

Erik David Martínez Rubio

“ Modelo matemático de inmunopatología de la
enfermedad de Chagas”

2025



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

Nombre de la tesis:

“MODELO MATEMÁTICO DE INUMNOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE
CHAGAS”

Tesis Individual

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Licenciado en Microbiología

Presenta

Erik David Martínez Rubio

Querétaro, Querétaro, Julio del 2025

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales



Modelo matemático de inmunopatología de la enfermedad de Chagas.

Tesis Individual

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Licenciado en Microbiología

Presenta:

Erik David Martínez Rubio

Dirigido por:

Dr. Roberto Carlos Álvarez Martínez

Dr. Roberto Carlos Álvarez Martínez
Presidente

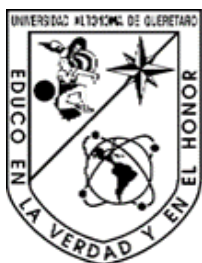
Dra. Angelina Rodríguez Torres
Secretario

D

Dra. Etzel Garrido Espinosa
Vocal

Dra. Bertha Isabel Carvajal Gamez
Suplente

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Julio de 2025



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Licenciatura en Microbiología



**Modelo matemático de inmunopatología de la enfermedad
de Chagas.**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de Licenciado en
Microbiología

Presenta:

Erik David Martínez Rubio

Dirigido por:

Dr. Roberto Carlos Álvarez Martínez

Asesores:

Dra. Angelina Rodriguez Torres

Dra. Etzel Garrido Espinosa

Dra. Bertha Isabel Carvajal Gamez

Campus Aeropuerto
Santiago de Querétaro, Qro. México.

Julio 2025

Resumen

La enfermedad de Chagas es una zoonosis causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, endémica de América Latina y responsable de afectar a millones de personas. Actualmente no existe una vacuna efectiva y los tratamientos disponibles son limitados a la fase aguda de la infección, la cual puede transcurrir de forma asintomática, dificultando su diagnóstico y tratamiento oportuno. Durante esta fase inicial, el sistema inmunológico activa respuestas celulares y humorales para controlar la infección; sin embargo, en muchos casos no logra eliminar completamente al parásito, lo que da lugar a una fase crónica. En esta etapa, la persistencia del parásito y la activación continua del sistema inmune pueden provocar inmunopatologías severas, incluyendo daño cardíaco progresivo e incluso la muerte.

Con el fin de comprender mejor la dinámica de la infección y los mecanismos involucrados en su progresión, se han desarrollado diversos modelos matemáticos. No obstante, hasta ahora no se había propuesto un modelo que incorporará explícitamente el papel de las citocinas en la fase crónica de la enfermedad. En este trabajo se presenta un modelo basado en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs), parametrizado a partir de datos experimentales reportados en la literatura. Este modelo permite representar de manera integral la dinámica de la infección y resalta el papel modulador de las citocinas en los distintos desenlaces clínicos. La herramienta propuesta contribuye a una mejor comprensión de la enfermedad de Chagas y ofrece una base para el desarrollo de estrategias terapéuticas más precisas y personalizadas.

Palabras clave.

Modelo matemático, enfermedad de Chagas, respuesta inmune, citocinas, EDOs

Summary

Chagas disease is a zoonosis caused by the parasite *Trypanosoma cruzi*, endemic to Latin America and affecting millions of people. Currently, no effective vaccine exists, and the available treatments are limited to the acute phase of the infection, which can often be asymptomatic, making timely diagnosis and treatment challenging. During this early stage, the immune system triggers both cellular and humoral responses to control the infection; however, in many cases, it fails to completely eliminate the parasite, leading to a chronic phase. At this stage, the persistent presence of the parasite and ongoing immune activation can cause severe immunopathologies, including progressive cardiac damage and even death.

To better understand the dynamics of infection and the mechanisms underlying disease progression, various mathematical models have been developed. However, none had explicitly incorporated the role of cytokines in the chronic complications of Chagas disease. This work presents a mathematical model based on a system of ordinary differential equations (ODEs), parametrized using experimental data reported in the scientific literature. The model provides an integrated representation of the infection dynamics and highlights the modulatory role of cytokines in determining clinical outcomes. This tool contributes to a deeper understanding of Chagas disease and offers a foundation for the development of more precise and personalized therapeutic strategies.

Agradecimientos.

Ahora que he terminado esta etapa en mi vida, ha habido muchas personas involucradas que me ayudaron en mi proceso, cada una de ellas de una forma diferente. y me siento enormemente agradecido. En primer lugar quisiera agradecer a mi mamá, que me ha acompañado y apoyado toda mi vida en los momentos malos y en los buenos. Así como motivarme a estudiar lo que en verdad quería. También me gustaría agradecer a mi director de tesis, el Dr. Roberto, que desde un principio de la carrera fue mi tutor y estuvo apoyándome, orientándome y motivándome durante toda esta etapa. A todos mis profesores que han contribuido en mi formación. De la misma manera, agradezco a mi tía Male y a mis primos Frida y Emiliano, quienes se han vuelto parte importante en mi vida. Por último y más importante agradezco a todos mis amigos que conocí durante la universidad y a los que ya estaban desde antes: Valeria, Abigail, Cristina, Paola, Hayde y Adrian.

Dedicatorias.

Me gustaría dedicar esta tesis con todo cariño a mi mamá, quien siempre me ha apoyado toda mi vida, de quien estoy muy orgulloso y agradezco mucho que sea mi mamá.

También a mi perrito Kenay, que me ha acompañado desde la primaria hasta estos momentos, un total de 14 años, que espero sean muchos más.

A todos mis amigos.

Índice

Resumen.....	2
Summary.....	3
Agradecimientos.....	4
Dedicatorias.....	5
Índice.....	6
Índice de figuras.....	8
Índice de tablas.....	8
Introducción.....	9
Antecedentes.....	11
Enfermedades tropicales desatendidas.....	11
Enfermedad de Chagas.....	12
Tabla 1. Principales especies del vector de Chagas y su región geográfica de alta prevalencia(Altcheh & Freilij, 2019).....	13
Ciclo de vida.....	14
Figura 1. Ciclo de vida de Trypanosoma cruzi, se presentan las diferentes etapas de desarrollo en los hospederos y vectores. Así también las diferentes formas de transmisión del parásito. Figura extraída de (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).....	14
Figura 2. Morfología de las diferentes etapas de desarrollo de T. cruzi, amastigote, tripomastigote, epimastigote y esferomastigote. También se resaltan sus estructuras principales: Nu, núcleo; kt, kinetoplasto; bb, cuerpo basal; fl, flagelo. Figura modificada de (Altcheh & Freilij, 2019).....	16
Unidades Taxonómicas Discretas.....	16
Formas clínicas.....	17
Respuesta inmune.....	18
Respuesta innata.....	18
Respuesta adaptativa.....	20
Modelos matemáticos para inmunología.....	22
Modelos matemáticos de enfermedad de Chagas.....	23
Justificación.....	24
Hipótesis.....	24

Objetivo general.....	25
Objetivos específicos.....	25
Metodología.....	25
Generación del modelo matemático.....	25
Revisión del fenómeno.....	26
Revisión de modelos matemáticos existentes.....	27
Figura 4. Fórmula de funciones de Hill y su gráfica. Lado izquierdo regulación positiva y lado derecho regulación negativa. Figura modificada de (Renee Brady et al., 2016)....	28
Recolección de parámetros.....	29
Modelado en deSolve en R.....	29
Análisis de sensibilidad paramétrica.....	29
Suposiciones de modelos en general.....	30
Resultados.....	31
Modelos propuestos.....	31
Primer modelo.....	31
Segundo modelo.....	32
Figura 5. Representación de variables en el diagrama de compartimentos. Hecho en BioRender. Fuente de elaboración propia.....	33
Figura 6. Diagrama de compartimentos del segundo modelo propuesto para la enfermedad de Chagas. Hecho en BioRender. Fuente de elaboración propia.....	34
Tabla 2. Variables y sus valores iniciales en el segundo sistema de EDOs.....	34
Tercer modelo.....	35
Figura 8. Diagrama de compartimentos del tercer modelo propuesto. Hecho en BioRender. Fuente de elaboración propia.....	36
Tabla 3. Parámetros del tercer sistema de EDOs del modelo de la enfermedad de Chagas.....	39
Supuestos del tercer modelo.....	40
Soluciones.....	40
Análisis de sensibilidad paramétrica.....	43
Tabla 4. Parámetros sensibles y las variables en las que tuvieron efecto.....	43
Discusión.....	44
Primer modelo.....	44
Segundo modelo.....	44
Tercer modelo.....	44
Análisis de sensibilidad paramétrica.....	45
Desbalance de citocinas.....	47
Limitaciones del modelo.....	51
Perspectivas.....	52
Conclusiones.....	53
Anexo.....	54

Ecuaciones segundo modelo.....	56
Análisis de sensibilidad paramétrica.....	60
Bibliografía.....	75

Índice de figuras.

[Figura 1. Ciclo de vida de *T. cruzi*.](#)

[Figura 2. Morfología de *T. cruzi*.](#)

[Figura 3. Pseudoquiste en fibra de miocardio.](#)

[Figura 4. Fórmula de funciones Hill.](#)

[Figura 5. Variables del segundo modelo.](#)

[Figura 6. Diagrama de compartimentos segundo modelo.](#)

[Figura 7. Variables del tercer modelo.](#)

[Figura 8. Diagrama de compartimentos tercer modelo.](#)

[Figura 9. Resultados del tercer modelo.](#)

[Figura 10. Resultados tercer modelo, secreción IL-10=10](#)

[Figura 11. Resultados tercer modelo, secreción IL-10=20](#)

Índice de tablas

[Tabla 1. Principales especies del vector de Chagas.](#)

[Tabla 2. Variables segundo modelo.](#)

[Tabla 3. Parámetros tercer modelo.](#)

[Tabla 4. Análisis de sensibilidad paramétrica.](#)

Introducción.

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), el cual fue descubierto y descrito por Carlos Chagas en 1909 (Morán-Utrera et al., 2012). Se estima que al menos 7 millones de personas están infectadas en todo el mundo, de estos, América Latina y la región del Caribe representan la mayor parte, debido a que es zona endémica de la enfermedad (Hotez et al., 2008).

Actualmente no existe una vacuna contra *T. cruzi* y los pocos fármacos para su tratamiento están limitados a la fase aguda de la infección. Durante esta fase, la respuesta inmune se activa para eliminar al parásito, sin embargo, en muchos casos no se logra erradicar al parásito, lo que desencadena la fase crónica de la enfermedad, donde hay una persistencia del parásito en diferentes tejidos, por consiguiente, se da una constante activación del sistema inmune, el cual puede provocar inmunopatologías, como daño cardíaco progresivo e incluso la muerte. Sin embargo, algunos individuos en fase crónica pueden no desarrollar patologías (Altcheh & Freilij, 2019; Kong et al., 2014; Padilla et al., 2009).

El desarrollo de la fase crónica depende de varios factores, incluyendo la cepa del parásito, contexto genético y la regulación de respuesta inmune del huésped (Koh et al., 2023). Por ello, comprender el papel de las citocinas en la dinámica de la infección por *T. cruzi* es crucial para el desarrollo de nuevas estrategias de control y tratamiento.

Debido a la complejidad del sistema inmune y de la enfermedad de Chagas, un abordaje con un enfoque de biología de sistemas permitiría analizar la interacción entre los diferentes componentes del sistema inmune en respuesta a *T. cruzi*, así encontrando patrones importantes para la progresión de la enfermedad (Bocharov et al., 2018; Handel et al., 2020).

