

Simulación de modelos matemáticos como herramienta para el estudio de los reservorios de la Leishmaniasis Cutánea Americana.

*Simulation of mathematical models as a tool for the study of
reservoirs of American Cutaneous Leishmaniasis*

Luis Fernando Chaves (lfchaves@umich.edu)

Department of Ecology and Evolutionary Biology,
University of Michigan, Ann Arbor MI, 48109 USA.

Maria-Josefina Hernandez* (mariaj.hernandez@ciens.ucv.ve)

Santiago Ramos (santiago.ramos@ciens.ucv.ve)

Instituto de Zoología Tropical,
Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela,
Apartado Postal 47058, Caracas 1041-A, Venezuela.

Resumen

Se presentan las simulaciones de un modelo matemático que describe la dinámica de transmisión de la leishmaniasis cutánea americana (LCA). El modelo matemático es un sistema de ecuaciones diferenciales que describe la dinámica de infección entre seres humanos, burros, perros y vectores. Para las simulaciones se utiliza el modelo discretizado (ecuaciones en diferencia) y se analiza esta dinámica suponiendo diferentes roles como reservorios (fuente y vertedero de parásitos) u hospedadores incidentales (solo vertedero de parásitos) en las tres primeras especies nombradas. Con base en el tiempo de desarrollo de las dinámicas, se puede afirmar que las observaciones hechas por Aguilar et al. (1984) sobre el foco de LCA de Las Rosas (Estado Cojedes, Venezuela) podrían ser explicadas si se considera a perros y/o burros como los reservorios de los parásitos de *Leishmania*, y a los humanos como hospedadores incidentales. Se discuten los elementos que apoyan la suposición

Recibido 2006/02/06. Revisado 2006/07/06. Aceptado 2006/08/10.

MSC (2000): Primary 92D30; Secondary 92B05.

* Autor para correspondencia.

de que los reservorios primarios en el caso del brote de las Rosas hayan sido los burros.

Palabras y frases clave: Dinámica de transmisión, Leishmaniasis Cutánea Americana, simulaciones, modelos matemáticos, hospedadores incidentales, Las Rosas, Venezuela.

Abstract

We present simulations of a mathematical model of the transmission dynamics of American Cutaneous Leishmaniasis (ACL). The model describes the dynamics of infection in humans, donkeys, dogs and vectors using a set of differential equations. The simulations are performed with the discretized model (difference equations) and studies the dynamics resulting from the assumption of different reservoir (source and sink of parasites) and incidental hosts (only sinks of parasites) among the considered vertebrate species. Based on the development time of the dynamics we can state that observations by Aguilar et al. (1984) on ACL can be explained by considering either donkeys and/or dogs as *Leishmania* parasites reservoirs and humans as incidental hosts. We discuss the elements that support the assumption that donkeys were primary reservoirs in Las Rosas (Estado Cojedes, Venezuela).

Key words and phrases: transmission dynamics, American Cutaneous Leishmaniasis, simulations, mathematical models, incidental hosts, Las Rosas, Venezuela.

1 Introducción

La leishmaniasis cutánea americana (LCA) es una enfermedad resurgente [19] causada por parásitos del género *Leishmania*, los cuales son transmitidos entre sus hospedadores por flebotomíinos (Diptera: Psychodidae). En Venezuela presenta una incidencia de 4000 casos clínicos [11], una prevalencia de 12,3 por 100000 habitantes [9], y una concentración de al menos partes de la prevalencia en los estados andinos [33].

El modelaje matemático de la dinámica de transmisión de las leishmaniasis ha sido pobremente desarrollado si se compara con el de malaria, que por razones históricas y de impacto en la sociedad humana global, ha sido mucho más desarrollado [7]. La proposición de estrategias de control de enfermedades empleando modelos matemáticos, en general, se fundamenta en la disminución de los números reproductivos básicos de estas. El número reproductivo básico de una enfermedad, R_0 , es definido por Diekmann et al. [15] como el número promedio de casos secundarios de una infección, producidos por un

caso primario introducido en una población susceptible. R_0 es un parámetro de gran utilidad al estudiar una enfermedad debido a que es el valor umbral de establecimiento o extinción de una enfermedad, según su valor sea, respectivamente, mayor o menor que 1.

Hasibeder et al. [21] y Dye [16] desarrollaron modelos sobre la leishmaniasis canina y visceral zoonótica, respectivamente, enfocándose en el desarrollo de la dinámica de infección en perros. Un modelo epidemétrico sobre transmisión de la leishmaniasis cutánea fue desarrollado por Lysenko y Beljaev [27]. En este modelo no se presentan de manera explícita los mecanismos que gobiernan la dinámica de transmisión de los parásitos de *Leishmania* causantes de esta dolencia, y no se proponen estrategias de control para esta enfermedad. Burattini et al. [10] propusieron un modelo sobre la dinámica de transmisión de la leishmaniasis considerando poblaciones de vectores, humanos y hospedadores animales (perros). En su trabajo proponen que el número reproductivo básico, R_0 , se obtiene sumando los términos individuales de cada componente de la cadena de transmisión. Este resultado se obtiene suponiendo que todas las poblaciones involucradas son fuentes y vertederos de parásitos de *Leishmania*., es decir, son reservorios de la enfermedad. Recientemente, Rabinovich y Feliciangeli [30] desarrollaron un modelo predictivo, basado en el de Lysenko y Beljaev [27], en el cual consideran que la probabilidad de que una persona desarrolle lesiones de LCA es función del número de picadas de flebotomos infectivos. Esta consideración aporta realismo al modelaje de la LCA, pues permite predecir la prevalencia de la enfermedad como función de la dinámica poblacional y de infección de los vectores. Sin embargo, al no considerar la dinámica de infección de los potenciales reservorios, esta aproximación en el modelaje no permite indagar en el problema de cuáles especies son verdaderos reservorios y cuáles hospedadores incidentales; es decir, entre aquellos que son vertederos y fuente de parásitos, y los que solo son vertederos y no fuente, respectivamente.

Algunos autores [6, 27] consideran que en los focos de LCA la dinámica de transmisión de parásitos de *Leishmania* a humanos ocurre de manera incidental. Este postulado implica que los humanos no son una fuente importante de infección hacia vectores, y por ende, tampoco a otros humanos en la naturaleza. El rol de fuente de infección a vectores sólo lo cumplen los animales reservorios. Chaves y Hernandez [14] propusieron un modelo que considera la dinámica de reservorios y de hospedadores incidentales en la LCA.

Se encuentra en discusión cuáles especies son reservorios para la infección a humanos [31]. Una de las posibles vías para esclarecer cuáles especies son reservorios, son los criterios parasitológicos propuestos por Killick-Kendrick y Ward [24]. Básicamente tales criterios se basan en la obtención de evidencia

directa sobre la habilidad de una especie para ser fuente de infección a vectores. Otra aproximación puede ser realizar simulaciones con modelos de la dinámica de transmisión de los parásitos, considerando los potenciales reservorios y asignándoles diferentes roles como fuentes o no de infección a los vectores, para luego ser comparados con datos disponibles.

Aguilar et al. [1] estudiaron la emergencia de la Leishmaniasis cutánea en Las Rosas, Estado Cojedes, Venezuela. Posiblemente este sea uno de los estudios más detallados sobre la emergencia de LCA en una localidad. En el mismo, las prevalencias fueron estimadas censando las poblaciones de humanos y animales domésticos, y haciendo muestreos de las poblaciones de vectores y animales silvestres (al menos 10 spp, todos mamíferos). Sobre el origen de dicho brote, Aguilar et al. [1] indican que este asentamiento no era endémico para LCA, hasta que en 1974 se reportó un caso humano. Este era de una persona perteneciente a una familia que importó un equino (burro) que presentaba lesiones cutáneas. Al momento del inicio del brote, año 1978, se conocía que dos personas poseían lesiones cutáneas, así como algunos perros y burros. A los pocos meses de establecido el foco, Aguilar et al. [1] encuentran las siguientes prevalencias: un 12,9% en humanos (16 de 124), un 21,4% en burros (6 de 28) y un 7% en perros (4 de 43). En total se realizó un muestreo de 118 animales silvestres, de los cuales ninguno se encontraba infectado con parásitos de *Leishmania*. También se colectaron 2109 individuos pertenecientes a 16 especies de *Lutzomyia*. Las especies más abundantes fueron *Lu. panamensis* (Shannon), *Lu. atroclavata* (Knab), *Lu. trinidadensis* (Newstead), que en conjunto superaban el 80% de los individuos capturados. No se encontraron flebotominos infectados con formas promastigotas, aunque Aguilar et al. [1] señalan la infección de algunos flebótomos con otras formas de *Leishmania*. Finalmente en el trabajo se indica que el parásito circulante en este foco era *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*.

