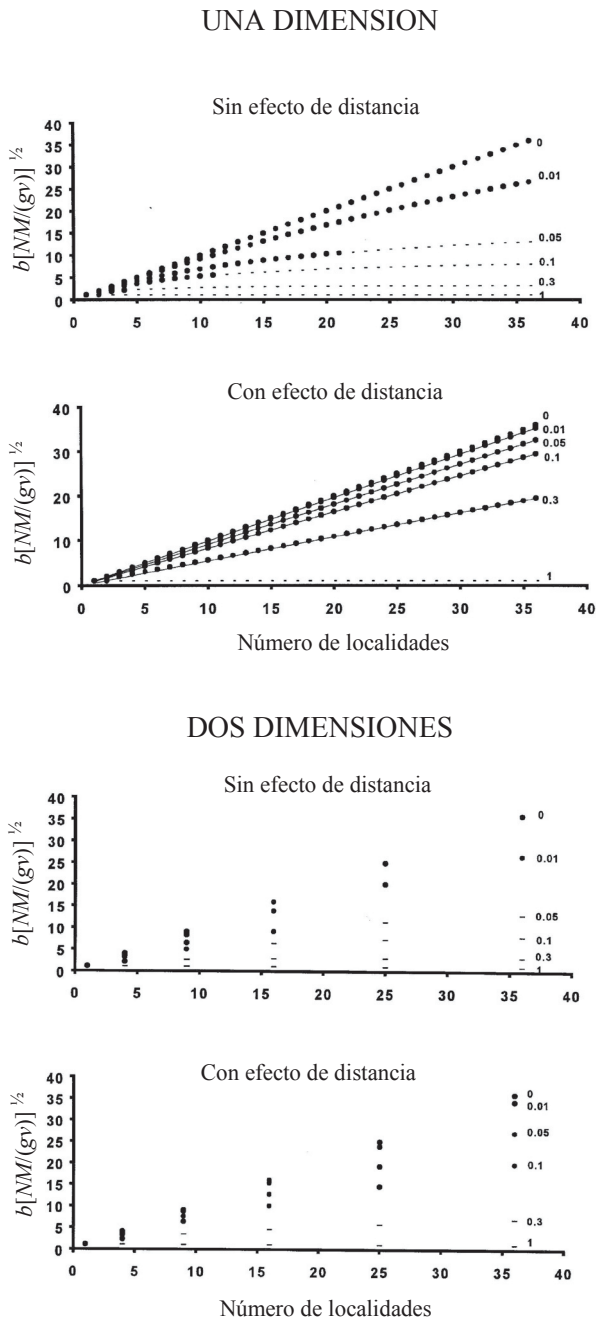


Figura 5. Familias de parámetros que permiten el establecimiento de la malaria. La invasión de la malaria es posible para combinaciones de parámetros por encima de la curva específica. Al extremo derecho de cada curva hay un número que indica el valor de la unidad básica de la fracción de tiempo de visitación, η. La parte de la curva con círculos negros corresponde a situaciones razonables desde el punto de vista biológico en las cuales la suma de los tiempos que un individuo dedica a la visitación no supera el tiempo de residencia. El resto de la curva, con líneas interrumpidas, corresponde a situaciones no razonables desde el punto de vista biológico, en los que los tiempos de visitación superan al de residencia. Esta parte se muestra con el objeto de conocer mejor el comportamiento matemático de la curva correspondiente. Para el caso unidimensional, con efecto de distancia, las líneas contínuas corresponden a la aproximación analítica discutida en el texto.

visitación **V** para el caso unidimensional con efecto de distancia, que es tanto más exacta cuanto mayor es el número de localidades, y que está basada en los resultados de Berlin y Kac (1952) y May (1974) (ver Rodríguez y Torres-Sorando 2001).

De la observación de la Figura 5 se desprenden dos conclusiones fundamentales. En primer lugar la fragmentación espacial tiene siempre el efecto de disminuir las probabilidades de invasión de la enfermedad. Esto es evidentemente debido a que al fragmentar el espacio disminuye el contagio. Este efecto es más pronunciado cuando la visitación es menor, y cuando hay efecto de distancia. En segundo lugar, manteniendo otras cosas iguales, en un arreglo bidimensional es más fácil establecer la enfermedad que en un arreglo unidimensional. Quizá esto explique, en parte, por qué en regiones costeras de Venezuela hay menos malaria que en regiones tierra adentro (Yadira Rangel, comunicación personal).

Para finalizar esta sección introduciremos una complicación adicional al modelo, con el fin de hacerlo más realista. Ésta consiste en suponer que los humanos infectados poseen una movilidad inferior a la de los humanos susceptibles. Supongamos entonces que la visitación de un infectado es f veces la de un susceptible, con $0 < f < 1$. Con esto las ecuaciones (14) se convierten en lo siguiente,

$$\begin{aligned} \frac{dX_i(t)}{dt} &= b\left(\frac{N}{\kappa} - X_i(t)\right)Y_i(t) - gX_i(t) + b\left(\frac{N}{\kappa} - X_i(t)\right)\sum_{j \neq i}\eta_{ij}Y_j(t) \\ \frac{dY_i(t)}{dt} &= b\left(\frac{M}{\kappa} - Y_i(t)\right)X_i(t) - vY_i(t) + b\left(\frac{M}{\kappa} - Y_i(t)\right)\sum_{j \neq i}\eta_{ij}X_j(t) \end{aligned} \qquad (15)$$

con $i = 1,\ldots, \kappa$. Utilizando la aproximación analítica para el caso unidimensional con efecto de distancia anteriormente referida, se puede llegar a demostrar que la enfermedad se establecerá cuando se cumpla la condición

$$b\sqrt{\frac{NM}{gv}} > \frac{\kappa}{\sqrt{\left(\frac{1+\eta}{1-\eta}\right)\left[\left(\frac{1+\eta}{1-\eta}\right)f - f + 1\right]}} \qquad (16)$$

En la figura 6 se muestra el resultado de la graficación de la condición (16). Como era de esperarse a mayor restricción de la movilidad de los infectados (menor valor de f) se dificulta el establecimiento de la enfermedad.

Estos resultados pueden ser útiles para fundamentar el diseño de programas de control en los cuales se implementan sistemas de diagnóstico y tratamiento oportunos e *in situ*, es decir, cuando los servicios regionales de salud pueden organizar sistemas locales para el tratamiento malárico sin requerir la movilización de los pacientes a otras áreas donde el vector también está presente. En áreas remotas como las del Alto Orinoco en la región amazónica, sin embargo, los enfermos pueden tender a transladarse desde sus aldeas hasta los dispensarios rurales en busca de tratamiento. También es posible que individuos asintomáticos pero parasitados, con mayor movilidad que aquellos en el medio de un episodio malárico agudo, continúen contribuyendo a la transmisión por tener gametocitos circulantes.

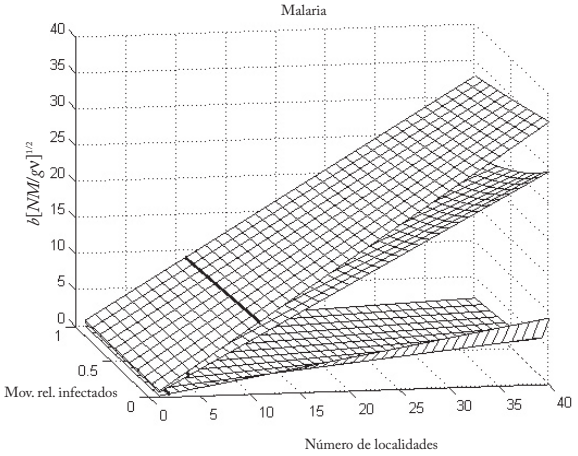


Figura 6. Familias de parámetros que permiten el establecimiento de la malaria en el caso unidimensional con efecto de la distancia sobre la visitación, y con menor movilidad en humanos infectados que en humanos susceptibles. La invasión de la malaria es posible para combinaciones de parámetros por encima de la superficie específica. Las superficies superior, intermedia, e inferior corresponden a valores de η=0.1, 0.3 y 0.9 respectivamente. El eje indicado como movilidad relativa de los infectados corresponde al parámetro f referido en el texto. La parte de cada superficie con un número de localidades igual o inferior a la indicada con una línea gruesa (10, 3 y 1 para las superficies superior, intermedia, e inferior respectivamente) corresponde a situaciones razonables desde el punto de vista biológico en las cuales la suma de los tiempos que un individuo dedica a la visitación no supera el tiempo de residencia. El resto de la superficie corresponde a situaciones no razonables desde el punto de vista biológico, en los que los tiempos de visitación superan al de residencia. Esta parte se muestra con el objeto de conocer mejor el comportamiento matemático de la superficie correspondiente. Los cálculos fueron hechos con la aproximación analítica discutida en el texto.