En la actualidad, se han usado modelos matemáticos para el estudio de respuestas inmunes frente a patógenos, en las que participan varios componentes celulares y humorales. Por ejemplo, en infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* (Domínguez-Hüttinger et al., 2017), en comprender las dinámicas de infección por virus (Bocharov et al., 2018), procesos de tormentas de citocinas (Waito et al., 2016) e incluso en enfermedades crónicas como la causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Flores-Garza et al., 2022). El uso de modelos matemáticos contribuye a entender los diferentes mecanismos de respuesta inmune frente a patógenos, por lo tanto una mejor comprensión de la enfermedad.

En el caso de la enfermedad de Chagas, se han desarrollado modelos matemáticos con diferentes propósitos. Como puede ser los modelos enfocados en la interacción del parásito con anticuerpos (Isasi et al., 2001), otros se han enfocado en la infección del parásito a diferentes líneas celulares (Arias-del-Angel et al., 2020). Estos modelos han tenido enfoques más específicos. Se requieren modelos que puedan representar el desarrollo de la enfermedad. Por ello, se han desarrollado modelos más complejos que

toman en cuenta componentes de la respuesta inmune y logran predecir infecciones *in vivo*. Sin embargo, no toman en cuenta la participación directa de las citocinas en los diferentes procesos inmunológicos (De Freitas et al., 2018; Yang, 2015).

Existen modelos que han logrado integrar las citocinas, como el caso de Talei y colaboradores (2021), en el que desarrollaron un modelo matemático de respuesta inflamatoria causada por componentes celulares de *Staphylococcus aureus*. Con este enfoque, lograron replicar los resultados de los ensayos clínicos en humanos, demostrando la importancia de las citocinas en las respuestas inmunológicas.

Debido a que en la enfermedad de Chagas, las citocinas juegan un papel importante, la inclusión de estas en un modelo matemático permitirá comprender los mecanismos de regulación inmunológica en la fase crónica. Además, proporcionará una herramienta para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para proporcionarle una mejor calidad de vida a individuos que viven con la fase crónica de la enfermedad.

Por esta razón, en el trabajo actual, se propone un modelo matemático de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs) que integre las citocinas con la finalidad de comprender el impacto en el desenlace de la enfermedad y potencialmente contribuir al desarrollo de intervenciones terapéuticas.

Antecedentes.

Enfermedades tropicales desatendidas.

Las enfermedades infecciosas han acompañado a la humanidad durante siglos, desempeñando un papel clave en diversos momentos históricos. Ejemplos emblemáticos incluyen la peste negra causada por la bacteria *Yersinia pestis*, la pandemia de influenza H1N1 en 2009, y recientemente la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2. La aparición o reemergencia de estas enfermedades está influenciada por múltiples factores como cambios demográficos, conflictos bélicos, alteraciones ecológicas y prácticas en la producción de alimentos. Debido a la globalización, estos fenómenos son cada vez más frecuentes y rápidos en propagarse.

Sin embargo, las prioridades globales suelen centrarse en patógenos emergentes recientes, dejando relegadas a enfermedades más antiguas, aunque estas afecten a un mayor número de individuos (Mackey et al., 2014). Dichas enfermedades, que no reciben la suficiente atención internacional, se conocen como "Enfermedades Tropicales Desatendidas" (NTDs, por sus siglas en inglés: Neglected Tropical Diseases). Las NTDs son causadas por diversos agentes patógenos, incluyendo bacterias, hongos, parásitos y virus. Estas generalmente afectan regiones caracterizadas por la pobreza, deficientes condiciones de higiene y proximidad constante a vectores transmisores. Además, las NTDs suelen llevar asociado un estigma social que limita aún más el acceso a atención médica adecuada para su tratamiento o erradicación (Ghorai, 2023).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las NTDs como "un grupo de enfermedades transmisibles causadas por diversos patógenos, incluyendo virus, bacterias, parásitos, hongos y toxinas, que afectan a más de mil millones de personas en regiones tropicales y subtropicales, quienes viven en condiciones de pobreza, sin acceso adecuado a agua potable, saneamiento básico ni atención médica de calidad" (Ca et al., 2024). La lista oficial de la OMS sobre estas enfermedades incluye:

- Bacterianas: Lepra, úlcera de Buruli, tracoma y pian.
- Fúngicas: Micetoma, cromoblastomicosis y micosis profundas
- Parasitarias: Chagas, tripanosomiasis africana, dracunculosis, equinococosis, trematodiasis, filariasis linfática, oncocercosis, helmintiasis y leishmaniasis
- Virales: Rabia, dengue y chikungunya
- Otras: Sarna, infestación ectoparasitica, podoconiosis y mordedura de serpiente.

La mayoría de estas enfermedades son crónicas, incapacitantes, desfigurantes y potencialmente mortales. No obstante, su prevención es relativamente sencilla debido a que las estrategias de control, como la limitación del contacto con vectores y campañas educativas dirigidas a la población, son intervenciones de bajo costo. Se calcula que las NTDs afectan a más de mil millones de personas en países endémicos (Ending the Neglect to Attain the Sustainable Development Goals, 2021; Mackey et al., 2014).

En América Latina y el Caribe, las medidas implementadas han permitido disminuir la prevalencia de enfermedades como la oncocercosis, la tricuriasis y la ascariasis. Sin embargo, otras enfermedades como la cisticercosis y especialmente la enfermedad de

Chagas han incrementado significativamente, convirtiéndose en las NTDs predominantes en esta región (Hotez et al., 2020). La enfermedad de Chagas afecta aproximadamente a 8-9 millones de personas, genera un alto impacto económico y presenta dificultades para su control, debido principalmente a la diversidad de vectores endémicos y a deficiencias en las estrategias de erradicación (Hotez et al., 2008).

Enfermedad de Chagas.

La enfermedad de Chagas es una zoonosis causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), la cual afecta mayormente a la población en zonas endémicas del vector. *T. cruzi* es un protozoario flagelado que fue descubierto en 1909 por Carlos Chagas, quien describió el parásito, su vector y la enfermedad en humanos (Morán-Utrera et al., 2012).

Esta enfermedad erróneamente es asociada a la pobreza. Al menos 7 millones de personas se encuentran infectadas en todo el mundo (Bravo-Ramírez et al., 2023; Schofield et al., 2006). En Latino América y la región del Caribe, se encuentra el 99.8% de la carga de la enfermedad a nivel global, y representa una de las NTDs con mayor cantidad de enfermos. Cada año se estima 50,000 casos nuevos y 25-90 millones se encuentran en riesgo. Los países más afectados por el Chagas son Guatemala, Colombia y México (Hotez et al., 2008).

En México el vector es endémico de la región, debido a diferentes características, como el clima, condiciones socioeconómicas, etc. En el caso de México hay estados con una mayor incidencia de casos de la enfermedad de Chagas. Se observó que entre los años 2007 y 2016 hubo 7388 casos, el 58.52% de estos fueron en los estados de Veracruz, Chiapas, Quintana Roo, Oaxaca, Morelos y Yucatán. La mayor parte se concentran al sur del país (Ibáñez-Cervantes et al., 2019).

Mientras que, en América Latina, la enfermedad de Chagas es un problema de salud importante, también se ha encontrado en regiones donde el vector no se encuentra presente, por ejemplo, en Europa se han reportado casos de individuos con Chagas, esto debido a migrantes infectados provenientes de zonas endémicas en busca de una mejor calidad de vida. Se estiman entre 68,000 a 123,000 personas infectadas en Europa. España representa el país con mayor porcentaje de enfermos, pero también se han reportado casos en Italia, Suiza e Inglaterra. Mientras que, en Estados Unidos, los estados de California, Texas, Florida y New York, presentan más de 10,000 casos. Similarmente a Europa, la migración contribuye a estos casos, sin embargo, en Estados Unidos se han documentado 10 especies de triatomíneos, que son los vectores de Chagas. A diferencia de América Latina, no hay mucha investigación sobre estos insectos y no es clara su contribución a la enfermedad de Chagas en Estados Unidos (Altcheh & Freilij, 2019).

La presencia de Chagas en regiones que no son endémicas y no hay presencia del vector, implica otras formas de transmisión independientes del vector. *T. cruzi* tiene diferentes vías de transmisión y son las siguientes:

1. El vector.
2. Vía transplacentaria.

3. Alimentos contaminados.
4. Transfusiones sanguíneas.
5. Trasplantes de órganos.

En zonas endémicas de la enfermedad, su principal forma de transmisión es a través del vector, cuyo nombre común es chinche besucona (De Meis et al., 2009).

Las chinches besuconas pertenecen a la familia *Reduviidae*, subfamilia *Triatominae*, transmiten el parásito por medio de las heces contaminadas con el parásito en su forma de tripomastigote metacíclico (Ibáñez-Cervantes et al., 2019). Existen diferentes especies que son vectores de *T. cruzi*, los principales se representan en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales especies del vector de Chagas y su región geográfica de alta prevalencia(Altcheh & Freilij, 2019).

Especie	Ubicación
<i>Triatoma infestans</i>	Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay.
<i>Panstrongylus megistus</i>	Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay.
<i>Rhodnius prolixus</i>	Colombia, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua y Venezuela.
<i>Triatoma brasiliensis</i>	Brasil
<i>Triatoma dimidiata</i>	Belice, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Perú y Venezuela.

Ciclo de vida.

El vector es esencial para la transmisión del parásito de la enfermedad de Chagas, este tiene un ciclo de vida muy complejo compuesto por diferentes etapas a través de distintos organismos (Figura 1).

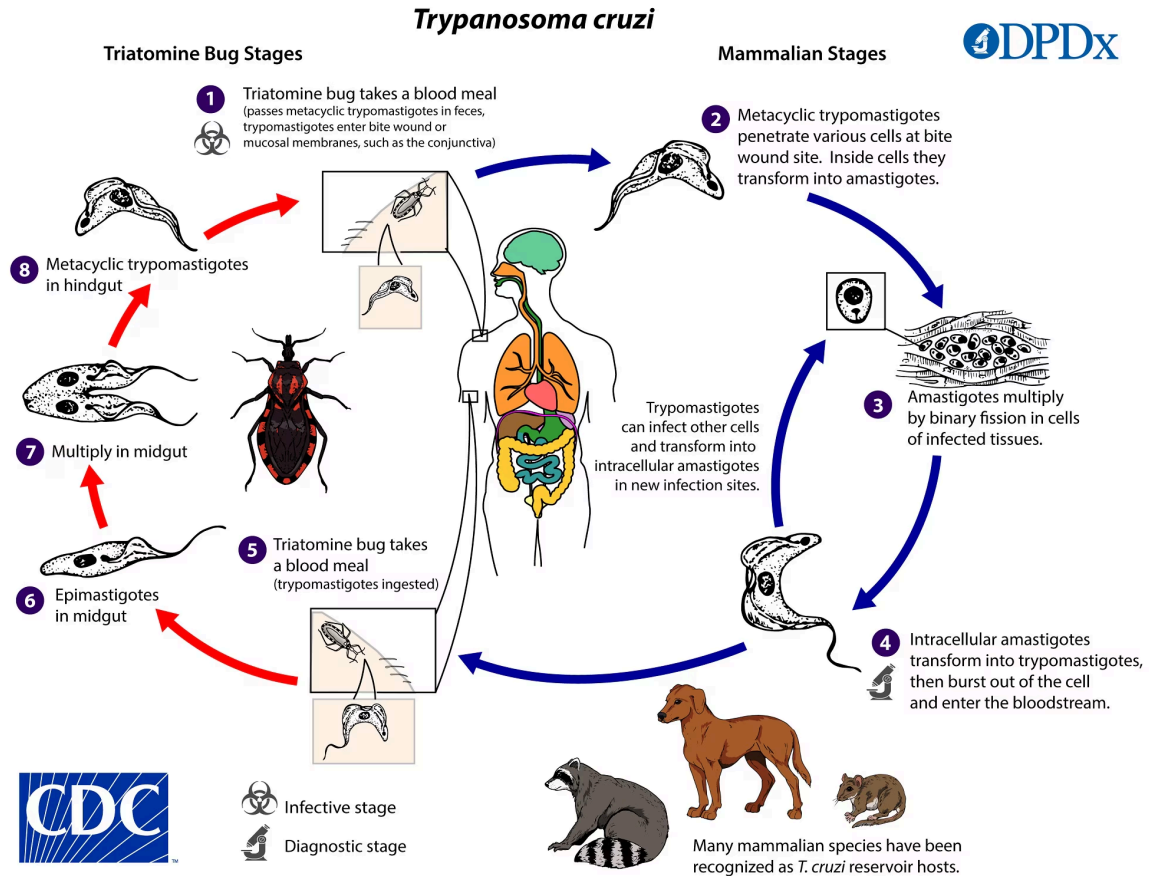


Figura 1. Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*, se presentan las diferentes etapas de desarrollo en los hospederos y vectores. Así también las diferentes formas de transmisión del parásito. Figura extraída de (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

El ciclo de vida del parásito inicia cuando el vector se alimenta del huésped, éste puede ser del humano u otros animales mamíferos silvestres y domésticos.