El presente trabajo tiene por objetivo realizar simulaciones a partir de un modelo matemático de la dinámica de transmisión de la Leishmaniasis Cutánea Americana, suponiendo diferentes especies de reservorios y hospedadores incidentales, con el fin de proponer escenarios que permitan explicar las observaciones hechas por Aguilar et al. [1] en el foco de Las Rosas.

2 Modelo

Para las simulaciones se empleó un modelo de ecuaciones en diferencia (tiempo discreto), basado en un modelo de ecuaciones diferenciales (tiempo continuo) de la dinámica de transmisión de la Leishmaniasis Cutánea Americana [13,

14]. Los supuestos del modelo son:

- (i) El proceso de infección se explica a través del principio de acción de masas [3], es decir, el número de nuevos individuos infectados por unidad de tiempo es proporcional a la cantidad de susceptibles de una población, multiplicado por el número de individuos infectados de la población que sirve de fuente de infección.
- (ii) Las poblaciones se mantienen estacionarias durante el proceso de infección [8], es decir, el número de individuos se mantiene constante.
- (iii) La infección es regulada por el proceso de recuperación en los hospedadores vertebrados y de mortalidad en los vectores [8]. Los hospedadores vertebrados que se recuperan pasan de nuevo a ser susceptibles y los vectores que mueren son re-emplazados por nuevos individuos.

El modelo genérico en tiempo continuo representa esta dinámica con un sistema de tres ecuaciones diferenciales que definen las tasas de crecimiento poblacional de las especies involucradas; esto es: hospedadores incidentales infectados, $H(t)$, hospedadores reservorios infectados, $R(t)$, y vectores infectados, $V(t)$. Las ecuaciones del modelo son:

$$\begin{aligned} H'(t) &= \beta_H V(H_N - H) - \gamma_H H \\ R'(t) &= \beta_R V(R_N - R) - \gamma_R R \\ V'(t) &= \beta_V V(V_N - V) - \mu V \end{aligned}$$

donde H_N , R_N y V_N son los tamaños poblacionales totales respectivos, β_H y β_R son las tasas de infección per capita en encuentros entre vectores y los hospedadores respectivos; γ_H y γ_R son las tasas de recuperación de los hospedadores correspondientes, y μ es la tasa de mortalidad por unidad de tiempo de los vectores.

Para el caso de estudio en este trabajo se utiliza una versión discreta del modelo y las variables se refieren particularmente a las poblaciones infectadas de: humanos, H , (hospedadores incidentales); burros, R , y perros, P , (dos reservorios; se incorpora una ecuación adicional), y vectores, V . El modelo queda como:

$$\begin{aligned} H_{t+1} &= H_t + \beta_H V_t(A - H_t) - \gamma_H H_t \\ R_{t+1} &= R_t + \beta_R V_t(B - R_t) - \gamma_R R_t \\ P_{t+1} &= P_t + \beta_P V_t(D - P_t) - \gamma_P P_t \\ V_{t+1} &= V_t + \beta_I I_t(C - V_t) - \mu V_t \end{aligned} \tag{1}$$

El significado de estas variables y parámetros se muestra en la Tabla I. La variable I en (1) puede ser igual a P ó R ó H según se considere a perros, burros o humanos, respectivamente, como únicos reservorios de la infección. En el caso en que se considera simultáneamente a perros y burros como reservorios, el modelo (1) es modificado de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} H_{t+1} &= H_t + \beta_H V_t (A - H_t) - \gamma_H H_t \\ R_{t+1} &= R_t + \beta_R V_t (B - R_t) - \gamma_R R_t \\ P_{t+1} &= P_t + \beta_P V_t (D - P_t) - \gamma_P P_t \\ V_{t+1} &= V_t + \beta_P P_t (C - V_t) + \beta_R R_t (C - V_t) - \mu V_t \end{aligned} \quad (2)$$

Siguiendo la metodología presentada por Chaves y Hernandez [14] se obtienen a continuación las condiciones umbrales (R_0) para el establecimiento endémico de esta enfermedad cuando se considera un solo reservorio, modelo (1), y cuando se consideran a perros y burros como reservorios, modelo (2).

3 Cálculo de los umbrales de establecimiento de la Leishmaniasis Cutánea Americana.

Se emplea la aproximación de Anderson [2] que consiste en hallar los valores de equilibrio en las poblaciones de las especies involucradas en la dinámica de transmisión de un parásito, para luego determinar la condición que hace posible que tales valores sean mayores a 0.

Caso (1) Un solo Reservorio.

Para el sistema de ecuaciones presentado en (1), suponiendo $I = R$, se pueden obtener los siguientes valores de equilibrio ($\Delta H = \Delta R = \Delta V = \Delta P = 0$) para las especies involucradas en la dinámica:

$$\begin{aligned} H^* &= \frac{A\beta_H V^*}{\beta_H V^* + \gamma_H} \\ R^* &= \frac{B\beta_R V^*}{\beta_R V^* + \gamma_R} \\ V^* &= \frac{C\beta_R R^*}{\beta_R R^* + \mu} \\ P^* &= \frac{D\beta_P V^*}{\beta_P V^* + \gamma_P} \end{aligned} \quad (3)$$

Se puede demostrar que este sistema tiene un equilibrio trivial ($H^* = R^* = V^* = P^* = 0$) y uno no-trivial ($\neq 0$). Resolviendo el sistema (3) se obtiene la condición para el umbral de establecimiento de la enfermedad en vectores y reservorios:

$$R^* > 0, V^* > 0 \Leftrightarrow BC\beta_R^2 > \mu\gamma_R \quad (4)$$

y bajo esa condición $H^* > 0, P^* > 0$.

De la expresión (4) se obtiene que el umbral de persistencia endémica es:

$$R_0 = \frac{BC\beta_R^2}{\mu\gamma_R} > 1 \quad (5)$$

De manera genérica, este umbral queda expresado como:

$$R_0 = \frac{JC\beta_I^2}{\mu\gamma_I} > 1 \quad (6)$$

donde J puede ser A, B ó D , según se considere, respectivamente, a humanos ($I = H$), burros ($I = R$) o perros ($I = P$) como únicos reservorios de infección.

Caso (2) Dos Reservorios.

Analizando el sistema de ecuaciones (2) con igual metodología que el (1) se obtiene la condición umbral de establecimiento de la enfermedad en vectores y reservorios:

$$P^* > 0, R^* > 0, V^* > 0 \Leftrightarrow BC\beta_R^2\gamma_P + DC\beta_P^2\gamma_R > \mu\gamma_R\gamma_P \quad (7)$$

y bajo esa condición $H^* > 0$.

De la expresión (7) se obtiene entonces que cuando se consideran a perros y burros como reservorios el umbral de persistencia endémica es:

$$R_0 = \frac{C}{\mu} \left(\frac{B\beta_R^2}{\gamma_R} + \frac{D\beta_P^2}{\gamma_P} \right) > 1 \quad (8)$$

4 Cálculo de Parámetros a Utilizar en las Simulaciones

Las Tablas I y II muestran los valores de las variables y parámetros que se utilizan en las simulaciones del modelo. Algunos son tomados de referencias existentes en la literatura, otros se estiman según desarrollos presentados a continuación.

