Modelación de la dinámica de la transmisión de Hantavirus:

Análisis y aplicación.

Karina Hodara

Licenciada en Ciencias Biológicas Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (1993)

Doctora de la Universidad de Buenos Aires, Área Ciencias Biológicas Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (1997)

Magister de la Universidad de Buenos Aires, Área: Biometría Escuela para Graduados Alberto Soriano Convenio Facultad de Agronomía-UBA Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA)

CONSEJERO PRINCIPAL:

María del Carmen Fabrizio

Licenciada en Ciencias Matemáticas, Universidad de Buenos Aires Magister Scientiae de la Universidad de Buenos Aires, Área Biometría Doctora de la Universidad de Buenos Aires, Área Ciencias Biológicas

CONSEJERO:

Norberto José Bartoloni

Ingeniero Agrónomo, Universidad de Buenos Aires Magister Scientiae de la Universidad de Buenos Aires, Área Biometría

JURADO DE TESIS

PRESIDENTE:

Olga Virginia Suárez Doctora de la Universidad de Buenos Aires, Área Ciencias Biológicas

MIEMBRO:

María Cecilia Provensal Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto

MIEMBRO:

Delia Garrido Doctora de la Universidad de Buenos Aires

Fecha de defensa de la tesis: 20 de diciembre de 2021

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas y cada una de las personas que de una u otra manera me acompañaron a recorrer este camino en este momento de mi vida personal y profesional.

A los roedores. Mientras estudiaba y comprendía sobre la dinámica de sus poblaciones, más me interesaba en ahondar y entender mejor sobre la dinámica de la transmisión de hantavirus.

A la Universidad de Buenos Aires que me permitió formarme y seguir formándome académicamente. Pero especialmente quiero agradecer a la Facultad de Agronomía, mi segunda casa por brindarme oportunidades de capacitación y formación. Hace 20 años que cada día agradezco formar parte de esta institución enseñando, investigando y colaborando en la formación de futuros profesionales.

Al Departamento de Métodos Cuantitativos y Sistemas de Información por ser "mi lugar" laboral, donde todos los días aprendo y comparto experiencias con gente maravillosa.

A María del Carmen por guiarme en este camino, por invitarme a este mundo lógico y exacto de la matemática, por acompañarme en el desarrollo de este trabajo.....por estar siempre. Por los numerosos viernes juntas tratando de encontrar valores numéricos reales para la modelización. A Norberto por la codirección de este trabajo e incursionarme en el mundo de las ecuaciones diferenciales.

A Susana aconsejándome atinadamente en la vida, en el trabajo, en el estudio.

A Ana por su genuina amistad. Gracias Ani, siempre, siempre estás. Sos enorme.

A Pedro, que siempre estuviste ahí para escucharme, acompañarme y con quien recorrí muchos de estos kilómetros juntando créditos.

A Marta y Mica mis amigas incondicionales. Siempre están.

A Lu, Fer y Willie, mis compañeros y amigos de planta alta. A Pablo y Laura, mis compañeros y amigos de planta baja.

A Sofi y Nacho con quienes aprendí a valorar y enfocar en lo importante en momentos críticos. Todos los días me enseñan a posicionarme correctamente entre la maternidad y la profesión. Declaro que el material incluido en esta tesis es, a mi mejor saber y entender, original, producto de mi propio trabajo (salvo en la medida en que se identifique explícitamente las contribuciones de otros), y que este material no lo he presentado, en forma parcial o total, como una tesis en ésta u otra institución.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN 1
1.1. Introducción a la infección por Hantavirus1
1.1.2. Agente causal: el Hantavirus
1.1.3. Sus reservorios naturales
1.1.4. Mecanismo de transmisión
1.1.5. Etapas clínicas de la enfermedad
1.1.6. Diagnóstico y tratamiento9
1.1.7. Panorama epidemiológico13
1.1.7.1. En Europa, Asia, Africa y Oceanía13
1.1.7.2. Panorama epidemiológico en América14
1.1.7.3. Panorama epidemiológico en Argentina16
1.1.7.4. Panorama epidemiológico en la región sur andina argentina-chilena18
1.1.7.4.1. Brote en El Bolsón (1996)
1.1.7.4.2. Brote en Epuyén (2018)
1.2. Modelos matemáticos de la dinámica de la infección por Hantavirus23
1.2.1. Modelos matemáticos
1.2.2. Modelos matemáticos en Ciencias Biológicas
1.2.3. Modelos de la dinámica poblacional de Hantavirus en roedores25
1.2.4. Modelos de la dinámica poblacional de Hantavirus en roedores y humanos
1.3. Presentación del trabajo
1.3.1. Objetivos
1.3.2. Aportes del modelo
1.3.3. Contenido de los capítulos
CAPÍTULO II. MODELO DETERMINÍSTICO DE LA DINÁMICA DE LA
TRANSMISIÓN DE HANTAVIRUS CAUSADO POR EL VIRUS ANDES EN LA
REGIÓN SURANDINA DE ARGENTINA
2.1. Introducción
2.2. Supuestos del modelo
2.3. Características consideradas en la dinámica del modelo
2.4. Modelo matemático propuesto para la dinámica de la infección en humanos y en roedores
2.5. Sistema de ecuaciones diferenciales del modelo

ÍNDICE GENERAL

2.5.1. Análisis de las poblaciones totales
2.6. Fundamentos matemáticos del modelo propuesto
2.6.1. Definiciones básicas y terminología
2.6.2. Enfoques cuantitativo, cualitativo y numérico de las soluciones de los sistemas de
ecuaciones diferenciales50
2.6.3. Puntos de equilibrio de un sistema de ecuaciones diferenciales
2.6.4. Noción de estabilidad de las soluciones de sistemas de ecuaciones diferenciales51
2.6.5. Mecanismo para clasificar las soluciones de sistemas de ecuaciones diferenciales 53
2.7. Puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales propuesto55
2.7.1. Punto de equilibrio libre de la infección
2.7.2. Punto de equilibrio endémico
2.8. Matriz de la próxima generación (MPG)60
2.8.1. Derivación de la matriz de la próxima generación para el modelo propuesto61
2.9. Número reproductivo básico (R_0)
2.9.1. Derivación del número reproductivo básico para el modelo propuesto67
2.10. Valores reproductivos tipo <i>T</i>
2.10.1. Derivación de los valores reproductivos tipo T para el modelo propuesto
2.10.2. Análisis de sensibilidad y elasticidad de R_0 ante variaciones de los parámetros de la
MPG
CAPITULO III. APLICACION DEL MODELO A LA ZONA ENDEMICA ANDINO
PATAGONICA ARGENTINA DONDE CIRCULA EL VIRUS ANDES
3.1. Introducción
3.2. Estimación de los parámetros
3.3. Resolución numérica
3.3.1. Punto de equilibrio libre de la infección
3.3.2. Estimación de las componentes de la matriz de la próxima generación
3.3.3. Estimación del número reproductivo básico (R_0)
3.3.4. Cálculo de los valores reproductivos tipo <i>T</i>
3.3.5. Influencia de los roedores infectados en el tiempo hasta la aparición de la infección en
humanos 96
numunos
3.3.6. Análisis de sensibilidad
3.3.6. Análisis de sensibilidad

APÉNDICE I. Estabilidad del punto de equilibrio libre de la infección	.127
APÉNDICE II. Estabilidad del punto de equilibrio endémico	.129
APÉNDICE III. Deducción de la fórmula explícita del número total de roedores en	función
del tiempo	.131

ÍNDICE DE CUADROS y TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Representación esquemática de un virón de Hantavirus	3
Figura 1.2. Ilustración de la ubicación de Hantavirus conocidos por grupos de mamífe	eros
silvestres como reservorios naturales	5
Figura 1.3. Medidas de bioseguridad para el personal que asiste a un paciente con SCPH	H en
un establecimiento de salud10	0
Figura 1.4. Utilización de trampas de captura masiva de roedores12	2
Figura 1.5. Distribución geográfica de los distintos síndromes por Hantavirus y la incider	ncia
de la enfermedad por país1	3
Figura 1.6. Distribución de las cepas virales de Hantavirus americanos y sus princip	ales
reservorios10	6
Figura 1.7. Distribución geográfica de las cepas virales de Hantavirus y sus reservorios	s en
Argentina1'	7
Figura 1.8. Vías de transmisión de Hantavirus para la cepa viral Andes en la región surand	dina
argentina-chilena20	
Figura 1.9. Casos humanos confirmados de Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SC	PH)
en Chile desde 2014 a 2019 (Ministerio de Salud de Chile, 2019)2	1
Figura 2.1. Diagrama de la dinámica de la infección del modelo propuesto42	3
Figura 3.1. Distribución del genotipo de Hantavirus (virus Andes (ANDV)) y la princ	cipal
especie de roedor reservorio en la zona endemica considerada y 3 regiones chilenas adyaces	ntes
	2
Figura 3.2. Diagrama de flujo de la dinámica de la infección en la población humana 74	4
Figura 3.3. Diagrama de flujo de la dinámica de la infección en la población del roedor 81	1
Figura 3.4. Dinámica de la infección en la zona endémica estudiada8'	7
Figura 3.5. Crecimiento en la abundancia de roedores en función del tiempo9	1

RESUMEN

Modelación de la dinámica de la transmisión de Hantavirus: Análisis y aplicación.

Los hantavirus son enfermedades zoonóticas emergentes, cuyos agentes virales se transmiten por roedores reservorios a los humanos. Son fiebres hemorrágicas que presentan dos síndromes clínicos en humanos: Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR), distribuido en Eurasia y África y el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) presente en América. La diversidad y distribución de hantavirus es altamente compleja en el continente americano con más de 40 cepas virales, siendo 23 patógenas a los humanos, causando tasas de mortalidad de hasta 60 %. Cada cepa está predominantemente asociada a una especie de roedor silvestre como reservorio en una determinada región. Con el objetivo de obtener una mejor comprensión de la dinámica de la transmisión del SCPH, se desarrolló el primer modelo matemático centrado en la población humana en un escenario endémico de la cepa Andes patógena para humanos. El modelo propuesto es pionero en considerar las cuatro fases clínicas de la infección en humanos: incubación, prodrómica cardiopulmonar, convalecencia e inmune. También incluyó a la población de roedores reservorios clasificados en susceptibles e infectados. Las vías de transmisión consideradas para el humano fueron la inhalación de pequeñas partículas aerolizadas provenientes de heces, orina y saliva contaminada de roedores infectados y la transmisión interhumana por secreciones por saliva o estornudos (exclusiva para esta cepa viral), y para los roedores, la transmisión horizontal por mordeduras en encuentros agonísticos. Se dedujo la matriz de la próxima generación interpretando el significado biológico de cada una de sus componentes, y a partir de ella, las fórmulas correspondientes al número reproductivo básico (R_0) y a los valores reproductivos tipo T. A partir de estimaciones de parámetros extraídos de la literatura o sobre la base de supuestos, se modelizó de manera determinística la dinámica de la infección, involucrando 27 procesos diferentes. En un escenario endémico real del sur andino patagónico argentino-chileno, donde el virus Andes es el único genotipo presente asociado al roedor Oligoryzomys longicaudatus, el modelo predijo un aumento en la abundancia de roedores (3 roedores/vivienda) con un 0,5 % de seropositividad, suficiente para la mantención del patógeno. Con respecto a los humanos, la cantidad de individuos en las 3 fases de infección se estabilizó, pero aumentó la cantidad de inmunes con graves secuelas de la infección. Las estimaciones en la aplicación del modelo no generaron un punto de equilibrio libre de infección: la población de humanos susceptibles creció constantemente y la introducción de pocos infectados no desencadenó una epidemia. Esto se confirmó con los valores del número reproductivo básico y los valores reproductivos tipo T menores a 1. Se realizaron análisis de sensibilidad y elasticidad de los parámetros involucrados en la transmisión del virus. El SCPH por el virus Andes es una enfermedad endémica de baja incidencia relativa que se presenta en forma de brotes con elevadas tasas de mortalidad y puede transmitirse entre humanos. Esta última vía de transmisión es de fundamental importancia epidemiológica, pues por los movimientos de personas, se puede dispersar la infección incluso a humanos que no han estado en la zona endémica. Las expresiones deducidas en el presente trabajo pueden ser aplicadas a cualquier cepa que genera SCPH en América, obviando la vía de transmisión interhumana.

Palabras clave: Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus, roedores, modelo matemático compartimental, número reproductivo básico, números reproductivos tipo *T*.

ABSTRACT

Modeling dynamics in Hantavirus transmission: Analysis and application

Hantaviruses are emerging zoonotic diseases, which causative viruses are transmitted to humans by rodents as reservoirs. Hantaviruses are rodent-borne hemorrhagic fever viruses with two clinical syndromes in humans: Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) distributed in Europe, Africa and Asia, whereas Hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS) in America. The diversity and distribution of Hantaviruses are highly complex in the Americas, with more than 40 Hantavirus genotypes and 23 of them are pathogenic to humans, with a maximum mortality rate of 60 %. Each known serotype is mainly associated with a single species of sylvan rodent as reservoir in a particular region. The first mathematical model for human population was formulated in order to get a better understanding dynamic in HCPS transmission in an endemic scenario of Andes virus pathogenic for humans. This is the first model that considers the four clinical stages in humans: Incubation stage, prodromic cardiopulmonary stage, convalescence stage and immune stage. The model also involves rodents' population classified as susceptible and infected individuals. The transmission routes considered were through aerosolized particles from contaminated urine, feces or saliva of rodents to humans and person-to person transmission by respiratory secretions, saliva or sneezes (exclusively for this genotype) for humans, and intraspecific agonistic encounters among rodents via biting or injection of virus in saliva. Formulas from the next-generation matrix were deduced with the meaning of each matrix component, the basic reproduction number (R_0) and the type reproduction numbers. Based on parameters estimates from official data and assumptions, a deterministic model was developed, involving 27 different processes. In a real endemic scenario, zone of Southern Argentina and Chile, where Andes virus is the only genotype present in the region associated with Oligoryzomys longicaudatus rodent, the model predicted an exponential growth in rodents' abundance (a total of 3 rodents per household) and 0,5 % of infected rodents. The human population trend to stabilize in the three first stages of Hantavirus, although the number of immune individuals increased. The no existence of the disease-free equilibrium point for the uniqueness of the solution to the model is confirmed: the susceptible human population continuously increased, and the immigration of few infected individuals did not cause an epidemic outbreak. This was confirmed with the basic reproduction number and the type reproduction numbers<1. Sensitivity and elasticity analyses were performed to explore the effects of the parameters in the virus transmission. HCPS caused by Andes virus is an endemic disease with relatively low incidence, although outbreaks occur resulting in high mortality rates, and person-to person transmission has been proved. This transmission route is epidemiologically important because of human movements, the infection can spread to humans living in no endemic zones. The expressions deduced in the present work can be used to any HCPS genotype in America, omitting inter human transmission route.

Key words: Hantavirus cardiopulmonary syndrome, rodents, compartmental mathematical model, basic reproduction number, type reproduction numbers.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción a la infección por Hantavirus

Las zoonosis son enfermedades cuyos agentes causales se transmiten entre animales vertebrados y seres humanos (WHO, 2004), donde los animales son los reservorios naturales. En las últimas décadas, la expansión geográfica y demográfica de la especie humana originó nuevos y crecientes contactos con animales silvestres y sus ambientes naturales. Es de este modo que muchas enfermedades zoonóticas han llegado a convertirse en enfermedades infecciosas emergentes en condiciones apropiadas (Marano y Pappiaoanou, 2004). Según WHO (2004), una enfermedad zoonótica emergente es una zoonosis recientemente reconocida, o de evolución reciente o que muestra un incremento en la incidencia o la expansión geográfica de sus vectores y/o huéspedes. El 75 % de las 175 enfermedades infecciosas emergentes reconocidas tienen origen zoonótico (Taylor et al, 2001; Klempa et al, 2006; Jones et al, 2008; Halliday et al, 2012; Karesh et al, 2012; Rabaa et al, 2015; Rahman et al, 2020). Existen dos grupos de zoonosis. Una de ellas es que el hombre y los animales se infectan de la misma fuente (suelo, agua, invertebrados y plantas), y si bien los animales no desempeñan un papel esencial en el ciclo del microorganismo, contribuyen a la distribución y transmisión de la infección. En el otro grupo de zoonosis los animales juegan un rol fundamental en el mantenimiento de la infección en la naturaleza y la transmiten al hombre que es el huésped accidental. Los hantavirus son zoonosis pertenecientes al segundo grupo, cuyos agentes virales se transmiten por especies de roedores reservorio a los seres humanos (Mills y Childs, 1998). Cabe señalar que el agente causal de la infección son virus pertenecientes al género Orthohantavirus que producen en los humanos hantavirosis o infección por Hantavirus. Globalmente la infección también se la conoce con el nombre de hantavirus.

Los roedores son los mamíferos que constituyen la mayoría de las especies reservorios de zoonosis (Mills y Childs, 1998; Meerburg *et al*, 2009; Rahman *et al*, 2020). Desde la historia mundial de las zoonosis, los roedores fueron los responsables de transmitir y generar epidemias (Zinsser, 1960). Existen registros del siglo VII que demuestran que en China hubo personas con síntomas de enfermedades compatibles con fiebre hemorrágica con síndrome renal denominada hantavirus del Viejo Mundo (Johnson, 2001). Otro ejemplo es el ingreso de las ratas a Europa a fines del siglo XIII luego de las Cruzadas. Las ratas ya eran

consideradas una plaga que generaban epidemias de peste y tifus acompañadas de guerras y hambrunas (Zinsser, 1960).

Los hantavirus son fiebres hemorrágicas que presentan dos síndromes clínicos en humanos: Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) y Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) (WHO/OPS, 2016).

Las enfermedades por Hantavirus eran conocidas en Eurasia desde las primeras décadas del siglo XX, asociadas a un cuadro agudo febril, con mialgias, cefaleas y dolor abdominal seguida de una fase hemorrágica con daño renal. A este cuadro se lo llamó Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal con una variante denominada Nefropatía Epidémica (NE) que no produce hemorragias y afecta la zona de Escandinavia y Rusia. A partir de la década de 1930, la enfermedad comienza a ser estudiada tanto por rusos como por japoneses debido a la guerra ruso-japonesa de Manchuria. Se dispersaron hacia China y luego emergió en Corea en plena guerra de Corea. Por este motivo, en 1951 esta zoonosis se "occidentalizó". Durante la Guerra de Corea, 3200 soldados pertenecientes a las tropas de las Naciones Unidas contrajeron la enfermedad a orillas del río Hantaan (Corea del Sur) denominada desde ese momento Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal, con una tasa de mortalidad del 7 % de los soldados infectados (Lee and Dalrymple, 1989). La etiología de este Síndrome surge en 1977 cuando el Dr. Ho Wang Lee aísla de un roedor capturado a orillas del río Hantaan, el virus causal conocido como "virus Hantaan" (Lee, 1990). Posteriormente se agregaron otros serotipos causantes de la enfermedad humana en Europa y Asia (Golovljova et al, 2000; Papa et al, 2006; Jakab et al, 2007; Klempa et al, 2008). Todos estos serotipos están asociados a pequeños mamíferos reservorios del Viejo Mundo, con una distribución geográfica de FHSR a Eurasia, África y Oceanía (ver sección 1.1.7.1).

En 1993, el conocimiento a nivel mundial sobre los hantavirus cambió a partir de un brote epidémico de distrés respiratorio agudo en una comunidad navaja en la región de *Four Corners* (al suroeste de Estados Unidos). Este episodio dio lugar a la identificación de un nuevo serotipo de Hantavirus al que se denominó *Sin Nombre* (SNV) (Nichol *et al*, 1993; Zeier *et al*, 2005). Al cuadro clínico caracterizado por insuficiencia respiratoria aguda se lo denominó Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH), el cual inicialmente se caracterizaba por una letalidad del 90 % (CDC, 2002). Es así como surge el SCPH que es la forma

característica de hantavirus en el Nuevo Mundo y está asociado predominantemente a especies de roedores reservorios que habitan en distintas regiones de América.

1.1.2. Agente causal: el Hantavirus

Los Hantavirus son serológicamente virus ARN pertenecientes a la Familia Hantaviridae, género *Orthohantavirus* (Maes *et al*, 2019). Los virions Hantavirus son generalmente esféricos con un diámetro promedio entre 80 a 120 nm (1 nm es la millonésima parte de 1 mm) (Jonsson *et al*, 2010). En la Figura 1.1 se muestra un esquema de una partícula de Hantavirus y una imagen extraída de un microscopio electrónico.

Figura 1.1. Representación esquemática de un virón de Hantavirus e imagen de una partícula de Hantavirus vista por microscopio electrónico (Adaptada de Vaheri *et al*, 2013).



En la actualidad se han descripto 60 genotipos de Orthohantavirus distribuidos en todo el mundo (excepto en Antártida), con al menos 28 de ellos patógenos para el humano (Milholland *et al*, 2019). La divergencia de los virus americanos de los de Eurasia se produjo hace más de 20 millones de años.

La Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) es una enfermedad zoonótica que afecta a distintas zonas de Eurasia y es producida por 5 cepas virales: *Seoul, Hantaan, Dobrava-Belgrado, Saaremaa y Puumala*. El virus *Hantaan* afecta al este de Asia y *Dobrava-Belgrado* a la zona de los Balcanes. Ambos virus causan FHSR severa con una tasa de mortalidad de 1 al 5 %, mientras que el virus *Puumala* produce un síndrome leve (también llamado Nefropatía Epidémica) y afecta a la zona de Escandinavia, oeste de Europa y Rusia. El virus *Seoul* que inicialmente se limitó a Corea, se ha extendido a países europeos como Inglaterra, Francia y Países Bajos (Swanink *et al*, 2018). Por último, el virus *Saaremaa* se

distribuye en Europa central y Escandinavia. Las 5 cepas virales generan cerca de 200.000 casos humanos anualmente en toda la región, con más de la mitad de esos casos dentro de China (Jonsson *et al*, 2010; Liu y Zhang, 2021).

En el continente americano, la diversidad y distribución de las distintas cepas virales de los Hantavirus es altamente compleja. En la actualidad más de 40 genotipos diferentes fueron descriptos, de los cuales 23 cepas virales producen Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) en humanos, y en los restantes no se ha detectado patogenicidad para los humanos (Peters y Khan, 2002; Hjelle y Torres-Pérez, 2010; Milholland *et al*, 2018).

En referencia a nuestro país, en 1995, a partir de un brote familiar ocurrido en la localidad de El Bolsón (provincia de Río Negro), se identifica al Hantavirus *Andes* (ANDV) como el agente etiológico del SCPH en la región surandina argentina-chilena. Investigaciones posteriores identificaron al menos 19 variantes genéticas de Hantavirus en Sudamérica, todas con roedores sigmodontinos como reservorios. De estas 19 cepas virales, 9 genotipos de Hantavirus están presentes en Argentina, cada uno de ellos asociado a SCPH en una determinada región del país (Enría y Pinheiro, 2000; Milholland *et al*, 2018): el virus *Andes* está presente en la región patagónica, el *Orán*, el *Bermejo* y *Laguna Negra* se encuentran en la región noroeste. El *Lechiguanas* y el *Central Plata* están presentes en la región central del país y el virus *Juquitiba* en la región noreste de Argentina (Levis *et al*, 1998; 2004; Lázaro *et al*, 2000; Padula *et al*, 2000; Padula *et al*, 2007). Adicionalmente, en Argentina circulan 2 genotipos asociados a SCPH en humanos provenientes de países limítrofes (*Río Mamoré* proveniente de Bolivia y el virus *Anajatuba* desde Brasil y Paraguay) y 2 genotipos (*Pergamino* y *Maciel*) en roedores sigmodontinos de la región central de Argentina que aún no fue asociado con enfermedad en humanos (Ministerio de Salud de la Nación, 2016).

1.1.3. Sus reservorios naturales

Se define como reservorio a una especie en la cual los virus se replican y son activamente transmitidos a otros individuos. El reservorio es una especie hospedadora o huésped asociada a patógenos que producen enfermedad en humanos. Los Hantavirus se han originado como parásitos del Orden Rodentia y su filogenia se corresponde con la de sus roedores reservorios. Esta estrecha asociación entre las relaciones genéticas de cada cepa viral de Hantavirus y las relaciones filogenéticas de una especie de roedor particular sugiere una larga coevolución entre los virus y sus reservorios (López *et al*, 1996; Levis *et al*, 1998). Sin embargo, otras especies de pequeños mamíferos han sido genéticamente identificados como reservorios de Hantavirus en distintas partes del mundo: topos (Familia Talpidae), murciélagos (Orden Chiroptera) y musarañas (Familia Soricidae) (Guo *et al*, 2013; Milholland *et al*, 2018) (Figura 1.2).

Figura 1.2. Ilustración de la ubicación de Hantavirus conocidos por grupos (órdenes, familias o subfamilias) de mamíferos silvestres como reservorios naturales (Figura adaptada de Guo *et al*, 2013).



Cada Hantavirus está predominantemente asociado a una especie de roedor como reservorio en una región geográfica determinada. Sin embargo, el contagio entre distintas especies de roedores puede ocurrir mediante el fenómeno de *spillover* o derramamiento del virus (Mills *et al*, 1997; Pavletic, 2000; Polop *et al*, 2010) debido a encuentros agonísticos interespecíficos.

Los roedores como reservorios mantienen la infección por Hantavirus en forma crónica y aparentemente asintomática. Las principales especies de roedores reservorios portadoras

de las cepas virales *Seoul, Hantaan, Saaremaa* y *Dobrava-Belgrado* son especies distribuidas en el Viejo Mundo y pertenecen a la Familia Muridae, subfamilia Murinae (especies silvestres del género *Apodemus spp.* y la rata sinantrópica *Rattus norvegicus*). Mientras que *Clethrionomys glareolus* es la especie de roedor perteneciente a la subfamilia Arvicolinae y es reservorio natural del virus *Puumala* (Lee *et al*, 1999; Guo *et al*, 2013) (Figura 1.2).

Los principales reservorios de las numerosas cepas virales de Hantavirus presentes en el continente americano son especies de roedores silvestres que se distribuyen en diferentes regiones y la mayoría pertenecen a la Familia Muridae, subfamilia Sigmodontinae, excepto dos especies que pertenecen a la subfamilia Arvicolinae y tres especies de roedores sinantrópicos (*Rattus spp. y Mus musculus*) (Spotorno *et al*, 2000; Khan y Khan, 2003; Palma *et al*, 2012). Los roedores múridos viven en diversos hábitats en todo el continente americano. Se refugian en madrigueras, grietas, troncos huecos, nidifican superficialmente o en cuevas subterráneas o tienen hábitos escansoriales, es decir viven trepados a los árboles o arbustos (Spotorno *et al*, 2000; Guterres y Sampaio de Lemos, 2018).

1.1.4. Mecanismo de transmisión

La epidemiología del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus en el continente americano está estrechamente ligada a la ecología de las poblaciones de roedores reservorios. El riesgo de transmisión a los humanos está altamente relacionado con la densidad de roedores, que a su vez están influenciados por la disponibilidad de alimento (semillas, vegetación verde y artrópodos). La cantidad y calidad del alimento dependen de factores ambientales como la temperatura y las precipitaciones (Murúa *et al*, 2003; Piudo *et al*, 2011; Andreo *et al*, 2012).

La seroprevalencia en las poblaciones de reservorios varía entre 10 y 20 % (Mills *et al*, 1997; McIntyre *et al*, 2005). La relación entre la seroprevalencia, la edad y el sexo ha sido asociada con la transmisión horizontal del virus dentro de la población reservorio. La mayor seroprevalancia encontrada en individuos machos adultos en relación con otros segmentos de la población sugiere que las múltiples heridas que presentan los individuos junto con las mordeduras y agresiones entre machos estarían relacionadas con la transmisión por encuentros agresivos intraespecíficos (Glass *et al*, 1988; Mills *et al*, 1999; McIntyre *et al*, 2005; Piudo *et al*, 2012a; Polop *et al*, 2018; Juan *et al*, 2019). Se considera que la seroconversión en roedores silvestres es aproximadamente a los 6 meses de edad. Las crías de hembras

seropositivas muestran anticuerpos maternos pero no hay pruebas de transmisión vertical del virus (Lee *et al*, 1999; Vapalahti *et al*, 2001; Botten *et al*, 2002), por lo tanto, todos los roedores nacen susceptibles aún los de madres infectadas.

Los Hantavirus se transmiten directamente a los seres humanos por contacto directo con los roedores reservorios de los agentes virales causales de la enfermedad. La principal vía de transmisión de estos virus hacia los humanos es por la inhalación de pequeñas partículas de aerosol contaminadas por el virus eliminadas en las heces y orina de roedores infectados (Tsai, 1987; Glass *et al*, 1997). La transmisión al humano generalmente ocurre en zonas suburbanas y ambientes rurales, principalmente en los peridomicilios y durante el desarrollo de actividades laborales, recreativas, o en lugares cerrados como galpones o depósitos infestados por roedores. La infección dentro del domicilio puede ocurrir por invasión de roedores silvestres en busca de alimento o refugio, aumentando el grado de exposición viral, y de este modo el riesgo de infección. Otras vías de transmisión de Hantavirus al humano son por saliva de roedores infectados a partir de mordeduras (Dournon *et al*, 1984), ingreso del virus por mucosas conjuntival, nasal o bucal y pequeñas excoriaciones o heridas de la piel (Enría y Levis, 2004).

Si bien la mayoría de los casos de SCPH en América tuvieron su origen en la inhalación de aerosoles provenientes de excreciones y secreciones de roedores infectados, se ha demostrado la transmisión interhumana del virus *Andes* (agente etiológico del SCPH en la región surandina argentina-chilena) a través de secreciones (saliva o estornudos) de personas infectadas a personas sanas. Esta vía de transmisión fue descripta durante dos brotes recientes de SCPH en el sudoeste de Argentina (ver detalle en Sección 1.1.7.4 del presente capítulo), cuya cepa viral es la única que presenta esta vía de transmisión hasta el momento (Enría *et al*, 1996; Padula *et al*, 1998; Castillo *et al*, 2004; Pinna *et al*, 2004; Martínez *et al*, 2005; Ferres *et al*, 2007; Martínez-Valdebenito *et al*, 2014). Cabe destacar que hasta el momento no se ha detectado transmisión interhumana congénita.

Es importante tener en consideración en la transmisión de la enfermedad que:

 Las partículas virales eliminadas por las excreciones y secreciones de roedores infectados (heces, orina y saliva) sufren rápida inactivación con la luz solar (WHO/OPS, 2016).

- Las partículas virales persisten activas por más tiempo en ambientes húmedos que en ambientes secos (WHO/OPS, 2016).
- ✓ La carga viral efectiva se diluye al estar expuesta a corrientes de aire. Sin embargo, los virones sobre superficies secas pueden ser viables por 48 hs (Mills *et al*, 1998).
- ✓ La ingesta de alimentos contaminados no es considerada un mecanismo de transmisión, dado que el PH gástrico inactiva al virus (WHO/OPS, 2016).

1.1.5. Etapas clínicas de la enfermedad

Existen manifestaciones clínicas y sintomatología que caracterizan a cada uno de los Síndromes de la enfermedad por Hantavirus. Se describen a continuación las etapas clínicas del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH), que es la enfermedad cuya dinámica se modeló en esta tesis.

La enfermedad causa lesiones respiratorias graves, con una tasa de letalidad actual del 18,73 % en promedio en Argentina (Martínez *et al*, 2010; Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2018) y pueda alcanzar hasta 60 % dependiendo de la región y el país dentro del continente americano (Figueiredo *et al*. 2014; OMS, 2019).

En los humanos, la enfermedad del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus presenta tres etapas clínicas infectivas bien diferenciadas:

- (1) etapa de incubación
- (2) etapa prodrómica-cardiopulmonar
- (3) etapa de convalecencia

La etapa de **incubación** es asintomática y variable en cuanto a su duración, ya que puede prolongarse entre 7 y 45 días, con un rango medio de 12 a 16 días (Lee *et al*, 1999; Ministerio de Salud de la Nación, 2016). Los casos humanos de hantavirus confirmados que fueron por transmisión interhumana tuvieron en promedio una fase de **incubación** de 30 días (Wells *et al*, 1997).

La etapa **prodrómica cardiopulmonar** dura hasta 12 días pero se divide en dos fases: La **fase prodrómica** o gripal que dura de 3 a 5 días. Esta primera fase se manifiesta con fiebre superior a 38,5°C (hipertermia), escalofríos, cefaleas, mareos, dolor abdominal, náuseas, vómitos, ausencia de secreción nasal, catarro, fotofobia y disnea (dificultad en la respiración). Debido a la inespecificidad de los síntomas, fácilmente se confunde con enfermedades virales como gripe o influenza. La segunda fase es la llamada **fase cardiopulmonar** que se caracteriza por rápida progresión hacia la insuficiencia respiratoria y hemodinámica. Luego de transcurridos los días de la fase prodrómica, se manifiesta el compromiso respiratorio con tos progresiva y disnea por el edema pulmonar. Seguidamente se presenta el shock que en escasas horas (entre 4 y 24) deriva en el distrés respiratorio, eliminando rápidamente el líquido del edema pulmonar. A partir de estos últimos síntomas, la enfermedad evoluciona rápidamente y presenta una letalidad que puede ascender hasta el 50 % (Duchin *et al*, 1994; Butler y Peters, 1996; Khan *et al*, 1996; OMS, 2019). Esta etapa puede desarrollarse en forma leve si los pacientes evolucionan favorablemente sin necesidad de asistencia mecánica respiratoria.

La fase de **convalecencia** puede durar desde 2 semanas hasta 2 meses. Los pacientes suelen recuperarse completamente, aunque pueden quedar con secuelas como trastornos visuales, hipoacusia, debilidad muscular extrema y persistencia de la miocarditis.

Cabe señalar que una vez que el humano se recupera de la infección, se convierte en inmune para esa cepa de Hantavirus.

1.1.6. Diagnóstico y tratamiento

Se sospecha una infección por Hantavirus en cualquier persona que consulte por un cuadro de fiebre mayor de 38°C, sin etiología definida, acompañado de alguno de los siguientes signos y síntomas: mialgias, escalofríos, astenia, cefalea, dolor abdominal, dolor muscular, náuseas, vómitos y que en las seis semanas previas al inicio de los síntomas pudo estar expuesto al contacto con roedores silvestres. En zonas endémicas, el diagnóstico debe sospecharse ante todo paciente con un síndrome febril inespecífico. En esta situación debe solicitarse hemograma y radiografía de tórax (Ministerio de Salud de la Nación, 2016; OMS, 2019).

Se confirma una infección por Hantavirus serológicamente si se detectan anticuerpos específicos IgM (indican infección reciente, entre 1 a 3 días de iniciados los síntomas) o seroconversión de IgG por técnica de ELISA. Otra técnica de confirmación es el diagnóstico virológico a partir de la detección del genoma viral en suero u órganos, logrando un resultado

positivo hasta los 7-10 días de comienzo de los síntomas (Seijo, 1998; 2001; Ministerio de Salud de la Nación, 2016).

Los pacientes con Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus confirmados deben recibir el siguiente tratamiento de soporte en establecimientos de salud que cuenten con:

• Unidades de Cuidados Intensivos.

- Asistencia ventilatoria mecánica (para episodios de hipoxia).
- Uso de medidas de bioseguridad de todo el personal de la unidad que asiste a los pacientes (Figura 1.3).