Modelos de Intensidad. Oncocercosis

La sección final de este capítulo de modelos matemáticos en epidemiología de enfermedades transmitidas por vectores introduce en mayor detalle el uso de modelos de intensidad en macroparásitos y lo ejemplifica con un modelo sencillo de la dinámica poblacional de *Onchocerca volvulus* con particular referencia a su asociación con el vector simúlido. El modelo que discutiremos ha sido presentado por Basáñez y Boussinesq (1999) para áreas endémicas de África occidental y Camerún en particular, y por Basáñez y Ricárdez-Esquinca (2001) para Latinoamérica y específicamente México. Ya que estos autores presentan además una revisión actualizada de los diversos enfoques que se han utilizado hasta el presente para el modelaje de la dinámica de transmisión en oncocercosis, en este artículo nos concentraremos sobre modelos determinísticos.

La oncocercosis es la infección causada por nemátodos filarioideos de la familia Onchocercidae, de los cuales el género *Onchocerca*, y específicamente *O. volvulus* infecta al ser humano. Otras especies del género utilizan mamíferos ungulados como hospedadores definitivos. La oncocercosis humana, también conocida como 'ceguera de los ríos', 'enfermedad de Robles', 'erisipela de la costa' y 'mal morado', es transmitida por jejenes ('moscas negras') del género *Simulium* (Diptera: Simuliidae). Estas denominaciones de la enfermedad se refieren principalmente a sus manifestaciones clínicas, las cuales pueden clasificarse como oculares (incluyendo disminución de la agudeza visual y ceguera parcial o total) y cutáneas (incluyendo prurito o 'sarna filariana', cambios en la pigmentación de la piel, y disminución de su elasticidad). Los vectores simúlidos requieren de aguas corrientes para la oviposición y desarrollo de sus estadios inmaduros, de ahí que la distribución de la oncocercosis esté asociada a la distribución de ríos de aguas rápidas, ríos de montaña, rápidos y cascadas, con alto tenor de oxígeno y bajos niveles de polución. En este aspecto se diferencian de los vectores de malaria, más asociados con ecosistemas lénticos. Una exposición más detallada de la biología de los simúlidos puede encontrarse en Crosskey (1990). Se estima que aproximadamente 18 millones de personas están infectadas con *O. volvulus* a nivel mundial, la mayoría en África occidental (WHO 1995). En Latinoamérica la infección se encuentra en focos más circunscritos entre México y Guatemala, Colombia, Ecuador, norte de Venezuela, y en la región amazónica entre Venezuela y Brasil (Figura 7).

El interés en el desarrollo de modelos matemáticos para la oncocercosis proviene del hecho de que los esfuerzos para controlarla han constituído uno de los programas más ambiciosos y costosos de control de vectores en la historia de la humanidad: el Programa para el Control de la Oncocercosis (OCP) en África occidental (Molyneux 1995). Este programa, iniciado en el año de 1975, se ha basado en la aplicación semanal y desde el aire de compuestos larvicidas en aquellos criaderos del vector localizados en zonas de sabana de primeramente siete y posteriormente once de los países afectados (los parásitos de sabana están asociados con una mayor incidencia de ceguera). Desde finales de la década de los 80, y en focos seleccionados, se ha introducido la distribución de ivermectina, un fármaco que destruye los estadios embrionarios del parásito (microfilarias), responsables de la patología asociada con la oncocercosis y transmitidos al vector. De este modo, la administración de ivermectina contribuye al mismo tiempo a la reducción de la morbilidad y de la transmisión. En otras regiones y países de África (regiones de selva, y países no pertenecientes a OCP), así como en Latinoamérica, los programas de control se basan exclusivamente en la distribución de ivermectina (Richards et al. 2001). Esta droga, bajo el nombre de Mectizan®, está siendo donada por Merck & Co. por cuanto tiempo sea necesario para la eliminación de la oncocercosis. Ha sido, y continúa pues siendo de suma importancia conocer por cuánto tiempo deben mantenerse estos programas, la duración y frecuencia de su administración, el riesgo de recrudescencia luego de su interrupción, y la posible aparición y expansión de resistencia. Con la clausura de OCP a finales del 2002, y la inevitable repoblación de los criaderos del vector, la obtención de respuestas robustas y sólidamente fundamentadas a estas preguntas es aún más crucial. En la siguiente sección exploraremos cómo los modelos de dinámica de transmisión pueden jugar un papel fundamental en el conocimiento de la biología poblacional y la evaluación de estrategias de control de la oncocercosis humana.

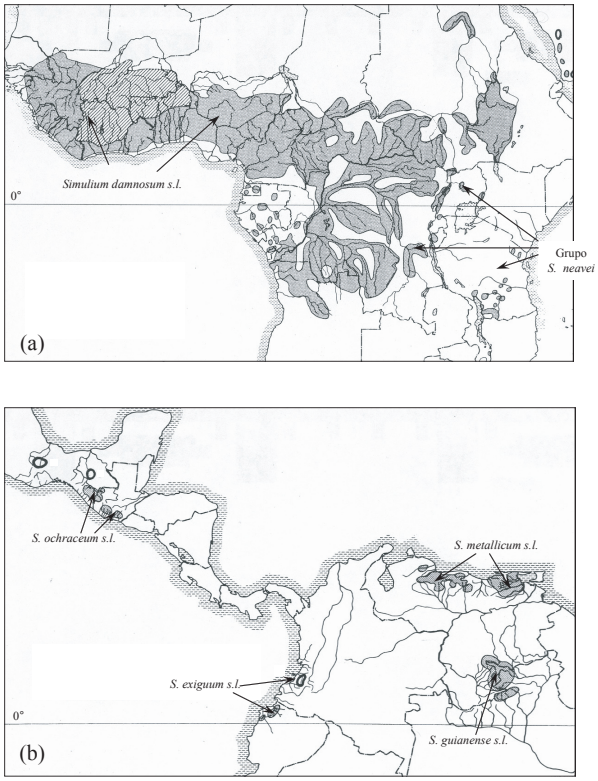
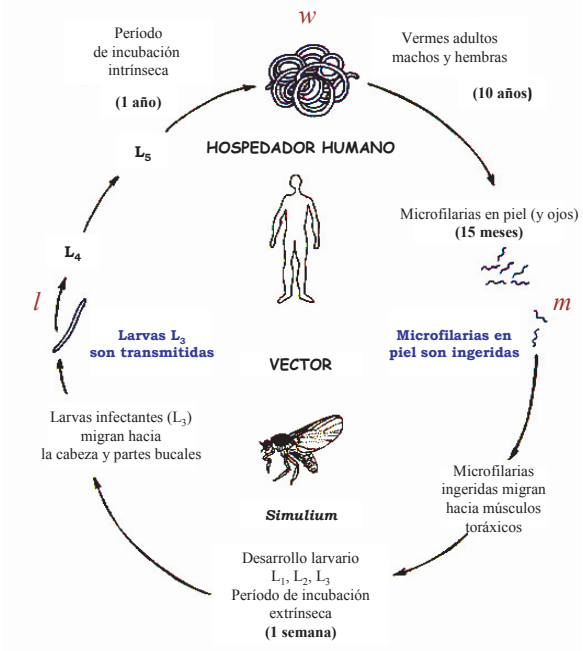


Figura 7. Distribución de *Onchocerca volvulus* (zonas sombreadas) en regiones tropicales de los continentes africano (a) y americano (b). En África occidental los vectores pertenecen al complejo de especies crípticas *Simulium damnosum sensu lato*, con *S. damnosum sensu stricto* y *S. sirbanum* en localidades de sabana. La zona rayada corresponde al área original de OCP. En África oriental, la distribución de la infección es menos extensa y los vectores pertenecen al grupo *S. neavei*. En Latinoamérica los principales vectores son *S. ochraceum s.l.* en México y Guatemala ; *S. exiguum s.l.* en Colombia y Ecuador ; *S. metallicum s.l.* en el norte de Venezuela, y *S. guianense s.l.* en el foco amazónico entre Venezuela y Brasil. Esta lista no es en modo alguno exhaustiva pues otras especies de simúlidos juegan un papel vectorial en cada foco, posiblemente manteniendo niveles bajos a moderados de transmisión. Las zonas delimitadas con líneas gruesas no sombreadas corresponden a zonas donde se presume muy poca transmisión autóctona (WHO 1987).