Tasa de mortalidad de vectores (μ): se conoce que para *Lu. longipalpis* Lutz & Neiva, μ es de 1.26 por ciclo de 3 días [16], es decir 0.42/día.

Tasa de recuperación de la infección (γ): la tasa de recuperación es el inverso del tiempo promedio de duración de la infección [3]. Para la simulación se tomaron valores dentro de lapsos sugeridos de duración de la enfermedad: 11 meses para perros [29], 4 años para burros y 6 semanas para humanos; de los cuales se obtienen los siguientes valores para las tasas de recuperación (1/día):

en perros: $\gamma_P = 0,003$; en burros: $\gamma_R = 0,0007$; en humanos: $\gamma_H = 0,024$.

Tamaño total de la población de Vectores (C): Aguilar et al. [1] presentan el número promedio de individuos de *Lu. panamensis* atraídos por burros (85.7), humanos (18.8) y perros (4.4) en 10 horas de esfuerzo. Suponiendo que: (a) todos los individuos de cada una de estas tres especies son igual de atractivos a los vectores, (b) *Lu. panamensis*, que es la especie dominante en la comunidad, es la responsable de la transmisión, (c) en las 10 horas de esfuerzo se encuentra el máximo de actividad de estos vectores; entonces, el tamaño total de la población de vectores se puede obtener sumando el producto del número de hospedadores totales por especie por el promedio de vectores atraídos. Es decir:

$$\begin{aligned} C &= A * 18,8 + B * 85,7 + D * 4,4 \\ C &= 124 * 18,8 + 28 * 85,7 + 43 * 4,4 = 4807. \end{aligned}$$

Tasas de infección, per capita, en encuentros entre vectores y hospedadores (β): Se calcularon resolviendo, para (β_i) y (V), sistemas de ecuaciones del tipo descrito a continuación:

$$\begin{aligned} \beta_i I_i (C - V) - \mu V &= 0 \\ \beta_i V (K_i - I_i) - \gamma I_i &= 0 \end{aligned}$$

donde I_i es el número de individuos infectados de la especie considerada como reservorio y K_i su tamaño total. Las tasas de infección de las otras especies se calcularon de la siguiente manera:

$$\beta_j = \frac{\gamma_j I_j}{V(K_j - I_j)}$$

donde el subíndice j indica las especies que son consideradas hospedadores incidentales y obviamente $j \neq i$.

5 Simulaciones

5.1 Comportamiento determinístico

Las simulaciones del modelo (1) se realizaron utilizando un algoritmo de iteración para ecuaciones en tiempo discreto, empleando el programa Matlab 5.3.1. Se realizaron cuatro simulaciones, variando cada vez los valores de: tasa de infección en encuentros entre vectores y las tres especies de hospedadores, según el(los) reservorio(s) considerado(s) (Tabla II), empleando en todos los casos los valores de los parámetros que aparecen en la Tabla I, y con las siguientes condiciones iniciales: los individuos de las poblaciones de vectores y humanos son todos susceptibles (es decir, no hay individuos infectados de estas especies), y hay 6 burros y 4 perros infectados.

En la figura 1(a) se presentan los resultados para el caso en el que se supone que los burros son los reservorios, y en la figura 1(b) se observa la dinámica cuando se supone que los perros son los reservorios. Aproximadamente a los 150 días se alcanzan los valores de prevalencia indicados por Aguilar et al. [1], los cuales son asintóticamente estables. En la figura 1(c) se observa el caso de los humanos considerados como reservorios, con la condición inicial de ausencia de humanos infectados. La enfermedad no se establece bajo estas condiciones.

En la figura 1(d) se presentan los resultados de la simulación con humanos considerados como reservorios, empleando la condición inicial de 1 humano infectado, además de los 6 burros y 4 perros. Se observa que en los primeros 700 días la tendencia en las prevalencias de las poblaciones de perros y la de los burros es a disminuir, y en los vectores y humanos aumenta. Hacia los 4000 días se observan tendencias a la estabilidad en todas las prevalencias, alcanzando valores de equilibrio muy cercanos a los de Aguilar et al. [1]. Una vez alcanzados estos se mantienen constantes. Los lapsos de tiempo en la figura 1(d) son demasiado grandes, a diferencia de los de la figura 1(a y b), por lo que si bien se observan valores de equilibrio similares a los de Aguilar et al. (1984), los supuestos del modelo podrían no cumplirse.

En la figura 2(a y b) se observan las dinámicas cuando burros y perros son considerados reservorios de infección. En la figura 2(a) se observa que los valores de prevalencia señalados por Aguilar et al. (1984) se alcanzan en un tiempo mucho menor, aproximadamente 27 días, en comparación con el caso cuando se considera a burros o perros como únicos reservorios de infección (aproximadamente 150 días). Sin embargo, en la figura 2(b) se observa que los valores en el equilibrio son mucho mayores que los presentados en Aguilar et al. [1].

Finalmente, debe observarse que en todos los casos (figuras 1 y 2) se verifica que cuando $R_0 > 1$ la infección se establece endémicamente (ver Tabla II).

5.2 Comportamiento en presencia de estocasticidad

Koopman et al. [25] indican que cuando las poblaciones en las que ocurre la transmisión de un patógeno son pequeñas, los fenómenos que ocurren a nivel individual tienen un mayor impacto sobre la dinámica poblacional en comparación con el caso en que las poblaciones son grandes. En el caso del foco de Las Rosas [1] las poblaciones de hospedadores eran pequeñas, por ende también las poblaciones infectadas. Lo anterior justifica conocer la dinámica de distribución de las infecciones, en adición al conocimiento de su comportamiento determinístico. La estocasticidad en sistemas poblacionales ha sido tradicionalmente catalogada como demográfica o ambiental [12]. La primera engloba efectos aleatorios producto de un tamaño poblacional pequeño y la segunda los efectos que posee un ambiente cambiante sobre la dinámica poblacional.

Una de las posibilidades para considerar la estocasticidad en un sistema es hacerlo de una manera aditiva. Cushing et al. [12] indican que esto se puede lograr si se considera la dinámica como un proceso no-lineal auto-regresivo. Esto significa que tiene la siguiente forma:

$$n_{t+1} = h(n_t) + E_t \quad (9)$$

donde h es el esqueleto determinístico del modelo y E_t , el ruido, es una variable aleatoria con distribución normal, media cero y varianza constante (σ^2), cuyos valores no están auto-correlacionados como función del tiempo (t).

A continuación se describe el comportamiento del sistema en presencia de ruido demográfico y ambiental.

Caso (I) Ruido de Naturaleza Demográfica

Cushing et al. [12] señalan que para adicionar ruido de naturaleza demográfica se debe hacer una transformación raíz cuadrada. Con el fin de considerar la estocasticidad demográfica en los procesos de recuperación e infección, el sistema presentado en (1) se re-escibe de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} H_{t+1} &= H_t + (\sqrt{\beta_H V_t (A - H_t)} + E_t)^2 - (\sqrt{\gamma_H H_t} + E_t)^2 \\ R_{t+1} &= R_t + (\sqrt{\beta_R V_t (B - R_t)} + E_t)^2 - (\sqrt{\gamma_R R_t} + E_t)^2 \\ P_{t+1} &= P_t + (\sqrt{\beta_P V_t (D - P_t)} + E_t)^2 - (\sqrt{\gamma_P P_t} + E_t)^2 \\ V_{t+1} &= V_t + (\sqrt{\beta_I I_t (C - V_t)} + E_t)^2 - (\sqrt{\mu V_t} + E_t)^2 \end{aligned} \quad (10)$$

Para las simulaciones del sistema (10) se empleó el programa Matlab 5.3.1. Para cada caso se realizaron 40 simulaciones. Se utilizaron los mismos valores de los parámetros y condiciones iniciales empleados para estudiar el comportamiento determinístico. Se tomó $\sigma_{E_t}^2 = 0,01$, ya que se observó que valores mayores pueden conducir a la extinción instantánea de la infección al producirse una recuperación inmediata de todos los individuos infectados (simulaciones no mostradas aquí).

