

Modelos matemáticos y dinámica de transmisión de la Leishmaniasis Cutánea Americana.

Luis Fernando Chaves*, Maria-Josefina Hernández

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

* Dirección Actual: Department of Ecology and Evolutionary Biology, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA.

e-mail: lchaves@strix.ciens.ucv.ve (LFC) mjhernan@strix.ciens.ucv.ve (MJH)

Resumen

Se presenta una revisión sobre aspectos de la epidemiología de la Leishmaniasis Cutánea Americana (LCA), enfatizando los procesos relevantes para entender la dinámica de transmisión de dicha enfermedad. Seguidamente, se presentan los modelos y conceptos clásicos utilizados en el modelaje de las enfermedades transmitidas por vectores, para las Leishmaniasis y finalmente para la LCA.

Palabras Clave: Leishmaniasis cutánea americana, Modelos Matemáticos.

I.- Aspectos de la Ecología y Epidemiología de la Leishmaniasis Cutánea Americana.

Leishmaniasis es el nombre que se le da al conjunto de zoonosis causadas por protozoarios pertenecientes al género *Leishmania* y que son transmitidas a varias especies de vertebrados, el ser humano incluido, por flebotominos (Diptera : Psychodidae) (Service, 2000).

El término zoonosis (Ashford, 1997) es la denominación dada a las parasitosis que afectan a humanos y que se caracterizan porque los parásitos poseen hospedadores diferentes a los humanos en su ciclo de vida. Evidentemente este es un concepto antropocéntrico (Killick-Kendrick & Ward, 1981), aunque operativo a la hora de modelar el mecanismo de transmisión en una población humana, ya que permite describir la dinámica de transmisión en una especie focal con relación a una comunidad de especies susceptibles a la infección por una misma especie de parásito.

Sobre la riqueza de especies pertenecientes al género *Leishmania* existen varias opiniones: 30 especies de las cuales 21 son capaces de infectar al hombre (Shaw, 1994), 14 especies de las cuales nueve infectan humanos (Ashford, 1997) y nueve de las cuales seis son capaces de infectar a humanos (Bush et al., 2001).

Esta riqueza de especies de parásitos está justificada principalmente por el hecho de que existen diversas etiologías en los seres humanos

(leishmaniasis visceral y leishmaniasis cutánea y por los patrones de desarrollo en los vectores, en medios de cultivo y en modelos experimentales (Adler, 1964; Herwaldt, 1999; Schlein, 1993).

Para tener una idea de la magnitud del problema de salud pública de las leishmaniasis vale la pena citar las estadísticas asociadas a este grupo de enfermedades. Para principios de los años 90 el conjunto de las leishmaniasis presentaban una incidencia (número de individuos con nuevas infecciones por unidad de tiempo) de 414000 casos anuales, y una prevalencia (número de individuos infectados en un momento dado) de 1278000 (Olshansky et al. 1997). Según la Organización Mundial de la Salud, en una estimación más reciente, la prevalencia es de 12 millones de casos y la incidencia de 2 millones de casos anuales, de los cuales 1,5 millones son de tipo cutáneo/muco-cutáneo, siendo endémica en 88 países (Bush et al., 2001). Este aumento en el número de casos ha permitido catalogar a este conjunto de dolencias como enfermedades resurgentes a nivel global, dada su reaparición en lugares donde previamente habían sido erradicadas o controladas (Gratz, 1999).

Como se ha mostrado, el problema de las leishmaniasis es muy complejo, entre otras razones por la gran diversidad de especies de parásitos y de etiologías asociadas a ellos, así como por presentar epidemiologías muy variadas de acuerdo al paisaje donde ocurre la transmisión (Killick-Kendrick & Ward, 1981). Por este motivo, este trabajo será enfocado solamente al problema de la leishmaniasis cutánea americana (LCA).

La leishmaniasis cutánea americana es causada por parásitos pertenecientes al género *Leishmania* y subgéneros (*leishmania*) y (*viannia*) transmitidas por flebotominos del género *Lutzomyia* (Lainson, 1983; Shaw & Lainson, 1987).

Sobre la antigüedad y origen de esta enfermedad en el continente americano Lainson (1983) señala que la misma puede remontarse a tiempos precolombinos (años 400 a 900 d.C.) con base en la evidencia obtenida a través del estudio de las cerámicas de pueblos indígenas de Perú y Ecuador, que muestran rostros humanos con mutilaciones similares a aquellas que presentan las personas que padecen leishmaniasis cutánea. Adicionalmente, Lainson (1983) indica el hecho de que algunos de los mamíferos suramericanos más primitivos como las perezas, osos hormigueros y armadillos son hospedadores naturales de las Leishmanias asociadas a la etología cutánea. En Venezuela hay referencias sobre la posible existencia de esta enfermedad desde el siglo XVI (Pardo, 1988), pues crónicas de la época indican que una esclava propiedad de Diego de Hermosilla, tenía la nariz comida por bubas, una de los nombres dados a la LCA en esa época.

El primer registro clínico de leishmaniasis cutánea americana se remonta a 1859 cuando el Dr. Villar en Perú describe a un paciente con una lesión de "uta", siendo la descripción de esta como una lesión parecida al botón de Aleppo (nombre dado a un tipo lesión característica de la leishmaniasis cutánea del viejo mundo). Sobre la implicación de los flebotomos como transmisores de la Leishmaniasis la referencia más antigua es de 1764 escrita por el caballero Cosme Bueno (Lainson, 1983).

En Venezuela la leishmaniasis cutánea americana está presente de manera endémica y focal en todos los estados, a excepción de Delta Amacuro (Bonfante-Garrido & Barroeta, 2002). Sobre los parásitos circulantes en los diferentes focos del país se tiene lo siguiente: *Leishmania (leishmania) venezuelensis*, en el foco de las afueras de Barquisimeto (río Turbio, Bosque Macuto) (Bonfante-Garrido & Barroeta, 2002; Shaw & Lainson, 1987), *Leishmania (viannia) braziliensis*, *Leishmania (leishmania) pifanoi*, *Leishmania (viannia) colombiense* y *Leishmania (viannia) guyanensis* en los focos de los estados Cojedes, Portuguesa, Lara, Trujillo y Yaracuy (Bonfante-Garrido & Barroeta, 2002; Shaw & Lainson, 1987); *Leishmania (leishmania) amazonensis* en Mérida y Barinas (Shaw & Lainson, 1987).

En lo que respecta a la prevalencia de LCA en los habitantes de Venezuela se tiene que para 1992 la prevalencia más alta se encuentra en el estado Lara, seguido por Trujillo, Mérida y Táchira (Bonfante-Garrido & Barroeta, 2002). Para 1988 al menos las tres cuartas partes de todos los casos del país se registraban en los Andes Venezolanos, principalmente en el estado Trujillo (Scorza, 1988). Para todo el país se estima una incidencia de más de 4000 casos clínicos al año (Convit et al, 1987).