• La fiebre y las mialgias deben ser controladas con paracetamol (NO con aspirina).



Figura 1.3. Medidas de bioseguridad para el personal que asiste a un paciente en un establecimiento de salud.



Las precauciones para el traslado de los pacientes con sospecha de hantavirus deben ser tomadas tanto cuando el traslado sea realizado de un centro a otro de mayor complejidad, así como cuando se realice dentro del mismo servicio de salud desde una unidad a otra de mayor resolución diagnóstica y terapéutica (OPS, 1999; Ministerio de Salud de la Nación, 2016).

Una vez confirmada la infección, debe notificarse inmediatamente, ya que el hantavirus es una enfermedad de notificación obligatoria (ENO) de la categoría TRANSMISIBLE, del grupo de las enfermedades ZOONÓTICAS.

Confirmada la infección, se debe:

- ✓ Informar al paciente, a la familia y a la comunidad sobre la enfermedad, los reservorios, el modo de transmisión y los métodos de prevención.
- ✓ Vigilar la aparición de síntomas a los convivientes del caso y expuestos al mismo riesgo.
- ✓ Realizar una investigación de contacto y fuente de infección, con el objetivo de detectar presencia de roedores en la vivienda, peridomicilio y/o en lugares de trabajo para proceder al control de los mismos.
- Aplicar medidas de control de roedores en los domicilios y peridomicilios según las normativas municipales correspondientes.

La única forma de controlar la enfermedad es preventiva, ya que no existen vacunas. Las mejores medidas de prevención son:

• Mantener la vivienda limpia para evitar la presencia de roedores, eliminando los elementos en desuso que puedan servir para la nidación de los mismos.

• Usar agua lavandina diluída al 10 % para desinfectar pisos y otras superficies.

• Evitar que los roedores ingresen o hagan nidos dentro de las casas sellando todas las rendijas de más de 0,5 centímetros de abertura, tanto en el interior como en el exterior, con mallas de acero, cemento u otro material resistente a la acción de los roedores, especialmente en aquellos lugares donde se almacenan alimentos.

• Construir las bodegas de manera que eviten el ingreso de roedores y se ventilen permanentemente.

• Reducir las probabilidades de exponerse a materiales potencialmente infecciosos como roedores y sus madrigueras.

• Tener especial cuidado en la puesta en marcha de ventiladores y de aparatos de aire acondicionado cuyos filtros o conductos puedan haber tenido contacto con polvo contaminado, roedores o excreciones de los mismos.

• Colocar las huertas y leñeras alejadas del hogar, en lo posible a más de 40 metros del mismo.

• No ingresar a alojamientos cerrados que puedan haber sido infestados por roedores, sin antes ventilarlos por 30 minutos.

- Acampar lejos de malezas, cañaverales y basurales.
- No recolectar ni consumir frutos silvestres.
- En los campings o áreas abiertas, usar sólo los senderos habilitados.

• No dormir directamente sobre el suelo; si es posible, usar un catre de por lo menos 30 cm de altura y usar carpas que tengan piso.

Otras medidas de prevención complementarias

• Utilización de trampas de captura masiva de roedores: baldes con agua o arena y zanjas como se visualiza en las fotografías de la Figura 1.4.

• No manipular trampas con roedores vivos, esperar que se mueran.

• Si hay viento, realizar la manipulación siempre con el viento sobre nuestras espaldas o de costado para que nos aleje los posibles contaminantes, nunca manipular un roedor con el viento de frente.

• Rociar los roedores muertos con abundante agua y lavandina al 10 %.

- Usar guantes plásticos o de goma para la manipulación o bolsa de residuos a modo de guante.
- Colocar los roedores en pozos de más de 50 cm y taparlos con tierra o quemarlos.





De esta manera, las poblaciones de roedores pueden ser controladas, y así evitar condiciones favorables para el anidamiento, reproducción y alimentación de los mismos (Sosa Estani *et al*, 2002; Ministerio de Salud de Chile, 2009; 2017; Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2018).

1.1.7. Panorama epidemiológico

1.1.7.1. En Europa, Asia, África y Oceanía

Los Hantavirus son agentes etiológicos de Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) en África, Asia y Europa y del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) en América (WHO/OPS, 2016). Los Hantavirus están entre los patógenos emergentes más ampliamente distribuidos en todo el mundo (Figura 1.5).

Figura 1.5. Distribución geográfica de los distintos síndromes por Hantavirus y la incidencia de la enfermedad por país. (Adaptada de Jonsson *et al*, 2010 y actualizado por la autora).



En la actualidad, aproximadamente entre 150.000 a 200.000 personas son hospitalizadas con FHSR cada año, la mitad de ellos en China. La tasa de mortalidad puede variar desde 0,1 hasta 3 % para las infecciones del virus *Puumala* (oeste de Europa, Escandinavia y Rusia), aproximadamente entre el 5 y 10 % para las infecciones generadas por los virus *Hantaan* (este de Asia) y *Dobrara-Belgrado* (en los Balcanes) y 1 a 2 % por el virus *Seoul* (en Corea y Europa) (Li *et al*, 2019; Liu y Zhang, 2021).

Estudios recientes han encontrado anticuerpos contra Hantavirus con Síndrome Renal en roedores y en humanos de Tailandia, Indonesia, India, Vietnam, Singapur, Laos y Malasia (Pattamadilok *et al*, 2006; Chandy *et al*, 2009; Jiang *et al*, 2017). Solo en los últimos años se han realizado estudios epidemiológicos de hantavirosis en África. Se han reportado casos en Guinea, Sudáfrica, República del Congo, Egipto y Afganistán. Estos datos indican que las infecciones por Hantavirus en África han sido probablemente subestimadas (Jiang et al, 2017).

Con respecto a Oceanía, se han detectado roedores infectados con Hantavirus a pesar de no haber reporte de infecciones en humanos. Esto puede deberse a un diagnóstico clínico equivocado o inadecuadas técnicas de laboratorio (Cameron *et al*, 2005; Llah *et al*, 2018). Por lo tanto, la FHSR es actualmente la causa más subestimada de falla renal infecciosa aguda en todo el mundo, por lo cual los registros oficiales son sólo la punta de un iceberg (Haredasht *et al*, 2011).

1.1.7.2. Panorama epidemiológico en América

Desde la identificación del Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) en Estados Unidos en 1993 y posteriormente el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) en diversos países del continente americano hasta 2018 se han comunicado en las Américas más de 6.300 casos, de los cuales el 47 % corresponden a casos confirmados en Chile y Argentina (Ministerio de Salud de Chile, 2019; Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2018). La enfermedad se ha presentado en Argentina, Bolivia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Ecuador, Estados Unidos, Guayana Francesa, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay, Surinam y Venezuela (OPS, 2013; Jiang *et al*, 2017; Milholland *et al*, 2018).

Si bien en Canadá, el SCPH es considerado una enfermedad muy rara, cada año se confirman más casos humanos. Desde el año 2000, la enfermedad fue considerada de notificación obligatoria a nivel nacional, con una concentración geográfica de casos infectivos en las provincias occidentales que representan el 25 % de la población canadiense (OPS, 2013).

En los Estados Unidos, desde 1993 hasta 2017 se han confirmado casos de SCPH en 36 estados, con más del 96 % de los mismos ocurridos en estados ubicados al oeste del Río Mississippi. Hasta julio de 2017 se han confirmado 728 humanos infectados con una tasa de mortalidad promedio de 36 % (CDC, 2017).

En Panamá se han confirmado casos de SCPH desde 1999, con un promedio anual de 12 casos, con un total de 289 casos infectivos hasta 2018. La cepa viral responsable de las infecciones humanas es el virus *Calabazo* con un 25 % de letalidad (Puerta *et al*, 2006; OPS, 2013; Miholland *et al*, 2018). Estas mismas cepas virales han sido detectadas en territorio

venezolano y colombiano, cuyo principal reservorio natural es *Zygodontomys brevicauda* y han generado casos humanos de hantavirus (Londoño *et al*, 2011) (Figura 1.6).

En Paraguay, el SCPH fue detectado por primera vez en 1995 en el Chaco occidental. Estudios retrospectivos hasta 2016 han confirmado 319 casos humanos de las cepas virales *Laguna Negra, Juquitiba y Anajatuba* con una tasa de mortalidad de aproximadamente 15 % (Milholland *et al*, 2018; OMS, 2019) (Figura 1.6).

En Uruguay, los primeros casos humanos infectivos fueron reportados en 2004 en áreas limítrofes con Brasil, totalizando 169 infectados hasta 2016. Las cepas virales responsables fueron *Lechiguanas* y *Central Plata* con *Oligoryzomys flavescens* como reservorio. Recientemente ha sido descripta la cepa *Juquitiba* con *Oligoryzomys nigripes* y *Oxymycterus nasutus* como principales reservorios. Los departamentos que reportan actualmente el mayor número de casos son Canelones y Montevideo (Milholland *et al*, 2018; OMS, 2019).

Desde 1993 a 2017 en Brasil se han reportado 2.032 casos humanos de SCPH con una tasa inicial de mortalidad de 66 % disminuyendo a 39 % (Figueiredo *et al*, 2014). Cinco cepas virales circulan en distintas regiones del país asociadas a infección en humanos: *Araracagua*, *Castelo dos Sonhos, Anajatuba, Río Mearim y Juquitiba*. Sin embargo, nuevos casos humanos reportados en sitios del noroeste y noreste del país sugieren la existencia de nuevos genotipos responsables de SCPH (Suzuki *et al*, 2004; Figueiredo *et al*, 2014) (Figura 1.6).

Desde 1996 se ha asociado un nuevo Hantavirus (*Río Mamoré*) con *Oligoryzomys microtis* en Bolivia causando 300 casos humanos de SCPH con una tasa de mortalidad del 47 % (Puerta *et al*, 2006). Dentro del territorio boliviano circulan adicionalmente 2 cepas virales (*Bermejo y Laguna Negra*), las cuales comparten reservorios naturales con la región del noroeste del territorio argentino (*Oligoryzomys chacoensis y Calomys callosus*) (Puerta *et al*, 2006; Milholland *et al*, 2018) (Figura 1.6).

Figura 1.6. Distribución de las cepas virales de Hantavirus americanos y sus principales reservorios (*en itálica*). Las cepas virales (en rojo) han sido asociadas a SCPH en humanos.



1.1.7.3. Panorama epidemiológico en Argentina

En Argentina los primeros casos se detectaron en 1995 (López *et al*, 1996) y a partir de entonces es el país con la mayor incidencia de SCPH de América. Hasta principios de 2020 se han confirmado 1.982 casos de SCPH distribuidos en 4 regiones endémicas geográfica y ecológicamente diferentes (Figura 1.7): la región noroeste (Salta, Jujuy y Formosa), la región noreste (Misiones, Corrientes), la región central (Buenos Aires, Santa Fe, Entre Ríos y sur de Córdoba) y la región sur o Patagónica (Sur de Neuquén, oeste de Rio Negro, oeste de Chubut y oeste de Santa Cruz) (Martínez *et al*, 2010; Ministerio de Salud de la Nación, 2016; Reporte Epidemiológico de Córdoba, 2019). Del total de casos humanos confirmados, el 40,4 % ocurrieron en la región noroeste, el 47,8 % en la región central, el 10,8 % en la región sur andina y el 1 % restante en la región noreste (Lázaro, 2004; Martínez *et al*, 2010; Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2018). Cada año muere entre el 10 y 30 % de los infectados, siendo la principal causa de mortalidad el diagnóstico incorrecto o la demora en

llegar al diagnóstico adecuado. Hasta el momento, en Argentina se han podido distinguir al menos 8 cepas virales de Hantavirus asociadas a casos humanos de SCPH, cada una característica de una región (Enría y Pinheiro, 2000; Levis *et al*, 2004; Padula *et al*, 2007; Milholland *et al*, 2018) detalladas en la sección 1.1.2, con diferentes roedores silvestres sigmodontinos como reservorios naturales (Figura 1.2) y asociados a diferentes tasas de mortalidad según la cepa viral y la región afectada (Figura 1.7) (Martínez *et al*, 2010).

Cabe destacar que en la región central de Argentina circulan dos genotipos: *Pergamino* y *Maciel* cuyos reservorios son *Akodon azarae* y *Necromys benefactus*, respectivamente, pero aún no fueron asociados con enfermedad en humanos (Ministerio de Salud de la Nación, 2016). Adicionalmente circulan 2 genotipos asociados a SCPH en humanos provenientes de países limítrofes: el virus *Río Mamoré* proveniente de Bolivia cuyo reservorio es *Oligoryzomys microtis* y el virus *Anajatuba* desde Paraguay y Brasil portado por *Oligoryzomys fornesi*.

Figura 1.7. Distribución geográfica de las cepas virales de Hantavirus, sus reservorios y tasas de mortalidad de los casos diagnosticados de SCPH desde 1995 hasta la actualidad.



1.1.7.4. Panorama epidemiológico en la región sur andina argentina-chilena

La zona está ubicada en la cordillera y los grandes lagos de la Patagonia Argentina abarcando el sur de Neuquén, oeste de Río Negro, oeste de Chubut y oeste de Santa Cruz y los departamentos de Los Ríos, Los Lagos y Araucanía de Chile austral (Figura 1.7). La enfermedad en humanos es causada por el virus *Andes*, el cual fue identificado como agente etiológico del SCPH en la región sur andina argentina en 1996 a partir del brote familiar ocurrido en la localidad de El Bolsón. El principal reservorio del virus *Andes* es el roedor colilargo (*Oligoryzomys longicaudatus*) (López *et al*, 1996; Levis *et al*, 1998; Murúa, 1998; Polop *et al*, 2010). Otras 3 especies de roedores sigmodontinos han sido reportadas como portadoras de la cepa viral en esta región: el ratón pelilargo (*Abrothrix hirta*), el ratón oliváceo (*Abrothrix olivacea*) y el pericote patagónico (*Loxodontomys micropus*) (Cantoni *et al*, 2001; Padula *et al*, 2004; Piudo *et al*, 2005; Polop *et al*, 2010). Sin embargo, no existen evidencias hasta el momento que sugieran que estas especies puedan estar involucradas en la transmisión del virus a humanos.

Oligoryzomys longicaudatus es un roedor generalista de hábitat porque usa zonas de matorral, aéreas arbustivas, bordes de claros y bosques con sotobosque denso, y también puede ocupar ambientes con características áridas y semiáridas (Spotorno *et al*, 2000; Piudo *et al*, 2005). Presenta una alta capacidad de adaptación a los hábitats peridomésticos, siendo la especie del ensamble de roedores poblacionalmente más abundante en estos ambientes, dependiendo del área de estudio (Piudo *et al*, 2011). Según estos autores, los individuos que habitan en ambientes peridomésticos poseen 2,44 veces más chances de contener anticuerpos positivos para el virus *Andes* que los individuos de zonas silvestres. Por lo tanto, el mayor riesgo de exposición humana al SCPH se concentra en este tipo de ambientes peridomiciliarios. La prevalencia de infección por Hantavirus en individuos de *O. longicaudatus* varía entre 6 y 13 %, aunque en algunas primaveras ha alcanzado valores de hasta 50 % en la zona endémica (Puerta *et al*, 2006; Polop *et al*, 2010; Piudo *et al*, 2011).

Si bien la principal fuente de transmisión de Hantavirus a los humanos es por la inhalación de aerosoles provenientes de excreciones y secreciones de roedores infectados, se ha demostrado la vía de transmisión interhumana del virus *Andes* a través de saliva o estornudos de personas infectadas a personas sanas. Hasta el momento, esta vía de transmisión es exclusiva para esta cepa en el mundo (Figura 1.8). Esta vía de transmisión fue descripta durante un brote de SCPH en el sudoeste de Argentina en 1996 (Enría *et al*, 1996, Padula *et al*, 1998, Castillo *et al*, 2004; Pinna *et al*, 2004, Martínez *et al*, 2005; Ferres *et al*, 2007; Martínez-Valdebenito *et al*, 2014) y ratificada en el reciente brote endémico producido en Epuyén (Provincia de Chubut) durante diciembre de 2018 (Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2018).

La principal cualidad de esta cepa es que, una vez en el organismo de una persona, donde ingresa por vía respiratoria, produce en la mayoría de los casos, una neumonía que avanza rápidamente a la insuficiencia respiratoria grave y el paciente necesita asistencia de ventilación mecánica. Debe ser oxigenado por todos los medios posibles, debido a la presencia de líquido en los pulmones. Esto se debe a la rápida replicación del virus que genera una alta concentración de citoquinas. Las citoquinas dañan los vasos sanguíneos que irrigan los pulmones produciendo la filtración del plasma sanguíneo (líquido) a los pulmones. Cuando este proceso está en curso, el sistema inmunológico produce anticuerpos específicos que anulan la acción del virus para que retroceda la enfermedad. Pero en algunos casos esa capacidad natural de producir defensas está ausente y el paciente se agrava, con alto riesgo para su vida. Aquí es donde el manejo correcto en una unidad de terapia intensiva con las precauciones de bioseguridad recomendadas puede marcar la diferencia entre superar o no a la infección.



Figura 1.8. Vías de transmisión de Hantavirus para la cepa viral Andes en la región surandina argentina-chilena.

En la región surandina argentina se diagnosticaron 105 casos de Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus con más del 40 % de mortalidad entre los años 1996 y 2018 (Piudo, 2011; Monteverde, 2013; Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2018), de los cuales el 42,4 % obtuvieron la enfermedad por transmisión interhumana (Talmon *et al*, 2014; Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2018). En los departamentos chilenos vecinos se acumularon en toda la región 1.115 casos confirmados entre 1995 y 2019 con una tasa de mortalidad promedio de 28,3 % (Ministerio de Salud Chile, 2019). En Figura 1.9, se muestran los casos confirmados entre 2014 y enero de 2020 en Chile.



Figura 1.9. Casos humanos confirmados de Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) en Chile desde 2014 a 2019 (Ministerio de Salud de Chile, 2019).

A manera de mostrar cuál es la dinámica de la enfermedad en la región sudoeste de nuestro país, se detallan a continuación los brotes más importantes ocurridos en 2 pequeñas localidades.

1.1.7.4.1. Brote en El Bolsón (1996)

El Bolsón es una pequeña localidad de 15.000 habitantes en un valle de la cordillera de Los Andes en la provincia de Río Negro. En 1996, las abundancias de roedores no se incrementaron, sin embargo, la sequía y los incendios en los bosques, los obligaron a buscar alternativas de refugio y alimentos en cabañas que suelen ser rentadas a turistas. La primera de las víctimas (caso índice) fue un hombre de 41 años que había estado en contacto con excreciones de un roedor y el 26 de septiembre de 1996 fallece. El 18 de octubre muere su madre. El ama de casa del caso índice y de su madre ya mostraba síntomas de la enfermedad, que la llevaría a la muerte, cuando concurrió al funeral de la madre de su patrón el 25 de octubre. Entre 11 y 29 días después, la hermana del caso índice y su esposo que compartieron con ella el coche en el funeral, desarrollaron el SCPH estando en Buenos Aires donde residían. Se revisó el auto en búsqueda de roedores, pero los resultados dieron negativos. La única fuente de Hantavirus en ese auto fue el ama de casa del caso índice. Un amigo del caso índice que lo visitó en el hospital también se contagió, pero sobrevivió. El 21 de octubre, el médico que atendió al caso índice murió de SCPH. Otro médico y la esposa del primer médico desarrollaron síntomas de SCPH, pero sobrevivieron. A esta última persona la trasladaron a un hospital de Buenos Aires. La hermana del caso índice y su marido, al retornar a la ciudad, contagian a su hija que sobrevivió. Otros dos médicos se infectan en Buenos Aires por contacto con la viuda del médico, uno de los cuales fallece el 2 de diciembre. En simultáneo, se producen 2 casos fatales en Esquel y 4 más en el hospital de Bariloche, al cual varios de los pacientes de El Bolsón eran trasladados. Por ende, en un plazo de menos de 3 meses se produjeron 18 casos del brote, de los cuales 11 murieron. Evidentemente el reservorio primario de la enfermedad fue un roedor y posteriormente comenzó la cadena humana de la infección, propagándose incluso hasta la ciudad de Buenos Aires a personas que estuvieron en contacto con infectados, pero que no estuvieron en la zona endémica.

1.1.7.4.2. Brote en Epuyén (2018)

Epuyén es una pequeña localidad (2.000 habitantes) en el NO de la provincia de Chubut), ubicada a sólo 40 km de El Bolsón. El brote se originó cuando un jubilado (caso índice) se contagió mientras juntaba hongos silvestres. El 2 de noviembre de 2018 comenzó con los síntomas de la infección, pero a pesar de haber ido al hospital, los médicos le restaron importancia. Al día siguiente concurrió a una fiesta de cumpleaños y allí comenzó la diseminación del virus. Entre los primeros infectados se incluyen a cinco personas que concurrieron a la fiesta, una empleada administrativa del hospital, una enfermera chilena que tuvo contacto con esta última, la hija y ex esposa del caso índice, la esposa y dos hijas y un compañero de trabajo de un asistente a la fiesta; algunas de estas personas, a su vez lo transmitieron a amigos, familiares y a empleados municipales. El brote afectó a varias familias y causó discapacidades a los sobrevivientes. Se contabilizaron 34 casos confirmados y 12 muertes en las provincias de Chubut y Río Negro y en una localidad de Chile. La tasa de letalidad fue casi el doble en mujeres que en hombres (40 versus 21,4 %, respectivamente). Durante el desarrollo de los primeros casos se buscaron roedores en el predio donde había sido la fiesta y en las casas de las primeras víctimas. En ningún caso se encontraron roedores. El estudio del roedor que se capturó en la casa del caso índice dio negativo para Hantavirus. No así uno de los hongos que se encontraron en el lugar donde los recolectaba. Posteriormente se determinó que un solo roedor de los hallados en el peridomicilio resultó seropositivo. El municipio instauró un protocolo sanitario por 40 días que implicó el cierre de iglesias, gimnasios, casas de sepelios y otros lugares de reunión. Además, sugirió a la población el uso de barbijo, mantener una distancia de un metro entre cada persona y hasta desaconsejó saludarse con un beso. Por lo tanto, salvo en el caso índice, la diseminación continuó por contacto interhumano.

1.2. Modelos matemáticos de la dinámica de la infección por Hantavirus

1.2.1. Modelos matemáticos

Un modelo se define como un esquema teórico de un sistema o de procesos del mundo real (en forma simplificada o abstracta), o de una realidad compleja. Por su parte, un sistema puede definirse como un conjunto de objetos interrelacionados, donde cada uno de ellos es una unidad elemental sobre la cual pueden registrarse observaciones para interpretar su conformación y su funcionamiento (Haefner, 1996).

Los modelos más simples son los modelos conceptuales o verbales, donde las descripciones son realizadas en lenguaje coloquial. Mientras que los modelos matemáticos son los más complejos, formales y precisos, porque se expresan en ecuaciones algebraicas, diferenciales o en diferencias. Un modelo matemático de un objeto real (por ej. una población, una comunidad, un ecosistema, etc.) comprende la totalidad de las conexiones lógicas, dependencias formalizadas y fórmulas que posibilitan el estudio del objeto real sin su análisis experimental (Gertsev y Gertseva, 2004). Estos modelos usan la simbología matemática para representar un proceso o una estructura observada y proporcionan una visión simplificada e ideal de la realidad. Mediante el uso de modelos matemáticos se pueden crear diferentes escenarios hipotéticos y estimar sus consecuencias de forma tal que permitan comparar las ventajas y desventajas de cada combinación de situaciones y contribuir a la toma de decisiones.

1.2.2. Modelos matemáticos en ciencias biológicas

De acuerdo con los trabajos de Haefner (1996) y Rabinovich (2003), los modelos permiten:

- mejorar la definición de un sistema;
- organizar ideas sobre cómo interpretar el sistema;

- entender mejor la información disponible (como un mecanismo que resume o sintetiza grandes cantidades de datos);
- comunicar y verificar la comprensión del problema a terceros;
- hacer predicciones futuras o de un estado desconocido para la toma de decisiones o planificaciones mediante la realización de simulaciones del tipo "que pasaría si…".

Un buen modelo de un sistema nos permite cambiar sus componentes y analizar cómo esos cambios afectan al resto del sistema.

Cabe señalar que la realización de un modelo muy detallado no conduce necesariamente a aumentar el poder predictivo del mismo. Si bien el número de componentes (variables, relaciones, funciones, interacciones, parámetros) aumenta el nivel de explicación del modelo, este aumento puede incrementar el poder predictivo del modelo hasta cierto punto, a partir del cual el modelo comienza a reducir progresivamente su poder explicativo. Sacrificar simplificación para reflejar mayor realidad del sistema conllevan a mayor dificultad en la interpretación y predicción del modelo propuesto (Rabinovich, 2003). Por lo tanto, para que un modelo matemático sea útil y facilite el estudio y el análisis de situaciones específicas, es necesario que tenga un diseño simple como para que su uso también lo sea y extrapolable a diversas situaciones naturales. Cuando el modelo es muy complejo requiere la introducción de un gran número de parámetros y, a su vez, se dificulta la estimación de esos parámetros que generan fuentes de error, resultando un modelo poco práctico. Por lo tanto, para formular un modelo es necesario considerar simplificaciones al problema real (Alling, 1958) y trabajar sobre una serie de supuestos. Neyman (1954) argumentaba que "Cada vez que utilizamos matemática para estudiar fenómenos observables es indispensable construir el modelo matemático para esos fenómenos. El éxito de ese modelo dependerá de la simplificación de los procesos y de la omisión de ciertos detalles poco relevantes en el desarrollo de los fenómenos estudiados".

Una de las disciplinas científicas en las ciencias biológicas y médicas es la Epidemiología, cuyos objetivos son la prevención, el tratamiento y el control de enfermedades existentes en poblaciones humanas definidas. La Epidemiología Matemática permite modelar las enfermedades a fin de poder estudiar la dinámica de las mismas. En 1760, Bernoulli propuso un modelo matemático para evaluar la efectividad de un programa de vacunación contra la

varicela, con el efecto de influir sobre la política de salud pública. Posteriormente, Hamer (1906) postuló que el curso de una epidemia depende de la tasa de contacto entre individuos susceptibles e individuos infectados. Este concepto llamado "principio de acción de masas" es uno de los más importantes en la matemática epidemiológica, ya que la tasa neta de dispersión de una infección se asume que es proporcional al producto de la densidad de individuos susceptibles y la densidad de individuos infectados. Desde entonces, se realiza la modelación matemática de enfermedades para estudiar su dispersión espacio temporal en poblaciones de hospedadores. La formulación de estos modelos matemáticos epidemiológicos permite una mejor comprensión de la evolución de la enfermedad que se desea estudiar y de su dinámica de transmisión a la población hospedadora bajo distintos escenarios. El uso de métodos cuantitativos basados en modelos matemáticos para estudiar la dinámica de transmisión y control de enfermedades infecciosas ha ganado atención entre los científicos y profesionales de la salud para diseñar programas efectivos de control e implementar patrones epidemiológicos de acción. Por ejemplo, Ross (1916) concluyó que para contrarrestar la enfermedad de la malaria no era necesario eliminar totalmente al mosquito sino reducirlo por debajo de ciertos números, lo que produjo un efecto científico impactante.

1.2.3. Modelos de la dinámica poblacional de Hantavirus en roedores

Se han realizado distintos trabajos para modelar la dinámica de la infección por Hantavirus que consideran en su mayoría la población de roedores reservorios y su interacción con la cepa viral. A continuación, se muestran en el Cuadro 1.1 las principales características de los modelos publicados sobre la dinámica de la transmisión de Hantavirus considerando poblaciones de roedores reservorios, no reservorios y predadores. Se denomina **Modelo Básico** al que considera los procesos de nacimiento, mortalidad, transmisión directa y efecto del ambiente para estabilizar la población de roedores (dependiendo de la capacidad de carga K).
Autores (Año)	Hospedador y cepa viral	Área de distribución	Características del modelo, tipo de modelo, tipo de transmi- sión, conclusiones
Abramson y Kenkre (2002)	Peromyscus maniculatus Virus Sin Nombre	Estados Unidos	Modelo SI (Susceptibles-Infectados). Al modelo básico le agrega un término de difusión en ambos estadios de los roedores. Prevalencia de infección depende de las condiciones del ambiente. Si son adversas, la población de roedores infectados puede tender a 0, aunque persista la de sus- ceptibles.
Aguirre <i>et al</i> (2002)	Peromyscus maniculatus Virus Sin Nombre	Estados Unidos	 Modelo SI. Al modelo básico le agrega un término de difusión en ambos estadios de los roedores. El modelo subestima población de Susceptibles y sobrestima población de Infectados.
Abramson <i>et al</i> (2003)	Peromyscus maniculatus Virus Sin Nombre	Estados Unidos	 Modelo SI. Al modelo básico le agrega un término de difusión en ambos estadios de los roedores. Variación espacio-temporal de la capacidad de carga (K). La población de infectados persiste en sitios con altos valores de K.
Allen <i>et al</i> (2003)	Sigmodon hispidus Virus Black Creek Canal Virus Tamiami	Estados Unidos (Estado de Florida)	 Modelo SI donde se contempla roedores con cada uno de los virus y roedores con ambos virus (coinfección). Virus Black Creek Canal se transmite horizontalmente y el Virus Tamiami se transmite verticalmente. Presenta valores hipotéticos en el que demuestran la coexistencia de ambos virus.
Sauvage <i>et al</i> (2003)	Clethrionomys glareolus Virus Puumala	oeste Europa	 Modelo SI, cada subpoblación se divide en 2 clases etarias: Adultos y juveniles. Al modelo básico le agregan transmisión indirecta (sustrato contaminado). La transmisión indirecta actúa como un reservorio del virus que permite dispersarse rápidamente a la población mediante transmisión directa.

Cuadro 1.1. Principales características de los modelos publicados sobre la dinámica de transmisión de Hantavirus en poblaciones de roedores.

Autores (Año)	Hospedador y cepa viral	Área de distribución	Características del modelo, tipo de modelo, tipo de transmi- sión, conclusiones
Wolf (2004)	<i>Clethrionomys glareolus</i> Virus Puumala	oeste Europa	 Modelo SI, cada subpoblación se divide en 2 clases etarias: Adultos y juveniles. Al modelo básico le agregan transmisión indirecta. Cuanto mayor es la densidad de los adultos, menor es la maduración de los juveniles.
Allen <i>et al</i> (2006)	Oryzomys palustris Virus Bayou	Estados Unidos (este de Texas)	Modelo SEIR (Susceptibles-Expuestos o en incubación-Infec- tados-Recuperados). La población se divide en machos y hem- bras. Mayor seroprevalencia en machos por comportamientos agresivos. La probabilidad de un brote epidémico está directa- mente relacionada con la capacidad de carga K.
Peixoto y Abramson (2006)		Estados Unidos	Generalización del modelo de Abramson y Kenkre (2002). Dos especies de roedores (uno es reservorio de Hantavirus y el otro no lo es) que coexisten competitivamente. Si las 2 especies sobreviven, la presión competitiva de la segunda especie podría conducir a la reducción o completa eliminación de la prevalen- cia de la infección.
Wolf <i>et al</i> (2006)	Clethrionomys glareolus Virus Puumala	Europa	Modelo SI. Población con 2 clases etarias: Adultos y juveniles. El modelo incluye transmisión indirecta. La maduración y dis- persión de los juveniles depende la densidad poblacional de los adultos.
Abramson (2007)	<i>Peromyscus maniculatus</i> Virus Sin Nombre	Estados Unidos	Modelo SI. Al modelo básico le incluye el término de difusión. Incluye especies de roedores competidores no reservorios del virus. En condiciones desfavorables, los infectados mantienen sus refugios. Si las condiciones cambian, la invasión es de indi- viduos susceptibles.
Adler <i>et al</i> (2007)	Virus Sin Nombre	Estados Unidos	Modelo SI. Un incremento rápido en el tamaño de la población puede inicialmente reducir la prevalencia en los roedores, pero la mayor población resultante podría generar un incremento en la prevalencia.

Autores (Año)	Hospedador y cepa viral	Área de distribución	Características del modelo, tipo de modelo, tipo de transmi-
			sión, conclusiones
Kenkre <i>et al</i> (2007)	Peromyscus maniculatus Virus Sin Nombre	Estados Unidos	 Modelo SI. Población con 2 clases etarias: Adultos y juveniles. Agrega dispersión solo en juveniles. Transmisión entre clases etarias depende de las visitas de los individuos a las áreas de acción de los individuos infectados.
McCormack y Allen (2007)	<i>Oryzomys palustris</i> Virus Bayou	Estados Unidos (este de Te- xas)	Modelos SIS (los infectados se recuperan, pero no desarrollan inmunidad) y SIR (los infectados se recuperan y desarrollan in- munidad). Hay reservorios primarios y especies de roedores que pueden infectarse. La infección se mantiene, pues las espe- cies reservorios tienen mayor período de infectividad, menor tasa de recuperación y de mortalidad.
Barbera <i>et al.</i> (2008)	<i>Peromyscus maniculatus</i> Virus Sin Nombre	Estados Unidos	Modelo SI con término de difusión. Variación espacio temporal de la capacidad de carga (K). Si las condiciones del ambiente son favorables, se incrementa la población total y la de infectados, pero si son adversas, am- bas densidades decrecen, aunque la infección aún persiste en los refugios.
Abdul Karim et al (2009)	Peromyscus maniculatus Virus Sin Nombre	Estados Unidos	Modelo SI con término de difusión. Si las condiciones ambien- tales son favorables, aumenta la dispersión de la infección, ya que se genera mayor interacción entre susceptibles e infecta- dos.
Allen <i>et al</i> (2009)	Akodon montensis Virus Jacora	Paraguay	Población de reservorio primario con 4 estadios: Susceptibles- Infectados latentes-Altamente infectivos-Persistentemente in- fectivos. Población de otras especies de roedores con 4 esta- dios: Susceptibles-Infectados latentes-Agudos-Recuperados. Si ambas especies coexisten, existe mayor probabilidad de bro- tes del patógeno y persistencia de la infección en ambas espe- cies. Los encuentros interespecíficos y la transmisión del virus pueden ser el primer paso en la evolución de una nueva cadena de Hantavirus.