El caso en el que solo los burros son reservorios de infección se observa en la figura 3(a). El tiempo en el que se alcanzan los valores de prevalencia presentados en Aguilar et al. [1] es menor (alrededor de los 100 días) en comparación con los 150 días que se observan en el caso determinístico correspondiente (figura 1(a)). Un comportamiento similar puede observarse al considerar a los perros como reservorios (figuras 3(b) y 1(b)). Sin embargo, en ambas situaciones un aumento de la varianza del ruido puede llevar a la extinción de la infección, figura 3 (c y d), produciéndose brotes epidémicos en lugar de endémicos.

En lo que respecta al caso en el que se considera a burros y perros simultáneamente como reservorios de parásitos, la ecuación de la dinámica de infección en los vectores de (10) se modifica de la siguiente manera:

$$V_{t+1} = V_t + (\sqrt{\beta_R R_t (C - V_t)} + E_t)^2 + (\sqrt{\beta_P P_t (C - V_t)} + E_t)^2 \quad (11)$$

La figura 4 muestra la dinámica de infección para esta situación. En la figura 4(a) ($\sigma_{E_t}^2 = 0,0001$) se observa que los valores de prevalencia de Aguilar et al. [1] se alcanzan alrededor de los 20 días. Al igual que en el caso anterior, un aumento en la magnitud de la varianza del proceso autoregresivo no-lineal ($\sigma_{E_t}^2 = 0,01$), figura 4 (b), hace que la dispersión de las prevalencias sea mayor, lo cual puede conducir a la extinción de la infección, es decir, a la ocurrencia de brotes epidémicos. También se puede apreciar en la figura 4, que el tiempo en el que se alcanzan las prevalencias indicadas por Aguilar et al. [1] es mucho menor a cuando se considera un solo reservorio (figura 3).

Caso (II) Ruido de Naturaleza Ambiental

Para adicionar ruido de naturaleza ambiental se realiza una transformación logarítmica [12]. El sistema de ecuaciones en diferencias presentado en (2) se re-escribe de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
Ln(H_{t+1}) &= Ln(H_t + \beta_H V_t(A - H_t) - \gamma_H H_t) + E_t \\
Ln(R_{t+1}) &= Ln(R_t + \beta_R V_t(B - R_t) - \gamma_R R_t) + E_t \\
Ln(P_{t+1}) &= Ln(P_t + \beta_P V_t(D - P_t) - \gamma_P P_t) + E_t \\
Ln(H_{t+1}) &= Ln(V_t + (\beta_R R_t + \beta_P P_t)(C - V_t) - \mu V_t) + E_t
\end{aligned} \tag{12}$$

En la figura 5 se muestran las dinámicas cuando se supone a perros y burros como reservorios, variando la magnitud de la varianza ($\sigma_{E_t}^2$) de E_t . Al igual que en el caso de estocasticidad demográfica, una disminución en la varianza del ruido conlleva una disminución en la dispersión de las prevalencias (figura 5).

La información suministrada por Aguilar et al. [1], no indica que para el momento en el que ocurrió el brote epidémico en Las Rosas haya ocurrido alguna perturbación en la naturaleza, y dados los tamaños pequeños de las poblaciones, es lógico pensar que el principal tipo de estocasticidad que pudo haber actuado en ese momento fue la demográfica.

6 Discusión

De las simulaciones del comportamiento determinístico del modelo (figuras 1 y 2), se puede concluir que, al menos en el caso del foco de Las Rosas, los humanos no fueron los reservorios de la infección. Esta afirmación puede sustentarse, fundamentalmente, en el tiempo del desarrollo de las dinámicas el cual es muy extenso en este caso. Como ya se indicó, considerar que seres humanos no sean reservorios de infección es una posibilidad aceptada entre estudiosos de la Leishmaniasis Cutánea [6, 27].

Las evidencias a favor de que los humanos sean reservorios de parásitos provienen de infecciones experimentales de flebotominos al ser alimentados artificialmente sobre lesiones de humanos [34] y de presencia de ADN de Leishmania braziliensis en la sangre de una persona cuyas lesiones tenían más de treinta años de haber sanado [20]. Estas evidencias deben ser consideradas con cuidado, pues observaciones hechas a nivel de un número muy limitado de individuos son inadecuadas para hacer inferencias sobre procesos que ocurren a nivel poblacional. Entre otras razones debe considerarse lo siguiente:

- (i) Ewald [17] indica que en el caso de los patógenos que afectan a humanos el comportamiento asumido por los últimos puede determinar el rumbo evolutivo que toma la virulencia del patógeno. En el caso de la única infección documentada de vectores, por parásitos de LCA, al ser alimentados sobre humanos [34], vale la pena resaltar que la infección fue

producto de la alimentación de los insectos sobre lesiones, lo cual pudo haber influido sobre la facilidad de la infección, pues se conoce que en las lesiones se concentran los parásitos en la LCA [22]. Adicionalmente, debe considerarse que la protección de las lesiones cutáneas es una práctica común debido al riesgo de la adquisición de una infección secundaria. Este hecho hace improbable que en condiciones naturales una persona sea picada sobre una de sus lesiones. Por lo tanto, para poder hacer inferencias sobre la probabilidad de que ocurra este hecho en la dinámica de transmisión de un foco, los datos deben obtenerse a nivel poblacional. Por otra parte, la evidencia de Guevara et al. [20] es sobre la circulación de secuencias de ADN de *Leishmania braziliensis* en la sangre de seres humanos, no de parásitos, es decir, es una evidencia indirecta.

- (ii) Levins [26] indica que en los brotes zoonóticos, es decir, cuando un patógeno que regularmente afecta a una especie animal, empieza a infectar a humanos, el ambiente que los seres humanos ofrecen a los parásitos es desconocido para estos al inicio del brote. Si además se considera que los tiempos generacionales de los parásitos son cortos, se puede suponer que los patógenos son seleccionados de manera tal, que al inicio de los brotes los parásitos pueden ser muy diferentes de aquellos que circulan en los últimos casos. Esto permitiría explicar las observaciones de un foco antroponótico en Afganistán, donde tradicionalmente la enfermedad era una zoonosis [23]. El mismo ocurrió en una época de gran stress social para los habitantes de dicho país, la dictadura Talibán. Esto podría ser un ejemplo de la posibilidad de evolución de los parásitos de *Leishmania* hacia formas en las que humanos, en una situación de vulnerabilidad social, podrían ser los reservorios de la enfermedad. Por esta razón no debe desestimarse, a priori, que los humanos puedan ser reservorios de infecciones de Leishmaniasis Cutáneas, sino que se debe propiciar la realización de estudios, como los señalados por Scorza y Rojas [34], donde se evalúe la posibilidad de la transmisión intradomiciliar de la LCA, de los humanos como reservorios de infección y del medio social como determinante del riesgo de infección en una población.

Desde una perspectiva evolutiva, May y Anderson [28] señalan que la persistencia de una enfermedad se ve favorecida por una larga duración de la infección. De las tres especies de vertebrados hospedadores de *Leishmania* en el foco de Las Rosas, los humanos son los que poseen las infecciones más cortas (considerando que la misma coincide con la duración de las lesiones). Esto

podría respaldar el argumento de que los humanos no son reservorios de estos parásitos.