Los reservorios de la Leishmaniasis Cutánea Americana son catalogados como tales si cumplen con las siguientes condiciones: los parásitos aislados son indistinguibles de los que afectan a los humanos, las infecciones no son raras en tales animales, los vectores se alimentan frecuentemente en animales de esa especie y el curso de la infección en tales animales es tal que los vectores se infectan con facilidad al alimentarse sobre ellos (Killick-Kendrick & Ward, 1981). Shaw & Lainson (1987) adicionalmente proponen que los reservorios deben ser clasificados como primarios o secundarios de acuerdo a la habilidad de ser una fuente de infección en un foco, o no, respectivamente.

En Venezuela se han propuesto como principales reservorios de leishmanias a: rabipelados, *Didelphis marsupialis*, (Scorza et al., 1986); burros, *Equus asinus*, y perros, *Canis familiaris*, (Aguilar et al., 1984), aunque la lista puede ser mayor incluyendo a otros animales domésticos (Bonfante-Garrido & Barroeta, 2002) y otros animales silvestres como lo son algunas especies de *Proechimys* y *Oryzomys* (Shaw & Lainson, 1987). Si bien se ha demostrado que *Lutzomyia youngi* es capaz de infectarse al alimentarse sobre lesiones de humanos infectados con *L. (v.) braziliensis* (Scorza & Rojas, 1990), la importancia del hombre como posible fuente de infección para la transmisión a otros humanos en condiciones naturales no ha podido ser demostrada (Reithinger & Davies, 1999).

Los vectores de la leishmaniasis es uno de los aspectos más interesantes involucrados en la dinámica de transmisión de esta enfermedad. Los Flebotominos son insectos que no exceden los 3 mm de longitud, se reconocen por poseer cuerpos velludos, descansar con las alas formando un ángulo por encima de su abdomen y ser silenciosos al atacar (Killick-Kendrick, 1999).

Como bien señalan Killick-Kendrick & Ward (1981) la riqueza de especies de la fauna flebotomínica es muy grande en los focos de las leishmaniasis del Nuevo Mundo. En Venezuela existen varios ejem-

plos de ello. En la región andina, Mogollón et al. (1977) encuentran nueve especies en focos del estado Trujillo. Añez et al. (1988, 1989, 1994) señalan la presencia de más de 20 especies en el estado Mérida. Feliciangeli (1987a) indica la presencia de 12 especies de *Lutzomyia* en los alrededores de San Esteban, Estado Carabobo. En el foco de Las Rosas, Estado Cojedes, Aguilar et al (1984) encontraron 16 especies. Ante esta riqueza de especies obviamente surge la pregunta ¿Están todas las especies involucradas en la transmisión de parásitos?. Para responder a esta pregunta se han desarrollado numerosos criterios. A continuación se presenta un listado cronológico de los mismos:

- Killick-Kendrick & Ward (1981): Antropofilia; correspondencia entre el área de distribución de la enfermedad y la especie transmisora; aislamiento de parásitos indistinguibles a los de los casos humanos; desarrollo del ciclo de vida del parásito en el vector.
- Lewis & Ward (1987): añaden a los criterios de Killick-Kendrick & Ward (1981) la evidencia obtenida a través de infecciones experimentales.
- Killick-Kendrick (1999): Alimentación de los flebotominos en humanos y reservorios; la especie debe ser capaz de soportar el desarrollo del parásito después de que la alimentación en la que se infecta ha sido digerida y eliminada; ausencia de diferencias entre los parásitos aislados de casos de humanos y de vectores capturados en la naturaleza; y la capacidad del insecto de transmitir el parásito por la picadura.

En cuanto a estos aspectos, se indica que en Venezuela, en la región Andina (Añez et al, 1994) la principal especie vectora es *Lutzomyia youngi* Feliciangeli & Murillo, y en el foco de las Rosas (Aguilar et al, 1984) es *Lutzomyia panamensis* (Shannon).

Se conoce que las poblaciones de Flebotominos fluctúan en el tiempo. Un ejemplo de ello es el de *Lutzomyia youngi*. Márquez & Scorza (1984) indican que en poblaciones del Estado Trujillo grandes aumentos en la densidad de esta especie coinciden con el inicio de las temporadas de lluvias y que la misma disminuye cuando las precipitaciones acumuladas superan los 200 mm. . Un patrón similar en la abundancia fue evidenciado por Añez et al (1994) para el total de especies de la comunidad de Flebotominos del Estado Mérida. En general se ha establecido que en los dípteros

de importancia médica la estructura etaria de hembras paras/nulíparas es de gran importancia, pues las primeras son el grupo que ha sido expuesto a la infección con agentes causantes de enfermedades (su paridad es indicativo de al menos una alimentación sanguínea) (Service, 2000). Para *Lu. youngi* del Estado Trujillo se ha indicado que alrededor del 30 % de las hembras son paras, aunque dicho valor puede fluctuar (Márquez & Scorza, 1984). Para el total de especies de la comunidad de Flebotominos del Estado Mérida, Añez et al (1994) indican que en promedio el porcentaje de hembras paras fluctúa mensualmente alrededor del 50%. La tasa de infección de Flebotominos con parásitos de *Leishmania* en los Andes Venezolanos es en promedio 0.4 % al año (Añez et al., 1994).

El ciclo de vida de los flebotominos está conformado por siete estadios: huevo, 4 estadios larvales, pupa y adulto (Killick-Kendrick, 1999). A similitud de otros dípteros, por ejemplo mosquitos, sólo las hembras adultas son hematófagas (Service, 2000). Sobre su comportamiento existen evidencias que indican que la actividad máxima de picada es específica según la especie (Feliciangeli, 1987b, 1997) aunque en general son crepusculares y nocturnas (Killick-Kendrick, 1999). También se conoce que la mayoría de las especies son exófagas, es decir que se alimentan fuera de los domicilios humanos (Killick-Kendrick, 1999), aunque algunas especies pueden ser capturadas con cebo humano dentro de los domicilios (Añez et al, 1989). Hay evidencias de especies exófilas y endófilas, es decir que después de alimentarse descansan fuera o dentro de los domicilios humanos (Killick-Kendrick, 1999). Se conoce que la infección con parásitos aumenta la frecuencia de picadas (Killick-Kendrick et al, 1977).

En lo que respecta al número de alimentaciones sanguíneas necesarias para completar un ciclo gonotrófico, se señala que algunas especies son gonotróficamente concordantes, teniendo una alimentación por oviposición, mientras que otras no (Lewis & Ward, 1987). El tiempo que transcurre entre una alimentación sanguínea y la maduración de huevos en especies mantenidas en condiciones de laboratorio varía entre 4 y 8 días (Killick-Kendrick, 1999). Para *Lu. shannoni* (Dyar) se conoce que la expectativa de vida de los adultos, mantenidos bajo condiciones de laboratorio, se encuentra comprendida entre 4 y 12 días, con un promedio de 8,6 (Ferro et al., 1998).

