



Universidad Nacional de Córdoba



FAMAF

Facultad de Matemática,
Astronomía y Física

Modelado de Aspectos Epidemiológicos de la Enfermedad de Chagas

Sergio Agustín Ferrieres

Director: Dr. Carlos Condat

Facultad de Matemática, Astronomía y Física
Universidad Nacional de Córdoba



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons ution-NonCommercial-SinDerivar 2.5 Argentina](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/arg/).

Modelado de Aspectos Epidemiológicos de la Enfermedad de Chagas

Sergio Agustín Ferrieres

Presentado ante la Facultad de Matemática,
Astronomía y Física como parte de los requisitos para
la obtención del grado de Licenciado en Física de la
Universidad Nacional de Córdoba

Indice

Resumen	1
Abstract	3
1 El Mal de Chagas	
1.1 Introducción	5
1.1.1 Fases de la Enfermedad	5
1.1.2 Distribución Geográfica	6
1.2 Epidemiología	8
1.2.1 Ciclo de Vida de <i>T. Cruzi</i>	8
1.2.2 Distribución Geográfica	9
1.2.3 Animales Rurales	10
1.2.4 Personas	10
1.3 Tratamiento y Prevención	11
1.3.1 Tratamiento	11
1.3.2 Prevención	11
1.3.3 Ley 26.281	11
2 Trabajos Preliminares	
2.1 Modelos Epidemiológicos	13
2.1.1 Modelo de Das-Mukherjee (2006)	13
2.1.2 Modelo de Raimundo-Massad-Yang (2010)	14
2.1.3 Modelo de Stevens-Rizzio-Lucero-Pizarro (2013)	15
2.1.4 Modelo de Fabrizio-Schweigmann-Bartoloni (2014)	16
2.2 Modelo Parásito-Sistema Inmune	17
2.2.1 Modelo de Sibona-Condat-Cossy Isasi (2005)	17
2.2.2 Modelo de Vega Royero-Sibona (2014)	19
3 Modelo Epidemiológico	
3.1 Agentes del Modelo	21
3.2 Parámetros Constantes	23
3.2.1 Parámetros para Personas	23
3.2.2 Parámetros para Animales Domésticos	24
3.2.3 Parámetros para Vinchucas	26

3.2.4	Resumen de Constantes	27
3.3	Parámetros Variables	28
3.3.1	Migación y Desarrollo de Vinchucas	28
3.3.2	Frecuencia de Picaduras por Vinchuca	29
3.3.3	Crecimiento Controlado de Vinchucas	30
3.3.4	Tasa de Mortalidad Variable en Vinchucas	31
3.4	Sistema de Ecuaciones Diferenciales	32
3.4.1	Análisis del Sistema de Ecuaciones	33
3.5	Soluciones del Sistema	34
3.5.1	Población de Personas	35
3.5.2	Población de Animales	36
3.5.3	Población de de Vinchucas	37
3.6	Análisis de las Soluciones	38
3.6.1	Población de Personas	38
3.6.2	Población de Animales	40
3.6.3	Población de de Vinchucas	40
4	Modelo Simplificado - Estabilidad	
4.1	Sistema de Ecuaciones	43
4.2	Estados Estacionarios y Estabilidad	45
4.2.1	Caso de Salud	46
4.2.2	Caso de Enfermedad Total	48
4.2.3	Caso de Endemia	49
4.3	Soluciones del Sistema	51
4.4	Análisis de las Soluciones	54
5	Vacunación Preventiva	
5.1	<i>Trypanosoma Rangeli</i>	57
5.1.1	Ciclo de Vida de <i>T. Rangeli</i>	57
5.1.2	Efectos de <i>T. Rangeli</i> en Vectores	58
5.1.3	Efectos de <i>T. Rangeli</i> en Reservorios	58
5.2	Función Vacunación	59
5.2.1	Ecuación Reducida	59
5.2.2	Ecuación Completa	59
5.2.3	Determinación de la Función $f(t)$	60
5.3	Sistema de Ecuaciones con Vacunación	64
5.3.1	Incorporación de $f(t)$	64
5.3.2	Redultados	64
5.4	Vacunas Letales para Vinchucas	67
Conclusiones		73
Bibliografía		75

Resumen

El presente Trabajo Final trata sobre el modelado de aspectos epidemiológicos que intervienen en la endemia chagásica. Es de especial interés comprender la compleja dinámica que resulta de la interacción entre distintas especies intervinientes, así como también los factores ambientales que conforman un hábitat especial para la expansión de la enfermedad. Estos fenómenos tienen una incidencia tan importante, que en algunas regiones de Argentina la población infectada es superior al 40%.

También se analiza el rol que cumplen los animales rurales como reservorios en la endemia, puesto que son más susceptibles al contagio que las personas. Para ello, se estudia la existencia de estados estacionarios en ausencia de animales, empleando un modelo simplificado con población total constante. Luego, se compara esta situación con una en la que sí intervienen animales.

Por último, se modelan posibles estrategias preventivas a la enfermedad mediante la vacunación de animales rurales con un parásito competidor, el *Trypanosoma rangeli*, el cual se ha demostrado que es capaz de inducir la producción de anticuerpos en un mamífero y permitir que este último no continúe propagando el contagio de *T. cruzi*.

Abstract

The present undergraduate project deals with the modelling of epidemiological aspects involved in Chagas endemic disease. It is of special interest to understand the complex dynamics that results from the interaction between the different implicated species, as well as the environmental factors that create a special habitat for the growth of the disease. These phenomena have such a significant incidence that in some places in Argentina over 40% of the population is infected.

We discuss the role that farm animals play as reservoirs in the endemic infection, since they are more susceptible than people. To do this, we study the existence of stationary states in the absence of animals, developing a simplified model with a constant total population. Then, we compare the previous situation with one in which animals are involved.

Finally, we model possible disease prevention strategies through the vaccination of farm animals with a competitive parasite, the *Trypanosoma rangeli*, which has proven to be capable of inducing the production of antibodies in a mammal that inhibits it from further propagating the parasite. The efficacy of this kind of vaccination is also evaluated.

Capítulo 1

El Mal de Chagas

1.1 Introducción

En este capítulo se realiza una descripción sobre la enfermedad llamada “Mal de Chagas”. Inicialmente se analiza cómo esta enfermedad afecta a las personas y cómo es su distribución geográfica en el planeta. Luego se detalla el ciclo de vida del parásito responsable de la enfermedad, el *Trypanosoma cruzi*, y el de su vector, la vinchuca. También se analiza el rol que cumplen los agentes hospederos (personas o animales mamíferos principalmente) en la propagación de la enfermedad, y también la importancia que adquieren en dicha propagación las zonas rurales de bajos recursos económicos. Por último, se presentan los tratamientos actuales existentes para curar el mal de Chagas, y las medidas preventivas propuestas por organismos de salud para disminuir el impacto de la endemia.

1.1.1 Fases de la Enfermedad

Cuando una persona es infectada por el parásito, ingresa a la denominada *fase aguda* de la enfermedad. En esta etapa circulan por el torrente sanguíneo gran cantidad de parásitos. La persona infectada puede manifestar un “chagoma” en el lugar de la infección inicial, el cual es un nódulo cutáneo característico, aunque pocas veces se manifiesta. Si la zona infectada es cercana a uno de los ojos de la persona, el chagoma suele venir acompañado de conjuntivitis y/o linfadenitis preauricular, síntomas conocidos como “signo de Romaña” [Carlomagno, 1989]. En la figura 1.1 se muestra un niño con signo de Romaña. Otros síntomas pueden ser fiebre, palidez, dolores musculares, dificultad para respirar, dolor abdominal o torácico [WHO, 2015]. En la mayoría de los casos no hay síntomas o estos suelen ser leves. La duración de esta etapa es de entre 4 y 8 semanas. En

un número muy reducido de personas en fase aguda (< 3%), y especialmente en niños menores a los 3 años, se puede desarrollar miocarditis o meningoencefalitis, ambas letales [WHO, 2002].



FIGURA 1.1: Niño con signo de Romaña en su ojo izquierdo. Fuente: CDC

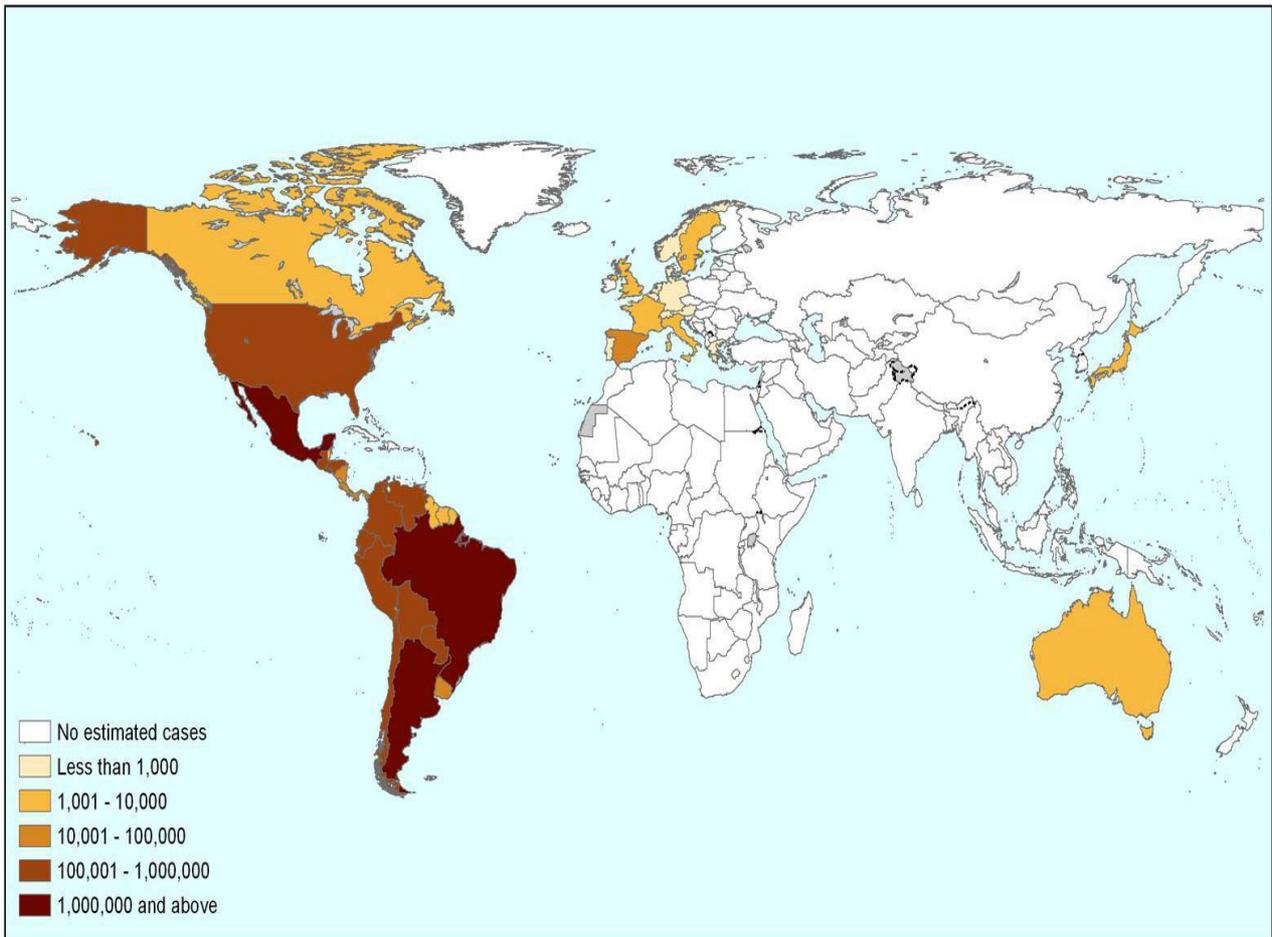
Luego de la fase aguda, el infectado ingresa a una *fase indeterminada*, que se caracteriza por ser asintomática. El nivel de parasitemia en la sangre del infectado es muy bajo y permanece latente durante varios años. Aproximadamente entre un 50% y 70% de las personas que se encuentran en esta etapa serán únicamente portadores del parásito y no experimentarán síntomas a lo largo de su vida [WHO, 2002].

Tras pasar un tiempo prolongado de varios años desde la fase aguda, el porcentaje restante de las personas infectadas, aquellas que sí experimentan síntomas, ingresa a la *fase crónica* en la que se comienzan a manifestar síntomas graves en los sistemas digestivo y nervioso ó en el corazón. En nuestro país la afección más frecuente es la miocardiopatía, en la que se deteriora la función del miocardio del corazón dando lugar a una alta probabilidad de paro cardíaco. La siguiente afección, aunque en un porcentaje menor, es una inflamación severa del sistema digestivo, tal como megacolon o megaesófago.

1.1.2 Distribución Geográfica

La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 35 millones de personas en el mundo están infectadas con *T. cruzi*, y que 100 millones estarían en riesgo de contraer la enfermedad. El Mal de Chagas es una enfermedad propia de Latinoamérica ya que el insecto vector es característico de esta región, aunque en las últimas décadas la endemia se ha expandido hacia Norteamérica y también hacia otros continentes en menor proporción. Esto último tiene su origen en personas infectadas de nuestra región que viajan hacia otro continente y transmiten el parásito cuando realizan donaciones de sangre. La figura 1.2 muestra la distribución geográfica de personas infectadas en el mundo en el año 2009 de acuerdo a una estimación realizada a partir de diversas fuentes (indicadas en la imagen).

Se estima que en Argentina hay cerca de 2,5 millones de personas infectadas y 10 millones de personas expuestas a su contagio. La región con mayor incidencia chagásica en nuestro país es la centro-norte, siendo Formosa, Chaco y Santiago del Estero las provincias con mayor porcentaje de habitantes infectados (>30%). En la figura 1.3 se muestra la incidencia chagásica por provincia en Argentina.



Sources:

1. OPS/HDM/CD/425-06 Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas.
2. Gueri-Guttenberg RA, Grana D.R., Giuseppe Ambrosio, Milei J. Chagasic cardiomyopathy: Europe is not spared! European Heart Journal (2008); 29: 2587-2591.
3. Schmunis, G. A. Epidemiology of Chagas Disease in non-endemic countries: the role of international migration. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 102(Suppl. I): 75-85, 2007.
4. De Ayala A.P, Pérez-Molina J.A, Norman F., and López-Vélez R. Chagasic cardiomyopathy in immigrants from Latin America to Spain. Emerging Infectious Disease Volume 15, Number 4–April 2009.
5. According to the numbers of immigrants registered for 2007 in the website of the Japanese Ministry of Justice and estimated seroprevalence for non endemic countries according to Paricio-Talayero J.M. Vigilancia epidemiológica de la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en tres maternidades de la Comunidad Valenciana. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26(10):609-13.

FIGURA 1.2: Distribución geográfica de personas infectadas con *T. cruzi* en el mundo en 2009

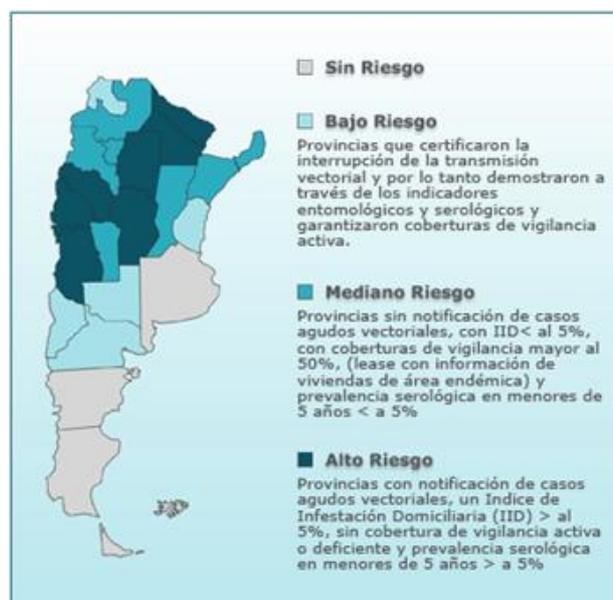


FIGURA 1.3: Incidencia del Mal de Chagas en las provincias argentinas. Fuente: MSAL

1.2 Epidemiología

1.2.1 Ciclo de Vida de *T. Cruzi*

El *Trypanosoma cruzi* es un parásito protozoario flagelado. Puede vivir en el intestino de algunos insectos hematófagos y también en la sangre y órganos de varios vertebrados, particularmente en mamíferos. Ha evolucionado de forma tal que presenta tres estados morfológicos característicos de acuerdo al medio en el que se encuentre. Cuando ingresa al torrente sanguíneo de un vertebrado, este parásito se transforma a su forma *tripomastigote*, que posee un flagelo que le permite desplazarse. La figura 1.4 muestra esta forma parasitoide rodeada de glóbulos rojos. Un vez adentrado en el torrente, el flagelado penetra una célula nerviosa o muscular y allí cambia a su forma *amastigote*, la cual es ovalada, sin flagelo y de menor tamaño que su forma anterior. El amastigote se alimenta del interior de la célula y comienza a reproducirse por fisión binaria hasta colonizarla por completo. Cuando esto sucede, la membrana celular se rompe y todos los amastigotes producidos son liberados al torrente sanguíneo, en donde nuevamente cambian a su forma *tripomastigote*. De esta manera se produce un incremento acelerado del número de parásitos en la sangre del animal o persona infectada (etapa aguda), hasta que hay una respuesta inmune en base a antígenos por parte del hospedero, y comienzan a ser eliminados los parásitos [Montiel, 2002]. Esta disminución de los *tripomastigotes* continúa hasta que se alcanza un equilibrio en el organismo, siendo la concentración de parásitos en sangre muy baja. Aquí es cuando el hospedero ingresa en la fase indeterminada de la enfermedad por varios años, hasta que, en caso que suceda, algunos *tripomastigotes* penetran en las células del corazón o de algún órgano vital como el intestino grueso y se desata la fase crónica.



FIGURA 1.4: Imagen de MEB de un *tripomastigote* rodeado por glóbulos rojos. Fuente: CONICET

Por otra parte, cuando un insecto hematófago de la familia de los redúvidos, por ejemplo *Triatoma infestans*, se alimenta de la sangre de un mamífero infectado, el parásito ingresa al tracto digestivo del vector y muta a su forma *epimastigote*. Esta forma se reproduce extracelularmente en el intestino medio y luego es secretada junto con las heces del insecto. Si las heces entran en contacto con el orificio de la picadura en el mamífero, los *epimastigotes* pueden ingresar a la sangre del animal y transformarse en *tripomastigotes* retomando el ciclo. La figura 1.5 muestra la evolución del ciclo completo del *T. cruzi*.

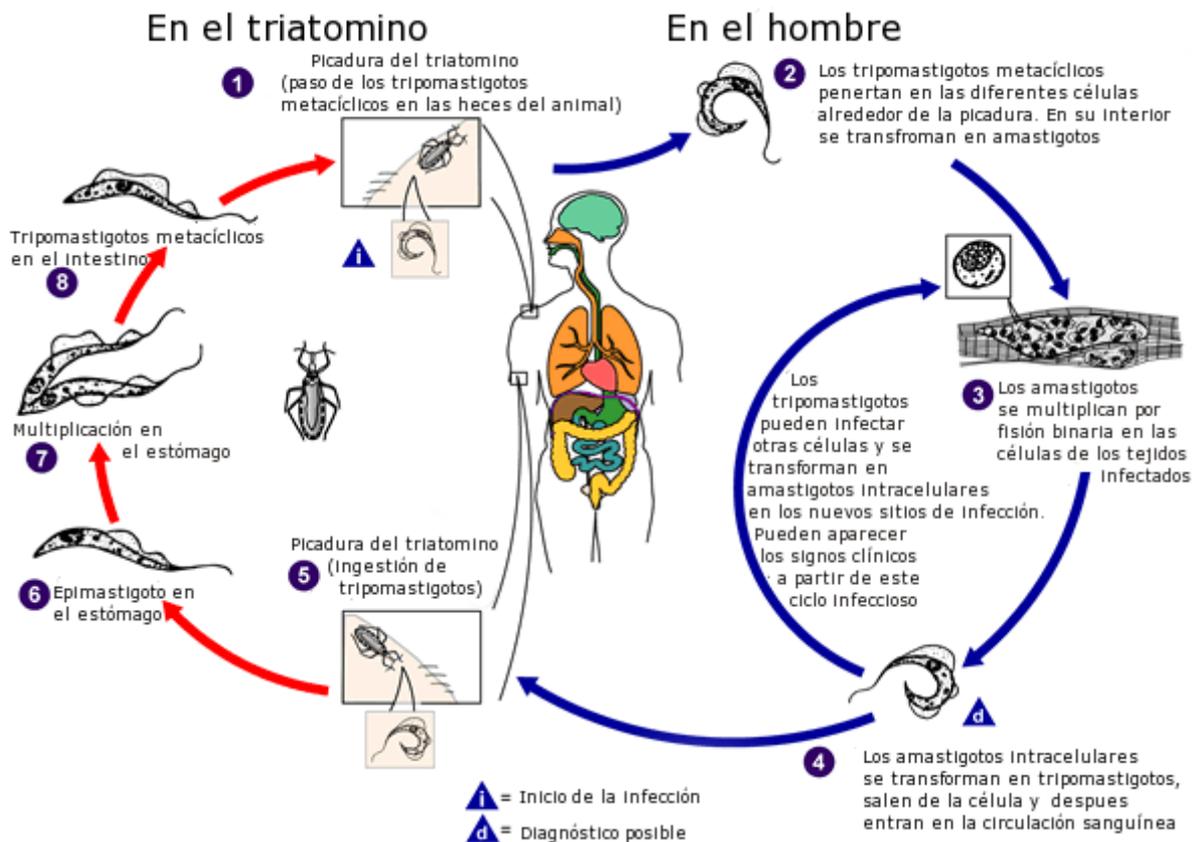


FIGURA 1.5: Ciclo de vida del *Trypanosoma cruzi*. Fuente: CDC

1.2.2 Ciclo de Vida de *T. Infestans*

Son varias las especies de reduvidos que pueden transmitir el parásito en nuestro continente. Las más habituales son las de los generos *Triatoma* y *Rhodnius*. En Argentina el principal vector es el *Triatoma infestans*, comúnmente llamado vinchuca.

La vinchuca atraviesa cinco etapas de crecimiento (llamadas ninfales) desde que nace de un huevo hasta que alcanza su forma adulta. Estas etapas se diferencian entre sí por el tamaño del insecto, que cada vez es mayor. En ninguna de ellas desarrolla sus alas aún; solo lo hace recién a los 10 meses aproximadamente cuando alcanza su forma adulta. Cada transición de etapa está caracterizada por un cambio en la cutícula o "piel" de la vinchuca [M. Salud, 2013]. En la figura 1.6 se puede observar cada una de estas etapas y su forma adulta en machos y hembras. Todas las ninfas y adultos son hematófagos, por lo que necesitan la sangre para su desarrollo. Si la vinchuca consigue alcanzar la adultez puede llegar a vivir entre uno y dos años, aunque la esperanza de vida de una vinchuca es de unos pocos meses de acuerdo a estimaciones numéricas [Fabrizio, 2014].

Cuando un triatomino se alimenta de sangre infectada con *T. cruzi*, tras 10 a 30 días se lo considera portador del Mal de Chagas y será infeccioso durante el resto de su vida, sin manifestar síntoma alguno.

Los hábitos de las vinchucas son en general nocturnos, cuando los hospederos duermen, y busca refugiarse durante el día en sitios abrigados como ranchos, techos de paja, debajo

de los colchones, rajaduras de pared, etc [M. Salud, 2013]. Son capaces de resistir varias semanas sin alimentarse dependiendo de la temperatura [Catalá, 1991]. Prefieren los climas calurosos, con temperaturas superiores a los 30°C que incrementan su metabolismo y también su capacidad de vuelo [Schofield, 1992].



FIGURA 1.6: *Etapas de vida de Triatoma infestans*. Fuente: MSAL

1.2.3 Animales Rurales

Las personas que viven en zonas rurales con alta incidencia chagásica tienen, por lo general, bajos recursos económicos y construyen sus viviendas con barro y paja (ranchos), lo que da lugar a sitios propicios para que las vinchucas invadan. Por lo general los habitantes rurales tienen varias especies de animales, entre ellos perros, gatos, gallinas, caballos, vacas, cabras, cerdos, etc.

Los perros y gatos cumplen un rol muy importante en la propagación de la enfermedad. Por una parte se infectan con mayor facilidad que las personas ya que tienen un contacto más frecuente con los vectores, pudiendo infectarse no solo a través de picaduras sino también de la ingestión del vector. Y por otra parte pueden portar la enfermedad por mucho tiempo (años). Esto da lugar a que sean reservorios ideales para el parásito, ya que cuando una vinchuca no infectada se alimenta de la sangre de un animal infectado, muy probablemente se contagiará. Se estima que más del 40% de este grupo de animales tienen Mal de Chagas [Gürtler, 2007].

1.2.4 Personas

Las vías por las cuales una persona se puede infectar con *T. cruzi* son diversas. Además de la vía vectorial ya mencionada, la segunda causa de contagio es la transmisión congénita o vertical de una madre infectada a su bebé durante el embarazo. Hay una probabilidad cercana al 10% de transmisión vertical [WHO, 2002].

Otra causa de contagio relevante se encuentra en pacientes internados que reciben transfusiones de sangre provenientes de personas infectadas. Actualmente en Argentina y en otros países se realizan (por ley) estudios específicos, previos a la donación de sangre

para descartar esta posibilidad [CONICET, 2015]. Los trasplantes de órganos infectados también pueden ser motivo de contagio de la enfermedad.

Por último, en un porcentaje menor, el contagio es mediado por los accidentes de trabajo en personas que se desempeñan en ámbitos científicos o de la salud y manipulan vinchucas infectadas o vacunas de *T. cruzi*. Estos accidentes suelen ocurrir principalmente por descuidos en la manipulación de los procedimientos.

1.3 Tratamiento y Prevención

1.3.1 Tratamiento

El tratamiento antiparasitario está destinado a curar la infección y prevenir que el parásito invada algún órgano. Las drogas autorizadas actualmente en Argentina son *benznidazol* y *nifurtimox*, ambas desarrolladas hace casi medio siglo. Dicho tratamiento consiste de dosis, en forma de comprimidos, de dos o tres tomas diarias durante uno a dos meses. Este tratamiento es efectivo si se lo ejecuta en la fase aguda de la enfermedad, con un 70-95% de probabilidad de éxito de cura. Los niños y adolescentes tienen más posibilidades de cura que un adulto si son tratados en la etapa aguda. Una vez avanzada la enfermedad hacia la etapa indeterminada, las probabilidades de cura disminuyen considerablemente. Las drogas anteriormente nombradas tienen sus efectos adversos, que incluyen problemas dermatológicos, digestivos, neurotóxicos, etc. Por ello es muy importante que un médico evalúe los riesgos del tratamiento de acuerdo a la edad y salud física del paciente infectado. Las mujeres embarazadas no pueden realizar el tratamiento [CONICET, 2015].

1.3.2 Prevención

Para la prevención del Mal de Chagas se debe realizar un abordaje integral, que contemple a la población en sus acciones cotidianas y el cumplimiento de medidas por parte del Estado. Cuestiones importantes son: 1) el control de la proliferación de vinchucas y de los sitios que habitan; por ejemplo, la eliminación de insectos mediante el empleo de insecticidas con fumigado es relevante como ha demostrado [Gurevitz, 2013]. 2) La realización de controles a mujeres embarazadas y en bancos de sangre. 3) La detección de personas infectadas en fase aguda para su tratamiento a tiempo [M. Salud, 2013].

1.3.3 Ley 26.281

En el año 2007 se aprobó en el Parlamento Argentino la ley 26.281. Esta ley tiene como objetivo fundamental declarar de interés nacional y prioritario la prevención y el control de la enfermedad de Chagas hasta su definitiva erradicación en todo el territorio nacional. Algunos aspectos a resaltar de esta ley son los siguientes:

- Que toda mujer embarazada realice pruebas diagnósticas en centros de salud para notificar si presenta la enfermedad. También son obligatorios los exámenes en niños recién nacidos y en hijos de hasta catorce años de edad de madres infectadas.
- Son obligatorios los controles serológicos en donantes y receptores de: órganos, tejidos y sangre.
- Los exámenes preventivos y el tratamiento de la enfermedad son gratuitos en todos los establecimientos sanitarios públicos. También se exige a las obras sociales de medicina prepaga incluir la total cobertura de lo dicho anteriormente.
- Se prohíbe realizar pruebas serológicas para determinar la infección chagásica a los aspirantes de cualquier tipo de empleo o actividad, con el fin de evaluar su admisión.

Capítulo 2

Trabajos Preliminares

2.1 Modelos Epidemiológicos

En este capítulo se hace un resumen de algunas publicaciones sobre modelos epidemiológicos del Mal de Chagas, presentadas en los últimos diez años. También se resumen modelos del tipo parásito-sistema inmune realizados en el área de investigación sobre el Mal de Chagas en FaMAF.

2.1.1 Modelo de Das-Mukherjee (2006)

En la publicación [Das, 2006] se hace una descripción temporal del porcentaje de seis poblaciones: individuos sanos susceptibles x , individuos infectados en etapa aguda a , individuos infectados en etapa crónica c , individuos sanos resistentes r , vectores infectados v y vectores sanos $1-v$.

Se consideran poblaciones totales, tanto de individuos como de vectores, constantes. Los individuos infectados en etapa aguda ingresan a la fase crónica si son nuevamente picados por un vector infectado. Si esto no sucede dentro de un plazo de tiempo, entonces dichos individuos ingresan al grupo de individuos sanos resistentes y no vuelven a infectarse. El modelo se representa esquemáticamente en la figura 2.1.

Se realiza también un análisis de estados estacionarios existentes sin la presencia del grupo de individuos resistentes, y posteriormente se determina la estabilidad de tales estados por medio del criterio de Routh-Hurwitz. Aquí se encuentran las condiciones que deben satisfacer los parámetros empleados para la estabilidad del estado estacionario de salud (erradicación de la enfermedad) y la del endémico. Finalmente se incorpora el grupo de individuos resistentes y se repite el análisis anterior.

Se concluye que cuando la tasa de mortalidad del vector es superior a un cierto valor, entonces el estado estacionario de salud es estable. Y cuando dicha tasa es inferior, entonces predomina de manera estable el caso endémico.