Autores (Año)	Hospedador y cepa viral	Área de distribución	Características del modelo, tipo de modelo, tipo de transmi-
			sión, conclusiones
Gedeon et al	Peromyscus maniculatus	Estados Unidos	Modelo SI aplicado a roedores adultos. Añade la transmisión
(2009)	Virus Sin Nombre		indirecta. Transmisión directa (entre roedores) domina en am-
	virus sin romore		bientes silvestres, mientras que en ambientes peridomesticos
			dominan ambas vías de transmisión.
Goh et al	Peromyscus maniculatus	Estados Unidos	Modelo SI. En condiciones desfavorables del ambiente, la can-
(2009)	Virus Sin Nombre		tidad de roedores infectados tiende a 0. Si las condiciones me-
	Virus Sin Homore		joran, la infección reaparece mostrando un drástico crecimiento
			de roedores infectados.
Wesley et al			Modelo SI con 3 clases etarias: Juveniles (permanecen en el
(2009)			nido), subadultos (dejan el nido para reproducirse) y adultos
			(son los que se reproducen). Considera distinción de género
			(macho vs hembras).
			El virus solo se transmite entre adultos. Reduciendo el tamaño
			poblacional disminuye la probabilidad de contactos.
Wesley et al	Clethrionomys glareolus	norte de Europa	Transmisión directa (entre roedores) e indirecta (ambiente con-
(2010)	Virus Puumala		taminado).
	virus i udinulu		Población con 3 estadios: S (Susceptibles), NI (Nuevos Infecta-
	Oligoryzomys longicauda-		dos con alta carga viral) y CI (Crónicamente infectados con
	tus	Sur de Chile	baja carga viral).
	Virus Andes		La transmisión indirecta tiene un débil impacto en los roedores
			del virus Andes, no así en Puumala. Además, en el virus Andes,
			las tasas de nacimiento, mortalidad y contacto presentan menor
			variabilidad estacional.
Yusof et al	Peromyscus maniculatus	Estados Unidos	Modelo SI. Modelo básico con término de difusión.
(2010)	Virus Sin Nombre		Si los recursos son abundantes, la difusión puede reducir la in-
			tensidad de la infección, pero no es capaz de controlarla. Pero
			si los recursos son solo moderadamente abundantes, la difusión
			puede garantizar el decrecimiento de la infección.

Autores (Año)	Hospedador y cepa viral	Área de distribución	Características del modelo, tipo de modelo, tipo de transmi- sión conclusiones
Abdullah e Is- mail (2011)	Peromyscus maniculatus Virus Sin Nombre	Estados Unidos	Sion, conclusionesModelo incluye una especie reservorio y otra especie competi- dora no reservorio.Modelo SI. A pesar de que la capacidad de carga puede ser ele- vada, la presión competitiva entre especies puede resultar en una drástica reducción en la población reservorio.
Rida <i>et al</i> (2012)	Peromyscus maniculatus Virus Sin Nombre	Estados Unidos	Modelo SI. Si las condiciones ambientales son desfavorables, cualquiera sea la cantidad de roedores infectados, su número podría redu- cirse a 0, aunque prevalecería en un número menor al de roedo- res susceptibles. Si las condiciones ambientales son favorables, se incrementa la cantidad de roedores infectados.
Reinoso y de la Rubia (2013)	Peromyscus maniculatus Virus Sin Nombre	Estados Unidos	 Población con 3 estadios: Juveniles susceptibles (sexualmente maduros), Adultos susceptibles y adultos infectados. Estudian el período inicial de la infección. Si el sistema presenta condiciones desfavorables, se genera una explosión demográfica y un retraso en la infección. En un escenario opuesto se genera una rápida declinación de la población, pero con un posible período de persistencia.
Yusof <i>et al</i> (2014)	Peromyscus maniculatus Virus Sin Nombre	Estados Unidos	Modelo SI. Adiciona población de predadores. Predación disminuye la prevalencia de infección.
Reinoso y de la Rubia (2015)	Peromyscus maniculatus Virus Sin Nombre	Estados Unidos	Población con 3 estadios: Juveniles susceptibles (sexualmente maduros), Adultos susceptibles y adultos infectados.Si la capacidad de carga en los alrededores de los refugios es baja, la infección no se propaga en el espacio.
Burger <i>et al</i> (2018)	Oryzomys palustris Virus Bayou	Estados Unidos	Modelo SEIR (Susceptibles-Expuestos-Infectados-Recupera- dos) con término de difusión. Considera ambos géneros. Simulan con igual cantidad de individuos de ambos géneros para cada estadio, pero con mayor número de susceptibles. La

			cantidad de machos susceptibles disminuye rápidamente incre- mentando su número en los restantes estadios, en contraste con las hembras.
Autores (Año)	Hospedador y cepa viral	Área de distribución	Características del modelo, tipo de modelo, tipo de transmi-
			sion, conclusiones
Liu y Zhang	Clethrionomys glareolus	Europa	Modelo SI en juveniles y adultos.
(2021)	Virus Puumala		Las simulaciones numéricas confirman los resultados teóricos
			que muestran que la limpieza del ambiente y el control de cre-
			cimiento de roedores son estrategias de control esenciales para
			reducir la infección.

1.2.4. Modelo de la dinámica poblacional de Hantavirus en roedores y humanos

El estudio de la dinámica de la infección en humanos es muy limitado. Sólo se han encontrado cinco publicaciones de Hantavirus en las que la infección interactúa entre las poblaciones de roedores y humanos. En el Cuadro 1.2 se muestran las principales características de estos modelos de transmisión de Hantavirus.

Autores (Año)	Hospedador y cepa viral	Área de distribución	Características del modelo, tipo de modelo, tipo de transmisión, con-
			clusiones
Sauvage et al	Clethrionomys glareolus	Sur de Francia	Realizan el modelo considerando una villa cercana a un bosque. Pobla-
(2007)	Virus Puumala		ción de reservorios con 3 estadios: S (Susceptibles), RI (Recientemente
(2007)			Infectados, de 1 mes de duración con alta carga viral) y CI (Crónicamente
			Infectados). Incluye transmisión directa e indirecta.
			En humanos el modelo es SIR en 2 grupos: T (Trabajadores del bosque
			que frecuentemente visitan el bosque) y V (Visitadores del bosque esporá-
			dicamente con fines recreativos).
			Sin transmisión interhumana. Una explosiva dispersión de la infección en
			roedores genera un incremento en la contaminación ambiental, resultando
	~	– <i>4</i> +	un incremento en la cantidad de humanos infectados.
Haredasht <i>et al</i>	Clethrionomys glareolus	Bélgica	Al Modelo propuesto por Sauvage <i>et al.</i> (2007) le añaden datos climáticos
(2011)	Virus Puumala		(temperatura y precipitaciones).
			Un incremento en la población de roedores induce un incremento en la
			frecuencia de contactos entre individuos de ambas especies y como resul-
			tado se incrementa el riesgo de transmisión del virus a humanos.
L1 et al (2019)	Rattus norvegicus	China	Modelo SI en roedores. Modelo SI en humanos (pero solo expone la fór-
	Virus Seoul		mula de humanos infectados).
			Modelan la dinamica de la infección en un ambiente urbano. Consideran
			variables climaticas (temperatura y precipitaciones). No detectaron efecto
			de las variables climaticas sobre la dinamica de la población de roedores.
			Si se implementa una campana de vacunación y un programa de externi-
			draméticamente
Vino et al	Anodomus agrarius	China	Madala SI an readeras silvastras y domásticos. Incluyan transmisión di
(2010)	Apouenius ugranius	Ciiiia	recta indirecta y vertical Modelo SIR en humanos
(2019)	Virus Hantaan		Concluyen que si la infección persiste en al menos una de las 2 poblacio
			nes de roedores, consecuentemente persiste en los humanos. Concluyen
			que las herramientas esenciales de control para reducir el HFRS son

Cuadro 1.2. Principales características de los modelos publicados sobre la dinámica de transmisión de Hantavirus en poblaciones de humanos

			desinfectar el ambiente, incrementar la vacunación y controlar el creci- miento de la población de roedores. Advierten que las predicciones mues- tran que la infección se convertirá en un serio problema en un futuro cer-
			cano.
Autores (Año)	Hospedador y cepa viral	Área de distribución	Características del modelo, tipo de modelo, tipo de transmisión, con-
			clusiones
Yusof e Ismail	Peromyscus maniculatus	Estados Unidos	Modelo SI en roedores. Modelo SIS en humanos.
(2019)	Virus Sin Nombre		Las simulaciones muestran que si los recursos de agua y alimento para los
· · · ·	virus Sin Homore		roedores es escasa, las poblaciones de infectados podrían reducirse a 0;
			pero si las condiciones ambientales son favorables, la cantidad de infecta-
			dos en ambas poblaciones se incrementan linealmente y la cantidad de hu-
			manos susceptibles decrece linealmente.

•

1.3. Presentación del trabajo

1.3.1. Objetivos

Con el fin de avanzar en el conocimiento de la epidemiología de la infección por Hantavirus, el presente trabajo de tesis tiene por **objetivo principal**, construir el primer modelo matemático (determinístico) de la dinámica de la infección del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH) centrado en la población humana en un escenario endémico del virus *Andes* que considera:

- i) conjuntamente a las poblaciones de humanos y de roedores,
- ii) las cuatro fases de la infección en humanos,
- iii) las dos vías de infección más importantes en los humanos,
- iv)valores de los parámetros obtenidos de censos e informes epidemiológicos de organismos oficiales y de estudios a campo, o en su defecto, en laboratorios.

Como objetivos secundarios

(i) Deducir medidas relacionadas al comportamiento epidemiológico de la infección: la *matriz de la próxima generación*, explicando el significado biológico de cada uno de sus componentes y valores umbrales, tales como el *número reproductivo básico* y los valores reproductivos tipo *T*.

1.3.2. Aportes del modelo

El modelo propuesto en la presente tesis buscó ser abarcativo, pues consideró:

1) Todas las etapas de la infección en los humanos. Se formuló un modelo compartimental, que particionó a la población humana en cinco estadios o fases referidos a la presencia y grado de severidad de la infección: (i) individuos susceptibles, (ii) individuos en fase de incubación, (iii) individuos en fase prodrómica cardiopulmonar, (iv) individuos en la fase de convalecencia e (v) individuos en la fase inmune. Es decir, se tuvo en cuenta las cuatro fases de la infección del SCPH, característica ausente en el único modelo desarrollados hasta la actualidad referido a SCPH. La razón por la que se trabajó con estas cinco etapas se debió, en primer lugar, a que cada una de ellas tiene características propias muy definidas que influyen en su dinámica; en segundo lugar, este tipo de estudio permite desarrollar un modelo más realista que contribuye a un manejo sanitario y epidemiológico más efectivo. 2) Las dos vías más importantes de transmisión de Hantavirus en los humanos para el virus *Andes* son la vectorial (del roedor al humano) y la horizontal (de humano a humano) con tasas diferenciadas según la fase de la infección que el transmisor esté transitando.

3) La inclusión en la dinámica de la transmisión a la población de roedores. Como no todos los roedores en zonas endémicas están infectados, en el modelo desarrollado en la presente tesis se incluyó a la población de roedores, dividiéndola en roedores susceptibles e infectados.

4) Valores más aproximados a la realidad para los parámetros involucrados en la dinámica de la infección. Estos valores fueron obtenidos de censos e informes epidemiológicos de organismos oficiales y de estudios a campo realizados por otros autores.

5) Transiciones más realistas entre fases de la infección. En la población humana se consideraron cambios en el número de individuos causados por natalidad, mortalidad, movimientos migratorios y a la adquisición de la infección. En las poblaciones de roedores se consideraron que los cambios del número de individuos susceptibles e infectados se debieron a la natalidad, mortalidad, movimientos migratorios y a la adquisición de la infección por vía horizontal.

1.3.3. Contenido de los capítulos

A continuación, se detalla el contenido de los capítulos de la presente tesis.

El **Capítulo I** refiere a las características de la infección en la enfermedad por Hantavirus. Se describen su agente causal, los principales reservorios naturales, los mecanismos de transmisión, etapas clínicas del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus y su tratamiento, puntos basales para la comprensión del modelo matemático propuesto. Se presenta el panorama epidemiológico de la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR) actualizado en Eurasia, África y Oceanía. En forma análoga, se presenta el panorama epidemiológico del SCPH en América, en la República Argentina y con mayor detalle en la zona andino-patagónica. Se incluye en este capítulo una breve introducción de la aplicación de modelos matemáticos en las ciencias, haciéndose referencia al uso de los mismos en Epidemiología. Con respecto a la modelación de la infección por Hantavirus, se realiza una exhaustiva revisión de modelos de la dinámica de la infección que se encuentran en la bibliografía hasta la actualidad (tanto en poblaciones de roedores como en humanos).

En el **Capítulo II** se propone un modelo matemático de la infección por Hantavirus del virus Andes en el que las principales formas de transmisión en el humano son la vectorial y la horizontal, considerando a la población humana interactuando con la de los roedores. El modelo es formulado como compartimental, y particiona a la población humana en cinco estadios o fases: individuos susceptibles, individuos en fase de incubación, individuos en fase prodrómica cardiopulmonar, individuos en fase de convalecencia e individuos en fase inmune. La población de roedores es particionada en individuos susceptibles e infectados. Las cantidades de individuos en cada uno de los siete compartimentos (uno para cada estadio de las dos poblaciones involucradas) dependen del tiempo. Se plantea un sistema de siete ecuaciones diferenciales (una para cada compartimento) y se exponen los fundamentos matemáticos para su análisis. Se realiza un estudio del mismo que permite comprender la evolución y desarrollo de la enfermedad. Se obtiene la matriz de la próxima generación (MPG), donde se detalla cada uno de sus componentes en función del modelo, y se deduce a partir de la misma, puntos de equilibrio y umbrales básicos tales como el R_0 (número reproductivo básico de la infección) y los valores reproductivos tipo T, números que determinan si la infección puede establecerse en una endemia o tiende a desaparecer.

En el **Capítulo III** se aplica el modelo propuesto a un escenario en la zona endémica del sudoeste argentino. Se obtienen las estimaciones de los parámetros involucrados, a partir de los datos oficiales, de estudios a campo o de laboratorio de otros autores o por supuestos propios. A partir de los mismos, se realiza una simulación de la dinámica de la infección, se estudia la estabilidad de los puntos de equilibrio, se realiza un estudio detallado de las estimaciones de las componentes de la matriz de la próxima generación, se estiman los valores del número reproductivo básico y los números reproductivos tipo Tde la infección. Se analiza la influencia de individuos infectados en las poblaciones intervinientes (humanos-roedores) en los tiempos hasta que aparezca el primer individuo infectado en la otra población.

Finalmente, en el Capítulo IV se presentan la discusión y las conclusiones.

CAPÍTULO II. MODELO DETERMINÍSTICO DE LA DINÁMICA DE LA TRANSMISIÓN DEL HANTAVIRUS CAUSADO POR EL VIRUS ANDES EN LA REGIÓN SURANDINA DE ARGENTINA

2.1. Introducción

En este capítulo se desarrolla un modelo compartimental determinístico de la dinámica de la infección por Hantavirus provocado por el virus *Andes* en la región surandina Argentina (ver Sección 1.1.7.4). El modelo propuesto particiona a la población humana en cinco compartimentos: humanos *susceptibles* (H_S), humanos *infectados* en la fase de *incubación* (H_{In}), en la fase *prodrómica cardiopulmonar* (H_P), en la fase de *convalecencia* (H_C) y en la fase *inmune* (H_I). Adicionalmente se considera la población de roedores silvestres, particionados en roedores *susceptibles* (R_S) y roedores *infectados* (R_I).

Este es el primer modelo matemático presentado hasta el momento que contempla las cuatro etapas de la enfermedad del SCPH en humanos y su interacción con la población de roedores reservorios del virus. La razón por la que se consideran estas cuatro fases de la enfermedad, de las cuales tres son fases clínicas de infección e infectivas (fase de incubación, prodrómica cardiopulmonar y de convalecencia), y la fase inmune, es que cada una de ellas tiene características propias que influyen de manera diferencial en la dinámica de la enfermedad como se detalló anteriormente en la Sección 1.1.5 del capítulo I.

2.2. Supuestos del modelo

La construcción del modelo propuesto se basa en los siguientes supuestos:

Se trabaja con un modelo de mezcla homogénea y aleatoria (acción de masas). Esto implica que: (i) la probabilidad de contacto entre un individuo infectado y uno susceptible es constante en cualquiera de las 2 poblaciones y (ii) las dos poblaciones involucradas (humanos y roedores) son homogéneas en cuanto a susceptibilidad, exposición y atractividad. No se considera la estructura explícita de edades, ni género en ninguna de las poblaciones. Cada compartimento está compuesto por una subpoblación homogénea, tal que los individuos que lo componen son indistinguibles unos de otros. Los parámetros pueden variar de un compartimento a otro, pero son constantes para todos los individuos dentro de un compartimento dado.

- Los humanos adquieren la infección por vía vectorial u horizontal. Los roedores se infectan por contacto con otro roedor infectado (mordeduras, contacto salivasangre en peleas o agresiones entre individuos). En ninguna de las dos poblaciones involucradas (humana y de roedores) se asume la transmisión vertical.
- Las infecciones producidas entre humanos se generan por humanos infectados en las tres fases clínicas de la infección. Los individuos inmunes no transmiten la infección.
- No se considera la posibilidad de cura de la enfermedad para los humanos, aunque pueden desarrollar inmunidad para la infección.
- El modelo tiene en cuenta la inmigración y emigración de humanos susceptibles y de humanos en las fases de incubación e inmune. En las otras fases de la enfermedad de corta duración, se supone que los movimientos migratorios son muy escasos, por lo que no son considerados. En las dos subpoblaciones de roedores (susceptibles e infectados) también se tienen en cuenta flujos dispersivos.
- Debido a la expectativa de vida de roedores en condiciones naturales, se supone que una vez infectados, los roedores permanecen infectados de por vida.
- Los roedores infectados con Hantavirus no sufren alteraciones en sus comportamientos ecológicos, fisiológicos o etológicos (comportamentales) por presentar anticuerpos positivos.

2.3. Características consideradas en la dinámica del modelo

Tamaños de las poblaciones. Se asume que los tamaños de las dos poblaciones involucradas dependen del tiempo. Así:

$$H(t) = H_{S}(t) + H_{In}(t) + H_{P}(t) + H_{C}(t) + H_{I}(t)$$
$$R(t) = R_{S}(t) + R_{I}(t)$$

denotan a la cantidad total de humanos y de roedores en el tiempo t, respectivamente. Para simplificar la notación se escriben los tamaños de las poblaciones y subpoblaciones omitiendo el tiempo, por lo tanto, H(t) se denota como H.

Movimientos migratorios. En la población humana se consideran únicamente ingresos (inmigraciones) de humanos susceptibles y de humanos en las fases de incubación e inmune, debido a la corta duración de cada una de las otras fases clínicas de la enfermedad. En la población de roedores se consideran migraciones en sus dos estados (susceptibles e infectados) de acuerdo a las siguientes tasas constantes de inmigración por unidad de tiempo:

 m_{HSi} : de humanos susceptibles,

m_{HIni}: de humanos en la fase de incubación,

 m_{HIi} : de humanos en la fase inmune,

 m_{RSi} : de roedores susceptibles,

 m_{RIi} : de roedores infectados.

Análogamente se consideran egresos (emigraciones) de los humanos susceptibles y en las fases de incubación e inmune, y de roedores (en sus dos estados) de acuerdo a las siguientes tasas de emigración por unidad de tiempo:

 m_{HSe} : de humanos susceptibles,

m_{HIne}: de humanos en la fase de incubación,

 m_{HIe} : de humanos en la fase inmune,

 m_{RSe} : de roedores susceptibles,

 m_{RIe} : de roedores infectados.

Nacimiento de susceptibles. En la población humana no existe transmisión vertical y todos los recién nacidos (susceptibles) provienen de madres susceptibles y de madres que atraviesan la fase inmune, debido a la corta duración de cada una de las otras fases clínicas de la enfermedad, con las siguientes tasas de nacimiento *per capita* por unidad de tiempo:

 b_{HS} : de humanos de madres susceptibles,

 b_{HI} : de humanos de madres en la fase inmune.

Por lo tanto, la cantidad de humanos (susceptibles) nacidos por unidad de tiempo es igual a:

$$b_{HS}H_S(t) + b_{HI}H_I(t)$$

Análogamente, tampoco existe transmisión vertical en los roedores y las tasas de nacimiento para la población de roedores son:

 b_{RS} : tasa de nacimiento de roedores de madres susceptibles,

 b_{RI} : tasa de nacimiento de roedores de madres infectadas.

Como la presencia de Hantavirus no afecta a los procesos fisiológicos de los roedores, se considera que ambas tasas son iguales.

Debido a que el crecimiento poblacional de los roedores se ajusta a una función logística con capacidad de carga K (máxima cantidad de individuos que puede soportar un ambiente), entonces consideramos a la cantidad de roedores susceptibles nacidos por unidad de tiempo igual a:

$$b_{RS}R_{S}(t)\left[1-\frac{R(t)}{K}\right]+b_{RI}R_{I}(t)\left[1-\frac{R(t)}{K}\right]=b_{RS}R(t)\left[1-\frac{R(t)}{K}\right]$$

Adquisición de la infección en humanos por vía vectorial. Se considera que habiendo R_I roedores infectados con Hantavirus, habrá gR_I infecciones por unidad de tiempo (siendo g la tasa de transmisión de la infección vectorial), de las cuales una fracción $\frac{H_s}{H}$ serán sobre humanos susceptibles. Entonces, el número de humanos infectados por unidad de tiempo debido a la transmisión por roedores, está dado por la expresión

$$g \cdot R_I(t) \cdot \frac{H_S(t)}{H(t)}$$

Adquisición de la enfermedad en humanos por vía horizontal. Se denota a_{In} , a_P , a_C , a las tasas de transmisión horizontal en humanos desde individuos en las fases de incubación, prodrómica cardiopulmonar y de convalecencia, respectivamente, por unidad de tiempo. Los términos que expresan la incorporación de humanos infectados por vía horizontal por unidad de tiempo son:

$$[a_{In} \cdot H_{In}(t) + a_P \cdot H_P(t) + a_C \cdot H_C(t)] \cdot \frac{H_S(t)}{H(t)}$$

Cambio de estado de la patología en humanos. Las tasas de transición *per capita* por unidad de tiempo en humanos a las distintas etapas de la enfermedad se denotan:

 r_{InP} : de humanos de la fase de incubación a la fase prodrómica cardiopulmonar, r_{PC} : de humanos de la fase prodrómica cardiopulmonar a la fase de convalecencia,

 r_{CI} : de humanos de la fase de convalecencia a la fase inmune.

Infectividad en la población de roedores. Se define como *s* a la tasa de transmisión de Hantavirus a roedores susceptibles desde roedores infectados por unidad de tiempo. Por lo tanto, la incorporación de roedores infectados por unidad de tiempo es igual a:

$$s \cdot R_I(t) \cdot \frac{R_S(t)}{R(t)}$$

Mortalidad. Las respectivas tasas de mortalidad *per capita* por unidad de tiempo son:

 d_{HS} : de humanos susceptibles,

 d_{HIn} : de humanos en fase de incubación,

 d_{HP} : de humanos en fase prodrómica cardiopulmonar,

 d_{HC} : de humanos en fase de convalecencia,

 d_{HI} : de humanos en fase inmune,

 d_{RS} : de roedores susceptibles,

 d_{RI} : de roedores infectados.

2.4. Modelo matemático propuesto para la dinámica de la infección en humanos y en roedores

La Figura 2.1 esquematiza el diagrama de la dinámica de la infección con las dos poblaciones interactuantes (humana y de roedores). El Cuadro 2.1 sintetiza los procesos considerados, las tasas de ocurrencia y sus respectivos efectos.

Figura 2.1. Diagrama de la dinámica de la infección por Hantavirus de acuerdo con el modelo propuesto.

Población humana



Población de roedores



Líneas punteadas indican nacimientos, mortalidades o migraciones. Líneas sólidas indican movimientos de individuos de un compartimento de la población a otro.

Proceso	Evento	Efecto	Tasa
1	Inmigración de humano susceptible	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S + 1, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I)$	m_{HSi}
2	Nacimiento de humano susceptible de madre susceptible	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S + 1, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I)$	b _{HS}
3	Nacimiento de humano susceptible de madre en fase inmune	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S + 1, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I)$	b _{HI}
4	Evolución de humano susceptible a fase de incubación por (i) humano en fase de incubación (ii) humano en fase prodrómica cardiopulmonar (iii) humano en fase de convalecencia	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S - 1, H_{In} + 1, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I)$	$\begin{array}{c} \text{(i)} a_{In} \\ \text{(ii)} a_{P} \\ \text{(iii)} a_{C} \end{array}$
5	Evolución de humano susceptible a fase de incubación por contacto con roedores infectados	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S - 1, H_{In} + 1, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I)$	g
6	Emigración de humano susceptible	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S - 1, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I)$	m _{HSe}
7	Mortalidad de humano susceptible	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S - 1, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I)$	d_{HS}
8	Inmigración de humano en fase de incubación	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In} + 1, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I)$	m _{HIni}
9	Evolución de humano en fase de incubación a fase prodrómica cardiopulmonar	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In} - 1, H_P + 1, H_C, H_I, R_S, R_I)$	r _{InP}
10	Emigración de humano en fase de incubación	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In} - 1, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I)$	m _{HIne}
11	Mortalidad de humano en fase de incubación	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In} - 1, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I)$	d _{HIn}
12	Evolución de humano en fase prodrómica cardiopulmonar a fase de convalecencia	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P - 1, H_C + 1, H_I, R_S, R_I)$	r _{PC}
13	Mortalidad de humano infectado en fase prodrómica	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P - 1, H_C, H_I, R_S, R_I)$	d_{HP}
14	Evolución de humano en fase de convalecencia a fase inmune	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C - 1, H_I + 1, R_S, R_I)$	r _{CI}
15	Mortalidad de humano en fase de convalecencia	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C - 1, H_I, R_S, R_I)$	d _{HC}
16	Inmigración de humano en fase inmune	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I + 1, R_S, R_I)$	m _{HIi}
17	Emigración de humano en fase inmune	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I - 1, R_S, R_I)$	m _{HIe}
18	Mortalidad de humano en la fase inmune	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I - 1, R_S, R_I)$	d_{HI}

Cuadro 2.1. Procesos y sus tasas de ocurrencia con sus respectivos efectos utilizados en el modelo propuesto

Cuadro 2.1. Continuación

Proceso	Evento	Efecto	Tasa
19	Inmigración de roedor susceptible	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S + 1, R_I)$	m _{RSi}
20	Nacimiento de roedor susceptible de madre susceptible	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S + 1, R_I)$	b _{RS}
21	Nacimiento de roedor susceptible de madre infectada	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S + 1, R_I)$	b _{RI}
22	Evolución de roedor susceptible a infectado por contacto con roedor infectado	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S - 1, R_I + 1)$	S
23	Emigración de roedor susceptible	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S - 1, R_I)$	m _{RSe}
24	Mortalidad de roedor susceptible	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S - 1, R_I)$	d_{RS}
25	Inmigración de roedor infectado	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I + 1)$	m _{RIi}
26	Emigración de roedor infectado	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I - 1)$	m _{RIe}
27	Mortalidad de roedor infectado	$(H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I) \rightarrow (H_S, H_{In}, H_P, H_C, H_I, R_S, R_I - 1)$	d_{RI}

2.5. Sistema de ecuaciones diferenciales del modelo

A fin de expresar los cambios temporales en los diferentes compartimentos provocados por la infección en las dos poblaciones estudiadas se emplea un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias [2.1]. Dichas ecuaciones representan las tasas de cambio de la cantidad de individuos en cada compartimento con respecto al tiempo. El sistema de ecuaciones se deriva del diagrama de la dinámica de la infección presentado en la Figura 2.1 y del Cuadro 2.1.

Sistema básico del modelo propuesto en la presente tesis (Ecuaciones 2.1)

$$\begin{cases} \frac{dH_{s}(t)}{dt} = m_{HSI} - m_{HSe} + \\ + \left[b_{HS} - d_{HS} - \frac{a_{In} \cdot H_{In}(t) + a_{P} \cdot H_{P}(t) + a_{C} \cdot H_{C}(t)}{H(t)} - g \cdot \frac{R_{I}(t)}{H(t)} \right] \cdot H_{S}(t) + b_{HI} \cdot H_{I}(t) \\ \frac{dH_{In}(t)}{dt} = m_{HInI} - m_{HIne} + \left[\frac{a_{In} \cdot H_{In}(t) + a_{P} \cdot H_{P}(t) + a_{C} \cdot H_{C}(t)}{H(t)} + g \cdot \frac{R_{I}(t)}{H(t)} \right] \cdot H_{S}(t) - (d_{HIn} + r_{InP}) \cdot H_{In}(t) \\ \frac{dH_{P}(t)}{dt} = r_{InP} \cdot H_{In}(t) - (r_{PC} + d_{HP}) \cdot H_{P}(t) \\ \frac{dH_{C}(t)}{dt} = r_{PC} \cdot H_{P}(t) - (r_{CI} + d_{HC}) \cdot H_{C}(t) \\ \frac{dH_{I}(t)}{dt} = m_{HII} - m_{HIe} + r_{CI} \cdot H_{C}(t) - d_{HI} \cdot H_{I}(t) \\ \frac{dR_{S}(t)}{dt} = m_{RSI} - m_{RSe} + \\ + b_{RS} \cdot R_{S}(t) \cdot \left[1 - \frac{R(t)}{K} \right] + b_{RI} \cdot R_{I}(t) \cdot \left[1 - \frac{R(t)}{K} \right] - s \cdot R_{I}(t) \cdot \frac{R_{S}(t)}{R(t)} - d_{RS} \cdot R_{S}(t) \\ \frac{dR_{I}(t)}{dt} = m_{RII} - m_{RIe} + s \cdot \frac{R_{I}(t) \cdot R_{S}(t)}{R(t)} - d_{RI} \cdot R_{I}(t) \end{cases}$$

Las condiciones iniciales $H_S(0)$, $H_{In}(0)$, $H_P(0)$, $H_C(0)$, $H_I(0)$, $R_S(0)$ y $R_I(0)$ son valores enteros no negativos.

2.5.1. Análisis de las poblaciones totales

a) Humana

La población total humana, H(t), satisface a la ecuación diferencial

$$\frac{dH(t)}{dt} = (m_{HS_i} + m_{HIni} + m_{HI_i}) - (m_{HS_e} + m_{HIne} + m_{HI_e}) + (b_{HS} - d_{HS}) \cdot H_S(t) - d_{HIn} \cdot H_{In}(t) - d_{HP} \cdot H_P(t) - d_{HC} \cdot H_C(t) + (b_{HI} - d_{HI}) \cdot H_I(t)$$

De este modo, la tasa de cambio en el total de humanos es una función lineal multivariable de los flujos netos en cada uno de los compartimientos de humanos susceptibles, de humanos en la fase inmune, mortalidades en los tres estados de infección y cantidad de humanos resultantes de movimientos migratorios.

b) Roedores

Si consideramos a la población total de roedores se obtiene

$$\frac{dR(t)}{dt} = m_R + R(t) \cdot \left[b_R \left(1 - \frac{R(t)}{K} \right) - d_R \right],$$
[2.3]

Donde

 $m_R = m_{RSi} - m_{RSe} + m_{Rli} - m_{Rle}$ y considerando que la infección en roedores no altera las tasas de nacimiento y de mortalidad. Por lo tanto, el cambio en la cantidad de roedores se expresa por una ecuación semejante a una logística, con capacidad de carga *K*. Este parámetro (*K*) controla la dinámica poblacional de roedores porque representa la influencia del ambiente (Abramson y Kenkre, 2002). El crecimiento logístico ha sido observado en roedores del género *Peromyscus* en laboratorio (Terman, 1968). En el Apéndice III se detalla la resolución de la ecuación 2.3, resultando ser

$$R(t) = \frac{r_2 \cdot (R(0) - r_1) - r_1 \cdot (R(0) - r_2) \cdot e^{a \cdot (r_2 - r_1) \cdot t}}{R(0) - r_1 - (R(0) - r_2) \cdot e^{a \cdot (r_2 - r_1) \cdot t}}$$
[2.4]

siendo r₁ y r₂ las soluciones de la ecuación cuadrática de R(t)

$$m_R + R(t)(b_R - d_R) - \frac{b_R}{K} \left(R(t) \right)^2 = 0$$

2.6. Fundamentos matemáticos del modelo propuesto

2.6.1. Definiciones básicas y terminología

El modelo determinístico propuesto en la presente tesis permite describir la dinámica de la infección por Hantavirus y de la enfermedad derivada en la población humana. Las variables causantes del cambio del sistema corresponden a la cantidad de humanos susceptibles y en las cuatro etapas de la infección, así como también la cantidad de roedores susceptibles e infectados, definiendo, de esta manera, siete variables dependientes. Interesa la razón o tasa de cambio de dichas variables. Se analiza el modelo propuesto mediante un sistema (puesto que las variables interactúan entre sí) de siete ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden autónomas. Recordemos el significado de estos términos (Elsgoltz, 1969; Blanchard *et al*, 1998; Zill, 2002):

- Ecuación diferencial: ecuación que contiene variables dependientes e independientes (en el sentido físico del término), además de las derivadas de una o más de las variables dependientes con respecto a una o más de las variables independientes.
- *Ecuación diferencial ordinaria:* ecuación diferencial que contiene una sola variable independiente (generalmente el tiempo, como en este estudio).
- Orden de una ecuación diferencial: es el grado de la derivada máxima en la ecuación.
- *Ecuación diferencial autónoma:* ecuación diferencial en la que no aparece en forma explícita la variable independiente, adoptando la forma

$$\frac{dy(t)}{dt} = f(y)$$

Se describe un *sistema dinámico*, como un sistema que cambia o evoluciona con el tiempo en forma continua, pues todas las variables dependientes están definidas dentro de un intervalo continuo de tiempo. Los parámetros involucrados son considerados constantes, aunque pueden ajustarse por causas geográficas o de estacionalidad.

2.6.2. Enfoques analítico, cualitativo y numérico de las soluciones de los sistemas de ecuaciones diferenciales

El análisis de los sistemas de ecuaciones diferenciales puede ilustrarse mediante tres enfoques distintos que corresponden al estudio de las soluciones de dichos sistemas y, por lo tanto, permiten predecir el comportamiento futuro de las variables que se están modelando (Blanchard *et al*, 1998; Zill, 2002).

El **enfoque analítico** busca las soluciones de las ecuaciones diferenciales como fórmulas explícitas, para posteriormente estudiar sus propiedades y hallar los valores futuros de las variables modeladas. Desafortunadamente, en la mayoría de las aplicaciones dichas soluciones no pueden encontrarse. Un tipo especial de soluciones son las **soluciones de equilibrio**, es decir, valores constantes que son soluciones del sistema.

El enfoque cualitativo o geométrico, que describe el comportamiento de las soluciones en todo su dominio, es un procedimiento muy poderoso como método alternativo de análisis, aunque no permite obtener las soluciones exactas, es decir, las verdaderas funciones que ligan a las variables dependientes con las variables independientes. Así, por ejemplo, se determina que la estabilidad se relaciona con el comportamiento de las soluciones del sistema que toman valores muy cercanos en $t = t_0$. Interesa saber si convergerán o divergirán cuando *t* se incrementa.

El tercer enfoque para resolver un sistema de ecuaciones diferenciales es el **numérico**, mediante el cual, se aproxima la solución que se busca utilizando un algoritmo a partir de un software.

2.6.3. Puntos de equilibrio de un sistema de ecuaciones diferenciales

La ecuación diferencial que se expresa mediante

$$\frac{dY}{dt} = f(Y)$$
[2.5]

es, en realidad, una ecuación vectorial que representa a un sistema de ecuaciones diferenciales autónomas, en el cual

En la mayoría de los sistemas no pueden hallarse explícitamente todas las soluciones de [2.5]. Por dicha razón, los ceros de la función vectorial **f** tienen especial importancia. Se dice que un vector real constante $\mathbf{E}' = [E_1E_2 \cdots E_n]$ es un *punto crítico* del sistema de ecuaciones diferenciales [2.5], si es un cero de **f**, esto es $\mathbf{f}(\mathbf{E}) = \mathbf{0}$. Esto significa que si **E** es un punto crítico del sistema [2.5], entonces $\mathbf{Y} = \mathbf{E}$ es una solución del mismo. A una solución $\mathbf{Y} = \mathbf{E}$ del sistema [2.5] se la conoce como *solución de equilibrio*, pues es constante para cualquier valor de *t*. Los equilibrios son las únicas soluciones constantes del sistema [2.5].

