

Modelo matemático para el ciclo silvestre de transmisión de Leishmaniasis Tegumentaria Americana, considerando varios hospederos mamíferos y un vector¹

Mathematical model for transmission of American Tegumentar Leishmaniasis in the wild cycle considering several host mammals and one vector

Juan Carlos Rosales,² Hyun Mo Yang,³
Dora Davies⁴

Rosales, J. C.; Yang H. M.; Davies, D., Modelo matemático para el ciclo silvestre de transmisión de Leishmaniasis Tegumentaria Americana considerando varios hospederos mamíferos y un vector, *Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*. 53, 12-21, 2011.

RESUMEN

A partir de un modelo con ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales, se describe cualitativamente la dinámica del ciclo silvestre de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana y se obtiene la expresión para el Número Reproductivo Básico como el autovalor dominante del Operador Próxima Generación. El modelo considera n reservorios silvestres y es aplicado a posibles situaciones particulares, según los casos ocurridos en las localidades de Hipólito Yrigoyen (23° 16' S; 64° 15' O) y San Ramón de la Nueva Orán (23° 08' S; 64° 20' O), de la provincia de Salta, Argentina. Se introduce un refinamiento en el modelo, en la tasa neta de nacimiento del vector, para

Palabras claves: modelo matemático, Leishmaniasis Tegumentaria Americana, ciclo silvestre, estacionalidad, Número Reproductivo Básico.

Key words: mathematical model, American Tegumentar Leishmaniasis, wild cycle, seasonality, Basic Reproductive Number.

Recibido: 17 de Febrero 2011, aceptado: 13 de Septiembre 2011

¹ Los autores agradecen a los evaluadores anónimos las observaciones críticas y las correcciones realizadas para una mejor comprensión del presente trabajo. Al Consejo de Investigación de la Universidad Nacional de Salta y a FAPESP Proyecto Temático, por subsidiar el presente trabajo. Al Lic. José Gil y Dra. Chalabe por los datos de LTA.

² Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias Exactas, Consejo de Investigación, Universidad Nacional de Salta, Argentina, jcsalta@yahoo.com.ar

³ Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas Brasil, hyunyang@ime.unicam.br

⁴ Facultad de Ciencias Naturales, Consejo de Investigación, Universidad Nacional de Salta, Argentina, dadaviesar@yahoo.com.

contemplar las influencias de las fluctuaciones estacionales en la densidad poblacional de la *Lutzomyia*, mediante funciones sinusoidales. Estas oscilaciones, buscando las frecuencias adecuadas, permitirían describir cualitativamente la situación epidémica para cada año en particular en las localidades mencionadas.

ABSTRACT

From a model with nonlinear ordinary differential equations, the dynamics of wild cycle of American Tegumentar Leishmaniasis is described qualitatively. The expression for the Basic Reproductive Number is obtained as the dominant eigenvalue of the Next Generation Operator. The model considers n wild reservoirs. Numerical simulations are performed in order to explain endemic situations observed in localities of Hipólito Yrigoyen and San Ramón de la Nueva Orán, the province of Salta, Argentina. In addition, a refinement of the model is done, that is, the net rate of birth of the vector is allowed to vary according to sine function aiming to assess the influences of the seasonality in the population density of the *Lutzomyia*. Searching for suitable frequencies in the oscillatory behavior, qualitative descriptions of the epidemics observed in each year in both mentioned localities are done.

INTRODUCCIÓN

En el año 1993 la OMS considera a la leishmaniasis como una de las seis enfermedades más importantes del mundo causada por protozoarios. Esta situación en la actualidad no ha cambiado

mucho, pues la leishmaniasis continua siendo una enfermedad desatendida (Alvar, Yactayo y Bern, 2006; Reithinger *et al.*, 2007) y es una de las principales enfermedades transmitida por vectores, con una prevalencia total de 12 millones de personas y una incidencia de 2 millones de casos anuales en el mundo, de los cuales 1,5 millones corresponden a leishmaniasis cutánea, con lo que esta zoonosis es un problema de carácter social y de salud pública de muchos países en vía de desarrollo (Reyes y Arrivillaga, 2009). La Leishmaniasis Tegumentaria Americana (LTA) se extiende desde el sur de Estados Unidos hasta el norte de Argentina (Gontijo y De Carvalho, 2003; González *et al.*, 2009), es transmitida por hembras de *Lutzomyia* spp (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) que ingieren los parásitos (*Leishmania* spp) en su forma amastigota desde los hospedadores mamíferos y que luego transfieren formas promastigotas a nuevos hospedadores susceptibles. El ser humano actúa, en la mayoría de los casos, como hospedador accidental, mientras que el roedor y el cánido como reservorios (Herwaldt, 1999; Gontijo & De Carvalho, 2003). En Argentina se ha aislado de pacientes *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*, aunque también se ha encontrado *L. (L.) amazonensis* y *L. (V.) guyanensis*. La especie vectora más abundante en situaciones de brote es *Lutzomyia neivai*; esta especie está usualmente acompañada, en territorio argentino, por *Lu. migonei*, *Lu. cortelezzii* y *Lu. shannoni* (Salomón *et al.*, 2006; Salomón, 2009); la incidencia desde 1954 hasta 1983 fue de 2.93 casos/años/10⁶ habitantes, pero desde 1984 hasta 2005 creció a 8.76 casos/años/10⁶ habitantes. La LTA es endémica en toda la región al norte de los 29 °S; en la provincia de Salta, ubicada al NO de Argentina y, particularmente, en el Departamento Orán; la morbilidad por LTA se elevó desde que se produjo el brote epidémico de 1997 (Salomón *et al.*, 2001; Córdoba Lanús *et al.*, 2006). Este departamento está ubicado en la zona hiper-endémica, junto al Departamento General San Martín, donde se registró el 53.1% de todos los casos, cuando sólo el 0.7% de la población del país residía en el lugar (Salomón *et al.*, 2008). Las localidades de Hipólito Yrigoyen (HY) y San Ramón de la Nueva Orán (SRNO), ubicadas en el Departamento de Orán, contaban con 12,774 y 66,915 habitantes respectivamente, según el penúltimo censo poblacional (INDEC, 2010).