La información que arrojan las simulaciones para estudiar el problema de si los reservorios eran burros, perros o ambas especies, no son tan claras como en el caso de los humanos. Por una parte, el comportamiento determinístico permite apreciar dinámicas muy similares en el caso en que se considera a los burros o a los perros como únicos reservorios de la infección. Cuando ambas especies son consideradas simultáneamente como reservorios el tiempo que se tarda en alcanzar las prevalencias indicadas por Aguilar et al. [1] disminuye. Este resultado es de esperarse si se considera que el R_0 de la infección aumenta linealmente como función del número de hospedadores, fenómeno que ocurre al considerarse las dos especies como reservorios. Aguilar et al. [1] no indican el tiempo de desarrollo del brote por lo que no se pueden hacer comparaciones. Por otra parte, se podrían comparar las prevalencias de los vectores, pero desafortunadamente, en el caso del foco de Las Rosas, Aguilar et al. [1] no proveen este dato por considerar irrelevante el hecho de que en los flebótomos infectados con parásitos de *Leishmania* las formas no eran promastigotas. Tradicionalmente estas formas son consideradas como infectivas, aunque esto es materia en discusión, dadas las evidencias de que formas parecidas a las amastigotas también podrían ser infectivas [5]. Además, las prevalencias de los vectores en las simulaciones están contenidas dentro del intervalo de valores que han arrojado los trabajos de campo [4, 18], esto es, menores del 2%.

Como otra evidencia, Reithinger y Davies [31] indican que los perros posiblemente no sean los reservorios primarios de la LCA, basados en estudios de factores de riesgo a nivel individual. Esta es una aproximación que epistemológicamente no es acertada ya que se están haciendo inferencias a nivel poblacional de datos analizados desde una perspectiva individual [32]. Se estaría incurriendo en lo que en epidemiología es conocido como la "Falacia Ecológica" [35]. Reithinger y Davies [31] también señalan el fracaso de las medidas de control realizadas sobre poblaciones de perros con el objetivo de disminuir la incidencia de la enfermedad, lo que sí es una observación valiosa, pues es sobre la dinámica de transmisión de la enfermedad a una escala poblacional siendo un indicio de que los perros pueden no ser reservorios importantes en esta infección.

Tomando en cuenta las evidencias de Aguilar et al. [1] sobre la aparición del brote después de la introducción de burros infectados, y además, que el valor de R_0 aumenta como función de la duración de la enfermedad en la especie que es reservorio de la infección, nos podría conducir a considerar que los burros son reservorios más importantes que los perros, ya que la duración de la enfermedad es mayor en los burros. Por otra parte, suponiendo que la

probabilidad de infección por unidad de masa corporal es similar, y siendo el tamaño de los burros mayor que el de los perros, entonces la probabilidad de infección de los vectores por cada burro será mayor que por cada perro. Los argumentos enumerados también implican que en el escenario en el que ambas especies (burros y perros) sean reservorios de infección, la fuente más importante de infección a los vectores serían los burros. Sin duda alguna, este es un problema que podrá comprenderse mejor en la medida en que se realicen experimentos sobre la capacidad vectorial de los flebotominos alimentándose sobre estas especies de hospedadores.

Finalmente, los resultados presentados aquí hacen resaltar la necesidad de trabajos experimentales orientados y diseñados para el estudio de la dinámica de transmisión de la LCA, como los realizados por Feliciangeli y Rabinovich [18] y Rabinovich y Feliciangeli [30], donde además se incluya el estudio de la dinámica de infección en los reservorios. Esto facilitará el establecimiento de mecanismos que permitan el desarrollo de modelos más reales sobre esta dinámica; todo esto con el fin de proponer mecanismos de control más efectivos y del desarrollo de sistemas de alerta temprana.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a Olinda Delgado del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela, y a Julia Sánchez de la Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado", por compartir sus experiencias en el estudio de la Leishmaniasis Cutánea Americana. Un agradecimiento especial para nuestro amigo Diego J. Rodríguez por su invaluable y constante consejo. El contenido de este trabajo es parte de la Tesis de M.Sc. de LFC. Trabajo financiado parcialmente por la Fundación Polar (LFC) y por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV, Proyecto individual No. PI.03.31.4971.2004 (MJH).

Parámetro o Variable	Significado	Valor
H'	Tasa instantánea de infección de Humanos	-
R'	Tasa instantánea de infección de Burros	-
V'	Tasa instantánea de infección de Vectores	-
P'	Tasa instantánea de infección de Perros	-
H	Humanos Infectados	16^a
V	Vectores Infectados	-
R	Burros Infectados	6^a
P	Perros Infectados	4^a
A	Tamaño de la población de Humanos	124^b
B	Tamaño de la población de Burros	28^b
C	Tamaño de la población de Vectores	4807^c
D	Tamaño de la población de Perros	43^b
μ	Tasa de mortalidad del Vector (1/día)	$0,42^c$
β_R	Tasa de infección, per capita, en encuentro entre Vectores y Burros (1/(individuo·día))	Ver Tabla II
β_H	Tasa de infección, per capita, en encuentro entre Vectores y Humanos (1/(individuo·día))	Ver Tabla II
β_P	Tasa de infección, per capita, en encuentro entre Vectores y Perros (1/(individuo·día))	Ver Tabla II
γ_R	Tasa de recuperación de la infección de los Burros (1/día)	$0,0007^c$
γ_H	Tasa de recuperación de la infección de los Humanos (1/día)	$0,024^c$
γ_P	Tasa de recuperación de la infección de los Perros (1/día)	$0,003^c$

^aValores registrados por Aguilar *et al.* [1] al momento de realizar el estudio

^bTomado de Aguilar *et al.* [1]

^cCálculo descrito en sección Cálculo de parámetros

Cuadro 1: Variables y parámetros usados en las simulaciones del modelo sobre la dinámica de transmisión de Leishmaniasis Cutánea Americana en Las Rosas, Estado Cojedes

Reservorio	β_H	β_R	β_P	V	Prevalencia (%)	R_0
Humanos	0.000139	0.00000734	0.0000118	24.00	0.50	1.143
Perros	0.000948	0.0000509	0.0000821	4.00	0.08	1.106
Burros	0.000982	0.0000527	0.0000850	4.00	0.08	1.271
Burros-Perros	0.000982 ^a	0.0000527 ^a	0.0000850 ^a	8.00	0.16	2.456

^aSe emplean los mismos valores que cuando los burros son los reservorios

Cuadro 2: Valores de las tasas de infección ($\text{individuo}^{-1}\text{día}^{-1}$) en encuentros entre vectores y humanos (β_H) o burros (β_R) o perros (β_P), números de vectores infectados (V) y prevalencia en vectores, estimados suponiendo distintos reservorios

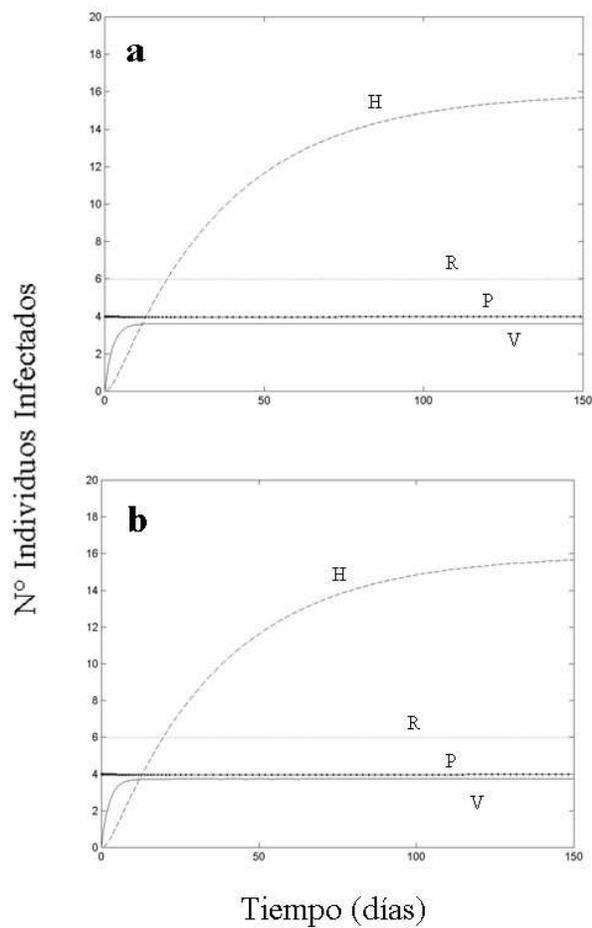


Figura 1: Simulación de dinámicas de prevalencia en Humanos (H), Burros (R), Perros (P) y Vectores (V), suponiendo un solo reservorio: (a) Burros, (b) Perros.