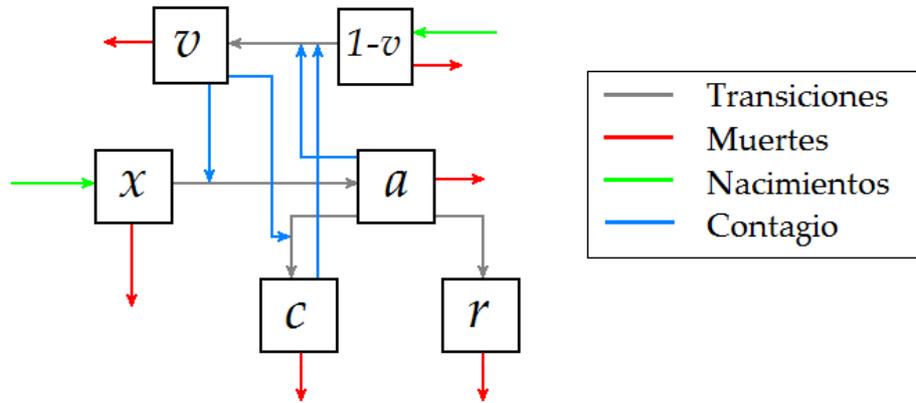


FIGURA 2.1: Esquema del modelo de Das-Mukherjee

2.1.2 Modelo de Raimundo-Massad-Yang (2010)

En [Raimundo, 2010] se estudia la transmisión vertical del Mal de Chagas de madres a hijos. El modelo consiste en una descripción temporal del número de individuos de ocho grupos: mujeres embarazadas con Chagas G_I , mujeres embarazadas sanas G_S , niñas infectadas por transmisión vertical Bw_I , niñas infectadas por transmisión vertical y no tratadas Bw_{INT} , niñas sanas Bw_S , niños infectados por transmisión vertical Bm_I , niños infectados por transmisión vertical y no tratados Bm_{INT} y niños sanos Bm_S .

Las mujeres embarazadas infectadas pueden dar luz a niñas y niños infectados o sanos. Al cabo de un tiempo medio (15 años) las niñas de cualquier grupo se convierten en madres, infectadas o sanas. No hay existencia de vectores. El modelo se representa esquemáticamente en la figura 2.2.

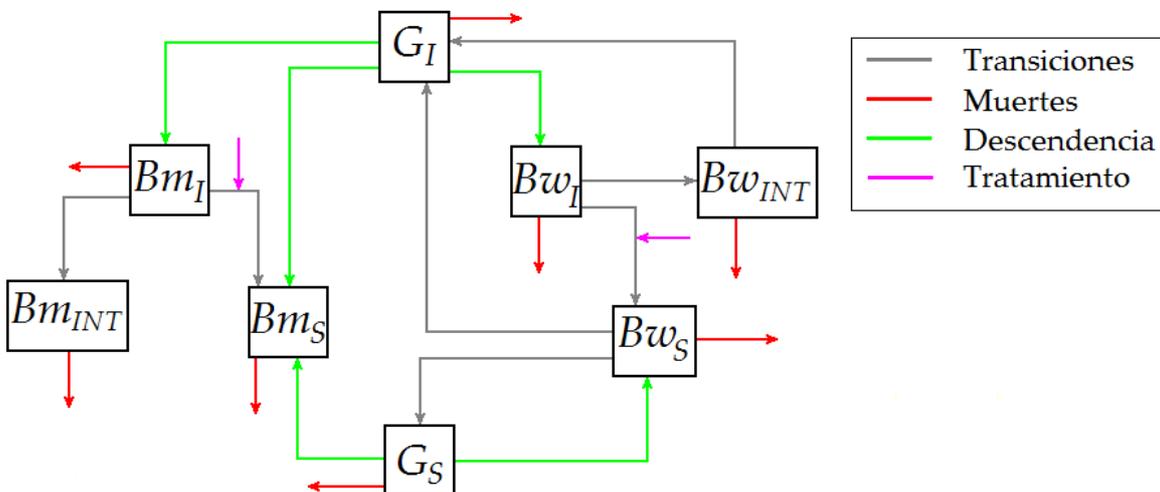


FIGURA 2.2: Esquema del modelo de Raimundo-Massad-Yang

Por medio de la diagonalización de la matriz jacobiana del sistema EDO propuesto, se encuentran las condiciones para la estabilidad de estados estacionarios existentes. Posteriormente se realizan soluciones numéricas del modelo para distintos porcentajes de niñas y niños infectados que reciben tratamiento y son curados.

Se concluye que el grupo de infectados puede aumentar o disminuir con el paso del tiempo de acuerdo al valor que tome un parámetro establecido, el cual es proporcional a la tasa de mortalidad de personas y al tiempo medio por el cual una niña pasa a convertirse en madre, e inversamente proporcional al porcentaje de mujeres. Si este parámetro supera un valor crítico, entonces el estado estacionario estable es el de salud. Caso contrario, predomina la endemia.

2.1.3 Modelo de Stevens-Rizzio-Lucero-Pizarro (2013)

En [Stevens, 2013] se estudia la transmisión vectorial que ocurre en casas y corrales habitados, en zonas urbanas. Para ello se consideran seis grupos: casas susceptibles S_1 , casas infectadas I_1 , casas resistentes que son tratadas con insecticida T_1 , corrales susceptibles S_2 , corrales infectados I_2 y corrales resistentes que son tratados con insecticida T_2 . Cada grupo está modelado por una ecuación diferencial temporal.

Tanto el número de casas susceptibles como el número de corrales susceptibles pueden crecer con el paso del tiempo (nuevos sitios habitados). También se tiene en cuenta el posible abandono por parte de personas –y animales– del hábitat. Se considera que los vectores que residen en un sitio (casa o corral) pueden permanecer allí durante un tiempo medio ó trasladarse a otro sitio. Todos los sitios son rociados con insecticida periódicamente y por tanto hay una tasa de transición de sitios susceptibles e infectados a sitios resistentes. El insecticida tiene un tiempo de duración y una eficacia de aniquilamiento limitados. El modelo se representa esquemáticamente en la figura 2.3.

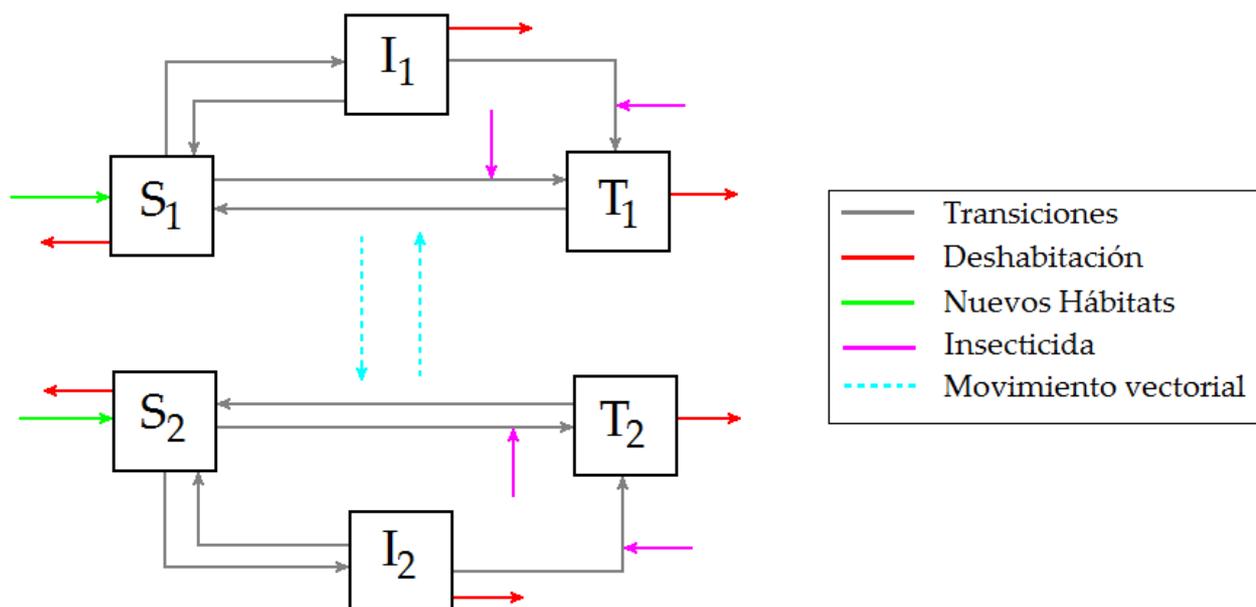


FIGURA 2.3: Esquema del modelo de Stevens-Rizzio-Lucero-Pizarro

Inicialmente se considera que tanto el número de casas en total N_1 como el número de corrales en total N_2 son constantes, con el fin de reducir el modelo de seis ecuaciones a uno de cuatro y poder encontrar la razón reproductiva básica R_0 , que es el número promedio de sitios susceptibles infectados exitosamente. Posteriormente se grafican soluciones numéricas para distintos casos, tales como: nulo desplazamiento vectorial, desplazamientos posibles sólo entre casa-casa y corral-corral, y desplazamientos libres, en un tiempo de diez años.

Se concluye que si el rociado con insecticida es más efectivo en corrales que en casas, entonces hay un incremento de casas infectadas. La tasa de rociado no tiene un efecto muy relevante. Influyen de manera significativa factores como: tamaño de la comunidad, proporción de corrales y casas, y movilidad vectorial.

2.1.4 Modelo de Fabrizio-Schweigmann-Bartoloni (2014)

Esta publicación ([Fabrizio, 2014]) es de especial interés aquí ya que en ella se basa principalmente el modelo epidemiológico del presente trabajo final. En dicha publicación se describe la interacción entre poblaciones de personas, vectores (vinchucas) y reservorios (perros) en una vivienda de una zona rural por medio de un sistema de ecuaciones diferenciales temporales. Hay ocho grupos de individuos: personas sanas H_S , personas infectadas con *T. cruzi* en etapa aguda H_A , personas infectadas con *T. cruzi* en etapa indeterminada H_I , personas infectadas con *T. cruzi* en etapa crónica o permanente H_P , vinchucas sanas V_S , vinchucas infectadas con *T. cruzi* V_I , perros sanos D_S y perros infectados con *T. cruzi* D_I .

Se tienen en cuenta tasas de migración para todos los grupos, salvo en personas infectadas en etapa aguda, ya que la duración de una persona en este grupo es corta (9 semanas). La tasa de mortalidad en personas varía de acuerdo al grupo en que estas se encuentren, pero no así en perros y vinchucas, a quienes se presume no les afecta la portación del parásito. Se considera la existencia de contagio en personas debido a tres causantes: picadura de vinchuca infectada, transfusión de sangre infectada y transmisión congénita de madre infectada a hijo recién nacido. Las personas infectadas pueden ser tratadas con medicamentos y curarse. Los perros son picados por vinchucas con mayor frecuencia que las personas, y también tienen mayor probabilidad de ser contagiados por vinchucas infectadas y mayor capacidad que las personas de contagiar a vinchucas sanas. El modelo se representa esquemáticamente en la figura 2.4.

Inicialmente se analiza numéricamente la evolución de los distintos grupos a lo largo de diez años. También se estudia el número de vinchucas infectadas luego de un plazo de tres años en función de distintos parámetros como: tasas de inmigración y emigración de vinchucas, tasas de nacimiento y mortalidad de vinchucas, y tasa de contagio de perros infectados a vinchucas.

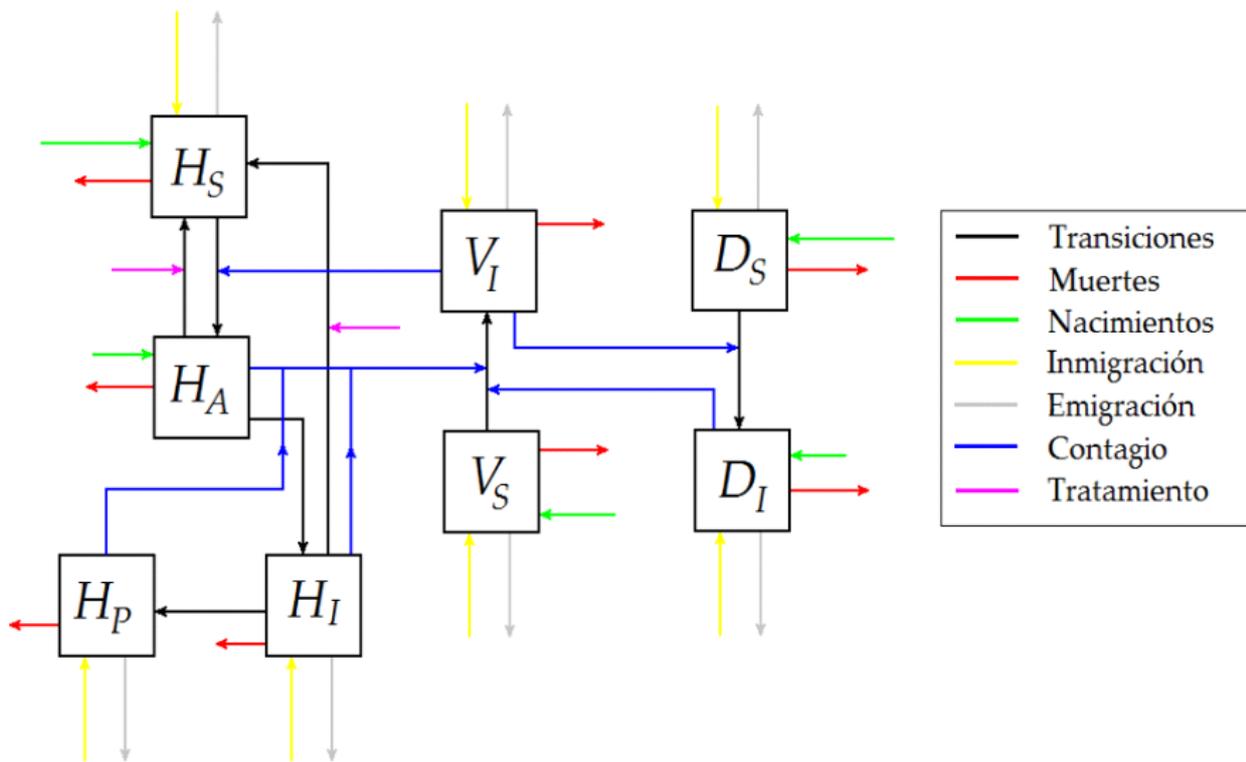


FIGURA 2.4: Esquema del modelo de Fabrizio-Schweigmann-Bartoloni

Finalmente se analiza el comportamiento del modelo de acuerdo a distintas condiciones iniciales para personas, perros y vinchucas infectados.

Se concluye, por una parte, que el número inicial de personas infectadas tiene un efecto irrelevante en la propagación de la infección si al principio no hay perros infectados. Lo mismo no sucede si el número inicial de perros infectados aumenta, ya que las vinchucas tienen una preferencia mayor de alimentarse de perros que de personas. También influye el número inicial de vinchucas infectadas en el caso de que inicialmente no haya personas y perros infectados, disminuyendo el tiempo de aparición del primer perro infectado cuanto mayor sea este número inicial de vinchucas infectadas.

2.2 Modelos Parásito-Sistema Inmune

2.2.1 Modelo de Sibona-Condat-Cossy Isasi (2005)

El trabajo [Sibona, 2005] describe la interacción entre parásitos de la especie *T. cruzi*, células invadidas y anticuerpos de un hospedero infectado. Para ello se definen $N + 2$ grupos que representan el número de poblaciones de: N anticuerpos diferentes ($a_i, i = 1..N$), r células invadidas por el parásito y n parásitos que circulan en sangre. A cada grupo le corresponde una ecuación diferencial temporal.

Se considera que hay una concentración basal de anticuerpos presentes en sangre en

ausencia del parásito, con un tiempo de vida medio característico. En presencia del parásito se induce la generación de más anticuerpos. El contacto entre el anticuerpo y el parásito está aproximado por una función, y supone la destrucción de ambos. Las células infectadas tienen una probabilidad de muerte, la cual ocurre cuando los parásitos que se reproducen en su interior alcanzan un valor medio definido. Los parásitos pueden ser aniquilados por cualquiera de las N clases de anticuerpos presentes en el torrente sanguíneo. El modelo se representa esquemáticamente en la figura 2.5.

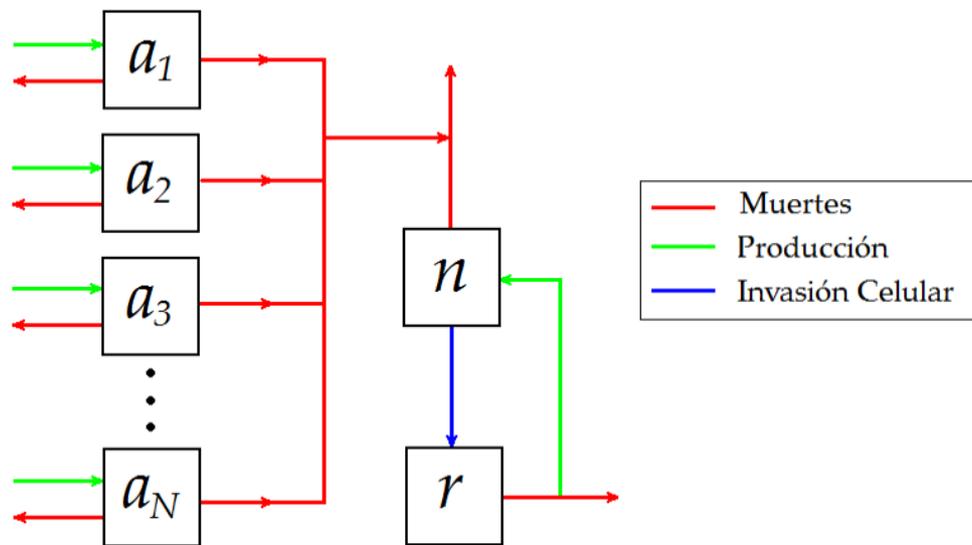


FIGURA 2.5: Esquema del modelo de Sibona-Condut-Cossy Isasi

Inicialmente se estudia el caso más simple para cuando $N = 1$, y se encuentran los estados estacionarios del sistema. Hay tres estados estacionarios posibles: cura (todos los parásitos son removidos), enfermedad crónica (equilibrio entre anticuerpos y parásitos) y muerte del hospedero (crecimiento excesivo de parásitos y muerte celular total). Por medio del criterio de Routh-Hurwitz se estudian las condiciones para la estabilidad de cada caso.

Posteriormente se grafican soluciones numéricas del número de parásitos y de células infectadas, con $N = 3$, y se comparan dichas gráficas con un modelo precedente publicado por los mismos autores, y también con datos experimentales.

Se concluye que si el valor de un parámetro característico, igual al cociente entre la tasa de infección celular (infectividad) y la tasa con que una célula infectada se destruye liberando tripomastigotes en sangre (citotoxicidad), es mayor a la unidad, entonces la cepa de *T. cruzi* es más infectiva que citotóxica, lo que implica una fase aguda leve pero con mayores probabilidades de enfermedad crónica y muerte del hospedero. Por otra parte, si el parámetro es menor a la unidad, la cepa es más citotóxica que infectiva, lo que implica que la parasitemia es alta y hay daño directo de tejido. En este caso, los hospederos que sobrevivan a la fase aguda tendrán mayor probabilidad de cura que en el caso anterior, ó de sufrir una etapa crónica leve de baja probabilidad de muerte.

2.2.2 Modelo de Vega Royero-Sibona (2014)

Un modelo relacionado al anterior presentado por Vega Royero y Sibona [Vega Royero, 2014] estudia la interacción entre el parásito *T. rangeli* (que dicho parásito es abordado en el capítulo 5 del presente Trabajo Final) y el sistema inmune de un hospedero mamífero. A diferencia de *T. cruzi*, el parásito que se estudia se reproduce únicamente de manera extracelular y no realiza invasión celular. El objetivo del trabajo es determinar si la producción de anticuerpos inducida por *T. rangeli* es efectiva frente a una posterior infección con *T. cruzi* sobre el hospedero.

El modelo contempla inicialmente el número de parásitos *T. rangeli*, m , y el número de anticuerpos a_i pertenecientes a la clase i ($i = 1..N$). Se analizan los estados estacionarios del sistema de ecuaciones diferenciales junto con las condiciones para la estabilidad: caso de salud, enfermedad crónica, muerte del hospedero y dependencia del tamaño de la inoculación. Se comparan los resultados obtenidos con distintos experimentos realizados con *T. rangeli*.

Posteriormente se analiza el caso en que el hospedero estudiado se infecta con *T. cruzi*. Para ello se trabaja con el modelo anteriormente visto [Sibona, 2005] y se incorporan dos nuevos agentes: el número de parásitos *T. cruzi* libres en sangre (trypomastigotes) n y el número de células invadidas, r , por este parásito. Nuevamente se determinan los estados estacionarios y sus respectivas condiciones para la estabilidad. También se comparan estos resultados con datos experimentales.

Los resultados obtenidos se condicen con estudios clínicos realizados en animales. La inoculación con *T. rangeli* previa a la infección con *T. cruzi*, produce una disminución de la parasitemia, reducción considerable de gravedad de la enfermedad, ausencia de muertes e incluso, en algunos casos, la erradicación total del parásito causante del Mal de Chagas en el hospedero.

Capítulo 3

Modelo Epidemiológico

3.1 Agentes del Modelo

En este capítulo se desarrolla un modelo integral para la dinámica temporal de diversos agentes que intervienen en los ciclos de vida de los parásitos *T. cruzi* y *T. rangeli*. Este modelo es el núcleo del presente Trabajo Final.

Se considera una región rural grande con alta incidencia chagásica, tomando como referencia datos de sectores rurales de las provincias de Chaco y Santiago del Estero ([Gürtler, 1993], [Gürtler, 1996], [Lauricella, 2005], [Gürtler, 2007], [Enriquez, 2013], [Gürtler, 2014], [Fabrizio, 2014]) (de aquí en más todas estas citas abreviadas con [*]). Esta región es de unos 10.000 habitantes y se considera que por cada persona hay 3,5 animales peridomésticos (perros, gatos y gallinas) y 10 vinchucas (*Triatoma infestans*) en promedio. Los parásitos que intervienen son *T. cruzi* y *T. rangeli*.

Si bien no hay evidencia de la existencia de *T. rangeli* en estas regiones de Sudamérica, parte del propósito de este trabajo es averiguar cómo podría afectar en la región su incidencia inducida por medio de la vacunación de animales. El comportamiento de *T. rangeli* y la incorporación de una función de vacunación con este parásito en el modelo se estudian en el capítulo 5.

Los agentes que constituyen la dinámica del sistema a modelar son los siguientes:

(1) *Número de personas sanas (H_s)*: De acuerdo con diversas publicaciones [*] la población de habitantes infectada se encuentra en el rango del 20% al 49% de la población total. En las evaluaciones numéricas se considerará un valor inicial de población infectada del 40% de la población total, y por tanto un 60% es población sana.

(2) *Número de personas infectadas con T. cruzi en etapa aguda (Ha)*: El porcentaje de personas con Chagas en etapa aguda es bajo debido a la corta duración que tiene esta etapa (seis semanas). De acuerdo con [WHO, 2002] se estima que cerca del 1% de la población infectada se encuentra en la fase aguda. Por lo tanto se tomará un valor inicial del 0,4% de la población total.

(3) *Número de personas infectadas con T. cruzi en etapa crónica/indeterminada (Hc)*: Aquí se considera a todas las personas infectadas que ya transitaron la fase aguda. Aproximadamente un 40% del total de infectados en esta nueva fase se los denomina "crónicos", y son quienes tienen mayor riesgo de mortalidad por cardiopatía luego de 10 a 20 años de atravesada la fase aguda [WHO, 2002]. El 60% restante son denominados "indeterminados" ya que no manifiestan síntoma alguno durante el resto de su vida debido a la portación del parásito. La población inicial de esta fase será tomada como el 39,6% de la población total de personas.

(4) *Número de personas infectadas con T. rangeli (Hr)*: El parásito *T. rangeli* es característico de Centroamérica y norte de Sudamérica. No hay reportes de poblaciones infectadas con *T. rangeli* en Argentina [D'Alessandro, 1977]. Por lo tanto se considera una población inicial nula para **Hr**.

(5) *Número de animales sanos (As)*: De acuerdo con [*], el porcentaje de animales infectados varía según el animal que se trate. Para perros abarca un rango de 41% - 85% del total de perros. Para gatos un rango de 39% - 77% del total de gatos. Para gallinas 36% - 79% del total de gallinas. Como solo se considerará un único grupo de animales sanos, se hará la estimación de que el 60% de los animales están infectados con *T. cruzi*, por lo que la población inicial de animales sanos será de un 40% del total de animales.

(6) *Número de animales infectados con T. cruzi (Ac)*: Para los animales no se hace distinción entre fase aguda y crónica, ya que no presenta interés para el objetivo de este trabajo. Por tanto hay un único grupo de animales infectados con *T. cruzi* que, por lo anterior, posee una población inicial del 60% del total de animales.

(7) *Número de animales infectados con T. rangeli (Ar)*: De manera análoga al grupo **Hr**, se considera que la población inicial de animales con *T. rangeli* es nula.

(8) *Número de vinchucas sanas (Vs)*: De acuerdo con [*] y en especial [Gürtler, 1998], el porcentaje de vinchucas infectadas con *T. cruzi* varía conforme a la región en niveles que van del 1% al 82% del total de vinchucas. Inicialmente se tomará un valor de vinchucas sanas del 70% del total de vinchucas. También se trabajará con niveles más altos de infección.

(9) *Número de vinchucas infectadas con T. cruzi (Vc)*: A partir de lo anterior, se considerará un valor inicial de vinchucas infectadas con *T. cruzi* del 30% del total de vinchucas.

(10) *Número de vinchucas infectadas con T. rangeli (Vr)*: Al igual que con **Hr** y **Ar**, la población inicial de vinchucas con *T. rangeli* es nula.

A cada uno de estos agentes le corresponde una ecuación diferencial en el modelo. Solo se consideran los cambios temporales y no los espaciales, por lo que la única dependencia para cada una de estas variables es con respecto al tiempo. La unidad temporal será siempre de un día, y se analizará el modelo para un plazo igual a 15 años.

3.2 Parámetros Constantes

En esta sección se analizan todos los parámetros independientes del tiempo que intervienen en la dinámica del sistema. Al final de la sección se encuentran en una tabla todas las constantes con sus respectivas fuentes bibliográficas.

3.2.1 Parámetros para Personas

Tasas Migratorias: Se consideran tasas de inmigración y emigración para todos los grupos de personas excepto para personas con *T. cruzi* en etapa aguda, ya que el porcentaje de este grupo es muy chico (0,4% del total de personas) y la frecuencia migratoria neta es baja (0,15% de la población total por año) [Fabrizio, 2014]. Las tasas de inmigración para los tres grupos (**Hs**, **Hc**, **Hr**) son iguales: $m_{Hi} = 0.000015$ /día. Lo mismo sucede con las tasas de emigración: $m_{He} = 0.000019$ /día.

Tasas de Natalidad: El porcentaje de natalidad en Chaco en el año 2012 (datos más recientes) fue del 2,02% de la población total, y en Santiago del Estero fue del 1,79% [M. Salud, 2014]. Por lo tanto se toma un porcentaje medio del 1.90%. La tasa de nacimiento por día es entonces: $b_H = (0,019/365) = 0,0000520$ /día. Las mujeres embarazadas contagiadas con *T. cruzi* tienen una probabilidad del 10% de transmisión vertical del parásito a sus hijos ($q_H = 0,1$) [Fabrizio, 2014]. Se considera que los hijos que nacen infectados pertenecen al grupo agudo **Ha**. En el caso de personas con *T. rangeli* se desconoce la existencia de transmisión vertical, por lo que no se toma en cuenta.

Tasas de Mortalidad: El porcentaje de mortalidad en Chaco en el año 2012 fue del 0,65% de la población total, y en Santiago del Estero fue del 0,58% [M. Salud, 2014]. Se toma un porcentaje medio del 0,62%. La tasa media de mortalidad por día es entonces: $d_H = (0,0062/365) = 0,0000170$ /día. Alrededor de un 3% de personas con *T. cruzi* en etapa aguda (principalmente menores de edad) mueren durante esta etapa de 6 semanas (42 días) debido a miocardiopatía [WHO, 2002], entonces la tasa de mortalidad de este grupo es: $d_{Ha} \cong (0,03/42) + d_H = 0,000731$ /día. Un 10% de las personas con *T. cruzi* "crónicas" mueren por año por miocardiopatía, por lo que teniendo en cuenta que un 40% de **Hc** son "crónicas" (el 60% restante son "indeterminados") se tiene que la tasa de mortalidad para este grupo es: $d_{Hc} = (0,1 \times 0,4/365) + d_H = 0,000127$ /día. El *T. rangeli* es asintomático en vertebrados, por lo que se supone que no hay muertes debido a su contagio.

Tasa de Transición de Fase Aguda a Fase Crónica: La duración de la etapa aguda es de 6 semanas [WHO, 2002]; por tanto la tasa de transición es: $r_{AC} = (1/42) = 0,0238$ /día.

Tasas de Contagio por Transfusión de Sangre: El número medio de transfusiones de sangre por año y por habitante en Argentina es aproximadamente igual a 0,0233. En zonas rurales de bajos recursos suele suceder que se realicen transfusiones de emergencia sin previo

análisis de presencia de Chagas [Basso, 2015]; por lo que para este modelo se considera que un 40% de las transfusiones provienen de personas con Chagas (es decir, no se considera la existencia de un control de sangre previo a la transfusión). Entonces las tasas de transfusión realizadas por personas infectadas son: $e_{Ha} = 0,000005$ /día, $e_{Hc} = 0,000025$ /día [Fabrizio, 2014]. La probabilidad de contagio por recibir una transfusión de sangre infectada es del 12% al 20%. Se considera un valor de 20% para transfusiones provenientes de personas infectadas en etapa aguda, y un 12% para aquellas provenientes de la etapa crónica. Es decir: $f_{Ha} = 0,2$ y $f_{Hc} = 0,12$ [Fabrizio, 2014]. Luego, la tasas de contagio por transfusión de sangre son: $a_{Ha} = e_{Ha} \times f_{Ha} = 0,000001$ /día y $a_{Hc} = e_{Hc} \times f_{Hc} = 0,000003$ /día.

Tasas de Contagio por Picadura de Vinchuca: La probabilidad de que una vinchuca infectada que pica a una persona sana contagie con *T. cruzi* a esa persona se estima que podría ser igual a $k_{HC} = 0,0009$ /picadura [Rabinovich, 1990], aunque en dicha publicación se encuentran valores que van de 0,0006 hasta 0,0038 para k_{HC} . Para este modelo se toma un valor de $k_{HC} = 0,002$ /picadura. La probabilidad análoga para *T. rangeli* es desconocida para la especie *T. infestans*. Teniendo en cuenta que la especie *T. infestans* es mal portadora de *T. rangeli* y la concentración en sangre depende mucho de la cepa de *T. rangeli* con que se trabaje [Zeledón, 1965], se estima un valor de probabilidad de contagio de *T. rangeli* del 10% de k_{HC} : $k_{HR} = 0,1 \times k_{HC} = 0,0002$ /picadura. La tasa de contagio de *T. cruzi* por picadura de vinchuca viene dada por el producto $k_{HC} \times h(t)$, donde $h(t)$ es la frecuencia de picaduras que realiza una vinchuca. Esta función h depende de la temperatura, y por tanto del mes del año en el que se encuentre. El desarrollo de esta función se hace en la sección 3.3.