Meneses *et al.* (2002) han caracterizado los ciclos de transmisión silvestre, extra-doméstico y doméstico para LTA, también formularon algunas

hipótesis para la existencia de estos tres ciclos de transmisión independientes y discutieron una correlación entre el ciclo silvestre y el ciclo doméstico. Basados en sus estudios, en la Municipalidad de Mesquita, en el estado de Río de Janeiro, Brasil, sostienen que los perezosos (*Bradypus variegatus*) podrían actuar como enlaces entre los ciclos silvestre y extra-doméstico, mientras que los canes y equinos relacionarían este último ciclo con el ciclo doméstico. Mientras que, por otro lado, el ciclo epidémico de transmisión silvestre puede estar relacionado con la transmisión extradomiciliaria y domiciliaria (Yadón *et al.*, 2003; Salomón *et al.*, 2006, 2008).

En lo que respecta al ciclo de transmisión silvestre en Argentina, no hay estudios sobre la fauna silvestre de hospedadores vertebrados o reservorios potenciales que confirmen cuáles podrían actuar efectivamente como reservorios, menos para HY y SRNO. Se pueden mencionar las investigaciones de patrones espaciales y temporales para *Lu. neivai*, *Lu. cortelezzii*, *Lu. shannoni* y *Lu. punctigeniculata*, en determinadas áreas de estudio como Pichanal, Embarcación y Mosconi, en los ambientes extra-doméstico, doméstico, selva primaria y secundaria (Salomón *et al.*, 2004). No obstante, para todos los hospedadores vertebrados que podrían intervenir en el ciclo silvestre, los parámetros como tasas de contagios, tasas de mortalidad, tasas de recuperación, etc., no se conocen.

Los modelos matemáticos constituyen una herramienta más para el estudio de enfermedades, para explicar las diferentes interacciones entre los parásitos y sus reservorios. También tienden a sugerir aquellos parámetros, tasas, que precisan ser investigados, para ser usados en las simulaciones. Por ejemplo, el tiempo desde la "picadura" del vector hasta la manifestación de los primeros síntomas de la enfermedad, depende de muchas variables (diferencias en los sistemas inmunológicos, diferentes periodos de evolución de la lesión, distintos tiempos de identificación de la enfermedad), por lo tanto, al no conocerse con precisión, el planteo de ciertos modelos permitiría una descripción razonable.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este trabajo se investiga la aplicabilidad de un modelo propuesto por Chaves *et al.* (2007) para describir la dinámica de la transmisión relativa al ciclo silvestre. Al modelo se le realizaron peque-

ñas modificaciones y se generaliza para n -hospedadores potenciales, hospedadores-reservorios, intervinientes en el ciclo silvestre de transmisión de LTA. Se deriva la expresión para el Número Reproductivo Básico (R_0) por el método del Operador Próxima Generación (Diekmann y Heesterberker, 2000; López *et al.*, 2002), por inducción matemática, para el caso en que no se consideran las fluctuaciones estacionales. Se refina dicho modelo incorporando fluctuaciones en la tasa neta de natalidad del vector, con el objeto de describir cualitativamente las oscilaciones anuales en los números de casos que se presentan en las localidades investigadas, HY y SRNO.

Datos. Los datos relativos a los casos de LTA en la localidad de SRNO fueron proporcionados por el Centro de Enfermedades Tropicales de la ciudad homónima y los datos para la localidad de HY, por el Programa de Enfermedades Dermatológicas de Interés Sanitario (PEDIS), dependiente del Ministerio de Salud Pública del Gobierno de la Provincia de Salta. Si bien es cierto que este tipo de registros contiene muchas imprecisiones (Anderson y May, 1992), con los datos sólo se pretende observar descripciones cualitativas a través del modelo matemático modificado, en cada caso.

Modelo matemático. La dinámica del ciclo de transmisión de la Leishmaniasis resulta sumamente compleja. Para simplificar se utiliza un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales como modelo, donde el pasaje del estado susceptible al infectado es inmediato. La infección está relacionada generalmente a actividades de riesgo, como las actividades de deforestación, que aumentan el contacto efectivo humano-vector, pero que al aceptar las hipótesis de homogeneidad de las poblaciones, las mismas no son consideradas. Este trabajo se focaliza en las fluctuaciones con las que se presentan las ocurrencias de casos, aplicando un modelo modificado retomado de Chaves *et al.* (2007), que ha sido utilizado para describir la dinámica de transmisión de LTA (Chaves y Hernández, 2004, 2007), derivado del modelo clásico de Ross para Malaria. En la actualidad, diversos autores han prestado atención al modelaje matemático de la leishmaniasis cutánea, por ejemplo, Bacaër y Guernaoui (2006), cuyo modelo puede ser visto como una extensión del "segundo modelo" de Ross, como fue llamado en el trabajo de Lotka (Bacaër y Guernaoui, 2006).

Hipótesis. Los datos más accesibles provienen de los registros del tipo mencionado anteriormente y proporcionan, entre otra información, el número de casos de LTA en humanos. La aparición de casos en el transcurso del año presentan fluctuaciones, pues éstas podrían estar relacionadas con las fluctuaciones estacionales de la abundancia del vector, en los entornos de la selva. De allí se plantea la siguiente hipótesis: "la abundancia o densidad de los flebotominos (Diptera: Psychodidae) influye en los patrones de incidencia de LTA en seres humanos, con cierto desfase temporal. Como consecuencia, todos los hospedadores involucrados en el ciclo silvestre podrían presentar patrones similares con desfases diferentes.

A partir de los patrones temporales que presentan los casos de LTA, es posible aproximar la forma de variación estacional e introducirla en la ecuación de la dinámica del vector. De este modo, con los datos correspondientes al año 1998 en HY y los años 2002-2003 en SRNO, se determinará una función como una aproximación simplificada de la tasa neta de nacimiento, oscilante para el vector, que produzca fluctuaciones en la densidad poblacional del mismo.