- 1) El triatomino al alimentarse está ingiriendo grandes cantidades de sangre, debido a esto empieza a defecar al mismo tiempo y con ello, el tripomastigote es expulsado junto con las heces y la orina (Machado et al., 2012).
- 2) Apenas entra en contacto con la superficie del huésped, el parásito entra en contacto con las mucosas y puede ingresar de forma oral o por heridas, así como por el mismo piquete del triatomino (Machado et al., 2012).
- 3) Una vez dentro del huésped, el protozoo invade las células musculares y se infiltra en el citoplasma. En este punto, el parásito cambia a amastigote para dividirse por fisión binaria (Cerbán et al., 2020; Yang, 2015).
- 4) Desde el momento que ya no se puede dividir más, se transforma en tripomastigote que rompen la célula huésped infectada para posteriormente infectar nuevas células vecinas, transportarse al sistema circulatorio para infectar células de otros órganos o ser ingerido por un vector (Cerbán et al., 2020; Yang, 2015).

- 5) Cuando el vector se alimenta, ingiere sangre del huésped con tripomastigotes en circulación (Melo et al., 2020).
- 6) Los parásitos llegan al intestino posterior medio y se diferencian en epimastigotes, proceso llamado epimastogénesis (Melo et al., 2020).
- 7) Los epimastigotes se replican por fisión binaria. Adicionalmente, se pueden encontrar esferomastigotes, similares a los amastigotes, que se replican por fisión binaria. La presencia de éstos puede estar determinada por el nivel de estrés del vector (Altcheh & Freilij, 2019).
- 8) Los amastigotes llegan al recto y se adhieren, para diferenciarse en tripomastigotes metacíclicos, que son expulsados junto las heces para iniciar nuevamente el ciclo (Melo et al., 2020).

T. cruzi durante su ciclo de vida cambia a diferentes estadios (Figura 2), lo que le permite adaptarse a diferentes entornos. El estadio de tripomastigote metacíclico, se encuentra en el recto del vector, éste es una de las formas infecciosas en los mamíferos. Por otro lado, el amastigote, es la forma replicativa del parásito que se encuentra dentro de las células del huésped, tiene forma esférica y un flagelo corto. Se replican por fisión binaria y posteriormente se diferencian en seguidamente en tripomastigote sanguíneo, que es una forma no replicativa del parásito, sale de la célula infectada, se disemina por vía sanguínea a los diferentes tejidos y logra infectar otras células. El epimastigote, es otra forma replicativa del parásito, se encuentra dentro del vector y no es una forma infectiva para los mamíferos. El último estadio es el esferomastigote, similar al epimastigote, se encuentra en el intestino del vector, es una forma replicativa y la diferencia entre estos, es que el esferomastigote tiene una estructura esférica como el amastigote. Conforme el esferomastigote y epimastigote van avanzando por el intestino, se diferencian a la forma infectiva de tripomastigote metacíclico nuevamente (Altcheh & Freilij, 2019).

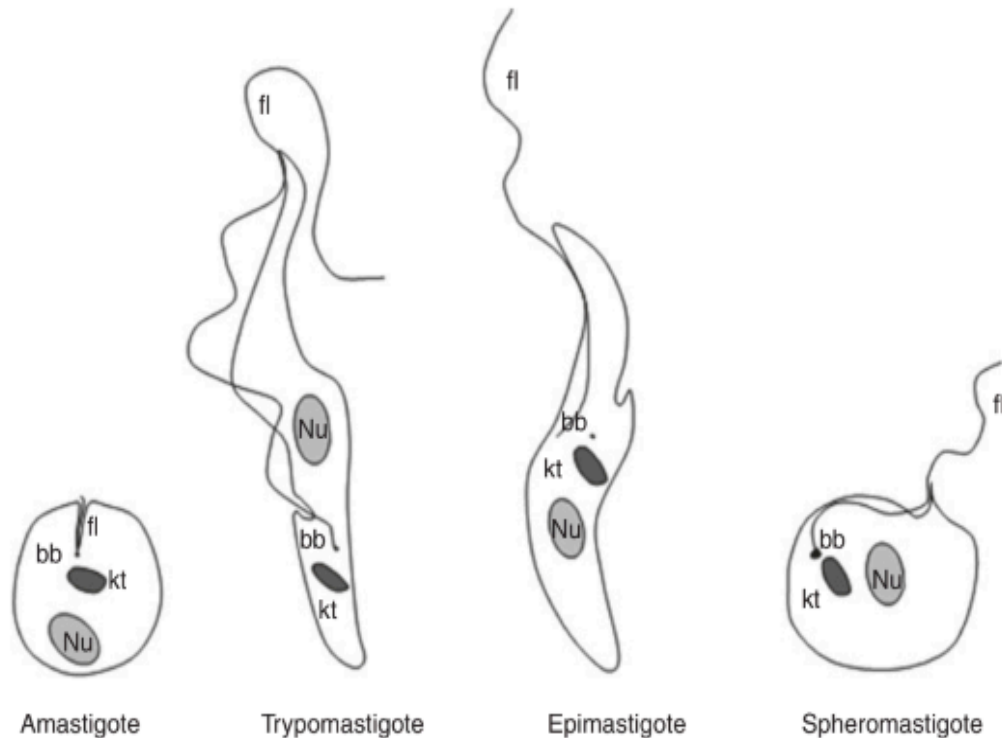


Figura 2. Morfología de las diferentes etapas de desarrollo de *T. cruzi*, amastigote, tripomastigote, epimastigote y esferomastigote. También se resaltan sus estructuras principales: Nu, núcleo; kt, kinetoplasto; bb, cuerpo basal; fl, flagelo. Figura modificada de (Altcheh & Freilij, 2019).

Unidades Taxonómicas Discretas.

T. cruzi, el agente causal de la enfermedad de Chagas, puede infectar diversos tipos celulares, incluidos monocitos, cardiomiocitos, células endoteliales y musculares, entre otros (Altcheh & Freilij, 2019; Morán-Utrera et al., 2012). Sin embargo, existe una variación intraespecífica significativa, y algunas cepas muestran un tropismo particular hacia ciertos tejidos. Desde 2009, se han clasificado seis unidades taxonómicas discretas (DTU, por sus siglas en inglés: Discrete Type Units), cada una con características específicas en cuanto a respuesta inmune, tropismo, variabilidad antigénica y distribución geográfica.

Dentro de estas DTUs, el grupo TcI está ampliamente distribuido en América, siendo una cepa poco virulenta, altamente susceptible al interferón gamma (IFN- γ) y fácilmente controlada por el sistema inmune, por lo que rara vez conduce a enfermedad crónica (Dutra et al., 2014). Esta cepa prevalece particularmente en regiones de Centroamérica. El grupo TcII, encontrado en áreas del sur y centro de América, afecta principalmente al miocardio y al sistema digestivo, y se asocia con respuestas inmunes predominantemente proinflamatorias durante la fase aguda (Altcheh & Freilij, 2019; Dutra et al., 2014). El grupo TcIII está presente en Sudamérica, con infecciones reportadas en perros

domésticos, en el vector *Triatoma infestans* y en diversas especies de armadillos. TcIV tiene una distribución en Norteamérica y Sudamérica, afectando especialmente a humanos en Venezuela y Brasil. Finalmente, los grupos TcV y TcVI están vinculados con infecciones humanas, desarrollo de cardiopatías en fase crónica e infecciones transplacentarias. Cabe destacar que los vectores pueden portar más de una DTU, provocando cuadros clínicos diversos y afectaciones en múltiples órganos al infectar a un individuo (Altcheh & Freilij, 2019).

Formas clínicas.

En consecuencia, de los diferentes órganos que puede afectar el parásito, se presenta una variedad de síntomas durante la fase clínica. La enfermedad se clasifica en dos etapas: La fase aguda y la fase crónica, esta última se puede dividir en indeterminada o complicaciones crónicas. La fase aguda se caracteriza por una alta concentración de parásitos en la sangre y diferentes tejidos. En esta etapa pocos individuos presentan síntomas y pasan, en general, desapercibidos. En contraste, los individuos que muestran síntomas no son específicos y los presentan de 5 a 10 días después de la infección. Los síntomas, incluyen dolores de cabeza, fiebre, dolor abdominal, diarrea, vómito, náusea, fatiga. Erróneamente se puede diagnosticar como una enfermedad viral, a menos que haya presencia de un Chagoma (inflamación en el sitio de picadura del vector) o Romaña que es la inflamación alrededor de uno de los ojos del paciente. Estos síntomas son más específicos para la infección por *T. cruzi*. La aparición de esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía igual puede suceder, pero con una probabilidad del 1% (Bonney et al., 2019). En fase aguda únicamente 1 de cada 1000 casos es mortal, comúnmente en niños y se debe a encefalitis, meningitis o fallo del corazón (Machado et al., 2012; A. R. Teixeira et al., 2006). Los síntomas se resuelven de 2 a 4 meses con una reducción de parásitos en la sangre y la mayoría de los pacientes entran en la fase indeterminada de la enfermedad, la cual puede durar años o toda la vida del paciente. Se determina bajo los siguientes criterios:

- 1) Demostración parasitológica o prueba serológica positiva con anticuerpos IgG específicos.
- 2) Ausencia de signos y síntomas de la enfermedad de Chagas.
- 3) Ninguna anormalidad en electrocardiogramas.
- 4) Corazón, esófago y colon sin alteraciones observables en rayos X.

La expectativa de vida de los pacientes en fase indeterminada es igual a aquellos individuos no infectados (A. R. L. Teixeira et al., 2011). Entre el 30% al 40% de los individuos en fase indeterminada desarrollan síntomas después de 10 o 20 años posteriores a la infección que afectan al corazón o al sistema digestivo, lo que contribuye a cardiopatías y mega síndromes. Los últimos mencionados ocurren solo en el 10% de los individuos con enfermedad de Chagas (Bonney et al., 2019). Los más comunes son el megaesófago y el megacolon, el primero se caracteriza por la regurgitación y dificultad al tragar, mientras que en el segundo hay retención de heces y constipación intestinal (Boscardin et al., 2010). Los síntomas de la cardiopatía de Chagas crónica (CCC) son alteraciones en la contracción del miocardio e impulso eléctrico, tejido fibrótico cardíaco, arritmias, bloqueo cardíaco, aneurisma ventricular y fallo cardíaco (Kierszenbaum, 2007).

Los pacientes que presentan estas manifestaciones, su esperanza de vida se acorta únicamente a 9 años (De Meis et al., 2009).

Debido a la alta variabilidad de signos y síntomas, resulta complicado establecer un diagnóstico oportuno y adecuado de la enfermedad. En México, una gran parte de la población no tiene acceso a pruebas diagnósticas, y aquellas disponibles suelen presentar baja sensibilidad y especificidad. Esto provoca que la infección sea detectada hasta que aparecen complicaciones propias de la fase crónica, momento en el cual ya no existen tratamientos eficaces para eliminar al protozooario (Bravo-Ramírez et al., 2023).