Tasas de Recuperación: La enfermedad de Chagas puede ser tratada con Benznidazol ó Nifurtimox, pudiendo ser completamente eliminada en la etapa aguda. En zonas rurales y de bajos recursos son pocos los tratamientos realizados y además no siempre es perceptible el estadio en etapa aguda a simple vista (que es cuando es 100% efectivo el tratamiento). Las tasas de recuperación son: $c_{Ha} = 0,000667$ /día, $c_{Hc} = 0,000009$ /día. Estas tasas provienen de [Fabrizio, 2014]; para c_{Hc} se toma la mitad de la de este informe ya que aquí se considera un único grupo para personas en estado crónico e indeterminado. Para *T. rangeli* no es necesario el tratamiento debido a su asintomaticidad.

3.2.2 Parámetros para Animales Domésticos

Composición de Animales: Algunos estudios sobre Chagas en sectores rurales han realizado censos de la cantidad y variedad de animales domésticos que habitan por vivienda. Por ejemplo, en [Gürtler, 2014b], un estudio hecho sobre 49 casas encuentra una composición media por casa de 5 personas, 2 perros, 0,5 gatos, 15 gallinas, 11 cabras, 2 cerdos y 2 caballos. De estos animales, solo los perros, gatos y gallinas entran y salen permanentemente de las viviendas y son por tanto quienes están más expuestos a ser picados por vinchucas. En [Gürtler, 1996b] y [Gürtler, 1997] se determina la preferencia que tienen las vinchucas por estos últimos tres animales: hay una preferencia de dos veces de perros sobre personas (promedio anual), 4 veces de gallinas sobre personas y 0,4 veces

de gatos sobre personas. Los demás animales (cabras, cerdos y caballos) tienen un bajo porcentaje de picaduras, por lo que no son tomados en cuenta para este modelo. Entonces se tiene un total de 17,5 animales por cada 5 personas (3,5 animales por persona) con una preferencia neta de ser picados un número de veces mayor que personas igual a: $\alpha = (2 \times 2 + 0,4 \times 0,5 + 4 \times 15) / 17,5 = 3,67 \text{ personal/animal}$. Este factor permite expresar el número de animales en términos de personas en cuanto a picaduras de vinchucas y por tanto en cuanto a tasas de contagio (teniendo en cuenta su correspondiente probabilidad de contagio).

Como se trabaja con un solo conjunto de animales que representa a tres especies distintas, es prudente incorporar los porcentajes de cada animal en la determinación de todos los parámetros relativos a este único conjunto. Es decir, si por ejemplo se quiere calcular la tasa de nacimiento b de todos los animales, se debe realizar un promedio según: $b = \Sigma(b_i \times p_i)$, siendo p_i el porcentaje de animales de la especie i en el total de animales.

Tasas Migratorias: Las tasas de migración son iguales para todos los grupos de animales (sanos, con *T. cruzi* y con *T. rangeli*). Aquí no se tiene en cuenta si un animal se traslada de una vivienda a otra, solamente importan aquellos animales que salen o entran del municipio. Se estima que cada año ingresa un 5% del total de animales y sale un 7%, que puede ser por traslado humano o escape del animal. Por tanto: $m_{Ai} = 0,05/365 = 0,000137 \text{ /día}$ y $m_{Ae} = 0,07/365 = 0,000192 \text{ /día}$.

Tasas de Natalidad: Un estudio realizado en Chile en un comuna de amplia población [Ibarra, 1997] con proporciones de perros y gatos similares a las aquí tratadas, estima una tasa anual de nacimiento de perros igual a 0,292 y una tasa anual para gatos igual a 0,388. Para gallinas de corral, se suele destinar una o dos gallinas para reproducción y el resto de ellas pone huevos infértiles. Se estima que en promedio nacen 7 gallinas nuevas cada año en cada vivienda, por lo que su tasa anual de nacimiento es 0,4666. Con estos valores se puede calcular la tasa de natalidad para todos los animales: $b_A = (0,292 \times 2 + 0,388 \times 0,5 + 0,4666 \times 15) / (365 \times 17,5) = 0,001218 \text{ /día}$. En perros y gatos hay una probabilidad del 10% de transmisión vertical del parásito *T. cruzi*. En gallinas no existe este tipo de transmisión. Por tanto, la tasa de animales que nacen infectados es: $b_{Ac} = (0,1 \times (0,292 \times 2 + 0,388 \times 0,5) + 0 \times 15) / (365 \times 17,5) = 0,000012 \text{ /día}$. Por otro lado, la tasa de crías sanas que nacen de animales infectados es: $b_{Acs} = (0,9 \times (0,292 \times 2 + 0,388 \times 0,5) + 0,4666 \times 15) / (365 \times 17,5) = 0,001206 \text{ /día}$. Al igual que con las personas, no se considera transmisión vertical de *T. rangeli*.

Tasas de Mortalidad: Según [Ibarra, 1997], en cuanto a la mortalidad, la tasa anual para perros es 0,277 y para gatos es igual a 0,202. Para gallinas esta tasa se estima que es próxima a 0,4375 anual. Entonces: $d_A = (0,277 \times 2 + 0,202 \times 0,5 + 0,4375 \times 15) / (365 \times 17,5) = 0,00113 \text{ /día}$. No hay muertes por portación de *T. cruzi* ó *T. rangeli* en animales.

Tasas de Contagio por Picadura de Vinchuca: La probabilidad de que un perro picado por una vinchuca con *T. cruzi* se contagie, es del 1,0% [Fabrizio, 2014]. Para gatos y gallinas no se hallaron mediciones, por lo que, teniendo en cuenta que estos animales tienen distintas

masas corporales (30kg en promedio para un perro rural, 5 kg para un gato y 2,5kg una gallina) y menor volumen de sangre, es necesario un menor número de parásitos para su contagio. De acuerdo a un estudio realizado sobre comadrejas [Rabinovich, 2001] (peso promedio 1kg) la probabilidad de contagio por picadura de vinchuca infectada es del 6%. Realizando un ajuste lineal se obtiene que esta probabilidad en gatos es del 5,3% y en gallinas del 5,7%. Combinando estos valores con los porcentajes de animales de cada especie se tiene el porcentaje de contagio con *T. cruzi* de animales: $k_{AC} = (0,01 \times 2 + 0,053 \times 0,5 + 0,057 \times 15) / 17,5 = 0,0515$. Para *T. rangeli* no se conocen datos sobre probabilidades de contagio, por lo que (al igual que se hizo con personas), se estima una probabilidad del 10% de la de *T. cruzi*: $k_{AR} = 0,00515$. Estas probabilidades (k_{AC} y k_{AR}) multiplicadas por la frecuencia de picaduras que realiza una vinchuca (función $h(t)$), dan como resultado las tasas de contagio en animales por picadura de vinchuca en función del tiempo.

3.2.3 Parámetros para Vinchucas

Migración y Desarrollo: [Giojalas, 1990], [Schofield, 1992] y [Lorenzo, 1999] demuestran que tanto el desarrollo de la vinchuca como su actividad de vuelo dependen de la temperatura. Por ello se debe emplear una dependencia temporal que represente a las épocas del año más frías y más calurosas. Estos parámetros son modelados en la sección 3.3 por medio de una función $g(t)$.

Tasas de Natalidad: La tasa de nacimiento para todos los grupos de vinchucas es la misma: $b_v = 0,0125$ /día [Fabrizio, 2014]. Si bien hay registros de que algunas ninfas realizan canibalismo con las vinchucas adultas recién alimentadas, se desprecian aquí los posibles efectos de contagio que pudiera haber cuando el canibalismo es con vinchucas infectadas. Tampoco hay evidencia de transmisión vertical.

Tasas de Mortalidad: La tasa de mortalidad para vinchucas sanas (V_s) y vinchucas con *T. cruzi* (V_c) es la misma: $d_v = 0,011078$ /día [Fabrizio, 2014]. Las vinchucas con *T. cruzi* no manifiestan síntomas mortales por la portación del parásito. Lo mismo sucede con las vinchucas con *T. rangeli* (V_r) [Zeledón, 1965]; si bien para la especie *Rhodnius prolixus* en algunos casos hay destrucción de glándulas salivales y posteriormente muerte, esto no es así en *Triatoma infestans*, que aparentemente presenta inmunidad celular. Es decir que todos los grupos de vinchucas tienen la misma tasa de mortalidad d_v .

Tasas de Contagio: Las vinchucas sanas que pican a una persona o animal infectado tienen probabilidades de contagio. En el caso de que piquen a personas con *T. cruzi* en etapa aguda esta probabilidad es del 0,32% por picadura, y si pican a personas en etapa crónica es del 0,1% [Fabrizio, 2014]. En cuanto a animales, esta probabilidad es la misma para todas las especies y es del 23,2% por picadura. Por lo tanto: $s_{Ha} = 0,0032$, $s_{Hc} = 0,001$ y $s_{Ac} = 0,232$ [Fabrizio, 2014]. Para *T. rangeli* no hay contagio por picadura a personas debido a la baja parasitemia de esta especie en humanos. En animales la parasitemia es alta si son

vacunados con *T. rangeli*. La probabilidad de contagio considerada es la misma que para *T. cruzi*: 23,2%. Es decir $s_{Ar} = 0,232$. Esta probabilidad multiplicada por la frecuencia de picaduras (función $h(t)$) da como resultado la tasa de contagio de vinchucas.

3.2.4 Resumen de Constantes

	PARÁMETRO	SIMB.	VALOR	FUENTE
PERSONAS	Tasa de Inmigración	m_{Hi}	0,000015	[Fabrizio, 2014]
	Tasa de Emigración	m_{He}	0,000019	[Fabrizio, 2014]
	Tasa de Natalidad General	b_H	0,000052	[M. Salud, 2014]
	Tasa de Mortalidad General	d_H	0,000017	[M. Salud, 2014]
	Tasa de Mortalidad por <i>T. Cruzi</i> Etapa Aguda	d_{Ha}	0,000731	[WHO, 2002]
	Tasa de Mortalidad por <i>T. Cruzi</i> Etapa Crónica	d_{Hc}	0,000127	[WHO, 2002]
	Tasa de Transición de Fase Aguda a Crónica	r_{AC}	0,02383	[WHO, 2002]
	Tasa de Contagio por Transfusión (Etapa Aguda)	a_{Ha}	0,0000001	[Fabrizio, 2014]
	Tasa de Contagio por Transfusión (Etapa Crónica)	a_{Hc}	0,0000003	[Fabrizio, 2014]
	Probabilidad de Contagio por Picadura (<i>T. Cruzi</i>)	k_{HC}	0,002	[Rabinovich, 1990]
	Probabilidad de Contagio por Picadura (<i>T. Rangeli</i>)	k_{HR}	0,0002	[Zeledón, 1965](est.)
	Tasa de Recuperación de <i>T. Cruzi</i> Etapa Aguda	c_{Ha}	0,000667	[Fabrizio, 2014]
	Tasa de Recuperación de <i>T. Cruzi</i> Etapa Crónica	c_{Hc}	0,0000009	[Fabrizio, 2014]
	Probabilidad de Transmisión Vertical (<i>T. Cruzi</i>)	q_H	0,1	[WHO, 2002]
ANIMALES	Tasa de Inmigración	m_{Ai}	0,000137	(estimación)
	Tasa de Emigración	m_{Ae}	0,000192	(estimación)
	Tasa de Natalidad General	b_A	0,001218	[Ibarra, 1997]
	Tasa de Natalidad con Infección (<i>T. Cruzi</i>)	b_{Ac}	0,0000012	[Fabrizio, 2014]
	Tasa de Natalidad sin Infección (<i>T. Cruzi</i>)	b_{Acs}	0,001206	[Fabrizio, 2014]
	Tasa de Mortalidad General	d_A	0,00113	[Ibarra, 1997]
	Probabilidad de Contagio por Picadura (<i>T. Cruzi</i>)	k_{AC}	0,0515	[Fabrizio, 2014][Rabinovich, 2001](estimación)
	Probabilidad de Contagio por Picadura (<i>T. Rangeli</i>)	k_{AR}	0,00515	[Fabrizio, 2014][Rabinovich, 2001](estimación)
	Factor de Correlación con Personas	α	3,67	[Gürtler, (1997, 2014b)]
	Probabilidad de Transmisión Vertical (<i>T. Cruzi</i>)	q_A	0,1	[Fabrizio, 2014]
VINCHUCAS	Tasa de Natalidad General	b_V	0,0125	[Fabrizio, 2014]
	Tasa de Mortalidad General	d_V	0,011078	[Fabrizio, 2014]
	Probabilidad de Contagio por Picadura (<i>Ha</i>)	s_{Ha}	0,0032	[Fabrizio, 2014]
	Probabilidad de Contagio por Picadura (<i>Hc</i>)	s_{Hc}	0,001	[Fabrizio, 2014]
	Probabilidad de Contagio por Picadura (<i>Ac</i>)	s_{Ac}	0,232	[Fabrizio, 2014]
	Probabilidad de Contagio por Picadura (<i>Ar</i>)	s_{Ar}	0,232	(estimación)

3.3 Parámetros Variables

En esta sección se analizan todos los parámetros dependientes del tiempo. Para cada uno de ellos se emplea una función temporal que describe su evolución.

3.3.1 Migración y Desarrollo de Vinchucas

La temperatura cumple un rol importante tanto en la migración de las vinchucas como en su desarrollo. [Schofield, 1992] y [Lorenzo, 1999] explican que las vinchucas prácticamente no vuelan si las temperaturas son menores a 20°C. A temperaturas por encima de los 30°C más de la mitad de las vinchucas emprenden vuelo para desplazarse distancias cortas siguiendo el sentido del viento en busca de alimento. En [Giojalas, 1990] y [Schofield, 1980] se detalla cómo varía la densidad poblacional de vinchucas de acuerdo al mes del año en el que se encuentre. En [Catalá, 1991] se encontró que las vinchucas necesitan comer con mayor frecuencia cuanto más calor hace, llegando a alimentarse cada dos días en las épocas más calurosas del año y pudiendo pasar semanas sin alimentarse en invierno. En los meses más fríos hay un retraso en el desarrollo de ninfas en primeros estadios (I y II) hacia la adultez y también un retraso en su reproducción. Como consecuencia de todo esto, en los meses más calurosos la población es máxima mientras que en invierno es mínima.

Se aproxima esta variación de la población por medio de una función oscilante, teniendo en cuenta que entre los meses de mayo a septiembre hay menor población (siendo mínima en el mes de julio), y de septiembre a mayo la población es mayor (siendo diciembre, enero y febrero los meses con máxima densidad poblacional). La función experimental propuesta es la siguiente:

$$g(t) = -\frac{1}{2} \cdot \frac{2\pi}{365} \cdot \left[\cos\left(\frac{2\pi \cdot t}{365} - \frac{7\pi}{12}\right) + \left(\cos\left(\frac{2\pi \cdot t}{365} - \frac{7\pi}{12}\right) \cdot \sin\left(\frac{2\pi \cdot t}{365} + \frac{7\pi}{12}\right) \right) \right]$$

Esta función representa la fracción de variación de vinchucas debido a la temperatura. Es decir que el producto $g(t) \times V(t)$ ($V(t)$ es la población total de vinchucas) representa la variación del total de vinchucas debido a la temperatura. En la figura 3.1 se detalla la gráfica de $g(t)$ en función del tiempo, correspondiendo para $t = 0$ el día primero de enero. El factor $1/2$ en la función g representa la amplitud de variación. La gráfica de $g(t)$ es poco explicativa si se quiere analizar su rol. Si en cambio se plantea la variación de vinchucas según:

$$\frac{dV(t)}{dt} = V(t) \cdot g(t), \quad V(0) = 100000$$

entonces se puede comprender mejor las razones para la elección de la función $g(t)$. En la figura 3.2 se grafica la solución de esta ecuación diferencial. Se observa que un valle de la onda es más angosto que una cresta, que es un efecto buscado ya que se ajusta mejor al comportamiento observado [Giojalas, 1990].

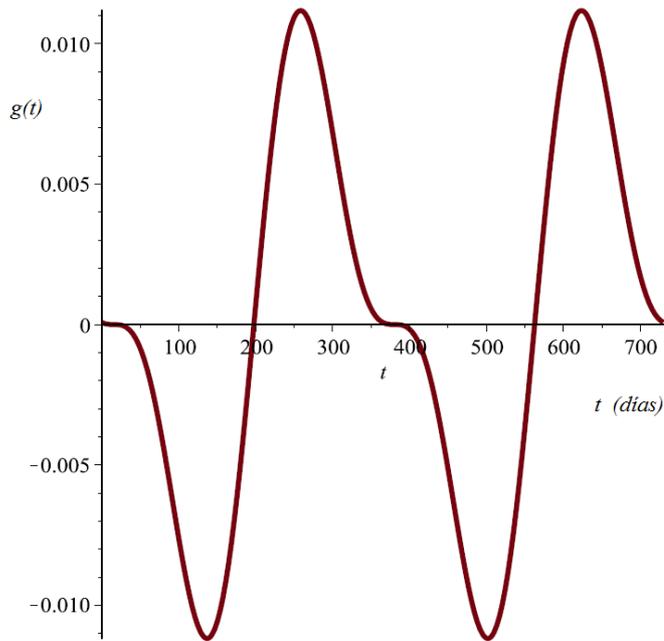


FIGURA 3.1: Tasa de variación del número total de vinchucas (por vinchuca) a causa de cambios en la temperatura.

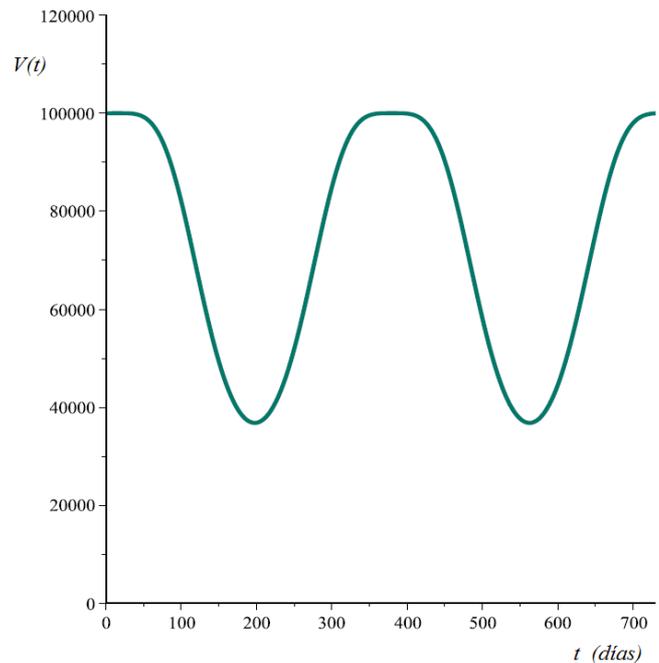


FIGURA 3.2: Variación estacional del número total de vinchucas a causa de cambios en la temperatura.

3.3.2 Frecuencia de Picaduras por Vinchuca

Como se mencionó anteriormente, las vinchucas necesitan comer con mayor frecuencia cuando hace más calor. En [Catalá, 1991] se determinó que esta frecuencia es de aproximadamente dos días en el mes de diciembre y cerca de 71 días en el mes de julio, teniendo un comportamiento aproximadamente oscilante. A partir de estos datos se propone la siguiente función que describe la frecuencia (en unidades de 1/día) con que una vinchuca ingiere una toma de sangre:

$$h(t) = \frac{1}{5} \cdot \left[0,014 + \frac{(0,47 - 0,014)}{2} \cdot \left(1 + \sin\left(\frac{2\pi \cdot t}{365} + \frac{7\pi}{12} \right) \right) \right]$$

El factor $1/5$ que aparece en esta función es una incorporación propuesta aquí que no aparece en [Catalá, 1991], ya que este último estudio fue realizado en viviendas con corrales en donde la fuente de alimento para las vinchucas estaba asegurada. En vista de que el modelo del presente trabajo abarca un municipio entero, se considera que también es prudente tener en cuenta que buena parte de las vinchucas no tienen asegurado su alimento debido a las grandes distancias entre viviendas y el hábitat rural. La introducción del factor $1/5$ se realizó a modo de prueba en el modelo final, en donde se pretendió obtener una evolución de los agentes que intervienen acorde a los datos experimentales. Este factor es por tanto un promedio del acceso alimentario entre las vinchucas que están en viviendas y las que no. La gráfica de la función $h(t)$ se encuentra en la figura 3.3, siendo $t = 0$ el día 1 de enero.

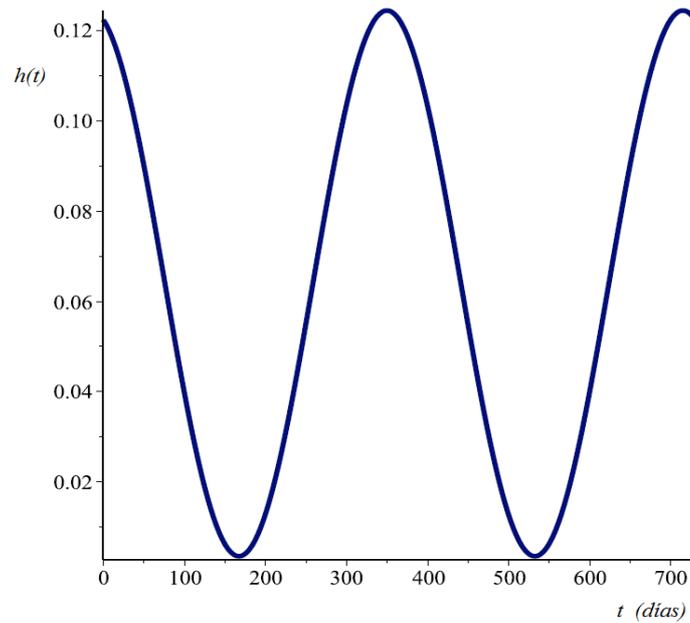


FIGURA 3.3: *Frecuencia de picaduras por vinchuca como función estacional*

3.3.3 Crecimiento Controlado de Vinchucas

En ausencia de la enfermedad, las poblaciones involucradas pueden variar en el tiempo de diversas formas, de acuerdo a las condiciones económicas, sociales, históricas, de disponibilidad de espacio y recursos, etc. Para el diseño del modelo se considerará en nuestro caso que todos los agentes (personas, animales y vinchucas) tienen crecimiento malthusiano. En el caso de personas y animales este tipo de crecimiento es suave para un tiempo menor a 30 años. Pero en el caso de las vinchucas, los parámetros escogidos llevan a que este crecimiento sea abrupto a los pocos años de inicio, y la población resultante sea irreal. Esto sucede si no se incorpora algún factor limitante que condicione la expansión de dicha población. Quizás el factor más determinante sea la presencia de las personas, que frente a una plaga del insecto recurren a medidas paliatorias, como por ejemplo el fumigado con insecticida o el aniquilamiento manual.

Para limitar el crecimiento exponencial, por tanto, se incorpora un término de capacidad de carga multiplicado por la tasa neta de nacimiento (nacimientos menos muertes) de vinchucas sanas. Este término es igual a:

$$\left(1 - \frac{V(t)}{K}\right)$$

siendo K un factor de capacidad de carga. Para un valor de $K = 3,2 \times V(0)$ el número de vinchucas es ligeramente creciente en un plazo de 30 años. En el modelo se trabaja con este valor de K .

3.3.4 Tasa de Mortalidad Variable en Vinchucas

Al igual que el nacimiento, la mortalidad de vinchucas también es exponencial en este modelo, por lo que también es necesario limitar su incremento descontrolado. Para ello se incorpora un factor que depende de la población de vinchucas con que se trate (infectadas con *T. cruzi* ó con *T. rangeli*) y que tiene por efecto disminuir ligeramente la tasa de mortalidad cuando disminuye la población de vinchucas. Esto se debe (al igual que sucede para el nacimiento) a que las personas se ven más interesadas en eliminar las vinchucas cuanto mayor sea su número, hasta llegar a un valor umbral (d_v), el cual puede ser visto como la capacidad límite de reacción por parte del entorno. La corrección propuesta es la siguiente:

$$y_i(V_i(t)) = \frac{d_v}{1 + \exp\left(-\frac{3 \cdot V_i(t)}{V(0)}\right)}$$

siendo “*i*” el grupo de vinchucas en cuestión (**Vc**, **Vr** ó **Vs**). El producto $y_i(V_i) \times V_i(t)$ da como resultado la tasa de mortalidad de vinchucas del grupo “*i*”. En la figura 3.4 se muestra la función $y_i(V_i)$ para un valor inicial de vinchucas en total igual a $V(0) = 100000$, en función de V_i .

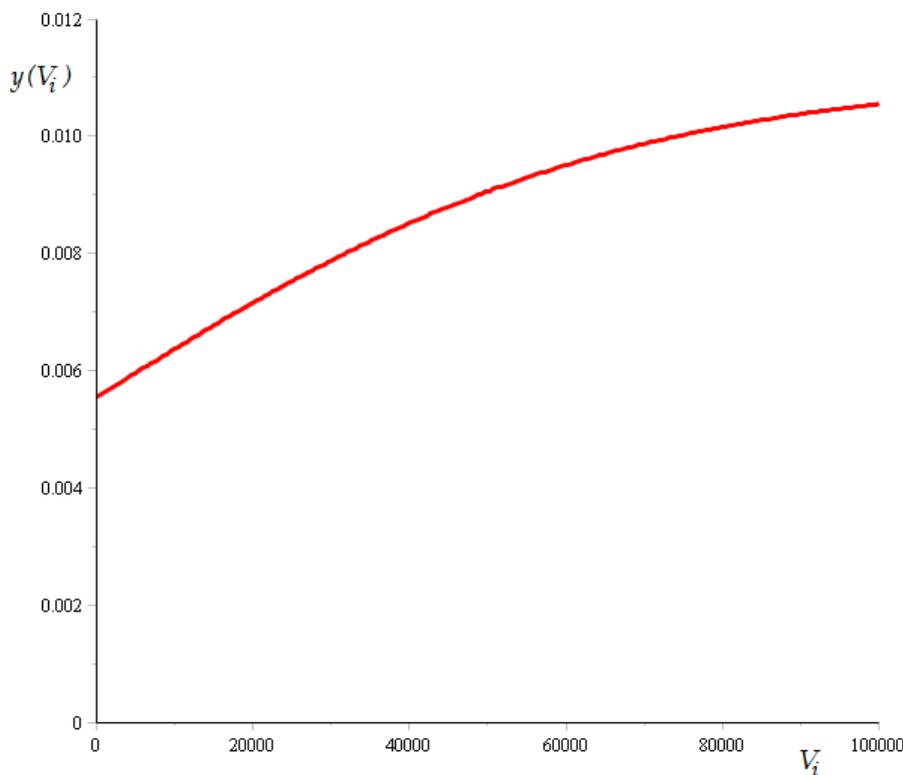


FIGURA 3.4: Tasa de mortalidad por vinchuca perteneciente al grupo “*i*”

3.4 Sistema de Ecuaciones Diferenciales

Habiéndose ya definido todos los parámetros constantes y variables, a continuación se muestra el sistema completo de ecuaciones diferenciales propuesto para este modelo:

Poblaciones Totales

$$H(t) = Hs(t) + Ha(t) + Hc(t) + Hr(t)$$

$$A(t) = As(t) + Ac(t) + Ar(t)$$

$$V(t) = Vs(t) + Vc(t) + Vr(t)$$

Ecuaciones Diferenciales

$$\begin{aligned} \text{Eq1: } \frac{dHs(t)}{dt} = & (m_{Hi} - m_{He}) \cdot Hs(t) + (b_H - d_H) \cdot Hs(t) + (b_H \cdot (1 - q_H) \cdot Hc(t) + b_H \cdot Hr(t)) + \\ & + (c_{Ha} \cdot Ha(t) + c_{Hc} \cdot Hc(t)) - h(t) \cdot \frac{(k_{HC} \cdot Vc(t) + k_{HR} \cdot Vr(t)) \cdot Hs(t)}{H(t) + \alpha \cdot A(t)} - \\ & - \frac{(a_{Ha} \cdot Ha(t) + a_{Hc} \cdot Hc(t)) \cdot Hs(t)}{H(t)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Eq2: } \frac{dHa(t)}{dt} = & b_H \cdot q_H \cdot Hc(t) + h(t) \cdot \frac{(k_{HC} \cdot Vc(t)) \cdot Hs(t)}{H(t) + \alpha \cdot A(t)} + \frac{(a_{Ha} \cdot Ha(t) + a_{Hc} \cdot Hc(t)) \cdot Hs(t)}{H(t)} - \\ & - c_{Ha} \cdot Ha(t) - d_H \cdot Ha(t) - r_{AC} \cdot Ha(t) \end{aligned}$$

$$\text{Eq3: } \frac{dHc(t)}{dt} = (m_{Hi} - m_{He}) \cdot Hc(t) + r_{AC} \cdot Ha(t) - c_{Hc} \cdot Hc(t) - d_H \cdot Hc(t)$$

$$\text{Eq4: } \frac{dHr(t)}{dt} = (m_{Hi} - m_{He}) \cdot Hr(t) + h(t) \cdot \frac{(k_{HR} \cdot Vr(t)) \cdot Hs(t)}{H(t) + \alpha \cdot A(t)} - d_H \cdot Hr(t)$$

$$\begin{aligned} \text{Eq5: } \frac{dAs(t)}{dt} = & (m_{Ai} - m_{Ae}) \cdot As(t) + (b_A - d_A) \cdot As(t) + (b_{Acs} \cdot Ac(t) + b_A \cdot Ar(t)) - \\ & - h(t) \cdot \frac{(k_{AC} \cdot Vc(t) + k_{AR} \cdot Vr(t)) \cdot \alpha \cdot As(t)}{H(t) + \alpha \cdot A(t)} \end{aligned}$$

$$\text{Eq6: } \frac{dAc(t)}{dt} = (m_{Ai} - m_{Ae}) \cdot Ac(t) + (b_{Ac} - d_A) \cdot Ac(t) + h(t) \cdot \frac{(k_{AC} \cdot Vc(t)) \cdot \alpha \cdot As(t)}{H(t) + \alpha \cdot A(t)}$$

$$\text{Eq7: } \frac{dAr(t)}{dt} = (m_{Ai} - m_{Ae}) \cdot Ar(t) + h(t) \cdot \frac{(k_{AR} \cdot Vr(t)) \cdot \alpha \cdot As(t)}{H(t) + \alpha \cdot A(t)} - d_A \cdot Ar(t)$$

$$Eq8: \frac{dVs(t)}{dt} = b_v \cdot [Vs(t) + Vc(t) + Vr(t)] \cdot \left(1 - \frac{V(t)}{K}\right) - \frac{d_v}{1 + \exp\left(-\frac{3 \cdot Vs(t)}{V(0)}\right)} \cdot Vs(t) + g(t) \cdot Vs(t) -$$

$$- h(t) \cdot Vs(t) \frac{(s_{Ha} \cdot Ha(t) + s_{Hc} \cdot Hc(t) + s_{Hr} \cdot Hr(t) + s_{Ac} \cdot \alpha \cdot Ac(t) + s_{Ar} \cdot \alpha \cdot Ar(t))}{H(t) + \alpha \cdot A(t)}$$

$$Eq9: \frac{dVc(t)}{dt} = g(t) \cdot Vc(t) + h(t) \cdot Vs(t) \frac{(s_{Ha} \cdot Ha(t) + s_{Hc} \cdot Hc(t) + s_{Ac} \cdot \alpha \cdot Ac(t))}{H(t) + \alpha \cdot A(t)}$$

$$- \frac{d_v}{1 + \exp\left(-\frac{3 \cdot Vc(t)}{V(0)}\right)} \cdot Vc(t)$$

$$Eq10: \frac{dVr(t)}{dt} = g(t) \cdot Vr(t) + h(t) \cdot Vs(t) \frac{(s_{Hr} \cdot Hr(t) + s_{Ar} \cdot \alpha \cdot Ar(t))}{H(t) + \alpha \cdot A(t)} - \frac{d_v}{1 + \exp\left(-\frac{3 \cdot Vr(t)}{V(0)}\right)} \cdot Vr(t)$$

Funciones

$$g(t) = -\frac{1}{2} \cdot \frac{2\pi}{365} \cdot \left[\cos\left(\frac{2\pi \cdot t}{365} - \frac{7\pi}{12}\right) + \left(\cos\left(\frac{2\pi \cdot t}{365} - \frac{7\pi}{12}\right) \cdot \sin\left(\frac{2\pi \cdot t}{365} + \frac{7\pi}{12}\right) \right) \right]$$

$$h(t) = \frac{1}{5} \cdot \left[0,014 + \frac{(0,47 - 0,014)}{2} \cdot \left(1 + \sin\left(\frac{2\pi \cdot t}{365} + \frac{7\pi}{12}\right) \right) \right]$$

Condiciones Iniciales

$Hs(0) = 6000$	$Ha(0) = 40$	$Hc(0) = 3960$	$Hr(0) = 0$	(personas)
$As(0) = 14000$		$Ac(0) = 21000$	$Ar(0) = 0$	(animales)
$Vs(0) = 70000$		$Vc(0) = 30000$	$Vr(0) = 0$	(vinchucas)

3.4.1 Análisis del sistema de ecuaciones

La ecuación 1 (Eq1) es la tasa neta de personas sanas. El primer término –del lado derecho de la igualdad y teniendo en cuenta su agrupación– es la tasa neta de personas que migran a la región estudiada. El segundo término es la tasa de personas que nacen de madres sanas (y por tanto son también sanas), menos la tasa de mortalidad de personas

sanas. El tercer término corresponde a la tasa de personas que nacen sanas siendo que sus madres poseen alguno de los dos tipos de parásitos estudiados. El cuarto término es la tasa de recuperación de personas infectadas con *T. cruzi*, debido a tratamiento médico. El quinto término representa la tasa de contagio de parásitos a personas sanas a partir de picaduras de vinchucas. El último término es la tasa de contagio de parásitos en personas sanas debido a la recepción de una o más transfusiones de sangre provenientes de personas infectadas.