Número Reproductivo Básico R_0 . Es importante distinguir el número de casos de nuevas infecciones, para ello es de interés estimar el número de casos secundarios promedio, producidos por un individuo infectado típico, en una población de individuos completamente susceptibles. Resulta aquí un parámetro significativo para conocer el crecimiento de una epidemia o su establecimiento en una comunidad, el que se conoce como Número Reproductivo Básico R_0 . Si $R_0 > 1$ la enfermedad podría establecerse en la comunidad. Por otro lado, la enfermedad tendería a desaparecer de la comunidad si $R_0 < 1$ (Anderson y May, 1992). En este trabajo se determinan las condiciones de umbral para la persistencia de la infección, como el radio espectral de la Matriz Próxima Generación, se obtienen simulaciones numéricas del modelo con base en parámetros extraídos de la literatura acerca de las infecciones en reservorios silvestres. A partir de los datos de casos mensuales registrados en HY y SRNO, se realiza un ajuste lineal para determinar la tendencia lineal, se extrae esa tendencia de los datos y luego se efectúa un ajuste periódico en las bases $\{1, \cos \frac{2\pi t}{f}, \sin \frac{2\pi t}{f}\}$; $\{1, t, c(t), \cos \frac{2\pi t}{f}, \sin \frac{2\pi t}{f}\}$, donde la función $c(t)$, es una función continua lineal a trozos, cuyos valores discretos para $t = 1, 2, \dots, 12, \dots, 24$

coinciden con la incidencia calculada para esos periodos. Este ajuste periódico se introduce en la ecuación del vector por la hipótesis planteada, dentro del sistema de EDO no lineales, que se detalla.

Se consideran n hospedadores vertebrados silvestres, y un hospedador invertebrado, el vector *Lutzomyia*, en sus estados infectados, denotados por H_1, H_2, \dots, H_n y L , respectivamente. Las poblaciones totales de los hospedadores y el vector cumplen con la hipótesis de homogeneidad y se denotan N_1, N_2, \dots, N_n y N_L , respectivamente. Las tasas de contagios del hospedador i -ésimo por vector infectado se indican con α_i y la tasa de contagio del vector debido al hospedador i -ésimo infectado es β_i . La tasa de mortalidad para el hospedador i -ésimo es μ_i y su tasa de recuperación se denota por γ_i . Para el caso del vector *Lutzomyia*, la tasa de mortalidad se denota por μ_L . Los contactos entre los hospedadores susceptibles y los vectores infectados se producen según la ley de acción de masas. De acuerdo a las hipótesis mencionadas en el párrafo anterior y suposiciones similares a las realizadas en Chaves et al. (2007), Chaves y Hernández (2008) y Rosales & Yang (2007), resulta el siguiente modelo que describe en forma simplificada el ciclo de transmisión silvestre de LTA:

Modelo 1

$$\begin{cases} \frac{dH_1}{dt} = \alpha_1(N_1 - H_1)L - (\mu_1 + \gamma_1)H_1 \\ \frac{dH_2}{dt} = \alpha_2(N_2 - H_2)L - (\mu_2 + \gamma_2)H_2 \\ \dots\dots\dots \\ \dots\dots\dots \\ \frac{dH_n}{dt} = \alpha_n(N_n - H_n)L - (\mu_n + \gamma_n)H_n \\ \frac{dL}{dt} = (\beta_1H_1 + \beta_2H_2 + \dots\dots + \beta_nH_n)(N_L - L) - \mu_L L \end{cases}$$

Modelo 2

El refinamiento se realiza en la ecuación relativa al vector y es del tipo:

$$\frac{dL}{dt} = (\beta_1H_1 + \beta_2H_2 + \dots\dots + \beta_nH_n)(N_L - L) - \mu_L L + n_L(t)$$

donde $n_L(t) = \sin \frac{2\pi t}{f}$
o $n_L(t) = b_1 + b_2t + b_3c(t) + b_4 \cos \frac{2\pi t}{f} + b_5 \sin \frac{2\pi t}{f}$
es una combinación lineal de los elementos de la base considerada. No se realiza el análisis de sensibilidad para los parámetros involucrados en el modelo, ya que el objetivo es obtener descripciones cualitativas.

RESULTADOS

Proposición. Sea el sistema de $n+1$ ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales, dado por el Modelo 1, que tiene asociado la Matriz del Operador Próxima Generación siguiente

$$OPG_n = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \frac{\alpha_1}{\mu_L} N_1 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \frac{\alpha_2}{\mu_L} N_2 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \frac{\alpha_3}{\mu_L} N_3 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \frac{\alpha_n}{\mu_L} N_n \\ \frac{\beta_1}{\mu_1 + \gamma_1} N_L & \frac{\beta_2}{\mu_2 + \gamma_2} N_L & \frac{\beta_3}{\mu_3 + \gamma_3} N_L & \dots & \frac{\beta_n}{\mu_n + \gamma_n} N_L & 0 \end{pmatrix}$$

entonces el Número Reproductivo Básico, para la dinámica del ciclo de transmisión silvestre de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana, es el autovalor dominante de la Matriz del Operador Próxima Generación y viene dado por la siguiente expresión:

$$R_0 = \sqrt{\left(\sum_{i=1}^n \frac{\alpha_i \beta_i N_i}{(\mu_i + \gamma_i)} \right) \frac{N_L}{\mu_L}}$$

Prueba: ver Anexo.