Ciclo de vida. A diferencia de la malaria, en la cual hay multiplicación del parásito en humanos y vectores, en la oncocercosis los vermes adultos (w), los cuales forman nódulos subcutáneos (oncocercomas) se reproducen sexualmente en el hospedador humano (N) pero no aumentan su número sino por inmigración y establecimiento de larvas infectantes, L_3 (l) transmitidas durante la picada de las moscas negras (M). Los parásitos adultos son dioicos (sexos separados), así que es necesario que se encuentren y apareen en el hospedador definitivo. La probabilidad con la que esto ocurre se denomina probabilidad de apareamiento (ϕ) y depende, entre otras cosas, de la densidad de parásitos y de la distribución de los mismos en la población de hospedadores. Cuando la distribución es agregada y los parásitos son polígamos, ϕ tiende rápidamente a 1 cuando w tiende a 10 para valores típicos del parámetro k ($k << 1$) de la distribución binomial negativa (Anderson y May 1985). Una proporción s de vermes pertenece al sexo femenino. Las hembras fecundadas producen microfilarias (m) a una tasa *per capita* λ, la cual puede convertirse en una tasa de fecundidad *per capita* y miligramo de piel, F, dividiendo λ entre π, el peso de la piel que recubre la totalidad de la superficie corporal. A diferencia de otras especies de filarias, las microfilarias de *O. volvulus* se encuentran en piel y no en sangre periférica. La expectativa promedio de vida reproductiva de las hembras adultas es de 10 ± 3 años (Plaisier et al. 1991), por lo cual consideraremos que en ausencia de mortalidad dependiente de la edad, la tasa *per capita* de mortalidad de las hembras adultas es $\sigma_w = 1/10$ año^{-1}. La tasa *per capita* de mortalidad de las microfilarias es $\sigma_m = 0.8$ año^{-1}, ya que las mismas pueden sobrevivir en la piel por un promedio de 1-2 años (Duke 1993), a menos que sean ingeridas durante la comida sanguínea de los simúlidos vectores. Dada la larga expectativa de vida de los parásitos, no ignoraremos en este caso la tasa de mortalidad de los humanos, sino que consideraremos $1/(\sigma_w + \mu)$ y $1/(\sigma_m + \mu)$, con $\mu = 0.02$ año^{-1} para una expectativa promedio de vida humana de 50 años en áreas endémicas. Al igual que en el modelo anterior, la tasa de picada por mosca sobre humanos es a y q es el cociente M/N. Durante la picada, los jejenes pueden cortar la piel con sus mandíbulas y maxilas y producir ruptura de los capilares superficiales, reclutando microfilarias hacia el hematoma. Una vez ingeridas, las microfilarias pueden ser laceradas por ciertas protuberancias quitinosas situadas en la base del cibario de algunas especies de simúlidos (la llamada armadura cibarial, Reid 1978, 1994) y deberán atravesar la matriz peritrófica que se forma alrededor de la comida sanguínea previamente a su digestión (Reid y Lehane 1984). Sólo aquellas microfilarias que logran migrar a través del epitelio abdominal, hacia el hemocele del vector, e instalarse en las fibras musculares toráxicas del simúlido podrán proseguir su desarrollo hacia larvas L_3 con probabilidad δ_M. Dicho desarrollo dura aproximadamente una semana bajo condiciones tropicales (2 a 3 ciclos gonadotróficos del vector), lo cual representa una proporción importante de la expectativa de vida de la mosca, por lo cual tomaremos en cuenta la sobrevivencia de las larvas infectantes y del simúlido, $1/(\sigma_l + \nu)$. Una vez desarrolladas, las larvas L_3 migran hacia la cabeza y en particular la proboscis del simúlido desde donde una fracción ω es transmitida al hospedero humano durante la picada. En el humano, el período de incubación intrínseca (desde el momento de infección hasta el momento en que pueden detectarse microfilarias en la piel) es de aproximadamente 1 año y la proporción de larvas infectantes que alcanza la madurez reproductiva es δ_N. La Figura 8 muestra el ciclo vital de *O. volvulus*, y la Figura 9 representa un diagrama de flujo de los principales procesos que determinan la dinámica poblacional del parásito. El Cuadro 5 contiene los valores de los parámetros utilizados en el modelo.

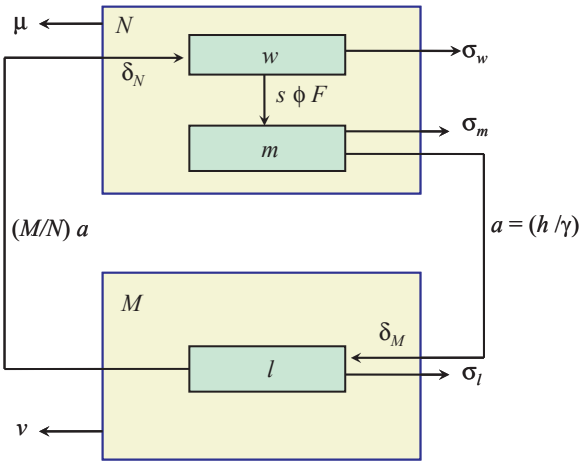
Figura 8. Ciclo de vida de *Onchocerca volvulus* en el hospedador humano y el vector simúlido. Nótese la diferencia en escalas temporales de la duración de los estadios adultos en los nódulos subcutáneos (en años), microfilarias en piel (en meses), y larvas en el vector (en días).



Desarrollo del Modelo

Ignorando por los momentos estructura explícita de edades, podemos escribir tres ecuaciones diferenciales que describen la tasa de cambio con respecto al tiempo del número promedio de vermes adultos por hospedador, w, del número de microfilarias por miligramo de piel, m, y del número de larvas infectantes por mosca, l,

Figura 9. Diagrama de flujo representando los principales procesos esquematizados en la Figura 8. De todos los estadios posibles: microfilarias, larvas L_1, L_2, L_3, L_4, L_5 (o adultos jóvenes) y vermes adultos, sólo hemos seleccionado adultos que han alcanzado la madurez reproductiva (*w*) en el hospedador humano, microfilarias en piel (*m*), y larvas infectantes (*l*) en el simúlido. La notación utilizada, su significado, y los valores promedio, mínimo y máximo de los parámetros utilizados en el modelo pueden encontrarse en el Cuadro 5.



$$\frac{dw(t)}{dt} = qa\delta_N l(t) - (\sigma_w + \mu)w(t) \qquad (17)$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = (s\phi F)w(t) - (\sigma_m + \mu)m(t) \qquad (18)$$

$$\frac{dl(t)}{dt} = a\delta_M m(t) - \left(\sigma_l + v + \frac{\omega}{\gamma}\right)l(t) \qquad (19)$$

Expresiones explícitas para δ_N, δ_M, y *v* como funciones de las intensidades de transmisión e infección serán presentadas en la sección dedicada a la evidencia en favor de la operación de mecanismos de regulación densodependiente en la oncocercosis. El modelo ha sido calibrado con los valores de los parámetros que se presentan en el Cuadro 5.