La ecuación 2 es la tasa neta de personas con *T. cruzi* en etapa aguda. Se omite la descripción de los términos ya explicados en la ecuación 1. El primer término es la tasa de personas que nacen infectadas con *T. cruzi* debido a la transmisión vertical por parte de sus madres infectadas. El quinto término es la tasa de mortalidad de personas con *T. cruzi* en etapa aguda. Y el último término representa la tasa de transición de personas con *T. cruzi* en etapa aguda hacia la etapa crónica.

La ecuación 3 es la tasa neta de personas con *T. cruzi* en etapa crónica. El último término corresponde a la tasa de personas que mueren debido a la portación del mal de Chagas. Los demás términos son análogos a los ya explicados anteriormente.

La ecuación 4 es la tasa neta de personas con *T. rangeli*.

La ecuación 5 es la tasa neta de animales sanos. El tercer término es la tasa de animales que nacen sanos y provienen de hembras infectadas con alguno de los dos tipos de parásitos. El último término es la tasa de contagio de parásitos en animales sanos debido a picaduras de vinchucas.

La ecuación 6 es la tasa neta de animales infectados con *T. cruzi*, y la ecuación 7 igual pero para animales infectados con *T. rangeli*.

La ecuación 8 es la tasa neta de vinchucas sanas. El primer término es la tasa de nacimiento de vinchucas sanas (provenientes de todos los grupos de vinchucas) menos la tasa a la que mueren las mismas. El segundo término es la tasa de variación de vinchucas sanas debido a la temperatura. Y el último término es la tasa de contagio de parásitos en vinchucas sanas, por efecto de alimentarse de la sangre de personas y/o animales infectados.

La ecuación 9 es la tasa neta de vinchucas infectadas con *T. cruzi*. El último término es la tasa de muerte de este grupo de vinchucas.

Por último, la ecuación 10 es la tasa neta de vinchucas infectadas con *T. rangeli*.

3.5 Soluciones del Sistema

Para el cálculo numérico se empleó el software *Maple 18*. En todos los casos la evaluación se hizo para un tiempo igual a 15 años. Como se mencionó anteriormente, en este capítulo se considera solamente la evolución de las poblaciones en ausencia del *T. rangeli*. A continuación se detallan las gráficas de las soluciones numéricas.

3.5.1 Población de Personas

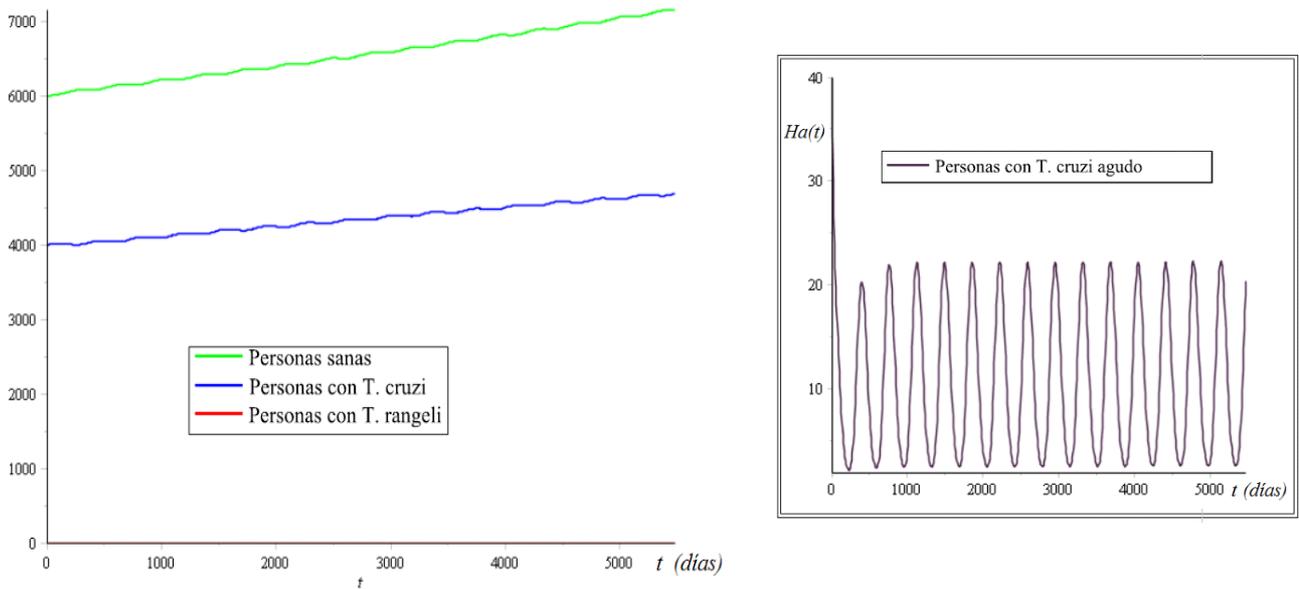


FIGURA 3.5: Evolución de la población de cada grupo de personas

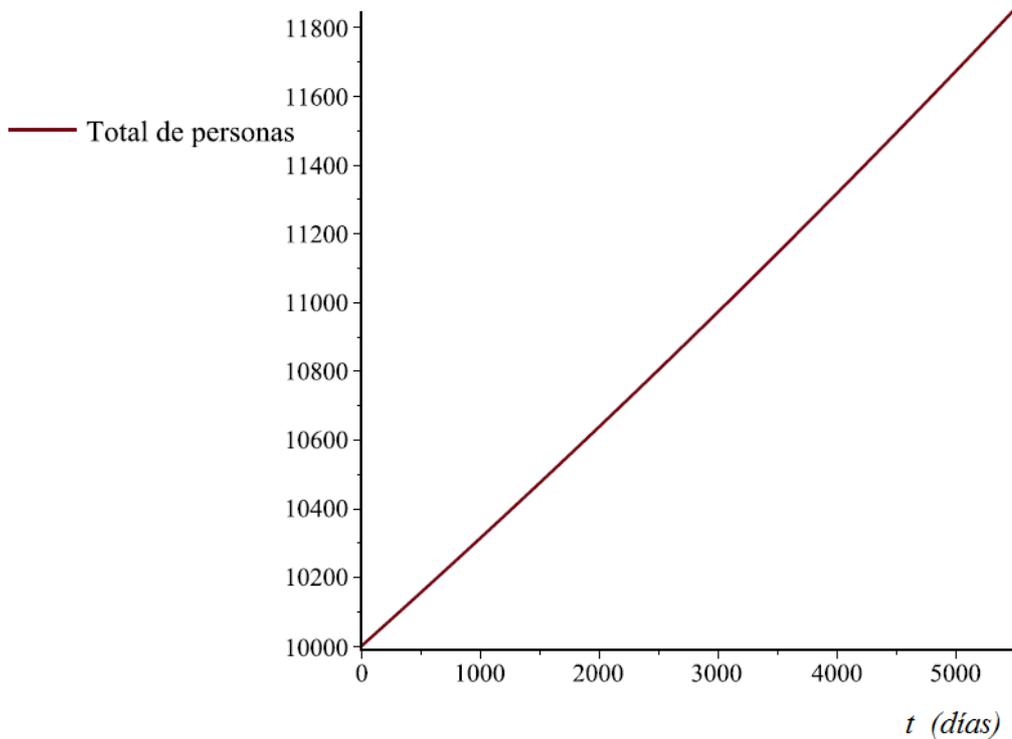


FIGURA 3.6: Evolución de la población total de personas

3.5.2 Población de Animales

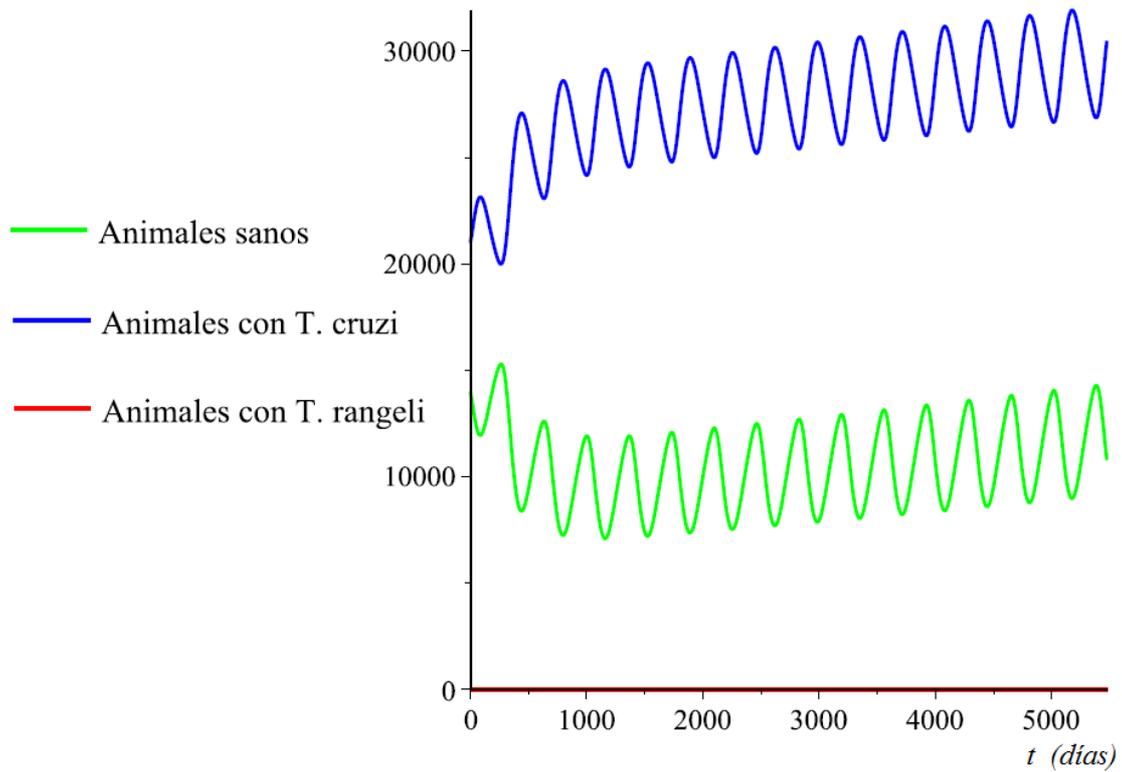


FIGURA 3.7: Evolución de la población de cada grupo de animales

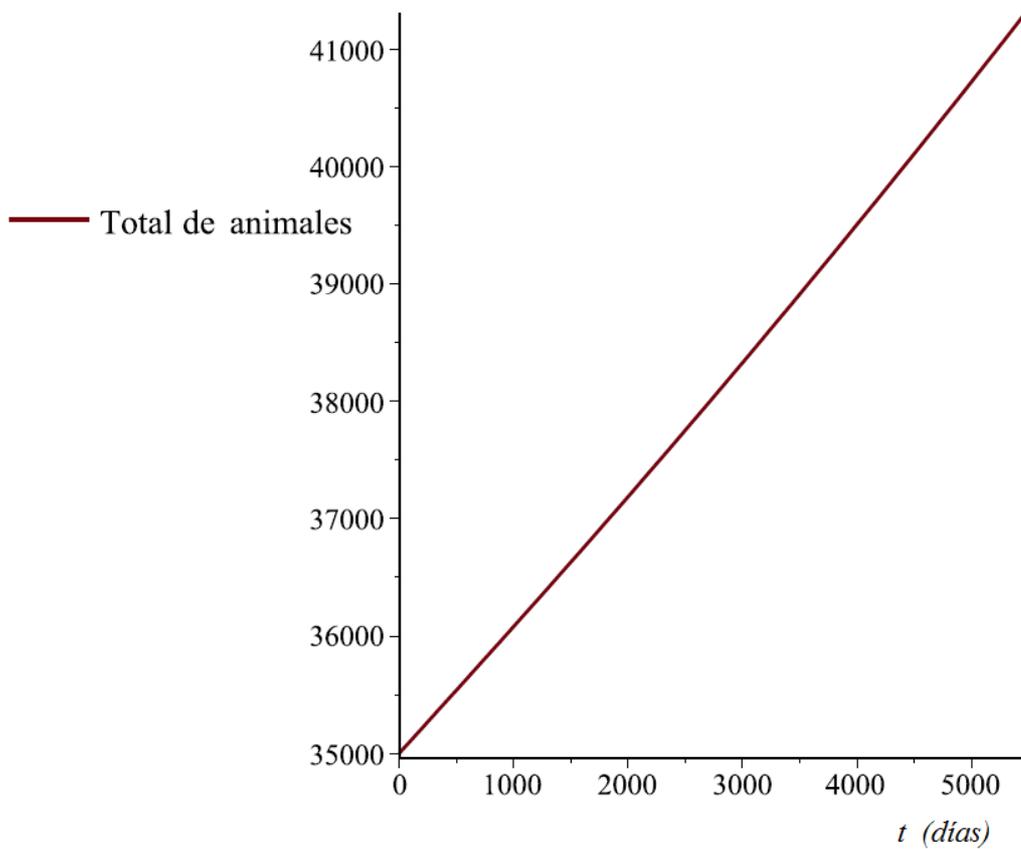


FIGURA 3.8: Evolución de la población total de animales

3.5.3 Población de Vinchucas

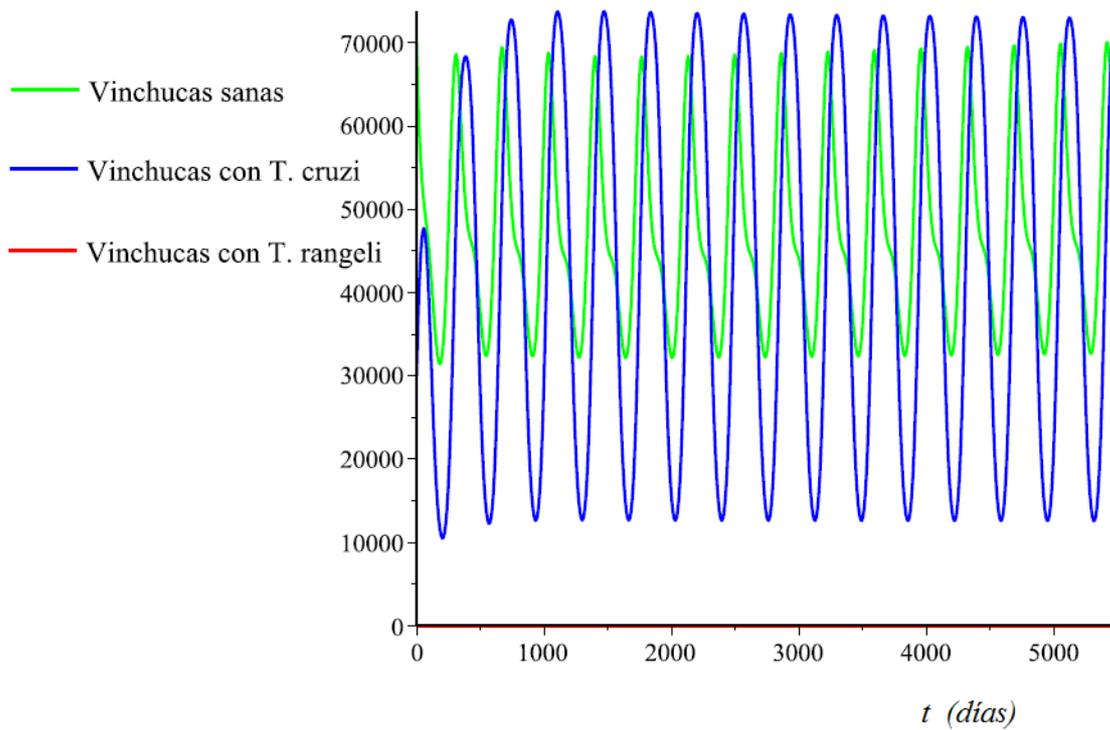


FIGURA 3.9: Evolución de la población de cada grupo de vinchucas

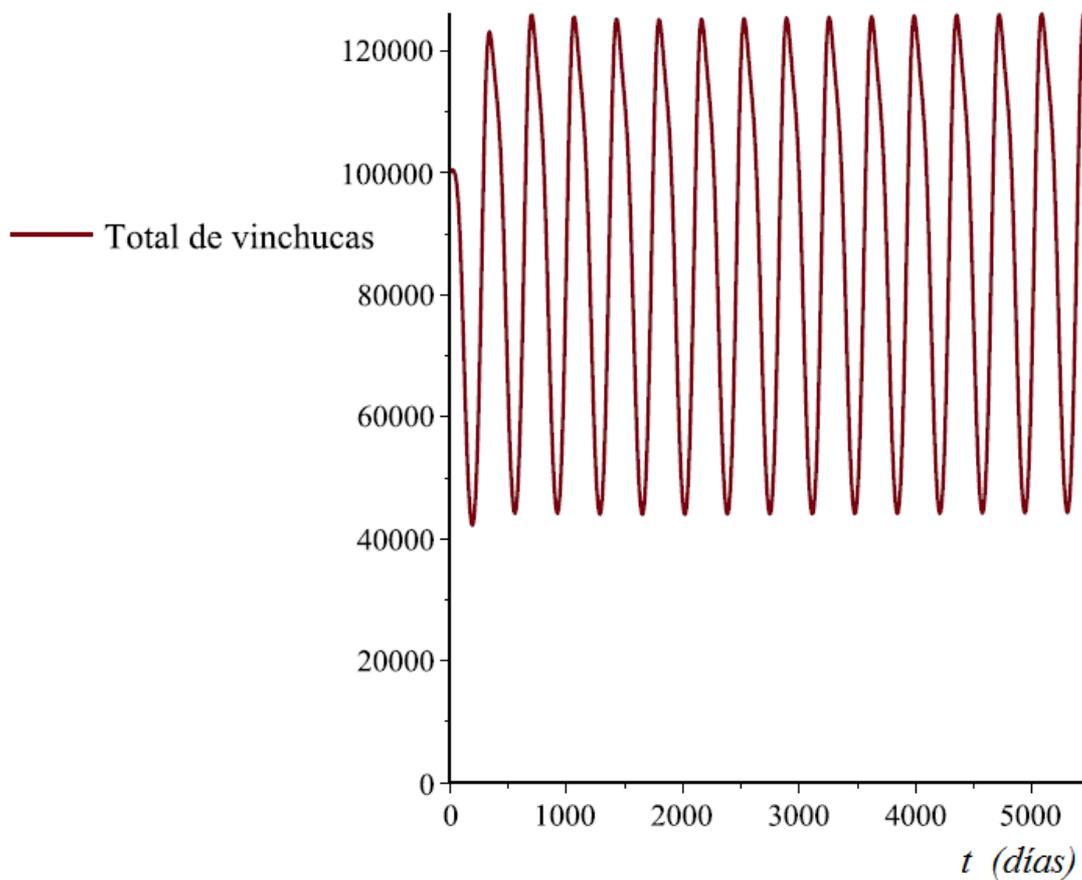


FIGURA 3.10: Evolución de la población total de vinchucas

3.6 Análisis de las Soluciones

3.6.1 Población de Personas

La proporción inicial de personas sanas y personas infectadas con *T. cruzi* es 0,6 y 0,4 respectivamente. A un tiempo igual a 15 años esta proporción persiste. Es de esperar que el número de personas con Chagas no decrezca, ya que las personas que viven en la región estudiada que tienen acceso al tratamiento son una minoría. No hay datos concretos de cómo evoluciona este grupo de habitantes en regiones de bajos recursos. De acuerdo al modelo, si el número de personas que reciben tratamiento fuese cinco veces mayor (es decir, que el 25% de personas con Chagas realicen tratamiento, en lugar del 5%) la pendiente de la evolución del número de personas con *T. cruzi* comenzaría a ser negativa como se ve en la figura 3.11.

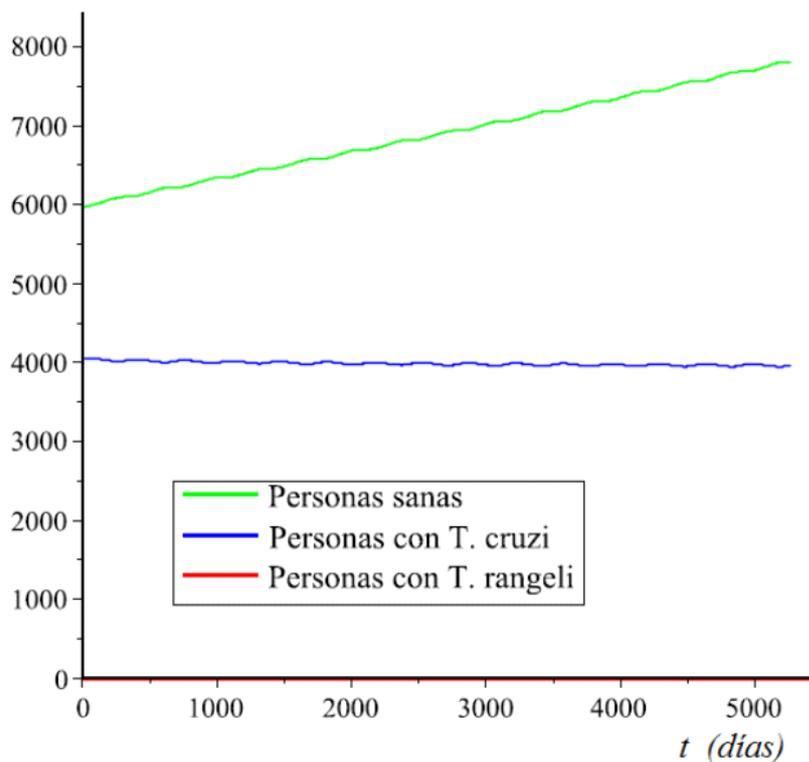


FIGURA 3.11: Evolución de la población de cada grupo de personas si el 25% de la población con Chagas recibe tratamiento.

Cabe recordar que el número de individuos de todos los grupos (personas, animales y vinchucas) con *T. rangeli* es siempre nulo ya que no ha sido introducido aún en el modelo. En el capítulo 5 se trabaja este aspecto.

En cuanto a la población con *T. cruzi* en etapa aguda (figura 3.5) se puede ver, en primer lugar, que la oscilación es más evidente en el grupo de personas infectadas agudas que en el resto de los grupos de personas. Esto se debe a que la población de infectados agudos depende en su totalidad del efecto que la temperatura tiene sobre las vinchucas. Por otra parte, se puede observar en el grupo de infectados agudos que el número medio por día sobre el que oscila es 4 veces menor que el valor inicial. Este valor inicial es una estimación proveniente de una fuente del año 2002 [WHO, 2002], ya que resulta muy difícil realizar una medición de este porcentaje pues en la mayoría de los casos las personas en etapa aguda no se enteran de esta condición. Un dato relevante de esta población es su constancia media. Teniendo en cuenta que las crestas (ver figura 3.5) alcanzan un valor de 22 personas y que los valles un valor casi nulo, hay una media de 11 personas con *T. cruzi* agudo. Es decir que con el paso de los años no crece ni decrece. Este hecho parece ser certero de acuerdo a un informe publicado por el Ministerio de Salud de la Nación en el año 2011 [M. Salud, 2011], en el cual se muestra un registro de personas con Chagas agudo detectado por provincia y por año (figura 3.12). En este cuadro se observa que para cada provincia el número registrado si bien varía en algunos años, hay una cierta tendencia de que tiene una media constante al largo plazo.

Provincia	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Total	Frecuencia relativa	FR acumulada
Santiago del Estero	10	10	11	3	9	3	8	13	14	12	16	10	13	5	3	1	141	57,8%	57,8%
Formosa		1		7	12		1		7			1	11				40	16,4%	74,2%
Chaco					1		1	3	1	3	11	2	2	1	2		27	11,1%	85,2%
San Juan		7		2	3		1	1	2								16	6,6%	91,8%
Córdoba			1		2	1		1	1	1							7	2,9%	94,7%
La Rioja				1	2	1			2								6	2,5%	97,1%
San Luis		2													1		3	1,2%	98,4%
Catamarca		1				1											2	0,8%	99,2%
Corrientes		1															1	0,4%	99,6%
Salta												1					1	0,4%	100%
Casos	10	22	12	13	29	6	11	18	27	16	27	14	26	7	5	1	244		

FIGURA 3.12: Casos de Chagas agudo vectorial según provincia. 1996-2011. Total país.
Fuente: Programa Nacional de Chagas

Si bien estos valores no representan el total real de personas con Chagas agudo que hubo cada año (solo una minoría se hace tratar y es alcanzada por este tipo de reportes), lo importante aquí es la tendencia constante al largo plazo de estos datos, que es la manifestada por el modelo.

En cuanto a la población total de personas (figura 3.6), hay un crecimiento poblacional del 18% en 15 años. La población en la provincia de Chaco del año 2001 al año 2015 (proyección realizada por INDEC) aumentó un 13%, por lo se estima que aumentó aproximadamente un 14% en los últimos 15 años.

3.6.2 Población de Animales

La proporción de animales sanos y animales infectados (figura 3.7) crece linealmente (en promedio) luego de alcanzada cierta estabilidad en el sistema (de 2 a 3 años). Este efecto es esperado ya que si se considera que el Mal de Chagas está hace varias décadas en estas regiones y no se han tomado casi medidas preventivas a escala poblacional en cuanto a los animales rurales, entonces el porcentaje de ambos grupos debiera ser ya estable. Se observa que es un tanto mayor el porcentaje de animales infectados (cerca del 70% del total de animales) en comparación con el valor inicial propuesto (60%).

Con respecto a la población total de animales (figura 3.8) hay un incremento de la misma del 17% durante los 15 años en que se analiza el modelo. Teniendo en cuenta que la población de personas crece un 18% para este mismo plazo de tiempo, es de esperar que, por tratarse de una zona rural, la población de animales crezca proporcionalmente a la población de personas. Por lo que se estima que un crecimiento del 17% resulta adecuado.

3.6.3 Población de Vinchucas

En la figura 3.9 se puede observar que la población de vinchucas sanas y vinchucas con *T. cruzi* oscila durante cada año, cambiando el porcentaje entre ambos grupos dentro de este intervalo. Por ejemplo, en los meses más calurosos la composición del total de vinchucas es de un 48% de sanas y un 52% de infectadas con *T. cruzi*. Mientras que en los meses más fríos esta composición es de un 73% de vinchucas sanas y un 27% de vinchucas infectadas con *T. cruzi*. En [Gürtler, 1998] se habla de un rango de vinchucas infectadas de entre un 21% y un 82% del total de vinchucas, con una media del 44%, en regiones de la provincia de Santiago del Estero, lugar de mayor infección en el país. En el modelo, la media de vinchucas infectadas durante el plazo de 15 años es del 39,5%, por lo que se condice con mediciones.

Un detalle no menor es la independencia de estos resultados obtenidos con los valores iniciales de porcentajes de vinchucas sanas e infectadas. En la figura 3.13 se detallan tres situaciones; en la primera un porcentaje inicial de vinchucas infectadas del 10%, en la segunda un porcentaje del 50% y en la tercera un porcentaje de vinchucas infectadas del 90%. Es decir que la composición inicial entre vinchucas sanas y vinchucas infectadas con *T. cruzi* es irrelevante y el modelo tiene un comportamiento ya definido. Tampoco cambia el comportamiento de los demás grupos de individuos en estas tres situaciones.

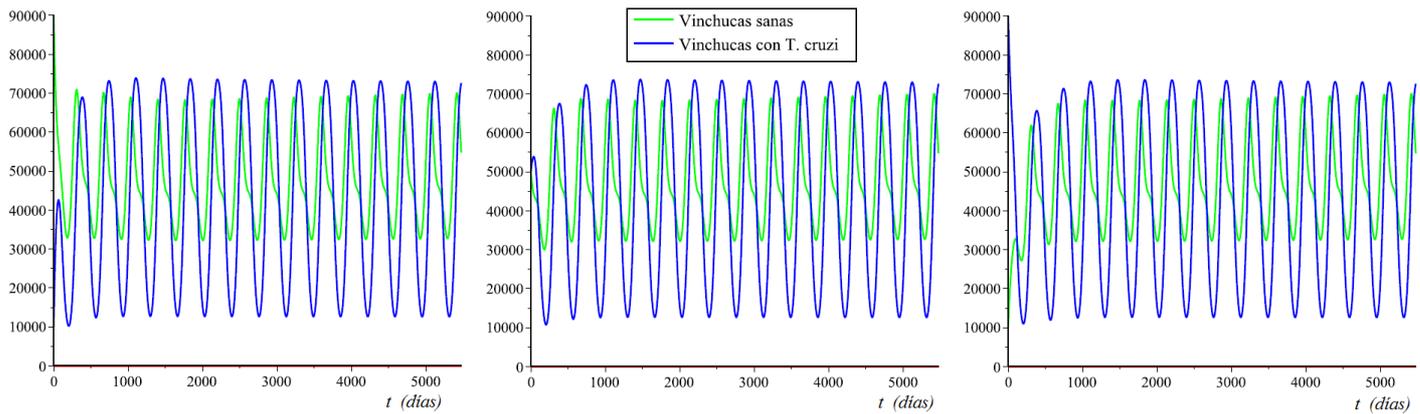


FIGURA 3.13: Evolución de la población de cada grupo de vinchucas para distintos valores iniciales de vinchucas infectadas: 10%, 50% y 90% respectivamente.