Por lo tanto, las condiciones de umbral para la persistencia de la infección, como el radio espectral de la Matriz Próxima Generación, vienen dadas por la siguiente desigualdad:

$$\left(\sum_{i=1}^n \frac{\alpha_i \beta_i N_i}{(\mu_i + \gamma_i)} \right) \frac{N_L}{\mu_L} > 1$$

Simulaciones numéricas

No se conocen estimaciones de los parámetros utilizados en el modelo para la zona donde se encuentran ubicadas HY y SRNO, con respecto a infecciones en los reservorios silvestres que podrían estar involucrados en el ciclo de transmisión silvestre. Entre los mamíferos citados para la zona, podemos mencionar *Holochilus chacarius*, *Akodon arviculoides*, varias especies de ratones del género *Akodon* y *Didelphis albiventris* en El Tabacal, Departamento de Orán (Monasterio et al., 2007). Por ello, se utilizan las prevalencias de la investigación llevada a cabo por Brandao et al. (2003) como una estimación de las tasas de contagios. En ese trabajo se encontraron evidencias de infección por *Leishmania* en pequeños mamíferos capturados en regiones endémicas de leishmaniasis, tales como ratas del agua (*Nectomys squamipes*), ratas negras (*Rat-*

tus rattus), ratón gris (*Bolomys lasiurus*), ratón de ciénaga (*Holochilus scieurus*), ratón de campo (*Akodon arviculoides*) y comadreja (*Didelphis albiventris*), que resultaron, respectivamente, 0.281, 0.161, 0.146, 0.071, 0.040 y 0.135. Los datos se complementaron usando estimaciones de los parámetros de los trabajos de Reyes y Arrivillaga (2009), Chaves y Hernández (2004, 2007) y Rosales y Yang (2007). Se consideraron las tasas de contagios del hospedador i -ésimo por vector infectado y del vector con el hospedador i -ésimo relacionadas según $\alpha_i = \beta_i$. Las simulaciones ejemplificadas se realizaron con, $\alpha_1 = 0.28$, $\alpha_2 = 0.16$, $\alpha_3 = 0.15$, $\gamma_i = 1.45$, $\mu_1 = 1.38 \times 10^{-3}$, $\mu_2 = 6.94 \times 10^{-3}$, $\mu_3 = 8.34 \times 10^{-4}$ y $\mu_L = 0.141^{-1}$.

En la figura 1 se observan los casos registrados en el año 1998 en HY y la tendencia lineal encontrada, que es la que se extrae de los datos. Las fluctuaciones para la tasa neta de natalidad del vector *Lutzomyia*, aceptando la hipótesis establecida, se obtuvo realizando el ajuste periódico considerando la base $\{1, t, c(t), \cos \frac{2\pi}{f}, \sin \frac{2\pi}{f}\}$.

En la figura 2 se presenta una situación análoga para la localidad de SRNO en el periodo 2002-2003, según la base $\{1, \cos \frac{2\pi}{f}, \sin \frac{2\pi}{f}\}$. Los ajustes permiten obtener las expresiones $n_L(t)$ para cada periodo considerado.

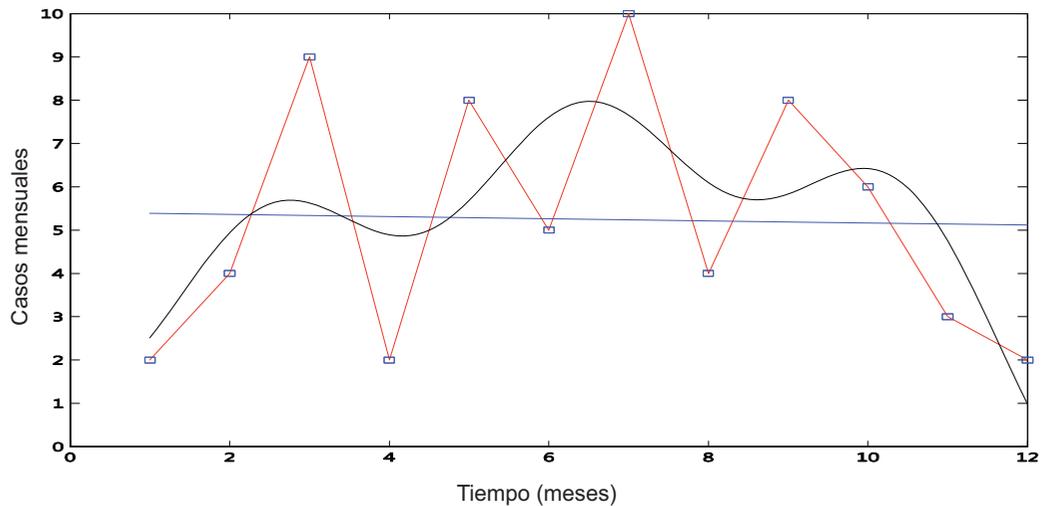


Figura 1. (i) Ajuste periódico sin tendencia lineal (-) de los casos mensuales de Leishmaniasis Tegumentaria Americana en el año 1998 (■), en el Departamento de Orán, Salta, Argentina.

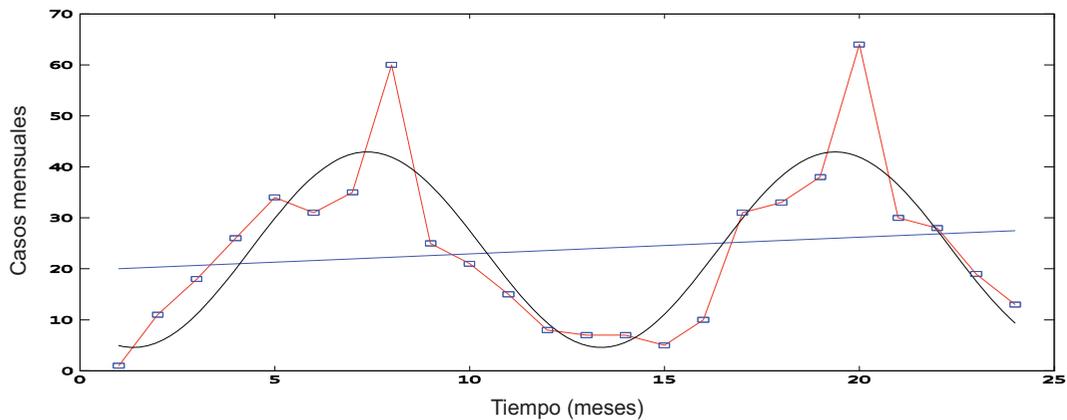


Figura 2. (i) Ajuste periódico sin tendencia lineal (-) para el periodo 2002-2003 de los casos de Leishmaniasis Tegumentaria Americana (■), en el Departamento de Orán, Salta, Argentina.