En contraste, en Europa predominan pruebas moleculares con costos elevados; sin embargo, éstas son generalmente accesibles para la mayor parte de la población. Por otro lado, en Estados Unidos, muy pocos profesionales están familiarizados con el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas, y de los escasos casos diagnosticados, menos de la mitad recibe tratamiento adecuado o seguimiento oportuno (Altcheh & Freilij, 2019).

Respuesta inmune.

El desarrollo y las diferentes formas clínicas de la enfermedad de Chagas, depende de la relación entre el parásito y la respuesta inmunológica. Si no existe una adecuada respuesta inmunológica, va a haber un aumento en la parasitemia, que por consecuencia desencadenará una respuesta inmune exacerbada que puede terminar dañando tejidos, como por ejemplo el miocardio y causar una cardiopatía. Por ello, es esencial conocer los diferentes mecanismos que el sistema inmune emplea para eliminar a *T. cruzi* así como los diferentes posibles mecanismos de evasión del parásito (Macaluso et al., 2023).

Respuesta innata.

Cuando el huésped es infectado con el protozooario se desencadenan varias respuestas inmunes. Las primeras células en actuar son los macrófagos, las células dendríticas y los neutrófilos. Estas poblaciones celulares detectan al parásito por medio de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Estos receptores detectan los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs, por sus siglas en inglés) y los patrones moleculares asociados patógenos (PAMPs).

Los DAMPs son moléculas endógenas liberadas cuando hay estrés celular, heridas o muerte e indican una alteración en el sistema. Por otro lado, los PAMPs son componentes conservados de los patógenos y esenciales para su supervivencia, como por ejemplo, proteínas, lípidos, azúcares y ácidos nucleicos. La unión de los PAMPs con los PRRs es esencial para la activación de la respuesta inmune adecuada (Cerbán et al., 2020).

Entre los receptores más importantes en el reconocimiento de *T. cruzi* se encuentra la familia de Receptores Tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés). Los humanos contamos con 10 receptores TLR. Los receptores TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 y TLR6 se encuentran en la superficie celular, mientras que TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 son intracelulares (Acevedo et al., 2018; Cerbán et al., 2020). *T. cruzi* tiene varios componentes que pueden ser reconocidos por los diferentes TLR's. El glicosilfosfatidilinositol (GPI) y glico inositol fosfolípidos (GIPL's) son moléculas presentes en la membrana del parásito y son reconocidos por el TLR2 y TLR4. Esta interacción desencadena la producción de citocinas

proinflamatorias, óxido nítrico y estimula la diferenciación de respuesta Th1. El antígeno Tc52 es reconocido por el TLR2 de células dendríticas, ayuda a su diferenciación y activa la respuesta Th1. El receptor intracelular TLR9 reconoce regiones CpG del ADN de *T. cruzi* que no se encuentran metiladas. Esto estimula la producción de óxido nítrico, TNF- α e IL-12 en los macrófagos y células dendríticas. La eliminación del TLR9 causa una deficiente producción de citocinas y mal funcionamiento de macrófagos. También se puede reconocer RNA, por medio del TLR7, que promueve la producción de IL-12 por las células dendríticas (Cerbán et al., 2020).

Una vez que se da el reconocimiento, los macrófagos fagocitan al parásito, formando la vesícula parasitófora, posteriormente se une al lisosoma, formando el fagolisosoma. El parásito puede escapar por medio de la acidificación de la vacuola parasitófora, llegando al citoplasma y empezar a replicarse (Cruz Reyes & Luis Rosales Encina, 2019). Los macrófagos que se encuentran infectados, secretan IL-12 que activa a las células Natural Killer (NK) y estimula la diferenciación de los linfocitos CD4⁺ a una respuesta tipo Th1, estos últimos secretan IFN- γ que a su vez activa a los macrófagos a un estado M1, el cual se especializa en eliminar patógenos intracelulares y la producción de IL-12, IL-1B, IL-6 y TNF- α , que son citoquinas proinflamatorias. TNF- α e IFN- γ estimulan la producción de óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno, aumentando la eficiencia para eliminar a *T. cruzi*, sin embargo, si la respuesta M1 es exacerbada, puede causar daño a otros tejidos a su alrededor (Cerbán et al., 2020; López et al., 2018).

Por otro lado, la activación del macrófago a un estado M2, por lo regular ocurre en un tipo de respuesta Th2, en este estado hay disminución en la producción de óxido nítrico y se da una producción de citoquinas anti-inflamatorias como IL-10 y TGF- β , este último ayuda a la reparación de tejidos. Los macrófagos M2, son más susceptibles a ser usados como reservorios y mantener la persistencia del parásito (Cerbán et al., 2020; Vellozo et al., 2023).

Como se mencionó las células NK cumplen un rol importante en la activación de los macrófagos, por medio de la liberación de las citoquinas IFN- γ y TNF- α . Además, las células NK activadas interactúan con el parásito y la liberación de gránulos que contienen proteínas que dañan la membrana del parásito (Macaluso et al., 2023).

El sistema del complemento forma parte de la inmunidad innata, se compone de más de 40 proteínas que activan una cascada de reacción que termina en la formación de poros en la membrana del protozario, producción de proteínas proinflamatorias, opsonización de patógenos y el reclutamiento de más células fagocíticas. La activación del sistema de complemento se puede dar a través de 3 vías: la vía clásica, la alternativa y la de lectinas. Todas las vías llevan a la formación del complejo C3 convertasa. Este complejo separa a la proteína C3 para llevar a cabo sus funciones, dividiéndose en C3a y C3b. Cada una de estas subunidades tiene una función, C3a actúa como molécula proinflamatoria, estimulando el reclutamiento de neutrófilos, mientras que C3b se une a la superficie del patógeno y es reconocido por receptores expresados por macrófagos y neutrófilos, promoviendo la fagocitosis del patógeno. La C3b junto a otras proteínas se transforman en la C5 convertasa, que activa más moléculas proinflamatorias (C5a) y la unión de C5b, que promueve el reclutamiento de más proteínas del complemento para la formación del

complejo de ataque a la membrana (MAC), que tiene actividad lítica sobre los patógenos (Abbas et al., 2018).

Sin embargo, algunas cepas del protozooario son capaces de producir proteínas que inhiben la activación del complemento, como por ejemplo la calreticulina (TcCRT), Factor de aceleración de decaimiento del tripomastigote (T-DAF), Proteína reguladora del complemento (TcCRP), TcCRIT y gp58/68. Estas moléculas pueden ser secretadas por el parásito e inhibe el correcto funcionamiento del complemento, complicando la eliminación del parásito (Acevedo et al., 2018).

Respuesta adaptativa.

Durante la infección inicial por el protozooario *T. cruzi*, el sistema inmunológico adaptativo es activado mediante células presentadoras de antígeno, específicamente macrófagos y células dendríticas. Estas células capturan y presentan antígenos del parásito a los linfocitos T, fundamentales para la eliminación del patógeno, además de promover la activación de linfocitos B para la producción de anticuerpos específicos contra *T. cruzi* (Cunha-Neto & Chevillard, 2014).

La activación de los linfocitos T CD4⁺ depende de las células presentadoras de antígeno y del entorno de citocinas presente, lo que influye en su diferenciación hacia distintos perfiles inmunológicos. *T. cruzi* puede estimular respuestas inmunes tanto tipo Th1 como Th2, según las citocinas predominantes. Por ejemplo, el parásito induce la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- β , que inhiben la síntesis de IL-12, limitando así la diferenciación hacia una respuesta Th1. Además, TGF- β favorece la diferenciación hacia una respuesta reguladora (Treg), mientras que IL-4 potencia una respuesta tipo Th2 caracterizada por citocinas como IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Este perfil Th2 tiende a reducir la efectividad de la respuesta inmunitaria antiparasitaria. Por el contrario, una adecuada producción de IL-12 estimula una respuesta tipo Th1, caracterizada por la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-2, IFN- γ y TNF- α , las cuales promueven la activación de otras células inmunitarias necesarias para la eliminación efectiva del parásito (Cruz Reyes & Luis Rosales Encina, 2019; Teixeira et al., 2011).

Asimismo, los linfocitos T CD8⁺ desempeñan un papel crucial en el control de infecciones por microorganismos intracelulares. Durante la replicación intracitoplasmática de *T. cruzi*, el parásito libera proteínas que son presentadas por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-I), activando así a los linfocitos T CD8⁺. Estos linfocitos citotóxicos liberan perforinas y granzimas, induciendo la muerte de células infectadas y limitando la diseminación del parásito (Padilla et al., 2009; Tarleton, 2007).

A pesar de esta compleja respuesta inmunitaria, *T. cruzi* rara vez es completamente eliminado y puede persistir en diversos tejidos del huésped (Padilla et al., 2009). Particularmente en el miocardio, la presencia continua y replicación del parásito ocasiona inflamación crónica y daño tisular, agravado aún más por la acción del propio sistema inmunitario, especialmente por linfocitos y macrófagos que intentan eliminar al parásito, pero simultáneamente dañan a los cardiomiocitos (Medina-Rincón et al., 2021).

El desarrollo de una fase indeterminada o de la cardiopatía crónica asociada a la enfermedad de Chagas depende de múltiples factores, incluyendo la cepa del parásito, el contexto genético del huésped y el perfil de respuesta inmunológica generado. La

regulación de citocinas es crucial en esta determinación clínica. Debido a que las citocinas son proteínas mensajeras que funcionan en la comunicación, maduración y crecimiento celular. Esto permite una correcta respuesta inmune frente a diferentes patógenos. Además, pueden enviar señales a diferentes tejidos y activar una gran variedad de mecanismos celulares, por ejemplo, cascadas de señalización, reparación o destrucción de los tejidos. Los niveles de citocinas pueden funcionar como un indicador para reconocer patologías, una desregulación en su producción puede causar falla orgánica e incluso la muerte, como en las tormentas de citocinas en SARS-Cov-2 (Cui et al., 2024; Kareva et al., 2022; Liu et al., 2021; Stow et al., 2009).

En el caso de la fase crónica de la enfermedad de Chagas, se observa que pacientes en la fase indeterminada producen citocinas proinflamatorias (TNF- α e IFN- γ) y antiinflamatorias (IL-10), son capaces de controlar eficazmente al parásito, además de mostrar una mayor proporción de linfocitos T reguladores que previenen una respuesta excesiva que dañe tejidos (Figura 3).

Por el contrario, individuos que desarrollan cardiopatía crónica presentan un predominio de citocinas proinflamatorias (IFN- γ y TNF- α), manteniendo una respuesta tipo Th1 sostenida con infiltración linfocitaria en el miocardio. Este ambiente inflamatorio intenso puede inducir apoptosis y daño significativo en los cardiomiocitos. Así mismo, esta inflamación induce la activación de fibroblastos que reemplazan los cardiomiocitos muertos con tejido fibrótico, esto complica el correcto funcionamiento del miocardio y contribuye al desarrollo de cardiopatía (Kong et al., 2014).

Finalmente, estos perfiles de citocinas pueden variar a lo largo de la infección, haciendo difícil predecir la evolución clínica del paciente. Por lo tanto, la evolución de la enfermedad de Chagas depende del equilibrio dinámico entre parásito, huésped y las respuestas inmunitarias mediadas por citocinas (Cunha-Neto & Chevillard, 2014; Dutra et al., 2014).