No sucede lo anterior si se modifica el número inicial de vinchucas en total, en cuyo caso el comportamiento global cambia considerablemente. En la figura 3.10 se observa que una vez alcanzada la estabilidad del sistema (entre los 2 y 3 años iniciales), el número total de vinchucas queda caracterizado por un valor medio constante de 90000 vinchucas aproximadamente (9 vinchucas por persona), como había sido buscado al introducir la capacidad de carga K . No hay estimaciones certeras sobre la población de vinchucas que pueda tener un municipio en una región rural de las provincias más afectadas por el Chagas. Si la proporción inicial de vinchucas sobre personas es el doble que la considerada en el modelo (es decir, 20 vinchucas por persona), los resultados son considerablemente más drásticos (ver figura 3.14). Por una parte se observa que la población de personas sanas resulta prácticamente constante (en un plazo de 15 años) mientras que la población de personas infectadas es notablemente creciente, resultando una composición final de 52% de personas sanas y 48% de personas infectadas, frente a la composición inicial de 60% - 40%. Por otra parte, la brecha en la composición de animales sanos y animales infectados es mucho mayor, siendo de 23% y 77%, respectivamente. Y también ocurre este fenómeno en la composición de vinchucas sanas y vinchucas infectadas, resultando en los meses más calurosos igual a 45% y 55%, respectivamente.

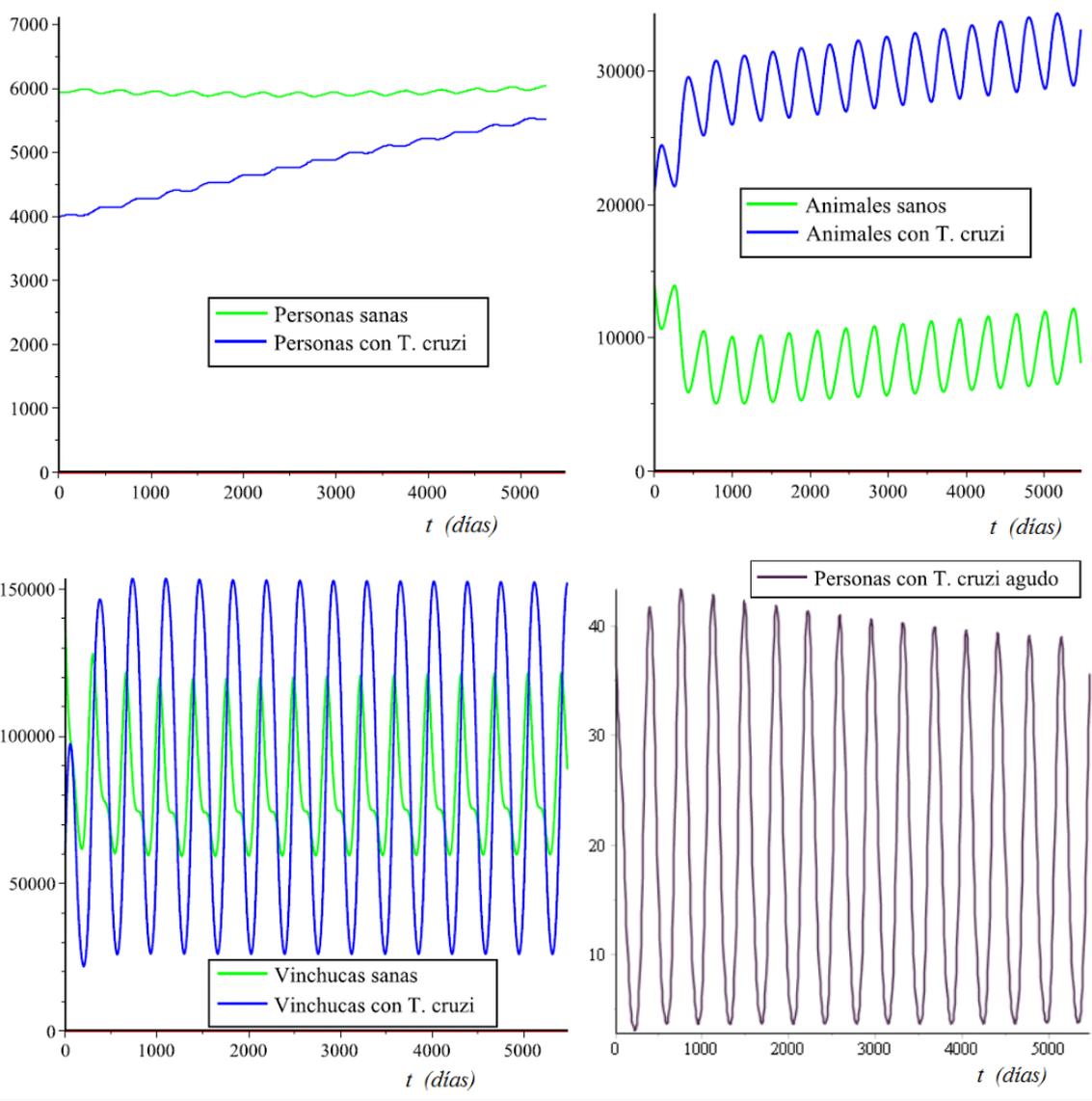


FIGURA 3.14: Evolución de las poblaciones de cada grupo de individuos (personas, animales y vinchucas) para un valor inicial de 20 vinchucas por habitante.

Capítulo 4

Modelo Simplificado - Estabilidad

4.1 Sistema de Ecuaciones

En este capítulo se realiza una simplificación del modelo visto en el capítulo anterior, a partir de un conjunto de idealizaciones. Esto se hace con dos fines. Por una parte estudiar estados estacionarios de este nuevo sistema y sus respectivas estabildades. Por otra parte, analizar la influencia que tiene la presencia de animales peridomésticos en la propagación de la endemia. Finalmente se grafican las soluciones encontradas y se analiza si estos resultados son coherentes o no.

En vista de que el modelo anteriormente descrito consta de 10 ecuaciones diferenciales y cada una de ellas se compone de varios términos, resulta muy difícil hallar estados estacionarios de forma analítica (en caso que los hubiese). A partir del hecho de que las poblaciones totales de todos los grupos son crecientes, es de esperar que el sistema no tenga tales estados. No obstante, se puede simplificar el sistema de ecuaciones quitando términos que influyan poco, de modo tal de crear un modelo idealizado pero no muy alejado de la realidad, y de esta manera estudiar la posible existencia de estados estacionarios. Para ello se hacen las siguientes consideraciones:

- **En la región empleada no hay animales.** Se puede pensar una zona endémica pero no rural, sino más bien urbana, en donde la cantidad de animales es considerablemente menor.
- Continúa habiendo tres estados posibles para las personas: sanas (H_s), con *T. cruzi* agudo (H_a) y con *T. cruzi* crónico/indeterminado (H_c).
- Hay dos estados posibles para vinchucas: sanas (V_a) e infectadas con *T. cruzi* (V_c).
- **La temperatura no influye en el ciclo de vida de las vinchucas.** Si bien esto no es

estrictamente cierto, viendo la figura 3.10 se observa claramente que hay una media anual bien definida para el número de la población total de vinchucas. La función $h(t)$ ahora es constante.

- **La tasa neta de migración de vinchucas es nula.**
- **La tasa neta de migración de personas es nula.** Usualmente la incidencia de este fenómeno en la población es menor al 1% anual [Fabrizio, 2014].
- **Las tasas de natalidad y mortalidad en personas son iguales (b_H).** Si bien esto no es válido para las regiones analizadas, puede pensarse un pueblo con bajo crecimiento poblacional.
- **La tasas de natalidad y mortalidad en vinchucas son iguales (b_V).**
- Como consecuencia de los cuatro puntos anteriores, **hay poblaciones constantes de ambas especies (H y V).**
- **No hay contagio de $T. cruzi$ vía transfusión.** La incidencia chagásica por este fenómeno es poca, y con el paso del tiempo cada vez menor en nuestro país debido a la ley 26.281 que exige el análisis de sangre previo a toda transfusión.
- **No hay transmisión vertical de $T. cruzi$.** Un número menor al 4% de personas con Chagas nacen por año con esta enfermedad, por lo que la transmisión vertical puede ser despreciada para el fin propuesto.
- **Las personas en etapa crónica no se curan y las personas en etapa aguda no mueren.**

A partir de estas consideraciones, el sistema de ecuaciones visto en el capítulo anterior ahora se reduce al siguiente sistema:

Ecuaciones

$$\begin{aligned}
 \text{Eq1: } \frac{dH_S(t)}{dt} &= b_H \cdot H_C(t) + c_{Ha} \cdot H_A(t) - h \cdot \frac{(k_{HC} \cdot V_C(t)) \cdot H_S(t)}{H} \\
 \text{Eq2: } \frac{dH_A(t)}{dt} &= h \cdot \frac{(k_{HC} \cdot V_C(t)) \cdot H_S(t)}{H} - c_{Ha} \cdot H_A(t) - r_{AC} \cdot H_A(t) \\
 \text{Eq3: } \frac{dH_C(t)}{dt} &= r_{AC} \cdot H_A(t) - b_H \cdot H_C(t) \\
 \text{Eq4: } \frac{dV_S(t)}{dt} &= b_V \cdot V_C(t) - V_S(t) \cdot h \cdot \frac{(s_{Ha} \cdot H_A(t) + s_{Hc} \cdot H_C(t))}{H} \\
 \text{Eq5: } \frac{dV_C(t)}{dt} &= -b_V \cdot V_C(t) + V_S(t) \cdot h \cdot \frac{(s_{Ha} \cdot H_A(t) + s_{Hc} \cdot H_C(t))}{H} \\
 H &= H_S(t) + H_A(t) + H_C(t) = cte \quad V = V_S(t) + V_C(t) = cte
 \end{aligned}$$

De esta manera, se tiene ahora un sistema de 5 ecuaciones diferenciales con pocos términos. A partir del hecho de que las poblaciones totales son constantes, se observa que (por ejemplo) la ecuación 3 (Eq3) es una combinación lineal de las ecuaciones 1 y 2, y que la ecuación 5 es proporcional a la ecuación 4. Entonces el sistema puede ser reducido a uno de tres ecuaciones.

4.2 Estados Estacionarios y Estabilidad

Los estados estacionarios se alcanzan cuando las ecuaciones diferenciales del sistema se anulan. Es decir, cuando las poblaciones de cada grupo permanece constante en el tiempo de manera indefinida. Estos estados pueden ser, o no, estables. Para verificar su estabilidad se debe emplear el criterio de Routh-Hurwitz [Britton, 2003].

Primero se reduce el sistema de ecuaciones diferenciales a su forma linealmente independiente, empleando las ecuaciones para poblaciones totales H y V . Se eligen como variables independientes a $H_S(t)$, $H_C(t)$ y $V_C(t)$:

$$I) \quad \dot{H}_S(t) = c_{H_A} \cdot (H - H_C(t) - H_S(t)) - V_C(t) \cdot h \cdot k_{HC} \cdot \frac{H_S(t)}{H} + b_H \cdot H_C(t)$$

$$II) \quad \dot{H}_C(t) = r_A \cdot (H - H_C(t) - H_S(t)) - b_H \cdot H_C(t)$$

$$III) \quad \dot{V}_C(t) = (V - V_C(t)) \cdot h \cdot \left[\frac{s_{H_A} \cdot (H - H_C(t) - H_S(t)) + s_{H_C} \cdot H_C(t)}{H} \right] - b_V \cdot V_C(t)$$

La matriz jacobiana $J(t)$ de este nuevo sistema es:

$$J(t) = \begin{pmatrix} -c_{H_A} - V_C(t) \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} & -c_{H_A} + b_H & -h \cdot k_{HC} \cdot \frac{H_S(t)}{H} \\ -r_A & -r_A - b_H & 0 \\ -\frac{h \cdot s_{H_A}}{H} \cdot (V - V_C(t)) & h \cdot \frac{-s_{H_A} + s_{H_C}}{H} \cdot (V - V_C(t)) & -h \cdot \left[\frac{s_{H_A} \cdot (H - H_C(t) - H_S(t)) + s_{H_C} \cdot H_C(t)}{H} \right] - b_V \end{pmatrix}$$

y dicha matriz para los estados estacionarios resulta:

$$J^* = \begin{pmatrix} -c_{H_A} - V_C^* \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} & -c_{H_A} + b_H & -h \cdot k_{HC} \cdot \frac{H_S^*}{H} \\ -r_A & -r_A - b_H & 0 \\ -\frac{h \cdot s_{H_A}}{H} \cdot V_S^* & h \cdot \frac{-s_{H_A} + s_{H_C}}{H} \cdot V_S^* & -h \cdot \left[\frac{s_{H_A} \cdot H_A^* + s_{H_C} \cdot H_C^*}{H} \right] - b_V \end{pmatrix}$$

Haciendo $\det(J^* - Id \cdot \lambda) = 0$ se obtiene la ecuación característica: $\lambda^3 + a_1 \cdot \lambda^2 + a_2 \cdot \lambda + a_3 = 0$.

La condición de estabilidad dada por el criterio de Routh-Hurwitz establece que, si:

$$J^* = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & 0 \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix}$$

entonces, para que haya estabilidad se debe cumplir que:

$$\boxed{a_1 > 0, \quad a_3 > 0, \quad a_1 \cdot a_2 - a_3 > 0}$$

siendo:

$$\begin{aligned} a_1 &= -a_{11} - a_{22} - a_{33} & a_2 &= a_{11} \cdot a_{22} + a_{11} \cdot a_{33} + a_{22} \cdot a_{33} - a_{13} \cdot a_{31} - a_{12} \cdot a_{21} \\ a_3 &= a_{13} \cdot a_{31} \cdot a_{22} + a_{12} \cdot a_{21} \cdot a_{33} - a_{11} \cdot a_{22} \cdot a_{33} - a_{21} \cdot a_{32} \cdot a_{13} \end{aligned}$$

4.2.1 Caso de Salud

El primero de estos estados es el caso de salud para el cual no hay enfermedad. Es decir: $(\mathbf{H}_S^*, \mathbf{H}_A^*, \mathbf{H}_C^*, \mathbf{V}_S^*, \mathbf{V}_C^*) = (H, 0, 0, V, 0)$. Primero se verifica que estos valores satisfacen la condición de estado estacionario en las ecuaciones diferenciales:

$$I) \quad \dot{H}_S(t) = c_{H_A} \cdot (H - 0 - H) - 0 \cdot h \cdot k_{HC} \cdot \frac{H}{H} + b_H \cdot 0 = 0$$

$$II) \quad \dot{H}_C(t) = r_A \cdot (H - 0 - H) - b_H \cdot 0 = 0$$

$$III) \quad \dot{V}_C(t) = (V - 0) \cdot h \cdot \left[\frac{s_{H_A} \cdot (H - 0 - H) + s_{H_C} \cdot 0}{H} \right] - b_V \cdot 0 = 0$$

Ahora se analiza su estabilidad. La matriz jacobiana resultante es:

$$J^* = \begin{pmatrix} -c_{H_A} & -c_{H_A} + b_H & -h \cdot k_{HC} \\ -r_A & -r_A - b_H & 0 \\ -\frac{h \cdot s_{H_A}}{H} \cdot V & h \cdot \frac{-s_{H_A} + s_{H_C}}{H} \cdot V & -b_V \end{pmatrix}$$

La primer condición de estabilidad implica que:

$$\boxed{a_1 = c_{H_A} + r_A + b_H + b_V > 0}$$

Esta desigualdad se cumple siempre ya que todos los parámetros son positivos.

Para a_3 se tiene:

$$\begin{aligned} a_3 &= -\frac{V}{H} \cdot h^2 \cdot k_{HC} \cdot s_{H_A} \cdot (r_A + b_H) + r_A \cdot b_V \cdot (b_H - c_{H_A}) + c_{H_A} \cdot b_V \cdot (r_A + b_H) + r_A \cdot \frac{V}{H} \cdot h^2 \cdot k_{HC} \cdot (s_{H_A} - s_{H_C}) \\ &= b_V \cdot b_H \cdot (r_A + c_{H_A}) - \frac{V}{H} \cdot h^2 \cdot k_{HC} \cdot (s_{H_A} \cdot b_H + r_A \cdot s_{H_C}) \end{aligned}$$

Entonces, para la segunda condición, $a_3 > 0$, se tiene que:

$$\boxed{\frac{V}{H} \cdot h^2 = \alpha < \frac{b_V \cdot b_H \cdot (r_A + c_{H_A})}{k_{HC} \cdot (s_{H_A} \cdot b_H + s_{H_C} \cdot r_A)} \Rightarrow a_3 > 0}$$

Por último, para a_2 se tiene:

$$\begin{aligned} a_2 &= c_{H_A} \cdot (r_A + b_H) + c_{H_A} \cdot b_V + (r_A + b_H) \cdot b_V - \frac{V}{H} \cdot h^2 \cdot k_{HC} \cdot s_{H_A} + r_A \cdot (-c_{H_A} + b_H) \\ &= c_{H_A} \cdot b_H + c_{H_A} \cdot b_V + r_A \cdot b_V + b_H \cdot b_V + r_A \cdot b_H - \alpha \cdot k_{HC} \cdot s_{H_A} \end{aligned}$$

Luego, la tercera condición resulta:

$$a_1 \cdot a_2 - a_3 = (c_{H_A} + r_A + b_V + b_H) \cdot (c_{H_A} \cdot b_H + c_{H_A} \cdot b_V + r_A \cdot b_V + b_H \cdot b_V + r_A \cdot b_H - \alpha \cdot k_{HC} \cdot s_{H_A}) - b_V \cdot b_H \cdot (r_A + c_{H_A}) + \alpha \cdot k_{HC} \cdot (s_{H_A} \cdot b_H + s_{H_C} \cdot r_A) = \left[(c_{H_A} + r_A + b_V + b_H) \cdot (c_{H_A} \cdot b_H + c_{H_A} \cdot b_V + r_A \cdot b_V + r_A \cdot b_H) + (b_V + b_H) \cdot b_H \cdot b_V \right] - \alpha \cdot k_{HC} \cdot s_{H_A} \cdot \left(c_{H_A} + r_A + b_V - \frac{s_{H_C}}{s_{H_A}} \cdot r_A \right) = A - \alpha \cdot k_{HC} \cdot s_{H_A} \cdot \left(c_{H_A} + r_A + b_V - \frac{s_{H_C}}{s_{H_A}} \cdot r_A \right)$$

Siendo "A" el término entre corchetes, el cual está constituido por términos que son siempre positivos. Introduciendo la desigualdad para α que surge de la segunda condición:

$$a_1 \cdot a_2 - a_3 > A - \frac{b_V \cdot b_H \cdot (r_A + c_{H_A})}{(b_H + s_{H_C})} \cdot \left(c_{H_A} + r_A + b_V - \frac{s_{H_C}}{s_{H_A}} \cdot r_A \right) = \frac{(b_H + s_{H_C}) \cdot A - [b_V \cdot b_H \cdot (r_A + c_{H_A}) \cdot (c_{H_A} + r_A + b_V)] + b_V \cdot b_H \cdot (r_A + c_{H_A}) \cdot \frac{s_{H_C}}{s_{H_A}} \cdot r_A}{(b_H + s_{H_C})}$$

El término entre corchetes es siempre positivo, y todos sus términos se encuentran también incluidos en $[(b_H + s_{H_C}) \cdot A]$, por lo que estos términos se anulan. Es decir que en la desigualdad sólo quedan términos positivos que se suman, y por tanto el resultado es positivo. La tercera condición, entonces, se cumple automáticamente si se cumple la segunda condición:

$$\boxed{\text{si } a_3 > 0 \Rightarrow a_1 \cdot a_2 - a_3 > 0}$$

En la sección 3.3.2 se vió que el parámetro h es la frecuencia de picaduras por vinchuca. Este valor depende tanto del clima como de la distribución geográfica de vinchucas y personas. Es de esperar que este parámetro sea mayor cuanto mayor sea el acceso de las vinchucas a las personas. Si el número de vinchucas V es muy grande frente al número de personas H , el valor de h debería disminuir ya que no todas las vinchucas podrán alimentarse. Caso contrario, si el número de vinchucas V es cada vez más chico, entonces h aumenta hasta un valor máximo para el cual todas las vinchucas tienen asegurado su alimento cuando lo necesiten.

Analizando estas condiciones de manera numérica con los parámetros trabajados en el capítulo anterior se obtiene:

$$a_1 = 0,035 > 0 \quad a_3 = 8,14 \times 10^{-9} - \frac{V}{H} \cdot h^2 \cdot 4,79 \times 10^{-8} \quad a_2 = 2,72 \times 10^{-4} - \frac{V}{H} \cdot h^2 \cdot 6,4 \times 10^{-6}$$

$a_3 > 0$ implica que:

$$h^2 \cdot \frac{V}{H} < 0,17$$

Si se cumple $a_3 > 0$, entonces resulta:

$$a_2 > 2,64 \times 10^{-4} \Rightarrow a_2 \in (2,64 \times 10^{-4}; 2,72 \times 10^{-4}) > a_3 \in (0; 8,14 \times 10^{-9})$$

Reemplazando a_1 , a_2 y a_3 en la tercer condición:

$$\left. \begin{array}{l} a_1 = 0,035 \\ a_3 > 0 \Rightarrow a_2 > a_3 \end{array} \right\} \Rightarrow a_1 a_2 - a_3 \in (0,035 \cdot (2,64 \times 10^{-4}; 2,72 \times 10^{-4}) - (0; 8,14 \times 10^{-9})) \\ a_1 a_2 - a_3 \in (9,23 \times 10^{-6}; 9,52 \times 10^{-6}) > 0$$

y se verifica que el caso de salud resulta estable.

4.2.2 Caso de Enfermedad Total

En este caso todos los agentes (personas y vinchucas) resultan infectados. Es decir: $(\mathbf{H}_S^*, \mathbf{H}_A^*, \mathbf{H}_C^*, \mathbf{V}_S^*, \mathbf{V}_C^*) = (0, 0, H, 0, V)$. Se verifica si estos valores satisfacen la condición de estado estacionario en las ecuaciones diferenciales:

$$I) \dot{H}_S(t) = c_{H_A} \cdot (H - H - 0) - V \cdot h \cdot k_{HC} \cdot \frac{0}{H} + b_H \cdot H = 0 \Leftrightarrow b_H = 0$$

$$II) \dot{H}_C(t) = r_A \cdot (H - H - 0) - b_H \cdot H = 0 \Leftrightarrow b_H = 0$$

$$III) \dot{V}_C(t) = (V - V) \cdot h \cdot \left[\frac{s_{H_A} \cdot (H - H - 0) + s_{H_C} \cdot H}{H} \right] - b_V \cdot V = 0 \Leftrightarrow b_V = 0$$

Es decir que para que exista tal estado estacionario como solución del sistema de ecuaciones diferenciales, se debe cumplir que

$$b_H = b_V = 0$$

Ahora se estudia su estabilidad. La matriz jacobiana es:

$$J^* = \begin{pmatrix} -c_{H_A} - V \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} & -c_{H_A} & 0 \\ -r_A & -r_A & 0 \\ 0 & 0 & -h \cdot s_{H_C} \end{pmatrix}$$

Al igual que en el caso anterior, la primer condición se satisface siempre:

$$a_1 = c_{H_A} + V \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} + r_A + h \cdot s_{H_C} > 0$$

Para a_3 se tiene:

$$a_3 = -r_A \cdot c_{H_A} \cdot h \cdot s_{H_C} + \left(c_{H_A} + V \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} \right) \cdot r_A \cdot h \cdot s_{H_C} = V \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} \cdot r_A \cdot h \cdot s_{H_C} > 0$$

Que es positivo, por lo que la segunda condición también se satisface siempre.

Para a_2 se tiene:

$$a_2 = \left(c_{H_A} + V \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} + h \cdot s_{H_C} \right) \cdot r_A$$

Por lo que la tercer condición resulta:

$$\begin{aligned} a_1 \cdot a_2 - a_3 &= \left(c_{H_A} + V \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} + r_A + h \cdot s_{H_C} \right) \cdot \left(c_{H_A} + V \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} + h \cdot s_{H_C} \right) \cdot r_A - V \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} \cdot r_A \cdot h \cdot s_{H_C} = \\ &= \left(c_{H_A} + V \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} + r_A \right) \cdot \left(c_{H_A} + V \cdot \frac{h \cdot k_{HC}}{H} + h \cdot s_{H_C} \right) \cdot r_A + h \cdot s_{H_C} \cdot \left(c_{H_A} + h \cdot s_{H_C} \right) \cdot r_A > 0 \end{aligned}$$

Es decir que si $b_H = b_V = 0$, entonces el estado estacionario es el de enfermedad total y es estable siempre.

4.2.3 Caso de Endemia

En este caso todos los valores del estado estacionario son distintos de cero. A partir de las ecuaciones diferenciales 3, 2 y 5, igualadas a cero, se obtiene:

$$Eq3: \quad \frac{dH_C^*}{dt} = \dot{H}_C^* = 0 = r_A \cdot H_A^* - b_H \cdot H_C^* \Rightarrow H_C^* = \frac{r_A}{b_H} \cdot H_A^*$$

$$Eq2: \quad \dot{H}_A^* = 0 = V_C^* \cdot h \cdot k_{HC} \cdot \frac{H_S^*}{H} - c_{H_A} \cdot H_A^* - r_A \cdot H_A^* \Rightarrow H_S^* = \frac{H}{V_C^*} \cdot \frac{c_{H_A} + r_A}{h \cdot k_{HC}} \cdot H_A^*$$

$$Eq5: \quad \dot{V}_C^* = 0 = V_S^* \cdot h \cdot \left[\frac{s_{H_A} \cdot H_A^* + s_{H_C} \cdot H_C^*}{H} \right] - b_V \cdot V_C^* \Rightarrow V_C^* = V_S^* \cdot h \cdot \left[\frac{s_{H_A} \cdot H_A^* + s_{H_C} \cdot H_C^*}{b_V \cdot H} \right]$$

A partir de estas igualdades se obtiene que:

$$V = V_S^* + V_C^* \Rightarrow V = V_S^* + V_S^* \cdot h \cdot \left[\frac{s_{H_A} \cdot H_A^* + s_{H_C} \cdot H_C^*}{b_V \cdot H} \right] \Rightarrow V_S^* = V \cdot \frac{b_V \cdot H}{h \cdot s_{H_A} \cdot H_A^* + h \cdot s_{H_C} \cdot H_C^* + b_V \cdot H}$$

$$V_C^* = V \cdot \frac{h \cdot s_{H_A} \cdot H_A^* + h \cdot s_{H_C} \cdot H_C^*}{h \cdot s_{H_A} \cdot H_A^* + h \cdot s_{H_C} \cdot H_C^* + b_V \cdot H} = H_A^* \cdot V \cdot \frac{h \cdot s_{H_A} + h \cdot s_{H_C} \cdot \frac{r_A}{b_H}}{h \cdot s_{H_A} \cdot H_A^* + h \cdot s_{H_C} \cdot \frac{r_A}{b_H} \cdot H_A^* + b_V \cdot H}$$

$$H = H_S^* + H_A^* + H_C^* \Rightarrow H = \frac{H}{V_C^*} \cdot \frac{c_{H_A} + r_A}{h \cdot k_{HC}} \cdot H_A^* + H_A^* + \frac{r_A}{b_H} \cdot H_A^* \Rightarrow$$

$$\Rightarrow H = \frac{H}{V} \cdot \frac{h \cdot s_{H_A} \cdot H_A^* + h \cdot s_{H_C} \cdot \frac{r_A}{b_H} \cdot H_A^* + b_V \cdot H}{h \cdot s_{H_A} + h \cdot s_{H_C} \cdot \frac{r_A}{b_H}} \cdot \frac{c_{H_A} + r_A}{h \cdot k_{HC}} + H_A^* + \frac{r_A}{b_H} \cdot H_A^* \Rightarrow$$

y por lo tanto:

$$\Rightarrow H \cdot \frac{H^2}{V} \cdot \frac{c_{H_A} + r_A}{h \cdot k_{HC}} \cdot \frac{b_V}{h \cdot s_{H_A} + h \cdot s_{H_C} \cdot \frac{r_A}{b_H}} = H_A^* \cdot \left(\frac{H}{V} \cdot \frac{c_{H_A} + r_A}{h \cdot k_{HC}} + 1 + \frac{r_A}{b_H} \right)$$

$$(E.E.) \quad H_A^* = H \cdot \left(1 - \frac{H}{V} \cdot \frac{c_{H_A} + r_A}{h \cdot k_{HC}} \cdot \frac{b_V}{h \cdot s_{H_A} + h \cdot s_{H_C} \cdot \frac{r_A}{b_H}} \right) \cdot \left(\frac{H}{V} \cdot \frac{c_{H_A} + r_A}{h \cdot k_{HC}} + 1 + \frac{r_A}{b_H} \right)^{-1}$$

De esta última igualdad se pueden encontrar los demás valores del estado estacionario:

$$V_C^* = V \cdot \frac{h \cdot s_{H_A} + h \cdot s_{H_C} \cdot \frac{r_A}{b_H}}{h \cdot s_{H_A} + h \cdot s_{H_C} \cdot \frac{r_A}{b_H} + b_V \cdot \frac{H}{H_A^*}}$$

$$V_S^* = V \cdot \frac{b_V \cdot H}{h \cdot s_{H_A} \cdot H_A^* + h \cdot s_{H_C} \cdot \frac{r_A}{b_H} H_A^* + b_V \cdot H}$$

$$H_S^* = \frac{H}{V} \cdot \frac{h \cdot s_{H_A} \cdot H_A^* + h \cdot s_{H_C} \cdot \frac{r_A}{b_H} \cdot H_A^* + b_V \cdot H}{h \cdot s_{H_A} + h \cdot s_{H_C} \cdot \frac{r_A}{b_H}} \cdot \frac{c_{H_A} + r_A}{h \cdot k_{HC}}$$

$$H_C^* = \frac{r_A}{b_H} \cdot H_A^*$$

(E.E.)