La relación de los flebotominos con los parásitos de

$$\frac{dI}{dt} = \sigma L - \delta I \quad (13)$$

$$\frac{dR}{dt} = (1 - \alpha_D)\beta_D D - \delta R$$

donde dS/dt es la tasa de aparición de perros susceptibles, dL/dt es la tasa de aparición de perros latentes; dI/dt es la tasa de aparición de perros infecciosos; dR/dt es la tasa de aparición de perros resistentes.

En el equilibrio (donde todas las tasas son =0) se obtiene que la tasa básica reproductiva (R_0) de la LVZ es:

$$R_0 = \frac{C_D \alpha_D \sigma}{\delta(\sigma + \delta)} \quad (14)$$

Según Dye (1996) la incidencia en humanos (H) está relacionada con la infección en perros de la siguiente manera:

$$\lambda_H = I \frac{C_H}{H} \quad (15)$$

donde I es el número de perros infecciosos, H el tamaño de la población humana y C_H la capacidad vectorial. CH es una forma adecuada de describir la tasa de transmisión de *L. infantum* hacia los humanos, pues permite comparar la eficiencia de los distintos métodos de control de esta enfermedad, al hacer explícita la sensibilidad relativa de dicho parámetro a los componentes de la transmisión que pueden ser manipulados con fines de control. La capacidad vectorial tendría la siguiente forma:

$$C_H \propto \frac{a_D a_H e^{-\mu\tau}}{\mu^2} \quad (16)$$

Adicionalmente Dye (1996) modifica su modelo incorporando en la dinámica de infección de perros el uso de drogas y la zooprofilaxis de perros como medidas de control, indicando cómo serían los nuevos R_0 .

IV. Modelos matemáticos sobre la dinámica de transmisión de la Leishmaniasis Cutánea Americana.

Ashford (1997), en su estudio de las leishmaniasis como modelo de zoonosis, indica que las leishmaniasis cutáneas producidas por *Le. (v). braziliensis* y *Le. (l). mexicana* son zoonosis en las que no se ha demostrado que el hombre sea fuente de infección a flebotominos en la naturaleza. Este hecho plantea una dinámica de transmisión en humanos que mecanísticamente no puede ser explicada por el modelo de Ross-MacDonald para la malaria. Si bien entre los re-

servorios y los vectores la dinámica de transmisión es bidireccional, es decir, vectores y reservorios son fuentes y vertederos de infecciones, los humanos son únicamente vertederos de infecciones. Lo descrito en las líneas anteriores justificaría la inclusión de una tercera ecuación diferencial que describa la dinámica de transmisión en los humanos. Esta idea fue desarrollada por Burattini et al (1998), suponiendo que los humanos eran fuente de infección. Dadas las evidencias que apuntan al hecho de que los humanos posiblemente son solo vertederos de infección, Chaves & Hernandez (2004) desarrollaron el siguiente modelo de transmisión:

$$H' = \beta_H V(A - H) - \gamma_H H \quad (17)$$

$$R' = \beta_R V(B - R) - \gamma_R R$$

$$V' = \beta_R R(C - V) - \mu V$$

Dicho modelo describe la dinámica de transmisión en humanos (H'), reservorios (R') y vectores (V'). El significado de los parámetros se describe en el **Apéndice 3**. Con base en este modelo Chaves & Hernandez (2004) obtuvieron la siguiente expresión para R_0 :

$$R_0 = \beta_R \sqrt{\frac{BC}{\mu\gamma_R}} \quad (18)$$

De aquí se observa que el establecimiento o invasión de la enfermedad no depende de los hospedadores accidentales, de manera que es necesario enfocar las medidas de control en los reservorios y no en los hospedadores incidentales, como sería el caso de humanos.

Otro modelo desarrollado para LCA es el de Rabinovich & Feliciangeli (2004), quienes presentan una modificación del modelo de Lysenko & Beljaev (1987), donde se da mayor realismo a la fuerza de infección al expresarla como función del número de picadas infecciosas por parte de los vectores.

Finalmente, Chaves & Hernandez (2004) señalan posibles vías para desarrollar el modelaje matemático de la LCA.

Referencias:

- Adler S. 1964. Leishmania. **Adv. Parasitol.** 2:35-96.
- Aguilar CM, Fernández E, Fernández R, Deane LM. 1984. Study of an outbreak of cutaneous Leishmaniasis en Venezuela. The Role of domestic animals. **Mem. Inst. O. Cruz.** 79:181-195.
- Anderson RM. 1981. Population Ecology of Infectious Disease Agents. En : **Theoretical Ecology** (R.M. May Ed.) :318-355.

Leishmania que transmiten es un campo cuyo estudio se encuentra en pleno desarrollo. En general se conoce que formas amastigotas del parásito son ingeridas por los flebótomos al alimentarse en hospedadores vertebrados infectados. Dentro de las siguientes 24 horas las formas amastigotas se transforman en promastigotes, que se multiplican en la sangre de la alimentación. Inicialmente la sangre ingerida es encapsulada dentro de la matriz peritrófica, y después de tres días dicha matriz se desintegra y los promastigotes pueden migrar hacia el intestino posterior o el medio y el anterior, donde continúa ocurriendo la multiplicación y diferenciación. Una vez finalizada la diferenciación empieza una migración hacia la región anterior del tracto alimenticio, esófago-faringe-válvula estomoidal, y luego son regurgitados cuando ocurre una alimentación en el hospedador (Grimaldi & Tesh, 1993). Se encuentra en discusión la morfología de los parásitos infectivos que son regurgitados, Killick-Kendrick (1990) indica que son promastigotes, aunque evidencias recientes indican que formas parecidas a las amastigotas también podrían ser regurgitadas en el proceso de alimentación (Añez et al, 2003).

Como se ha podido mostrar, el problema de la LCA es sumamente complejo si se considera la cantidad de especies que están involucradas y las formas en que interactúan, razón por la que se hace necesario hacer abstracción sobre el mismo. Una de las posibles vías para hacer dicha abstracción es el uso del modelaje matemático, pues como señalan Puccia et al. (1994), los modelos son construcciones hechas para ser estudiadas, en lugar de estudiar los objetos reales sobre los cuales estos se construyen. Puccia et al. (1994) señalan que los modelos pueden simplificar el estudio de un problema, ya que los mismos permiten reducir el número de variables o parámetros al englobarlos en nuevas variables o parámetros que son la combinación o unión de varios, que posteriormente pueden volver a ser reorganizados. Por las razones previamente indicadas y dado que la LCA no ha sido abordada desde la perspectiva del modelaje matemático, a continuación se presentará una revisión sobre el desarrollo histórico de la aplicación general que se ha dado a esta herramienta en el estudio de la dinámica de transmisión de las enfermedades infecciosas. En otra sección se hará referencia exclusiva a aquellos desarrollados para las leishmaniasis.