Densodependencia. Mediante estudios de infección experimental de simúlidos se ha podido demostrar que si bien la ingesta de microfilarias es proporcional a la oferta de parásitos en la piel (Basáñez et al. 1994, 2000), la proporción que se desarrolla hasta larvas L_3 en las moscas, δ_M, es una función decreciente del número de parásitos ingeridos (Basáñez et al. 1995, 2000). Sin embargo, tanto el comportamiento inicial de dicha función como la proporción neta de parásitos exitosos dependen, en parte, de que la especie vectora posea o no una armadura cibarial bien desarrollada (Figura 10). Esto parece deberse al hecho de que los 'dientes' del cibario lesionan una elevada fracción del total de microfilarias ingeridas, la cual no podrá completar su desarrollo. Dicha fracción no parece ser constante sino dependiente de la densidad de parásitos en la ingesta; a menor número de microfilarias mayor la fracción lesionada, la cual se estabiliza en un 40% para *S. ochraceum* y en un 60% para *S. oyapockense* (Basáñez et al. 1998).

Cuadro 5. Valores (año^{-1}) de los parámetros para el modelo de oncocercosis [véase la fuente bibliográfica de estos valores en Basáñez y Boussinesq (1999)]

Parámetro	Promedio	Mínimo	Máximo	Significado
μ	0.02	0.017	0.025	Tasa *per capita* de mortalidad del hospedador humano
ν	26	12	52¶	Tasa *per capita* de mortalidad del vector
ϕ	1 (w^*≥10)	vermes dioicos y polígamos		Probabilidad de apareamiento de vermes adultos
λ	584,000	475,500	693,500	Tasa *per capita* de fecundidad de hembras adultas
π	875,000			Total de mg de piel de un humano adulto
F	0.667	0.542	0.793	Tasa de fecundidad *per capita* y per mg de piel de hembras adultas
s	0.5			Proporción de vermes hembra en la población de parásitos
σ_w	0.1	0.077	0.125	Tasa *per capita* de mortalidad de parásitos adultos
σ_m	0.8	0.5	1.0	Tasa *per capita* de mortalidad de microfilarias
σ_l	52	26	104	Tasa *per capita* de mortalidad de larvas infectantes
1/γ	104	91	122	Frecuencia de picada
ω	0.8	0.5	1.0	Proporción de larvas inoculadas por picada

Asimismo, la magnitud de la tasa de mortalidad de vectores infectados, que depende del número de microfilarias ingeridas (Figura 11), varía según la especie de simúlido tenga o no una armadura cibarial bien desarrollada (Basáñez et al. 1996); para ingestas semejantes, las especies sin armadura sufren mayor mortalidad y mayor reducción de la expectativa de vida infectante que las especies 'protegidas' por la posesión de un cibario armado. Esto se debe a que elevadas ingestas de microfilarias viables pueden causar la muerte de la mosca por invasión masiva de los órganos del insecto (Omar y Garms 1975, 1977). La importancia epidemiológica de este delicado balance entre sobrevivencia y competencia vectoriales sólo puede apreciarse en el contexto de modelos de dinámica de transmisión. A fin de simplificar la diversidad de vectores con fines de modelaje, clasificaremos las principales especies según posean o carezcan de una armadura cibarial bien desarrollada (Cuadro 6).

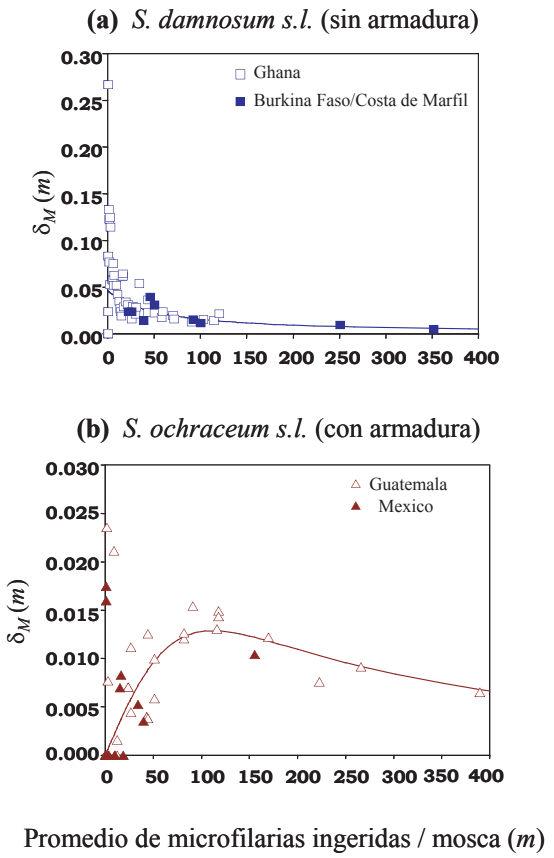


Figura 10. La fracción de microfilarias que se desarrolla exitosamente en el vector como una función del número de microfilarias ingeridas cuando: (a) el simúlido carece de armadura cibarial (ejemplificado aquí con especies de sabana de *S. damnosum s.l.*, pero igualmente aplicable a *S. guianense s.l.* y *S. metallicum s.l.* en Venezuela), y (b) el simúlido posee una armadura cibarial bien desarrollada (*S. ochraceum s.l.* en México y Guatemala, pero igualmente aplicable a *S. oyapockense s.l.* y *S. incrustatum* al sur de Venezuela). El patrón en (a) ha sido denominado 'limitación' y en (b) 'facilitación inicial' (Pichon 1974). La función ajustada por métodos de regresión no-lineal en (a) es $\delta_M(m) = \delta_{M_0}/(1+c_{M_0}m)$, con $\delta_{M_0} = 0.05$ y $c_{M_0} = 0.02\ m^{-1}$, y en (b) $\delta_M(m) = \delta_{M_1}\ m/(1+c_{M_1}m^2)$, con $\delta_{M_1} = 2.3 \times 10^{-4}\ m^{-1}$ y $c_{M_1} = 8.2 \times 10^{-5}\ m^{-2}$. Nótese que el máximo rendimiento parasitario observado en (a) es de un 30% mientras en (b) es de un 3%. La fuente de los datos de África y Guatemala puede encontrarse en Basáñez et al. (1995). Los datos de México fueron proporcionados por Mario-Alberto Rodríguez.

Los valores de los parámetros para δ_M, c_M, y ζ han sido presentados en Basáñez y Boussinesq (1999), y Basáñez y Ricárdez-Esquinca (2001).

La inclusión única de mecanismos de regulación en el simúlido no es suficiente, sin embargo, para que los resultados del modelo puedan reproducir los valores observados del promedio de vermes por persona en poblaciones humanas, haciéndose necesario incorporar regulación en el hospedador definitivo. Basáñez et al. (2002), basados en Dietz (1982) proponen que el establecimiento de larvas infectantes en el humano, δ_N, es una función decreciente de la intensidad de transmisión en la comunidad, medida

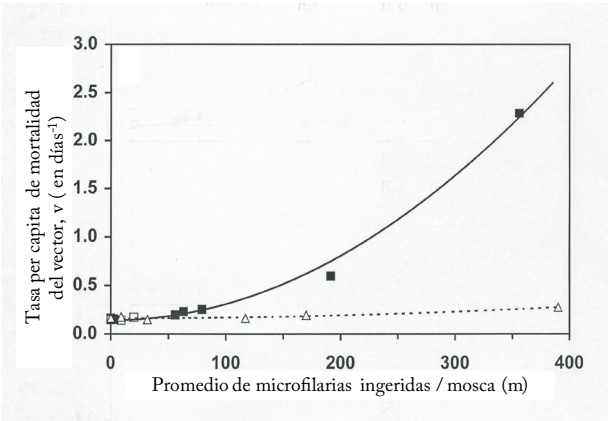


Figura 11. La tasa *per capita* de mortalidad de los simúlidos en función del número de microfilarias ingeridas para especies sin armadura cibarial (*S. damnosum s.l.* y *S. guianense s.l.* consideradas en conjunto, cuadros negros) y con cibario armado (*S. ochraceum s.l.*, triángulos blancos). La función $\nu(m) = \nu + \zeta m^2$ fue ajustada a los datos mediante métodos de regresión no lineal, con $\nu = 0.14$ a 0.16 día^{-1} (para una expectativa de vida de aproximadamente una semana en simúlidos no infectados) y $\zeta = 1.67 \times 10^{-5}$ día^{-1} m^{-2} para *S. damnosum/S. guianense* (r de Pearson = 0.97) y $\zeta = 0.074 \times 10^{-5}$ día^{-1} m^{-2} para *S. ochraceum* ($r = 0.99$).