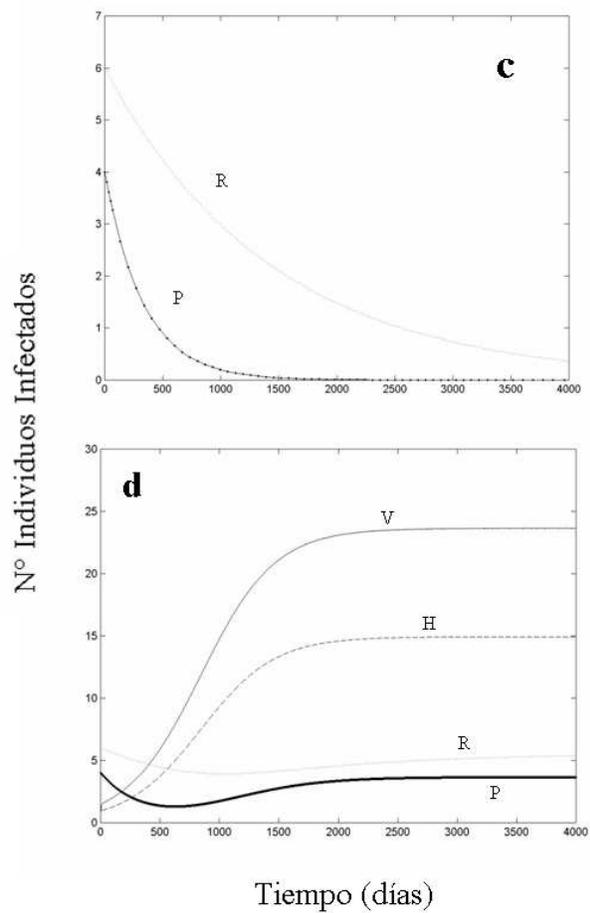


Figura 1: (c) Humanos y condición inicial de 0 humanos infectados, (d) Humanos y condición inicial de 1 humano infectado.

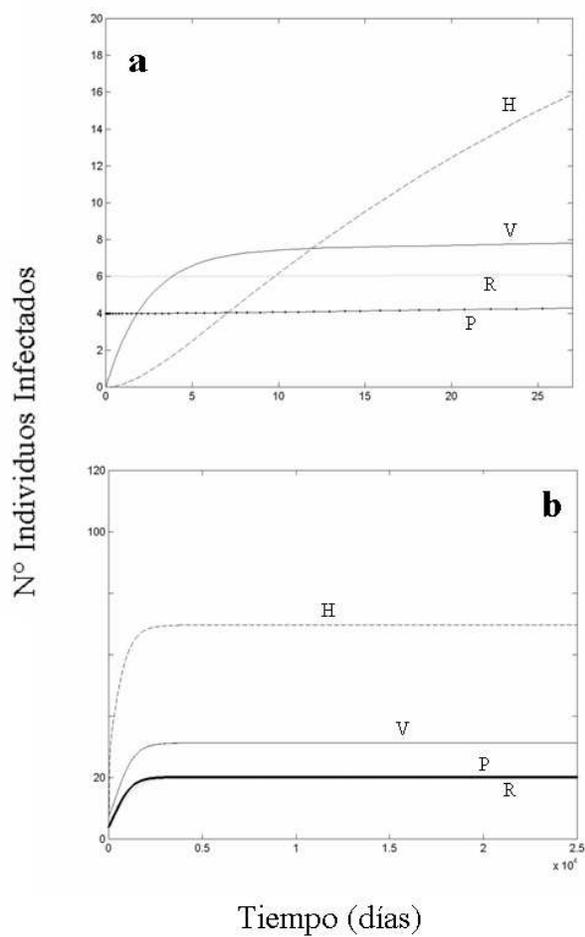


Figura 2: Prevalencia en H , R , P y V , suponiendo que burros y perros son reservorios de infección. Simulación de dinámicas hasta el día (a) 27 (b) 25000.

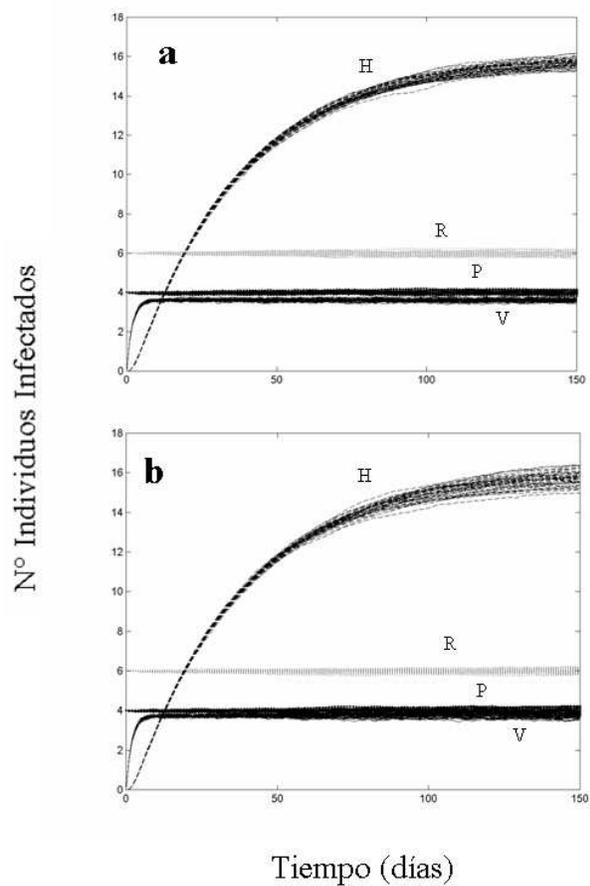


Figura 3: Prevalencia en H , R , P y V , suponiendo un solo reservorio (I) y que hay ruido de naturaleza demográfica en la recuperación de hospedadores, en la mortalidad de vectores, y en el proceso de infección. Simulación de dinámicas con: (a) $I = R$, $\sigma_{Et}^2 = 0,0001$, (b) $I = P$, $\sigma_{Et}^2 = 0,0001$.

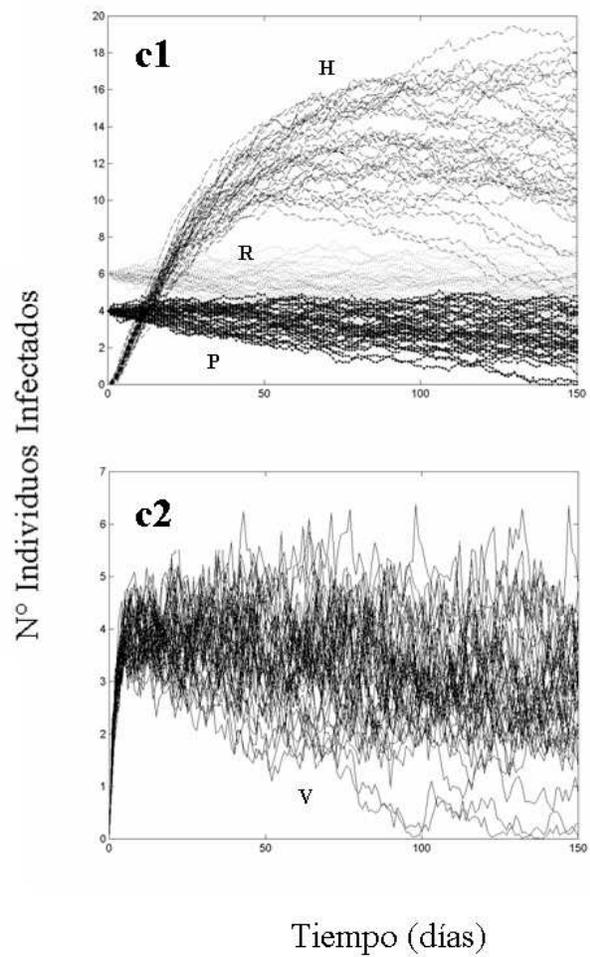


Figura 3: (c1 y c2) $I = R$, $\sigma_{Et}^2 = 0,01$. Se presenta la dinámica de vectores aparte para mayor claridad.