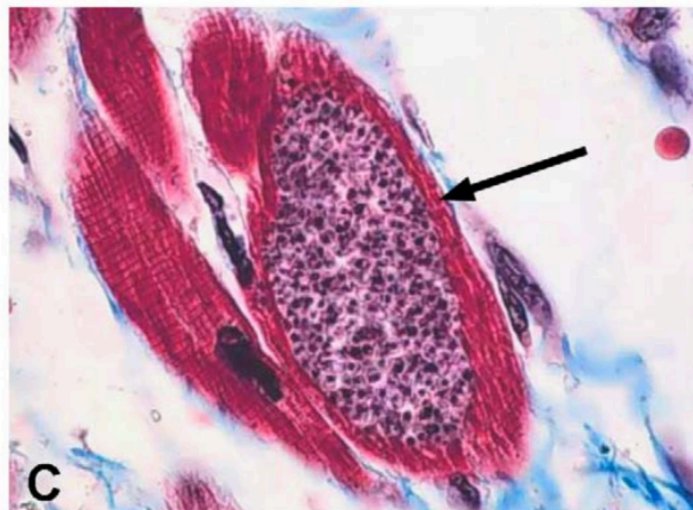


Figura 3. Fibra de miocardio con acumulación de parásitos *T. cruzi*, formando un pseudoquiste que no genera una reacción inflamatoria en el huésped. Figura modificada de ([Higuchi, 2003](#)).

Modelos matemáticos para inmunología.

El sistema inmunológico es biológicamente complejo debido a las múltiples interacciones que ocurren entre sus células y la respuesta frente a patógenos. Esta complejidad dificulta el análisis e interpretación cuando únicamente se observan los componentes individuales, ya sea el patógeno aislado o las células y moléculas específicas del sistema inmunitario. Además, el avance tecnológico actual permite obtener grandes volúmenes de datos con alta complejidad, lo cual representa un desafío adicional en su estudio e interpretación (Handel et al., 2020; Hernandez-Vargas & Sánchez, 2019).

La biología de sistemas ofrece un enfoque que puede ayudar a resolver estos desafíos. Este campo estudia las interacciones entre los diversos componentes que conforman un proceso biológico, lo que permite comprender mejor su funcionamiento global y revelar propiedades emergentes del sistema que no pueden identificarse mediante el análisis individual de sus partes. Para lograr esto, la biología de sistemas utiliza modelos matemáticos que integran resultados experimentales y un profundo entendimiento biológico del fenómeno que se estudia (Bocharov et al., 2018).

Los modelos matemáticos son una representación de la realidad, en la cual, se usa terminología matemática para poder plasmar la dinámica y estructura del sistema. Existe una diversidad de tipos de modelos matemáticos, como los fenomenológicos, *machine learning* y mecanísticos. Los modelos fenomenológicos, son de los más comunes y se usan para extraer patrones o alguna información de un conjunto de datos, como pueden ser los modelos de regresión o una correlación entre datos. Los modelos de *Machine Learning* similar a los modelos fenomenológicos, pueden encontrar patrones, correlaciones, causas y predicciones. Sin embargo, no se conoce el mecanismo y el proceso por el cual se consiguen los resultados. Los modelos mecanísticos, también conocidos como modelos dinámicos o modelos matemáticos, son utilizados para estudiar el proceso de interacción de los componentes y cómo se obtienen los resultados. En estos modelos hay una simplificación del proceso biológico, por lo cual, se debe de tener conocimiento del sistema biológico para simplificar el modelo sin descartar procesos clave. Tienen diferentes aplicaciones, como la exploración, adecuación de datos o predicciones. Cuando se emplean para la exploración también son llamados modelos de generación de hipótesis, en los cuales se empieza con un modelo sencillo y se va agregando complejidad, esto nos ayuda a entender cómo el sistema funciona y en base a esto hacer nuevas hipótesis. También se pueden desarrollar para ajustar el modelo a los datos reales y tener un modelo de mejor calidad, se pueden usar los modelos fenomenológicos para el ajuste. Una vez que un modelo se ajusta bien a los datos, se puede usar para la predicción del sistema biológico y poder hacer modificaciones del modelo para ver comportamiento y poder simular la introducción de un medicamento o medida preventiva (Handel et al., 2020).

La representación de los modelos mecanísticos usualmente es por medio de un diagrama de compartimentos, en la que cada compartimento representa algún componente biológico del sistema y sus interacciones con otros componentes se colocan con flechas de entrada o salida. Los diagramas de compartimentos se representan a través de ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE por sus siglas en inglés), éstas describen el componente biológico a lo largo de un periodo de tiempo continuo. A las ODE se les

pueden aplicar varias teorías matemáticas, valores de respuesta numéricos o aproximaciones de soluciones (Vries, 2006). Los modelos matemáticos son útiles en la visualización y entendimiento de respuestas inmunes en las que pueden participar varios componentes celulares y humorales que desencadenan la respuesta. Además, los modelos pueden ayudar al estudio de enfermedades y dinámicas de señalización, sin tener que replicarlos en experimentos *in vivo*. Por ejemplo, se han usado para observar la dinámica de infección de *Streptococcus pneumoniae* y crear nuevas alternativas de tratamiento para evitar el uso de antibióticos (Domínguez-Hüttinger et al., 2017), para la dinámica de infección de virus (Bocharov et al., 2018) o para el entendimiento de las tormentas de citocinas (Waito et al., 2016). El uso de estas herramientas nos ayuda a entender y hacer predicciones acerca de enfermedades de alta complejidad como puede ser la enfermedad de Chagas (Flores-Garza et al., 2022; Talaei et al., 2021).

Modelos matemáticos de enfermedad de Chagas.

En la actualidad existen diferentes modelos matemáticos y/o computacionales que representan la dinámica de la infección por *T. cruzi*, como por ejemplo, el modelo de la interacción del parásito con anticuerpos que logra simular los diferentes escenarios posibles dependiendo la eficacia de los anticuerpos y las posibles intervenciones para eliminar al parásito (Isasi et al., 2001), el desarrollo de un modelo de adecuación con base a experimentos que se realizaron *in vitro* con diferentes líneas celulares (Arias-del-Angel et al., 2020) o un modelo de la respuesta inmune frente al parásito que logra encontrar los componentes importantes para eliminar al patógeno como los linfocitos CD8⁺, la producción de anticuerpos y los macrófagos. Sin embargo, no se ha desarrollado hasta ahora un modelo de ecuaciones diferenciales ordinarias que contemple las interacciones de las citocinas presentes en la progresión de la enfermedad. Como se mencionó anteriormente, estas citoquinas juegan un papel importante en el resultado de una cardiopatía o una fase indeterminada. El desarrollo de un modelo con la inclusión de citocinas y sus dinámicas puede favorecer a un mejor seguimiento de la enfermedad para prevenir las cardiopatías o intervenir para que no siga el deterioro del tejido cardíaco (De Freitas et al., 2018; Yang, 2015).

Justificación

La enfermedad de Chagas es una afección que no recibe la atención pertinente, a pesar de tener un aumento en su prevalencia y generar un alto impacto económico. Actualmente no hay pruebas diagnósticas precisas, así como tampoco fármacos efectivos durante la fase crónica de la enfermedad, limitando el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. En esta fase aún no se tiene un entendimiento total del desarrollo de la cardiomiopatía de Chagas crónica y la contribución del sistema inmunológico a esta. Se han desarrollado modelos matemáticos para entender la dinámica de la infección de *T. cruzi*, sin embargo, no se ha generado un modelo que incorpore la participación de citocinas directamente. Por esta razón, en el trabajo actual se propone diseñar un modelo matemático de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs) que integra las citocinas para comprender el impacto en el desenlace de la enfermedad y potencialmente contribuir al diagnóstico, así como nuevas estrategias de intervención de la enfermedad.

Hipótesis

- La inclusión del papel de las citocinas a un modelo matemático de EDOs de enfermedad de Chagas favorecerá el entendimiento de inmunopatología en la fase crónica de la enfermedad.

Objetivo general

- Proponer y resolver computacionalmente un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que incluya el efecto directo de las citoquinas durante la progresión de la enfermedad de Chagas y su inmunopatología en los cardiomiocitos.

Objetivos específicos

- Determinar las citocinas y células más importantes durante el desarrollo de la enfermedad de Chagas
- Establecer el sistema de ecuaciones diferenciales que pueda representar la enfermedad de Chagas.
- Hacer una búsqueda y ajustes de parámetros en la literatura científica para un modelo más acertado.
- Encontrar los parámetros y valores críticos que determinan el desarrollo de una fase indeterminada o una cardiopatía en la enfermedad crónica.

Metodología

Generación del modelo matemático.

Para responder la hipótesis, generamos un modelo matemático mínimo que pueda explicar la dinámica de infección de los cardiomiocitos y la cardiomiopatía de la enfermedad. De igual manera se involucra la participación de las citocinas y células más relevantes durante la infección y que puedan determinar el desarrollo de complicaciones o la ausencia de estas en la fase crónica. Para ello se tomaron parámetros de distintos modelos realizados para infecciones de *T. cruzi* y otros modelos matemáticos de diferentes microorganismos.

Revisión del fenómeno.

Se realizó una exploración literaria de la respuesta inmune frente al parásito para considerar las poblaciones celulares más importantes para introducir en el modelo como variables. Posterior a la revisión se escogieron las células que contribuyen en mayor medida a la dinámica de la respuesta inmune e igual aquellas en las que hay más estudios matemáticos.

Las poblaciones celulares fueron:

1. **Macrófagos.** Esta población celular es de las primeras en interactuar con el parásito. Lo fagocita para eliminarlo y secreta citocinas para estimular al sistema inmune. Dependiendo de su fenotipo puede proteger contra el parásito (M1) o funcionar como un reservorio y permitir la persistencia del parásito (M2). Así como también contribuye a la inflamación de diferentes tejidos (Vellozo et al., 2023).
2. **Parásito.** El parásito es una parte fundamental para el modelado de la infección, se contempla que sea una cepa con tropismo al cardiomiocito (cepa Y) para observar su persistencia, la activación del sistema inmune y tropismo al cardiomiocito (Dutra et al., 2014).
3. **Cardiomiocitos.** Esta población llega a ser la más afectada durante una complicación en una fase crónica, ya sea a causa del parásito o la misma respuesta inmune desregulada. Esta población nos puede indicar el progreso de una complicación crónica (Dutra et al., 2014).
4. **Linfocitos T CD8⁺.** Son células esenciales para el control de virus y bacterias intracelulares, así como del parásito, pues se encarga de eliminar aquellas células infectadas, evitando que se repliquen más e infectan nuevas células (Padilla et al., 2009).

La progresión de la enfermedad de Chagas depende de varios factores, entre ellos la respuesta inmunológica (Koh et al., 2023). En este modelo, buscamos representar el efecto del ambiente de citocinas que sucede durante la enfermedad, por ello buscamos introducirlas al modelo. Varias citocinas participan en la infección por *T. cruzi*, pero se consideraron citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias para observar la dinámica de regulación.

Las citocinas elegidas fueron:

1. **TNF- α** . Esta citocina se asocia a una adecuada respuesta inmunológica frente al parásito, aunque también se encuentra incrementada en aquellos pacientes y modelos experimentales que desarrollan una cardiomiopatía (Koh et al., 2023).
2. **IFN- γ** . Similar a TNF- α , los individuos en fase crónica presentan una mayor producción de esta citocina, a consecuencia de una respuesta Th1 y se asocia a un peor pronóstico en la cardiomiopatía (Machado et al., 2012).
3. **IL-10**. Esta es una citocina antiinflamatoria, ayuda a regular la respuesta inmune, se ha observado que pacientes que producen TNF- α e IFN- γ junto con una producción de IL-10, no presentan complicaciones crónicas como cardiomiopatías y pueden permanecer en fase indeterminada. Por tanto esta citoquina es esencial para limitar la respuesta inmune exacerbada (Machado et al., 2012).

Revisión de modelos matemáticos existentes.

También se llevó a cabo una investigación en la literatura de modelos ya existentes de la enfermedad de Chagas, así como otras infecciones como tuberculosis y *Staphylococcus aureus* con la finalidad de entender la dinámica de los modelos, enfoques, teoremas matemáticos aplicados y las limitaciones de cada uno de estos.

Los modelos más destacados fueron los siguientes.