II. Modelos Matemáticos aplicados al estudio de la Dinámica de Transmisión de

Enfermedades.

La aplicación del modelaje matemático al estudio teórico de la dinámica de transmisión de las enfermedades se remonta al siglo XVIII, cuando Bernoulli, en 1790, empleó métodos matemáticos sencillos para explorar la dinámica de transmisión de la viruela en comunidades humanas (Anderson, 1981; Anderson & May, 1992). Los trabajos de Anderson & May (1992) y Anwerbuch (1994) son excelentes revisiones acerca del desarrollo del campo de la Epidemiología Matemática. Según estos autores, esta tiene su origen con la publicación de los trabajos de Ross en 1911, 1915, 1916 y 1917 sobre malaria. Estos son los primeros trabajos en los que se propone que la emergencia y persistencia de una enfermedad se debe a la interacción de varios factores ecológicos. Los intentos previos de modelaje, no pasaban de ser ajustes de datos a curvas que no permitían hacer predicciones sobre el curso de futuras epidemias (por ejemplo, los trabajos de Farr en 1840 sobre viruela y de Brownlee en 1906 sobre peste).

Anderson & May (1992) indican como pilares fundamentales de la epidemiología teórica moderna:

* El principio de acción de masas (formulado como modelo en tiempo discreto por Hamer en 1906, y luego en tiempo continuo por Ross en sus trabajos posteriores), el cual señala que la tasa neta de propagación de la infección es proporcional al producto de las densidades de individuos susceptibles por la densidad de individuos infectados.

* La teoría del umbral, establecida por Kermack y McKendrick en 1927, que propone que la introducción de unos cuantos individuos infectados en una comunidad de susceptibles no generará un brote epidémico a menos que la densidad de individuos susceptibles esté por encima de un valor crítico

Sobre los modelos de Ross, Awerbuch(1994) indica que los mismos fueron basados en los mecanismos que gobiernan las epidemias de malaria. En estos se describe en términos matemáticos los procesos involucrados en la emergencia, mantenimiento y expansión de una epidemia.

El primer modelo de Ross es muy sencillo. En él se plantea que todos los pasos de la transmisión son independientes y están relacionados linealmente. Con base en esto, postuló que el número de nuevas infecciones por mes (N_i) en un área endémica puede describirse como:

$$N_i = P \cdot M \cdot I \cdot A \cdot B \cdot S \cdot F \quad (1)$$

donde: P = tamaño de la población en una localidad dada, M = proporción de P infectada, I = proporción de M que es infecciosa, A = número promedio de mosquitos por personas por mes, B = proporción de mosquitos no infectados que se alimentan en personas, S = proporción de mosquitos que sobreviven el período de incubación extrínseco, F = proporción de mosquitos infectados alimentándose en personas.

El número de personas recuperadas (Nr) es:
 $N_r = R \cdot M \cdot P \quad (2)$
 donde R = tasa de recuperación.

Para analizar el caso de una situación endémica, bajo el supuesto lógico de que el número de nuevas infecciones (1) es igual al de personas recuperadas (2), es decir $N_i = N_r$, y suponiendo que los hábitos alimenticios de los mosquitos son independientes de la infección ($B = F$), se puede obtener:

$$A = R / (B^2 \cdot I \cdot S) \quad (3)$$

donde A puede interpretarse como la densidad umbral de mosquitos por debajo de la cual la malaria no puede ser mantenida.

En un segundo modelo Ross introdujo el uso de ecuaciones en diferencias para representar los cambios en la prevalencia de infección por unidad de tiempo (t), de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$X_{(t+1)} = X_{(t)} + h \cdot X_{(t)} \cdot (1 - X_{(t)}) - r \cdot X_{(t)} \quad (4)$$

donde: $X_{(t+1)}$ = prevalencia de la infección en t + 1, $X_{(t)}$ = prevalencia de la infección en t, $(1 - X_{(t)})$ = proporción de no-infectados en t, h = tasa de transmisión (la cual es una función de parámetros que describe la interacción entre mosquitos y humanos), y r = tasa de recuperación (la cual es una función de interacciones entre parásitos y el sistema inmune).

Un tercer modelo es la re-expresión del segundo en términos de una ecuación diferencial:

$$dX/dt = h \cdot (1 - X) - r \cdot X \quad (5)$$

donde: X = prevalencia en t, dX/dt = el cambio en la prevalencia por unidad de tiempo. Al integrar analíticamente esta ecuación se obtiene:

$$X = \frac{h}{h + r} (1 - e^{-(h+r)t}) \quad (6)$$

la cual predice que la prevalencia máxima es:
 $X = h / (h + r) \quad (7)$

Kermack & McKendrick en 1927 hacen otro de los grandes aportes al desarrollo de la epidemiología matemática, al proponer la versión básica de los

modelos de tres compartimientos: susceptibles, infectivos y recuperados, y la teoría del umbral mencionada arriba. Dicho modelo no será desarrollado en este seminario por ser propuesto para enfermedades de transmisión directa. Una revisión completa sobre el mismo y sus posibles variantes es presentada por Anderson & May (1979, 1992).

Awerbuch (1994) indica que cuando los tamaños poblacionales son muy pequeños la estocasticidad puede ser determinante en la extinción de una enfermedad. El desarrollo de esta línea de investigación en modelos matemáticos fue iniciada por Reed & Frost en 1928.

Otro modelo desarrollado para estudiar la transmisión de la malaria es el basado en los trabajos de Ross en 1911 y el de MacDonald en 1957 (Anderson & May, 1992; Basáñez & Rodríguez, 2002). Este modelo consiste de dos ecuaciones diferenciales ordinarias que dan cuenta de los cambios temporales en la prevalencia de la infección malarica en humanos y anofelinos. La ecuación que representa la tasa de cambio con respecto al tiempo de la fracción de humanos infectados es:

$$\frac{dx}{dt} = q \cdot a \cdot p \cdot y \cdot (1 - x) - g \cdot x \quad (8)$$

y para los anofelinos:

$$\frac{dy}{dt} = a \cdot c \cdot x \cdot (1 - y) - v \cdot y \quad (9)$$

donde: x e y son las fracciones de humanos y anofelinos infectados, respectivamente; a = tasa de picada sobre humanos por mosquitos/unidad de tiempo; q = número promedio de mosquitos por persona, p = probabilidad que una picada origine una infección en humanos; g = tasa per capita de recuperación de humanos/unidad de tiempo; c = probabilidad de que una picada origine una infección en el vector; v = tasa per capita de mortalidad del vector/unidad de tiempo.