2.6.4. Noción de estabilidad de las soluciones de sistemas de ecuaciones diferenciales

Si bien la estabilidad de las soluciones de las ecuaciones diferenciales ha sido estudiada por el matemático Lyapunov (1857-1918), también ha preocupado a los matemáticos en el siglo pasado (Braum, 1990).

La estabilidad está relacionada con el comportamiento de soluciones de ecuaciones diferenciales que toman valores muy cercanos en t_0 . Cuando $t \ge t_0$, interesa saber si convergirán o divergirán.

El sistema [2.5] puede reescribirse como

$$\frac{dy_i}{dt} = f_i(y_1, y_2, ..., y_n) \qquad i = 1, 2, ..., n \qquad [2.6]$$

Se supone que las $\frac{\partial f_i}{\partial y_k}$, (i, k = 1, 2, ..., n), existen y son continuas.

Sea $\varphi_i(t)$, (i = 1, 2, ..., n), solución del sistema [2.5]. La solución $\varphi_i(t)$ se dice que es una *solución estable* si para cualquier $\varepsilon > 0$, existe un $\delta(\varepsilon) > 0$ tal que, para cualquier solución $y_i(t)$, (i = 1, 2, ..., n), de dicho sistema, cuyos valores iniciales cumplan las condiciones

$$|\mathbf{y}_i(\mathbf{t}_0) - \varphi_i(\mathbf{t}_0)| < \delta(\varepsilon) \qquad (i = 1, 2, \dots, n),$$

51

se verifican las desigualdades

$$|\mathbf{y}_i(t) - \varphi_i(t)| < \varepsilon \qquad (i = 1, 2, \dots, n), \tag{2.7}$$

para todo $t \ge t_0$. En otras palabras, la solución $\varphi_i(t)$, (i = 1, 2, ..., n) es estable, si toda solución $y_i(t)$, (i = 1, 2, ..., n) que sea suficientemente próxima a la misma en el instante inicial $t = t_0$, permanece cercana a $\varphi_i(t)$, (i = 1, 2, ..., n) para cualquier instante posterior. Si las variaciones en las condiciones iniciales son pequeñas, las soluciones correspondientes variarán poco, cualquiera sean los valores positivos de t.

Si la solución $\varphi_i(t)$, (i = 1, 2, ..., n) no sólo es solución estable, sino que, además, satisface las condiciones

$$\lim_{t \to \infty} |y_i(t) - \phi_i(t)| = 0, \quad (i = 1, 2, ..., n) \text{ si } |y_i(t_0) - \phi_i(t_0)| < \delta$$

(*i* = 1, 2, ..., *n*) para cualquier δ [2.8]

(convergencia uniforme), entonces la solución $\varphi_i(t)$ se llama *asintóticamente estable*. Por lo tanto, un punto de equilibrio es estable si cualquier solución cercana en t_0 , permanece próxima para cualquier otro valor $t > t_0$. Mientras que un punto de equilibrio es asintóticamente estable si, además, se confunde con la otra solución cuando $t \rightarrow \infty$.

Si para cualquier $\delta > 0$, arbitrariamente pequeño, no se cumplen las desigualdades [2.7] al menos para una solución $y_i(t)$, (i = 1, 2, ..., n), la solución $\phi_i(t)$, (i = 1, 2, ..., n) se llama *solución inestable*. Por lo tanto, una solución $\varphi(t)$ del sistema [2.6], es inestable, si existe al menos una solución $\mathbf{Y}(t)$, que comienza cerca de $\varphi(t)$ en $t = t_0$, pero no se encuentra cerca de ella para cualquier otro instante posterior (Elsgoltz, 1969; Krasnov *et al*, 1976; Jordan y Smith, 2007).

Se puede demostrar que el problema de estabilidad de una solución $\varphi_i(t)$ del sistema [2.5] puede reducirse al problema de estabilidad de la solución trivial $x_i(t) = 0$ de un nuevo sistema de ecuaciones, que se obtiene de [2.5] mediante la sustitución $x_i(t) = y_i(t) - \varphi_i(t)$. O sea, las soluciones del sistema [2.5] conservan las propiedades de la ecuación trivial (Els-goltz, 1969; Krasnov *et al*, 1976). Por tal motivo se centra la atención en las soluciones de equilibrio triviales.

2.6.5. Mecanismo para clasificar a las soluciones de sistemas de ecuaciones diferenciales

Sin resolver el sistema de ecuaciones diferenciales [2.5] se puede deducir el comportamiento cualitativo de las soluciones cerca de sus puntos de equilibrio, obteniendo la matriz jacobiana del sistema y sus correspondientes autovalores (Blanchard *et al*, 1998; Jordan y Smith, 2007).

El sistema [2.5] puede escribirse como

$$\begin{cases} \frac{dy_{1}(t)}{dt} = f_{1}(y_{1}, y_{2}, ..., y_{n}) \\ \frac{dy_{2}(t)}{dt} = f_{2}(y_{1}, y_{2}, ..., y_{n}) \\ \vdots \\ \vdots \\ \frac{dy_{n}(t)}{dt} = f_{n}(y_{1}, y_{2}, ..., y_{n}) \end{cases}$$
[2.9]

Si \mathbf{E} es un punto de equilibrio, entonces la *matriz jacobiana* \mathbf{J} del sistema [2.9] se expresa como la matriz de las derivadas parciales del sistema en el punto de equilibrio:

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{y}_1} & \frac{\partial f_1(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{y}_2} & \cdots & \frac{\partial f_1(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{y}_n} \\ \frac{\partial f_2(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{y}_1} & \frac{\partial f_2(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{y}_2} & \cdots & \frac{\partial f_2(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{y}_n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{y}_1} & \frac{\partial f_n(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{y}_2} & \cdots & \frac{\partial f_n(\mathbf{E})}{\partial \mathbf{y}_n} \end{bmatrix}$$

$$[2.10]$$

Para hallar los autovalores de la matriz **J** se debe resolver la *ecuación característica* det $(\mathbf{J} - \lambda \mathbf{I}) = 0$ que es una ecuación polinómica de grado *n*, donde *n* es la dimensión del sistema. Entonces, si se desarrolla el determinante se obtiene la expresión polinómica

$$a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0$$
[2.11]

Así, la estabilidad de las soluciones del sistema [2.9] se reduce a hallar los autovalores de la matriz jacobiana del sistema o equivalentemente a encontrar las raíces del polinomio [2.11], porque:

- si todos los autovalores poseen parte real negativa, entonces las soluciones que comienzan cerca del punto de equilibrio Y = E se acercan a éste cuando *t* tiende a infinito. Por lo tanto, el punto de equilibrio es asintóticamente estable;
- si todos los autovalores tienen partes reales menores o iguales a cero y no hay autovalores no nulos repetidos, la solución es estable;
- si la matriz jacobiana tiene autovalores con partes reales positivas, entonces las soluciones con condiciones iniciales cercanas del punto de equilibrio E tienden a alejarse de éste cuando *t* tiende a infinito. Se dice entonces que el punto E es un punto de equilibrio inestable.

Este método permite estudiar el comportamiento de las soluciones del sistema [2.9] algebraicamente, ya que se reduce al cálculo de los autovalores (raíces de la ecuación característica). No es necesario realizar integrales ya que el problema de la estabilidad de cualquier solución del sistema se simplifica al análisis de los signos de las partes reales de los autovalores. Pero si la ecuación característica es de grado elevado (\geq 3), su resolución es a partir de un algoritmo que permita calcular las raíces de dicha ecuación. Por eso son de gran importancia los métodos que permiten determinar si las raíces de la ecuación característica tienen o no parte real negativa, sin resolver la ecuación. El *criterio de Routh-Hurwitz* permite precisar la estabilidad, sin hallar los autovalores. Para que todas las raíces de la ecuación [2.11] tengan partes reales negativas, es necesario y suficiente que sean positivos todos los menores principales de la matriz de Hurwitz,

$\left(a_{1}\right)$	a_0	0	0		0
a_3	a_2	a_1	a_0		0
a_5	a_4	a_3	a_2	•	0
.	•	•	•		•
$\left(0 \right)$	0	0	0	0	a_n

En la diagonal principal de la matriz de Hurwitz se escriben los coeficientes del polinomio [2.11], desde a_1 hasta a_n . Las columnas están compuestas alternativamente de coeficientes con subíndices impares o pares solamente (incluido el coeficiente a_0). Los restantes elementos de la matriz, o sea, los coeficientes con subíndices mayores que n o menores que 0, se sustituyen por ceros. Los menores principales de la matriz de Hurwitz son:

$$\Delta_{1} = a_{1}, \ \Delta_{2} = \begin{vmatrix} a_{1} & a_{0} \\ a_{3} & a_{2} \end{vmatrix}, \ \Delta_{3} = \begin{vmatrix} a_{1} & a_{0} & 0 \\ a_{3} & a_{2} & a_{1} \\ a_{5} & a_{4} & a_{3} \end{vmatrix}, \ \cdots, \ \Delta_{n} = \begin{vmatrix} a_{1} & a_{0} & 0 & 0 & . & 0 \\ a_{3} & a_{2} & a_{1} & a_{0} & . & 0 \\ a_{5} & a_{4} & a_{3} & a_{2} & . & 0 \\ . & . & . & . & . \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_{n} \end{vmatrix}$$

Por lo tanto, la condición de Hurwitz se expresa así: todos los autovalores de [2.10] tienen partes reales negativas y, por lo tanto, hay estabilidad asintótica si, y sólo si, $\Delta_1 > 0$, $\Delta_2 > 0$, ..., $\Delta_n > 0$. Si alguno de estos *n* determinantes es negativo, entonces existe un autovalor de [2.9] con parte real positiva y, por lo tanto, el punto de equilibrio es inestable. Para los cálculos, primero se forma el menor Δ_n , luego se calculan sucesivamente Δ_1 , Δ_2 , etc.; si aparece un menor negativo, el sistema es inestable y no serán necesarios los cálculos siguientes (Hurwitz, 1964).

2.7. Puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales propuesto

Debido a que no es posible hallar las soluciones del sistema básico [2.1], de acuerdo con lo expuesto en la Sección 2.6.4, se analiza la naturaleza de los puntos de equilibrio. Los puntos de equilibrio del sistema básico [2.1] son las únicas soluciones constantes de dicho sistema y, por lo tanto, son los puntos en los cuales el crecimiento neto de las poblaciones es cero (las poblaciones no crecen ni decrecen en tamaño). Para hallarlos, cada una de las ecuaciones diferenciales del sistema básico [2.1] se iguala a 0. Desde el punto de vista epidemio-lógico, existen dos tipos de puntos de equilibrio: (i) el punto de equilibrio *libre de la infección*

en el que la cantidad de individuos en los estados infecciosos es 0 y, por ende, las dos poblaciones están compuestas sólo de individuos susceptibles y (ii) el punto de *equilibrio endémico*, equilibrio en el que existen individuos en al menos uno de los estados infectivos en algunas de las dos poblaciones.

2.7.1. Punto de equilibrio libre de la infección

Por definición, en el punto de equilibrio libre de infección no hay individuos infectados, y por ser un punto de equilibrio, las siete derivadas del sistema básico [2.1] deben ser nulas. Estas dos condiciones implican que en los estados de infección las tasas de inmigración deben ser igual que las correspondientes tasas de emigración.

Al describir el desarrollo demográfico en ausencia de la infección, el sistema básico [2.1] se reduce a las ecuaciones que involucran sólo a los individuos susceptibles:

$$\frac{dH_{S}(t)}{dt} = m_{HSi} - m_{HSe} + (b_{HS} - d_{HS}) \cdot H_{S}(t)$$

$$\frac{dR_{S}(t)}{dt} = m_{RSi} - m_{RSe} + b_{RS} \cdot R_{S}(t) \cdot \left[1 - \frac{R_{S}(t)}{K}\right] - d_{RS} \cdot R_{S}(t)$$
[2.13]

En la población humana, en el punto de equilibrio libre de infección, el miembro derecho de la primera ecuación diferencial [2.13] debe ser nulo:

$$m_{HSi} - m_{HSe} + (b_{HS} - d_{HS}) \cdot H_{S_0}^* = 0$$
[2.14]

Se pueden presentar distintas situaciones:

(i) $b_{HS} - d_{HS} = 0$; por lo tanto, para que la ecuación [2.14] sea nula, es necesario que $m_{HSi} - m_{HSe} = 0$. Estas dos igualdades implican una población cerrada de individuos susceptibles. En este caso, $H_{S_0}^*$, la cantidad de individuos susceptibles en el punto de equilibrio libre de infección puede tomar cualquier valor entero no negativo. Esta situación no será abordada en el presente trabajo, ya que carece de realidad.

(ii) $b_{HS} - d_{HS} \neq 0$ y $(m_{HSi} - m_{HSe}) = 0$; para satisfacer la ecuación [2.14], $H_{S_0}^* = 0$. Esto implica que en el equilibrio libre de infección no hay individuos en la población humana.

(iii) $b_{HS} - d_{HS} \neq 0$, pero $\frac{m_{HSe} - m_{HSi}}{b_{HS} - d_{HS}} < 0$; no existe punto de equilibrio libre de infección. La ecuación [2.14] tiene solución matemática pero no biológica. Una población de susceptibles

que cumpla estas condiciones está en continuo crecimiento o decrecimiento, es decir, nunca alcanza un equilibrio.

(iv) $b_{HS} - d_{HS} \neq 0$, pero $\frac{m_{HSe} - m_{HSi}}{b_{HS} - d_{HS}} > 0$, existe un único punto de equilibrio libre de infección, dado por $H_{S_0}^* = \frac{m_{HSe} - m_{HSi}}{b_{HS} - d_{HS}}$.

Con respecto a la población de roedores, en el punto de equilibrio libre de infección, el miembro derecho de la segunda ecuación diferencial [2.13] debe ser nulo:

$$\frac{b_{RS}}{K} \cdot \left[R_{S_0}^*\right]^2 - (b_{RS} - d_{RS}) \cdot R_{S_0}^* - (m_{RSi} - m_{RSe}) = 0$$
[2.15]

Por lo tanto, se pueden presentar dos puntos de equilibrio,

$$\left[R_{S_0}^*\right]_1 = \frac{(b_{RS} - d_{RS}) + \sqrt{(b_{RS} - d_{RS})^2 + 4 \cdot \frac{b_{RS}}{K} \cdot (m_{RSi} - m_{RSe})}}{2 \cdot \frac{b_{RS}}{K}}$$
[2.16]

у

$$\left[R_{S_0}^*\right]_2 = \frac{(b_{RS} - d_{RS}) - \sqrt{(b_{RS} - d_{RS})^2 + 4 \cdot \frac{b_{RS}}{K} \cdot (m_{RSi} - m_{RSe})}}{2 \cdot \frac{b_{RS}}{K}}$$
[2.17]

Para que [2.16] y /o [2.17] tengan significado biológico es necesario que

$$(b_{RS} - d_{RS})^{2} + 4 \cdot \frac{b_{RS}}{K} \cdot (m_{RSi} - m_{RSe}) \ge 0$$

Y $[R_{S_{0}}^{*}]_{1} \ge 0$ ó $[R_{S_{0}}^{*}]_{2} \ge 0.$ [2.18]

De esta manera, un posible punto de equilibrio libre de la infección presenta las siguientes coordenadas en el espacio de 7 dimensiones:

$$\left(\mathbf{E}_{0}^{*} \right)_{1} = \begin{bmatrix} H_{s_{0}}^{*} \\ H_{h_{0}}^{*} \\ H_{\rho_{0}}^{*} \\ H_{\rho_{0}}^{*} \\ H_{\ell_{0}}^{*} \\ R_{s_{0}}^{*} \\ R_{\ell_{0}}^{*} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{m_{HSe} - m_{HSi}}{b_{HS} - d_{HS}} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ (\frac{1}{b_{HS} - d_{HS}}) + \sqrt{(b_{HS} - d_{HS})^{2} + 4(b_{HS} / K)(m_{HSi} - m_{HSe})} \\ \frac{(b_{RS} - d_{RS}) + \sqrt{(b_{RS} - d_{RS})^{2} + 4(b_{RS} / K)(m_{HSi} - m_{HSe})} \\ 2\frac{b_{RS}}{K} \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\left[2.19 \right]$$

Esto implica que para que exista equilibrio libre de infección dado por [2.19] para el sistema básico [2.1] se deben verificar

Otro posible punto de equilibrio libre de infección presenta las siguientes coordenadas en el espacio de 7 dimensiones:

$$\left(\mathbf{E}_{0}^{*}\right)_{2} = \begin{bmatrix} H_{s_{0}}^{*} \\ H_{h_{0}}^{*} \\ H_{p_{0}}^{*} \\ H_{p_{0}}^{*} \\ H_{b_{0}}^{*} \\ H_{b_{0}}^{*} \\ R_{b_{0}}^{*} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{m_{HSe} - m_{HSi}}{b_{HS} - d_{HS}} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ (\frac{b_{HS} - d_{HS}}{2}) - \sqrt{(b_{HS} - d_{HS})^{2} + 4(b_{HS}/K)(m_{HSi} - m_{HSe})} \\ \frac{(2.21]}{2\frac{b_{HS}}{K}} \end{bmatrix}$$

Esto implica que para que exista punto de equilibrio libre de infección dado por [2.21] para el sistema básico [2.1] se deben verificar

$$\frac{(b_{RS} - d_{RS}) - \sqrt{(b_{RS} - d_{RS})^2 + 4 \cdot \frac{b_{RS}}{K} \cdot (m_{RSi} - m_{RSe})}}{2 \cdot \frac{b_{RS}}{K}} \ge 0$$
[2.22]

En el Apéndice I se describe un criterio para determinar la estabilidad del punto de equilibrio libre de infección. Si un punto de equilibrio resulta ser un punto estable, la introducción de unos pocos infectados resultará en que no se alterará el sistema. En cambio, si fuera inestable podrá provocar una epidemia.

2.7.2. Punto de equilibrio endémico

El punto de equilibrio endémico es el punto de equilibrio del sistema básico [2.1] en el que existen individuos en al menos un estado infeccioso de alguna de las dos poblaciones estudiadas. Por ser un punto de equilibrio se encuentra igualando a cero cada una de las ecuaciones diferenciales del sistema básico [2.1]. Al ser un sistema complejo, no pueden hallarse las fórmulas explícitas para las cantidades de individuos en cada compartimento, aunque, de existir, en el punto de equilibrio endémico se establecen las siguientes relaciones:

$$(m_{HIni} - m_{HIne}) + \left[\frac{a_{In} \cdot H_{In}^* + a_P \cdot H_P^* + a_C \cdot H_C^*}{H^*} + g \cdot \frac{R_I^*}{H^*}\right] \cdot H_S^* - (d_{HIn} + r_{InP}) \cdot H_{In}^* = 0 \qquad [2.23]$$

$$H_P^* = \frac{r_{InP} \cdot H_{In}^*}{r_{PC} + d_{HP}}$$
[2.24]

$$H_{C}^{*} = \frac{r_{PC} \cdot H_{P}^{*}}{r_{CI} + d_{HC}}$$
[2.25]

$$H_I^* = \frac{(m_{HIi} - m_{HIe}) + r_{CI} \cdot H_C^*}{d_{HI}}$$
[2.26]

$$m_{RIi} - m_{RIe} + s \cdot \frac{R_I^* \cdot R_S^*}{R^*} - d_{RI} \cdot R_I^* = 0$$
[2.27]

En el punto de equilibrio endémico se debe verificar que la cantidad de individuos en los estados infectados en los humanos son funciones lineales de la cantidad de individuos en el estado infectado inmediatamente anterior como lo expresan las ecuaciones [2.24], [2.25] y [2.26], respectivamente.

En el Apéndice II se explicitan las condiciones que deben cumplirse para que el punto de equilibrio endémico sea estable, lo que implicaría que pequeñas perturbaciones en las condiciones iniciales, como pequeñas variaciones en el número de infectados, no producirán alteraciones en la solución del sistema. Si el punto de equilibrio es estable, no hay posibilidad de erradicar la infección.

2.8. Matriz de la próxima generación (MPG)

La matriz de la próxima generación (MPG) es un método que permite estudiar la dinámica de una infección en modelos que incluyen múltiples clases de individuos infectados (Diekmann *et al*, 1990, 2010; Diekmann y Heesterbeek, 2000; Van den Driessche y Watmough, 2002; Hefferman *et al*, 2005). La utilidad de este método es que los elementos de dicha matriz tienen una clara interpretación biológica y permite obtener valores umbrales para determinar si la infección puede erradicarse o no.

Para construir la **MPG** se asume que la población puede ser clasificada en compartimentos tales que los individuos de un compartimento dado son indistinguibles unos de otros. Los parámetros pueden variar de compartimento en compartimento, sin embargo son constantes para todos los individuos que forman parte de cada compartimento. También se asume que los parámetros no dependen de la duración del tiempo en el cual un individuo ha permanecido en un compartimento. El modelo se basa en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que describen la evolución del número de individuos en cada compartimento. Se asume que de los *n* compartimentos, *m* (m > 1) consisten en individuos infectados, mientras que los remanentes corresponden a los individuos no infectados. El sistema de ecuaciones diferenciales para el modelo de trasmisión de la infección (modelo epidemiológico), que modela las tasas de cambio de x_i (siendo $x_i \ge 0$, el número de individuos en el compartimento i), se puede escribir como:

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(\mathbf{X}) = F_i(\mathbf{X}) - Y_i(\mathbf{X}) \qquad i = 1, \dots, n$$

$$f(\mathbf{X}) = \begin{bmatrix} f_1(\mathbf{X}) \\ \cdot \\ \cdot \\ f_n(\mathbf{X}) \end{bmatrix} \qquad \mathbf{X} = \begin{bmatrix} x_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ x_n \end{bmatrix} \qquad Y_i(\mathbf{X}) = \mathbf{y}_i^- - \mathbf{y}_i^+ \qquad [2.28]$$

donde

 $F_i(\mathbf{X})$: tasa de aparición de nuevas infecciones en el compartimento *i*,

 Y_i^+ : tasa de transferencia dentro del *i*-ésimo compartimento por otras formas,

 γ_i^- : tasa de transferencia fuera del *i*-ésimo compartimento.

Notar que $F_i(\mathbf{X})$ debe incluir sólo nuevas infecciones que están apareciendo, pero no debe incluir términos que describen la transferencia de individuos infectados desde un compartimento infectado a otro. Se definen $\mathbf{F} \in \mathbf{Y}$, matrices *m* x *m*, en el punto de equilibrio libre de infección (\mathbf{E}_0):

$$\boldsymbol{F} = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_i(\boldsymbol{E}_0)}{\partial x_j} \end{bmatrix} \qquad \boldsymbol{Y} = \begin{bmatrix} \frac{\partial Y_i(\boldsymbol{E}_0)}{\partial x_j} \end{bmatrix} \qquad i, j = 1, \dots, m$$
[2.29]

La matriz de la próxima generación se obtiene como el producto de la matriz **F** (matriz de los nuevos infectados que aparecen) y la inversa de la matriz **Y** (transferencias dentro y fuera de un compartimento) o simbólicamente, **MPG** = $\mathbf{F} \cdot \mathbf{Y}^{-1}$. Para su interpretación se considera una población libre de la enfermedad con un individuo infectado introducido dentro del compartimento *k* de la población. El valor de la celda (*i*, *j*) de la matriz **F**, se interpreta como la tasa por la cual nuevas infecciones son producidas en el compartimento *i* por individuos infectados en el compartimento *j*. La celda (*j*, *k*) de \mathbf{Y}^{-1} es el tiempo medio durante el cual el individuo infectado que es introducido dentro del compartimento *k* permanece en el compartimento *j* durante su vida. Así la celda (*i*, *k*) de la matriz **MPG** denota el número esperado de nuevas infecciones en el compartimento *i* producidas por el individuo infectado regionalmente introducido en el compartimento *k*, durante todo su período de infectividad.

2.8.1. Derivación de la matriz de la próxima generación para el modelo propuesto

En el modelo de transmisión de Hantavirus propuesto en el presente trabajo hay siete compartimentos (Figura 2.1), cinco de los cuales (H_{In} , H_P , H_C , H_I y R_I) corresponden a los individuos infectados. Para determinar la existencia del punto de equilibrio libre de infección se consideran las cinco ecuaciones del sistema básico [2.1] correspondientes a los estados de infección. Para que exista punto de equilibrio libre de infección es necesario que los flujos de los movimientos migratorios de los individuos infectados en las dos poblaciones estudiadas sean nulos, como se explicó en la Sección 2.7.1 del presente capítulo. Bajo este supuesto se construye la matriz de la próxima generación.

La matriz de la próxima generación (MPG) en este modelo tiene la forma:
$$\mathbf{MPG} = \begin{bmatrix} N_{HIn \to HIn} & N_{HP \to HIn} & N_{HC \to HIn} & N_{HI \to HIn} & N_{RI \to HIn} \\ N_{HIn \to HP} & N_{HP \to HP} & N_{HC \to HP} & N_{HI \to HP} & N_{RI \to HP} \\ N_{HIn \to HC} & N_{HP \to HC} & N_{HC \to HC} & N_{HI \to HC} & N_{RI \to HC} \\ N_{HIn \to HI} & N_{HP \to HI} & N_{HC \to HI} & N_{HI \to HI} & N_{RI \to HI} \\ N_{HIn \to RI} & N_{HP \to RI} & N_{HC \to RI} & N_{HI \to RI} & N_{RI \to RI} \end{bmatrix}$$

donde los elementos $N_{i\rightarrow j}$ representan el número de individuos del estado j infectados por un individuo del estado i que ingresa al sistema, durante todo el tiempo de su vida en el que permanece infeccioso.

Se definen:

$$\begin{cases} F_{1} = \left(\frac{a_{In} \cdot H_{In} + a_{P} \cdot H_{P} + a_{C} \cdot H_{C}}{H} + g \cdot \frac{R_{I}}{H}\right) \cdot H_{S} \\ F_{2} = F_{3} = F_{4} = 0 \\ F_{5} = s \cdot \frac{R_{I}}{R} \cdot R_{S} \\ Y_{1} = (d_{HIn} + r_{InP}) \cdot H_{In} \\ Y_{2} = (r_{PC} + d_{HP}) \cdot H_{P} - r_{InP} \cdot H_{In} \\ Y_{3} = (r_{CI} + d_{HC}) \cdot H_{C} - r_{PC} \cdot H_{P} \\ Y_{4} = d_{HI} \cdot H_{I} - r_{CI} \cdot H_{C} \\ Y_{5} = d_{RI} \cdot R_{I} \end{cases}$$

$$[2.30]$$

Se forma el operador $\mathbf{F}\mathbf{Y}^{-1}$ a partir de las matrices de las derivadas parciales de F_i e Y_i especificadas en el punto de equilibrio libre de infección, y resulta:

$$\mathbf{Y} = \begin{bmatrix} d_{HIn} + r_{InP} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -r_{InP} & r_{PC} + d_{HP} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -r_{PC} & r_{CI} + d_{HC} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -r_{CI} & d_{HI} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & d_{RI} \end{bmatrix}$$

Luego,

$$\mathbf{Y}^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{d_{HIn} + r_{InP}} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{r_{InP}}{(d_{HIn} + r_{InP})(r_{PC} + d_{HP})} & \frac{1}{r_{PC} + d_{HP}} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{(d_{HIn} + r_{InP})(r_{PC} + d_{HP})(r_{CI} + d_{HC})} & \frac{1}{(r_{PC} + d_{HP})(r_{CI} + d_{HC})} & \frac{1}{r_{CI} + d_{HC}} & 0 & 0 \\ \frac{1}{(d_{HIn} + r_{InP})(r_{PC} + d_{HP})(r_{CI} + d_{HC})} & \frac{1}{(r_{PC} + d_{HP})(r_{CI} + d_{HC})} & \frac{1}{r_{CI} + d_{HC}} & 0 & 0 \\ \frac{1}{(d_{HIn} + r_{InP})(r_{PC} + d_{HP})(r_{CI} + d_{HC})} & \frac{1}{(r_{PC} + d_{HP})(r_{CI} + d_{HC})} & \frac{1}{r_{II} + d_{HC}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{d_{HI}} \end{bmatrix}$$

con

$$a_{11} = \frac{a_{In}}{r_{InP} + d_{HIn}} + \frac{a_{P} \cdot r_{InP}}{(r_{InP} + d_{HIn}) \cdot (r_{PC} + d_{HP})} + \frac{a_{C} \cdot r_{InP} \cdot r_{PC}}{(r_{InP} + d_{HIn}) \cdot (r_{PC} + d_{HP}) \cdot (r_{CI} + d_{HC})}$$

$$a_{12} = \frac{a_{P}}{r_{PC} + d_{HP}} + \frac{a_{C} \cdot r_{PC}}{(r_{PC} + d_{HP}) \cdot (r_{CI} + d_{HC})}$$

$$a_{13} = \frac{a_{C}}{r_{CI} + d_{HC}}$$

$$a_{15} = \frac{g}{d_{RI}}$$

$$a_{55} = \frac{s}{d_{RI}}$$

$$[2.32]$$

donde a_{11} expresa el número esperado de nuevas infecciones en humanos en la fase de incubación producidas por un humano infectado en esa etapa de la infección que ingresa al sistema durante todo su período de infectividad. El primer término es el número de nuevos humanos infectados producidos mientras está atravesando la etapa de incubación, siendo $\frac{1}{(r_{InP}+d_{HIn})}$ el tiempo promedio de permanencia en esa fase. El segundo término representa el número de nuevos infectados producidos por un individuo, originalmente en la fase de incubación, durante el tiempo que permanece en la etapa prodrómica. Específicamente la expresión $\frac{r_{InP}}{(r_{InP}+d_{HIn})}$ representa la fracción de los individuos de la fase de incubación que evolucionan a la etapa prodrómica y $\frac{1}{(r_{PC}+d_{HP})}$ es el tiempo que un individuo permanece en esa etapa. Por lo tanto, este segundo término de a_{11} es el producto de la infectividad de individuos en el estado prodrómico, la fracción de los inicialmente infectados que sobreviven hasta este estado, y el tiempo promedio de infectividad de un individuo en este estado. En forma similar el tercer término es el producto de la infectividad a_C de individuos en el estado de convalecencia, la fracción de los inicialmente infectados que sobreviven hasta este estado, dada por $\frac{r_{InP} \cdot r_{PC}}{[(r_{InP}+d_{HIn})(r_{PC}+d_{HP})]}$, y el tiempo promedio de infectividad de un individuo en esta estado,

Análogamente, a_{12} expresa el aporte a los nuevos infectados de individuos que ingresan al sistema cuando están atravesando la etapa prodrómica cardiopulmonar durante todo su período de infectividad y a_{13} provee el aporte de los individuos que están atravesando la etapa de convalecencia de la enfermedad.

El número de nuevos humanos infectados provistos por roedores infectados es a_{15} , que involucra a g la correspondiente tasa de transmisión de reservorios y a $\frac{1}{d_{RI}}$ al tiempo que permanece infectado el roedor.

Finalmente, a_{55} expresa el número de nuevos roedores infectados producidos por el ingreso de un roedor infectado durante su completo período de infectividad supuesto en $\frac{1}{d_{RI}}$, e involucra a *s* que es la tasa de transmisión entre roedores.

Notar que de acuerdo al sistema planteado, tanto la matriz \mathbf{F} como la \mathbf{Y} , y por ende, la **MPG**, son matrices cuyos elementos son constantes y consecuentemente, no necesitan ser especializados en el punto de equilibrio libre de infección. Por lo tanto, si ese punto no existe igualmente puede obtenerse la **MPG** y los valores umbrales que de ella emergen.

La matriz $\mathbf{F}\mathbf{Y}^{-1}$ recibe el nombre de *matriz de la próxima generación* porque si (H_{In} , H_P , H_C , H_I y R_I)^T es un vector cuyos elementos representan las cantidades de hospedadores y roedores infectados primarios que originalmente ingresan al sistema en esos estados, entonces

es el vector cuyos elementos son las cantidades de hospedadores y roedores infectados producidos por los individuos infectados durante su completo período de infectividad. De esta manera la matriz de la próxima generación provee el número medio de nuevos infectados por cada infectado en cada clase, por generación. De este vector se desprenden los siguientes resultados:

- Debido a la dinámica de la infección, en los humanos sólo se producen nuevos infectados en etapa de incubación, provocados por individuos que ingresaron al sistema en dicha etapa o en las etapas prodrómica cardiopulmonar o de convalecencia. También se producen nuevos infectados generados por roedores infectados con Hantavirus.
- Los roedores sólo se infectan por el contacto con otros roedores infectados.

En este estudio, en la matriz de la próxima generación no interviene el punto de equilibrio libre de infección, pues todas sus celdas significativas están formadas por constantes. Por otra parte, tampoco intervienen las tasas de natalidad de ambas poblaciones porque la infección no es transmitida verticalmente, ni las tasas migratorias (cuyos efectos se mantienen constantes).

2.9. Número reproductivo básico (*R*₀)

Para microparásitos o virus, como es el Hantavirus, el número reproductivo básico (R_0) se define como *el número promedio de individuos infectados secundarios que provienen de la introducción de un solo individuo primario durante su período de infectividad, en una población compuesta enteramente de susceptibles* (Diekmann *et al*, 1990; Anderson y May, 1998). Este concepto es clave para el estudio epidemiológico de enfermedades infecciosas (Diekmann y Heesterbeek, 2000). Se asume implícitamente que el infectado introducido, durante su completo período de infección, se mezcla con la población huésped de la misma forma que lo hace en la población nativa (Hethcote, 2000). Por lo tanto, R_0 es la tasa de crecimiento inicial de una infección. Se refiere únicamente a la situación en la cual no existe regulación sobre la población del virus. Entonces, si $R_0 < 1$, cada individuo infectado produce, en promedio, menos de un individuo infectado y, por tanto, se puede predecir que la infección tenderá a desaparecer de la población. Una infección persistirá en la naturaleza si $R_0 > 1$, implicando que cada individuo infectado en su período de infectividad, al tener contacto con individuos susceptibles, producirá, en promedio, más de un individuo infectado, lo que diseminará la infección en la población de susceptibles, que puede finalizar en el establecimiento de una endemia estable. Por lo tanto, $R_0 = 1$ constituye el *umbral de transmisión* que debe ser superado para que la infección se propague. En una infección endémica pueden determinarse qué medidas de control y de qué magnitud serían las más efectivas para reducir R_0 por debajo del valor 1, aportando una guía de acciones como iniciativas en la salud pública (Anderson y May, 1998; Diekman y Heesterbeek, 2000; Heffernan *et al*, 2005).

Derivar R_0 para sistemas naturales en los que interactúan individuos de distintas especies capaces de infectar a otros presenta algunas complicaciones debidas al alto nivel de heterogeneidad entre las especies y las múltiples vías de transmisión para el agente infeccioso. Sin embargo, a partir de la *matriz de la próxima generación* se puede obtener R_0 , como un abordaje natural aún en modelos que incluyen múltiples clases de individuos infectados (Diekmann *et al*, 1990; Diekmann y Heesterbeek, 2000; Van den Driessche y Watmough, 2002; Hefferman *et al*, 2005).