- El modelo descrito en **“Mathematical Model of the Immunopathological Progression of Tuberculosis”**, este es un modelo mínimo que toma en cuenta la enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Las únicas variables del modelo son los macrófagos y las bacterias. Además, contempla el cambio de macrófagos M1 a M2 que se da durante la progresión de la enfermedad. Con estas características el modelo pudo replicar perfectamente la enfermedad sin necesidad de saturar el modelo con otras variables (Flores-Garza et al., 2022).
- El modelo usado en el artículo **“A Mathematical Model To Assess The Immune Response Against *Trypanosoma cruzi* Infection”**. En este modelo los autores consideran componentes esenciales de la respuesta inmune, como los linfocitos B y los linfocitos T CD8⁺, junto con la activación de cada una de estas poblaciones celulares. No discriminan entre los diferentes tejidos que infecta el parásito, solo consideran que son células susceptibles al parásito. En el modelo logran encontrar puntos de equilibrio de manera analítica y determinar las estabilidades de cada uno de estos (Yang, 2015).
- En el artículo **“A mathematical model of Chagas disease infection predicts inhibition of the immune system”**, se presenta un modelo que representa el parasitismo en los cardiomiocitos y los parámetros que obtuvieron fueron ajustados de un experimento de infección del parásito. Además, el modelo contempla una gran cantidad de componentes del sistema inmunológico: desde macrófagos en diferentes estados, así como células dendríticas, linfocitos T en diferentes estados, etc. Por lo que la complejidad de este modelo y la cantidad de parámetros son demasiados. A pesar de ello pudieron ajustar el modelo de manera adecuada y predecir las infecciones de modelos *in vivo* (De Freitas et al., 2018).

- El modelo del artículo **“A Mathematical Model of the Dynamics of Cytokine Expression and Human Immune Cell Activation in Response to the Pathogen *Staphylococcus aureus*”**, a pesar de no ser un modelo enfocado en la enfermedad de Chagas toma en cuenta el comportamiento de las citocinas frente a PAMPs de la bacteria *S. aureus* que activa el sistema inmune. El modelo logra observar el comportamiento de las citoquinas sanguíneas de los individuos experimentales, esto por medio del uso de las funciones de Hill que incluye el comportamiento adecuado de las citocinas y su regulación. Las citoquinas que se modelaron en este artículo fueron $\text{TNF-}\alpha$, IL-10 y IL-6. (Talaie et al., 2021).
- **“Personalized Mathematical Model Predicting Endotoxin-Induced Inflammatory Responses in Young Men”**, similar al artículo anterior, modela la respuesta inflamatoria frente al lipopolisacárido de bacterias (LPS), observando la dinámica de las citocinas, específicamente $\text{TNF-}\alpha$, IL-10, IL-6 y CXCL8. Consiguieron replicar los datos experimentales por un periodo de 8 horas (Renee Brady et al., 2016).

Estos modelos revisados nos permiten observar cómo se ha abordado la enfermedad de Chagas y otras enfermedades complejas. No obstante, más del 90% de los artículos de modelado matemático de Chagas no contemplan directamente las citocinas, la mayoría de artículos mencionan que se requieren para la diferenciación celular, pero no se integran como una variable en el modelo. Sin embargo, existen excepciones de esto, como por ejemplo el trabajo de Galvão y Miranda, propusieron un modelo Chagas en el que incluyen a $\text{TNF-}\alpha$, sin embargo, su modelo es del tipo Moore neighborhood, el cual requiere de reglas de transición para su modelación. Mientras que modelos de Chagas de ecuaciones diferenciales ordinarias con la inclusión de citocinas directa, no se ha propuesto (Galvão & Miranda, 2010).

Por otro lado, los dos últimos modelos revisados no tienen un enfoque en la enfermedad de Chagas, en cambio, se centran en respuestas inflamatorias frente a otros microorganismos, en estos incluyen la dinámica de respuesta inmune con citocinas en un sistema de EDOs, logrando ajustar su modelo a los valores de los datos experimentales.

En ambos, se añaden las citocinas por medio de funciones de Hill (Figura 4), que se usan comúnmente cuando la relación entre dos variables no es lineal y es saturable. Este tipo de funciones se usa en biología para describir la cinética enzimática, así como en la farmacodinámica, para detallar el efecto del fármaco dependiendo de su concentración (Goutelle et al., 2008).

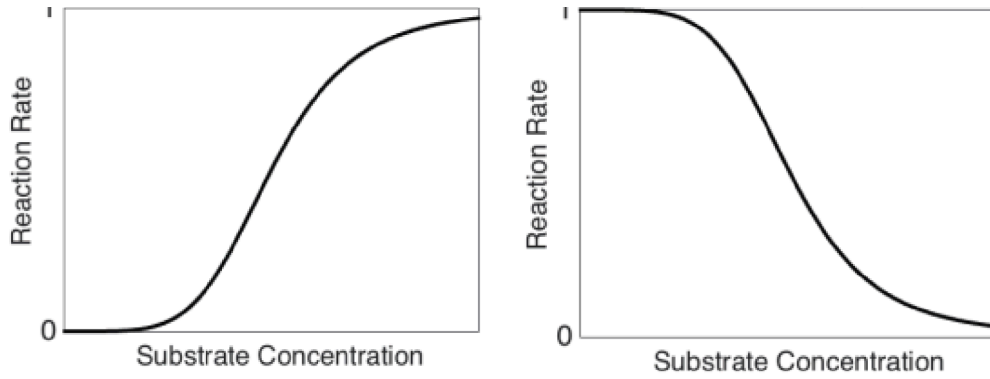


Figura 4. Fórmula de funciones de Hill y su gráfica. Lado izquierdo regulación positiva y lado derecho regulación negativa. Figura modificada de (Renee Brady et al., 2016).

En la Figura 4 se observa el comportamiento de las funciones de Hill, dependiendo si es regulación positiva (lado izquierdo) o regulación negativa (lado derecho), cada una de estas tiene su respectiva función.

- Regulación positiva:

$$H_Y^U(X) = \frac{X^h}{\eta_{YX}^h + X^h}$$

- Regulación negativa:

$$H_Y^D(X) = \frac{\eta_{YX}^h}{\eta_{YX}^h + X^h}$$

En cada una de las ecuaciones, la H, representa la tasa de reacción, la U o D en el exponente, indica si es regulación positiva (Up) o regulación negativa (Down) de la citocina representada con Y. La η , representa el valor medio de saturación de la reacción entre las citocinas X y Y. La concentración de la citocina que induce la reacción está expresada por X. Por último, h es el coeficiente de sigmoidicidad/cooperatividad, que determina la forma de la curva de la función de Hill (Goutelle et al., 2008; Renee Brady et al., 2016).

Recolección de parámetros.

Para la construcción del modelo matemático, se recolectaron diferentes valores de parámetros importantes para el comportamiento del modelo. La mayoría de los parámetros fueron recolectados de los modelos matemáticos revisados previamente. Tomando de preferencia aquellos que fueran de enfermedad de Chagas, a excepción de aquellos para las funciones de Hill para las citocinas. Todos estos se ajustaron a días, excepto aquellos para las funciones de Hill de las citocinas, las cuáles no cuentan con dimensiones (Talaie et al., 2021).

Modelado en deSolve en R.

Una vez obtenido un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, se realizó su modelado en el lenguaje de programación R, con el uso del paquete deSolve, que logra resolver el sistema de EDOs y muestra el número de individuos, en este caso células y citoquinas, a través del tiempo (Soetaert et al., 2010).

Análisis de sensibilidad paramétrica.

Posteriormente, al modelo se le aplicó un análisis de sensibilidad paramétrica, este es un método matemático para conocer la influencia de la variación de los parámetros de entrada, en el comportamiento de los resultados de las variables del modelo (Murray-Smith, 2012). El análisis se realizó en el lenguaje de programación R. Esto con la finalidad de determinar los parámetros que tienen un mayor impacto en el desarrollo de la enfermedad.

El análisis se realizó por medio de la siguiente fórmula:

$$\left| \frac{X(\alpha + \delta) - X(\alpha)}{X(\alpha)} \right|$$

En la fórmula, X representa el valor de cada variable, que depende de un parámetro α , que se considera el parámetro inicial u original y el parámetro δ es la modificación que se realiza al parámetro inicial. Las modificaciones realizadas consistieron en sumar el 10% del parámetro original, evaluar y repetir, ésto hasta haber sumado un total de 100% del parámetro original, cada δ agregado se graficó para observar la modificación de la variable. Esta fórmula permite ver el cambio relativo absoluto de cada variable conforme modificamos el parámetro, este se muestra con un valor de 0 a n, donde 0 indica que no hubo variación en la variable y n indica el número de veces que la variable cambió, respecto al parámetro original. El código del análisis de sensibilidad paramétrica y del modelado del sistema de EDOs, se pueden consultar en el repositorio de GitHub (<https://github.com/Errrik2002/Tesis>).

Suposiciones de modelos en general.

Los modelos revisados, así como las distintas propuestas desarrolladas en este trabajo, se construyeron a partir de un conjunto de suposiciones específicas que permiten simplificar el fenómeno biológico y facilitar su representación matemática. Estas suposiciones se detallan a continuación:

- El sistema no se considera cerrado; se permite la entrada y salida de diferentes poblaciones celulares.
- Se asume un único evento de infección en el individuo, sin reinfección o reintroducción posterior del parásito.
- Los valores de los parámetros se mantienen constantes a lo largo del tiempo, aunque pueden estar modulados por funciones tipo Hill.
- Ni el parásito ni la respuesta inmunológica modifican su comportamiento dinámico durante el curso de la infección.

- El individuo infectado se encuentra en un estado de salud adecuado, sin comorbilidades u otras condiciones que puedan alterar su respuesta inmunitaria.
- Se considera que la concentración de citocinas en el plasma es equivalente a la concentración en el tejido.
- No se distingue entre sistemas separados para las distintas poblaciones celulares y los tejidos cardiacos; se modelan como un sistema integrado.

Resultados.

Modelos propuestos.

Primer modelo.

La primera propuesta se realizó con la intención de hacer el modelo mínimo así como proponer la estructura general, dinámicas del modelo y encontrar los procesos donde se podrá añadir la regulación por parte de las citocinas posteriormente.

Esta propuesta contempla 8 EDOs, cada una representa una población celular que son los parásitos libres (TL), parásitos intracelulares (Ti), macrófagos (Mφ), macrófagos infectados (Mφi), cardiomiocito no infectado (Cn), cardiomiocito infectado (Ci) y linfocitos CD8⁺ (CD8). Los parámetros están representados con la letra griega α, con un número de subíndice para cada parámetro diferente.

Cada una de las ecuaciones representa diferentes procesos celulares que tienen las variables. Por ejemplo, fagocitosis en macrófagos, muerte por respuesta de linfocitos CD8⁺ activados, infección del parásito a los cardiomiocitos, etc.

A continuación, se muestra el sistema de EDOs propuesto.

Primer modelo.