Cuando dicho sistema alcanza el estado estacionario, es decir,

$$\frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dt} = 0, \text{ se}$$

pueden determinar las condiciones bajo las cuales se establece la enfermedad. En otras palabras, se pueden conseguir las condiciones para $x^* > 0$ (donde x^* es el estado estacionario). Alternativamente se puede obtener la tasa reproductiva básica (R_0), la cual es definida formalmente como el número promedio de casos secundarios de una infección, producidos por un caso primario, en una población susceptible de un tamaño determinado

- Anderson RM. 1990. Populations and Infectious Diseases: Ecology or Epidemiology?. *J. Anim. Ecol.* 60 : 1-50
- Anderson RM, May RM. 1979. Population biology of infectious diseases : Part I. *Nature*. 280:361-367.
- Anderson RM, May RM. 1992. **Infectious Diseases of Humans**. Oxford University Press: Oxford.
- Añez N, Cazorla D, Nieves E, Chataing B, Castro M & De Yarbuh AL. 1988. Epidemiología de la leishmaniasis tegumentaria en Mérida, Venezuela. I. Diversidad y dispersión de especies flebotominas en tres pisos altitudinales y su posible role en la transmisión de la enfermedad. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 83: 455-463.
- Añez N, Cazorla D & Nieves E. 1989. Registro de especies flebotominas en focos endémicos para leishmaniasis en el Estado Mérida, Venezuela. *Bol. Dir. Malariol. San. Amb.* 29: 12-34.
- Añez N, Nieves E, Cazorla D, Oviedo M, Yarbuh AL y Valera M. 1994. 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.* 88:279-287.
- Añez N, Tang Y, Rojas A, Crisante G, Killick-Kendrick M, Killick-Kendrick R. 2003. Detection of Amastigote-like Forms in the Valve of *Phlebotomus papatasi* Infected with *Leishmania major*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 93: en prensa.
- Aron JL, May RM. 1982. **The population dynamics of malaria**. En: The population dynamics of infectious diseases. Anderson RM (Editor) Chapman and Hall: London. Pp. 139-179.
- Ashford RW. 1997. The Leishmaniasis as model zoonoses *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 91:693-710.
- Awerbuch T. 1994. Evolution of Mathematical Models of Epidemics. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 740:232-241.
- Bailey NTJ. 1982. **The Biomathematics of Malaria**. Charles Griffin & Co. : London.
- Basáñez MG, Rodríguez DJ. 2002. Dinámica de transmisión y modelos matemáticos en enfermedades transmitidas por vectores *Mimeo*. 56 p.
- Bonfante Garrido R, Barroeta S. 2002. **Leishmanias y Leishmaniasis con especial referencia a Venezuela**. Tipografía y Litografía Horizonte: Barquisimeto.
- Burattini MN, Coutinho FAB, López LF, Massad E. 1998. Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. *J. Biol. Syst.* 6: 337-356.
- Bush AO, Fernández JC, Esch GW & Seed JR. 2001. **Parasitism, The diversity and Ecology of animal parasites**. Cambridge University Press : Cambridge. 566 p.
- Chaves LF, Hernandez MJ. 2004. Mathematical Modeling of American Cutaneous Leishmaniasis: Incidental Hosts and threshold conditions for infection persistence. *Acta Tropica* 92:245-252.
- Convit J, Castellano P, Rondon A, Pinardi M, Ulrich M, Castes M, Bloom B, Garcia L. 1987. Immunotherapy versus Chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis. *Lancet*. 21:400-404.
- Dye C. 1992. The analysis of parasite transmission by bloodsucking insects. *Ann. Rev. Entomol.* 37:1-19.
- Dye C. 1996. The Logic of Visceral leishmaniasis control. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 55 : 125-130.
- Dye C, Hasibeder G. 1986. Population dynamics of mosquito-borne disease: effects of flies which bite some people more than others. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 80: 69-77.
- Feliciangeli MD. 1987a. Ecology of Sandflies(Diptera: Psychodidae) in a restricted focus of cutaneous leishmaniasis in northern Venezuela. I. Description of the study area, catching methods and species composition. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 82:119-124.
- Feliciangeli MD. 1987b. Ecology of Sandflies(Diptera: Psychodidae) in a restricted focus of cutaneous leishmaniasis in northern Venezuela. II. Species composition in relation to habitat, catching method and hour of catching. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 82:125-131.
- Feliciangeli MD. 1997. Hourly activity of *Lutzomyia ovallesi* and *L. gomezi* (Diptera: Psychodidae), vectors of cutaneous Leishmaniasis in Northcentral Venezuela. *J. Med. Entomol.* 34:110-115.
- Ferro C, Cardenas E, Corredor D, Morales A, Munstermann LE. 1998. Life Cycle and Fecundity Analysis of *Lutzomyia shannoni* (Dyar) (Diptera: Psychodidae) *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 93: 195-199.
- Gratz NG. 1999. Emerging and resurging vector-borne diseases. *Ann. Rev. Entomol.* 44 : 51-75.
- Grimaldi G, Tesh RB. 1993. Leishmaniasis of the New World: Current Concepts and Implications for Future Research. *Clin. Micr. Rev.* 6:230-250.
- Gupta S, Hill ASV, Kwiatkowski D, Greenwood AM, Greenwood BM & Day KP. 1994. Parasite virulence and disease patterns in *Plasmodium falciparum* malaria. *PNAS*. 91:3715-3719.
- Hasibeder G, Dye C. 1988. Population dynamics of Mosquito-Borne disease: persistence in a complete heterogeneous environment. *Theor. Pop. Biol.* 33:31-53.

(Anderson, 1991). En el caso del modelo de Ross-MacDonald descrito anteriormente la expresión de la tasa reproductiva básica es:

$$R_0 = \frac{qa^2pc}{gv} \quad (10)$$

El umbral de introducción y persistencia es $R_0 = 1$; por ende $R_0 < 1$ implica la extinción de la infección y $R_0 > 1$ establece las condiciones de invasión. Este modelo también puede presentarse en función de los tamaños poblacionales de humanos (N) y de anofelinos (M). En este caso, como lo reportan Basáñez & Rodríguez (2002), las ecuaciones serían las siguientes:

$$\frac{dx}{dt} = by(N - x) - gx \quad (11)$$

$$\frac{dy}{dt} = bx(M - y) - vy$$

donde el significado de los parámetros es el mismo del caso de las fracciones y b es la tasa de infección en encuentros entre vectores y humanos/unidad de tiempo. El R_0 en este caso es:

$$R_0 = \frac{NMb^2}{gv} \quad (12)$$

En algunos casos, en lugar de emplear la tasa reproductiva básica de una enfermedad, se emplea la capacidad vectorial, que es un índice que da una idea de las variables y parámetros claves, de carácter entomológico, involucrados en la transmisión de una enfermedad transmitida indirectamente por artrópodos (Dye, 1992).