Se establece

$$R_0 = \rho(\mathbf{MPG}) \tag{2.34}$$

con ρ (**MPG**) como el radio espectral (autovalor dominante, esto es el máximo de los módulos de los autovalores) de la matriz **MPG** (Diekmann *et al*, 1990). Para enfermedades de transmisión directa en población de humanos (ej. gripe, sarampión), la definición dada al principio de esta sección es perfectamente clara, mientras que en enfermedades transmitidas por vectores o reservorios, en la que están involucrados individuos de distintas especies (como vectores artrópodos y vertebrados reservorios u hospedadores intermediarios), R_0 representa el número promedio de infectados secundarios (tanto hospedadores como vectores) que un infectado primario puede generar en una población compuesta únicamente de individuos

susceptibles en una única generación (Chaves y Hernández, 2004; Heffernan et al, 2005; Chitnis et al, 2006; Hartemink et al, 2008; Wei et al, 2008).

2.9.1. Derivación del número reproductivo básico para el modelo propuesto

Para determinar el valor de R_0 , o sea para calcular el radio espectral de la matriz **MPG**, se expresa la matriz **MPG** $-\lambda \cdot I$.

$$\begin{bmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & a_{13} & 0 & a_{15} \\ 0 & -\lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_{55} - \lambda \end{bmatrix}$$

Por ser una matriz triangular superior, su determinante es igual al producto de los elementos de la diagonal principal. Así, el polinomio característico del determinante de esta matriz es:

$$\lambda^{3} \cdot (a_{11} - \lambda) \cdot (a_{55} - \lambda) = 0$$
[2.35]

De acuerdo a la ecuación [2.35], el autovalor dominante es el máximo de los valores a_{11} y a_{55} .

2.10. Valores reproductivos tipo *T*

En escenarios donde intervienen múltiples especies (como se explicó en la sección 2.9), el significado de R_0 es complejo pues el número promedio de hospedadores infectados por un reservorio y viceversa, el número de reservorios infectados por un hospedador debería ser "promediado" porque R_0 considera al sistema como un todo (Diekmann y Heesterbeek, 2000; Roberts y Heesterbeek, 2003; Heffernann *et al*, 2005; Hartemink *et al*, 2008; Roberts, 2008). Por esta razón se presenta el número reproductivo tipo (*type reproduction number*), *T*, que determina el número esperado de individuos de un tipo particular en una población compuesta totalmente de individuos susceptibles, teniendo en cuenta que la infección puede pasar a través de otros tipos de individuos de la misma u otra especie (Roberts y Heesterbeek, 2003; Heesterbeek y Roberts, 2007). Así, *T* permite estimar el esfuerzo de control requerido para eliminar una enfermedad infecciosa cuando el control es aplicado a una subpoblación específica. El método de la matriz de la próxima generación permite caracterizar los valores de *T*, aún en sistemas en los que se reconocen diferentes especies de individuos.

Se considera una infección que tiene múltiples tipos de hospedadores y sin pérdida de generalidad nos concentramos en el hospedador de tipo 1 (humanos). Entonces, la fórmula explícita de $T_{\rm H}$ es:

$$T_H = \boldsymbol{e}' \cdot \mathbf{MPG} \cdot [\boldsymbol{I} - (\boldsymbol{I} - \boldsymbol{P}) \cdot \mathbf{MPG}]^{-1} \cdot \boldsymbol{e}$$
[2.36]

donde **e** es el vector unitario con primer elemento igual a uno y los otros elementos iguales a cero, **I** es la matriz identidad $n \ge n$, **P** es la matriz de proyección, definida por $p_{11} = 1$, $p_{ij} = 0$ si $i \ne 1$ o $j \ne 1$, y **e**' significa que el vector está transpuesto.

Se observan las siguientes propiedades:

- (i) $T_H > 1 \Leftrightarrow R_0 > 1$
- (ii) Una infección será eliminada con el tiempo si una proporción de la población de hospedadores del tipo 1 mayor que $1 1/T_H$ es permanentemente vacunada o protegida desde el nacimiento.
- (iii) existe un reservorio distinto del 1 si $\rho[(I P) \cdot MPG] \ge 1$

2.10.1. Derivación de los valores reproductivos tipo T para el modelo propuesto

A pesar de que existen cinco tipos de individuos infectados (H_{In} , H_P , H_C , H_I y R_I), se enfoca la atención en H_{In} y R_I . Para la población humana sólo se consideró el primer estado de la infección, ya que un H_{In} puede desarrollar todos los otros estados de la enfermedad.

Usando la matriz de la próxima generación (MPG),

$$\rho[(\boldsymbol{I} - \boldsymbol{P}) \cdot \mathbf{MPG}] = max\{0, a_{55}\} = a_{55} \quad \text{y}$$

$$T_{H} = \boldsymbol{e}' \cdot \mathbf{MPG}[\boldsymbol{I} - (\boldsymbol{I} - \boldsymbol{P}) \cdot \mathbf{MPG}]^{-1} \cdot \boldsymbol{e} = a_{11} \quad [2.37]$$

donde

$$a_{11} = \frac{a_{In}}{r_{InP} + d_{HIn}} + \frac{a_{P} \cdot r_{InP}}{(r_{InP} + d_{HIn}) \cdot (r_{PC} + d_{HP})} + \frac{a_{C} \cdot r_{InP} \cdot r_{PC}}{(r_{InP} + d_{HIn}) \cdot (r_{PC} + d_{HP}) \cdot (r_{CI} + d_{HC})}$$
y

68

$$a_{55} = \frac{s}{d_{RI}}$$

donde **I** es la matriz identidad 5×5, **e** es el vector unitario con primer elemento 1 y **P** es la matriz de proyección 5×5, definida por $p_{11} = 1$, $p_{ij} = 0$ para todas las celdas restantes. Entonces, T_H es el número de casos humanos secundarios que resultarán por la introducción de un humano H_{In} durante todo su período de infectividad ya sea en forma directa o a través de cadenas de infección pasando por cualquier secuencia de humanos en las otras etapas e incluso de la otra especie considerada (roedores). Esto significa que la población de roedores, en la cual el esfuerzo de control no está dirigido, no puede sostener una epidemia por sí misma, si $\rho[(I - P) \cdot MPG] = a_{55} < 1$. La teoría establece que la infección será eliminada a través del tiempo si una proporción de la población humana mayor que $1-1/T_H$ es permanentemente protegida desde el nacimiento. Si $\rho[(I - P) \cdot MPG] \ge 1$, indica que los roedores podrían sostener el Hantavirus, entonces ningún esfuerzo de control dirigido sólo a los humanos sería capaz de prevenir la epidemia.

Finalmente, para determinar el número de R_1 en una población compuesta totalmente de individuos susceptibles, causado por un R_1 (ya que no existe transmisión del humano al roedor), denotado T_R se considera a los roedores como individuos de tipo 1. Así, redefinimos la matriz de la próxima generación como:

Entonces

$$T_{R} = \boldsymbol{e}' \cdot \mathbf{MPG}_{R} \cdot [\boldsymbol{I} - (\boldsymbol{I} - \boldsymbol{P}) \cdot \mathbf{MPG}_{R}]^{-1} \cdot \boldsymbol{e} = a_{55}$$

$$\rho[(\boldsymbol{I} - \boldsymbol{P}) \cdot \mathbf{MPG}_{R}] = max\{0, a_{11}\} = a_{11}$$
[2.38]

 T_R es el número de roedores secundarios que resultarán por la introducción de un roedor infectado (R_I) en una población compuesta de roedores susceptibles. Por tal razón es lógico que $T_R = a_{55}$. La infección desaparecerá con el tiempo, si una proporción de los roedores mayor que $1-1/T_R$ puede ser prevenida de estos infectados desde el nacimiento (como por ejemplo controlando a los roedores). Si $\rho[(I - P) \cdot MPG_R] \ge 1$, indica que los humanos pueden sostener el Hantavirus. Por lo tanto, ningún esfuerzo de control dirigido sólo a los roedores podría ser capaz de prevenir la epidemia.

2.10.2. Análisis de sensibilidad y elasticidad de R_{θ} ante variaciones de los parámetros de la MPG

El valor de R_0 depende de las magnitudes de las celdas y de los parámetros que intervienen en la **MPG**, de manera tal que cualquier cambio de ellos podrá alterar el valor de R_0 , o equivalentemente es necesario tener una medida de cuan sensible es el valor de R_0 ante cambios en los valores de una celda o de un parámetro, manteniendo los demás elementos de la **MPG** fijos en sus presentes valores.

La sensibilidad de cada celda o elemento de la matriz de la próxima generación denotada por $S_{a_{ii}}$, se expresa (Caswell, 2001)

$$S_{a_{ij}} = \frac{\partial R_0}{\partial a_{ij}} = \frac{v_i \omega_j}{\sum_k v_k w_k}$$
[2.39]

siendo w_j la *j*-ésima componente del autovector dominante a la derecha y v_i el *i*-ésimo elemento del autovector dominante a izquierda. Recordemos que si a la matriz de la próxima generación se la simboliza con **A**, los vectores **w** y **v** son el autovector dominante a derecha y a izquierda, respectivamente, si verifican,

$$Aw = R_0 w$$
 y $v^T A = R_0 v^T$

Es factible que idénticos cambios matemáticos en los valores de las celdas no sean biológicamente equivalentes (porque corresponden a distintas escalas), o no tengan sentido biológico. Para hacer comparaciones útiles entre diferentes valores de sensibilidad es necesario reescalar los valores de $S_{a_{ij}}$. La forma estándar de realizarlo es calcular *elasticidades* que miden el cambio proporcional en R_0 resultante de un cambio proporcional en la celda (Caswell, 2001). Las elasticidades son más apropiadas para juzgar la importancia relativa de las celdas (Hartemink *et al*, 2008). Matemáticamente, la elasticidad de R_0 a cambios en una celda a_{ij} , denotada $E_{a_{ij}}$ se calcula como

$$E_{a_{ij}} = \frac{a_{ij}}{R_0} S_{a_{ij}}$$
[2.40]

En forma análoga, la sensibilidad de R_0 a un parámetro p representada por el símbolo S_p mide el cambio en R_0 que resulta de cambios en p, manteniendo los demás elementos de la **MPG** fijos en sus presentes valores. Como consecuencia de que un parámetro puede estar incluido en más de una celda a_{ij} de la **MPG**, para estimar la sensibilidad de R_0 a un parámetro p se usa la fórmula

$$S_p = \sum_i \sum_j S_{a_{ij}} \frac{\partial a_{ij}}{\partial p}$$
[2.41]

Similarmente, las elasticidades son más apropiadas para juzgar la importancia relativa de los parámetros. Matemáticamente la elasticidad de R_0 a cambios del parámetro p, denotada E_p , se calcula

$$E_p = \frac{p}{R_0} S_p \tag{2.42}$$

CAPÍTULO III. APLICACIÓN DEL MODELO A LA ZONA ENDÉMICA AN-DINO PATÁGONICA ARGENTINA DONDE CIRCULA EL VIRUS ANDES

3.1. Introducción

En el presente capítulo se aplica el modelo propuesto en el capítulo II para el área andino-patagónica argentina donde circula el virus de la cepa *Andes* en forma continua, considerándola zona endémica de la infección por Hantavirus (López *et al*, 1996; Levis *et al*, 1998; Enría y Pinheiro, 2000; Lázaro *et al*, 2000; Padula *et al*, 2000; Talmon *et al*, 2014). Como se visualiza en la Figura 3.1, la zona endémica considerada incluye sur de la provincia de Neuquén, oeste de Río Negro y Chubut y noroeste de Santa Cruz. Cabe señalar que el área endémica se extiende a zonas adyacentes del vecino país de Chile (comprendiendo los departamentos de Araucanía, Los Ríos y Los Lagos).



Oligoryzomys longicaudatus

Figura 3.1. Distribución del genotipo de Hantavirus (virus *Andes* (ANDV)) y la principal especie de roedor reservorio en la zona endémica considerada (Sur andino-patagónico argentino) y 3 departamentos chilenos adyacentes.

3.2. Estimación de los parámetros

El estudio se realizó a **nivel global** considerando la región endémica de la infección durante 4 años. Se obtuvo y analizó la matriz de la próxima generación (**MPG**), a partir de la cual se estimaron valores de números umbrales básicos para el establecimiento de una endemia, conforme a lo expuesto en las Secciones 2.8, 2.9 y 2.10 del capítulo II.

La unidad de tiempo empleada en el análisis fue **el día** y las estimaciones de los parámetros se expresan en *per capita* diario. Se consideró el número de cada proceso conforme la Figura 2.1 y al Cuadro 2.1, presentados en la Sección 2.4 del capítulo II.

Se consideraron viviendas periurbanas o rurales de la zona endémica. El conjunto habitacional contenido bajo un mismo techo se denomina "domicilio", el cual está rodeado por diversas construcciones próximas, pero no contiguas y que incluyen a la vivienda. Estas construcciones componen el "peridomicilio" representado por corrales (de maderas y/o ramas, con un refugio techado para los animales), depósitos o leñeras (con paredes de madera o adobe y techos de ramas y arbustos donde se almacenan materiales y se refugian algunos animales domésticos), gallineros (de palos próximos a un árbol donde duermen las gallinas), letrinas (de adobe y techo de ramas) y cocinas (con paredes de adobe o sólo techos de ramas y arbustos, con un fogón u horno de barro). Los peridomicilios se encuentran dentro de un radio de 30 a 40 m circundante a la vivienda periurbana o rural. Estas diferentes estructuras permiten mantener las poblaciones de roedores y/o activarse como fuentes de dispersión hacia los domicilios o hacia los ambientes silvestres aledaños (Piudo *et al*, 2011; Monteverde y Hodara, 2017). Se considera que cada vivienda está habitada en promedio por 4 personas.

Sin embargo, la zona endémica para este estudio no es meramente periurbana y rural. De acuerdo con los departamentos considerados, se incluyen localidades que presentan distinto grado de urbanización, tales como Junín de los Andes, San Martín de los Andes, Villa La Angostura, Bariloche, Los Antiguos, Perito Moreno, entre otras.

Según registros del censo realizado el año 2010, la zona endémica estudiada presenta 96.312 viviendas totales, de las cuales el 70 % (67.418 viviendas) se consideran potencialmente invadidas por roedores por estar en condiciones propicias para la invasión, el establecimiento y la multiplicación de roedores silvestres, sin ninguna medida de control.

La Figura 3.2 representa al diagrama de flujo de la infección en la población humana. A continuación, se detallan las estimaciones de los parámetros involucrados. Figura 3.2. Diagrama de flujo de la dinámica de la infección en la población humana.



Líneas punteadas indican nacimientos, mortalidad o procesos migratorios. Líneas sólidas indican movimientos de individuos de una clase epidemiológica a otra.

Proceso 1. Inmigración de humano susceptible

Por lo expuesto en el capítulo I, resulta razonable tener en cuenta el fenómeno migratorio en la dinámica de la infección, aún a pequeña escala en la zona endémica. En el presente estudio no se consideraron los migrantes estacionales por trabajos de períodos cortos y temporarios (actividades de esquila o de cosecha estacional, entre otras) por carecer de datos oficiales de los mismos, que también pueden favorecer la dispersión de la infección.

La información migratoria fue extraída de la **matriz de migración**, que corresponde a una tabla de doble entrada en la cual la población residente actual de cada localidad o división político-administrativa, se consigna en las columnas de la tabla, y la población que residía anteriormente en cada localidad o división política-administrativa, en las filas. Como los censos poblacionales se realizan cada diez años, se considera el lugar de residencia habitual cinco años antes de la realización del censo.

La información migratoria utilizada fue obtenida del Cuadro P33 de los últimos datos censales oficiales del país disponibles (Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas, 2010) a cargo del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). A partir de estos datos, se estimaron las tasas de emigración e inmigración diarias en forma proporcional a la cantidad de individuos residentes de cada departamento incluido en la región endémica respecto al total de la población de la respectiva provincia. A fin de obtener estimaciones más reales, solo se consideraron los datos de los departamentos incluidos en la región endémica y no los totales de las provincias.

En un período de 5 años en la zona bajo estudio, de acuerdo con los datos del censo 2010, se estimó una población aproximada de 375.100 habitantes y se contabilizaron 25.835 inmigrantes, o sea un promedio de 15,80 inmigrantes diarios. En el presente trabajo se considera que 2 de cada 100 inmigrantes presenta la infección y que uno de ellos se encuentra en el estadio de incubación y el otro en el estadio inmune. Esta cantidad se estimó relativizando el número de casos humanos anuales correspondiente (a falta de información de la zona estudiada) a los 3 departamentos chilenos adyacentes a la región afectada en nuestro país (Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, 2017), y considerando la información de movimientos migratorios del censo 2010. La mayoría de los inmigrantes provinieron de la provincia de Buenos Aires y del extranjero. Debido a la adyacencia de la región de la infección considerada y la fronteriza chilena, se consideró que la infección provenía de las comunas chilenas colindantes (Araucanía, Los Ríos y Los Lagos). Así,

$$m_{HSi} = (15,80)(0,98) = 15,484$$

Proceso 2. Nacimiento de humano susceptible de madre susceptible

En el año 2015 se contabilizaron 40.766 nacidos vivos en las provincias de la región endémica, en una población de 2.206.010 habitantes (Ministerio de Salud de la Nación, 2016), lo que produce una tasa de natalidad diaria *per capita* de 0,000051. Por lo tanto,

$$b_{HS} = 0,000051$$

Proceso 3. Nacimiento de humano susceptible de madre en la fase inmune

Debido a que en esta zoonosis no se ha detectado transmisión congénita,

$$b_{HI} = b_{HS} = 0,000051$$

Proceso 4. Evolución de humano susceptible a fase de incubación por transmisión interhumana

Padula *et al* (1998) estimaron una tasa de transmisión interhumana diaria de 0,000934 (15 personas infectadas horizontalmente de 22 enfermos durante 2 años). Según los registros de un trabajo posterior (Talmon *et al*, 2014) se informaron 17 casos vía horizontal de 54 enfermos durante 10 años, lo que induce un valor de tasa de transmisión diaria entre humanos de 0,000086. Debido a las 3 etapas infectivas, se consideraron tasas de transmisión diferencial por lo expuesto en el capítulo I. En la etapa de incubación, el individuo infectado desconoce su condición y el tiempo de duración de esta fase puede alcanzar los 45 días, por lo cual, en este trabajo se le asignó la máxima tasa de transmisión. Este valor también fue asignado a la etapa prodrómica cardiopulmonar, ya que a pesar de ser de corta duración (entre 5 y 12 días), es la etapa más infectiva de la enfermedad. Para la etapa convaleciente, se consideró el mínimo de los valores de tasa registrados por la bibliografía. Por lo tanto,

 $a_{In} = a_P = 0,000934$ $a_C = 0,000086$

Proceso 5. Evolución de humano susceptible a fase de incubación por contacto con roedor

Padula *et al* (1998) estimaron una tasa de transmisión diaria desde el reservorio hacia el humano de 0,000435. Talmon *et al* (2014) registró un valor de tasa de transmisión

diaria de roedor al humano de 0,000188. En el presente trabajo se consideró el valor medio para dicha tasa de transmisión,

$$g = 0,000312$$

Proceso 6. Emigración de humano susceptible

Conforme al Censo 2010 y a lo expresado en el Proceso 1, en un período de 5 años en la zona bajo estudio se contabilizaron 20.805 emigrantes, o equivalentemente 11,40 emigrantes diarios. En el presente trabajo se consideró que 2 de cada 100 emigrantes presenta la infección y se encuentran uno en el estadio de incubación y el otro en el estadio inmune. Esta cantidad se estimó relativizando el número de casos humanos anuales correspondiente a los 3 departamentos chilenos adyacentes a la región afectada en nuestro país (Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, 2017). Esto implica que

$$m_{HSe} = (11, 40)(0, 98) = 11,172$$

Proceso 7. Mortalidad de humano susceptible

En el año 2015 se contabilizaron 12.305 defunciones en las provincias consideradas de la región endémica, en una población de 2.206.010 habitantes, lo que generó una tasa de mortalidad diaria *per capita* de 0,000015 (Ministerio de Salud de la Nación, 2016). Entonces,

$$d_{HS} = 0,000015$$

Proceso 8. Inmigración de humano en fase de incubación

De acuerdo con lo expuesto en el Proceso 1, en el presente trabajo se consideró que 2 de cada 100 inmigrantes presentaron la infección y que uno se encontraba en el estadio de incubación y el otro en el estadio inmune. Por lo tanto,

$$m_{HIni} = (15,80)(0,01) = 0,158$$

Proceso 9. Evolución de humano en fase de incubación a fase prodrómica

Una vez que el humano se infecta y comienza la etapa de incubación, la evolución de la enfermedad tiene tres resultados posibles, ya que el infectado permanece en esta etapa de la infección a lo sumo 45 días (de acuerdo con lo expuesto en el capítulo I). Estos 3 procesos son: la emigración, la mortalidad o la evolución a la fase prodrómica

cardiopulmonar. La información médica bibliográfica cuantitativa solo sugiere una alta probabilidad de evolución hacia la etapa prodrómica. Por tal razón, consideramos un valor de 0,90 para este parámetro. De lo expuesto en el capítulo I, la duración media de la etapa de incubación es de 30 días, lo que generó la correspondiente tasa diaria de

$$r_{InP} = 0,030$$

Proceso 10. Emigración de humano en fase de incubación

De acuerdo con lo expuesto en el Proceso 6, se consideró que dos de cada 100 emigrantes presentaron la infección y que uno estaba atravesando el estadio de incubación y el otro el estadio inmune. Conforme a lo explicado en el Proceso 8 y a la duración promedio de esta etapa infectiva, se obtuvo

$$m_{HIne} = (11,40)(0,01) = 0,114$$

Proceso 11. Mortalidad de humano en fase de incubación

Al no contar con información bibliográfica, se adopta un criterio conservador considerando que la mortalidad de un individuo transitando la etapa de incubación es igual a la mortalidad de un individuo susceptible. Entonces,

$$d_{HIn} = 0,000015$$

Proceso 12. Evolución de humano en fase prodrómica a fase convaleciente

Según Lázaro (2004), de un total de 51 pacientes, 29 atravesaron la etapa prodrómica (de 12 días de duración) y evolucionaron hacia la etapa de convalecencia, generando una tasa de evolución diaria de 0,047386. De acuerdo con Becherucci *et al* (1997) y a Cunto *et al* (2007), las tasas de evolución diaria hacia la fase convaleciente han sido estimadas en 0,051667 y 0,055556 respectivamente. Si consideramos las 3 tasas, se obtuvo un valor promedio de

$$r_{PC} = 0,051536$$

Proceso 13. Mortalidad de humano en fase prodrómica

En un estudio realizado por Lázaro (2004), de 51 pacientes que atravesaron la etapa prodrómica, 22 de ellos fallecieron, generando una tasa diaria de mortalidad de 0,035948.

En otro estudio (Cunto *et al*, 2007), de 15 pacientes prodrómicos, 5 de ellos fallecieron, generando una tasa diaria de 0,027778. Becherucci *et al* (1997) concluyeron que el 38 % de los pacientes que cursaron esta etapa fallecieron, generando una tasa diaria de 0,031667. Considerando un promedio de estos 3 valores, la tasa de mortalidad diaria en la fase prodrómica cardiopulmonar para este modelo fue

$$d_{HP} = 0,031798$$

Proceso 14. Evolución de humano en fase de convalecencia a fase inmune

Debido a la falta de información médica bibliográfica cuantitativa, como es altamente probable que de la etapa convaleciente el individuo pase a la inmune, consideramos en 0,95 como tasa de evolución total hacia la etapa inmune. De lo expuesto en el capítulo I, la duración media de la etapa de convalecencia es de 30 días, lo que generó la correspondiente tasa diaria de

$$r_{CI} = 0,031667$$

Proceso 15. Mortalidad de humano en fase de convalecencia

Al no contar con información bibliográfica, se adoptó un criterio conservador considerando que la mortalidad de un individuo transitando la etapa de convalecencia es igual a la mortalidad de un individuo susceptible. Entonces,

$$d_{HC} = 0,000015$$

Proceso 16. Inmigración de humano inmune

De acuerdo con lo expuesto en el Proceso 1, en el presente trabajo se consideró que 2 de cada 100 inmigrantes presentaron la infección y que uno se encontraba en el estadio de incubación y el otro en el estadio inmune. Debido a la corta duración de los estadios infecciosos sintomáticos de la infección, se consideró que los inmigrantes no susceptibles estaban atravesando o la etapa de incubación o la etapa inmune (ver Proceso 8). Entonces,

$$m_{HIi} = (15,80)(0,01) = 0,158$$

Proceso 17. Emigración de humano inmune

De acuerdo con lo expuesto en el Proceso 6, en el presente trabajo se consideró que 2 de cada 100 emigrantes presentaron la infección y que uno se encontraba en el estadio de incubación y el otro en el estadio inmune. Debido a la corta duración de los estadios infecciosos sintomáticos de la infección, se consideró que los emigrantes no susceptibles estaban atravesando o la etapa de incubación o la etapa inmune (ver Proceso 10). Entonces,

$$m_{HIe} = (11,40)(0,01) = 0,114$$

Proceso 18. Mortalidad de humano en fase inmune

No se ha determinado que los humanos en la fase inmune presenten una tasa de mortalidad diferencial de la de los humanos susceptibles. Por lo tanto,

$$d_{HI} = 0,000015$$

En la Figura 3.3 se muestra el diagrama de flujo de la infección en la población de roedores. A continuación, se detallan las estimaciones de los parámetros involucrados.

Figura 3.3. Diagrama de flujo de la dinámica de la infección en la población del roedor



Líneas punteadas indican nacimientos, mortalidad o procesos migratorios. Líneas sólidas indican movimientos de individuos de una clase epidemiológica a otra.

Proceso 19. Inmigración de roedores susceptibles

En un estudio previo se estimó un total de 13 roedores inmigrantes a 8 peridomicilios durante 3 años de muestreo (Monteverde y Hodara, 2017), lo que resultó 0,001484 roedor inmigrante por día en cada vivienda posible de ser habitada por roedores, o equivalentemente a 100 roedores inmigrantes por día al total de las viviendas consideradas en este trabajo. Estudios de seropositividad en la región detectaron 9,2 %, 8,8 % y 5,4 % roedores infectados (Polop *et al*, 2010; Piudo *et al*, 2005; 2011), respectivamente. Para el presente trabajo se consideró un porcentaje promedio de 8 % de roedores infectados. Por lo tanto,

$$m_{RSi} = (100)(0,92) = 92$$

Proceso 20. Nacimiento de roedor susceptible de madre susceptible

De acuerdo a Suarez y Kravetz (2001), cada 45 días se genera una nueva camada de roedores de 2 a 5 crías por parición (Celis-Diez, 2011). Debido a que el período reproductivo en roedores se concentra en los meses de primavera y verano (Spotorno *et al*, 2000) y que la expectativa de vida en condiciones silvestres es de alrededor de un año (Murúa *et al*, 1986; Guthmann *et al*, 1997), resulta que cada roedor hembra genera hasta 4 pariciones (con un promedio de 2 pariciones anuales). Considerando 3 crías en promedio por parición (Murúa y González, 1986; Pearson, 1995; Polop *et al*, 2016), se obtuvo 6 nacimientos/hembra/año, o en forma equivalente 0,016438 nacimientos diarios por hembra. Allen *et al* (2009) estimó a $b_R = 3$ nacimientos/año = 0,008219 nacimientos por día. Como se consideró igual proporción de hembras que de machos,

$$b_{RS} = 0,008219$$

Proceso 21. Nacimiento de roedor susceptible de madre infectada

De acuerdo con lo explicado en el Proceso 20, y debido a que la presencia del Hantavirus no es transmitida verticalmente ni afecta a la tasa reproductiva de los roedores, se consideró que,

$$b_{RI} = 0,008219$$

Proceso 22. Evolución de roedor susceptible a infectado

De acuerdo con Allen *et al* (2009), el parámetro de transmisión de contactos infecciosos que resultan en infección por reservorios infectados por año fue 0,075 en ambientes silvestres (0,000205 diarios). En un estudio más detallado, la tasa de contacto entre roedores fue de 0,02 por mes (0,000667 diarios) (Wesley *et al*, 2009). Considerando que el segundo trabajo se adaptó mejor a nuestro estudio, se definió

$$s = 0,000667$$

Proceso 23. Emigración de roedores susceptibles

Debido a que los roedores se concentran en los peridomicilios en busca de alimento en épocas desfavorables, según el trabajo de Monteverde y Hodara (2017), en 8 peridomicilios se registraron 2 roedores que abandonaron los domicilios para dispersarse al hábitat silvestre durante 3 años de muestreo. Esto generó 15 roedores emigrantes por día en todas las viviendas consideradas en ese estudio (o equivalentemente 0,000228 por vivienda). De acuerdo con lo expresado en el Proceso 19, el promedio de infección fue estimado en 8 %, entonces

$$m_{RSe} = (15)(0,92) = 13,8$$

Proceso 24. Mortalidad de roedores susceptibles

Según Sauvage *et al* (2007) y Gedeon *et al* (2009), la tasa de mortalidad diaria fue estimada en 0,0082, levemente inferior a la de natalidad,

$$d_{RS} = 0,0082$$

Proceso 25. Inmigración de roedores infectados

Considerando lo expuesto en el Proceso 19,

$$m_{RIi} = (100)(0,08) = 8$$

Proceso 26. Emigración de roedores infectados

De acuerdo a lo expuesto en el Proceso 23,

$$m_{RIe} = (15)(0,08) = 1,2$$

Proceso 27. Mortalidad de roedores infectados

Por lo expuesto en el Proceso 24,

 $d_{RI} = 0,0082$

Capacidad de carga de los roedores

De acuerdo con los registros demográficos obtenidos por muestreos de captura, se consideró una capacidad de carga del ambiente (*K*) en la Patagonia en 5,4 ejemplares por ha (Spotorno *et al*, 2000). Del total de la superficie considerada del área endémica del estudio (19.298.500 ha), consideramos que sólo el 40 % de la misma (7,7 millones de ha) es habitable para los roedores, porque la zona posee bastante superficie con cuerpos de agua lénticos (lagos y lagunas) y lóticos (ríos y arroyos), grandes afloramientos rocosos faltos de vegetación y grandes extensiones con alta carga animal ovina generando fuerte presión de pisoteo del lugar y dejando superficies de suelo desnudo sin vegetación. Entonces, se estimó una capacidad de carga de toda la región aproximada de $K = 4 * 10^7$ roedores.

En la Tabla 3.1 se resumen los valores de las estimaciones de los parámetros utilizados para los diferentes análisis numéricos.

Evento	Tasa	Estimación
Inmigración de humano susceptible	m_{HSi}	15,484
Nacimiento de humano susceptible de madre susceptible	b_{HS}	0,000051
Nacimiento de humano susceptible de madre en fase inmune	b_{HI}	0,000051
Evolución de humano susceptible a fase de incubación por (i) humano en fase de incubación (ii) humano en fase prodrómica cardiopulmonar (iii) humano en fase de convalecencia	(i) a_{In} (ii) a_P (iii) a_C	0,000934 0,000934 0,000086
Evolución de humano susceptible a fase de incubación por contacto con roedores	g	0,000312
Emigración de humano susceptible	m_{HSe}	11,172
Mortalidad de humano susceptible	d_{HS}	0,000015
Inmigración de humano en fase de incubación	m_{HIni}	0,158
Evolución de humano en fase de incubación a fase prodrómica car- diopulmonar	r _{InP}	0,030
Emigración de humano en fase de incubación	m _{HIne}	0,114
Mortalidad de humano en fase de incubación	d_{HIn}	0,000015
Evolución de humano en fase prodrómica cardiopulmonar a fase de convalecencia	r_{PC}	0,051536
Mortalidad de humano infectado en fase prodrómica	d_{HP}	0,031798
Evolución de humano en fase de convalecencia a fase inmune	r _{CI}	0,031667
Mortalidad de humano en fase de convalecencia	d_{HC}	0,000015
Inmigración de humano en fase inmune	m_{HIi}	0,158
Emigración de humano en fase inmune	m_{HIe}	0,114
Mortalidad de humano en la fase inmune	d_{HI}	0,000015
Inmigración de roedor susceptible	m _{RSi}	92
Nacimiento de roedor susceptible de madre susceptible	b _{RS}	0,008219
Nacimiento de roedor susceptible de madre infectada	b_{RI}	0,008219
Evolución de roedor susceptible a infectado	S	0,000667
Emigración de roedor susceptible	m _{RSe}	13,8
Mortalidad de roedor susceptible	d_{RS}	0,0082
Inmigración de roedor infectado	m _{RIi}	8
Emigración de roedor infectado	m _{RIe}	1,2
Mortalidad de roedor infectado	d _{RI}	0,0082

3.3. Resolución numérica

En la Tabla 3.2 y en la Figura 3.4 se presenta el comportamiento de la dinámica de la infección en la zona endémica considerada de acuerdo con los parámetros estimados si no se realiza ninguna medida sanitaria de control. Se propone que, al inicio de la simulación, la zona está habitada por 375.100 humanos y 67.418 roedores (un roedor por vivienda factible de ser habitada por roedores). Se asume como fuente inicial de Hantavirus que 110 de los humanos (100 en la fase de incubación y 10 en la prodrómica cardiopulmonar) y 5.393 roedores iniciales están infectados (8 % del total), situación usual en la zona. La unidad de tiempo fue el día y el tiempo horizonte fue de 4 años (1.440 días).

Días	$\mathbf{H}_{\mathbf{S}}$	HIn	HP	HC	$\mathbf{H}_{\mathbf{I}}$	Rs	RI
0	374.990	100	10	0	0	62.025	5.393
60	375.970	57	23	34	44	68.796	3.551
120	376.978	39	15	29	108	74.943	2.711
180	378.006	28	11	21	159	80.714	2.051
240	379.047	22	8	16	196	86.241	1.632
300	380.096	18	7	12	225	91.609	1.366
360	381.153	16	6	10	249	96.875	1.197
420	382.214	14	5	9	270	102.071	1.090
480	383.280	13	5	8	288	107.223	1.021
540	384.349	12	5	8	306	112.341	978
600	385.421	12	4	7	322	117.435	950
660	386.496	12	4	7	338	122.511	933
720	387.573	12	4	7	353	127.570	922
780	388.653	12	4	7	369	132.614	915
840	389.736	11	4	7	384	137.646	910
900	390.821	11	4	7	399	142.644	907
960	391.908	11	4	7	414	147.669	905
1.020	392.998	11	4	7	429	152.661	904
1.080	394.091	11	4	7	444	157.640	903
1.140	395.185	11	4	7	459	162.604	903
1.200	396.282	11	4	7	473	167.554	903
1.260	397.382	11	4	7	488	172.489	903
1.320	398.484	11	4	7	503	177.408	902
1.380	399.588	11	4	7	518	182.311	902
1.440	400.695	11	4	7	533	187.198	902

Tabla 3.2. Cantidad de humanos y roedores en cada etapa de la infección en un tiempo horizonte de 4 años.