La figura 3 muestra una solución numérica para el modelo refinado (2) con la expresión para la tasa neta de natalidad del vector *Lutzomyia* dada por:

$$n_L(t) = b_1 + b_2 t + b_3 \exp(\text{coef}_2) \exp(\text{coef}_1 t) + b_4 \cos\left(\frac{2\pi t}{f}\right) + b_5 \sin\left(\frac{2\pi t}{f}\right);$$

donde el vector $b = (b_1, b_2, b_3, b_4, b_5)$ = (3.18, 1.13, -0.79, -0.75, -1.06), mientras las componentes del vector *coef* son (0.25, -0.05) y la frecuencia seleccionada $f = 3$.

En la figura 4 se presentan soluciones numéricas descriptivas para el ciclo silvestre de LTA para el periodo 2002-2003, según los casos registrados en la localidad de SRNO. La expresión para la tasa de natalidad del vector *Lutzomyia* está dada por:

$$n_L(t) = b_1 + b_2 \cos\left(\frac{2\pi t}{f}\right) + b_3 \sin\left(\frac{2\pi t}{f}\right);$$

en este caso el vector $b = (b_1, b_2, b_3) = (23.75, -14.39, -12.67)$ y la frecuencia en este periodo es $f = 12$.

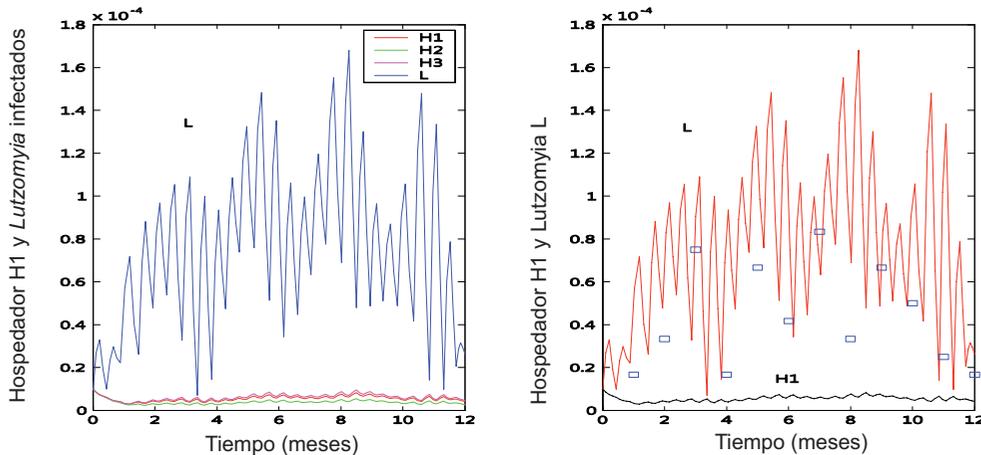


Figura 3. Simulación del modelo (2) para el Ciclo de Transmisión Silvestre de Leishmaniasis Tegumentaria Americana (LTA). Izquierda: los hospedadores y los vectores infectados se indican con, H1; H2; H3 y L, respectivamente. Derecha: vectores L y hospedador principal H1, conjuntamente con el *scatter plot* de la incidencia en los casos humanos de LTA en el año 1998, Orán, Salta, Argentina.

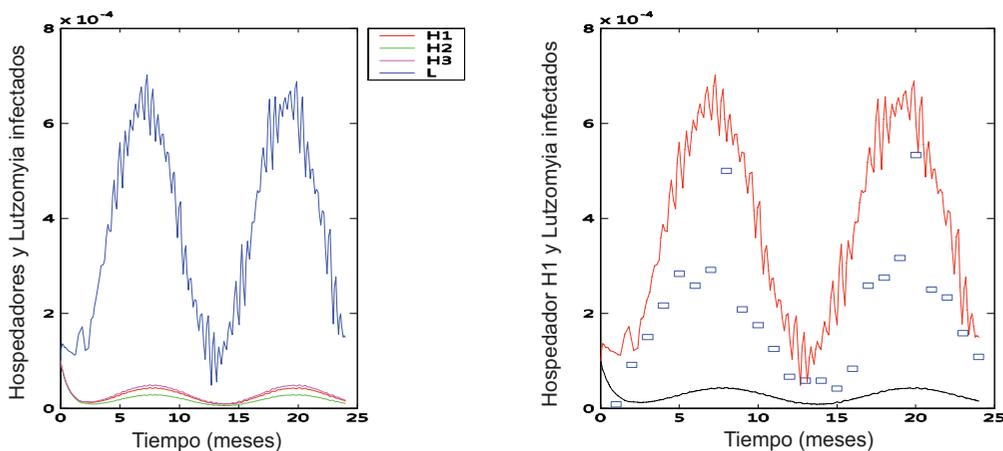


Figura 4. Descripción cualitativa de la dinámica del ciclo silvestre de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana con 3-hospedadores y el vector. Izquierda: los hospedadores y los vectores infectados se indican con H1; H2; H3 y L, respectivamente. Derecha: vectores L y hospedador H1, conjuntamente con el *scatter plot* de la incidencia en los casos humanos de LTA, en San Ramón de la Nueva Orán, Salta, Argentina, en el periodo 2002-2003.



Figura 5. Aspecto de la selva subtropical en el Departamento de Orán Salta, Argentina con evidencias de actividades de deforestación que aumentan el riesgo de contacto con el vector *Lutzomyia* transmisor de Leishmaniasis Tegumentaria Americana.