por el potencial anual de transmisión: el número promedio de larvas L_3 recibido por una persona expuesta a la picada de los simúlidos durante un año (Duke 1968). Esta función (Figura 12) puede describirse como,

$$\delta_N(\Lambda) = \frac{\left(\delta_{N_0} + \delta_{N_\infty} c_N \Lambda\right)}{(1 + c_N \Lambda)} \qquad (20)$$

donde Λ es el potencial anual de transmisión (y por consiguiente igual a $q\ a\ l(t)$), δ_{N_0} y $\delta_{N\infty}$ son las fracciones de larvas L_3 que alcanzan la madurez reproductiva cuando Λ tiende a cero y a infinito, respectivamente, y c_N una medida inversa del potencial anual de transmisión para el cual ocurre la transición entre δ_{N_0} y $\delta_{N\infty}$, con $\delta_{N_0} >> \delta_{N\infty}$. Podemos entonces re-escribir las ecuaciones (17) y (19) de la manera siguiente tomando en cuenta regulación densodependiente en humanos y moscas,

$$\frac{dw(t)}{dt} = \left(\frac{\delta_{N_0} + \delta_{N_\infty} c_N \Lambda}{1 + c_N \Lambda}\right)\Lambda - (\sigma_w + \mu)\, w(t) \qquad (21)$$

$$\frac{dl(t)}{dt} = \frac{a\delta_{M_j} m(t)^{j+1}}{(1 + c_{M_j} m(t)^{j+1})} - \left(\sigma_l + \nu + \zeta m(t)^2 + \frac{\omega}{\gamma}\right) l(t) \qquad (22)$$

donde $j = 0$ corresponde a las especies sin armadura cibarial (*S. damnosum s.l.*, *S. metallicum s.l.*, *S. exiguum s.l.* y *S. guianense s.l.*) y $j = 1$ a las especies con cibario armado (*S. ochraceum s.l.*, *S. quadrivittatum*, *S. oyapockense s.l./S. roraimense* y *S. incrustatum/S. limbatum*). Nótese que el modelo no incluye densodependencia en la producción o muerte de las microfilarias. Es posible que esta suposición tenga que ser modificada en vista de la evidencia, en pacientes con la forma localizada de oncocercosis conocida como 'sowda', y en *O. ochengi*, de mortalidad de microfilarias

Cuadro 6. Clasificación de los principales vectores de la oncocercosis humana según posean o no una armadura cibarial bien desarrollada (Basáñez y Ricárdez-Esquinca 2001)

Localidad	Vectores sin armadura cibarial o con armadura pobremente desarrollada	Vectores con armadura cibarial bien desarrollada
Localidades de selva y sabana de África occidental	*Simulium damnosum s.l.*	-
México y Guatemala	*S. metallicum s.l.*	*S. ochraceum s.l.*
Colombia	*S. exiguum s.l.*	-
Ecuador	*S. exiguum s.l.*	*S. quadrivittatum*
Norte de Venezuela	*S. metallicum s.l.*	-
Foco amazónico entre Venezuela y Brasil	*S. guianense s.l.*	*S. oyapockense s.l.* *S. incrustatum/S. limbatum*
Consecuencia	Microfilarias ingeridas en su mayoría ilesas y viables	Una fracción elevada (denso-dependiente) de microfilarias ingeridas es dañada
Forma funcional de $\delta_M(m)$ (ver Figura 10)	$\delta_M(m) = \frac{\delta_{M_0}}{(1 + c_{M_0} m)}$	$\delta_M(m) = \frac{\delta_{M_1} m}{(1 + c_{M_1} m^2)}$
Mortalidad del vector	Elevada cuando la ingesta de microfilarias es alta	No incrementa mucho a elevadas ingestas de mf.
Forma funcional de $\nu(m)$ (ver Figura 11)	$\nu(m) = \nu + \zeta m^2$	

Los valores de los parámetros para δ_M, c_M, y ζ han sido presentados en Basáñez y Boussinesq (1999), y Basáñez y Ricárdez-Esquinca (2001).

mediada por el sistema inmunológico (Trees et al. 1992; Horeauf y Brattig 2002).

El número Reproductivo Básico (R_0) en Macroparásitos

En la sección dedicada a la malaria definimos R_0 como el número promedio de casos generados durante la duración de un evento malárico en una población de hospedadores completamente susceptibles. Ya que en los modelos de macroparásitos la unidad de estudio es el número de parásitos (en lugar de solamente el número de casos), el umbral para la introducción y persistencia de la infección se define como el número promedio de vermes hembra que ha alcanzado la madurez reproductiva producido en un ambiente dado por una hembra adulta durante su vida reproductiva en ausencia de mecanismos de regulación densodependiente (Anderson y May 1991). Esta definición, sin embargo, no es tan simple como parece, pues además de las complicaciones introducidas por la probabilidad de apareamiento en parásitos con sexos separados ya mencionada (ϕ en sí misma es densodependiente), existe una diferencia sutil entre caracterizar el éxito de un parásito en invadir una población de hospedadores como el incremento en el número de parásitos, o como el requerimiento adicional de que la abundancia del parásito también aumente en términos del número de hospedadores infectados (Diekmann y Heesterbeek 2000). Algunos autores son de la opinión que R_0 no está definido en aquellas condiciones para las cuales la densidad de parásitos tiende (en el límite) a cero (un requerimiento para la ausencia de densodependencia), sino que la condición $R_0 \geq 1$ requiere de una cierta intensidad de infección $\neq 0$ para la cual $\phi > 0$. Valores de infección por encima de este umbral tenderán al equilibrio endémico no trivial ($w^*, m^*, l^* > 0$); valores por debajo tenderán hacia el equilibrio trivial ($w^* = m^* = l^* = 0$). Esta intensidad umbral de infección constituye pues un punto de equilibrio inestable del sistema y una meta deseable para programas de eliminación (Macdonald 1965). Sin embargo, para parásitos con distribución agregada, dicho equilibrio inestable puede estar muy cerca del equilibrio trivial como para tener verdadera importancia epidemiológica en la interrupción de la transmisión, es decir, es necesario reducir la población del parásito a

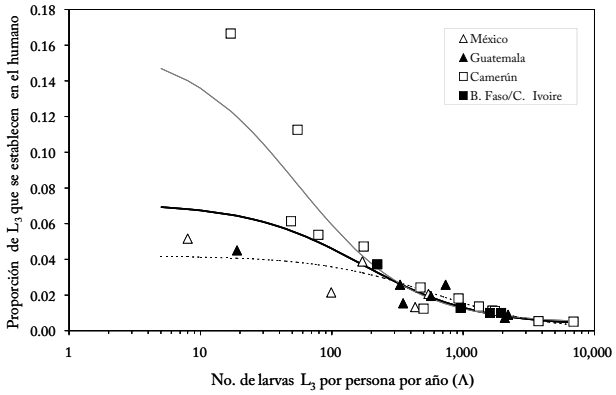


Figura 12. La proporción (teórica) de larvas infectantes que se establecen y alcanzan la madurez reproductiva en el hospedador humano en función de la intensidad anual de transmisión a la cual un individuo está sometido si se expone a las picadas de los simúlidos durante un año (ecuación (20)). La línea delgada supone que δ_{N_0} = 16% (Dietz 1982) y estima δ_{N_∞} = 0.4% ; la línea gruesa estima δ_{N_0} = 7% y δ_{N_∞} = 0.3% ; la línea punteada asume que δ_{N_∞} = 0 y estima δ_{N_0} = 4% (Basáñez et al. 2002).