Figura 3.4. Dinámica de la infección en humanos en la zona endémica estudiada

(A) Población humana



(B) Población de roedores



De acuerdo a los resultados de la Figura 3.4 (A) y de la Tabla 3.2, los humanos incrementaron su número en 26.150 individuos durante los 4 años de la simulación, fundamentalmente en los humanos susceptibles desde los 375.100 iniciales a los 401.250 (=400.695+11+4+7+533). Habiendo comenzado con 110 infectados (100 en la etapa de incubación y 10 en la prodrómica cardiopulmonar), ya a los 2 meses (60 días) aparecieron individuos en las 4 fases de la infección. A los 2 años y 4 meses (840 días) se estabilizó la cantidad de individuos en las 3 fases de infección: los de la fase de incubación en 11 individuos, los prodrómicos cardiopulmonares en 4 y los convalecientes en 7. Los humanos en la fase inmune incrementaron su cantidad desde el valor 0 al inicio hasta el valor 533 a los 4 años. Estos individuos pueden quedar con secuelas de la enfermedad, con disfunción en diferentes órganos, amputación de algún miembro o falanges de los pies, problemas de hipoacusia o pérdida de visión (Kuenzli *et al*, 2018).

Los resultados de la Figura 3.4 (B) y de la Tabla 3.2 muestran que la población de roedores susceptibles presentó un crecimiento semejante a una función logística. Sin embargo, en el tiempo horizonte considerado en este estudio, el crecimiento poblacional se encuentra en la fase exponencial de la función debido a la alta capacidad de carga que soporta la zona endémica. La abundancia de roedores se triplicó desde el inicio hasta los 4 años. Los reservorios infectados, que inicialmente correspondían al 8 % inicial total, disminuyeron su valor estabilizándose en 902 roedores a los 3 años y 8 meses (1320 días) de la simulación. Aunque no se muestre en la Tabla 3.2 ni en la Figura 3.4 (B), la cantidad de roedores infectados se estabiliza en 902 individuos comprobado al considerar una simulación de 10 años como tiempo horizonte. También se logró dicha estabilización en la abundancia de roedores susceptibles disminuyó considerablemente (por ejemplo con *K*= 600.000, *R*_s = 77.986).

La población total de roedores, según lo visto en la sección 2.5.1. del capítulo II, se describe por la ecuación

$$\frac{dR(t)}{dt} = m_R + R(t).(b_R - d_R) \cdot \left[1 - \frac{R(t).b_R}{K.(b_R - d_R)}\right]$$

donde

$$m_R = m_{RSi} - m_{RSe} + m_{RIi} - m_{RIe}$$

De acuerdo con los valores estimados de los parámetros se convierte en

$$\frac{dR(t)}{dt} = 85 + 0,000019.R(t).[1 - 0,000011.R(t)]$$
$$= 85 + 0,000019.R(t) - 2,05.10^{-10}.(R(t))^2$$

En el Apéndice III se presenta la resolución de esta ecuación diferencial, resultando la ecuación

$$R(t) = \frac{r_2[R(0) - r_1] - r_1[R(0) - r_2] \cdot e^{-2,05.10^{-10}(r_2 - r_1)t}}{R(0) - r_1 - [R(0) - r_2] \cdot e^{-2,05.10^{-10}(r_2 - r_1)t}}$$
[3.1]

donde r_1 y r_2 son las soluciones de la ecuación cuadrática

$$85 + 0,000019. R(t) - 2,05.10^{-10}. (R(t))^2 = 0$$

$$\Rightarrow r_1 = -600.000 \qquad r_2 = 692.682$$

y R(0) = 67.418 es el número inicial de roedores. Por lo tanto, la cantidad de roedores en función del tiempo se expresa por la función

$$R(t) = \frac{4,623084.10^{11} - 3,751584.10^{11} \cdot e^{-0,000265t}}{667.418 + 625.264) \cdot e^{-0,000265t}}$$

Por lo tanto, en la ecuación 3.1 si

$$t \to \infty \Rightarrow R(t) \to \frac{r_2[R(0) - r_1]}{R(0) - r_1} = r_2 = 692.682$$

Figura 3.5. Crecimiento en la abundancia de roedores en función del tiempo



En la Figura 3.5 se puede visualizar para la zona endémica un aumento en la abundancia de roedores en función del tiempo semejante a un crecimiento logístico. Al considerar un tiempo horizonte de 60 años (21.600 días), la población de roedores se estabilizó en aproximadamente 700.000 individuos distribuidos en toda la zona, tal como se demostró analíticamente. Este valor es sensiblemente inferior a la capacidad de carga (K) propuesta.

3.3.1. Punto de equilibrio libre de la infección

De acuerdo con la sección 2.7.1 del capítulo II, el sistema propuesto genera 2 posibles puntos de infección dados por las fórmulas 2.20 y 2.21 del capítulo II. Pero, de acuerdo con los valores estimados de los parámetros no existe punto de equilibrio libre de infección en los humanos. La población de humanos susceptibles está en continuo crecimiento. A pesar de ello, podemos analizar que ocurre en un sistema que está libre de infección si introducimos unos pocos infectados. Esto último se corrobora, pues la correspondiente matriz jacobiana (deducida en el Apéndice I), que nos permite estudiar la estabilidad de un sistema libre de la infección, presenta todos sus elementos constantes. Considerando los valores de los parámetros citados, dicha matriz jacobiana para el análisis global es

	/-0,029081	0,000934	0,000086	0	0,000312 \
I	0,03	-0,083334	0	0	0
	0	0,051536	-0,031682	0	0
	0	0	0,031667	-0,000015	0
	\ 0	0	0	0	-0,007533/

De acuerdo a los valores estimados en esta matriz y a fórmulas deducidas en el Apéndice I,

$$b_1 = 0,151645$$
 $b_2 = 0,007042$ $b_3 = 0,000123$ $b_4 = 0,000001$ $b_5 = 8,6.$ 10^{-12}

Se utiliza el criterio de Routh-Hurwitz detallado en la sección 2.6.5 del capítulo II y se obtuvo el siguiente determinante,

b_1	1	0	0	0
b_3	b_2	b_1	1	0
b_5	b_4	b_3	b_2	b_1
0	0	b_5	b_4	b_3
0	0	0	0	b_5

La condición necesaria y suficiente para que los autovalores tengan partes reales negativas es que todos los determinantes $\Delta_1 = b_1$, $\Delta_2 = b_1b_2 - b_3$,

$$\Delta_3 = b_3 \Delta_2 + b_1 (b_5 - b_1 b_4), \Delta_4 = b_5 (b_1 b_4 - b_5 - b_2 \Delta_2) + b_4 \Delta_3 \text{ y} \Delta_5 = b_5 \Delta_4 \text{ sean positivos}.$$

Para nuestros valores,

$$\Delta_{1} = b_{1} = 0,151645 > 0$$

$$\Delta_{2} = b_{1}b_{2} - b_{3} = 0,000947 > 0$$

$$\Delta_{3} = b_{3}\Delta_{2} + b_{1}(b_{5} - b_{1}b_{4}) = 9,3.10^{-8} > 0$$

$$\Delta_{4} = b_{5}(b_{1}b_{4} - b_{5} - b_{2}\Delta_{2}) + b_{4}\Delta_{3} = 9,3.10^{-14} > 0$$

$$\Delta_{5} = b_{5}\Delta_{4} = 8.10^{-25} > 0$$

Conforme a lo explicado en el Apéndice I, se demuestra que esta matriz produce cinco autovalores distintos, todos con partes reales negativas. Esto implica que *la*

introducción de unos pocos individuos infectados de cualquiera de las dos poblaciones involucradas en el modelo no altera al sistema.

3.3.2. Estimación de las componentes de la matriz de la próxima generación

La matriz de la próxima generación (**MPG**) expresada en [2.30] de la sección 2.8.1 del capítulo II, de acuerdo con los valores de los parámetros estimados es,

	/0,043998	0,012887	0,002714	0	0,038049\
I	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	\ 0	0	0	0	0,081341/

A continuación, se detalla el valor numérico de cada elemento no nulo de esta matriz, de acuerdo con lo expuesto en la sección 2.8.1.

$$a_{11} = \frac{a_{In}}{r_{InP} + d_{HIn}} + \frac{a_{P}r_{InP}}{(r_{InP} + d_{HIn})(r_{PC} + d_{HP})} + \frac{a_{C}r_{InP}r_{PC}}{(r_{InP} + d_{HIn})(r_{PC} + d_{HP})(r_{CI} + d_{HC})}$$
$$= 0,031118 + 0,011202 + 0,001678 = 0,043998$$

El número de nuevos humanos en fase de incubación producidos (sólo a partir de contacto por secreciones que dispersan pequeñas partículas de aerosol contaminadas con el Hantavirus) por un individuo en la fase de incubación durante el tiempo que transita en ese estado, en una población de individuos susceptibles, es de 0,031. El número de nuevos individuos infectados producidos, por la misma vía, por individuos que inicialmente estaban en la etapa de incubación y progresan a la etapa prodrómica cardiopulmonar es de 0,011 durante el tiempo que dura este período. Por último, aproximadamente 0,002 son los nuevos individuos infectados producidos por individuos que sobrevivieron a las etapas de incubación y prodrómica cardiopulmonar y se encuentran en fase de convalecencia durante el tiempo que permanecen en este estado. En suma, si se introduce un individuo en la fase de incubación de susceptibles, esta persona produce aproximadamente 0,044 humanos infectados en todo su tiempo de infectividad.

Es de notar que $\frac{1}{(r_{InP}+d_{HIn})}$ es el tiempo promedio de la permanencia de un individuo en la fase de incubación, que, de acuerdo a la bibliografía dura entre 7 y 45 días, según

nuestras estimaciones resultó ser de 33 días; en forma análoga $\frac{1}{(r_{PC}+d_{HP})}$ es el tiempo promedio de duración de la fase prodrómica cardiopulmonar que de acuerdo a estudios es de hasta 12 días, coincidentes con los resultados de nuestras estimaciones. Finalmente $\frac{1}{(r_{CI}+d_{HC})}$ es el tiempo promedio de duración de la etapa de convalecencia (de hasta dos meses), resultando según nuestras estimaciones en 32 días.

$$a_{12} = \frac{a_P}{r_{PC} + d_{HP}} + \frac{a_C r_{PC}}{(r_{PC} + d_{HP})(r_{CI} + d_{HC})} = 0,011208 + 0,001679 = 0,012887$$

Cuando un individuo que está atravesando la etapa prodrómica cardiopulmonar se introduce en una población de susceptibles produce, mientras permanece en ese estado, 0,011 individuos infectados; al progresar a la etapa de convalecencia, en ese estado genera aproximadamente 0,002 nuevos individuos infectados. Por lo tanto, si se introduce, en una población compuesta totalmente de susceptibles, un individuo que está atravesando la etapa prodrómica cardiopulmonar produce aproximadamente 0,013 nuevos casos durante su completo tiempo de infectividad.

$$a_{13} = \frac{a_C}{r_{CI} + d_{HC}} = 0,002714$$

Cuando un individuo que está atravesando la etapa de convalecencia se introduce en una población de susceptibles produce, mientras permanece en ese estado, aproximadamente 0,003 individuos infectados.

Es de recalcar la importancia de la diferenciación de los tres períodos de la infección en humanos. Así:

i) Si un humano que se encuentra en la etapa de incubación de la infección se introduce en una población de individuos susceptibles, el 71 % (0,031118/0,043998 en a_{11}) de los nuevos casos humanos los produce cuando transita esa etapa de la infección.

ii) Si se introduce, en una población de individuos susceptibles, un humano que está atravesando la etapa prodrómica cardiopulmonar, el 87 % de los nuevos humanos infectados (0,011208/0,012887 en a_{12}) los produce en esa etapa de la infección.

$$a_{15} = \frac{g}{d_{RI}} = 0,038049$$

Si se introduce un roedor infectado en una población compuesta enteramente de individuos susceptibles produce, durante todo su período de infectividad, 0,038 humanos infectados. Por lo tanto, de acuerdo a las estimaciones consideradas y a la densidad de población de ambas especies, se necesitan 26 roedores infectados, en promedio, para transmitir la infección al humano.

$$a_{55} = \frac{s}{d_{RI}} = 0,081341$$

Si se introduce un roedor infectado en una población compuesta enteramente de roedores susceptibles produce, durante todo su período de infectividad (estimado en 4 meses, valor de $1/d_{RI}$), 0,081 roedores infectados. Por lo tanto, se necesitan 12 roedores infectados, en promedio, para infectar a un roedor susceptible.

De acuerdo con lo expresado en la sección 2.8.1, al multiplicar la matriz **MPG** por un vector numérico que denota la cantidad de individuos primarios infectados, se obtiene la cantidad de individuos secundarios producidos por los casos primarios durante su completo período de infectividad, es decir,

/0	,043998	0,012887	0,002714	0	0,038049\	(H_{In})	
1	0	0	0	0	0	$\left(H_{P} \right)$	
	0	0	0	0	0	H _C	
	0	0	0	0	0	H_I	
	0	0	0	0	0,081341/	$\langle R_I \rangle$	
	/0,04399	$8H_{In} + 0,01$	$2887H_P + 0$,002	$2714H_{C}+0,$	038049	R_I
_			0				
-			0				
			0.001241	מו			
	\ \		0,001341	INI			

De acuerdo con el vector resultante se desprenden los siguientes resultados:

- Debido a la dinámica de la infección, en los humanos solo se producen nuevos infectados en la etapa de incubación generados por humanos o por roedores infectados
- 2) Los roedores se infectan solo por contacto con otros roedores.

3.3.3. Estimación del número reproductivo básico (R_{θ})

De acuerdo con la derivación en la sección 2.9.1 del capítulo II, el autovalor dominante es el máximo de los valores a_{11} y a_{55} . Se concluyó que el R_0 para este escenario fue estimado en un valor de $a_{55} = 0,081$. Este valor se refiere al número promedio de infectados secundarios (tantos humanos como roedores) que un único infectado (de cualquier especie) puede generar en una población compuesta completamente de individuos susceptibles en una sola generación. *Por ser un número menor a la unidad no se genera una diseminación de la infección en las poblaciones de susceptibles, por la introducción de un individuo infectado.*

3.3.4. Cálculo de los valores reproductivos tipo T

Considerando lo expuesto en la sección 2.10.1 del capítulo II, $T_H = a_{11} = 0,044$ es el número de casos humanos secundarios que resultarán por la introducción de un humano H_{In} durante todo su período de infectividad ya sea en forma directa o a través de cadenas de infección pasando por cualquier secuencia de humanos en las otras etapas e incluso de la otra especie considerada (roedores). La población de roedores, en la cual el esfuerzo de control no está dirigido, no puede sostener una epidemia por sí misma, porque $\rho[(I - P) \cdot MPG] = a_{55} = 0,081 < 1.$

Para determinar el número de roedores infectados causado por la introducción de un roedor infectado en una población compuesta totalmente de roedores susceptibles, denotado T_R ha sido derivado como el valor de $a_{55} = 0,081$. La población humana, en la que el esfuerzo de control no está dirigido, no puede sostener la epidemia por sí misma pues $\rho[(I - P) \cdot MPG_R] = a_{11} = 0,044 < 1$

3.3.5. Influencia de los roedores infectados en el tiempo hasta la aparición de la infección en humanos

Resulta interesante analizar si las variaciones en el número de roedores inicialmente infectados en las simulaciones tienen alguna consecuencia en la dinámica de la transmisión de la infección, considerando el tiempo hasta que aparece el primer humano infectado en una población compuesta totalmente de susceptibles. En la Tabla 3.3 se muestran cómo varían los tiempos de aparición de la infección en humanos con diferentes cantidades de roedores infectados.

Roedores susceptibles	Roedores infectados	Tiempo (días) en que aparece el primer infectado humano (en fase de incubación)
7.360	640	5
13.800	1.200	3
23.000	2.000	2
62.025	5.393	1

 Tabla 3.3. Tiempos de infección (en días) del primer humano ante distintas prevalencias en la población de roedores en la región estudiada

Como era de esperar, a medida que aumenta la cantidad de roedores manteniendo un 8 % de infectados, disminuyen los tiempos de aparición del primer humano infectado. La última fila corresponde a los valores utilizados en la simulación (es la primera fila de la Tabla 3.2).

3.3.6. Análisis de sensibilidad

De acuerdo con lo expresado en la sección 2.10.2 del capítulo II, la matriz de sensibilidad de la **MPG** es:

Cada elemento o celda de la matriz de sensibilidad S mide cómo un cambio en el correspondiente elemento de la MPG podría cambiar R_0 manteniendo todos los otros elementos constantes. Solo 2 celdas son no nulas y presentan valores similares: $S_{a_{51}}$ = 1,018906 (que no presenta significado biológico) y $S_{a_{55}}$ = 1 (celda que representa la cantidad de roedores infectados por roedor infectado). En contraste, cambios en las celdas $S_{a_{11}}$, $S_{a_{12}}$, $S_{a_{13}}$ y $S_{a_{15}}$, sensibilidades en celdas que indican la transmisión interhumana y de roedor al humano, que tienen efecto no significativo en R_0 . Las restantes celdas de S son nulas en correspondencia a la dinámica de la infección (solo se generan nuevos
infectados humanos en la etapa de incubación y que los humanos no transmiten el virus a los roedores).

La correspondiente matriz de elasticidad para cada celda a_{ij} de la MPG, usando la fórmula

$$E_{a_{ij}} = \frac{a_{ij}}{R_0} S_{a_{ij}}$$

es entonces

Por lo tanto, la única celda de la **MPG** que representa elasticidades de R_0 a cambios en la misma es la referida a la infección generada entre los roedores. No es de extrañar el valor 1, porque R_0 coincide con el valor de esa celda.

Para mayor detalle, se han calculado las sensibilidades y elasticidades de los parámetros involucrados en los procesos de infección de los roedores (Tabla 3.4).

 Tabla 3.4. Valores de sensibilidad y elasticidad de los estimadores de los parámetros involucrados en los procesos de infección de los roedores.

Parámetro	Significado	Sensibilidad	Elasticidad
g	Evolución de un humano susceptible a fase de incubación por contacto con	0	0
	roedores infectados		
d_{RI}	Mortalidad de roedor infectado	-9,919691	-1
S	Evolución de un roedor susceptible a infectado por contacto con roedor in- fectado	121,951220	1

Valores de sensibilidad y, por ende, de elasticidad negativos, indican que incrementos en los parámetros implican decrecimientos en R_0 . El parámetro correspondiente a la infección de roedores a humanos (g) presenta sensibilidad, y por ende, elasticidad nula, pues este parámetro no interviene en la fórmula de R_0 .

De acuerdo con el modelo propuesto (ecuaciones 2.1, capítulo II), a la derivación del número reproductivo básico (sección 2.9.1, capítulo II) y a las estimaciones de los parámetros (sección 3.2 del capítulo III), en el escenario estudiado

$$R_0 = T_R = a_{55} = \frac{S}{d_{RI}}$$

Por lo tanto, R_0 resultó ser directamente proporcional a la tasa de infección entre roedores (por contacto entre un roedor infectado y uno susceptible), *s*, e inversamente proporcional a tasa de mortalidad de roedores infectados, d_{RI} . Esto implicaría que si, por ejemplo, *s* aumenta en un 50 % su valor (s = 0,001), R_0 también aumenta en dicha cantidad ($R_0 = 0,162$) y si disminuye un 50 % su valor (s = 0,000333), también R_0 disminuye en dicha cantidad ($R_0 = 0,041$). Pero si d_{RI} aumenta su valor en un 50 % ($d_{RI} = 0,0123$), R_0 disminuye su valor en un 50 % ($R_0 = 0,041$) y si d_{RI} disminuye su valor a la mitad ($d_{RI} =$ 0, 0041), R_0 aumenta su valor al doble ($R_0 = 0,123$).

También se estudió la sensibilidad y elasticidad de los parámetros involucrados en la transmisión horizontal en humanos, reemplazando el valor de R_0 por el valor de T_H $=a_{11}$ en las fórmulas correspondientes (sección 2.10.2, capítulo II). En la Tabla 3.5 se detallan los valores de sensibilidad y elasticidad para los parámetros relacionados que intervienen en el cálculo del valor de T_H .

Parámetro	Significado	Sensibilidad	Elasticidad	
a _{In}	Transmisión del virus por un humano en la fase de incubación	ransmisión del virus por un humano en la fase de incubación 33,316675		
a _P	Transmisión del virus por un humano en la fase prodrómica cardiopulmonar	11,993907	0,254610	
a _c	a_c Transmisión del virus por un humano en la fase de convalecencia		0,038152	
r _{InP}	Evolución de humano en fase de incu- bación a fase prodrómica cardiopulmo- nar	e humano en fase de incu- e prodrómica cardiopulmo- nar -1,036526		
r _{PC}	Evolución de humano en fase prodró- mica cardiopulmonar a fase de conva- lecencia	-0,121914	-0,142801	
r _{CI}	Evolución de humano en fase de con- valecencia a fase inmune	-0,052956	-0,0381173	
d_{HIn}	Mortalidad de humano en fase de incu- bación	-1,465866	-0,000500	
d_{HP}	Mortalidad de humano en fase prodró- mica	ortalidad de humano en fase prodró- mica -0,033573		
d_{HC}	Mortalidad de humano en fase de con- valecencia	-0,052974	-0,000018	

Tabla 3.5. Sensibilidad y elasticidad de los parámetros involucrados en el valor de T_H

Valores de sensibilidad y, por ende, de elasticidad negativos, indican que incrementos en los parámetros implican decrecimientos en el valor de T_H . Elevados valores de sensibilidad correspondieron a parámetros involucrados en la transmisión interhumana $(a_{In}, a_P \ y \ a_C)$. Otros parámetros que produjeron, en valor absoluto, cantidades mayores de sensibilidad fueron los de evolución desde la etapa de incubación a la prodrómica cardiopulmonar (r_{InP}) y la mortalidad de los humanos infectados en la etapa de incubación (d_{HIn}) . En cuanto a la elasticidad, los mayores valores absolutos fueron los correspondientes a la transmisión del virus a partir de un humano en la fase de incubación y el de la evolución desde esta etapa a la prodrómica cardiopulmonar. La sensibilidad y la elasticidad del modelo al resto de los parámetros involucrados en T_H resultaron ser despreciables.

Para evaluar los efectos de las sensibilidades se obtuvieron las magnitudes de T_H ante cambios (±50 %) en los parámetros involucrados en su fórmula (Tabla 3.6), manteniendo el resto de los parámetros en sus valores originales estimados.

Parámetro	Valor estimado	Valor mínimo	T_H	Valor máximo	T_H
a_{In}	0,000934	0,000467	0,028	0,001401	0,060
a_P	0,000934	0,000467	0,038	0,001401	0,050
a _c	0,000086	0,000043	0,043	0,000129	0,045
r _{InP}	0,03	0,015	0,075	0,045	0,023
r _{PC}	0,051536	0,025768	0,049	0,077304	0,041
r _{CI}	0,031667	0,015833	0,046	0,047500	0,043
d_{HIn}	0,000015	0,000008	0,044	0,000023	0,044
d_{HP}	0,031798	0,015899	0,047	0,047697	0,042
d _{HC}	0,000015	0,00008	0,044	0,000023	0,044

Tabla 3.6. Cambios en el valor de T_H producidos por cambios (±50 %) en sus parámetros

La Tabla 3.6 corrobora que T_H , estimado en un valor de 0,044, fue sensible a los valores de las tasas de transmisión del virus desde humanos en las etapas de incubación (a_{In}) y prodrómica cardiopulmonar (a_P) y a la evolución de humanos en fase de incubación a fase prodrómica cardiopulmonar (r_{InP}) . Una disminución del 50 % de los valores estimados de las tasas de transmisión desde humanos en las fases de incubación y prodrómica cardiopulmonar generó una disminución en el valor de T_H , pero la misma disminución en la tasa de evolución desde la etapa de incubación a la prodrómica

cardiopulmonar generó un mayor aumento en el valor de T_H . Esto último podría deberse a que, al disminuir dicha tasa de evolución, se incrementa el tiempo de permanencia en esa etapa de la infección, que es la más infectiva. El incremento en un 50 % de los valores estimados de las tasas de transmisión desde humanos en las fases de incubación y prodrómica cardiopulmonar generó un aumento en el valor de T_H , pero un incremento del 50 % en la tasa de evolución desde la etapa de incubación a la prodrómica cardiopulmonar generó un menor valor de T_H (esto es porque al aumentar el valor de esa tasa de evolución, se disminuye el tiempo de permanencia en esa etapa que es la más infectiva). El valor de T_H fue insensible frente a cambios de las tasas de transmisión desde humanos en la etapa de convalecencia, de evolución a partir de la etapa prodrómica cardiopulmonar y a las de mortalidades en las diferentes etapas infectivas.

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

DISCUSIÓN

La infección en los humanos generada por los Hantavirus, a pesar de que en algunas cepas tiene consecuencias letales es de alcance global. El descubrimiento de la enfermedad es reciente. A partir de la década del '30 comenzó a ser estudiada por rusos y japoneses (sección 1.1, capítulo I). En la actualidad, aproximadamente entre 150.000 a 200.000 personas son hospitalizadas con el FHSR (infección circulante en Eurasia) con tasas de mortalidad de hasta el 10 % según la cepa viral (Liu y Zhang, 2021). En los últimos años han sido reportados casos de FHSR en distintos países africanos (Jiang et al, 2017). Con respecto a Oceanía no se han reportado infecciones en humanos, a pesar de haberse detectado roedores infectados con Hantavirus; pudiendo deberse a un diagnóstico clínico equivocado o a inadecuadas técnicas de laboratorio (Llah et al, 2018). Con respecto al SCPH (modelado en esta tesis), recién en 1993 se identificó la infección en América a partir de un brote epidémico ocurrido en Estados Unidos. Desde ese momento hasta 2018 se han comunicado más de 6.300 casos, de los cuales el 47 % corresponden a casos confirmados en Argentina y Chile (Ministerio de Salud de Chile, 2019; Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2018). Las tasas de mortalidad son muy variables dependiendo de las cepas virales circulantes y de las naciones informantes, variando entre 15 % en Paraguay y 47 % en Bolivia (OMS, 2019; Milholland et al, 2018). En nuestro país los primeros casos se detectaron en 1995 y se han podido diferenciar hasta 8 cepas virales asociadas a casos humanos, las que causan una mortalidad de entre 10 y 30 % de los infectados (Martínez et al, 2010). Hasta principios de 2020 se han confirmado 1.982 casos de SCPH en Argentina distribuidos en 4 regiones endémicas geográfica y ecológicamente diferentes (sección 1.1.7.4, capítulo I) (Reporte Epidemiológico de Córdoba, 2019). Una de las regiones corresponde a la zona sur andina patagónica argentina chilena (donde circula el virus Andes transmitido por Oligoryzomys longicaudatus), cuya dinámica de infección se abordó en el presente trabajo.

Para la mejor comprensión de la dinámica de la infección en las distintas poblaciones de hospedadores, se han desarrollado diferentes modelos matemáticos durante los últimos 20 años (Cuadro 2.1, capítulo II). Sin embargo, la mayoría de los modelos (28 desarrollados hasta el momento) se han concentrado en la interacción entre los roedores reservorios y la cepa viral (Abramson y Kenkre 2002; Aguirre *et al*, 2002; Abramson *et* *al*, 2003; Allen *et al*, 2003, 2006, 2008; Sauvage *et al*, 2003; Wolf, 2004; Peixoto y Abramson, 2006; Wolf *et al*, 2006; Abramson, 2007; Adler *et al*, 2007; Kenkre *et al*, 2007; McCorman y Allen 2007; Barbera *et al*, 2008; Abdul Karim *et al*, 2009; Allen *et al*, 2009; Gedeon *et al*, 2009; Goh *et al*, 2009; Wesley *et al*, 2009, 2010; Abdullah e Ismail 2011; Rida *et al*, 2012; Reynoso y de la Rubia, 2013, 2015; Yusof *et al*, 2014; Bürger *et al*, 2018; Liu y Zhang, 2021). Como se detalla en el capítulo I, cada uno de ellos ha generado nuevos aportes para el conocimiento de la misma, con distintos grados de realismo con números ficticios y limitación en la estimación de los parámetros reales de los procesos involucrados en la dinámica.

Luego de una búsqueda bibliográfica exhaustiva, solamente cinco modelos matemáticos han sido desarrollados para predecir la emergencia de hantavirus en poblaciones humanas (Sauvage et al, 2007; Haredasht et al, 2011; Li et al, 2019; Xiao et al, 2019; Yusof e Ismail, 2019) (Cuadro 2.2, capítulo II). Estos modelos contemplan 3 estadios en la población de roedores reservorios (susceptibles, infectados recientemente e infectados crónicamente) (Sauvage et al, 2007; Haredasht et al, 2011) o proponen Modelos SI (considerando solo 2 estadios en la población) (Li et al, 2019; Xiao et al, 2019; Yusof e Ismail, 2019). En la población humana se diferenciaron dos tipos de modelos. Modelos simples con dos compartimentos (Modelos SI: susceptibles e infectados), abordando la dinámica de la infección en ambientes urbanos en un área endémica de China (Li et al, 2019) hasta modelos con 3 compartimentos. Los modelos SIR consideraron individuos susceptibles, infectados y recuperados al modelar la dinámica de la FHSR (Sauvage et al, 2007; Haredasht et al, 2011; Xiao et al, 2019). Mientras que el único modelo propuesto para modelar la dinámica de la infección de SCPH se planteó un modelo SIS (susceptibles, infectados y susceptibles) para la transmisión del virus Sin Nombre distribuido en la región norte del continente americano (Yusof e Ismail, 2019). Todos estos modelos solo contemplaron la vía de transmisión de la inhalación de pequeñas partículas de aerosol contaminadas por el virus eliminadas en las heces y orina de roedores infectados. Estos modelos fueron planteados para la transmisión de las tres cepas virales presentes en Eurasia (Puumala, Hantaan y Seoul), agentes etiológicos de la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR), y para el virus Sin Nombre (agente etiológico del SCPH) circulante en América del Norte cuyo reservorio silvestre es Peromyscus maniculatus.

En base a lo expuesto anteriormente y contemplando la bibliografía médica consultada, el presente trabajo es el primer modelo matemático más detallado en los estudios epidemiológicos centrados en humanos desarrollado hasta la actualidad. Esta investigación es pionera en varios aspectos relevantes considerados en la modelización:

- Es el primer modelo que permite evaluar la dinámica de la transmisión del SCPH en la población humana interactuando con la población de roedores reservorios de la cepa viral *Andes*.
- 2) Es el primer modelo compartimental que considera las 4 etapas clínicas de la infección del SCPH en la población de humanos (tres de las cuales son infectivas) y su interacción con 2 posibles estados en la población de reservorios (Modelo SI: susceptibles e infectados). El modelo propuesto incluye 27 procesos que influyen en la dinámica de la transmisión: movimientos migratorios, natalidad y mortalidad diferenciados para las distintas etapas en humanos, tasas de evolución de los distintos estadios al siguiente, las 2 vías de infección más importantes en los humanos (inhalación de aerosoles provenientes de excretas y secreciones de roedores infectados y transmisión interhumana) y en los roedores, encuentros agonísticos entre adultos susceptibles y adultos infectados con Hantavirus.
- 3) Este modelo es el primero aplicado a la dinámica de la infección explicando la estimación de cada parámetro involucrado para la zona endémica andino-patagónica argentina y departamentos adyacentes de Chile donde circula el virus de la cepa *Andes* en forma continua.
- 4) Por ser un modelo de transmisión de SCPH causado por el virus Andes, este modelo propuesto es el único que considera la vía de transmisión interhumana (a través de secreciones por saliva o estornudos) con tasas de transmisión diferenciadas según la fase de infección que el individuo esté transitando. Esta vía de transmisión se ha demostrado que es exclusiva para la cepa viral Andes en el mundo hasta el momento.
- 5) Otro aspecto relevante de dicha modelación es la obtención (por primera vez) de la fórmula explícita de la cantidad de roedores en función del tiempo, la cual queda explicada a través de una función semejante a una logística (ecuación 2.4, capítulo II), la cual es aplicable a cualquier población de roedores reservorios de cualquier cepa viral de Hantavirus.
- 6) En el análisis del modelo propuesto se determina la matriz de la próxima generación (**MPG**), interpretando por primera vez cada uno de sus elementos en términos biológicos. El análisis de sensibilidad y elasticidad mostraron que R_0 resultó ser robusto a cambios en los parámetros referidos a la población humana,

pero sensible a cambios en los parámetros que involucran a la infestación generada por los roedores y por la mortalidad de los roedores infectados. Resultados similares fueron obtenidos por Abdullah e Ismail (2011) en un modelo que solo considera la población de roedores en Estados Unidos y Sauvage *et al* (2007) en un modelo que involucra población humana y de roedores para la transmisión de FHSR.

Toda investigación llevada a cabo en un sistema natural bajo un escenario real permite estimar los valores de los parámetros poblacionales de manera realista. En el desarrollo de esta tesis (capítulo III) se explicó detalladamente cómo se obtuvieron los valores de los parámetros involucrados en el modelo. En este esfuerzo se integró la información más relevante generada en los trabajos realizados en el área de estudio en los últimos años, como así también una aproximación realista evitando la excesiva manipulación en la parametrización de los modelos previos. Sin embargo, el modelo propuesto es determinístico y presenta la limitante que los parámetros toman valores constantes, es decir son independientes del tiempo. Otra limitante es que las condiciones ambientales se mantuvieron constantes y no se realizó ningún tipo de control sobre la población de roedores. Por esta razón, la resolución numérica en el escenario considerado solamente abarca un período horizonte de 4 años.