Ahora se determinan las condiciones para que haya estabilidad. La primera desigualdad que se debe cumplir es $a_1 > 0$. Esto, en principio, se cumple en todos los casos ya que a_{11} , a_{22} y a_{33} son siempre negativos porque sus parámetros son todos positivos. La excepción se da cuando H_A^* toma valores negativos y por lo tanto el estado estacionario de endemia no existe. Viendo la expresión hallada para H_A^* en (E.E.), se deduce que la única manera de que esta expresión resulte positiva es que:

$$\alpha > \frac{c_{H_A} + r_A}{k_{HC}} \cdot \frac{b_V \cdot b_H}{s_{H_A} \cdot b_H + s_{H_C} \cdot r_A}$$

Como se vio anteriormente, cuando esta desigualdad no se satisface, el sistema converge al estado estacionario de salud.

En cuanto a las dos desigualdades restantes que se deben satisfacer para que haya estabilidad, dada la cantidad de términos que surgen no es posible hacer un análisis cualitativo, y por lo tanto conviene trabajar numéricamente y luego analizar la estabilidad.

Primero se debe estimar el valor de h . Para ellos se realiza una aproximación a partir del modelo visto en el capítulo 3 con ausencia de animales (condiciones iniciales para animales iguales a cero). Luego se grafica el número de personas en etapa aguda y se compara esta gráfica con su análoga proveniente del modelo simplificado descrito en la sección 4.1 para valores arbitrarios de h . Esto se hace con el único fin de poder comparar luego las soluciones del sistema simplificado con las del sistema integral sin presencia de animales. En particular, en el modelo integral se observan las variaciones estacionales, ausentes en el modelo simplificado que, sin embargo, aproxima bastante bien el valor promedio de la población de enfermos agudos.

Para condiciones iniciales iguales a:

$$\begin{array}{llll} H_S(0) = 6000 & H_A(0) = 40 & H_C(0) = 3960 & (\text{personas}) \\ V_S(0) = 70000 & V_C(0) = 30000 & & (\text{vinchucas}) \end{array}$$

entonces un valor de $h = 0,15$ resulta adecuado de acuerdo a las soluciones de ambos modelos, como puede verse en la figura 4.1.

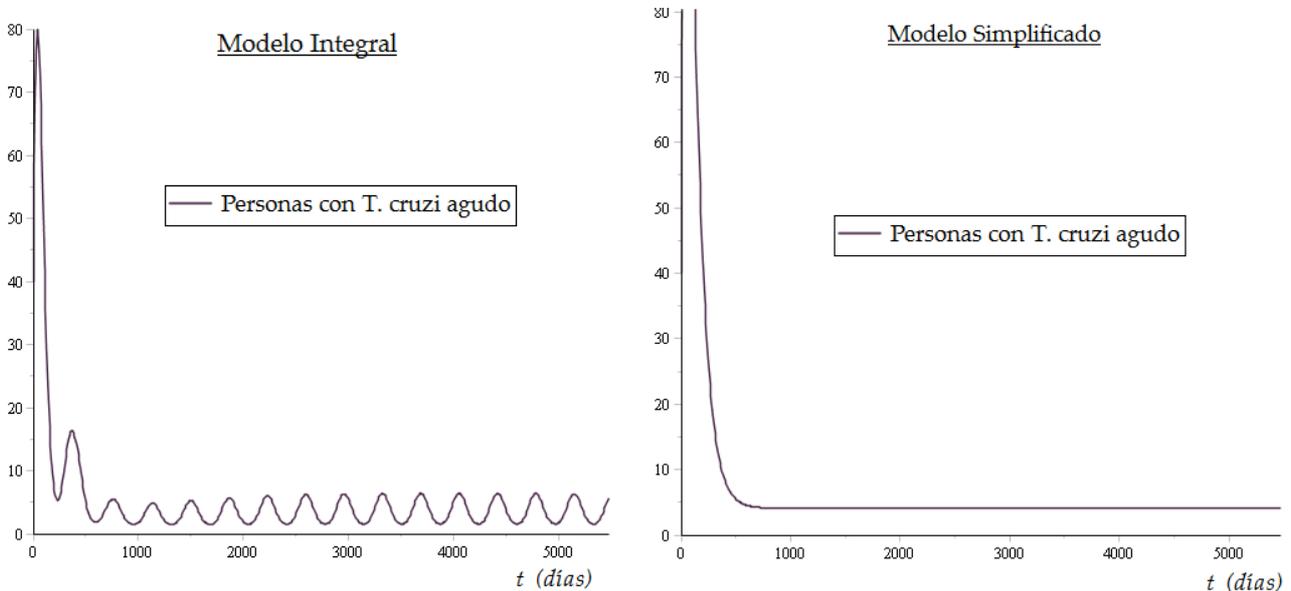


FIGURA 4.1: Comparación de la evolución de la población de personas con *T. cruzi* agudo en ambos modelos (izquierda: Integral; derecha: Simplificado), para un tiempo de 15 años

Retomando el análisis de la estabilidad del estado estacionario, resta analizar las desigualdades $a_3 > 0$ y $a_1 \cdot a_2 - a_3 > 0$. Reemplazando valores, resulta:

$$a_1 > 0, \quad a_3 = 0,26 \times 10^{-8} > 0, \quad a_1 \cdot a_2 - a_3 = 0,97 \times 10^{-5} > 0$$

Entonces el estado estacionario endémico que surge de los datos empleados es estacionario. Los valores que pertenecen a dicho estado son:

$$\begin{array}{llll} H_S^* = 7586,37 & H_A^* = 3,03 & H_C^* = 2410,60 & \\ V_S^* = 99673,35 & V_C^* = 326,65 & & (E.E.) \end{array}$$

4.3 Soluciones del Sistema

En la sección anterior se encontraron los valores para el estado estacionario endémico. Cada uno de estos valores se alcanza a un tiempo característico. En el caso de vinchucas (tanto sanas como infectadas) y de personas con *T. cruzi* en etapa aguda, este tiempo es del orden de unos tres años. Lo mismo no sucede para personas sanas y personas infectadas

crónicas, para los cuales la convergencia se alcanza recién a los 800 años en el modelo simplificado. Esto se debe a que tanto el número estacionario de personas agudas (H_A^*) como el número de personas infectadas crónicas que mueren por año, son pequeños comparados con la población de personas, por lo que las variaciones en $H_S(t)$ y $H_C(t)$ son lentas. Claramente, los valores estacionarios para estos dos grupos no pueden ser considerados como aproximaciones válidas, ya que el modelo empleado supone que la población neta de personas y vinchucas es constante, y por lo tanto sólo puede ser abordado en un plazo no mayor a 10 años.

A continuación se detallan las gráficas de las soluciones numéricas del sistema para un tiempo igual a 10 años en todos los grupos de personas y vinchucas.

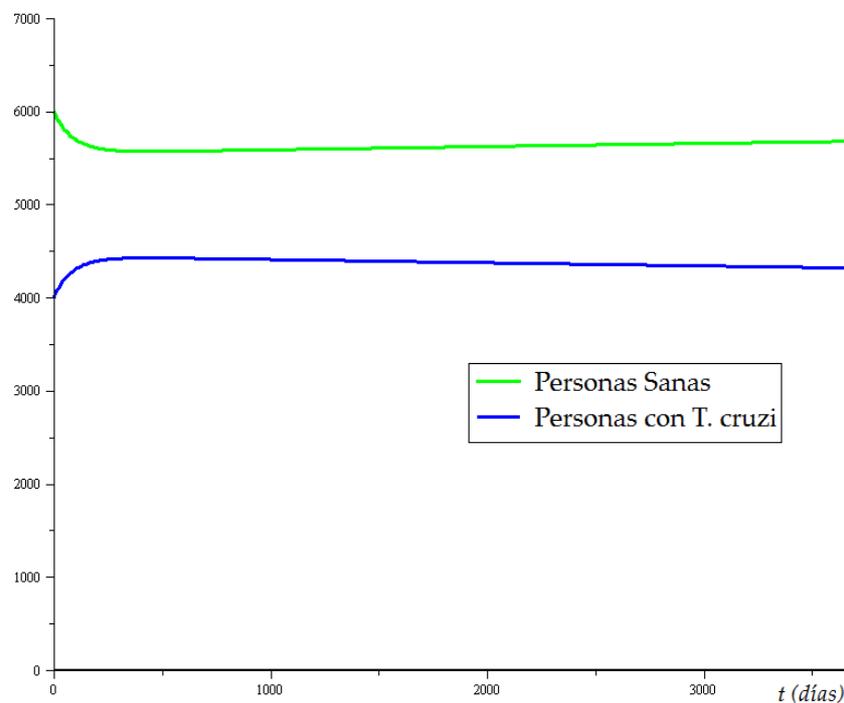


FIGURA 4.2: Evolución de la población de cada grupo de personas en 10 años

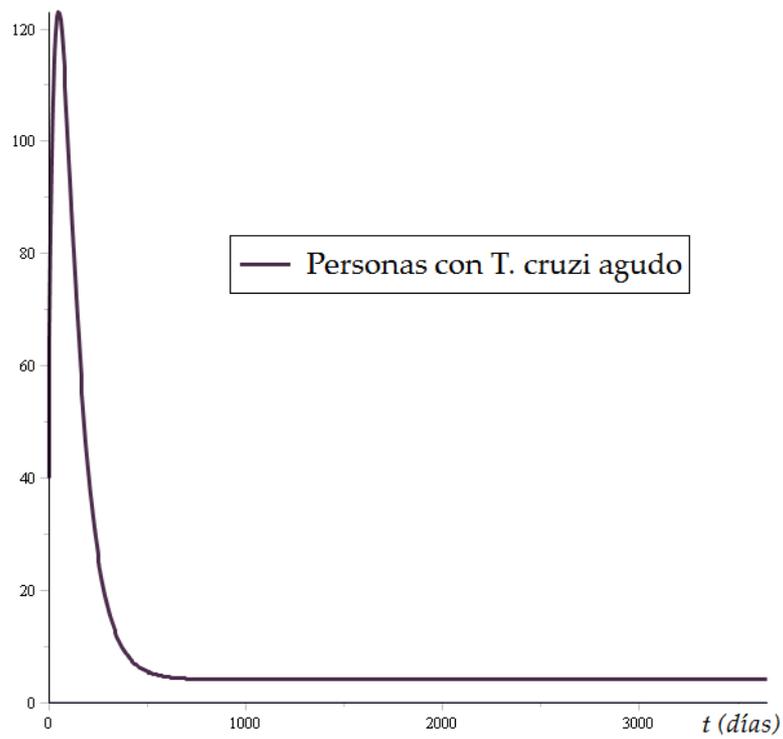


FIGURA 4.3: Evolución de la población de personas con *T. cruzi* agudo en 10 años

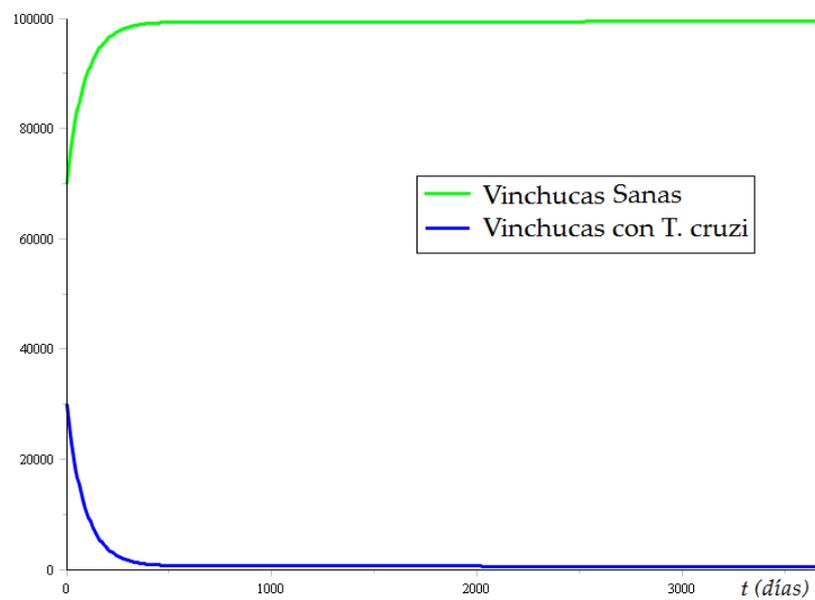


FIGURA 4.4: Evolución de la población de cada grupo de vinchuca en 10 años

4.4 Análisis de las Soluciones

En primer lugar, en la figura 4.3 se observa que inicialmente hay un rápido aumento en el número de personas infectadas debido al alto número de casos agudos que ocurren en los primeros meses. El alto número de infecciones es debido al elevado valor inicial de vinchucas infectadas (figura 4.4). Luego, el número de infectados va disminuyendo lentamente hacia el valor de equilibrio. Se observa también en las figuras 4.3 y 4.4 que los estados estacionarios a los que convergen las poblaciones se corresponden con los hallados en la sección 4.3.2, es decir (E.E.).

Si se elimina el grupo de animales del modelo visto en el capítulo 3, se observa una tendencia similar a la de las gráficas anteriores, con la excepción de que no hay poblaciones constantes sino crecientes, y por lo tanto ausencia de estados estacionarios. En las figuras 4.5 y 4.6 se realiza una comparación entre cada modelo (Simplificado e Integral, sin animales) para personas y vinchucas, respectivamente.

Es importante notar el rol que cumplen los animales en la endemia. Su ausencia da lugar a una clara disminución en el porcentaje de personas enfermas de Chagas con el paso de las décadas. También este efecto se hace notar en las vinchucas pero en un plazo mucho más corto. Estos sucesos son coherentes con el hecho de que una vinchuca pica con mayor frecuencia a un animal que a una persona y, a su vez, la transmisión mutua del parásito es más elevada, por lo que hay una mayor efectividad de contagio en animales.

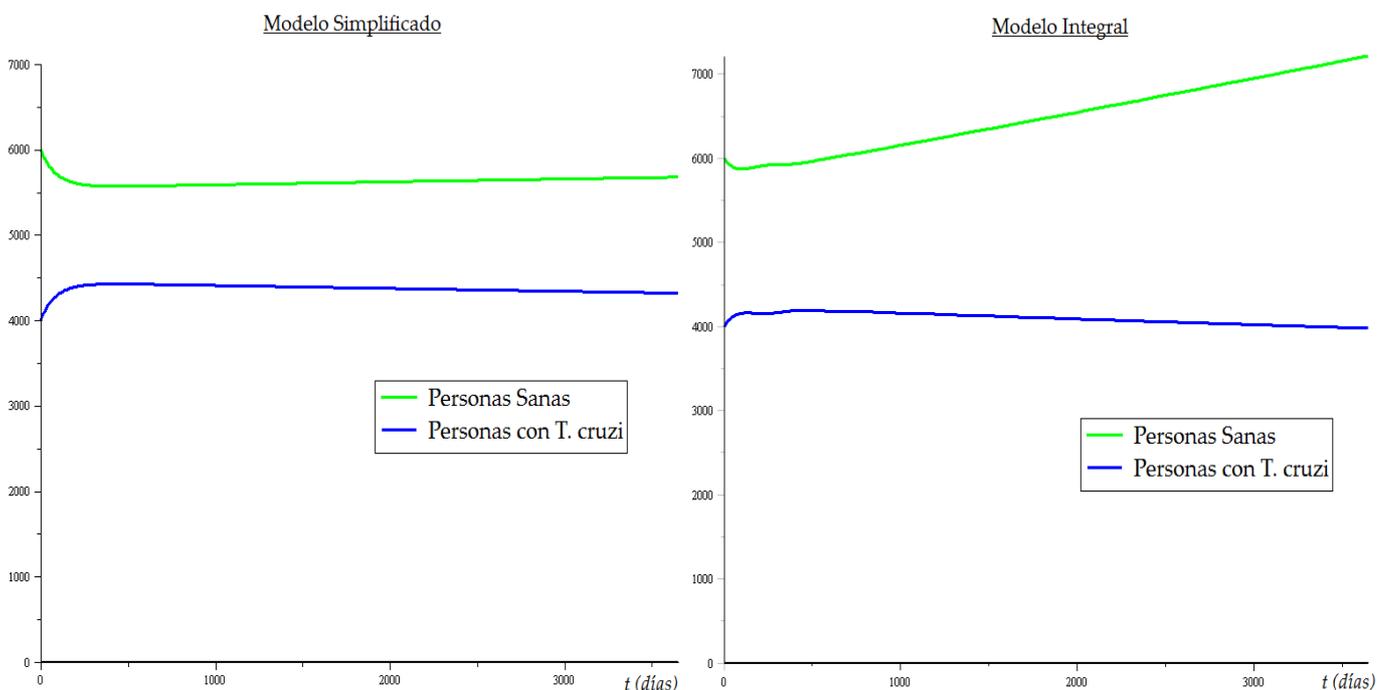


FIGURA 4.5: Comparación de la evolución de población de personas en ambos modelos (izquierda: Integral; derecha: Simplificado), para un tiempo de 10 años

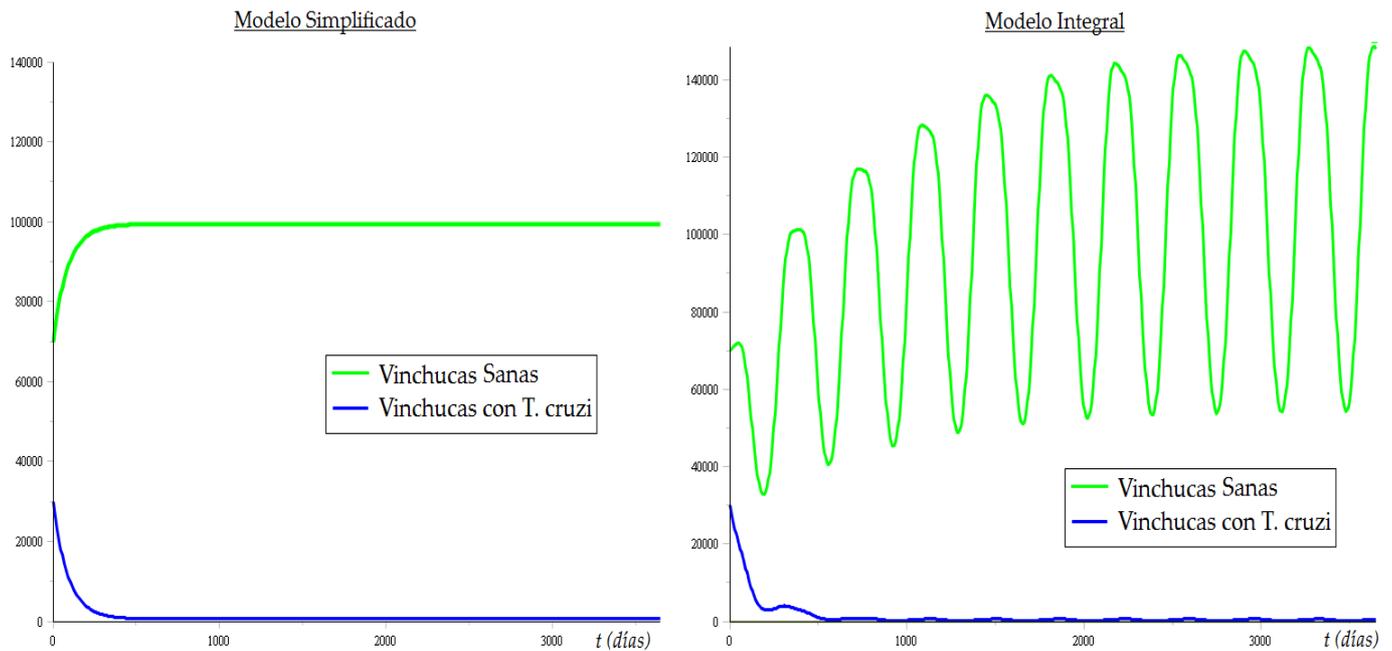


FIGURA 4.6: Comparación de la evolución de población de vinchucas en ambos modelos (izquierda: Integral; derecha: Simplificado), para un tiempo de 10 años

Comparando en las figuras 4.5 y 4.6 el Modelo Simplificado (MS) con el Modelo Integral (MI), se observa que la elección para $h = 0,15$ da lugar a una buena aproximación de MS. Para el caso de personas, hay una diferencia notable en MI ya que, como se mencionó anteriormente, la población es creciente. La población de personas infectadas no crece en ninguno de los modelos y como consecuencia son similares. Para el caso de vinchucas, como su crecimiento está controlado en MI se observa que hay un valor medio de vinchucas sanas idéntico al valor constante de MS. Las oscilaciones en MI se deben al efecto que la temperatura tiene en el ciclo biológico de las vinchucas y en su necesidad de alimentarse, como ya se vio en el capítulo precedente. En MS estas oscilaciones no aparecen ya que, como se mencionó al comienzo del presente capítulo, no se tiene en cuenta la influencia de la temperatura sobre las vinchucas.

Las tendencias en ambos casos son las mismas, por lo que puede concluirse que las aproximaciones empleadas en el diseño de MS son adecuadas para un tiempo corto, no mayor a 10 años, salvo en el caso de personas sanas en donde debe corregirse su crecimiento poblacional.

Capítulo 5

Vacunación Preventiva

5.1 *Trypanosoma Rangeli*

Este capítulo se enfoca sobre las implicancias de la presencia del parásito *T. rangeli* en reservorios y en vectores. Posteriormente se retoma el desarrollo del modelo epidemiológico visto en el Capítulo 3, con la inclusión de una función de vacunación de animales con alguna cepa conocida de *T. rangeli* [Basso, 2011], y se evalúa su efecto al largo plazo en la población de personas con Mal de Chagas. Por último, se estudia la posibilidad de vacunación con algún agente letal para el vector y sus posibles efectos atenuantes en la propagación de *T. cruzi*.

5.1.1 Ciclo de Vida de *T. rangeli*

El ciclo de vida de este parásito presenta similitudes con el de *T. cruzi*; una vez que ingresa al triatomino en forma de tripomastigote, se transforma en epimastigote en la parte media del tracto digestivo del vector. Pero a diferencia de *T. cruzi*, el parásito invade la hemolinfa utilizando una ruta intracelular dentro de una vacuola parasitófora ubicada en el epitelio del intestino [Mejía, 2004]. Luego, alcanza las glándulas salivales y completa su transformación a tripomastigote metacíclico. Posteriormente, cuando el triatomino pica a un vertebrado, el parásito se transporta hacia la sangre de este último por medio de la saliva del vector y ocasionalmente también por medio de sus heces, en contraste con *T. cruzi* que sólo lo hace a través de sus heces. Una vez dentro del torrente sanguíneo, no está claro el transcurso que este parásito toma, ya que si bien ha sido hallado en forma de tripomastigote circulando en la sangre de varias especies de animales silvestres y de humanos, no se han encontrado células infectadas *in vivo*. No obstante, en experimentos

de infección celular *in vitro* se han podido observar formas intracelulares del parásito (amastigotes) [Mejía, 2004].

5.1.2 Efectos de *T. rangeli* en Vectores

De acuerdo con investigaciones realizadas por [Zeledón, 1965], el efecto que *T. rangeli* tiene sobre distintos vectores varía. En el caso de *Triatoma infestans*, se detecta que el parásito no se encuentra dentro del vector luego de 30 días de haber sido infectado y que tampoco hay destrucción de sus glándulas salivales. Caso contrario sucede por ejemplo en *Rhodnius Prolixus*, en donde la multiplicación de los flagelados es intensa y la probabilidad de muerte debido a la destrucción de sus glándulas salivales es alta. Cabe resaltar que la virulencia en este último caso depende de la cepa de *T. rangeli* con que se trate, ya que, por ejemplo, empleando una cepa venezolana en [Zeledón, 1965] se observa una proliferación del parásito considerablemente más elevada que con otras cepas. Esta diferencia de desarrollo del parásito de acuerdo al vector con que se trate, es a menudo llamada “complejo rangeli” y se debe a que la hemolinfa de las especies del género *Triatoma* poseen inmunidad celular frente a *T. rangeli*, en contraste con las especies del género *Rhodnius*. Este efecto da lugar a que los flagelados puedan llegar o no a las glándulas salivales del insecto, conforme a su inmunidad, y por tanto llevar a la posible muerte del vector infectado.

5.1.3 Efectos de *T. rangeli* en Reservorios

Como se mencionó anteriormente, no hay evidencia de sintomaticidad en vertebrados ocasionada por *T. rangeli*. Diversos autores han trabajado sobre este asunto ([Guhl, 1985], [Zuñiga, 1997], [Basso, 2007], [Basso, 2011]), verificando que cuando el parásito ingresa al torrente sanguíneo hay una respuesta de un incremento elevado en la concentración de anticuerpos. Dichos autores han estudiado también el efecto que esta respuesta tiene frente a una dosis virulenta de *T. cruzi* (posterior a una infección con *T. rangeli*). Los resultados son importantes, ya que en estos casos no se experimenta un ingreso a la fase aguda del vertebrado, manteniendo bajos niveles de parasitemia y reduciendo significativamente la mortalidad, especialmente en especies pequeñas como ratones, por ejemplo, en las que el avance del Mal de Chagas hasta la muerte se efectúa en unas pocas semanas. Dichos resultados son de interés para el desarrollo de una vacuna preventiva en animales rurales, ya que podría disminuir la propagación del parásito con el paso del tiempo, y por tanto efectuar una disminución en el alcance territorial de la enfermedad. Este fenómeno es el que se estudia y desarrolla en las próximas secciones, a partir del modelo epidemiológico visto en el capítulo 3.

5.2 Función Vacunación

5.2.1 Ecuación Reducida

Sea $f(t)$ una función vacunación que se desea diseñar. Esta función sólo interfiere en la población de animales sanos y de animales con *T. rangeli* en el sistema de ecuaciones. Si se toma un instante corto de tiempo (de unos pocos días, de t_1 a t_2) para la vacunación de animales, se puede suponer que durante ese tiempo los cambios relevantes en la cantidad de animales sanos se deben únicamente a este suceso. Por lo que para esta duración se puede escribir la tasa de cambio de animales sanos en una forma reducida según:

$$\frac{dAs(t)}{dt} = -z \cdot f(t) \cdot As(t)$$

siendo z una constante a determinar. Para simplificar, se considera que la función $f(t)$ está normalizada y que debe cumplir con:

$$\int_{t_1}^{t_2} f(t) dt = 1, \quad t_2 - t_1 < \text{una semana}$$

Esta condición permite atribuir a K el porcentaje de animales que se desee vacunar. Para determinar ello, se integra la ecuación diferencial anterior:

$$\int_{As(t_1)}^{As(t_2)} -\frac{dAs(t)}{As(t)} = z \int_{t_1}^{t_2} f(t) dt \quad \Rightarrow \quad \ln\left(\frac{As(t_1)}{As(t_2)}\right) = z \quad \Rightarrow \quad z = \ln\left(\frac{1}{1-w}\right), \quad w = 1 - \frac{As(t_2)}{As(t_1)}$$

Como el cociente $As(t_2)/As(t_1)$ representa el porcentaje de animales sanos que quedaron sin vacunar, entonces w es el porcentaje de animales sanos vacunados.

5.2.2 Ecuación Completa

Debido a que el factor w se obtuvo a partir de la suposición recién descrita y, como consecuencia, de una ecuación reducida para la tasa de cambio de animales sanos, es importante averiguar el margen de error que hay entre w y el verdadero porcentaje de animales vacunados para el sistema. Para ello hay que trabajar con la ecuación diferencial anterior pero en forma completa, con los demás factores intervinientes. Dicha ecuación es la ecuación "eq5" del modelo visto en el capítulo 3 más un término debido a la vacunación y otro debido al retorno de animales con *T. rangeli* hacia el grupo de animales sanos (que luego en la sección 5.2.3 se verá):

$$\text{Eq5: } \frac{dAs(t)}{dt} = (m_{Ai} - m_{Ae}) \cdot As(t) + (b_A - d_A) \cdot As(t) + (b_{Acs} \cdot Ac(t) + b_A \cdot Ar(t)) - h(t) \cdot \frac{(k_{AC} \cdot Vc(t) + k_{AR} \cdot Vr(t)) \cdot \alpha \cdot As(t)}{H(t) + \alpha \cdot A(t)} + c_{Ar} \cdot Ar(t) - \ln\left(\frac{1}{1-w}\right) \cdot f(t) \cdot As(t)$$

Ahora bien, como todas las variables son constantes para el intervalo de tiempo menor a una semana considerado (excepto $A_s(t)$, $A_r(t)$ y $f(t)$), entonces se pueden reemplazar por valores estimativos:

$H = 10.000$ personas	$m_{Ai} - m_{Ae} = -0,000055/(\text{día} \cdot \text{persona})$
$H_R = 100$ personas	$b_A - d_A = 0,000088/\text{día}$
$V = 100.000$ vinchucas	$b_{Acs} = 0,001206/\text{día}$
$V_S = 65.000$ vinchucas	$b_A = 0,001/\text{día}$
$V_C = 30.000$ vinchucas	$c_{Ar} = 0,001826/\text{día}$
$V_R = 5.000$ vinchucas	$k_{AC} = 0,0308 \text{ personal}/(\text{día} \cdot \text{vinchuca})$
$A = 35.000$ animales	$k_{AR} = 0,00308 \text{ personal}/(\text{día} \cdot \text{vinchuca})$
$A_C = 20.000$ animales	$\alpha = 3,67 \text{ personal/animal}$
$h(t) = 0,06$ (valor medio)	

Si se considera el instante $t = (t_1 + t_2)/2$, entonces también se pueden estimar valores para $A_s(t)$, $A_r(t)$, y $f(t)$:

$$A_s((t_1+t_2)/2) = 10.000 \text{ animales} \quad A_r((t_1+t_2)/2) = 5.000 \text{ animales} \quad f(t) \approx 1/|t_2 - t_1|$$

Entonces:

$$\begin{aligned} \text{Eq5: } \dot{A}_s\left(\frac{t_1+t_2}{2}\right) &= -0,55 + 0,88 + (24,12 + 5) - 14,94 + 9,13 - \ln\left(\frac{1}{1-w}\right) \cdot \frac{5000}{|t_2-t_1|} = \\ &= 23,64 - \ln\left(\frac{1}{1-w}\right) \cdot \frac{5000}{|t_2-t_1|} \end{aligned}$$

Para que el margen de error sea pequeño, se necesita que:

$$23,64 \ll \ln\left(\frac{1}{1-w}\right) \cdot \frac{5000}{|t_2-t_1|}$$

Si, por ejemplo, se desea un margen de error inferior al 5% para w , entonces se tiene:

$$23,64 < 0,05 \cdot \ln\left(\frac{1}{1-w}\right) \cdot \frac{5000}{|t_2-t_1|} \Rightarrow 0,09 \cdot |t_2-t_1| < \ln\left(\frac{1}{1-w}\right) \Rightarrow w > 1 - e^{-0,09|t_2-t_1|}$$

Para un intervalo de vacunación de 5 días, el parámetro w toma un valor igual a 0,38. Es decir que, en dicho caso, el mínimo porcentaje de animales sanos que se debe vacunar con *T. rangeli* para que la aproximación introducida en 5.2.1 sea aceptable es del 38%.