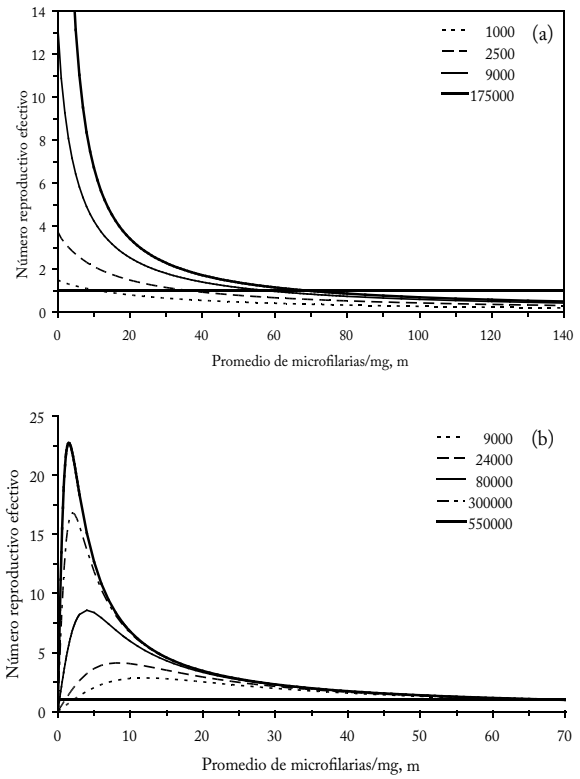


Figura 13. El número reproductivo efectivo (R_e) de *Onchocerca volvulus* en función de la intensidad de infección por microfilarias en piel (promedio de microfilarias/mg por persona) bajo la suposición $\phi = 1$ cuando: (a) $\delta_{N_\infty} > 0$ y el vector simúlido carece de armadura cibarial, con tasas de picada por persona por año iguales a 1000 (línea de puntos), 2500 (línea interrumpida), 9000 (línea contínua delgada) y 175000 (línea contínua gruesa). La línea horizontal corresponde a $R_e(m) = 1$. Para cada una de estas situaciones R_0 es el valor de R_e cuando $m \to 0$ y la función $R_e(m)$ es igual a 1 para aquellos valores de m que corresponden al equilibrio endémico (local y globalmente estable para valores de qa que satisfacen ($R_0 > 1$); (b) $\delta_{N_\infty} = 0$ y el vector simúlido exhibe una armadura cibarial bien desarrollada; las tasas anuales de picada son iguales a 9000 (línea de puntos), 24000 (línea interrumpida), 80000 (línea contínua delgada), 300000 (línea de puntos y rayas), y 550000 (línea contínua gruesa). El potencial reproductivo máximo (R_{max}) del parásito tiene lugar a intensidades de infección $m > 0$ y la función $R_e(m)$ es igual a 1 en dos oportunidades: a la izquierda del máximo (equilibrio inestable) y a la derecha del mismo (equilibrio estable). A medida que la tasa de picada qa aumenta, el punto de quiebre de la transmisión se aproxima a cero.

niveles indistinguibles de su extinción para poder lograr su extinción!

La siguiente expresión de R_0 para *O. volvulus* ha sido derivada mediante análisis formal de estabilidad por Basáñez (1996) para localidades donde los simúlidos vectores carecen de una armadura cibarial bien desarrollada,

$$R_0 = \frac{qa^2 s\phi F \delta_{N_0} \delta_{M_0}}{(\sigma_w + \mu)(\sigma_m + \mu)\left(\sigma_l + v + \frac{\omega}{\gamma}\right)} \qquad (23)$$

donde δ_{N_0} y δ_{M_0} son, respectivamente, las fracciones de parásitos que se establecen exitosamente en el humano y la mosca cuando las intensidades de transmisión y de infección tienden a cero. En el caso de simúlidos con cibario armado, no se produce establecimiento de microfilarias en el vector cuando $m \to 0$ (una situación análoga a la impuesta por la necesidad de apareamiento) y por tanto definimos R_0 como el máximo (R_{max}) de la función que describe el número reproductivo efectivo, R_e, en la cual δ_N es una función decreciente de la intensidad de transmisión (ecuación (20)), y δ_M y ν son funciones de la intensidad de infección por microfilarias (ver Cuadro 6). La Figura 13 compara el comportamiento del número reproductivo efectivo como una función de la intensidad de microfilarias en localidades donde los principales vectores carecen o poseen armadura cibarial, suponiendo $\phi = 1$ y variando la tasa anual de picada. Los valores de m para los cuales $R_e = 1$ son los puntos de equilibrio del sistema. A medida que la tasa de picada de los vectores aumenta, disminuye la magnitud de la intensidad de infección correspondiente al equilibrio inestable que surge cuando los simúlidos poseen un cibario armado.

Aplicaciones del Modelaje en la Evaluación de Programas de Control

El modelo descrito en las ecuaciones (17)–(19) y (20)–(22) ha sido utilizado para investigar el efecto de programas de control de la oncocercosis basados en nodulectomía (extirpación de los nódulos subcutáneos que albergan las filarias adultas) e ivermectina en México (Basáñez y Ricárdez-Esquinca 2001), donde el principal vector pertenece al complejo *S. ochraceum s.l.* Según los resultados presentados en la Figura 14, la nodulectomía por sí sola (línea de puntos y rayas) no es suficientemente efectiva en reducir la población parasitaria. Esto se debe probablemente a que no todos los nódulos son palpables, no todos los nódulos palpables son extirpados, y cierta proporción de parásitos nunca forma nódulos subcutáneos o se encuentra en localizaciones accesibles (Duke 1993). La ivermectina por sí sola no ejerce un efecto significativo sobre la viabilidad de las filarias adultas, cuya población se recuperaría por inmigración y establecimiento de larvas L_3 si se suspendiera la nodulectomía (línea de puntos). Más adelante, se logra disminuir paulatinamente la transmisión al reducirse periódica y sostenidamente la carga microfilariana en piel. Además, se supuso que la ivermectina reduce la fecundidad de los vermes adultos en un 30% con cada tratamiento anual (Plaisier et al. 1995). Los resultados observados por el programa de control de la oncocercosis en México (círculos) son reproducidos únicamente mediante la combinación de nodulectomía e ivermectina (línea contínua) con las coberturas registradas por el programa.

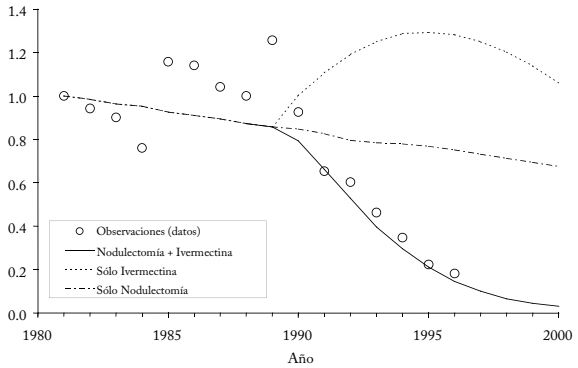


Figura 14. Cociente entre el promedio de nódulos palpables por persona y el promedio en 1981 como línea de base para el programa nacional de oncocercosis en México durante el período 1981–2000. Los círculos representan los datos del programa. El modelo descrito en las ecuaciones (17)–(19) y (20)–(22) fue utilizado con facilitación inicial (j = 1) en el vector principal (*S. ochraceum s.l.*), una tasa de picadas de 73220 por persona por año, y suponiendo $\delta_{N_{\infty}} = 0$. El programa de nodulectomías fue simulado desde su fecha de inicio (1930) hasta 1988 reduciendo la población de vermes adultos en un 25% anual de acuerdo a los registros de cobertura del programa. En 1989 se continuó el programa de nodulectomías y se introdujo tratamiento comunitario con ivermectina en localidades meso- e hiperendémicas. El efecto microfilaricida de la ivermectina fue simulado reduciendo la carga microfilariana por persona tomando en cuenta la eficacia del fármaco, la frecuencia de tratamiento, y la cobertura del programa. La descripción de los resultados puede verse en el texto y en Basáñez y Ricárdez-Esquinca (2001).

Direcciones futuras. Los pocos modelos que consideran distribuciones de frecuencia de parásitos en forma explícita lo hacen suponiendo, en una forma por lo general empírica, que la distribución agregada del número de vermes por hospedador se ajusta a una binomial negativa, sin explorar en profundidad los mecanismos que pueden generar heterogeneidad entre hospedadores (variabilidad en la exposición, susceptibilidad, factores genéticos, respuesta inmunológica, etc.). Más recientemente, se ha utilizado una aproximación diferente para la construcción de modelos en macroparásitos basada en el uso de ecuaciones de clausura de momentos (Grenfell et al. 1995a). Haciendo ciertas suposiciones acerca de la distribución de los momentos de orden superior, estas ecuaciones permiten representar tanto el promedio del número de parásitos por hospedador como su varianza y covarianza en relación con las cargas parasitarias correspondientes a otros estadios y medidas fenomenológicas de inmunidad y mortalidad inducida por el parásito (Grenfell et al. 1995b).