Con respecto a la población de roedores susceptibles, esta se incrementó exponencialmente (etapa inicial de la curva de crecimiento poblacional logístico). La abundancia de roedores susceptibles se triplicó, de acuerdo con el modelo y sus parámetros estimados, desde el inicio hasta los 4 años (1.440 días, Cuadro 3.2, capítulo III), donde el crecimiento es exponencial debido a la alta capacidad de carga que soporta el ambiente considerado dentro de la zona endémica. Sin embargo, la cantidad de roedores infectados disminuyó hasta estabilizarse en 902 individuos a los 3 años y 8 meses del proceso (1.320 días). Estas abundancias indican un total de aproximadamente 3 roedores por vivienda dentro de la zona endémica si no se realizara ninguna intervención de control antrópico y solo se considerase mortalidad natural en los ambientes silvestres y procesos de migración natural. El porcentaje de roedores infectados a los 4 años (902*100 / (187.198+902) = 0,5 %) es bastante menor a los porcentajes de seropositividad reportados en distintos muestreos realizados en zonas puntuales dentro del área endémica (oscilando entre 5,4 y 9,2 % de roedores infectados según Polop *et al*, 2010 y Piudo *et al*, 2011) y al valor promedio de seropositividad considerado al inicio en este estudio (8 %). Una posible explicación a

dicha diferencia es que la seroprevalencia resultante de dichos trabajos es estimada considerando la edad y el género de los roedores. De acuerdo con la bibliografía, la mayor seroprevalencia se encuentra en la población de machos adultos, los que transmiten horizontalmente el virus por mordeduras, peleas y encuentros agonísticos intraespecíficos por recursos (hábitat, alimento, pareja) y por sistema de apareamiento (Glass et al, 1988; Mills et al, 1999; Piudo et al, 2012a; Juan et al, 2017; 2019). Considerando que la expectativa de vida en condiciones silvestres es de aproximadamente un año (Murúa et al, 1986; Guthmann et al, 1997), la probabilidad de transmisión entre machos adultos aumenta en los momentos del año cuando los recursos se tornan limitantes, lo que representa un período corto en sus vidas. Según el modelo propuesto en esta tesis, el período de transmisión de la infección abarca solo 4 meses (tiempo coherente con la expectativa de vida y las diferentes clases etarias del ciclo de vida silvestre del roedor). Los valores bajos de seroprevalencia en la población de roedores en el presente modelo sugieren un fenómeno de spillover o derrame de la infección viral en la población reservorio (Mills et al, 1997; Pavletic, 2000; Polop et al, 2010), y así contribuyen a la mantención del patógeno, especialmente en períodos de baja prevalencia. Otra posible explicación al contraste encontrado entre el porcentaje de roedores infectados según la bibliografía y el del presente trabajo es que se ha iniciado el proceso de simulación considerando solamente un roedor por vivienda factible de ser habitada por roedores, ya que interesa el potencial contacto del reservorio con el humano. En cambio, la capacidad de carga del ambiente se determinó considerando la densidad de roedores por unidad de área habitable por los mismos (superficie muy extensa expresada en hectáreas). Consecuentemente, la abundancia de roedores susceptibles aumenta exponencialmente, mientras que la de los infectados se estabiliza debido a la magnitud de la extensión del área que genera baja probabilidad de encuentros entre individuos. El resultado del comportamiento de la curva de los roedores infectados es similar a la hallada por otros autores (Abramson et al, 2003; Wolf, 2006; Adler et al, 2007; Barbera et al, 2008; Abdul Karim et al, 2009; Gedeon et al, 2009, Goh et al, 2009; Wesley et al, 2009; Yusoh e Ismail, 2019; Abdullah e Ismail, 2011; Rida et al, 2012).

Los brotes epidémicos de Hantavirus en esta zona endémica se asociaron a altas densidades de roedores (como consecuencia del aumento desproporcionado en la disponibilidad de alimento, de las precipitaciones o de inviernos benévolos) o a eventos que aumentaron la probabilidad de contacto entre humanos y roedores. Este patrón coincide con los resultados de las modelaciones realizadas por Abramson y Kenkre (2002) y Rida *et al* (2012), quienes concluyen que las condiciones ambientales favorables generan incrementos en la población de roedores infectados con el virus *Sin Nombre* (agente etiológico del SCPH en el norte de América) y consecuentemente repercute en el incremento de la cantidad de humanos infectados por esta cepa viral (Yusof e Ismail, 2019). Sin embargo, al modelar dinámicas de infección de FHSR para los virus *Puumala* y *Seoul*, la incorporación de datos climáticos (temperatura y precipitaciones) en los modelos no tuvo efectos sobre la población de roedores reservorios (Haredasht *et al*, 2011; Li *et al*, 2019).

Un evento cíclico que ocurre en la zona endémica considerada en este estudio y genera un aumento desproporcionado en la disponibilidad de semillas es la floración de la caña colihue (Chusquea culeou). Esta gramínea arbustiva del bosque andino-patagónico florece masivamente a escala regional con ciclos de varias décadas (25-70 años), produce una cantidad excepcional de semillas (alcanzando hasta 600 g/m^2) y luego muere generando gran cantidad de materia seca usada como refugio por los roedores (Bonino y Sage, 2011; Caracotche *et al*, 2011). Un indicio de que se avecina la floración masiva es que 1 o 2 años previos se observan manchones florecidos de cañas en sectores localizados de la región. Los roedores que son granívoros en sus hábitos alimenticios se saturan de alimento y comienzan a reproducirse en forma masiva y descontrolada dando lugar a las denominadas "ratadas" (crecimiento exponencial de las poblaciones por explosión demográfica). Oligoryzomys longicaudatus (principal roedor reservorio del virus Andes) es la especie que mejor maximiza el disturbio de la semillazón masiva de Chusquea sp. en términos de éxito reproductivo y respuesta numérica (Murúa et al, 1996; Sage et al, 2007). El desequilibrio poblacional producido por la floración es seguido de un período de "amortiguamiento" para reestablecer valores poblacionales estándares. Durante este período los roedores delimitan sus áreas de acción, lo que genera encuentros intra e interespecíficos y aumenta las probabilidades de contacto y transmisión horizontal entre ellos (Sage et al, 2007; Piudo et al, 2012b).

Si bien se han documentado diez floraciones de caña asociadas a ratadas y aumento de roedores seropositivos entre 1994–2014 en distintas zonas de Chile y Argentina, la última registrada en el Parque Nacional Lanín (Pcia. de Neuquén) mostró ausencia de ratada (Guichón *et al*, 2014 Informe final). A pesar de la fuerte asociación existente entre la floración de la caña \rightarrow ratada \rightarrow aumento de roedores infectados, el brote endémico registrado en 1996 en El Bolsón (Pcia. de Río Negro) pudo responder a esta asociación, mientras que el brote endémico en Epuyén (Pcia. de Chubut) producido en diciembre de 2018, no pudo asociarse a una explosión demográfica en la población del reservorio (Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina, 2018). Asimismo, no todas las floraciones y ratadas registradas en la zona se reflejaron en un mayor número de casos humanos de SCPH y culminaron en un brote endémico. Esto refuerza la idea de que el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus es una enfermedad endémica y, por lo tanto, en la zona considerada está presente aún sin floración de la caña ni de ratadas.

El Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus es una infección emergente con baja incidencia relativa. Sin embargo, al presentarse abruptamente en forma de brotes, la tasa de mortalidad puede ser muy elevada. Dos ejemplos de esto en la zona estudiada se detallan en las secciones 1.7.4.1 y 1.7.4.2 (capítulo I), en el brote endémico de El Bolsón y el de Epuyén con tasas de mortalidad de 61 y 35 % respectivamente. Lo destacable en estos brotes es que varias muertes ocurrieron en Buenos Aires afectando a personas que no estuvieron en la zona endémica, pero si en contacto con infectados. Este resultado re-fuerza (en la modelización propuesta en este trabajo) la consideración de las distintas etapas clínicas de la infección, su duración diferencial y la consideración de la vía de transmisión interhumana (en el caso particular de este serotipo) como una de las principales vías de transmisión de esta cepa viral.

Las conclusiones del trabajo de Yusof e Ismail (2019) son similares a las obtenidas en el presente estudio: una vez establecida la infección, esta permanece en ambas poblaciones. Cabe señalar que estos autores no consideraron los distintos estadios de la infección en la población de humanos, ya que analizaron un modelo SIS para la transmisión de la cepa viral *Sin Nombre*.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo de tesis se desarrolló un modelo matemático compartimental teniendo en cuenta las cuatro etapas clínicas de la infección por SCPH en humanos y la interacción con 2 estadios en la población de roedores reservorios. Para la mejor comprensión de la evolución y desarrollo de la infección, el modelo propuesto consideró veintisiete procesos que permitieron modelar la dinámica de transmisión de la infección por SCPH para el virus *Andes* en una zona endémica de Argentina.

Los resultados de la modelización considerando los valores de los parámetros y los supuestos establecidos en la dinámica de la infección permitieron extraer las siguientes conclusiones:

- La población de humanos susceptibles se incrementaría un 7 % en el período de tiempo estudiado (4 años). A los 2 años y 4 meses (840 días), la cantidad de individuos en las 3 fases de infección (incubación, prodrómica cardiopulmonar y convalecencia) tendería a estabilizarse en 11, 4 y 7 individuos, respectivamente. Estos individuos pueden transmitir la infección a toda la población humana incluso si se trasladan a otra zona no endémica. Sin embargo, existe una porción de la población que sobrevive a la enfermedad y se incorporan como humanos inmunes. Luego de 4 años de simulación del modelo, los humanos en la fase inmune incrementaron su cantidad desde el valor 0 hasta 533 individuos. El número creciente de individuos no transmiten la infección, presentan altas probabilidades de quedar con secuelas de la enfermedad, tales como disfunción en diferentes órganos, amputación de miembros o falanges, hipoacusia, pérdida de visión, debilidad muscular extrema o persistencia de miocarditis (Kuenzli *et al*, 2018).
- La población de roedores susceptibles experimentaría un crecimiento exponencial y triplicaría su abundancia al final de los 4 años. Sin embargo, la población de roedores infectados disminuiría hasta estabilizarse en una abundancia de 902 individuos. Sin ninguna intervención antrópica de control, esto representaría un total de 3 roedores por vivienda dentro de toda la región endémica, habiendo iniciado la simulación con 1 solo roedor por vivienda.
- Se demuestra que no existe punto de equilibrio libre de la infección, ya que la población de humanos susceptibles estaría en constante crecimiento. Sin embargo, se demostró que la introducción de unos pocos individuos infectados de cualquiera de las dos poblaciones involucradas en el modelo no alteraría al sistema (no generaría epidemia). Esta conclusión se confirma al estimar el valor de $R_0 = 0,081$, que, por ser un número menor a la unidad, no generaría diseminación de la infección en las poblaciones de susceptibles con la introducción de un individuo infectado. También se confirma al estimar los valores reproductivos tipo $T_H = 0,044$ y $T_R = 0,081$. Ninguna de las poblaciones involucradas podría sostener por sí misma una epidemia, aún sin control. Estas conclusiones son válidas en poblaciones cerradas. Pero nuestro modelo, al ser más realista, incluye movimientos migratorios no sólo de humanos y roedores susceptibles, sino también de humanos en fase de incubación, en fase inmune y de roedores infectados). De acuerdo con las estimaciones de los parámetros de migraciones (como se detalla en sección 3.2 del

capítulo III), es mayor la cantidad de individuos que entran al sistema que los que salen. Esto generaría la persistencia de la infección en la zona estudiada, aunque en valores bajos, a pesar de los valores umbrales estimados. Cabe señalar que en la **MPG** no intervienen los términos de migración, porque esta matriz se genera a partir de procesos de derivación y los términos de migración en el modelo son términos constantes. Por ende, tampoco intervienen en las fórmulas de R_0 , T_H y T_R .

• Los resultados numéricos obtenidos no predicen brotes epidémicos en la zona, aunque la endemia persiste en las 2 poblaciones involucradas.

De la estimación de los componentes de la matriz de la próxima generación (**MPG**) se extraen las siguientes conclusiones:

- Al introducir un humano en la fase de incubación de la infección en una población enteramente de humanos susceptibles, generaría 0,044 humanos infectados por vía horizontal en todo su tiempo de infectividad. Se determinó que el 71 % de los nuevos casos humanos los produciría al transitar esa etapa de la infección. La estimación del tiempo promedio de la permanencia de un individuo en la fase de incubación resultó ser de 33 días, y según datos bibliográficos médicos el tiempo de incubación puede variar entre 7 y 45 días.
- Al introducir un humano en la etapa prodrómica cardiopulmonar en una población de susceptibles generaría 0,013 nuevos humanos infectados por vía horizontal durante todo su tiempo de infectividad. Se determinó que el 87 % de los nuevos humanos infectados se producirían en esta etapa de la infección. Esto es de suma importancia para la comunidad médica, ya que es la etapa más infectiva. El tiempo promedio de duración de la fase prodrómica cardiopulmonar, que de acuerdo con la bibliografía médica es de hasta 12 días, coincidió con el tiempo estimado en este estudio.
- Al introducir un humano en la etapa de convalecencia en una población de humanos susceptibles originaría 0,003 humanos infectados por vía horizontal. El tiempo promedio estimado de duración de la etapa de convalecencia resultó en 32 días, mientras que según la bibliografía puede extenderse hasta dos meses.

- Al introducir un roedor infectado en una población de humanos susceptibles produciría 0,038 humanos infectados durante todo su período de infectividad (estimado en 4 meses). Es decir, se necesitarían 26 roedores infectados en promedio para transmitir la infección a un humano susceptible.
- Al introducir un roedor infectado en una población compuesta enteramente de roedores susceptibles produciría 0,081 roedores infectados durante todo su período de infectividad (estimado en 4 meses). Por lo tanto, se necesitarían 12 roedores infectados en promedio para infectar a un roedor susceptible.
- De acuerdo con el modelo propuesto (ecuaciones 2.1, capítulo II), a la derivación del número reproductivo básico (sección 2.9.1, capítulo II) y a las estimaciones de los parámetros (sección 3.2 del capítulo III), en el escenario estudiado

$$R_0 = a_{55} = \frac{s}{d_{RI}}$$

Por lo tanto, se produciría una expansión de la infección si y sólo si $R_0 \ge 1$, o sea, si $s \ge d_{RI}$, siendo *s* la tasa de infección entre roedores (por contacto entre un roedor infectado y uno susceptible) y d_{RI} la tasa de mortalidad de roedores infectados. Esto implicaría que se debe mantener una baja tasa de contacto de roedores infectados con los susceptibles o se debe aumentar la mortalidad de los mismos.

Si bien, el Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus es una infección endémica de baja incidencia relativa, es de importancia para la salud pública por sus tasas de mortalidad relativamente elevadas, por el riesgo de presentarse en forma de brotes y por presentar la vía de transmisión interhumana (en el caso particular de la cepa viral *Andes*). Otro aspecto relevante sanitario y epidemiológico para considerar es la falta de un tratamiento específico para casos de SCPH, en contraposición a las campañas masivas de vacunación recientemente implementadas en países de Asia para controlar la transmisión de la FHSR (Li *et al*, 2019). Por consiguiente, es imprescindible adoptar ciertas medidas de prevención en las áreas donde esta infección es endémica y es esencial el estudio sistemático e interdisciplinario para modificar su impacto en la salud pública.

Finalmente, en base a los resultados numéricos obtenidos en esta modelación no se predicen brotes epidémicos en la zona. Por lo tanto, se sugieren recomendaciones de manejo de roedores para reducir el riesgo de contagio de Hantavirus, tales como:

• Aplicar y sostener en el tiempo, todas las medidas de prevención para minimizar la presencia de roedores en las viviendas y en sus peridomicilios, como también

las vinculadas con la limpieza y el ordenamiento de los predios aledaños a las viviendas.

- Cortar y mantener el pasto corto en los alrededores de las viviendas.
- Eliminar elementos de refugio para los roedores.
- Evitar la disponibilidad de alimento y agua.
- Hermetizar las viviendas para evitar el ingreso de roedores al interior.
- Acumular la leña a más de 40 m. del domicilio (radio aproximado del área de peridomicilio).

Así mismo, se desestima la hipótesis que la infección en humanos de SCPH producido por el virus *Andes* está limitada al ambiente rural, ya que las personas que están infectadas pueden trasladarse a centros urbanos y propagar la infección a personas que no estuvieron en la zona endémica pero que contrajeron la infección por transmisión interhumana al contactarse con infectados. Por último y debido a lo expuesto anteriormente se recomienda:

- Reconocimiento clínico de la infección a partir de la identificación correcta y temprana de casos humanos sospechosos de infección de SCPH por personal de salud especializado.
- Estudios interdisciplinarios entre médicos clínicos, epidemiólogos, virólogos y ecólogos que faciliten la identificación de brotes o el advenimiento de un brote por señales ambientales y sostengan la investigación y los monitoreos en los períodos interepidémicos.
- 3. Campañas activas de divulgación e información sobre hábitos de saneamiento y ordenamiento del ambiente en el peridomicilio de las viviendas urbanas, periurbanas y rurales para evitar la colonización de roedores reservorios en esta área. Estas campañas permitirán que los habitantes de la región incorporen paulatinamente las medidas preventivas a sus costumbres y actividades habituales.
- Promover políticas gubernamentales que sostengan en el tiempo programas de control y prevención en la transmisión de estas enfermedades endémicas emergentes.

Finalmente, los análisis realizados y los resultados obtenidos en el presente trabajo permiten describir cuali y cuantitativamente las consecuencias de la presencia de individuos infectados en cualquiera de las 2 especies consideradas en la dinámica de la infección. Se señala que lo expuesto puede ser extrapolable a cualquier otra cepa causante del SCPH en América.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdul Karim, M.F., A.I. Ismail y H.B. Ching. 2009. Cellular automata modeling of Hantavirus infection. *Chaos, Solitons and Fractals.* **41**, 2847-2853.
- Abdullah, F.A. y A.I. Ismail. 2011. Simulations of the spread of the Hantavirus using fractional differential equations. *Matematika*. 27, 149-158
- Abramson, G. 2007. Mathematical modeling of Hantavirus: from the mean field to the individual level. *Progress in Mathematical Biology Research*. 1-27.
- Abramson, G. y V.M. Kenkre. 2002. Spatio-temporal patterns in the Hantavirus infection. *Physical Review*. **E 66**, 011912-1-5.
- Abramson, G., V.M. Kenkre, T.L. Yates y R.R. Parmenter. 2003. Travelling waves of infection in the Hantavirus epidemics. *Bulletin of Mathematical Biology*. **65**, 519-534.
- Adler, F.R., J.M.C. Pearce-Duvet y M.D. Dearing. 2007. How Host Population Dynamics Translate into Time-Lagged Prevalence: An Investigation of *Sin Nombre* Virus in Deer Mice. *Bulletin of Mathematical Biology*. DOI 10.1007/s11538-007-9251-8.
- Aguirre, M.A., G. Abramson, A.R. Bishop y V.M. Kenkre. 2002. Simulations in the mathematical modeling of the spread of the Hantavirus. *Physical Review*. **E 66**, 041908-1-5.
- Allen, L.J.S., M. Langlaisand y C.J. Phillips. 2003. The dynamics of two viral infections in a single host population with applications to hantavirus. *Mathematical Biosciences*. **186**, 191–217.
- Allen, L.J.S., R.K. McCormack y C.B. Jonsson. 2006. Mathematical Models for Hantavirus Infection in Rodents. *Bulletin of Mathematical Biology*. **68**, 511–524.
- Allen, L.J.S., C.L. Wesley, R.D. Owen, D.G. Goodin, D. Koch, C.B. Jonsson, Y.K. Chu, J.M.S. Hutchinson y R.L. Paige. 2009. A habitat-based model for the spread of hantavirus between reservoir and spillover species. *Journal of Theoretical Biology*. 260, 510-522.
- Alling, D. 1958. The After History of Pulmonary Tuberculosis. A Stochastic Model. *Biometrics*. 14, 527-547.
- Anderson, R.M. y R.M. May. 1998. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control.* Oxford University Press.
- Andreo, V., M.C. Provensal, S. Levis, N. Pini, D. Enría y J.J. Polop. 2012. Summer-autumn distribution and abundance of the Hantavirus host, *Oligoryzomys longicaudatus*, in northwestern Chubut, Argentina. *Journal of Mammalogy*. 93, 1559–1568.
- Barbera, E., C. Curro y G. Valenti. 2008. A Hyperbolic reaction-diffusion model for the Hantavirus infection. *Mathematical Method in the Applied Sciences.* **31**, 481-499.
- Becherucci, A., T. Diez, A. Trepat, D. Bagilet, M. Diab, O. Teglia y M. Vera Blanch. 1997. Síndrome pulmonar por Hantavirus: a propósito de un caso. *Medicina Intensiva*. 14, 99-103.

- Bernoulli, D. 1760. Essaid 'unenouvelleanalyse de la mortalitécauséepar la petitevérole et des advantages de l'inoculationpour la prévenier. *Mémoires de mathématique et de physique, presentés à l'Académie royale des sciences*. Paris: 1-45.
- Blanchard, P., R.L. Devaney y G.R. Hall. 1998. *Ecuaciones Diferenciales*. International Thompson Editores. México.
- Bonino, N. y R. Sage. 2011. Caña colihue, Hantavirus, ratones y su trampeo. *Revista Pre*sencia (INTA Bariloche). N° 56.
- Botten, J., K. Mirowsky, C. Ye, K. Gottlieb, M. Saavedra, L. Ponce y B. Hjelle. 2002. Shedding and intracage transmission of Sin Nombre Hantavirus in deep mouse (*Peromycus maniculatus*) model. *Journal of Virology*. **76**, 7587-7594.
- Bürger, R., G. Chowell, E. Gavilán, P. Mulet y L.M. Villada. 2018. Numerical solution of a spatio-temporal gender-structured model for hantavirus infection in rodents. *Math. Biosci. Eng.* 15, 95–123.
- Butler, J.C. y C.J. Peters. 1996. Lessons learned from the hantavirus and other hemorrhagic fever viruses. *American Journal of the Medical Science*. **311**, 55-59.
- Cameron, P.B., G. Higgins y C. Burrell. 2005. Are Humans Infected by Hantavirosis in Australia? *Internal Medicine Journal* **35**, 672-674.
- Cantoni, G., P. Padula, G. Calderón, J.N. Mills, E. Herrero, P. Sandoval, V. Martínez, N. Pini y E. Larrieu. 2001. Seasonal variation in prevalence of antibody to Hantaviruses in rodents from southern Argentina. *Tropical Medicine and International Health.* 6, 811– 816.
- Caracotche, M.S.E., A. Pérez y C. Núñez. 2011. Floración masiva de caña colihue: Informe de situación Agosto 2010 / Mayo 2011. Delegación Regional Patagonia.
- Castillo, C., E. Villagra, L. Sanhueza, M. Ferres, J. Mardones y G.J. Mertz. 2004. Prevalence of antibodies to hantavirus among family and health care worker contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome: lack of evidence for nosocomial transmission of Andes virus to health care workers in Chile. *American Journal of the Medical Science*. **70**, 302–304.
- Caswell, H. 2001. *Matrix Population Models, construction, analysis, and interpretation.* Sinauer, Sunderland, MA.
- CDC. 2017. Centers for Diseases Control and Prevention. Atlanta, USA. www.cdc.gov/hantavirus/
- Celis-Diez, J.L., S. Ippi, A. Charrier y C. Garín. 2011. Fauna de los bosques templados de Chile. Guía de campo de los vertebrados terrestres. Ed. Corporación Chilena de la Madera, Concepción, Chile. 135 pp.
- Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas. 2010. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Argentina.
- Cunto, E., C. Nogueras y P. Saúl. 2007.Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus. *El Muñiz Hoy.* **10**, 55-56.

- Chandy, S., H. Boorugu, A. Chrispal, K. Thomas, P. Abraham y G. Sridharan. 2009. Hantavirus infection: a case report from India. *Indian Journal of Medical Microbiology*. **27**, 267–270.
- Chaves, L.F. y M.J. Hernández. 2004. Mathematical modelling of American Cutaneous Leismaniasis: incidental hosts and threshold conditions for infection persistence. *Acta Tropica.* 92, 245-252.
- Chitnis, N., J.M. Cushing y J.M. Hyman. 2006. Bifurcation Analysis of a Mathematical Model for Malaria Transmission. *SIAM Journal on Applied Mathematics*. **67**, 24-45.
- Diekmann, O., J.A.P. Heesterbeek y J.A.J. Metz. 1990. On the definition and computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of Mathematical Biology*. **28**, 365-382.
- Diekmann, O. y J.A.P. Heesterbeek. 2000. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. John Wiley. New York.
- Diekmann, O., J.A.P. Heesterbeek y M.G. Roberts. 2010. The construction of the next generation matrices for compartimental epidemic models. *Journal of the Royal Society Interface*. **7**, 873-885.
- Dournon, E., B. Morinieri B, S. Matheron, P.M. Girard, J.P. González y F. Hirsch. 1984. HFRS after a wild rodent bite in the hautevoie and risk of exposure to a hanta-like virus in a Paris laboratory. *Lancet*.1, 676-677.
- Duchin, J.S., F. Kister, C.J. Peters, G.L. Simpson, B. Tempest, S.R. Zaki, P.E. Rollin, S. Nichol, E.T. Umland, R. Moolenar, R. Breiman y hantavirus study group. 1994. Hantavirus pulmonary syndrome. A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *The New England Journal of Med*icine. **330**, 949-955.
- Elsgoltz, L. 1969. Ecuaciones Diferenciales y Cálculo Variacional. Ed. Mir. Moscú.
- Enria, D., P. Padula, E.L. Segura, N. Pini, A. Edelstein, C. Riva, C. Posse y M. Weissenbacher. 1996. Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Possibility of person to person transmission. *Medicina (Buenos Aires)*. 58, 709-711.
- Enria, D.A. y F. Pinheiro. 2000. Rodent-borne emerging viral zoonosis. Hemorrhagic fevers and Hantavirus infections in South America. *Infectious disease clinics of North America*. **14**, 167–184.
- Enria, D. y S.C. Levis. 2004. Zoonosis virales emergentes: las infecciones por hantavirus. *Revue scientifique et technique office International des Epizooties*. 23, 595-611.
- Ferres, M., P. Vial, C. Marco, L. Yanes, P. Godoy, C. Castillo, B. Hjelle, I. Delgado, S. Lee y G. Mertz. 2007. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. *Journal of Infectious Diseases*. 195, 1563-1571.
- Figueiredo, L., W. Souza, M. Ferres y D. Enría. 2014. Hantavirus and cardiopulmonary syndrome in South America. *Virus Research.* 187, 43-54.
- Gedeon, T., C. Bodelón y A. Kuenzi. 2009. Hantavirus transmission in sylvan and peridomestic environments. *Bulletin of Mathematical Biology*. 72, 541-564.

- Gertsev, V.I. y V.V. Gertseva. 2004. Classification of Mathematical Models in Ecology. *Ecological Modelling*. **178**, 329-334.
- Glass, G.E., J.E. Childs, G.W. Korchand y J.W. Le Duc. 1988. Association of intraspecific wounding with hantaviral infection in wild rats (*Rattus norvegicus*). *Epidemiology and Infection*. **101**, 459-72.
- Glass, G.E., J.S. Johnson, G.A. Hodenbach, C. Disalvo, C.J. Peters, J.E. Childs y J.N. Mills. 1997. Experimental evaluation of rodent exclusion methods to reduce Hantavirus transmission to humans in rural housing. *American Journal of Tropical Medicine and Hy*giene. 56, 359–364.
- Goh, S.M., A.I.M. Ismail, M.S.M. Noorani e I. Hashim. 2009. Dynamics of the Hantavirus infection through variational iteration method (VIM). *Nonlinear Analysis: Real World Applications*. **10**, 2171-2176.
- Golovljova, I., V. Vasilenko, T. Prukk, K.B. Sjolander, A. Plyusnin y A. Lundkvist. 2000. Puumala and Dobrava hantaviruses causing hemorrhagic fever with renal syndrome in Estonia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 19, 968-969.
- Guichón, M.L., F.A. Milesi, M. Monteverde, L. Piudo y J. Sanguinetti. 2014. Efectos de la floración masiva de Caña colihue (*Chusquea culeou*) y la superproducción de semillas de Araucaria (*Araucaria araucana*) a diferentes niveles de la trama trófica. Dirección de Ecosistemas terrestres (CEAN), INIBIOMA (UNCo - CONICET) y Parque Nacional Lanín – Administración de Parques Nacionales.
- Guo, W.P., X.D. Lin, W. Wang, J.H. Tian, M.L. Cong, H.L. Zhang, M.R. Wang, R.H. Zhou, J.B. Wang, M.H. Li, J. Xu, E.C. Holmes y Y.Z. Zhang. 2013. Phylogeny and origins of hantaviruses harbored by bats, insectivores, and rodents. *PLOS Pathogens*. 9, e1003159.
- Guterres, A. y E.R. Sampaio de Lemos. 2018. Hantaviruses and a neglected environmental determinant. *One Health.* **5**, 27-33.
- Guthmann, N., M. Lozada, J.A. Monjeau y K.M. Heinemann. 1997. Population dynamics of five sigmodontine rodents of northwestern Patagonia. *Acta Theriologica*. **42**, 143–152.
- Haefner, J.W. 1996. *Modeling biological systems: principles and applications*. Chapman & Hall, USA.
- Halliday, J., C. Daborn, H. Auty, Z. Mtema, T. Lembo, B.M.D. Bronsvoort, I. Handel, D. Knobel, K. Hampson y S. Cleaveland. 2012. Bringing together emerging and endemic zoonoses surveillance: shared challenges and a common solution. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences.* 367, 2872–2880.
- Hamer, W.H. 1906. Epidemic disease in England. The Lancet. i, 733-739.
- Haredasht, S., J. Barrios, P. Maes, W. Verstraeten, J. Clement, G. Ducoffre, K. Lagrou, M. Van Ranst, P. Coppin, D. Berckman y J. Aerts. 2011. A dynamic data-based model describing nephropathia epidemica in Belgium. *Biosystems Engineering*. 109, 77-89.
- Hartemink, N.A., S.E. Randolph, S.A. Davis y J.A.P. Heesterbeek. 2008. The Basic Reproduction Number for Complex Disease Systems: Defining R₀ for Tick-Borne Infections. *The American Naturalist.* **171**, 743-754.

- Heesterbeek, J.A.P. y M.G. Roberts. 2007. The type-reproduction number *T* in models for infectious disease control. *Mathematical Biosciences*. **206**, 3-10.
- Heffernan, J.M., R.J. Smith y L.M. Wahl. 2005. Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of the Royal Society Interface*. **2**, 281-293.
- Hethcote, H.W. 2000. The Mathematical of Infectious Diseases. SIAM Review. 42, 599-653.
- Hjelle, B. y F. Torres-Pérez. 2010. Hantaviruses in the Americas and their role as emerging pathogens. *Viruses.* **2**, 2559–2586.
- Hurwitz, A. 1964. On the conditions under which an equation has only roots with negative real parts. *In Selected Papers on Mathematical Trends in Control Theory*. R. Bellman and R Kalaba Eds. New York Dover: 70-82.
- Jakab, F., G. Horvath, E. Ferenczi, J. Sebok, Z. Varecza y G. Szucs. 2007. Detection of Dobrava hantaviruses in *Apodemus agrarius* mice in the Transdanubian region of Hungary. *Virus Research.* 128, 149-152.
- Jiang, H., X. Zheng, L. Wang, H. Du, P. Wang y X. Bai. 2017. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virologica Sinica*. **32**, 32-43.
- Johnson, K.M. 2001. Hantaviruses: History and Overview. En: *Hantaviruses. Current topics in microbiology and immunology.* 256: 1-14 Connie Schmaljhon and Stuart Nichol Eds.
- Jones, K.E., N.G. Patel y M.A. Levy. 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. **451**, 990–993.
- Jonnson, C.B., L.T. Moraes Figueiredo y O. Vapalahti. 2010. A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology and Disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 23, 412-441.
- Jordan, D.W. y P. Smith. 2007. *Nonlinear Ordinary Differential Equations*. Fourth Edition. Oxford University Press.
- Juan, E.E., M.C. Provensal y A.R. Steinmann. 2017. Space use and social mating system of hantavirus host, *Oligoryzomys longicaudatus*. *EcoHealth*. **15**, 96-108.
- Juan, E.E., S. Levis, N. Pini, J. Polop, A.R. Steinmann. y M.C. Provensal. 2019. Mechanism of Hantavirus Transmission in *Oligoryzomys longicaudatus*. *EcoHealth*. **16**, 671-681.
- Karesh, W.B., A. Dobson, J.O. Lloyd-Smith, J. Lubroth, M.A. Dixon, M. Bennett, S. Aldrich, T. Harrington, P. Formenty, E.H. Loh, C.C. Machalaba, M.J. Thomas y D.L. Heymann. 2012. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories. *Lancet.* 380, 1936–1945.
- Khan, A.S., F.R. Khabbaz, L.R. Amstrong, R. Holman, S. Bauer, J. Graber, T. Strine, G. Miller, S. Reef, J. Trapero, P. Rollin, S. Nichol, S. Zaki, R. Bryan, L. Chapman, C.J. Peters y T. Ksiazed. 1996. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 cases. *The Journal of Infectious Diseases*. 173, 1297-1303.
- Khan, A. y A.S. Khan. 2003. Hantaviruses: a tale of two hemispheres. *Panminerva Medica*. **45**, 43–51.
- Kenkre, V.M., L. Giuggioli, G. Abramson y G. Camelo-Neto. 2007. Theory of Hantavirus Infection Spread Incorporating Localized Adult and Itinerant Juvenile Mice. *European Physical Journal.* B 55, 461-470.

- Klempa, B., E. Fichhet-Calvet, E. Lecompte, B. Auste, V. Aniskin, H. Meisel, Ch. Denys, L. Koivogui, J. Meulen y D.H. Krüger. 2006. Hantavirus in African Wood mouse, Guinea. *Emerging Infectious Diseases.* 12, 838-840.
- Klempa, B., E.A. Tkachenko, T.K. Dzagurova, Y.V. Yunicheva, V.G. Morozov, N.M. Okulova, G.P. Slyusareva, A. Smirnov y D.H. Kruger. 2008. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. *Emerging Infectious Dis*eases. 14, 617-625.
- Krasnov, M.L, A.I. Kiseliov y G.I. Makarenko. 1976. Funciones de Variable Compleja, Cálculo Operacional y Teoría de la Estabilidad. Ed. Reverté. Barcelona.
- Kuenzli, A., J. Marschall, J. Schefold, M. Schafer, O. Engler, R. Ackermann-Gaumann, D. Reineke, F. Suter-Riniker y C. Steehelin. 2018. Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome due to imported Andes Hantavirus infection in Switzerland: A Multidisciplinary Challenge, Two Cases and a Literature Review. *Clinical Infectious Diseases* 67, 1788–1795.
- Lázaro, M.E., A.J. Resa, C.M. Barclay, L. Calanni, L. Samengo, L. Martínez, P.J. Padula, N. Pini, M.B. Lasala, B. Elsner y D.A. Enría. 2000. Síndrome pulmonar por Hantavirus en el sur andino argentino. *Medicina (Buenos Aires)*. 60, 289–301.
- Lázaro, M.E. 2004. "Estudios clínicos y epidemiológicos sobre infecciones por hantavirus en la Comarca Andina, con especial referencia al virus Andes". Tesis Doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
- Lee, H.W. y J.M. Dalrymple. 1989. Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. WHO, Manila.
- Lee, J.S. 1990. Clinical manifestation and treatment of HFRS and HPS. In: Lee, W.H., Calisher C., Schmaljhon C. (editors). *Manual of Hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome*. WHO Collaborating Center of Virus Reference and Research (Hantaviruses), Seoul, Korea: Asan Institute for Life Sciences; pp 18-27.
- Lee, H.W., E.A. Tkachenko, E.A. Ivanidze, I. Zagidullin, A.E. Dekonenko, B. Niklasson, A. Lundkvist, T.AvsicZupant, J.E. Childs y R.T. Bryan. 1999. *Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome*. Ed Lee HW, Calisher C, Schmaljohn C. WHO, pp 40-62.
- Levis, S., S.P. Morzunov, J.E. Rowe, D. Enría, N. Pini, G. Calderón, M Sabattini y S.C. St. Jeor. 1998. Genetic diversity and epidemiology of Hantaviruses in Argentina. *Journal* of Infectious Diseases. 177, 529–538.
- Levis, S., J. Garcia, N. Pini, G. Calderón, J. Ramírez, D. Bravo, S. St. Jeor, C. Ripoll, M. Bego, E. Lozano, R. Barquez, T.G. Ksiazek y D. Enría. 2004. Hantavirus pulmonary syndrome in northwestern Argentina: circulation of Laguna Negra virus associated with *Calomys callosus. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. **71**, 658–663.
- Li, Y., B. Cazelles, G. Yang, M. Laine, Z. Huang, J. Cai, H. Tan, N. Stensith y H. Tain. 2019. Intrinsic an extrinsic drivers of transmission dynamics of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Seoul hantavirus. *PLoS Negleted Tropical Disease*. 13, e0007757.
- Liu, J. y T. Zhang. 2021. Global dynamics of stage –structured hantavirus infection model with seasonality. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control.* **26**, 21-40.