1.-

$$\dot{T}_L = \underbrace{\alpha_1 T_L}_{\text{Entrada}} - \underbrace{\alpha_2 T_L M_\phi}_{\text{Fagocitosis}} - \underbrace{\alpha_3 T_L C_N}_{\text{Infeccion}} - \underbrace{\mu T_L}_{\text{Muerte natural}}$$

2.-

$$\dot{T}_i = \underbrace{\alpha_2 T_L M_\phi}_{\text{Fagocitosis}} + \underbrace{\alpha_3 T_L C_N}_{\text{Infeccion}} - \underbrace{\alpha_4 M_\phi i T_i}_{\text{Muerte por parasito}} - \underbrace{\alpha_5 M_\phi i CD8}_{\text{Muerte CD8}} - \underbrace{\alpha_6 C_i CD8}_{\text{Muerte CD8}} - \underbrace{\mu T_i}_{\text{Muerte natural}} + \underbrace{\alpha_9 T_i}_{\text{Proliferacion}}$$

3.-

$$\dot{M}_\phi = \underbrace{\alpha_7 M_\phi}_{\text{Proliferacion}} - \underbrace{\alpha_2 T_L M_\phi}_{\text{Fagocitosis}} - \underbrace{\mu M_\phi}_{\text{Muerte natural}}$$

4.-

$$\dot{M}_{\phi i} = \underbrace{\alpha_2 T_L M_\phi}_{\text{Fagocitosis}} - \underbrace{\alpha_5 M_\phi i CD8}_{\text{Muerte CD8}} - \underbrace{\mu M_{\phi i}}_{\text{Muerte natural}}$$

5.-

$$\dot{C}_N = \underbrace{\alpha_8 C_N}_{\text{Proliferacion}} - \underbrace{\alpha_3 T_L C_N}_{\text{Infeccion}} - \underbrace{\mu C_N}_{\text{Muerte natural}}$$

6.-

$$\dot{C}_i = \underbrace{\alpha_3 T_L C_N}_{\text{Infeccion}} - \underbrace{\alpha_6 C_i CD8}_{\text{Muerte CD8}} - \underbrace{\mu C_i}_{\text{Muerte natural}}$$

7.-

$$\dot{CD8} = \underbrace{\alpha_{10} CD8}_{\text{Proliferacion CD8}} - \underbrace{\mu CD8}_{\text{Muerte natural}}$$

Este sistema de EDOs no se graficó por la falta de parámetros, además de la ausencia de las interacciones de citocinas. Esta primera propuesta es la base y nos sirvió como conjunto inicial para proponer el resto de los modelos. Posteriormente, se realizaron correcciones para ajustar el modelo y sea más representativo de la enfermedad de Chagas.

Segundo modelo.

En el segundo modelo propuesto se incluyó un diagrama de compartimentos, en el que las variables se representan con figuras alusivas. Estos diagramas de compartimentos nos ayudan a la visualización de la dinámica del modelo, así como al desarrollo de las EDOs.

En el diagrama, las variables tienen flechas de entrada y salida. Las flechas de entrada indican un aumento de la población y las flechas que salen, son una disminución o un cambio a otro estado celular, por ejemplo, macrófago a macrófago infectado. Aquellas citocinas con regulación positiva se representa con una flecha, apuntando al proceso que está afectando. La citocina antiinflamatoria o de regulación negativa, se representa con una flecha de inhibición (Figura 6).

El modelo se compone de 9 variables, cada una con sus respectiva ecuación: Macrófago (M), macrófago infectado (Mi), cardiomiocito (Cn), cardiomiocito infectado (Ci), *Trypanosoma cruzi* (TL), *T. cruzi* intracelular (Ti), IL-10 (IL10), TNF- α (TNF) e IFN- γ (IFN). Estas variables se representan como se indica en la Figura 5, excepto la de las citocinas.

Una modificación al modelo fue la eliminación de la variable de CD8⁺, debido a que su único impacto considerado sobre las demás variables del modelo, era la muerte de las células infectadas, mientras que las ecuaciones que la describen era la proliferación y su muerte. Al eliminar se logra reducir una variable, sin embargo, su efecto se conserva, ya que su efecto se agregó al aumentar la tasa de muerte del parásito intracelular. Además, este modelo se logró graficar con los parámetros correspondientes tomados de la literatura, así como valores iniciales de las variables, que se pueden visualizar en la Tabla 2. Los parámetros, así como el sistema de ecuaciones para el segundo modelo se encuentran en el Anexo.

Al graficar el modelo no se observó el comportamiento esperado de la enfermedad de Chagas, por consecuencia se descartó a la citocina IFN- γ , debido a que hay una escasa información en la dinámica de interacción con las diferentes variables del modelo y de sus valores en el coeficiente de sigmoidicidad/cooperatividad, por consecuencia, agregarla nos causaba más ruido en el modelo y se observaba que su efecto anula muchos de los

procesos y efectos de las otras citocinas involucradas. Además, también se eliminó la variable del parásito intracelular para simplificar más el modelo.

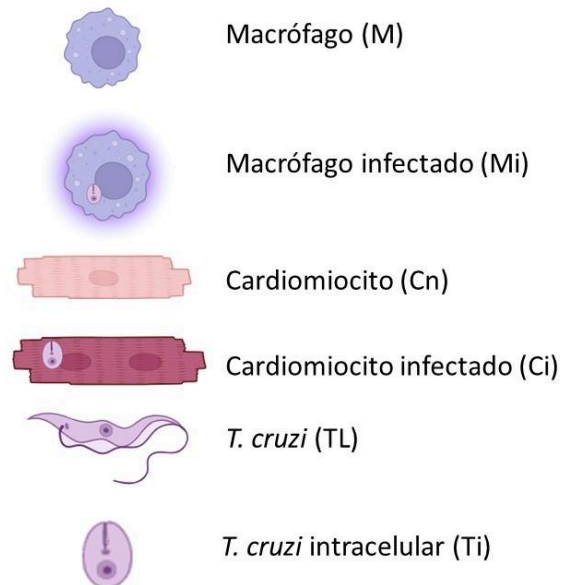


Figura 5. Representación de variables en el diagrama de compartimentos. Hecho en BioRender. Fuente de elaboración propia.

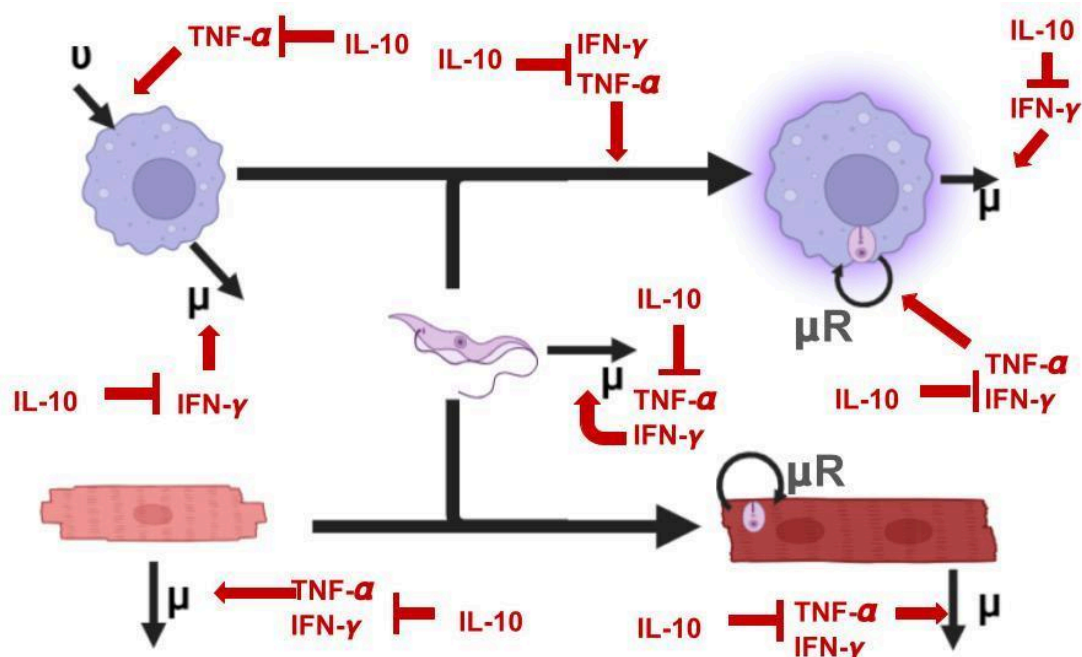


Figura 6. Diagrama de compartimentos del segundo modelo propuesto para la enfermedad de Chagas. Hecho en BioRender. Fuente de elaboración propia.

Tabla 2. Variables y sus valores iniciales en el segundo sistema de EDOs.

Variable	Valor	Definición
T_L	50	Parásitos en sangre(De Freitas et al., 2018).
T_i	0	Parásitos intracelulares.
M	209	Macrófagos (De Freitas et al., 2018).
M_i	0	Macrófagos infectados.
C_N	136mm ²	Cardiomiocitos no infectados(De Freitas et al., 2018).
C_i	0	Cardiomiocitos infectados.
TNF	0.14	Citoquina TNF- α (Renee Brady et al., 2016).
IFN	0.10	Citoquina IFN- γ (Ramos-Rincon et al., 2024).
IL10	0.15	Interleucina 10 (Renee Brady et al., 2016).

Tercer modelo.

Este modelo es una modificación del segundo propuesto. Se incluyeron modificaciones para mejorar la representación de la enfermedad. Por ejemplo, se ajustaron los parámetros de las funciones de Hill, así como agregar la contribución de la replicación intracelular de los parásitos a los tripomastigotes en circulación (TL) y la producción de citocinas por parte de las poblaciones celulares afectadas, como el miocardio y macrófagos.

Debido a las modificaciones, se actualizaron las ilustraciones de algunas de las variables. Estas se pueden observar en la Figura 7, por otro lado, la dinámica del sistema entre estas variables y las interacciones en las que se cambiaron el efecto de las citocinas se describen en la Figura 8.

En el modelo se usaron los mismos valores iniciales de las variables de la Tabla 2, del segundo modelo propuesto. El conjunto de parámetros del modelo se presenta en la Tabla 3.

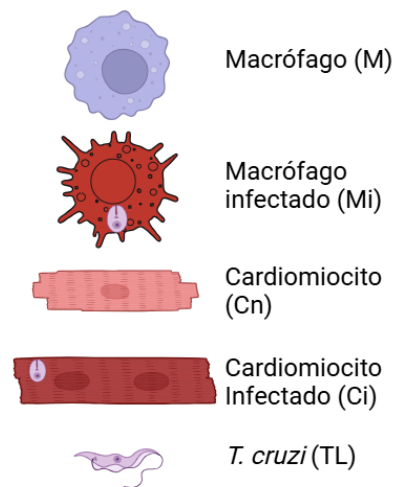


Figura 7. Representación de las variables en el diagrama de compartimentos. Hecho en BioRender.
Fuente de elaboración propia.

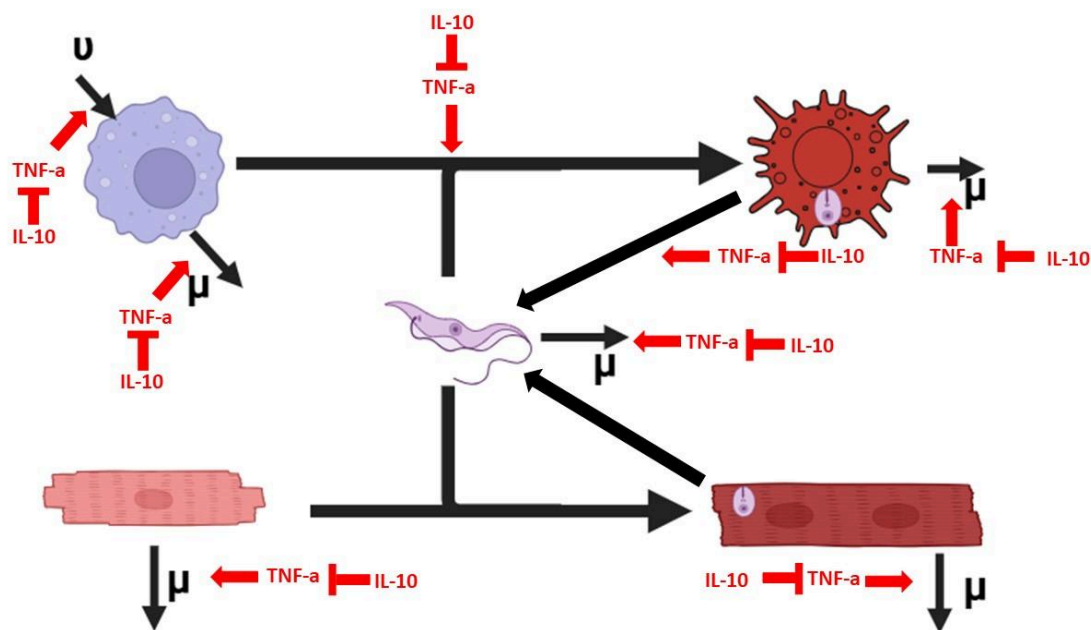


Figura 8. Diagrama de compartimentos del tercer modelo propuesto. Hecho en BioRender. Fuente de elaboración propia.