DISCUSIÓN

Se obtuvo una expresión del Número Reproductivo Básico (3) para n hospedadores que permite conocer las condiciones del umbral para la persistencia de la infección (4), en función de los parámetros involucrados en el sistema (1) para describir la dinámica del ciclo silvestre. La misma permitirá, estimados los parámetros, obtener valores para el umbral de la enfermedad en los hospedadores involucrados. La expresión obtenida indica que cerca del punto de equilibrio trivial cada hospedador infectado produce $\frac{\beta_i}{(\mu_i + \gamma_i)}$ nuevos vectores infectados, sobre su período infeccioso y cada vector infectado produce $\frac{\alpha_i}{\mu_v}$ nuevos hospedadores infectados durante su período de vida. Se observa, de la deducción de la expresión para el Número Reproductivo Básico (3), que se precisa de dos generaciones para que un vector u hospedador vertebrado infectado derive en un nuevo caso secundario. Estimaciones para R_0 en Orán resultarían importantes siempre y cuando se conozcan qué especies actúan como reservorios y estimaciones de su infección.

Como se afirma en Chaves y Hernández (2004), este modelo también es general porque resulta una abstracción de la dinámica silvestre de una zoonosis transmitida por vectores; en este caso considera todos los hospedadores potenciales silvestres, pero no al hombre, que se considera un hospedador accidental. Sin embargo, utiliza los datos de casos humanos para introducir las fluctuaciones en el hospedador invertebrado involu-

crado, porque se estima que las fluctuaciones de los casos están implícitamente relacionadas con las variaciones en la abundancia de la población del vector. Por otra parte, Meneses *et al.* (2002) describen tres ciclos independientes y establecen una hipótesis que relaciona el ciclo silvestre con el doméstico, pues en la zona, el caso podría ser diferente, no se puede descartar que existan relaciones que vinculen todos los ciclos. En este trabajo se sugiere para estimar los parámetros de la combinación lineal, determinar la frecuencia por observación de los datos de los casos humanos en estudio, extraer la tendencia lineal y proceder al ajuste, como una aproximación a la variación estacional de la tasa del vector.

Las simulaciones numéricas del modelo (1) proporcionan soluciones que cuando alcanzan el equilibrio, son descripciones cualitativas que no llegan a ser realistas, porque las mismas tienden a valores constantes. Estas descripciones se mejoran modificando el modelo de Chaves *et al.* (2007) y el planteado aquí. Las oscilaciones presentadas en los casos registrados o denunciados, cuando se trata de seres humanos, son evidentes; con el modelo 2(2) se obtienen descripciones cualitativas. Las figuras 3 y 4 muestran que las fluctuaciones consideradas en el vector implican oscilaciones en la dinámica de todos los hospedadores involucrados. Es importante destacar que aquí no se consideró ningún tipo de desfase o *delay* entre vectores y hospedadores, lo que proporcionaría más realismo biológico al modelo. Teniendo en cuenta las figuras 1 y 2, que permiten obtener las figuras 3 y 4 respectivamente, se observa en la figura 3 que el ajuste no fue tan bueno como el obtenido en la figura 4; influye en esto la mayor cantidad de datos considerados. A partir de la figura 4 es posible visualizar una nítida variación estacional representada por los picos en los meses octavo y vigésimo del período 2002-2003 considerado. En definitiva, cualquiera de las bases introducidas ajustó mejor el período 2002-2003, que al año 1998. Como las fluctuaciones observadas en 1998 pueden deberse a razones puramente estocásticas, se propone estudiar esta situación utilizando una versión estocástica del modelo 2(2). No se encontraron grandes diferencias entre las descripciones cualitativas proporcionadas por las dos bases utilizadas en este trabajo, de allí que se muestran en las figuras 3 y 4, en las bases $\{1, t, c(t), \cos \frac{2\pi}{f}, \sin \frac{2\pi}{f}\}$; $\{1, \cos \frac{2\pi}{f}, \sin \frac{2\pi}{f}\}$, respectivamente. Es importante resaltar cómo las fluctuaciones en la incidencia de los casos humanos para los períodos



Figura 6. Aspecto de la selva subtropical en el Departamento de Orán Salta, Argentina, cerca de Hipólito Yrigoyen localidad que presenta caso humanos de Leishmaniasis Tegumentaria Americana.

investigados parecerían formar parte de las soluciones brindadas por el modelo, sin embargo, sólo sirvieron para encontrar una expresión de $n_L(t)$. Con respecto a los resultados de Chaves y Hernández (2004) y Chaves *et al.* (2007), donde se introducen fluctuaciones estacionales con un solo término sinusoidal, en este trabajo se obtiene una descripción aceptable, porque la expresión para la tasa neta toma en cuenta la frecuencia implícita en los casos registrados. Ponciano y Capistran (2011) incorporan la estacionalidad del tipo sinusoidal, afirmando la ventaja de la fácil interpretación y el análisis cualitativo que la misma puede brindar, lo que también puede observarse en las simulaciones aquí realizadas. Sin embargo, obtienen mejores ajustes al levantar las hipótesis de homogeneidad de la población, para tomar en cuenta la heterogeneidad de la misma. Sería

interesante incorporar en el modelo 2(2) las ideas desarrolladas con tasas que tomen en cuenta la heterogeneidad de las poblaciones involucradas.

Los factores más importantes que pueden influir en las oscilaciones son las precipitaciones y las temperaturas, que en este caso no se consideraron. En este sentido, resultaría importante relacionar todos estos factores como en el estudio de Chaves y Pascual (2006), con base en datos precisos de los mismos e introducirlos de algún modo en el modelo 2(2).

CONCLUSIONES

Se generalizó matemáticamente el resultado del trabajo de Chaves y Hernández (2004) y se demostró por inducción lo afirmado por Dobson (2004). Las simulaciones obtenidas permiten visualizar fluctuaciones con cierto desfase en todos los hospedadores potenciales del ciclo silvestre; esto verifica en parte la hipótesis planteada. Para confirmarla en su totalidad, es preciso verificar estas fluctuaciones con estudios de campo, por lo menos en algunos de los hospedadores mamíferos silvestres. Las oscilaciones se logran con la incorporación de las variaciones estacionales en la ecuación de la dinámica del vector de LTA en el modelo, por medio de expresiones aproximadas a partir de los registros de los casos humanos, porque se supone que las hipótesis planteadas por Meneses *et al.* (2002) también se cumplen en la región. Es importante desarrollar nuevas modificaciones para obtener mejores descripciones que permitan programar estrategias de control con las autoridades locales de HY y SRNO.