- Llah, S.T., S. Mir, S. Sharif, S. Khan y M.A. Mir. 2018. Hantavirus induced cardiopulmonary syndrome: A public health concern. *Journal of Medical Virology*. **90**, 1003-1009.
- Londoño, A.F., F.J. Díaz, P. Agudelo-Flórez, S. Levis y J.D. Rodas. 2011. Genetic evidence of hantavirus infections in wild rodents from northwestern Colombia. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. **11**, 701–708.
- López, N., P.J. Padula, C. Rossi, M.E. Lázaro y M.T. Franze-Fernández. 1996. Genetic identification of a new Hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virol*ogy. 220, 223–226.
- Maes, P., S. Adkins, S.V. Alkhovsky y col. 2019. Taxonomy of the order Bunyavirales: Update 2018. *Arch. Virol.* **164**, 927–941.
- Marano, N. y M. Pappiaoanou. 2004. Historical, New and Reemerging Links between Human and animal health. *Emerging Infectious Diseases*. **10**, 2065-2066.
- Martínez, V., C. Bellomo, J. San Juan, D. Pinna, R. Forlenza y M. Eider. 2005. Person-toperson transmission of Andes virus. *Emerging Infectious Diseases*. **11**, 1848-1853.
- Martínez, V.P., C.M. Bellomo, M.L. Cacace, P. Suárez, L. Bogni y P.J. Padula. 2010. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Argentina, 1995-2008. *Emerging Infectious Diseases*. 16, 1853-1860.
- Martínez–Valdebenito, C., M. Calvo, C. Vial, R. Mansilla, C. Marco, R. Palma, P. Vial, F. Valdivieso, G. Mertz y M. Ferres. 2014. Person-to-person household and nosocomial transmission of Andes Hantavirus, Southern Chile, 2011. *Emerging Infectious Diseases*. 20, 1629-1635.
- McCormack, R.K. y L.J.S. Allen. 2007. Disease emergence in multi-host epidemic models. *Mathematical Medicine and Biology*. **24**, 17-34.
- McIntyre, N.E., Y.K. Chu, R.D. Owe, A. Abuzenineh, N. De La Sancha, C.W. Dick, T. Holsomback, R.A. Nisber y C. Jonsson. 2005. A longitudinal study of Bayou virus, hosts and habitat. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 73, 1043-1049.
- Meerburg, B.G., G.R. Singleton y A. Kijlstra. 2009. Rodent-borne diseases and their risks for public health. *Critical Reviews in Microbiology*. **35**, 221–270.
- Milholland, M.T., I. Castro-Arellano, G. Suzán, G.E. Garcia-Peña, T.E. Lee Jr., R.E. Rohde, A. Alonso Aguirre y J.N. Mills. 2018. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts. *EcoHealth.* **15**, 163-208.
- Milholland, M.T., I. Castro-Arellano, G.E. Garcia-Peña y J.N. Mills. 2019. The ecology and Phylogeny of hosts drive the enzootic infection cycles of Hantaviruses. *Viruses*. 11 (671), 1-14.
- Mills, J.N., T.G. Ksiazek, B.A. Ellis, P.E. Rollin, S.T. Nichol, T.L. Yates, W.L. Gannon, C.E. Levy, D.M. Engelthaler, T. Davis, D.T. Tanda, J.W. Frampton, C.R. Nichols, C.J. Peters y J.E. Childs. 1997. Patterns of association with host and habitat: Antibody reactive with Sin Nombre virus in small mammals in the major biotic communities of the southwestern United States. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 56, 273–284.

- Mills, J.N. y J.E. Childs. 1998. Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. *Emerging Infectious Diseases.* **4**, 529–537.
- Mills, J., J. Childs, T.G. Ksiazed y C.J. Peters. 1998. *Métodos para el trampeo y muestreo de pequeños mamíferos para estudios virológicos*. Manual copublicado en CDC, OMS-OPS y ANLIS.
- Mills, J.N., T.L. Yates, T.G. Ksiazek, C.J. Peters y J.E. Childs.1999. Long-term studies of hantavirus reservoir populations in the southern United States: relational, potential and methods. *Emerging Infectious Diseases.* **5**, 95-101.
- Ministerio de Salud de la Nación. 2016. Enfermedades infecciosas: Hantavirus. Guía para el Equipo de Salud (<u>http://www.msal.gob.ar/images/stories/</u> bes/graficos/000000065cnt-2016-guia-medica-hantavirus.pdf).
- Ministerio de Salud de la Nación. Estadísticas Vitales. Información Básica. Argentina. Año 2015 (2016). Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. (http://www.deis.msal.gov.ar/wp- content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf)
- Ministerio de Salud de la Nación. 2016. Enfermedades Infecciosas. Hantavirus. Guía para el Equipo de Salud Nº 10. 43 pp. Buenos Aires. Argentina.
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2018. Epidemiología y situación de salud. Hantavirosis. Boletín Integrado de Vigilancia.
- Ministerio de Salud de Chile. 2009. Diagnóstico y manejo del síndrome cardiopulmonar por hantavirus. Chile-2007. *Revista Chilena de Infectología*. **26**, 68-86.
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, 2017. Situación Epidemiológica de Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH), Subsecretaría de Salud Pública. División de Planificación Sanitaria. Departamento de Epidemiología.
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, 2019. Situación Epidemiológica de Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus (SCPH), Subsecretaría de Salud Pública. División de Planificación Sanitaria. Departamento de Epidemiología.
- Monteverde, M.J. 2013. "Selección de hábitat denso-dependiente y riesgo de exposición al hantavirus "Andes": un estudio experimental con un ensamble de roedores en Patagonia norte, Argentina". Tesis Doctoral. Facultad Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. 197 pp.
- Monteverde, M.J. y K. Hodara. 2017. Movimientos de roedores intra- e inter-ambiente y riesgo de exposición al Hantavirus "Andes" en Patagonia norte, Argentina. *Ecología Austral.* **27**, 279-289.
- Murúa, R., I.A. González y P.L. Meserve. 1986. Population ecology of *Oryzomys longicaudatus*. *Animal Ecology*. 55, 281-293.
- Murúa, R. y L.A. González. 1986. Regulation of numbers in two Neotropical rodent species in southern Chile. *Revista Chilena de Historia Natural.* **59**, 193–200.
- Murúa, R., L.A. González, M. González y C. Jofre. 1996. Efectos del florecimiento del arbusto *Chusquea quila* (Bambucea) sobre la demografía de poblaciones de roedores de los bosques templados fríos del sur chileno. *Boletín Sociedad de biología de Concepción*. 67, 37–42.
- Murúa, R. 1998. Ecología de los reservorios silvestres de Hantavirus en Chile. *Revista Chilena de Infectología*. **15**, 79–83.

Murúa, R., L.A. González y M. Lima. 2003. Population dynamics of rice rats (a Hantavirus reservoir) in southern Chile: feedback structure and non-linear effects of climatic oscillations. *Oikos*. **102**, 137–145.

Neyman, J. 1954. Publications in Statistics. Vol.1. University of California Press.

- Nichol, S.T., C.F. Spiropoulou, S. Morzunov, P.E. Rollin, T.G. Ksiazek, H. Feldmann, A. Sánchez, J. Childs, S. Zaki y C.J. Peters. 1993. Genetic identification of a Hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*. **262**, 914–917.
- OMS. 2019. Síndrome Pulmonar por Hantavirus. who.int/car/don/23-january-2019-hantavirus-argentina/es/
- OPS. 1999. Hantavirus en las Américas: guía para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control. Cuaderno Técnico No. 47. Organización Panamericana de la Salud. 35 pp.
- OPS. 2013. Alerta Epidemiológica: Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH). Situación en las Américas. Organización Panamericana de la Salud. 17 Octubre de 2013. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_doc-man&task=doc_view&gid=23387&Itemid=270&&lang=en.
- Padula, P.J., A. Edelstein, S.D.L. Miguel, N.M. López, C.M. Rossi y R.D. Rabinovich.1998. Hantavirus Pulmonary Syndrome Outbreak in Argentina: Molecular Evidence for Person-to-Person Transmission of Andes Virus. *Virology*. 241, 323–330.
- Padula, P., S. Colavecchia, V. Martínez, M. González Della Valle, A. Edelstein y S. Miguel. 2000. Genetic diversity, distribution and serological features hantavirus infection in five countries in South America. *Journal of Clinical Microbiology*. 38, 3029-3035.
- Padula, P.J., R. Figueroa, M. Navarrete, E. Pizarro, R. Cadiz, C. Bellomo, C. Jofre, L. Zaror, E. Rodríguez y R. Murúa. 2004. Transmission study of Andes Hantavirus infection in wild sigmodontine rodents. *Journal of Virology*. **78**, 11972–11979.
- Padula, P., V.P. Martínez, C. Bellomo, S. Maidana, J. San Juan, P. Tagliaferri, S. Bargardi, C. Vazquez, N. Colucci, J. Estévez y M. Almiron. 2007. Pathogenic hantaviruses, northeastern Argentina and eastern Paraguay. *Emerging Infectious Diseases.* 13, 1211–1214.
- Palma, R.E., J.J. Polop, R.D. Owen y J.N. Mills. 2012. Ecology of rodent-associated Hantaviruses in the Southern Cone of South America: Argentina, Chile, Paraguay, and Uruguay. *Journal of Wildlife Diseases*. 48, 267–81.
- Papa, A., B. Bojovic y A. Antoniadis. 2006. Hantaviruses in Serbia and Montenegro. *Emerging Infectious Diseases.* **12**, 1015-1018.
- Pattamadilok,S., B.H. Lee, S. Kumperasart, K. Yoshimatsu, M. Okumura, I. Nakamura, K. Araki, Y. Khoprasert, P. Dangsupa, P. Panlar, B. Jandrig, D.H. Kruger, B. Klempa, T. Jakel, J. Schmidt, R. Ulrich, H. Kariwa y J. Arikawa. 2006. Geographical distribution of Hantaviruses in Thailand and potential human health significance of Thailand virus. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. **75**, 994–1002.
- Pavletic, C. 2000. Hantavirus: su distribución geográfica entre los roedores silvestres de Chile. *Revista Chilena de Infectología*. **17**, 186–196.
- Pearson, O.P. 1995. Annotated keys for identifying small mammals living in or near Nahuel Huapi National Park, southern Argentina. *Mastozoología Neotropical.* **2**, 99-148.

- Peixoto, I.D. y G. Abramson. 2006. The effect of biodiversity on the Hantavirus epizootic. *Ecology*. **87**, 873-879.
- Peters, C.J. y A.S. Khan. 2002. Hantavirus pulmonary syndrome. The new American hemorrhagic fever. *Clinical Infectious Diseases*. **34**, 1224-1231.
- Pinna, D.M., V.P. Martínez, C.M. Bellomo, C. López y P. Padula. 2004. New epidemiologic and molecular evidence of person to person transmission of Hantavirus Andes South. *Medicina (Buenos Aires)*. 64, 43–46.
- Piudo, L., M.J. Monteverde, S. González Capria, P. Padula y P. Carmanchahi. 2005. Distribution and abundance of sigmodontine rodents in relation to hantavirus in Neuquén, Argentina. *Journal of Vector Ecology*. **30**, 119–125.
- Piudo, L. 2011. "Efecto de la modificación antropogénica del hábitat en la composición e infección de roedores y su implicancia en el riesgo de contagio por Hantavirus". Tesis Doctoral. Universidad Nacional del Comahue. 106 pp.
- Piudo, L., M.J. Monteverde, R.S. Walker y R.J. Douglass. 2011. Rodent community structure and Andes virus infection in sylvan and peridomestic habitats in northwestern Patagonia, Argentina. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 11, 315–324.
- Piudo, L., M.J. Monteverde, R.S. Walker y R.J. Douglass. 2012a. Características de Oligoryzomys longicaudatus asociadas a la presencia del virus Andes (Hantavirus). Revista Chilena de Infectología. 29, 200-206.
- Piudo, L., M.J. Monteverde, O. Pailacura y P. Padula. 2012b. Implicancias eco-epidemiológicas de la floración masiva de la caña colihue (*Chusquea culeou*) sobre la dinámica del sistema roedor-hantavirus en la provincia de Río Negro. Informe final. Dirección de Ecosistemas terrestres (CEAN), INEI - ANLIS, Malbrán y Parque Nacional Lanín – Administración de Parques Nacionales.
- Polop, F.J., M.C. Provensal, N. Pini, S.C. Levis, J.W. Priotto, D. Enría, G.E. Calderón, F. Costa y J.J. Polop. 2010. Temporal and spatial host abundance and prevalence of Andes Hantavirus in Southern Argentina. *EcoHealth.* 7, 176–184.
- Polop, F.J., J.J. Polop y M.C. Provensal. 2016. Parámetros poblacionales de *Oligoryzomys longicaudatus* en Cholila (Chubut, Argentina). *Mastozoología Neotropical.* 23, 117-126.
- Polop, F.J., S.C. Levis, N. Pini, D. Enría, J.J. Polop y M.C. Provensal. 2018. Factors associated with hantavirus infection in a wild host rodent from Cholila, Chubut Province, Argentina. *Mammalian Biology.* 88, 107–113.
- Puerta, H., C. Castillo, J. Mills, B. Hjelle, J. Salazar-Bravo y S. Mattar. 2006. Hantavirus del Nuevo Mundo: Ecología y Epidemiología de un virus emergente en Latinoamérica. *Medicina (Buenos Aires)*. 66, 343-356.
- Rabaa, M.A., N.T. Tue, T.A. Phur, J. Carrique-Mas, K. Saglors, et al. 2015. The Vietnam iniciative on zoonotic Infections (VIZIONS): A Strategic Approach to Studying Emerging Zoonotic Infectious Diseases. *Eco Health.* 12, 726-735.
- Rabinovich, J. 2003. Modelos de transmisión de enfermedades parasitarias. En *Ecología y Epidemiología de las Infecciones Parasitarias*, C. Wisnivesky. Lur. Costa Rica. 347-398.

- Rahman, T., A. Sobur, S. Islam, S. Ievy, J. Hossain, et al. 2020. Zoonotic Diseases: Etiology Impact and Control. *Microorganisms*. 8, 1405.
- Reinoso, J.A. y F.J. de la Rubia. 2013. Stage-dependent model for the Hantavirus infection: The effect of the initial infection-free period. *Phys. Rev. E.* 87, 042706.
- Reinoso, J.A. y F.J. de la Rubia. 2015. Spatial spread of the Hantavirus infection, *Phys. Rev. E.* **91**, 032703.
- Reporte epidemiológico de Córdoba. 2019. Brote de Hantavirus en Chubut, Epuyén. #2138. 16 de enero de 2019.
- Rida, S.Z., A.S. Abdel Rady, A.A.M. Arafa y M, Khalil. 2012. The effect of the environmental parameter on the Hantavirus infection through a fractional-order SI model. *International Journal of Basic and Applied Sciences*. **1**, 89-99.
- Roberts, M.G. 2008. The pluses and minuses of *R*₀. *Journal of the Royal Society Interface*.**45**, 949-961.
- Roberts, M.G. y J.A.P. Heesterbeek. 2003. A new method for estimating the effort required to control in infectious disease. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 270, 737-746.
- Ross, R. 1916. An application of the theory of probabilities to the study of a priori palhometry. *Proceedings of Royal Society. London Serie A.* **92**, 204-230.
- Sage, R.D., O.P. Pearson, J. Sanguinetti y A.K. Pearson. 2007. Ratada 2001. A rodent outbreak following the flowering of bamboo (*Chusquea culeou*) in southern Argentina. The quintessential naturalist: Honoring the life and legacy of Oliver P. Pearson 134-177.
- Sauvage, F., M. Langlais, N.G. Yoccoz y D. Pontier. 2003. Modeling hantavirus in fluctuating populations of bank voles: the role of indirect transmission on virus persistence. *Journal of Animal Ecology*. 72, 1–13.
- Sauvage, F., M. Langlais y D. Pontier. 2007. Predicting the emergence of human hantavirus disease using a combination of viral dynamics and rodent demographic patterns. *Epidemiology and Infection.* **135**, 46–56.
- Seijo, A.C. 1998. Patogenia, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento del síndrome pulmonar por hantavirus. *Medicina (Buenos Aires)*. 58 (Supl1), 19-24.
- Seijo, A.C. 2001. Fisiopatología y clínica del Síndrome Pulmonar por Hantavirus. *Revista Control de Plagas (Buenos Aires)*. Año 3. **10**, 8-12.
- Sosa-Estani, S., V.P. Martínez, M. González Della Valle, A. Edelstein, S. Miguel, P.J. Padula, M.L. Cacase y E.L. Segura. 2002. Hantavirus en población humana y de roedores de un área endémica para el Síndrome Pulmonar por Hantavirus en la Argentina, *Medicina (Buenos Aires)*. 62, 1-8.
- Spotorno, O.A.E., V.R.E. Palma y F.J.P. Valladares. 2000. Biología de roedores reservorio de Hantavirus en Chile. *Revista Chilena de Infectología*. **17**, 197–210.
- Suárez, O.V. y F.O. Kravetz. 2001. Male-female interaction during breeding and no breeding seasons in *Akodon azarae* (Rodentia, Muridae). *Iheringia, Série Zoologia*. **91**, 171-176.

- Suzuki, A., I. Bisordi, S. Levis, J. García, R. Pereira Souza, T.K. NagasseSugahara, D. Enría y L.T. Media de Souza. 2004. Araqua and Juquitiba hantaviruses: genetic identification of rodent reservoirs. *The 6th International Conference on HFRS, HPS and Hantaviruses,* Seul, Corea. Libro de resúmenes. p.77.
- Swanink, C., J. Reimerink, J. Gisoff, A. de Vries, M. Claassen, et al. 2018. Authonomous Human Case of Seoul Virus Infection, The Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*. 24, 2158-2163.
- Talmon, G., E. Herrero, M. Arezo, G. Cantoni y E. Larrieu. 2014. Condiciones para la transmisión del hantavirus en zona andina de Río Negro, Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*. 74, 378-384.
- Taylor, L.H., S.M. Latham y M.E.J. Woolhouse. 2001. Risk factors for human disease emergence. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 356 (1411), 983–989.
- Terman, C.R. 1968. In Biology of Peromyscus (Rodentia). Special Publication, Ed. J.A. King. The American Society of Mammalogists, Stillwater, O.K., pp 412-450.
- Tsai, T.F. 1987. Hemorrhagic fever with renal syndrome: mode of transmission to humans. *Laboratory Animal Science*. **37**, 428–430.
- Vaheri, A., T. Strandin, J. Hepojoki, T. Sironen, H. Henttonen, S. Mäkelä y J. Mustonen. 2013. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nature Reviews Microbiology*. 11, 539-50.
- Van den Driessche, P. y J. Watmough. 2002. Reproduction numbers and sub-theresold endemic equilibria for compartimental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences.* 180, 29-48.
- Vapalahti, O., A. Lundkvist y A. Vaheri. 2001. A human immune response, host genetics and severity of disease. En: *Currents Topics in Microbiology and Immunology: Hantaviruses* (256). Ed C.S. Shmaljohn y S.T. Nichol. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg pp 153-169.
- Wei, H.M., X.Z. Li y M. Martcheva. 2008. An epidemic model of a vector-borne disease with direct transmission and time delay. *Journal of Mathematical Analysis and Applications.* 342, 895-908.
- Wells, R.M., S.S. Sosa-Estani, Z.E. Yadon, D. Enría, P.J. Padula, N. Pini, J. Mills, C.J. Peters y E. Segura. 1997. Hantavirus pulmonary syndrome group for Patagonia. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina. Person-to-person transmission? *Emerging Infectious Diseases.* 3, 171-174.
- Wesley, C.L., L.J.S. Allen, C.B. Jonsson, Y.K. Chu y R.D. Owen. 2009. Discrete-Time Rodent-Hantavirus Model Structured by Infection and Developmental Stages. In: International Conference on Difference Equations and Applications, July, 2006, Kyoto, Japan. *Advanced Studies in Pure Mathematics.* 53, pp. 1–12.
- Wesley, C.L., L.J. Allen y M. Langlais. 2010. Models for the spread and persistence of hantavirus infection in rodents with direct and indirect transmission. *Mathematical Biosciences and Engineering*. **7**, 195-211.

- WHO. 2004. Consulting of Emerging Infectious Diseases. WORLD HEALTH ORGANI-ZATION. 2004. Recommendations from WHO's consultation on zoonoses.
- WHO/OPS. 2016. Consulting of Emerging Infectious Diseases. Hantavirus Cardiopulmonar syndrome.www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=arti-cle&id=8309:2013-sindrome-cardiopulmonar-hantavirus&Itemid=39848&lang=es
- Wolf, C. 2004. A mathematical model for the propagation of a hantavirus in structured populations. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-Series B.* **4**, 1065-1089.
- Wolf, C., F. Sauvage, M.D. Pontier y M. Langlais. 2006. A multi-patch epidemic model with periodic demography, direct and indirect transmission and variable maturation rate. *Mathematical Population Studies*. **13**, 153-177.
- Xiao, Y., Y. Zhang y M. Gao. 2019. Modeling hantavirus infections in mainland China. *Applied Mathematics and Computation.* **360**, 28–41
- Yusof, F.M., A.I. Ismail y N.M. Ali. 2014. Effect of Predators on the Spread of Hantavirus Infection. *Sains Malaysiana*. **43**, 1045-1051.
- Yusof, F.M. y A.I.B. Md. Ismail. 2019. Modeling the Transmission Dynamics on the Spread of Hantavirus Infection. *Menemui Matematik (Discovering Mathematics)*. 41, 96-111.
- Zeier, M., M. Handermann, U. Bahr, B. Rensch, S. Müller, R. Kehm, W. Muranyi y G. Darai. 2005. New ecological aspects of Hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention-a review. *Virus Genes.* **30**, 157–180.
- Zill, D. 2002. *Ecuaciones diferenciales con aplicación de modelado*. Thompson Learning. Colombia.
- Zinsser, H. 1960. Rats, lice, and history. Litte, Brown C Company in Association with the Atlantic Monthly Press.

APÉNDICE I. Estabilidad del punto libre de la infección

De acuerdo con lo expuesto en la sección 2.7.1 del capítulo II, para estudiar la estabilidad del punto libre de la infección, si existe, se necesita obtener la matriz jacobiana del sistema de ecuaciones diferenciales de los estados infectivos definidos en el sistema básico [2.1] del capítulo II, especializada en dicho punto. Esta matriz jacobiana tiene la forma:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & 0 & a_{15} \\ a_{21} & a_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_{32} & a_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{43} & a_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_{55} \end{pmatrix}$$
(AI.1)

donde:

$$a_{11} = a_{In} - (d_{HIn} + r_{InP})$$

$$a_{12} = a_{P}$$

$$a_{13} = a_{C}$$

$$a_{15} = g$$

$$a_{21} = r_{InP}$$

$$a_{22} = -(r_{PC} + d_{HP})$$

$$a_{32} = r_{PC}$$

$$a_{33} = -(r_{CI} + d_{HC})$$

$$a_{43} = r_{CI}$$

$$a_{44} = -d_{HI}$$

$$a_{55} = s - d_{RI}$$

Para determinar la naturaleza del punto libre de la infección deben hallarse los autovalores de la matriz jacobiana, o sea, hallar los valores λ , tales que

$$\begin{vmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & a_{13} & 0 & a_{15} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_{32} & a_{33} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{43} & a_{44} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_{55} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Los autovalores de la matriz jacobiana (AI.1) satisfacen resolviendo la ecuación característica de este último determinante, que puede escribirse como

$$\lambda^{5} + b_{1}\lambda^{4} + b_{2}\lambda^{3} + b_{3}\lambda^{2} + b_{4}\lambda + b_{5} = 0 \qquad (AI.2)$$

donde

$$b_{0} = 1$$

$$b_{1} = -(a_{11} + a_{22} + a_{33} + a_{44} + a_{55})$$

$$b_{2} = a_{11}a_{22} + a_{11}a_{33} + a_{11}a_{44} + a_{11}a_{55} + a_{22}a_{33} + a_{22}a_{44} + a_{22}a_{55} + a_{33}a_{44} + a_{33}a_{55} + a_{44}a_{55} - a_{12}a_{21}a_{55}$$

$$b_{3} = -a_{11}a_{22}a_{33} - a_{11}a_{22}a_{44} - a_{11}a_{22}a_{55} - a_{11}a_{33}a_{44} - a_{11}a_{33}a_{55} - a_{11}a_{44}a_{55} + a_{12}a_{21}a_{33} + a_{12}a_{21}a_{44} + a_{12}a_{21}a_{55} - a_{13}a_{21}a_{32} - a_{22}a_{33}a_{44} - a_{22}a_{33}a_{55} - a_{22}a_{44}a_{55} - a_{33}a_{44}a_{55}$$

$$b_{4} = a_{11}a_{22}a_{33}a_{44} + a_{11}a_{22}a_{33}a_{55} + a_{11}a_{22}a_{44}a_{55} + a_{11}a_{33}a_{44}a_{55} - a_{12}a_{21}a_{33}a_{44} - a_{12}a_{21}a_{33}a_{55} - a_{12}a_{21}a_{44}a_{55} + a_{12}a_{21}a_{33}a_{44} - a_{12}a_{21}a_{33}a_{55} - a_{12}a_{21}a_{44}a_{55} + a_{13}a_{21}a_{22}a_{44} + a_{13}a_{21}a_{32}a_{55} + a_{22}a_{33}a_{44}a_{55}$$

$$b_5 = -a_{11}a_{22}a_{33}a_{44}a_{55} + a_{12}a_{21}a_{33}a_{44}a_{55} - a_{13}a_{21}a_{32}a_{44}a_{55}$$

Para que el punto de equilibrio libre de la infección sea asintóticamente estable, los cinco autovalores λ de (AI.2) deben tener partes reales negativas. Ese punto de equilibrio será estable si todos los autovalores tienen partes reales menores o iguales a cero y no hay autovalores repetidos, o será inestable si existe al menos un autovalor con parte real positiva. Una forma de determinar la estabilidad, sin necesidad de conocer los valores de los cinco autovalores, es a través del criterio de Routh-Hurwitz (sección 2.6.5 del capítulo II). El correspondiente determinante es

$$\begin{vmatrix} b_1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ b_3 & b_2 & b_1 & 1 & 0 \\ b_5 & b_4 & b_3 & b_2 & b_1 \\ 0 & 0 & b_5 & b_4 & b_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b_5 \end{vmatrix}$$

La condición necesaria y suficiente para que los autovalores tengan partes reales negativas es que todos los determinantes $\Delta_1 = b_1$, $\Delta_2 = b_1b_2 - b_3$,

 $\Delta_3 = b_3\Delta_2 + b_1(b_5 - b_1b_4), \quad \Delta_4 = b_5(b_1b_4 - b_5 - b_2\Delta_2) + b_4\Delta_3 \text{ y } \Delta_5 = b_5\Delta_4 \text{ sean positivos. Si}$ alguno de estos cinco determinantes es negativo, existe un autovalor con parte real positiva y, por ende, el punto de equilibrio es inestable.

APÉNDICE II. Estabilidad del punto de equilibrio endémico

En forma análoga a lo presentado en el Apéndice I, para estudiar la estabilidad del punto de equilibrio endémico, si existe, del sistema básico (2.1) propuesto en el capítulo II, debe hallarse la matriz jacobiana del sistema de ecuaciones diferenciales de los estados infectivos. En este nuevo escenario la matriz jacobiana adopta la forma:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} & a_{15} \\ a_{21} & a_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_{32} & a_{33} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{43} & a_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_{55} \end{pmatrix}$$
(AII.1)

donde:

$$a_{11} = \left[\frac{a_{In}H^* - (a_{In}H_{In}^* + a_PH_P^* + a_CH_C^*) - gR_I^*}{H^{*2}}\right]H_S^* - (d_{HIn} + r_{InP})$$

$$a_{12} = \left[\frac{a_PH^* - (a_{In}H_{In}^* + a_PH_P^* + a_CH_C^*) - gR_I^*}{H^{*2}}\right]H_S^*$$

$$a_{13} = \left[\frac{a_CH^* - (a_{In}H_{In}^* + a_PH_P^* + a_CH_C^*) - gR_I^*}{H^{*2}}\right]H_S^*$$

$$a_{14} = -\left[\frac{a_{In}H_{In}^* + a_PH_P^* + a_CH_C^* + gR_I^*}{H^{*2}}\right]H_S^*$$

$$a_{15} = \frac{g}{H^{*2}}H_S^*$$

$$a_{21} = r_{InP}$$

$$a_{22} = -(r_{PC} + d_{HP})$$

$$a_{32} = r_{PC}$$

$$a_{33} = -(r_{CI} + d_{HC})$$

$$a_{43} = r_{CI}$$

$$a_{44} = -d_{HI}$$

$$a_{55} = s\left(\frac{R_S^*}{R^*}\right)^2 - d_{RI}$$

Los autovalores de la matriz jacobiana (AII.1) se obtienen al resolver la ecuación:

$a_{11} - \lambda$	<i>a</i> ₁₂	<i>a</i> ₁₃	a_{14}	<i>a</i> ₁₅	
<i>a</i> ₂₁	$a_{22} - \lambda$	0	0	0	
0	a_{32}	$a_{33} - \lambda$	0	0	= 0
0	0	a_{43}	$a_{44} - \lambda$	0	
0	0	0	0	$a_{55} - \lambda$	

La ecuación característica de este último determinante puede ser escrita como

$$\lambda^{5} + c_{1}\lambda^{4} + c_{2}\lambda^{3} + c_{3}\lambda^{2} + c_{4}\lambda + c_{5} = 0$$
 (AII.2)

donde

$$c_5 = -a_{11}a_{22}a_{33}a_{44}a_{55} + a_{12}a_{21}a_{33}a_{44}a_{55} + a_{14}a_{21}a_{32}a_{43}a_{55} - a_{13}a_{21}a_{32}a_{44}a_{55}$$

Para que el punto endémico sea estable, es necesario que todos los autovalores del Jacobiano tengan partes reales negativas. Una forma de determinarlo es a través del criterio de Routh-Hurwitz (sección 2.6.5 del capítulo II). La ecuación polinómica (AII.2) es semejante a la obtenida en el estudio del punto de equilibrio libre de la infección (AI.2) del Apéndice I, por lo tanto, el análisis es análogo (cambiando los coeficientes *b* por los *c*).

APÉNDICE III. Deducción de la fórmula explícita del número total de roedores en función del tiempo

En el sistema básico del modelo propuesto en la presente tesis (ecuaciones 2.1, del capítulo II), si se suman las ecuaciones diferenciales referentes a los R_S y R_I , se obtiene una ecuación diferencial relativa a la población total de los roedores:

$$\frac{dR(t)}{dt} = m_R + R(t) \cdot \left(b_R - d_R \right) \cdot \left[1 - \frac{R(t) \cdot b_R}{K \cdot (b_R - d_R)} \right],$$
(AIII.1)

donde $m_R = m_{RSi} - m_{RSe} + m_{RIi} - m_{RIe}$.

Al eliminar los corchetes, el miembro derecho de la ecuación resulta ser una función cuadrática de R(t):

$$\frac{dR(t)}{dt} = m_R + R(t).(b_R - d_R) - \frac{b_R}{K}.(R(t))^2$$

Sean

$$a = -\frac{b_R}{K} \qquad b = b_R - d_R \qquad c = m_R \Longrightarrow \frac{dR(t)}{dt} = a.(R(t))^2 + b.R(t) + c = a.(R(t) - r_1).(R(t) - r_2)$$

donde r_1 y r_2 son las raíces de

$$a.(R(t))^2 + b.R(t) + c = 0$$

Uno de los métodos para resolver esta última ecuación diferencial es por separación de variables.

$$\frac{1}{(R(t) - r_1).(R(t) - r_2)} dR(t) = a.dt$$

Se descompone el lado izquierdo de la ecuación en fracciones parciales integrables:

$$\frac{1}{(R(t) - r_1).(R(t) - r_2)} = \frac{x}{(R(t) - r_1)} + \frac{y}{(R(t) - r_2)} = \frac{x.R(t) - x.r_2 + y.R(t) - y.r_1}{(R(t) - r_1).(R(t) - r_2)}$$

$$\Rightarrow \begin{cases} x+y=0\\ -x.r_2-y.r_1=1 \Rightarrow y=\frac{1}{r_2-r_1} \quad x=-\frac{1}{r_2-r_1} \end{cases}$$

131

Reemplazando

$$\begin{split} \left[\frac{1}{r_2 - r_1} \frac{1}{(R(t) - r_2)} - \frac{1}{r_2 - r_1} \frac{1}{(R(t) - r_1)}\right] dR(t) &= a. \, dt \Rightarrow \\ \frac{1}{r_2 - r_1} \left[ln|R(t) - r_2| - ln|R(t) - r_1|\right] &= a. \, t + k \Rightarrow ln|R(t) - r_2| - ln|R(t) - r_1| \\ &= a. \, (r_2 - r_1). \, t + k. \, (r_2 - r_1) \\ \Rightarrow ln \left|\frac{R(t) - r_2}{R(t) - r_1}\right| &= a. \, (r_2 - r_1). \, t + k. \, (r_2 - r_1) \Rightarrow \frac{R(t) - r_2}{R(t) - r_1} &= k_1. \, e^{a.(r_2 - r_1).t} \Rightarrow \\ R(t) &= \frac{r_2 - r_1. \, k_1. \, e^{a.(r_2 - r_1).t}}{1 - k_1. \, e^{a.(r_2 - r_1).t}} \end{split}$$

Para despejar k_1 , se considera la condición inicial en t = 0

$$R(0) = \frac{r_2 - r_1 \cdot k_1 \cdot e^{a \cdot (r_2 - r_1) \cdot 0}}{1 - k_1 \cdot e^{a \cdot (r_2 - r_1) \cdot 0}} = \frac{r_2 - r_1 \cdot k_1}{1 - k_1} \Rightarrow k_1 = \frac{R(0) - r_2}{R(0) - r_1}$$

Reemplazando en la ecuación anterior

$$R(t) = \frac{r_2 - r_1 \cdot \frac{R(0) - r_2}{R(0) - r_1} \cdot e^{a.(r_2 - r_1).t}}{1 - \frac{R(0) - r_2}{R(0) - r_1} \cdot e^{a.(r_2 - r_1).t}} = \frac{-r_2 \cdot r_1 + r_2 \cdot R(0) - r_1 \cdot e^{a.(r_2 - r_1).t}(R(0) - r_2)}{-r_1 + R(0) - (R(0) - r_2) \cdot e^{a.(r_2 - r_1).t}}$$
$$\Rightarrow R(t) = \frac{r_2 \cdot (R(0) - r_1) - r_1 \cdot (R(0) - r_2) \cdot e^{a.(r_2 - r_1).t}}{R(0) - r_1 - (R(0) - r_2) \cdot e^{a.(r_2 - r_1).t}}$$