Después de los aportes de Ross y MacDonald, algunos de los aportes más valiosos al entendimiento de la dinámica de transmisión de la malaria han sido la introducción de la superinfección, la adquisición de inmunidad y la variación en las densidades poblacionales de vectores (May & Anderson, 1979; Bailey 1982; Aron & May, 1982; Awerbuch, 1994).

Smith (1994) propone que en general los modelos de transmisión de patógenos pueden ser modificados introduciendo transmisión vertical (de padres a hijos), los casos asintomáticos, las infecciones recrudescentes (reaparición de los síntomas de una enfermedad luego de una desaparición previa de los mismos) y los estadios infectivos de vida libre. Smith señala que para entender la dinámica de la persistencia de la interacción entre parásitos y hospedadores lo más importante es ver cómo estas modificaciones alteran las tasas reproductivas de las enfermeda-

des infecciosas. Esta última reflexión es sustentada pues la infección de un hospedador es un factor necesario aunque no necesariamente la única causa de morbilidad o mortalidad. La introducción de otros componentes como necesarios para el establecimiento de una enfermedad, es decir la introducción de variables y parámetros en las expresiones para estimar los R_0 , pueden ampliar la habilidad de los investigadores para la proposición de nuevas estrategias de control de enfermedades, ya que estas están fundamentadas en la disminución del valor de R_0 (Smith, 1994).

Para finalizar esta sección vale la pena comentar que se han desarrollado modelos que a diferencia de todos los descritos previamente, consideran la heterogeneidad espacial. Un ejemplo de ello es el modelo de ecuaciones diferenciales desarrollado por Rodríguez & Torres-Sorando (2001) para malaria que considera la migración de hospedadores, el modelo de Dye & Hasibeder (1986) que consideran a cada hospedador humano como un parche que interactúa con una sola población de vectores, su posterior modificación en Hasibeder & Dye (1988), donde la población de hospedadores es considerada como parches.

También se han propuesto modelos que consideran la heterogeneidad en las cepas de parásitos (Gupta et al, 1994), la estacionalidad en poblaciones de vectores (Aron & May, 1982) y la importancia de la distribución espacial de los vectores (Smith et al, 2004).

Finalmente, vale la pena comentar que existen otras aproximaciones basadas en reglas de decisión como autómatas celulares (Kiszewski & Spielman, 1994) y métodos de modelaje exclusivamente cualitativos como el análisis del lazo de los digrafos firmados, que permiten estimar la sensibilidad de sistemas complejos al cambio de valores en variables (Levins, 1994).

III. Modelos Matemáticos desarrollados para explicar la dinámica de transmisión de las Leishmaniasis.

Lysenko & Beljaev (1987) presentan un modelo para predecir la incidencia de nuevos casos, en humanos, para la leishmaniasis cutánea. Dicho modelo supone lo siguiente: (1) el hombre no juega un rol esencial en la transmisión, (2) todos los individuos están bajo un riesgo igual de infección, (3) la fuerza de infección es constante en el tiempo, (4) la enfermedad

induce una inmunidad protectora de larga duración, (5) la población humana posee una distribución estable de edades, con una tasa de crecimiento entre moderado y alto, (6) la enfermedad no afecta la mortalidad, (7) la susceptibilidad en humanos es universal, (8) no hay migración de individuos y (9) el diagnóstico de la enfermedad es sencillo y confiable. Dicho modelo no considera explícitamente el rol de los vectores o los reservorios en la transmisión, engloba todas estas interacciones en la fuerza media de infección (el número de actos de transmisión por individuo y unidad de tiempo). El modelo propone como resultado las siguientes ecuaciones (el desarrollo matemático para su obtención puede apreciarse en el **Apéndice I**):

* Función general de prevalencia en el intervalo de edades 0 a ∞ , $P(0, \infty)$:

$$P(0, \infty) = p/(p+n)$$

donde p =fuerza de infección media anual; n = natalidad anual.

* Función general de incidencia en el intervalo de edades 0 a ∞ , $N(0, \infty)$:

$$N(0, \infty) = pn/(p+n)$$

* Proporción de pacientes de edad x en relación al total de pacientes, $R(x)$:

$$R(x) = (n+p)e^{-(n+p)x}$$

donde x es la clase de edad.

* Proporción de pacientes en el intervalo de edades entre a y b , $R(a, b)$:

$$R(a, b) = e^{-(n+p)a} - e^{-(n+p)b}$$

A partir de estas relaciones, Lysenko & Beljaev (1987) derivan expresiones instantáneas para la función general de prevalencia y la de incidencia. Estas, y sus implicaciones pueden apreciarse a continuación:

* El diferencial total de la prevalencia general es:

$$dP(0, \infty) = (ndp - p^n)/(p+n)^2$$

de manera que:

$$\text{si } n \rightarrow 0, dP(0, \infty) \rightarrow -dn/p$$

$$\text{si } p \rightarrow n, dP(0, \infty) \rightarrow (dp - dn)/4n$$

$$\text{si } p \rightarrow 0, dP(0, \infty) \rightarrow -dp/n$$

(a) se interpreta como que un aumento de la natalidad disminuye la prevalencia, (b) como que la variación de la prevalencia es proporcional a la diferencia de la fuerza de infección y la natalidad, y (c) la prevalencia es proporcional al cambio en la fuerza de infección.

* El diferencial total de la incidencia general es:

$$dN(0, \infty) = (n^2 dp + p^2 dn)/(p+n)^2$$

de manera que:

$$\text{si } n \rightarrow 0, dN(0, \infty) \rightarrow dn/p$$

$$\text{si } p \rightarrow n, dN(0, \infty) \rightarrow (dp + dn)/4$$

$$\text{si } p \rightarrow 0, dN(0, \infty) \rightarrow dp$$

Esto implica que la incidencia depende: de la natalidad en focos de alta endemicidad (d), de la fuerza de infección en focos de baja endemicidad (f), y de ambos cuando la fuerza de infección y la natalidad son similares (e).

Como se indicó anteriormente, este modelo no da cuenta de las interacciones ecológicas que hacen posible la leishmaniasis cutánea, aunque en su trabajo Lysenko & Beljaev (1987) explican los métodos de análisis de datos necesarios para calcular la fuerza media de infección y los otros parámetros.

Hasibeder et al. (1992) proponen un modelo de transmisión de Leishmaniasis Canina para estimar la tasa reproductiva básica de esta enfermedad. Este trabajo presenta un modelo básico que es modificado de varias formas, cambiando los supuestos. Sin embargo, no analizan la relación de la dinámica de infección en los perros sobre el patrón de la enfermedad en los humanos. Este modelo es tomado como base para un modelo posterior de Dye (1996), que es más sencillo, y será descrito en detalle, pues resume los resultados más importantes del trabajo de Hasibeder et al (1992).