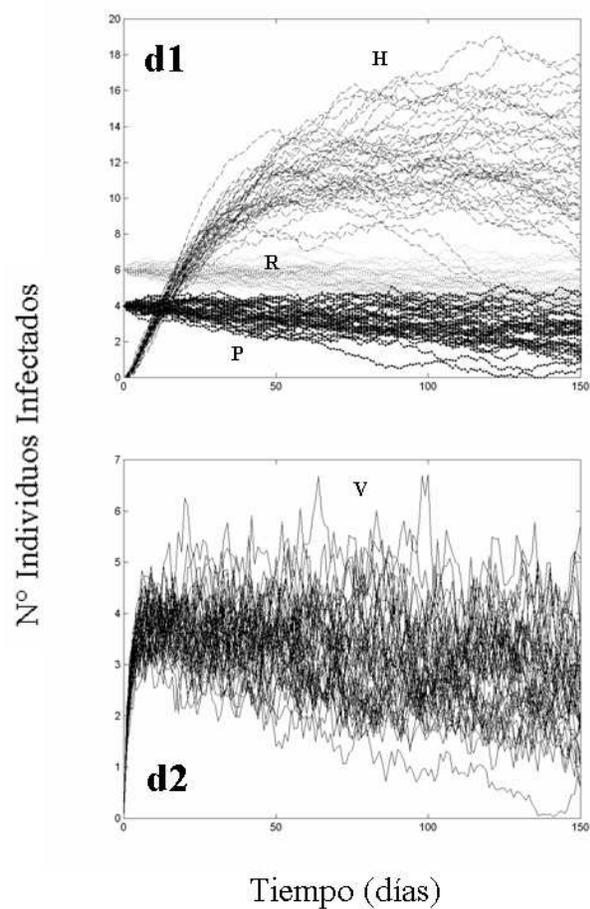


Figura 3: (d1 y d2) $I = P$, $\sigma_{Et}^2 = 0,01$. Se presenta la dinámica de vectores aparte para mayor claridad.

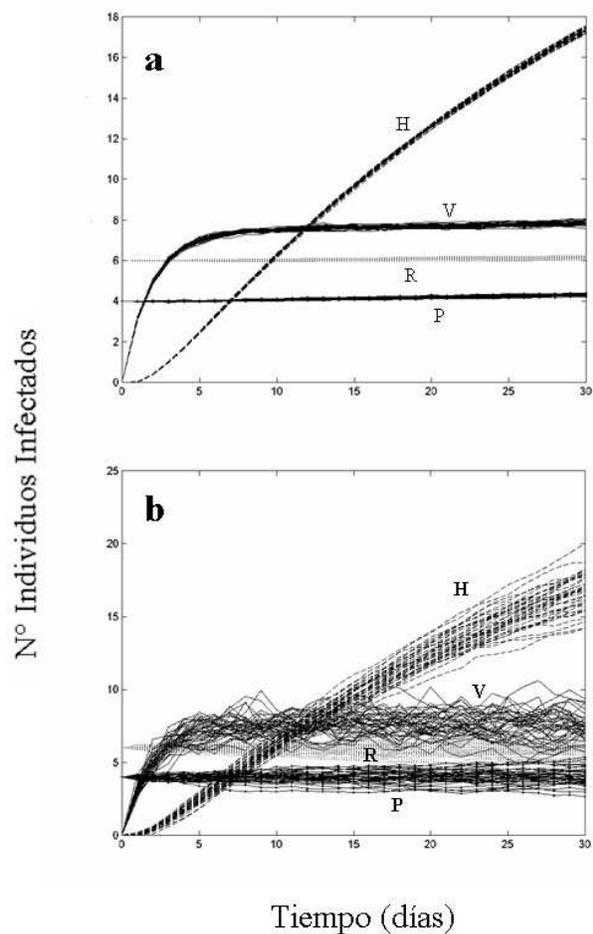


Figura 4: Prevalencia en H , R , P y V , suponiendo que burros y perros son reservorios y que hay ruido de naturaleza demográfica en la recuperación de hospedadores, en la mortalidad de vectores, y en el proceso de infección; (a) $\sigma_{Et}^2 = 0,0001$, (b) $\sigma_{Et}^2 = 0,01$.

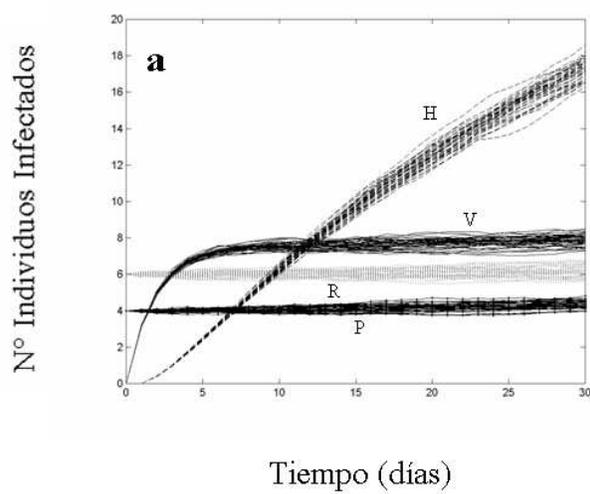


Figura 5: Prevalencia en H , R , P y V , suponiendo que burros y perros son reservorios y que hay ruido de naturaleza ambiental, (a) $\sigma_{Et}^2 = 0,0001$.

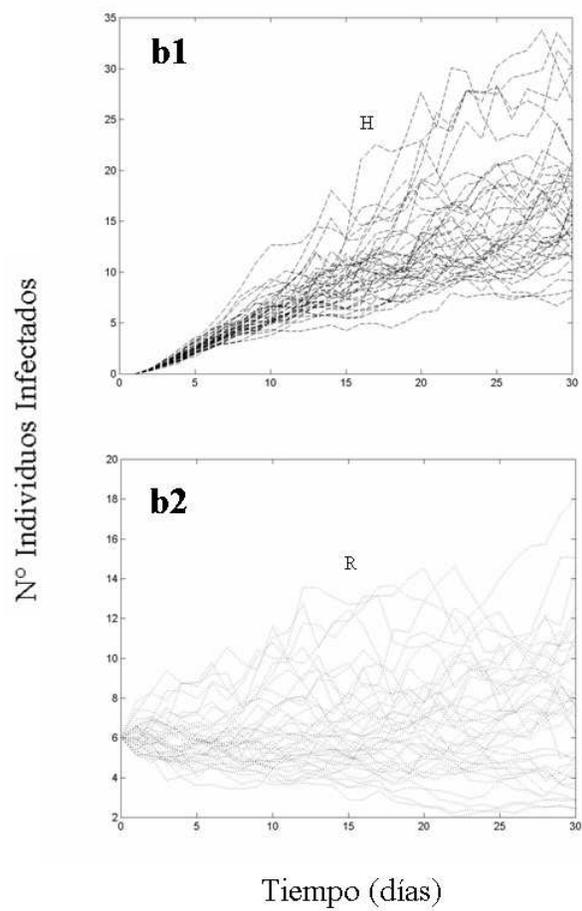


Figura 5: (b1, b2) $\sigma_{Et}^2 = 0,01$.