LITERATURA CITADA

- ALVAR, J.; YACTAYO, S.; BERN, C., Leishmaniasis and poverty. *Trends in Parasitology*. 22(12): 552-557, 2006.
- ANDERSON, R.M.; MAY, R.M., *Infectious Diseases of Humans Dynamics and Control*. Great Britain: Oxford University Press, 1992.
- BACAER, N.; GUERNAOUI, S., The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. The case of cutaneous Leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. *Journal Mathematical Biology*. 53: 421-436, 2006.
- BRANDAO o FILHO, S.P.; BRITO, M.E.; CARVALHO, F.G.; ISHIKAW, E.A.; CUPOLI, E., Wild and synanthropics hosts of leishmania (Viannia) braziliensis in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brazil. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine Hygiene*. 97(3): 291-296, 2003.
- CÓRDOBA LANÚS, E.M.; LIZARRALDE DE GROSSO, J.E.; PIÑERO, B.; VALLADARES, Y.; SALOMÓN, O.D., Natural infection of *Lutzomyia neivai* with *Leishmania* spp. in northwestern Argentina. *Acta Tropica*. 98: 1-5, 2006.
- CHAVES, L.F.; PASCUAL, M., Climate Cycles and Forecasts Cutaneous Leishmaniasis a Nonstationary Vector Borne Disease. *PLOS Medicine*. 3(8): 1320-1328, 2006.
- CHAVES, L.F.; HERNÁNDEZ, M.J., Mathematical Modelling of American Cutaneous Leishmaniasis: incidental hosts and threshold conditions for infection persistence. *Acta Tropica*. 92(3): 245-252, 2004.

- CHAVES, L.F.; HERNÁNDEZ, M.J.; DOBSON, A.; PASCUAL, M., Sources and sinks: revisiting the criteria for American cutaneous leishmaniasis. *Trends in Parasitology*. 23(7): 311-316, 2007.
- DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J.P., Mathematical epidemiology of infectious diseases, Jhon Wiley & Son Ltd, Chichester, 2000.
- DOBSON, A., Population Dynamics of Pathogens with Multiple Host Species. *The American Naturalist*. 164: 64-78, 2004.
- HERWALDT, B. L., Leishmaniasis. *Lancet*, 354: 1191-1199, 1999.
- LÓPEZ, L.F., BEZERRA COUTINHO, F.A.; BURATTINI, M.N.; MASSAD, E., Treshold conditions for infection persistence in complex host-vectors interactions. *Comptes Rendus Biologies*. 325: 1073-1084, 2002.
- MENESES, C.R.V.; Rodrigues de Azevedo, A.C.; Miranda Da Costa, S.; Costa, W.A.; Ferreira Rangel, E., Ecology of american cutaneous leishmaniasis in state of Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Vector Ecology*. 27(2): 207-214, 2002.
- MONASTERIO DE GONZO, G.; PALAVECINO, P.; MOSQUEIRA, M.E., Vertebrados y ambientes de la provincia de Salta. EUNSa, 192 pp., Salta, 2007.
- PONCIANO, J.M.; CAPISTRAN, M.A., Firts Principles Modeling of Nonlinear Incidence Rates in Seasonal Epidemics. *PLoS Computational Biology*. 7(2): 1-14, 2011.
- REITHINGER, R., DUJARDIN, J.C.; LOUZIR, H.; PIRMEZ, C.; ALEXANDER, B.; BROOKER, S., Cutaneous leishmaniasis. *The Lancet Infectious Diseases*. 7(9): 581-596, 2007.
- REYES, A.; ARRIVILLAGA, J., Fauna mammalia asociada a los focos de leishmaniasis neotropical. Situación en Venezuela 2009. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*. 1: 35-52, 2009.
- ROSALES, J.C.; YANG, H.M., Estimation of Basic Reproducibility Number for American Tegumentar Leishmaniasis in Two Sites in Northeast Salta Province, Argentina. *Reports in Public Health. Cadernos de Saúde Publica*. 23(11): 2663-2672, 2007.
- SALOMÓN, O.D.; BOGADO DE PASCUAL, M.; MOLINARI, M.L.; VERRI, V., Study of a CutaneousLeishmaniasis outbreak in General Vedia province of Chaco. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 43(2): 99-104, 2001.
- SALOMÓN, O.D.; WILSON, M.L.; MUNSTERMANN, L.E.; TRAVI, B.L., Spatial and Temporal Patterns of Phlebotomine Sand Flies (Diptera: Psychididae) in a Cutaneous Leishmaniasis Focus in Northern Argentina. *Journal of Medical Entomology*. 41(1): 33-39, 2004.
- SALOMÓN, O.D.; QUINTANA, M.G.; ZAIDENBERG, M., Urban distribution of Phlebotominae in a cutaneous leishmaniasis focus, Argentina. *Memoria do Instituto. Oswaldo Cruz*. 103(3): 282-287, 2008.
- SALOMÓN, O.D., Vectores de Leishmaniasis en las Américas. *Gazeta Médica da Bahia*. 79(3): 3-15, 2009.
- YADÓN, Z.E., RODRIGUES, L.C.; DAVIES, C.R.; QUIGLEY, M.A., Indoor and peridomestic transmission of american cutaneous leishmaniasis in northwestern Argentina: a retrospective case-control study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 68(5): 519-526, 2003.

Dictiotopografía

- GONTIJO, B.; DE CARVALHO, M.L.R., American cutaneous leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 36(1): 71-80, 2003. Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo.php>, 2003.
- GONZÁLEZ, U.; PINART, M., RENGIFO PARDO, M.; MACAYA, A.J.; TWEED, J.A., Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis (Review). En: *Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>, 2009.
- INDEC, Instituto Nacional de Estadísticas y Censo, Bs. As, Argentina. <http://www.indec.mecon.ar/webcenso/index.asp>. Consultado en abril de 2010.
- SALOMÓN, O.D.; ORELLANO, P.W.; QUINTANA, M.G., Transmisión de la Leishmaniasis tegumentaria en la Argentina. *Medicina (Bs. Aires)*, 66(3):211-219, 2006. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo>.