Dye (1996) presenta un modelo dinámico de transmisión de leishmaniasis visceral zoonótica (LVZ) a fin de proponer medidas de control para esta enfermedad. A diferencia de Lysenko & Beljaev (1987), este modelo sí considera la dinámica de infección en los reservorios y en los vectores; y a diferencia de Hasibeder et al (1992), relaciona esta dinámica con la incidencia en la población humana.

El modelo de Dye (1996) supone que la población de perros (D), principal reservorio de *Le. infantum*, agente etiológico de esta enfermedad, consiste de cuatro tipos de animales que son excluyentes entre sí: todo perro nace como susceptible (S), o resistente (R), a la infección; los perros susceptibles adquieren la infección después de ser picados por flebótomos infecciosos y se mueven a una clase latente (L), de la cual pasan, a una tasa constante, a un estado infeccioso (I). La dinámica de dicho modelo es descrito por el siguiente conjunto de ecuaciones diferenciales no lineales acopladas (el significado de todos los parámetros está en el **Apéndice 2**):

$$\frac{dS}{dt} = \alpha_D \beta_D D - C_D I \frac{S}{D} - \delta S$$

$$\frac{dL}{dt} = C_D I \frac{S}{D} - (\sigma + \delta) L$$

- Hasibeder G, Dye C, Carpenter J. 1992. Mathematical Modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. **Parasitol.** 105 : 43-53.
- Herwaldt BL. 1999. Leishmaniasis. **Lancet** 354:1191-1199.
- Killick-Kendrick R. 1990. The Life Cycle of Leishmania in the Sandfly with special reference to the form infective to the vertebrate host. **Ann. Parasitol. Hum. Comp.** 65(S1):37-42.
- Killick-Kendrick R. 1999. The biology and control of Phlebotomine Sandflies. **Clin. Dermatol.** 17:279-289.
- Killick-Kendrick R, Leaney AJ, Ready PD, Molyneux DH. 1977. Leishmania in phlebotomid sandflies. IV. The transmission of Leishmania mexicana amazonensis to hamsters by the bite of experimentally infected Lutzomyia longipalpis. **Proc. R. Soc. B.** 196:105-115.
- Killick-Kendrick R, Ward RD. 1981. Ecology of Leishmania. **Parasitol.** 82:143-152.
- Kiszewski AE, Spielman A. 1994. Virulence of Vector-borne Pathogens. A Stochastic Automata Model of Perpetuation. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 740: 249-259.
- Lainson R. 1983. The american Leishmaniasis: Some observations on their Ecology and Epidemiology. **T. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.** 77:569-596.
- Levins R. 1994. Natural Selection in Pathogens. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 740: 260-270.
- Lewis DJ, Ward RD. 1987. Transmission and vectors. En : **The Leishmaniasis in Biology and Medicine.** (W. Peters y R. Killick-Kendrick eds.) Vol. I : 235-262. Academic Press: London.
- Lysenko AJ, Beljaev AE. 1987. 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.
- Márquez M, Scorza JV. 1984. Dinámica poblacional de Lutzomyia townsendi (Ortiz, 1959) (Diptera: Psychodidae) y su paridad en Trujillo, Venezuela. **Bol. Dir. Malariol. San. Amb.** 24:8-20.
- May RM, Anderson RM. 1979. Population biology of infectious diseases : Part II. **Nature.** 280:455-461.
- Mogollón J, Manzanilla P, Scorza JV. 1977. Distribución altitudinal de nueve especies de Lutzomyia (Diptera, Psychodidae) en el estado Trujillo, Venezuela. **Bol. Dir. Malariol. San. Amb.** 17:206-223.
- Olshansky SJ, Carnes B, Rogers RG, Smith L. 1997. Infectious Diseases – New and ancient threats to world health. **Pop. Bull.** 52(2):1-52.
- Pardo IJ. 1988. **Esta Tierra de Gracia, Imagen de Venezuela en el siglo XVI.** Monte Avila Editores : Caracas.
- Puccia CJ, Awerbuch T, Levins R. 1994. Models for New and Resurgent Diseases. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 740:225-231.
- Rabinovich JE, Feliciangeli MD. 2004. Parameters of Leishmania braziliensis transmission by indoor Lutzomyia ovallesi in Venezuela. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 70: 373-382.
- Reithinger R, Davies CR. 1999. 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.** 61:530-541.
- Rodríguez DJ, Torres-Sorando L. 2001. Models of infectious diseases in spatially heterogeneous environments. **Bull. Math. Biol.** 63:547-571.
- Schlein Y. 1993. Leishmania and Sandflies: Interactions in the life cycle and transmission. **Tren. Parasitol.** 9:255-258.
- Scorza JV. 1988. La epidemiología de la Leishmaniasis tegumentaria en Venezuela: Situación Actual. **Bol. Dir. Malariol. San. Amb.** 28:69-74.
- Scorza JV, Rezzano S, Márquez JC. 1986. Didelphis marsupialis, reservorio primario de Leishmania spp. en la ciudad de Trujillo, Venezuela: Situación Actual. **Bol. Dir. Malariol. San. Amb.** 26:1-5.
- Scorza JV, Rojas E. 1990. La Leishmaniasis tegumentaria venezolana: Problemática contemporánea en el estado Trujillo, soluciones. **Bol. Dir. Malariol. San. Amb.** 30:1-6.
- Service, M. 2000. **Medical Entomology for Students.** Cambridge University Press : Cambridge. 283p.
- Shaw JJ. 1994. Taxonomy of the genus Leishmania: present and future trends and their implications. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** 89:471-478.
- Shaw JJ, Lainson R. 1987. Ecology and Epidemiology: New World. En : **The Leishmaniasis in Biology and Medicine.** (W. Peters y R. Killick-Kendrick eds.) Vol. I : 291-363. Academic Press: London.
- Smith G. 1994. Characteristics of host-parasite interactions that promote parasite persistence. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 740: 242-248.
- Smith DL, Dushoff J, McKenzie FE. 2004. The risk of mosquito-borne infection in a heterogeneous environment. **PLOS.** 2:1957-1964.

Soporte Financiero:

LFC agradece el soporte financiero de la Fundación Polar. MJH agradece el financiamiento a través del proyecto no. PI.03.31.4971.2002 del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, Universidad Central de Venezuela.

Apéndice I:

Desarrollo matemático del modelo de Lysenko & Beljaev (1987):

Definiciones y Símbolos:

p = fuerza media de infección por año epidemiológico.

x = edad (años).

n = natalidad anual.

m = mortalidad anual.

k = coeficiente de crecimiento natural anual.

$P(x)$ = prevalencia específica de la edad (proporción de inmunes en cohortes de edad x).