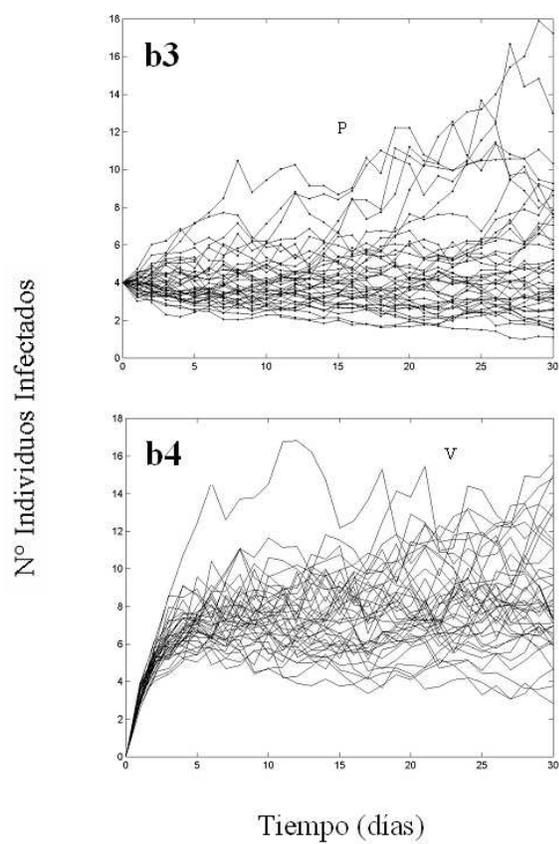


Figura 5: (b3, b4) $\sigma_{Et}^2 = 0,01$.

Referencias

- [1] Aguilar, C. M., Fernández, E., Fernández, R., Deane, L.M., *Study of an outbreak of cutaneous Leishmaniasis in Venezuela*. The Role of domestic animals, Mem. Inst. Oswaldo Cruz, **79** (1984), 181–195.
- [2] Anderson, R.M., *Populations and Infectious Diseases: Ecology or Epidemiology?*, J. Anim. Ecol., **60** (1991), 1–50.
- [3] Anderson, R. M., May, R. M., *Infectious Diseases of Humans*, Oxford University Press: Oxford, 1992.
- [4] Añez, N., Nieves, E., Cazorla, D., Oviedo, M., Yarbuh, A. L., Valera, M., *Epidemiology of cutaneous Leishmaniasis in Mérida, Venezuela III. Altitudinal distribution, age structure, natural infection and feeding behaviour of sandflies and their relation to the risk of transmission*, Ann. Trop. Med. Parasitol., **88** (1994), 279–287.
- [5] Añez, N., Tang, Y., Rojas, A., Crisante, G., Killick-Kendrick, M., Killick-Kendrick, R., *Detection of amastigote-like forms in the valve of Phlebotomus papatasi infected with Leishmania major*, Mem. Inst. Oswaldo Cruz, **98** (2003), 495–498.
- [6] Ashford, R. W., *The Leishmaniasis as model zoonoses*, Ann. Trop. Med. Parasitol., **91**, (1997), 693–710.
- [7] Awerbuch, T., *Evolution of Mathematical Models of Epidemics*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 740 (1994), 232–241.
- [8] Bailey, N. T. J., *Biomathematics of Malaria*, Griffin: London, 1982.
- [9] Bonfante-Garrido, R., Barroeta, S., *Leishmanias y Leishmaniasis con especial referencia a Venezuela*, Tipografía y Litografía Horizonte: Barquisimeto, 2002.
- [10] Burattini, M. N., Coutinho, F. A. B., López, L. F., Massad, E., *Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations*, J. Biol. Syst., 6 (1998), 337–356.
- [11] Convit, J., Castellano, P., Rondon, A., Pinardi, M., Urlich, M., Castes, M., Bloom, B., Garcia, L., *Immunotherapy versus Chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis*, Lancet, 1 (8530) (1987), 401–405.

- [12] Cushing, J. M., Costantino, R. F., Dennis, B., Desharnais, R. A., Henson, M. A., *Chaos in Ecology, Experimental Nonlinear Dynamics*, Academic Press: Amsterdam, 2003.
- [13] Chaves, L. F., *Un modelo matemático simple sobre la dinámica de transmisión de la leishmaniasis cutánea americana*, [M.Sc. Tesis], Caracas: Postgrado en Ecología, Instituto de Zoología Tropical, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela, 84pp, 2003.
- [14] Chaves, L. F., Hernandez, M. J., *Mathematical Modelling of American Cutaneous Leishmaniasis: incidental hosts and threshold conditions for infection persistence*, *Acta Tropica*, **92** (2004), 245–252.
- [15] Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., Metz, J. A. J., *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, *J. Math. Biol.*, **28** (1990), 365–382.
- [16] Dye, C., *The Logic of Visceral leishmaniasis control*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **55** (1996), 125–130.
- [17] Ewald, P. W., *The evolution of virulence*, *Sci. Amer.*, **268** (1993), 56–62.
- [18] Feliciangeli, M. D., Rabinovich, J., *Abundance of *Lutzomyia ovallesi* but no *Lu. gomezi* (Diptera: Psychodidae) correlated with cutaneous leishmaniasis incidence in north-central Venezuela*, *Med. Vet. Entomol.*, **12** (1998), 121–131.
- [19] Gratz, N. G., *Emerging and resurging vector-borne diseases*, *Ann. Rev. Entomol.*, **44** (1999), 51–75.
- [20] Guevara, P., Ramírez, J.L., Rojas, E., Scorza, J.V., González, N., Añez, N., *Leishmania braziliensis in blood 30 years after cure*, *Lancet*, **341** (1993)1341.
- [21] Hasibeder, G., Dye, C., Carpenter, J., *Mathematical Modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis*, *Parasitology*, **105** (1992), 43–53.
- [22] Herwaldt, B. L., *Leishmaniasis*, *Lancet*, **354** (1999), 1191–1199.
- [23] Hewitt, S., Reyburn, H., Ashford, R., Rowland, M., *Anthroponotic cutaneous leishmaniasis in Kabul, Afghanistan: vertical distribution of cases in apartment blocks*, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **92** (1998), 273–274.

-
- [24] Killick-Kendrick, R., Ward, R. D., *Ecology of Leishmania*, Parasitology, **82** (1981), 143–152.
- [25] Koopman, J. S., Jacquez, G., Chick, S. E., *New data and tools for integrating discrete and continuous population modeling strategies*, Ann. N. Y. Acad. Sci., **954** (2001), 268–294.
- [26] Levins, R., *Natural Selection in Pathogens*, Ann. N. Y. Acad. Sci., **740** (1994), 260–270.
- [27] Lysenko, A. J., Beljaev, A. E., *Quantitative approaches to epidemiology. En: The Leishmaniasis in Biology and Medicine*, (W. Peters y R. Killick-Kendrick eds.), Vol. I: 263–290, Academic Press: London, 1987.
- [28] May, R. M., Anderson, R. M., *Population biology of infectious diseases: Part II*, Nature, **280** (1979), 455–461.
- [29] Pirmez, C., Marzochi, M. C. A., Coutinho, S. G., *Experimental canine cutaneous leishmaniasis (Leishmania braziliensis braziliensis)*, Mem. Inst. Oswaldo Cruz, **83** (1988), 141–151.
- [30] Rabinovich, J. E., Feliciangeli, M. D., *Parameters of Leishmania braziliensis transmisión by indoor Lutzomyia ovallesi in Venezuela*, Am. J. Trop. Med. Hyg., **70** (2004), 373–382.
- [31] Reithinger, R., Davies, C. R., *Is the domestic dog (Canis familiaris) a reservoir host of American cutaneous Leishmaniasis? A critical review of the current evidence*, Am. J. Trop. Med. Hyg., **61** (1999), 530–541.
- [32] Schwartz, S., *The fallacy of ecological fallacy: the potential misuse of a concept and the consequences*, Am. J. Public Health, **84** (1994), 819–824.
- [33] Scorza, J. V., *La epidemiología de la Leishmaniasis tegumentaria en Venezuela: Situación Actual*, Bol. Dir. Malariol. San. Amb., **28** (1988), 69–74.
- [34] Scorza, J. V., Rojas, E., *La Leishmaniasis tegumentaria venezolana: Problemática contemporánea en el estado Trujillo*, soluciones, Bol. Dir. Malariol. San. Amb., **30** (1990), 1–6.
- [35] Susser, M., *The logic in ecological: I. The logic of analysis*, Am. J. Public Health., **84** (1994), 825–829.