ANEXO

Aplicando el Principio de Inducción Matemática, primera versión, para $n = 1$, se tiene del modelo (1) el sistema de EDO no lineal

$$\begin{cases} \frac{dH_1}{dt} = \alpha_1(N_1 - H_1)L - (\mu_1 + \gamma_1)H_1 \\ \frac{dL}{dt} = \beta_1 H_1(N_L - L) - \mu_L L \end{cases}$$

La matriz del Operador Próxima Generación –para detalles ver Diekmann y Heesterberker (2000); López et al. (2002)–, asociada al modelo (1) y evaluada en el punto de equilibrio trivial $\overline{H}_1 = \overline{L} = 0$, resulta:

$$OPG_1 = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha_1}{\mu_1 + \gamma_1} N_1 \\ \frac{\beta_1}{\mu_1 + \gamma_1} N_L & 0 \end{pmatrix}$$

Luego de evaluar $\det(OPG_1 - \lambda I) = 0$, se obtienen los autovalores de la matriz OPG_1 que verifican $\lambda^2 - \frac{\alpha_1 \beta_1 N_1}{(\mu_1 + \gamma_1)} \frac{N_L}{\mu_L} = 0$, por lo que la expresión R_{01} resulta el autovalor dominante de la Matriz:

$$OPG_1 R_{01} = \sqrt{\frac{\alpha_1 \beta_1 N_1}{(\mu_1 + \gamma_1)} \frac{N_L}{\mu_L}}$$

Hipótesis inductiva. El determinante de la Matriz Próxima Generación asociada al sistema del modelo (1) para $n=k$ hospedadores silvestres es:

$$\det(OPG_{k+1} - \lambda I_{k+1}) = (-1)^k \lambda^k \left[\lambda^2 - \left(\sum_{i=1}^{k+1} \frac{\alpha_i \beta_i N_i}{(\mu_i + \gamma_i)} \right) \frac{N_L}{\mu_L} \right] \quad (A1)$$

Tesis. El determinante de la Matriz Próxima Generación asociada al sistema (1) para $k+1$ hospedadores silvestres es:

$$\det(OPG_k - \lambda I_k) = (-1)^{k-1} \lambda^{k-1} \left[\lambda^2 - \left(\sum_{i=1}^k \frac{\alpha_i \beta_i N_i}{(\mu_i + \gamma_i)} \right) \frac{N_L}{\mu_L} \right] \quad (A2)$$

Demostración. La matriz correspondiente para $k+1$ hospedadores silvestres es:

$$OPG_{k+1} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \frac{\alpha_1}{\mu_L} N_1 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \frac{\alpha_2}{\mu_L} N_2 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \frac{\alpha_3}{\mu_L} N_3 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \frac{\alpha_k}{\mu_L} N_k \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \frac{\alpha_{k+1}}{\mu_L} N_{k+1} \\ \frac{\beta_1}{\mu_1 + \gamma_1} N_L & \frac{\beta_2}{\mu_2 + \gamma_2} N_L & \frac{\beta_3}{\mu_3 + \gamma_3} N_L & \dots & \frac{\beta_k}{\mu_k + \gamma_k} N_L & \frac{\beta_{k+1}}{\mu_{k+1} + \gamma_{k+1}} N_L & 0 \end{pmatrix}$$

entonces el $\det(OPG_{k+1} - \lambda I_{k+1})$, usando el método de Laplace, desarrollado por la fila $k+1$ -ésima y utilizando la hipótesis inductiva (A1), se obtiene (A2)

$$\begin{aligned} \det(OPG_{k+1} - \lambda I_{k+1}) &= (-1)^{(2k+2)} (-\lambda) \det(OPG_k - \lambda I_k) + (-1)^{(2k+3)} \frac{\alpha_{k+1}}{\mu_L} N_{k+1} \frac{\beta_{k+1}}{\mu_{k+1} + \gamma_{k+1}} N_L \lambda^k = \\ &\stackrel{(A1)}{=} -\lambda \left[(-1)^{k-1} \lambda^{k-1} \left[\lambda^2 - \left(\sum_{i=1}^k \frac{\alpha_i \beta_i N_i}{(\mu_i + \gamma_i)} \right) \frac{N_L}{\mu_L} \right] \right] - \frac{\alpha_{k+1}}{\mu_L} \frac{\beta_{k+1}}{\mu_{k+1} + \gamma_{k+1}} N_{k+1} N_L (-\lambda)^k = \\ &= \left[(-1)^k \lambda^k \left[\lambda^2 - \left(\sum_{i=1}^k \frac{\alpha_i \beta_i N_i}{(\mu_i + \gamma_i)} \right) \frac{N_L}{\mu_L} \right] \right] - \frac{\alpha_{k+1}}{\mu_L} \frac{\beta_{k+1}}{\mu_{k+1} + \gamma_{k+1}} N_{k+1} N_L (-\lambda)^k = \\ &= (-1)^k \lambda^k \left[\lambda^2 - \left(\sum_{i=1}^k \frac{\alpha_i \beta_i N_i}{(\mu_i + \gamma_i)} \right) \frac{N_L}{\mu_L} - \frac{\alpha_{k+1} \beta_{k+1} N_{k+1}}{\mu_{k+1} + \gamma_{k+1}} \frac{N_L}{\mu_L} \right] = (-1)^k \lambda^k \left[\lambda^2 - \left(\sum_{i=1}^{k+1} \frac{\alpha_i \beta_i N_i}{(\mu_i + \gamma_i)} \right) \frac{N_L}{\mu_L} \right] \end{aligned}$$

de donde al igualar a cero, la expresión para R_{0k+1} corresponde al autovalor dominante de la matriz OPG_{k+1} , es decir:

$$R_{0k+1} = \sqrt{\left(\sum_{i=1}^{k+1} \frac{\alpha_i \beta_i N_i}{(\mu_i + \gamma_i)} \right) \frac{N_L}{\mu_L}}$$