$Q(x) = 1 - P(x)$ proporción de no inmunes en cohortes de edad x .

$P(0, \infty)$ = función general de prevalencia.

$N(0, \infty)$ = función general de incidencia.

L = incidencia en no inmunes por año.

$R(x)$ = proporción de pacientes de edad x en relación al total de pacientes.

$R(a, b)$ = proporción de pacientes en el intervalo de edades entre a y b .

Fórmulas:

Suponiendo que la población de un foco es estable, la distribución de edades de sus miembros es:

$$f(x) = e^{-kx} l(x) \quad (a1)$$

donde $l(x)$ es la probabilidad de sobrevivir a la edad x y el número de individuos en la edad 0 es 1.

Con el fin de expresar la ecuación (a1) en forma analítica, tomamos

$$l(x) = e^{-mx} \quad (a2)$$

es decir, se supone que la mortalidad no depende de la edad. Sustituyendo (a2) en (a1) y conociendo que $n = k+m$, se tiene:

$$f(x) = e^{-(k+m)x} = e^{-nx} \quad (a3)$$

En un modelo tipo catalítico simple, donde el paso de no-inmunes a inmunes es irreversible y en el momento inicial todos los individuos son no-inmunes, se tiene que la proporción de inmunes al tiempo x es:

$$P(x) = 1 - e^{-px} \quad (a4)$$

L puede calcularse a partir de (a4) cuando $x = 1$:

$$L = 1 - e^{-p} \quad (a5)$$

De (a4) también puede obtenerse:

$$Q(x) = 1 - P(x) = e^{-px} \quad (\text{a6})$$

La distribución de edades de los no inmunes en una población estable puede encontrarse al mutiplicar (a3) por (a6):

$$f(x)Q(x) = e^{-(n+p)x} \quad (\text{a7})$$

El número de individuos con edades comprendidas entre $x = a$ y $x = b$ puede calcularse integrando (a3):

$$\int_a^b e^{-nx} dx \quad (\text{a8})$$

El número de no inmunes integrando (a7):

$$\int_a^b e^{-(n+p)x} dx \quad (\text{a9})$$

El número total de individuos de la población es (a8) integrado entre los límites $a = 0$ y $b = \infty$:

$$\int_0^{\infty} e^{-nx} dx = 1/n \quad (\text{a10})$$

El de individuos no inmunes es (a9) integrado entre los mismos límites de (a10):

$$\int_0^{\infty} e^{-(n+p)x} dx = 1/(n+p) \quad (\text{a11})$$

El número total de inmunes sería la diferencia entre (a10) y (a11):

$$\frac{1}{n} - \frac{1}{n+p} = \frac{p}{n(n+p)} \quad (\text{a12})$$

$P(0, \infty)$ puede obtenerse dividiendo (a12) entre (a10):

$$P(0, \infty) = p/(p+n) \quad (\text{a13})$$

El número de nuevos casos se obtiene multiplicando la fuerza de infección por el número de no inmunes (a11):

$$p^* \frac{1}{n+p} = \frac{p}{(n+p)} \quad (\text{a14})$$

La función general de incidencia es:

$$N(0, \infty) = pn^*(p+n) \quad (\text{a15})$$

Suponiendo que la distribución de edades de los individuos inmunes es la misma de los no inmunes, $R(x)$ puede obtenerse dividiendo (a7) entre (a11):

$$R(x) = (n+p)e^{-(n+p)x} \quad (\text{a16})$$

integrando (a16) entre a y b se obtiene :

$$R(a,b) = e^{-(n+p)a} - e^{-(n+p)b} \quad (\text{a17})$$

y si el grupo de menor edad es considerado, entonces:

$$R(0,b) = 1 - e^{-(n+p)b} \quad (\text{a18})$$

Apéndice 2. Parámetros y Variables del modelo de Transmisión de Leishmaniasis Visceral Zoonótica (LVZ) propuesto por Dye (1996).

Parámetro ó Variable	Significado
S	Número de Perros susceptibles
L	Número de Perros infectados latentemente
I	Número de Perros infecciosos
R	Número de Perros resistentes a la infección
D	Número de Perros (S + L + I + R)
H	Número de Humanos
V	Número de Flebótomos Vectores
α_D	Proporción de Perros que nacen susceptibles a la LVZ
α_H	Proporción de Niños que nacen susceptibles a la LVZ
α_D	Tasa de picada de Flebótomos hembras en perros
α_H	Tasa de picada de Flebótomos hembras en humanos
β_D	Tasa de nacimientos de Perros
β_H	Tasa de nacimientos de Humanos
C_D	Capacidad Vectorial de las poblaciones de Flebótomos que transmiten la infección entre perros.
C_H	Capacidad Vectorial de las poblaciones de Flebótomos que transmiten la infección entre humanos.
δ	Tasa de mortalidad de los perros
γ	Tasa de pérdida de la susceptibilidad de humanos con la edad a la LVZ
κ	Tasa per capita de mortalidad del vector en unidades de tiempo ⁻¹
μ	Tasa de Mortalidad de Flebótomos
σ	Tasa a la cual los perros infectados de modo latente se hacen infecciosos ($1/\sigma$ = duración del período latente)
τ	Período latente de <i>L. infantum</i> en los flebótomos.

Apéndice 3. Parámetros y Variables del modelo Básico de Transmisión de Leishmaniasis Cutánea Americana.

Parámetro ó Variable	Significado
H'	Tasa instantánea de infección de humanos ($\equiv dH/dt$)
R'	Tasa instantánea de infección de reservorios ($\equiv dR/dt$)
V'	Tasa instantánea de infección de vectores ($\equiv dV/dt$)
H	Humanos Infectados
V	Vectores Infectados
R	Reservorios Infectados
A	Tamaño de la población de Humanos
B	Tamaño de la población de Reservorios
C	Tamaño de la población de Vectores
μ	Tasa per capita de mortalidad del vector en unidades de tiempo $^{-1}$
β_R	Tasa de infección en encuentros entre vectores y reservorios en unidades de tiempo $^{-1}$
β_H	Tasa de infección en encuentros entre vectores y humanos en unidades de tiempo $^{-1}$
γ_R	Tasa de recuperación de la infección de los reservorios en unidades de tiempo $^{-1}$
γ_H	Tasa de recuperación de la infección de los humanos en unidades de tiempo $^{-1}$

Abstract:

Mathematic models and dynamics of transmission of American Cutaneous Leishmaniasis.

We present a review on the epidemiologic aspects of the American Cutaneous Leishmaniasis (ACL),

emphasizing the relevant processes necessary to understand its dynamics of transmission. Following, we present the models and classic concepts used in modeling vector transmitted diseases, the Leishmaniasis and, finally, the ACL.

Keywords: leishmaniasis, mathematic models.