Los modelos anteriormente descritos tanto para malaria como para oncocercosis suponen que la distribución de los vectores sobre la población de hospedadores es homogénea. La incorporación de heterogeneidad en la preferencia del vector por alimentarse sobre varios hospedadores, dependiendo de la densidad y abundancia relativa de hospedadores y vectores, mejora la habilidad del modelo para reproducir la carga observada de larvas L_3 por simúlido (Razali et al. 2002). De importancia para programas de lucha antivectorial, una relación de dependencia inversa entre la magnitud del parámetro b y la abundancia total de vectores M, resulta en que R_0 deja de ser una función lineal de la tasa de picada qa, de tal manera que para ejercer una reducción significativa de R_0 se requerirían reducciones drásticas de la abundancia vectorial. Esto sugiere que modelos futuros deberán explorar, en forma explícita, las posibles consecuencias de heterogeneidad en el contacto hospedador-vector (Dye y Hasibeder 1986; Woolhouse et al. 1997; Kelly y Thompson 2000).

Para finalizar, los programas de control de la oncocercosis recientemente implementados en Latinoamérica (OEPA: Programa de Eliminación de la Oncocercosis en las Américas), y en África (APOC: Programa Africano para Control de la Oncocercosis), se basan exclusivamente en la distribución de ivermectina una vez al año (APOC) o cada seis meses (OEPA), con la finalidad, respectivamente, de reducir la morbilidad asociada a la infección o de eliminar las poblaciones del parásito en aquellos focos donde la extinción local se considera posible (Richards et al. 2001). Sin embargo, resulta obvio que debido a: i) la larga duración de la expectativa de vida de la hembra adulta reproductivamente activa y de las microfilarias en piel; ii) el hecho que la ivermectina no elimina el parásito adulto; iii) la relativamente baja cobertura geográfica y terapéutica que puede obtenerse debido a dificultades logísticas y criterios actuales de exclusión; iv) el riesgo de reinfección presentado por la migración de personas o moscas infectadas, y v) los procesos de regulación densodependiente identificados y discutidos, los programas de distribución de ivermectina requerirán una duración prolongada y sostenible (de al menos 15 años), elevados niveles de adherencia al tratamiento, amplia distribución, y un diálogo permanente entre las actividades de control y la investigación en dinámica de transmisión. Destaca entonces en forma clara la necesidad de desarrollar modelos que incorporen la relación entre infección y morbilidad, y que incluyan elementos de genética de poblaciones a fin de investigar la posible evolución de resistencia a la ivermectina (Boussinesq y Gardon 1999). Por último, estos modelos deberán enlazarse con análisis de costo-efectividad y costo-beneficio de los programas de control. Si bien la ivermectina puede obtenerse gratuitamente, los costos involucrados en entrenamiento, transporte, tratamiento, monitoreo de reacciones adversas, y evaluación del impacto del programa, entre otros, no son despreciables. Consideraciones tales como el costo por persona tratada, caso de infección severa prevenida, costo por comunidad fuertemente infectada vs. ligeramente infectada, etc. pueden ponerse en un contexto poblacional y comunitario solamente cuando se integran con modelos robustamente desarrollados y suficientemente validados de la epidemiología de la infección y enfermedad.

Agradecimientos

María-Gloria Basáñez agradece el apoyo del CONICIT (proyecto S1-1473), del Wellcome Trust (proyecto 047399), de la Embajada Británica (Cheevening Scholarship), del Consejo Británico (Programa de Enlace Académico), y del CAICET, en particular de los integrantes pasados y presentes de la Unidad de Investigación en Oncocercosis y Laboratorio de Simúlidos en este nuestro vigésimo aniversario de trabajo conjunto. Diego Rodríguez agradece el soporte del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela (Proyecto PG 033143361999).

Referencias

Anderson RM. 1991. Populations and infectious diseases: Ecology or epidemiology? J Anim Ecol 60: 1-50.

Anderson RM, May RM. 1985. Helminth infections of humans: mathematical models, population dynamics, and control. Adv Parasitol 24: 1-101.

Anderson RM, May RM. 1991. Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control. Oxford: Oxford University Press.

Bailey NTJ. 1975. The Mathematical Theory of Infectious Diseases. London: Griffin.

Bailey NTJ. 1982. The Biomathematics of Malaria. London: Griffin.

Bartlett MS. 1956. Deterministic and stochastic models for recurrent epidemics. Proc 3rd Berkeley Symp Math Stat Prob 4: 81-109.

Basáñez M-G. 1996. Density-dependent processes in the transmission of human onchocerciasis with particular reference to the *Onchocerca-Simulium* interaction [PhD Dissertation]. London: Imperial College, University of London.

Basáñez M-G, Boussinesq M. 1999. Population biology of human onchocerciasis. Phil Trans R Soc Lond B 354: 809-826.

Basáñez M-G, Ricárdez-Esquinca J. 2001. Models for the population biology and control of human onchocerciasis. Trends Parasitol 17: 430-438.

Basáñez M-G, Boussinesq M, Prod'hon J, Frontado H, Villamizar NJ, Medley GF, Anderson RM. 1994. Density-dependent processes in the transmission of human onchocerciasis: intensity of microfilariae in the skin and their uptake by the simuliid host. Parasitology 108: 115-127.

Basáñez M-G, Remme JHF, Alley ES, Bain O, Shelley AJ, Medley GF, Anderson RM. 1995. Density-dependent processes in the transmission of human onchocerciasis: relationship between the numbers of microfilariae ingested and successful larval development in the simuliid vector. Parasitology 110: 409-427.

Basáñez M-G, Townson H, Williams JR, Frontado H, Villamizar NJ, Anderson RM. 1996. Density-dependent processes in the transmission of human onchocerciasis: relationship between microfilarial intake and mortality of the simuliid vector. Parasitology 113: 331-355.

Basáñez M-G, Grillet M-E, Vivas-martínez S, Frontado H, Villamizar NJ, Cortez J, Bueno L. 1998. Parasite and vector survival in the blackflies of the Amazonian onchocerciasis focus of southern Venezuela in relation to the implementation of ivermectin control programmes. Fourth International Congress of Dipterology. Keble College, Oxford, 6-13 September 1998, pp. 14-15.

Basáñez M-G, Yarzábal L, Frontado HL, Villamizar NJ. 2000. *Onchocerca-Simulium* complexes in Venezuela: can human onchocerciasis spread outside its present endemic areas? Parasitology 120: 143-160.

Basáñez M-G, Collins RC, Porter CH, Little MP, Brandling-Bennett D. 2002. Transmission intensity and the patterns of onchocerciasis infection in human communities. Am J Trop Med Hyg 67: 669-679.

Begon M, Harper JL, Townsend CR. 1996. Ecology (3rd edition). Oxford: Blackwell.

Berlin TH, Kac M. 1952. The spherical model of a ferromagnet. Phys Rev 86: 821-835.

Boussinesq M, Gardon J. 1999. La résistance de *Onchocerca volvulus* à l'ivermectine: une éventualité à considérer. Ann Inst Pasteur 10: 81-91.

Bruce-Chwatt LJ. 1985. Essential Malariology. 2nd Edition. London: Heinemann.

Crosskey RW. 1990. The Natural History of Blackflies. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.

Diekmann O, Heesterbeek JAP. 2000. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases. Model Building, Analysis and Interpretation. Chichester: Wiley.

Dietz K. 1982. The population dynamics of onchocerciasis. En: Anderson RM, editor. Population Dynamics of Infectious Diseases. London: Chapman and Hall. p 209-241.

Duke BOL. 1968. Studies on factors influencing the transmission of onchocerciasis. IV. The biting-cycles, infective biting density and transmission potential of 'forest' *Simulium damnosum*. Ann Trop Med Parasitol 62: 95-106.