5.2.3 Determinación de la Función $f(t)$

Como se busca que la vacunación de animales se realice cada cierto tiempo (que pueden ser meses o años) y, además, que una tanda de vacunación se realice en un tiempo corto (menor a una semana), entonces se propone la siguiente función para $f(t)$:

$$f(t) = \frac{1}{M_1} \cdot \exp[M_2 \cdot (\sin(\omega \cdot t + \phi) - 1)]$$

siendo M_1 , M_2 , ω y ϕ constantes a determinar. El parámetro ϕ está vinculado con el momento del año en que se realiza la vacunación y ω es la frecuencia de vacunación. El valor de M_2 está vinculado con la duración del lapso en que se lleva a cabo la vacunación y M_1 es un parámetro de normalización.

Se observa que el argumento de la función exponencial para un valor positivo de M_2 es siempre menor o igual que cero. Si M_2 es muy grande, entonces la función es prácticamente nula para todos los valores de t , salvo para aquellos que satisfacen la igualdad: $\sin(\omega \cdot t + \phi) = 1$ y entonces $f = 1/M_1$.

Si $t = t_i$ corresponde al día intermedio del ciclo número "i" de vacunación y τ es la duración de dicho ciclo, una condición que debe cumplir la función es la siguiente:

$$\int_{t_i - \frac{\tau}{2}}^{t_i + \frac{\tau}{2}} \exp[M_2 \cdot (\sin(\omega \cdot t + \phi) - 1)] dt = M_1 \quad (a)$$

Condición que sólo puede resolverse de manera numérica.

Por otra parte, la segunda condición que se debe satisfacer es que fuera del rango de vacunación la función debe ser prácticamente nula, es decir:

$$f\left(t = t_i - \frac{\tau}{2} - 1\right) = f\left(t = t_i + \frac{\tau}{2} + 1\right) \approx 0 \quad (b)$$

Suponiendo que el tiempo medio que dura el efecto de la vacuna en un animal es de dos años, se puede considerar que la frecuencia de vacunación sea de un año (365 días), de modo que en cada año se vacune un porcentaje específico de animales (a determinar aún) necesario para la reducción de la endemia chagásica. De momento se descarta el parámetro ϕ ya que no influye en el cálculo de los otros dos parámetros, luego al final se lo reincorpora. Como la unidad de tiempo es "día" en la función $f(t)$, entonces se tiene que para los ciclos de vacunación debe cumplirse:

$$\sin(\omega \cdot t) = 1 \Rightarrow \begin{cases} \omega \cdot t_n = 2 \cdot (n-1) \cdot \pi + \frac{\pi}{2} & n \in \mathbb{Z} > 0 \\ t_{n+1} - t_n = 365 \end{cases} \Rightarrow \omega = \frac{2 \cdot \pi}{365} = 0,0172142$$

Para determinar el parámetro M_2 se pueden evaluar las condiciones (a) y (b) numéricamente durante el primer ciclo de vacunación. Se observa que para el primer ciclo es $t_1 = 91,25$ (tomando $\phi = 0$). Se debe establecer qué valores se consideran "aproximados a cero" en la condición (b). Esto lo fija el número de animales a vacunar. Si, a modo estimativo, el número máximo que se pretende vacunar en un ciclo es igual al 90% de los animales sanos ($w = 0,9$) y la población de animales sanos es igual a 15.000, entonces para un error inferior al 5% es:

$$\ln\left(\frac{1}{1-0,9}\right) \cdot 15000 = 34539 \Rightarrow 34539 \cdot f\left(t = t_i - \frac{\tau}{2} - 1\right) = 34539 \cdot f\left(t = t_i + \frac{\tau}{2} + 1\right) < 0,05$$

y la condición (b) queda igual a:

$$f\left(t = t_i - \frac{\tau}{2} - 1\right) = f\left(t = t_i + \frac{\tau}{2} + 1\right) < 1,5 \times 10^{-6} \quad (b)$$

Para un valor teórico de $\tau = 5$ días se tiene que un valor para M_2 que satisfice lo anterior es $M_2 = 7500$, y luego el valor de normalización es $M_1 = 1,681$. Este valor de τ es teórico, pero a fines prácticos se puede tomar una duración un tanto menor (3 días por ejemplo), debido a la forma que toma la función $f(t)$:

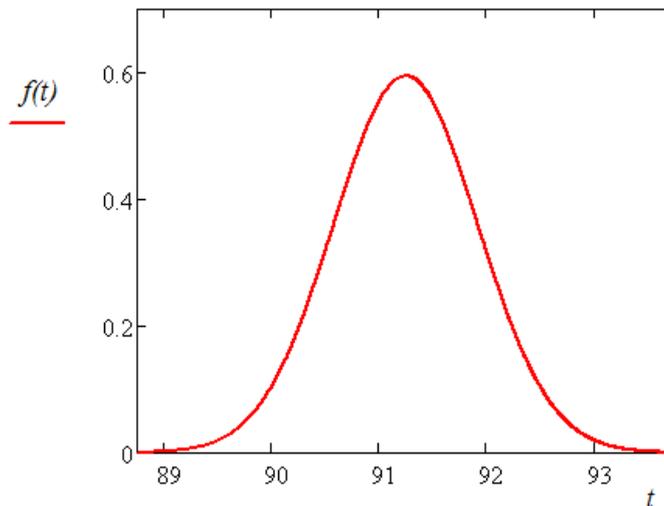


FIGURA 5.1: Forma que toma la función $f(t)$

Por último, reincorporando la constante vinculada a la fecha de inicio del primer ciclo de vacunación ϕ , se tiene que, para un día cualquiera del año " d " (contando de 0 a 364) que se desee comenzar la vacunación, entonces:

$$\sin(\omega \cdot t_1) = \sin\left(\omega \cdot \left(d + \frac{\tau_{efectivo}}{2}\right) + \phi\right) \Rightarrow \phi = \omega \cdot \left(t_1 - \frac{\tau_{efectivo}}{2} - d\right)$$

Tomando un valor efectivo (práctico) de $\tau = 3$ días, entonces finalmente la ecuación para $f(t)$ es igual a:

$$f(t) = \frac{1}{1,681} \exp[7500 \cdot (\sin(0,0172142 \cdot (t - d + 89,75)) - 1)]$$

siendo " d " el día del año de inicio de la vacunación. Las figuras 5.2 y 5.3 muestran la función $f(t)$ a distintas escalas temporales (t en días) para $d = 182$.

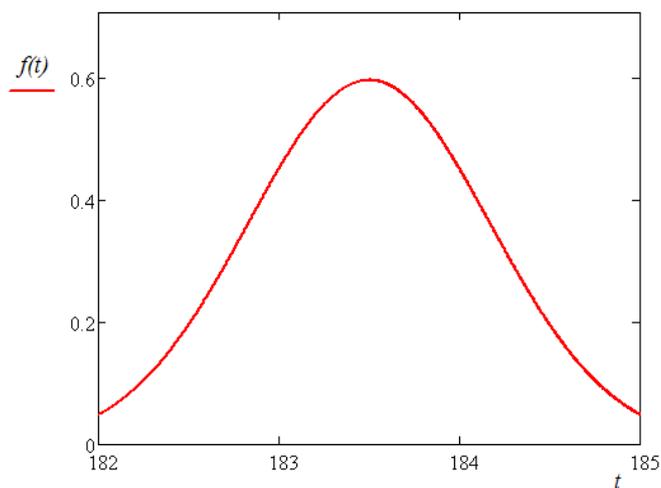


FIGURA 5.2: *Función $f(t)$ en el momento de vacunación*

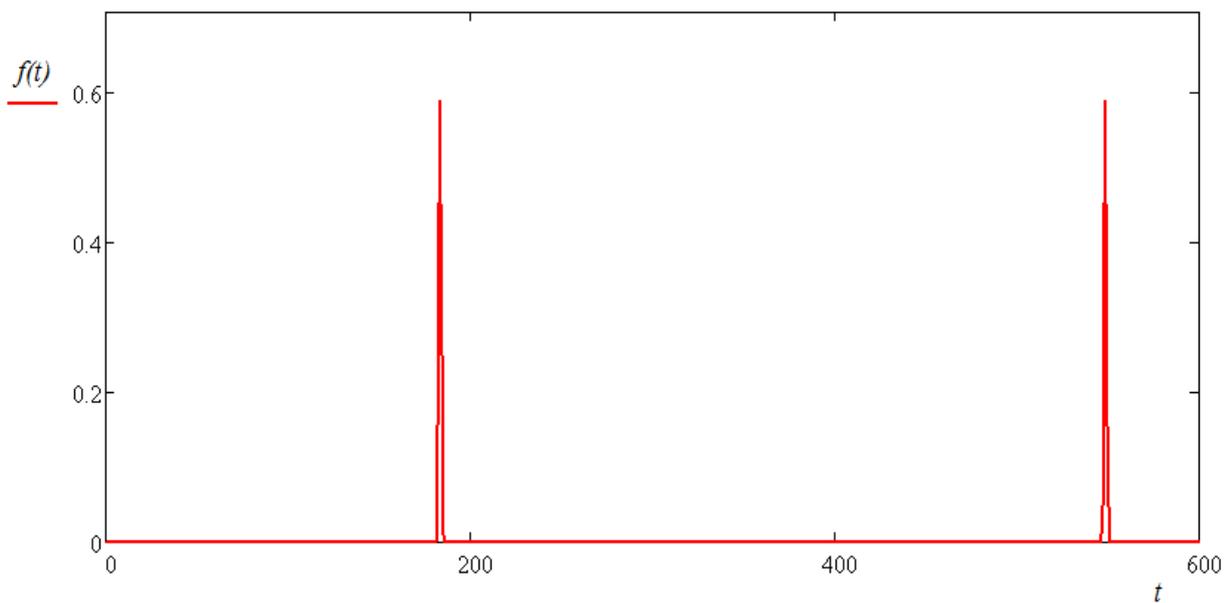


FIGURA 5.3: *Función $f(t)$ para dos ciclos de vacunación*

5.3 Sistema de Ecuaciones con Vacunación

5.3.1 Incorporación de $f(t)$

Retomando el sistema de ecuaciones descrito en el capítulo 3, se incorpora ahora la función $f(t)$ y el término debido al retorno de animales con *T. rangeli* hacia el grupo de animales sanos. Las únicas ecuaciones que se modifican son *eq5* y *eq7*, que corresponden a los grupos de animales sanos y animales con *T. rangeli*, respectivamente:

$$Eq5: \frac{dAs(t)}{dt} = (m_{Ai} - m_{Ae}) \cdot As(t) + (b_A - d_A) \cdot As(t) + (b_{Acs} \cdot Ac(t) + b_A \cdot Ar(t)) - h(t) \cdot \frac{(k_{AC} \cdot Vc(t) + k_{AR} \cdot Vr(t)) \cdot \alpha \cdot As(t)}{H(t) + \alpha \cdot A(t)} + c_{Ar} \cdot Ar(t) - \ln\left(\frac{1}{1-w}\right) \cdot f(t) \cdot As(t)$$

$$Eq7: \frac{dAr(t)}{dt} = (m_{Ai} - m_{Ae}) \cdot Ar(t) + h(t) \cdot \frac{(k_{AR} \cdot Vr(t)) \cdot \alpha \cdot As(t)}{H(t) + \alpha \cdot A(t)} - d_A \cdot Ar(t) - c_{Ar} \cdot Ar(t) + \ln\left(\frac{1}{1-w}\right) \cdot f(t) \cdot As(t)$$

con $f(t) = \frac{1}{1,681} \exp[7500 \cdot (\sin(0,0172142 \cdot (t - d + 89,75)) - 1)]$

El parámetro C_{Ar} representa la tasa de transición a la que un animal con *T. rangeli* deja de tener este parásito. No está claro cuanto tiempo en promedio puede durar una única dosis de vacuna en un animal. [Basso, 2015] relata que si se aplican tres dosis de vacuna en un plazo de unos pocos meses a un perro, entonces el efecto preventivo puede durar hasta cuatro años. No hay estudios realizados en gatos y gallinas. A modo estimativo, se considera que una dosis de vacuna puede durar cuanto mucho un año y medio en un animal rural, es decir $C_{Ar} = 0,001826/\text{día}$. Como el término vinculado con C_{Ar} es proporcional a $Ar(t)$, entonces la transición hacia animales sanos es exponencial, por lo que el tiempo medio de duración de la vacuna en el sistema de ecuaciones es inferior al año y medio. Además, se considera que cada un año se realiza un ciclo de vacunación.

5.3.2 Resultados

En primer lugar se analiza el caso de una población de animales vacunados igual al 38% de animales sanos ($w = 0,38$), que para el primer ciclo de vacunación representa el 15% del total de animales. En las figuras 5.4, 5.5 y 5.6 se representan las poblaciones de animales, vinchucas y personas respectivamente. Las figuras 5.7, 5.8 y 5.9 grafican lo mismo pero para un valor de w igual a 0,95.

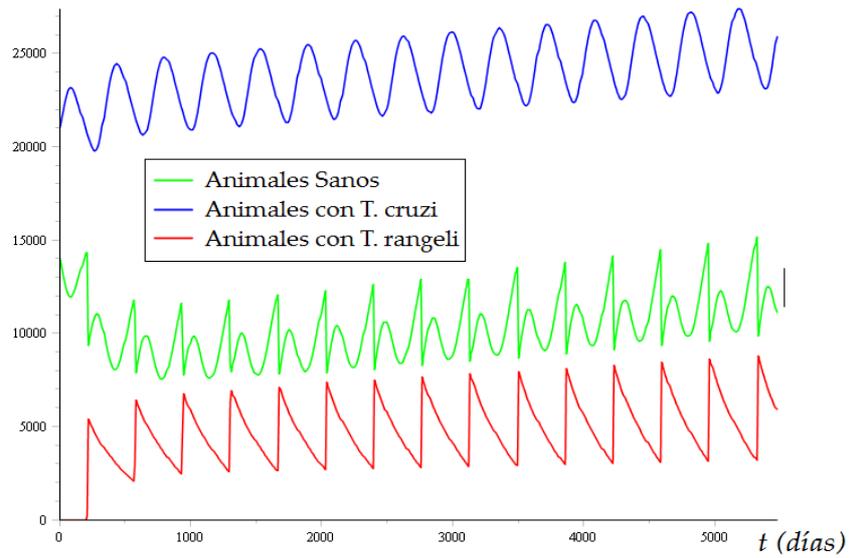


FIGURA 5.4: Evolución de la población de cada grupo de animales para $w=0,38$

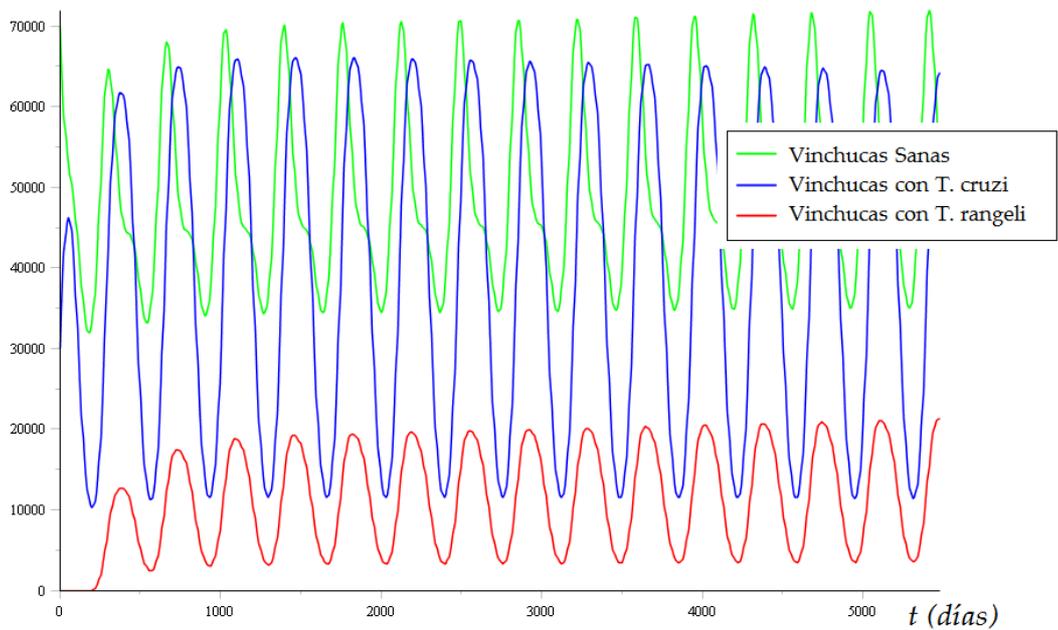


FIGURA 5.5: Evolución de la población de cada grupo de vinchucas para $w=0,38$

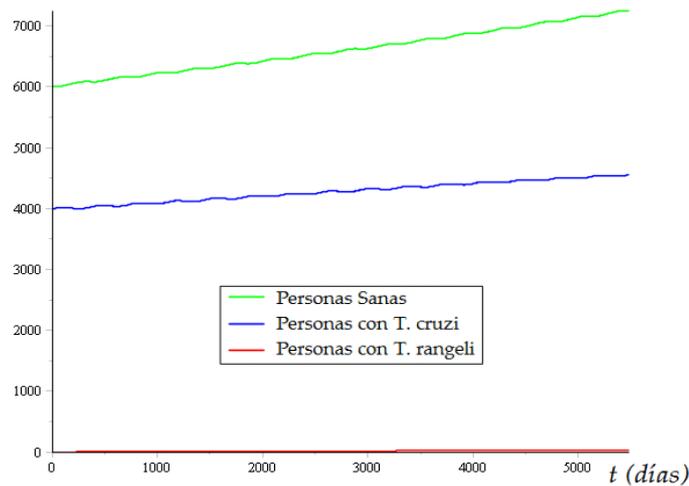


FIGURA 5.6: Evolución de la población de cada grupo de personas para $w=0,38$

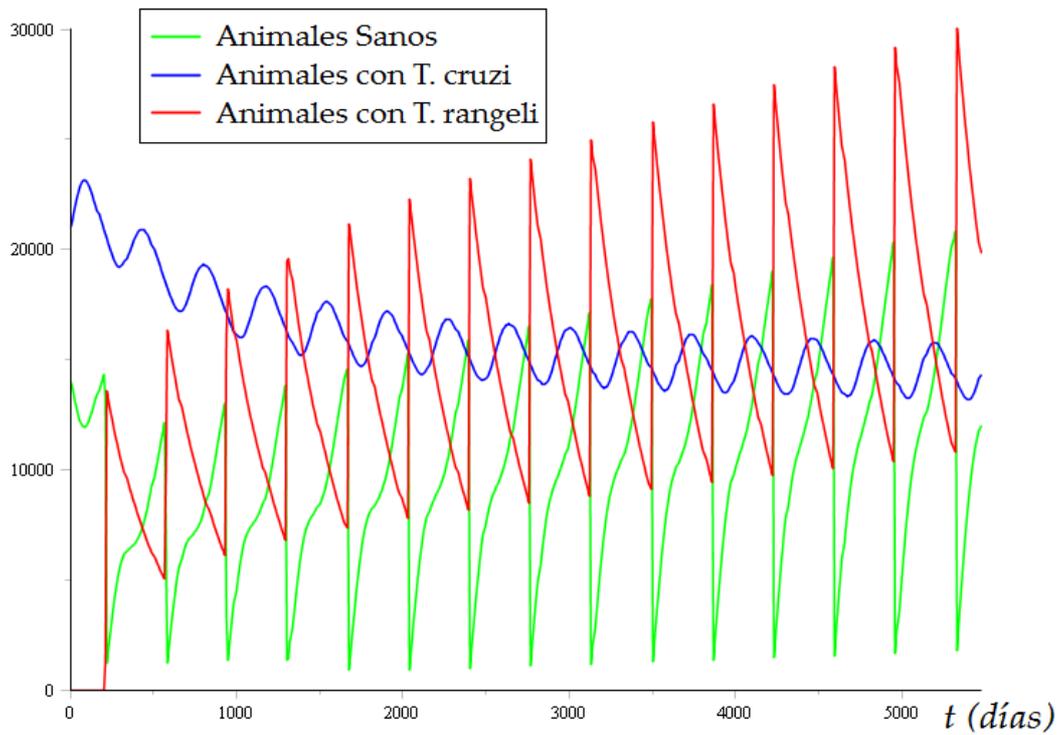


FIGURA 5.7: Evolución de la población de cada grupo de animales para $w=0,95$

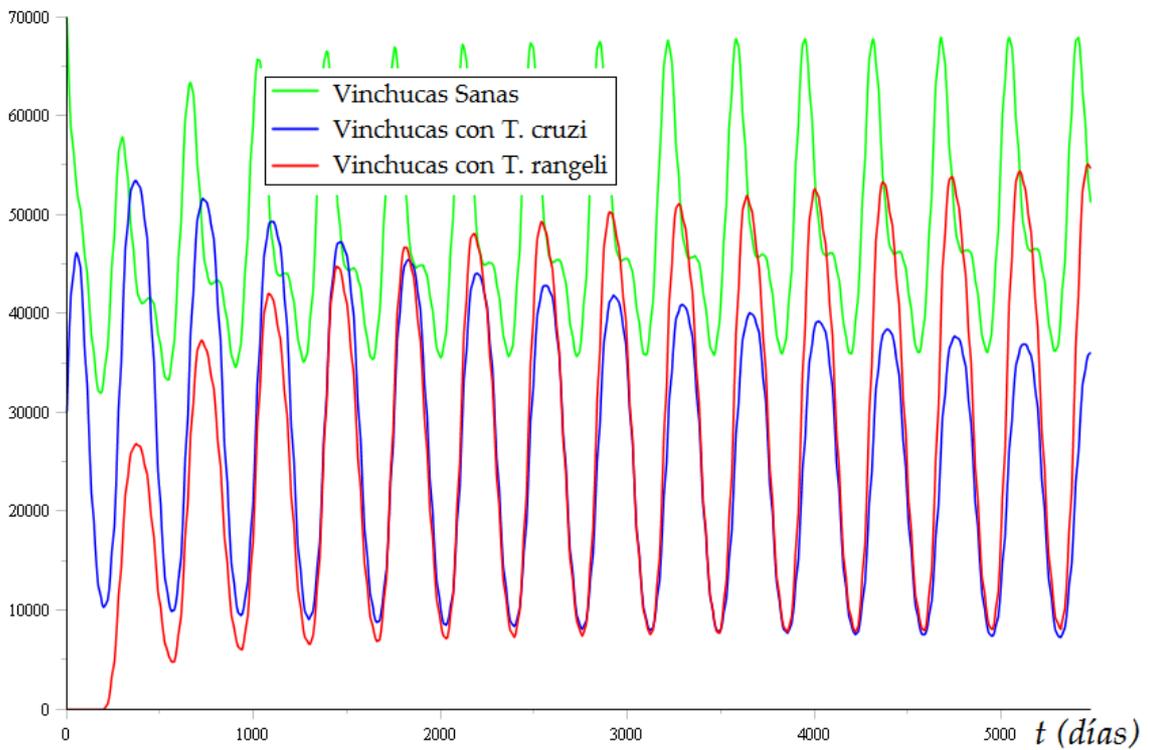


FIGURA 5.8: Evolución de la población de cada grupo de vinchucas para $w=0,95$

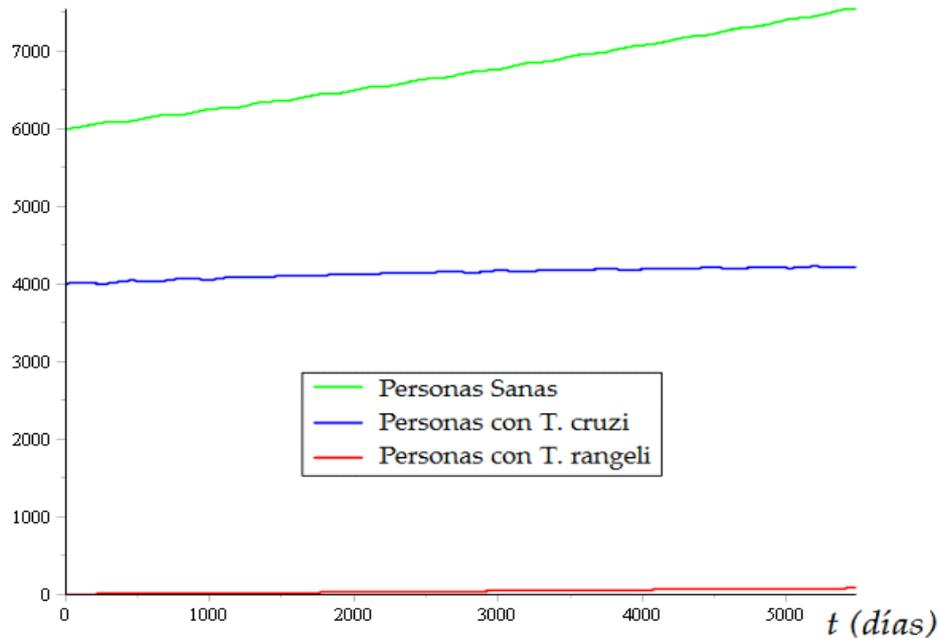


FIGURA 5.9: Evolución de la población de cada grupo de personas para $w=0,95$

Se puede observar que para un porcentaje alto (95%) de animales vacunados, si bien hay una considerable disminución de animales con Chagas a lo largo del tiempo, este efecto es ínfimo en el caso de personas con Chagas. Se necesitan muchas décadas para que la situación endémica desaparezca, ya que las personas infectadas a menos que reciban algún tipo de tratamiento continuarán en esa condición por el resto de su vida. No obstante es importante resaltar que la pendiente de personas con *T. cruzi* en la figura 5.9 es ahora ligeramente positiva, siendo que sin vacunación esta pendiente es mayor (ver figura 3.5).

También se observa que la población de vinchucas con *T. cruzi* continúa siendo significativa tras 15 años de vacunación (cerca del 25% del total de vinchucas). A partir de esto surge la pregunta sobre qué pasaría si la vacuna, además de ser preventiva frente al contagio de *T. cruzi*, fuese también nociva para las vinchucas. La siguiente sección aborda esta cuestión.

5.4 Vacunas Letales para Vinchucas

Teniendo en cuenta que el parásito *T. rangeli* es destructivo para las especies del género *Rhodnius*, también podría pensarse en la existencia de algún parásito nocivo para las especies del género *Triatoma*. De hecho, por ejemplo, es sabido que existe un parásito de la familia de los tripanosomátidos llamado *Blastocrithidia triatoma* que es letal para *T. infestans* [Schaub, 1991], aunque no existen estudios realizados sobre vertebrados con este parásito. No obstante, resulta relevante plantear la situación hipotética del empleo de vacunas letales para vinchucas con el fin de averiguar si es redituable su creación y, en caso afirmativo, plantear la posibilidad de realizar investigaciones sobre parásitos como

B. triatomae en vertebrados.

Se consideran dos casos. En el primero, la vacuna es capaz de aumentar la tasa de mortalidad en vinchucas 5 veces ($v = 5$) su valor, luego de que estas se alimentan de un animal vacunado. El segundo caso es igual, pero dicha tasa se aumenta en un factor de 10 ($v = 10$) en lugar de 5. Las figuras 5.10, 5.11 y 5.12 corresponden al primer caso y las figuras 5.13, 5.14 y 5.15 al segundo. En ambos casos el porcentaje de animales vacunados es un 80% de animales sanos ($w = 0,8$).

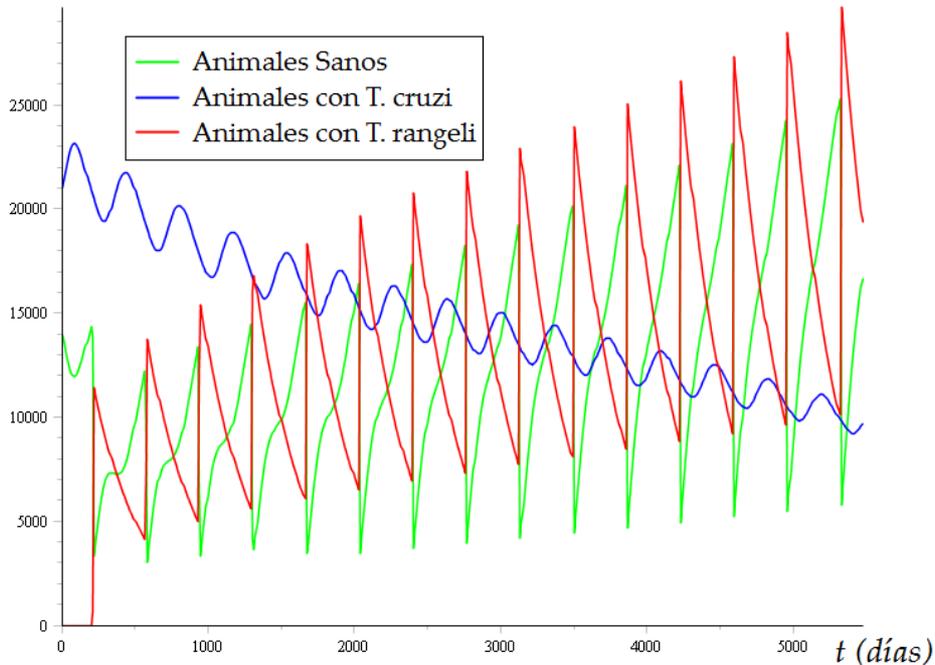


FIGURA 5.10: Evolución de la población de cada grupo de animales para $w=0,8$ y $v=5$

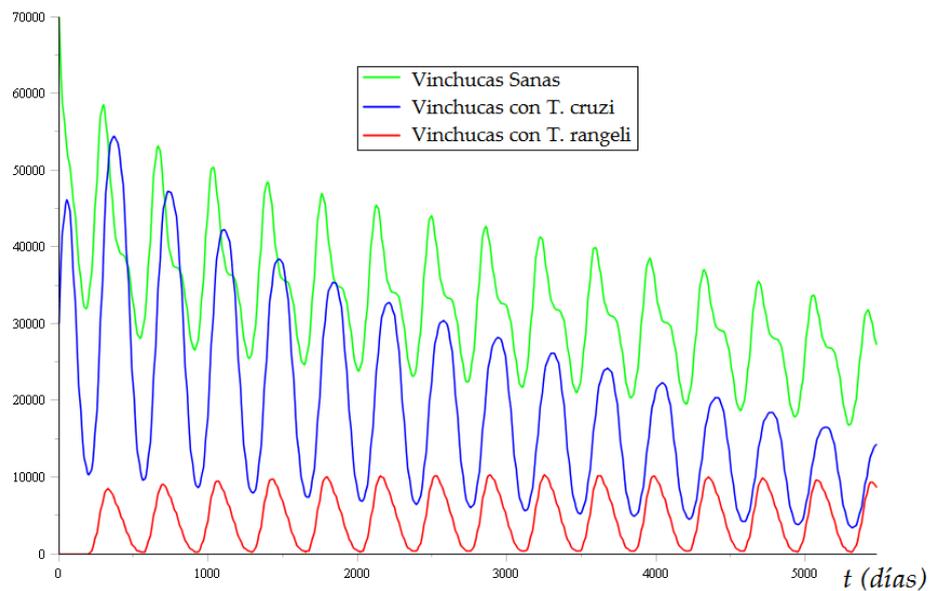


FIGURA 5.11: Evolución de la población de cada grupo de vinchucas para $w=0,8$ y $v=5$

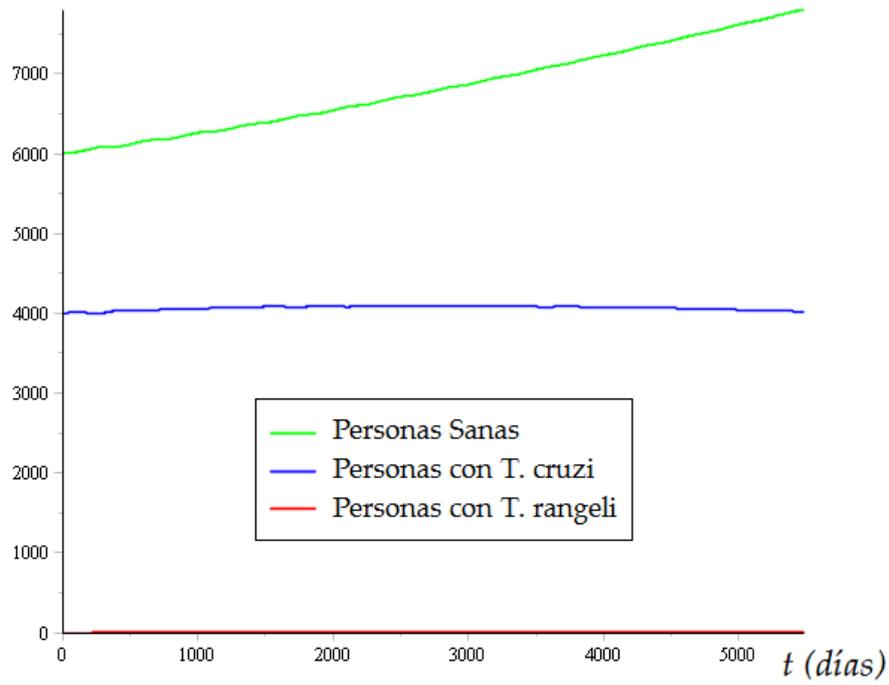


FIGURA 5.12: Evolución de la población de cada grupo de personas para $w=0,8$ y $v=5$

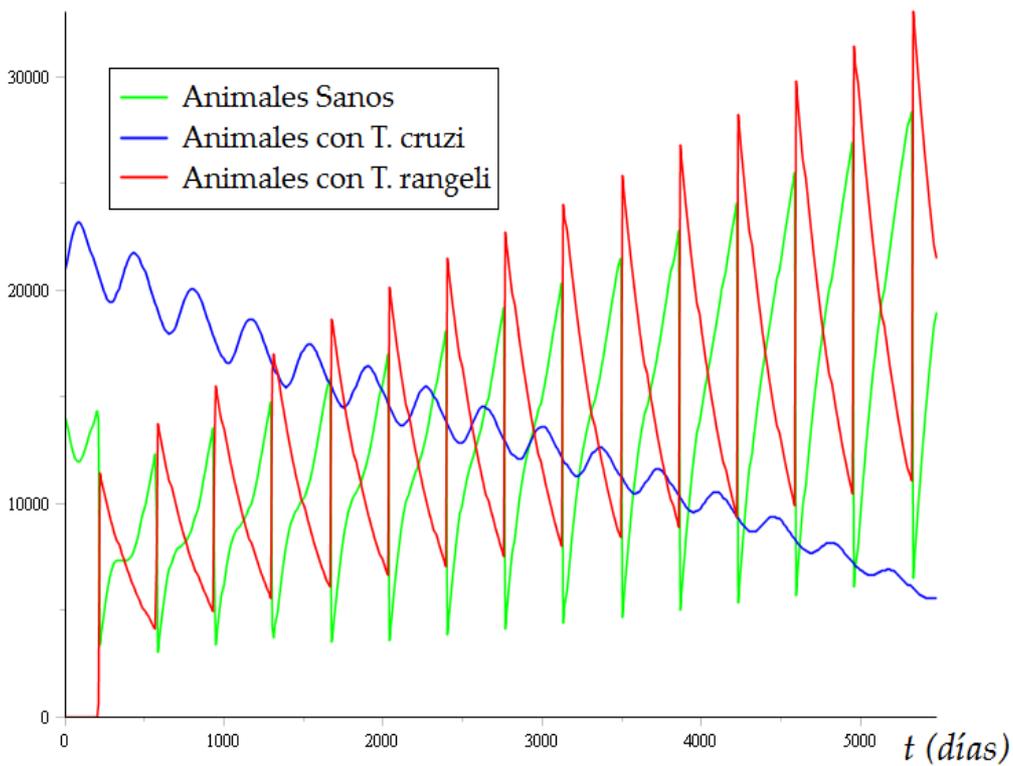


FIGURA 5.13: Evolución de la población de cada grupo de animales para $w=0,8$ y $v=10$

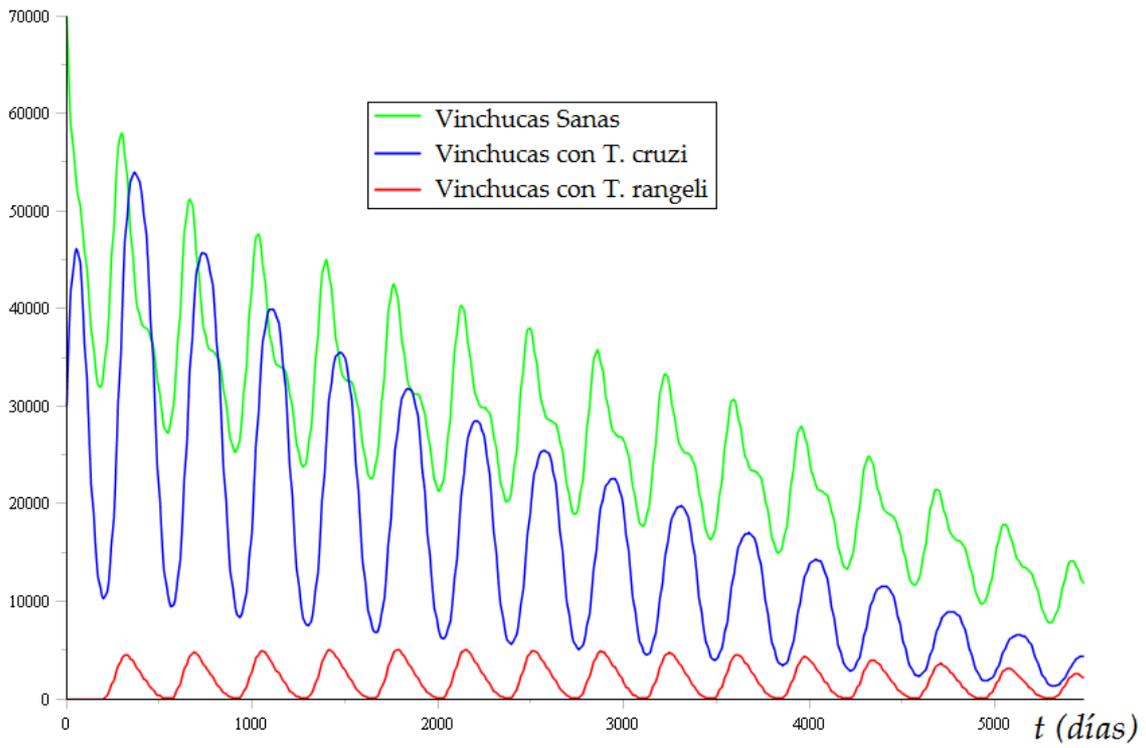


FIGURA 5.14: Evolución de la población de cada grupo de vinchucas para $w=0,8$ y $v=10$

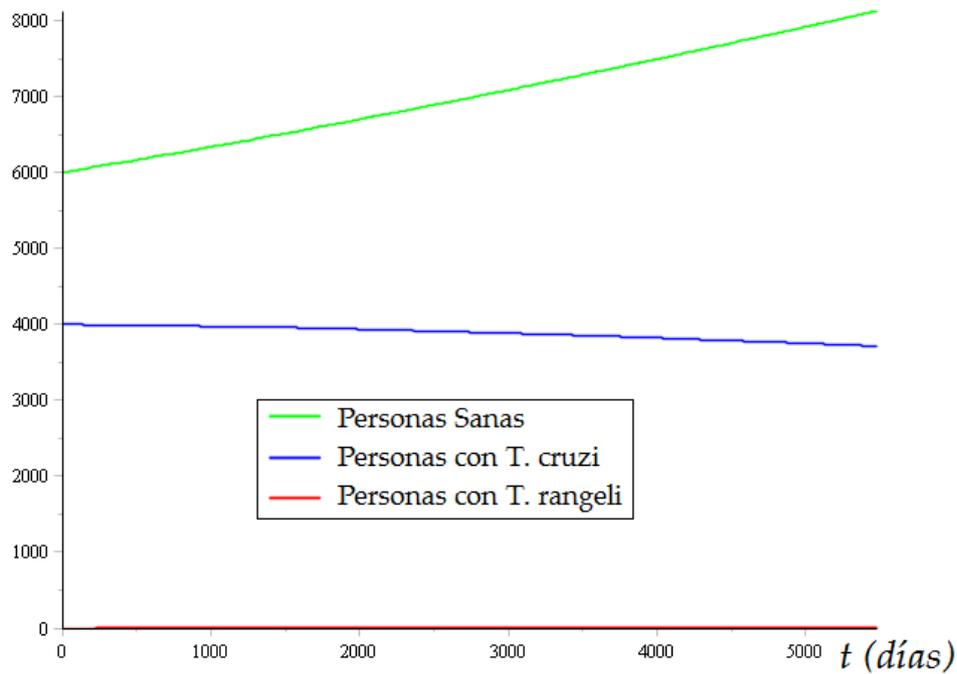


FIGURA 5.15: Evolución de la población de cada grupo de personas para $w=0,8$ y $v=10$

En contraste con los análisis de la sección anterior, se observa que ahora la cantidad de animales con Chagas se reduce de manera efectiva, especialmente en el caso $\nu = 10$. Este caso parece ser también el indicado en la disminución en la población de vinchucas, reduciéndola a un 10% de su valor inicial en 15 años y erradicando la infección.

Para la población de personas con Chagas se observa una modificación relevante en su pendiente, que ahora es negativa, en comparación con la gráfica 5.9. Para comprender mejor esto conviene analizar el número de personas con *T. cruzi* en etapa aguda. Las figuras 5.16 y 5.17 muestran la evolución de este grupo de personas para un plazo de tiempo de 20 años, para un valor de $\nu = 1$ (vacuna de *T. rangeli* preventiva) y otro de $\nu = 10$ (vacuna de *T. rangeli* con agente letal), respectivamente. En ambos casos $w = 0,8$.

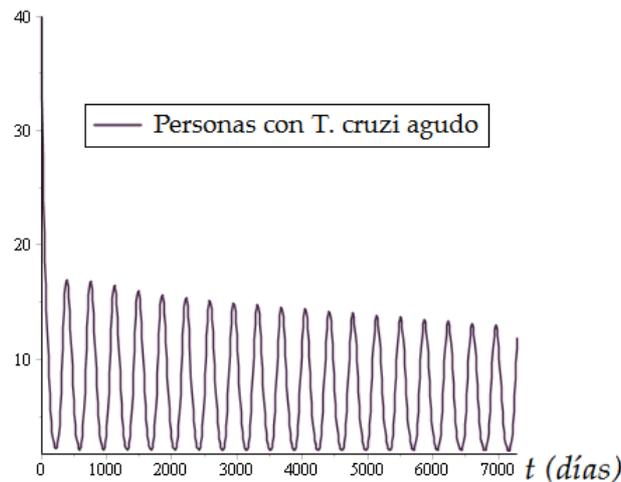


FIGURA 5.16: Evolución de la población de personas con *T. cruzi* agudo para $w=0,8$ y $\nu=1$

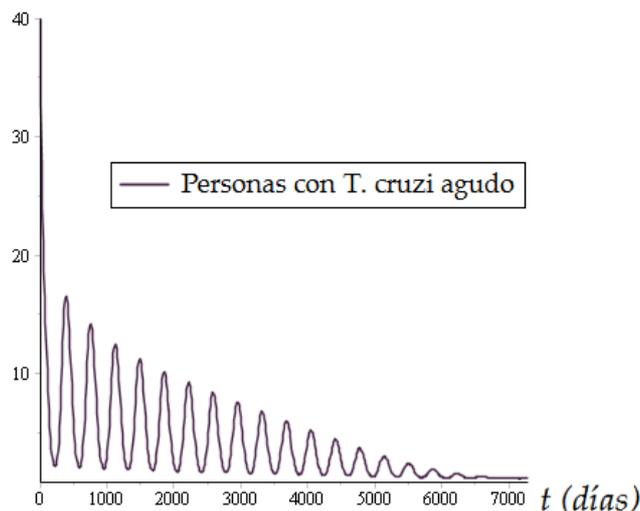


FIGURA 5.17: Evolución de la población de personas con *T. cruzi* agudo para $w=0,8$ y $\nu=10$

Para el caso de $\nu = 1$ se tiene que el número promedio de nuevos infectados por año varía muy poco y de forma lineal. En cambio, para el caso en que la vacuna además de ser preventiva es también letal para vinchucas, este promedio decae de forma exponencial,

desapareciendo por completo en 20 años. Esto indica que diseñar una vacuna para animales con una letalidad efectiva contra las vinchucas podría dar lugar a una reversión definitiva de la endemia chagásica en un plazo de pocas décadas.

En los países de Centroamérica y norte de Sudamérica, el vector responsable de la transmisión de la enfermedad es principalmente *Rhodnius Prolixus*. Como se mencionó anteriormente, el parásito *T. rangeli* produce un efecto nocivo en las glándulas salivales de este vector, por lo que realizar un estudio sobre la efectividad de la vacunación con *T. rangeli* sobre animales rurales en estas regiones del continente sería de gran utilidad para avanzar en la disminución de la endemia.

Conclusiones

El Mal de Chagas es una enfermedad con gran incidencia en Argentina y en el resto del continente. Las regiones centro-norte de nuestro país poseen cuatro factores cruciales para la propagación de la endemia: altas temperaturas, presencia del vector, presencia de animales domésticos y condiciones habitacionales precarias.

Se han realizado diversas publicaciones sobre el modelado epidemiológico del Mal de Chagas a distintas escalas: parásito-anticuerpo, vector-hospedero en una vivienda, viviendas infectadas-viviendas no infectadas. También se ha desarrollado un modelo para atender lo que sucede en regiones que no poseen al vector pero que reciben mujeres infectadas de otras regiones que generan la propagación de la enfermedad por transmisión congénita.

El desarrollo del presente Trabajo Final se centró en la comprensión de cuanto influyen ciertos factores presentes en las regiones endémicas sobre la enfermedad. Dichos factores son: el tratamiento con medicamentos sobre personas infectadas, el clima, el porcentaje de vectores infectados, la cantidad de vinchucas presentes, el rol que cumplen los animales domésticos en la propagación de la endemia, la implicancia de una vacuna preventiva en animales y la implicancia de una vacuna letal para vinchucas.

A partir de los modelos epidemiológicos planteado en los capítulos 3, 4 y 5, surgen nociones importantes que a continuación se analizan.

Por una parte sucede que, como consecuencia del bajo porcentaje de personas con *T. cruzi* en etapa aguda que acceden al tratamiento (ya sea por dificultad económica o por desconocimiento del mismo), la población chagásica crece a la misma velocidad que la población de personas sanas (figura 3.5). Esta situación se revertiría sustancialmente si existiese un mayor ingreso de infectados agudos a dicho tratamiento (figura 3.11). En este contexto, la ley 26.281 (ver sección 1.3.3) bien ejecutada puede contribuir notablemente con el paso de los años. Para ello, es necesario fundamentalmente, encontrar mecanismos que permitan notificar a tiempo la portación de la enfermedad a quien la padece.

El clima influye de manera notoria en el ciclo de vida de las vinchucas, retrasando su desarrollo en los meses más fríos del año y haciendo que necesiten alimentarse con menor

frecuencia. Como consecuencia, hay un impacto de forma directa en los niveles de contagio en animales, siendo estos niveles máximos en verano. Este fenómeno podría ser relevante a la hora de tomar estrategias de prevención, como el fumigado, por ejemplo.

Otro aspecto sustancioso es que la población estable de vinchucas infectadas, por más que varíe con la época del año, no depende del valor inicial que se le asigne en el modelo. Es decir, independientemente de que esta población sea en un principio igual al 10% del total de vinchucas, ó que sea igual al 90%, se alcanza un mismo valor estacionario oscilante, con una media del 40% para las zonas estudiadas. Es decir que no sería buena estrategia, hipotéticamente hablando, intentar disminuir la endemia desparasitando vinchucas, puesto que en poco tiempo retomarían su condición infecciosa. No sucede lo mismo con el número total de vinchucas, el cual si aumentara, incrementaría tanto el número de animales infectados como de personas infectadas.

También se observa que la presencia de animales domésticos adquiere un rol importante en la endemia. En su ausencia, el porcentaje de personas infectadas disminuye con el paso de los años. Esto se debe a dos motivos. Por una parte, a que las vinchucas se alimentan más seguido a partir de la sangre de animales que de la de personas. Y por otra parte, a que las tasas de contagio del parásito desde una vinchuca a un animal, y viceversa, son mayores que en su análogo con personas. Es decir que el contagio de la enfermedad es más efectivo en animales.

En cuanto a la incorporación del parásito *T. rangeli* en animales, cuya utilidad se pretende establecer en este trabajo, se obtienen resultados que no son muy promisorios. El procedimiento contribuye a frenar un poco el impacto de la endemia, pero no lleva una fuerte disminución de su prevalencia. Tanto la población de animales infectados como la de vinchucas infectadas disminuyen un 15% aproximadamente a lo largo de 15 años con una dosis alta de *T. rangeli* en la vacunación, un porcentaje de escasa relevancia para tal cantidad de tiempo. No obstante, el número de personas que se infectan por año, si bien disminuye ligeramente a lo largo del tiempo (figura 5.16), es suficiente como para atenuar la tendencia creciente de la población infectada con Chagas (comparación entre figuras 3.5 y 5.9).

Por último, se obtienen resultados satisfactorios en el caso de la vacunación de animales con algún parásito letal para vinchucas. Si esta letalidad es muy efectiva, se podría disminuir la población de vinchucas a un 10% de su valor actual en un tiempo cercano a las dos décadas. También disminuiría sustancialmente la población de animales infectados, a valores cercanos al 10% para este mismo plazo de tiempo. Y a su vez, se erradicaría por completo la población de personas infectadas en etapa aguda, lo cual probablemente pondría fin a la endemia chagásica en el área tratada. Es decir que es mejor estrategia implementar una vacuna sobre animales que sea letal para vinchucas, que una vacuna que sea preventiva para la enfermedad de Chagas.

Bibliografía

[**Basso, 2007**]: B. Basso, I. Castro, V. Intrioni, P. Gil, C. Truyens, E. Moretti – Vaccination with *Trypanosoma rangeli* reduces the infectiousness of dogs experimentally infected with *Trypanosoma cruzi* – Elsevier, Vaccine 25 (2007) pp 3855-3858.

[**Basso, 2011**]: B. Basso – Enfermedad de Chagas: Desafío en el desarrollo de una Vacuna para una Endemia Olvidada – 7mo Congreso Virtual de Cardiología (2011).

[**Basso, 2015**]: Entrevista a la Dra. Beatriz Basso realizada en su oficina de trabajo el día 17/06/2015.

[**Britton, 2003**]: N. Britton – Essential Mathematical Biology – Ed. Springer (2003), pp 275

[**Catalá, 1991**]: S. Catalá – The biting rate of *Triatoma infestans* in Argentina – Medical and Veterinary Entomology (1991) 5, pp 325-333.

[**Carlomagno, 1989**]: M. Carlomagno, E. Cura, A. Pérez y E. Segura – Informe Sobre Chagas – Revista de Divulgación Científica y Tecnológica de la Asociación Ciencia Hoy (1989).

[**Cecere, 1997**]: M. Cecere, R. Gürtler, R. Chuit, J. Cohen – Effects of chickens on the prevalence of infestation and population density of *Triatoma infestans* in rural houses of north-west Argentina – Medical and Veterinary Entomology (1997) 11, pp 383-388.

[**CONICET, 2015**]: CONICET – Hablemos de Chagas. Aportes para (re)pensar la problemática con una mirada integral – Libro digital PDF (2015).

[**D'Alessandro, 1977**]: A. D'Alessandro, C. del Prado – Search for *Trypanosoma rangeli* in endemic areas of *Trypanosoma cruzi* in Argentina and Brazil – Am. J. Trop. Med. Hyg., 1977, Jul;26(4) pp 623-627.

[Das, 2006]: P. Das, D. Mukherjee – Qualitative study of a model of Chagas' disease – Mathematical and Computer Modelling 43 (2006) pp 413–422.

[Ellis, 1980]: D. Ellis, D. Evans, S. Stamford – The Penetration of the Salivary Glands of *Rhodnius Prolixus* by *Trypanosoma rangeli* – Z. Parasitenkd. 62 (1980) pp 63-74.

[Enriquez, 2013]: G. Enriquez, M. Cardinal, M. Orozco, A. Schijman, R. Gürtler – Detection of *Trypanosoma cruzi* infection in naturally infected dogs and cats using serological, parasitological and molecular methods – Acta Tropica 126 (2013) 211– 217.

[Fabrizio, 2014]: M. Fabrizio, N. Schwiegmann, N. Bartolini – Modelling American Trypanosomiasis in an Endemic Zone: Application to the Initial Spread of Household Infection in the Argentine Chaco – Zoonoses and Public Health, 2014, 61, pp 545-559.

[Giojalas, 1990]: L. Giojalas, S. Catalá, S. Asin, D. Gorla – Seasonal changes in infectivity of domestic populations of *Triatoma infestans* – Trans. of the Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg., 1990, 84, pp 439-442.

[Guhl, 1985]: F. Guhl, L. Hudson, C. J. Marinkelle – Antibody response to experimental "*Trypanosoma rangeli*" infection and its implications for immunodiagnosis of South American trypanosomiasis – Acta Trópica 42 (1985) pp 311-318.

[Gurevitz, 2013]: J. Gurevitz, M. Gaspe, G. Enriquez, Y. Provecho, U. Kitron, R. Gürtler – Intensified Surveillance and Insecticide-based Control of the Chagas Disease Vector *Triatoma infestans* in the Argentinean Chaco – PLOS Neglected Tropical Diseases (2013), Vol 7, Issue 4, e2158.

[Gürtler, 1993] : R. Gürtler, M. Cecere, R. Petersen, D. Rubel, N. Schweigmann – Chagas disease in north-west Argentina: association between *Trypanosoma cruzi* parasitaemia in dogs and cats and infection rates in domestic *Triatoma infestans* – Trans. of the Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg., 1993, 87, pp 12-15.

[Gürtler, 1996]: R. Gürtler, M. Cecere, M. Castanera, D. Canale, M. Lauricella, R. Chuit, J. Cohen, E. Segura – Probability of infection with *Trypanosoma cruzi* of the vector *Triatoma infestans* fed on infected humans and dogs in northwest Argentina – Am. J. Trop. Med. Hyg. 55(1), 1996, pp 24-31.

[Gürtler, 1996b]: R. Gürtler, M. Cecere, D. Vazquez, R. Chuit, J. Cohen – Host-Feeding

Patterns of Domiciliary *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in Northwest Argentina: Seasonal and Instar Variation – Ent. Soc of Am. vol 33, no 1, 1996.

[Gürtler, 1997]: R. Gürtler, M. Cecere, R. Chuit, J. Cohen – Shifting Host Choices of the Vector of Chagas Disease, *Triatoma infestans*, in Relation to the Availability of Host in Houses in North-West Argentina – Journal of Applied Ecology, Vol. 34, No. 3 (Jun., 1997), pp 699-715.

[Gürtler, 1998]: R. Gürtler, J. Cohen, M. Cecere, M. Lauricella, R. Chuit, E. Segura – INFLUENCE OF HUMANS AND DOMESTIC ANIMALS ON THE HOUSEHOLD PREVALENCE OF *TRYPANOSOMA CRUZI* IN *TRIATOMA INFESTANS* POPULATIONS IN NORTHWEST ARGENTINA – Am. J. Trop. Med. Hyg. 58(6), 1998, pp 748-758.

[Gürtler, 2007]: R. Gürtler, M. Cecere, M. Lauricella, M. Cardinal, U. Kitron – Domestic dogs and cats as sources of *Trypanosoma cruzi* infection in rural northwestern Argentina – NIH 2007 January; 134(Pt 1): pp 69–82.

[Gürtler, 2014]: R. Gürtler, M. Cardinal, M. Orozco, G. Enriquez, U. Kitron, L. Ceballos, M. Gaspe, J. Alvarado-Otegui, J. Gurevitz – Heterogeneities in the Ecoepidemiology of *Trypanosoma cruzi* Infection in Rural Communities of the Argentinean Chaco – Am. J. Trop. Med. Hyg., 90(6), 2014, pp 1063–1073.

[Gürtler, 2014b]: R. Gürtler, M. Cecere, G. Vázquez-Prokopec, U. Kitron, L. Ceballos, M. Fernández, J. Gurevitz, J. Cohen – Domestic Animal Hosts Strongly Influence Human-Feeding Rates of the Chagas Disease Vector *Triatoma infestans* in Argentina – PLOS Neglected Tropical Diseases, Vol. 8, issue 5, e2894, may 2014.

[Ibarra, 1997]: L. Ibarra, P. Cisternas, J. Valencia, M. Morales – Indicadores poblacionales en caninos y felinos y existencias de otras especies domésticas en la comuna de El Bosque, región Metropolitana, Chile – Avances en Ciencias Veterinarias, vol. 12, no 2, 1997.

[Lauricella, 2005]: M. Lauricella, E. Segura, R. Stariolo, A. Riarte, R. Gürtler – Distribution and pathogenicity of *Trypanosoma cruzi* isolated from peridomestic populations of *Triatoma infestans* and *Triatoma guasayana* from rural Western Argentina – Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 100(2): 123-129, April 2005.

[Lehane, 1992]: M. Lehane, P. McEwen, C. Whitaker, C. Schofield – The role of temperature and nutritional status in flight initiation by *Triatoma infestans* – Acta Tropica 52, (1999), pp 241–249.

[Lorenzo, 1999]: M. Lorenzo, C. Lazzari – Temperature and relative humidity affect the selection of shelters by *Triatoma infestans*, vector of Chagas disease – Acta Tropica 72, (1992), pp 27–38.

[M. Salud, 2011]: Ministerio de Salud (Argentina) – BOLETÍN INTEGRADO DE VIGILANCIA: Secretaría de Promoción y programas sanitarios – Año III, Nº 93, SE 40, Septiembre 2011.

[M. Salud, 2013]: Ministerio de Salud (Argentina) – Curso sobre Enfermedades Vectoriales para Agentes Comunitarios en Ambientes y Salud – Módulo V: CHAGAS (2013).

[M. Salud, 2014]: Ministerio de Salud (Argentina) – NATALIDAD, MORTALIDAD GENERAL, INFANTIL Y MATERNA POR LUGAR DE RESIDENCIA – Boletín Número 142, 2014.

[Mejía, 2004]: A. J. Mejía, M. T. Palau, C. A. Zuñiga – *Trypanosoma rangeli*: Lo que se conoce y el impacto de su presencia – MedUNAB 2004; 7:166-171.

[Montiel, 2002]: G. Montiel, G. Díaz – Respuesta inmune de las células del hospedero a la infección por *Trypanosoma cruzi* – Rev. Méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica) vol. 37 n.1-2 (2002).

[Rabinovich, 1990]: J. Rabinovich, C. Wisnivesky-Colli, N. Solarz, R. Gürtler – Probability of transmission of Chagas disease by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in an endemic area of Santiago del Estero, Argentina – Bulletin of the World Health Org. 68 (6), 1990, pp 737-746.

[Rabinovich, 2001]: J. Rabinovich, N. Schweigmann, V. Yohal, C. Wisnivesky-Colli – PROBABILITY OF TRYPANOSOMA CRUZI TRANSMISSION BY TRIATOMA INFESTANS (HEMIPTERA: REDUVIDAE) TO THE OPOSSUM DIDELPHIS ALBIVENTRIS (MARSUPIALIA: DIDELPHIDAE) – Am. J. Trop. Med. Hyg., 65(2), 2001, pp 125–130.

[Raimundo, 2010]: S. M. Raimundo, E. Massad, H. M. Yang – Modelling congenital transmission of Chagas' disease – BioSystems 99 (2010) pp 215–222.

[Schaub, 1991]: G. Schaub – Pathological effects of *Blastocrithidia triatoma* (Trypanosomatidae) on the reduviid bug *Triatoma infestans* after infection by membrane feeding and long-term starvation – Journal of Invertebrate Pathology 58 (1991), pp 57-66.

[**Schofield, 1980**]: C. Schofield – Density regulation of domestic populations of *Triatoma infestans* in Brazil – Trans. of the Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg., 1980, 74, N°6, pp 761-769.

[**Schofield, 1992**]: C. Schofield, M. Lehane, P. McEwen, S. Catalá, D. Gorla – Dispersive flight by *Triatoma infestans* under natural climatic conditions in Argentina – Medical and Veterinary Entomology (1992) 6, pp 51-56.

[**Sibona, 2005**]: G. J. Sibona, C. A. Condat, S. Cossy Isasi – Dynamics of the antibody-*T.cruzi* competition during Chagas infection: Prognostic relevance of intracellular replication – Physical Review E **71**, 020901(R) 2005.

[**Stevens, 2013**]: L. Stevens, D. M. Rizzio, D. E. Lucero, J. C. Pizarro – Household Model of Chagas Disease Vectors (Hemiptera: Reduviidae) Considering Domestic, Peridomestic, and Sylvatic Vector Populations – Journal of Medical Entomology, 50(4), 2013 pp 907-915.

[**Vega Royero, 2014**]: S. P. Vega Royero, G. J. Sibona – Can we heal Chagas infection? – Journal of Theoretical Biology 340 (2014) pp 23–29.

[**WHO, 2002**]: Technical report – Control of Chagas' disease – Series 905, 2002.

[**WHO, 2015**]: La Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) – Nota descriptiva N° 340, marzo del 2015.

[**Zeledón, 1965**]: R. Zeledón, E. Blanco – Relaciones huésped-parásito en Tripanosomiasis Rangeli I. Infección intestinal y hemolinfática comparativa de *Rhodnius prolixus* y *Triatoma infestans* – Revista de Biología Tropical, 13(1), 1965, pp 143-158.

[**Zuñiga, 1997**]: C. Zuñiga, T. Palau, P. Penin, C. Gamallo, J. A. de Diego – Protective effect of *Trypanosoma rangeli* against infections with a highly virulent strain of *Trypanosoma cruzi* – Tropical Medicine and International Health, vol 2, N° 5 (1997) pp 482-487.