Duke BOL. 1993. The population dynamics of *Onchocerca volvulus* in the human host. Trop Med Parasitol 44: 61-68.

Dye C. 1986. Vectorial capacity: Must we measure all its components? Parasitol Today 2: 203-209.

Dye C. 1994. Vector Control. En: Scott ME, Smith G, editors. Parasitic and Infectious Diseases. Epidemiology and Ecology. London: Academic Press. p 159-174.

Dye C, Baker RHA. 1986. Measuring the capacity of blackflies as vectors of onchocerciasis: *Simulium damnosum s.l.* in southwest Sudan. J Appl Ecol 23: 883-893.

Dye C, Hasibeder G. 1986. Population dynamics of mosquito-borne disease: effects of flies which bite some people more frequently than others. Trans R Soc Trop Med Hyg 80: 69-77.

Esteva L, Vargas C. 1998. Analysis of a dengue disease transmission model. Math Biosci 150: 131-151.

Esteva L, Vargas C. 1999. A model for dengue disease with variable human population. J Math Biol 38: 220-240.

Esteva L, Vargas C. 2000. Influence of vertical and mechanical transmission on the dynamics of dengue disease. Math Biosci 167: 51-64.

Gabaldón A. 1969. Global eradication of malaria: changes of strategy and future outlook. Am J Trop Med Hyg 18: 641-656.

Garrett-Jones C. 1964. Prognosis for the interruption of malaria transmission through assessment of the mosquito's vectorial capacity. Nature 204: 1173-1175.

Garrett-Jones C, Grab B. 1964. The assessment of insecticidal impact on the malaria mosquito's vectorial capacity, from data on the proportion of parous females. Bull Wld Hlth Org 31: 71-86.

Grenfell BT, Harwood J. 1997. (Meta)populations dynamics of infectious diseases. Trends Ecol Evol 12: 395-399.

Grenfell BT, Dietz K, Roberts MG. 1995a. Modelling the immuno-epidemiology of macroparasites in naturally fluctuating host populations. En: Grenfell BT, Dobson AP, editors. Ecology of Infectious Diseases in Natural Populations. Cambridge: Cambridge University Press. p 362-383.

Grenfell BT, Wilson K, Isham VS, Boyd HE, Dietz K. 1995b. Modelling patterns of parasite aggregation in natural populations: trichostrongylid nematode-ruminant interactions as a case study. Parasitology 111, S135-S151.

Gupta S, Trenholme K, Anderson RM, Day KP. 1994. Antigenic diversity and the transmission dynamics of *Plasmodium falciparum*. Science 363: 961-963.

Hess G. 1996. Disease in metapopulation models: Implications for conservation. Ecology 77: 1617-1632.

Hoerauf A, Brattig N. 2002. Resistance and susceptibility in human onchocerciasis – beyond Th1 vs. Th2. Trends Parasitol 18: 25-31.

Kelly DW, Thompson CE. 2000. Epidemiology and optimal foraging: modelling the ideal free distribution of insect vectors. Parasitology 120: 319-327.

Kendall DG. 1956. Deterministic and stochastic epidemics in closed populations. Proc 3rd Berkeley Symp Math Stat Prob 4: 149-165.

Kermack WO, McKendrick AG. 1927. A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proc R Soc Lond B 115: 700-721.

Macdonald G. 1957. The Epidemiology and Control of Malaria. London: Oxford University Press.

Macdonald G. 1965. The dynamics of helminth infections, with special reference to schistosomes. Trans R Soc Trop Med Hyg 59: 489-506.

May RM. 1974. Stability and Complexity in Model Ecosystems. Monographs in Population Biology 6. Princeton: Princeton University Press.

May RM. 1977. Togetherness among schistosomes: its effects on the dynamics of the infection. Math Biosci 35: 301-343.

Molyneux DH. 1995. Onchocerciasis control in West Africa: current status and future of the onchocerciasis control programme. Parasitol Today 11: 399-402.

Omar MS, Garms R. 1975. The fate and migration of microfilariae of a Guatemalan strain of *Onchocerca volvulus* in *Simulium ochraceum* and *S. metallicum*, and the role of the buccopharyngeal armature in the destruction of microfilariae. Tropenmed Parasitol 26: 183-190.

Omar MS, Garms R. 1977. Lethal damage to *Simulium metallicum* following high intakes of *Onchocerca volvulus* microfilariae in Guatemala. Tropenmed Parasitol 28: 109-119.

Pichon G. 1974. Relations mathématiques entre le nombre des microfilaires ingérées et le nombre des parasites chez différents vecteurs naturelles ou expérimentaux de filarioses. Cah ORSTOM, Sér Entomol Méd Parasitol 12: 199-216.

Plaisier AP, van Oortmarssen GJ, Remme J, Habbema JDF. 1991. The reproductive lifespan of *Onchocerca volvulus* in West African savanna. Acta Trop 48: 271-284.

Plaisier AP, Alley ES, Boatin Ba, van Oortmarssen GJ, Remme H, de Vlas SJ, Bonneux L, Habbema JDF. 1995. Irreversible effects of ivermectin on adult parasites in onchocerciasis patients in the Onchocerciasis Control Programme in West Africa. J Inf Dis 172: 204-210.

Pull JH, Grab B. 1974. A simple epidemiological model for evaluating the malaria inoculation rate and the risk of infection in infants. Bull Wld Hlth Org 51: 507-516.

Razali K, Kelly D, Basáñez M-G. 2002. Between-village heterogeneity in the human blood index of *Simulium damnosum s.l.* and onchocerciasis modelling in Northern Cameroon. Bull Br Simuliid Grp 18: 11-13.

Reid GDF. 1978. Cibarial armature of *Simulium* vectors of onchocerciasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 72: 438.

Reid GDF. 1994. Structure and function of the cibarial armature in Simuliidae. Med Vet Entomol 8: 295-301.

Reid GDF, Lehane MJ. 1984. Peritrophic membrane formation in three temperate simuliids, *Simulium ornatum*, *S. equinum* and *S. lineatum*, with respect to the migration of onchocercal microfilariae. Ann Trop Med Parasitol 78: 527-539.

Richards FO, Boatin B, Sauerbrey M, Sékétéli A. 2001 Control of onchocerciasis today: status and challenges. Trends Parasitol 17: 558-563.

Rogers DJ. 1988. The dynamics of vector-transmitted diseases in human communities. Phil Trans R Soc Lond B 321: 513-539.

Ross R. 1911. The Prevention of Malaria. 2nd edition. London: Murray.

Rodríguez DJ, Torres-Sorando LJ. 2001. Models of infectious diseases in spatially heterogeneous environments. Bull Math Biol 63: 547-571.

Rubio-Palis Y, Wirtz RA, Curtis CF. 1992. Malaria entomological inoculation rates in western Venezuela. Acta Trop 52: 167-174.

Thrall PH, Burdon JJ. 1997. Host-pathogen dynamics in a metapopulation context: the ecological and evolutionary consequences of being spatial. J Ecol 85: 743-753.

Torres-Sorando LJ, Rodríguez DJ. 1997. Models of spatio-temporal dynamics in malaria. Ecol Modelling 104: 231-240.

Trees AJ, Wahl G, Kläger S, Renz A. 1992 Age-related differences in parasitosis may indicate acquired immunity against microfilariae in cattle naturally infected with *Onchocerca ochengi*. Parasitology 104: 247-252.

Velasco-Hernández JX. 1994. A model of Chagas disease involving transmission by vectors and blood transfusion. Theor Popul Biol 46: 1-31.

Woolhouse MEJ, Dye C, Etard J-F, Smith T, Charlwood JD, Garnett GP, Hagan P, Hii JLK, Ndhlovu PD, Quinnell RJ, Watts CH, Chandiwana SK, Anderson RM. 1997. Heterogeneities in the transmission of infectious agents: implications for the design of control programs. Proc Nat Acad Sci USA 94: 338-342.

[WHO] World Health Organization 1987. WHO Expert Committee on Onchocerciasis. Technical Report Series 752, Geneva.

[WHO] World Health Organization 1995. Onchocerciasis and its Control. Technical Report Series 852, Geneva.