El modelo consiste en un sistema de 7 EDOs, cada una representando a una variable del diagrama de compartimentos de la Figura 8. La primera ecuación (1.) representa los tripomastigotes libres (TL), refiriéndose a los tripomastigotes sanguíneos.

El primer término de la ecuación, representa la fagocitosis del macrófago y el parásito, esta interacción se puede ver influida por la presencia de citocinas, como está representado con las funciones de Hill, que interactúan con el parámetro de fagocitosis α_1 . El segundo término es la infección a los cardiomiocitos, determinado por el parámetro α_2 .

El siguiente término es la muerte del parásito por el parámetro μ_1 , esta se ve influenciada por las citocinas, ya que, aunque no se contemplan todos los componentes del sistema inmune, estas citocinas podrían estimular otros mecanismos de defensa, como neutrófilos, sistema de complemento, etc.

Los dos últimos términos, describen la proliferación intracelular del parásito en los macrófagos y cardiomiocitos. Por medio de los parámetros α_3 y α_4 respectivamente.

La segunda ecuación, describe la dinámica de los macrófagos no infectados (M), el primer segmento representa la proliferación de los macrófagos, medido por el parámetro ν_1 , además tiene representado el retraso de esta proliferación por medio de la parte (M-M0) de la ecuación.

El segundo término, es igual al de la primera ecuación que representa la fagocitosis y por último la muerte celular del macrófago por el parámetro μ_2 . Todos estos procesos son considerados afectados por las citocinas del ambiente.

La variable de cardiomiocitos no infectados (Cn), representada por la tercera ecuación, se conforma por dos partes, la primera representa la infección por el parásito al cardiomiocito, que se encuentra descrita en la primera ecuación y la segunda parte describe la muerte del cardiomiocito por el parámetro μ_3 , este puede ser alterado por $\text{TNF-}\alpha$, que induce la apoptosis en esta población celular y prevenirse por la disminución de la inflamación por parte de IL-10 (Chaves et al., 2019; Chiong et al., 2011).

La cuarta ecuación, representa a los macrófagos infectados (Mi), que se compone por la fagocitosis mencionada en la primera y segunda ecuación. Por último se representa la muerte del macrófago infectado denominado por el parámetro μ_5 que puede verse modificado por el ambiente de citocinas presentes.

Los cardiomiocitos infectados (Ci) son representados con la quinta ecuación, que se compone por la infección de los cardiomiocitos no infectados, presentes en la primera y tercera ecuación. También se representa la muerte del Ci, por medio del parámetro μ_6 , que también es afectado por las citocinas presentes.

La sexta ecuación explica la dinámica de la citocina proinflamatoria $\text{TNF-}\alpha$. El primer y último segmento de la ecuación representa la secreción de esta citocina por los macrófagos y cardiomiocitos infectados, ambos definidos con el parámetro α_5 y son afectados por la dinámica de las citocinas para permitir la secreción de esta citocina $\text{TNF-}\alpha$.

Por último, el término de en medio, representa la degradación de esta citocina por el parámetro μ_7 , acompañado del término (TNF-qTNF) que evita que la concentración de citocina, no sea menor a qTNF, que es la concentración de citocina en ausencia del patógeno.

La citocina antiinflamatoria IL-10, es representada por la séptima y última ecuación. La primera parte de esta indica la secreción por los macrófagos infectados, indicado por el parámetro α_7 y su degradación por el parámetro μ_9 e igual que la citocina $\text{TNF-}\alpha$ tiene el componente (IL10-qIL10) para evitar que la concentración de IL-10 no disminuya por debajo del valor basal de concentración.

Se presenta el sistema de EDOs para el tercer modelo:

1.

$$\begin{aligned}\dot{T}_L = & \underbrace{-[\alpha_1(\frac{TNF^h}{\eta_{(M)(TNF)}^h + TNF^h})(\frac{\eta_{(M)(IL10)}^h}{\eta_{(M)(IL10)}^h + IL10^h})]T_L M}_{\text{Fagocitosis M}} - \underbrace{\alpha_2 T_L C_N}_{\text{Infeccion Cn}} \\ & - \underbrace{[\mu_1(\frac{TNF^h}{\eta_{(M)(TNF)}^h + TNF^h})(\frac{\eta_{(M)(IL10)}^h}{\eta_{(M)(IL10)}^h + IL10^h})]T_L}_{\text{Muerte de parasito T}} \\ & + \underbrace{[\alpha_3(\frac{TNF^h}{\eta_{(M)(TNF)}^h + TNF^h})(\frac{\eta_{(M)(IL10)}^h}{\eta_{(M)(IL10)}^h + IL10^h})]M_i}_{\text{Replicacion T}} + \underbrace{\alpha_4 C_i}_{\text{Replicacion T}}\end{aligned}$$

2.

$$\begin{aligned}\dot{M} = & \underbrace{[\nu_1(\frac{TNF^h}{\eta_{(M)(TNF)}^h + TNF^h})(\frac{\eta_{(M)(IL10)}^h}{\eta_{(M)(IL10)}^h + IL10^h})](M - M_0)}_{\text{Proliferacion M}} - \underbrace{[\alpha_1(\frac{TNF^h}{\eta_{(M)(TNF)}^h + TNF^h})(\frac{\eta_{(M)(IL10)}^h}{\eta_{(M)(IL10)}^h + IL10^h})]T_L M}_{\text{Fagocitosis M}} \\ & - \underbrace{[\mu_2(\frac{TNF^h}{\eta_{(M)(TNF)}^h + TNF^h})(\frac{\eta_{(M)(IL10)}^h}{\eta_{(M)(IL10)}^h + IL10^h})]M}_{\text{Muerte celular M}}\end{aligned}$$

3.

$$\dot{C}_N = - \underbrace{\alpha_2 T_L C_N}_{\text{Infeccion Cn}} - \underbrace{[\mu_3(\frac{TNF^h}{\eta_{(M)(TNF)}^h + TNF^h})(\frac{\eta_{(M)(IL10)}^h}{\eta_{(M)(IL10)}^h + IL10^h})]C_N}_{\text{Muerte celular Cn}}$$

4.

$$\dot{M}_i = \underbrace{[\alpha_1(\frac{TNF^h}{\eta_{(M)(TNF)}^h + TNF^h})(\frac{\eta_{(M)(IL10)}^h}{\eta_{(M)(IL10)}^h + IL10^h})]T_L M}_{\text{Fagocitosis M}} - \underbrace{[\mu_5(\frac{TNF^h}{\eta_{(M)(TNF)}^h + TNF^h})(\frac{\eta_{(M)(IL10)}^h}{\eta_{(M)(IL10)}^h + IL10^h})]M_i}_{\text{Muerte celular Mi}}$$

5.

$$\dot{C}_i = \underbrace{\alpha_2 T_L C_N}_{\text{Infeccion Cn}} - \underbrace{[\mu_6(\frac{TNF^h}{\eta_{(M)(TNF)}^h + TNF^h})(\frac{\eta_{(M)(IL10)}^h}{\eta_{(M)(IL10)}^h + IL10^h})]C_i}_{\text{Muerte celular Ci}}$$

6.

$$\dot{TNF} = \underbrace{[\alpha_5(\frac{\eta_{(TNF)(IL10)}^h}{\eta_{(TNF)(IL10)}^h + IL10^h})]M_i}_{\text{Secrecion Mi}} - \underbrace{\mu_7(TNF - qTNF)}_{\text{Degradacion TNF}} + \underbrace{[\alpha_5(\frac{\eta_{(TNF)(IL10)}^h}{\eta_{(TNF)(IL10)}^h + IL10^h})]C_i}_{\text{Secrecion Ci}}$$

7.

$$\dot{IL10} = \underbrace{\alpha_7 M_i}_{\text{Secrecion Mi}} - \underbrace{\mu_9(IL10 - qIL10)}_{\text{Degradacion IL10}}$$

Tabla 3. Parámetros del tercer sistema de EDOs del modelo de la enfermedad de Chagas.

Parámetro	Valor	Definición y referencia
α_1	$5.8X^{-8}$	Tasa de fagocitosis de macrófagos (Flores-Garza et al., 2022).
α_2	$2.5X10^{-9}$	Tasa de infección de cardiomiocitos (De Freitas et al., 2018).
μ_1	0.06	Muerte del parásito libre (Yang, 2015).
ν_2	1	Proliferación de macrófagos (De Freitas et al., 2018).
μ_2^*	$5X10^{-1}$	Tasa de muerte de macrófago (De Freitas et al., 2018).
μ_3	0	Muerte de cardiomiocitos.
α_3	0	Tasa de proliferación en Mi.
α_4	90	Tasa de proliferación en Ci (De Freitas et al., 2018).
μ_5	$5X10^{-1}$	Muerte de macrófago infectado (De Freitas et al., 2018).
μ_6	$1X10^{-6}$	Muerte del cardiomiocito infectado (De Freitas et al., 2018).
α_5	14.4	Secreción de TNF- α (Renee Brady et al., 2016).
α_7	0.45	Secreción de IL-10 (Renee Brady et al., 2016).
μ_7	24	Degradación de TNF- α (Renee Brady et al., 2016).
μ_9	19.2	Degradación de IL-10 (Renee Brady et al., 2016).
$\eta_{TNF-IL10}$	17.4	Concentración relativa Funciones de Hill (Talaiei et al., 2021).
η_{10-IL6}	560	Concentración relativa Funciones de Hill (Talaiei et al., 2021).
η_{M-TNF}	100	Concentración relativa Funciones de Hill (Talaiei et al., 2021).
η_{M-IL10}	4.35	Concentración relativa Funcione de Hill (Talaiei et al., 2021).
$h_{IL10-IL6}$	3.68	Sin dimensiones función de Hill (Talaiei et al., 2021).
$h_{TNF-IL10}$	3	Sin dimensiones función de Hill (Talaiei et al., 2021).
h_{M-TNF}	3.16	Sin dimensiones Funcion de Hill (Talaiei et al., 2021).
h_{M-IL10}	0.3	Sin dimensiones Funcion de Hill (Talaiei et al., 2021).
qTNF	0.14	Concentración en ausencia de patógeno (Talaiei et al., 2021).

qIL10	0.15	Concentración en ausencia de patógeno (Talaie et al., 2021).
-------	------	--

Supuestos del tercer modelo.

Este modelo parte de diversas suposiciones biológicas que permiten simplificar la dinámica del sistema inmunológico y la interacción con el parásito, de acuerdo con la evidencia experimental disponible. A continuación, se describen los supuestos principales:

- Se asume que el efecto inhibitorio de IL-10 sobre $\text{TNF-}\alpha$ es equivalente al que ejerce sobre IL-6, dado que IL-6 es considerada una citocina proinflamatoria en el contexto de la respuesta a LPS, según lo reportado por Renee Brady et al. (2016).
- Se considera que el parásito es capaz de inducir simultáneamente respuestas inmunes de tipo Th1 y Th2, lo cual implica la producción concurrente de IL-10 y $\text{TNF-}\alpha$. Asimismo, se asume que los macrófagos infectados secretan ambas citocinas y no actúan como reservorios del parásito, por lo que la tasa de replicación parasitaria en su interior se establece en cero.
- Todas las células incluidas en el modelo expresan de forma continua los receptores específicos para las citocinas consideradas.
- Se postula que la replicación del parásito conlleva la muerte celular del hospedero. Dado que el modelo sólo contempla dos tipos celulares y uno de ellos no permite la replicación del parásito, se asume que dicha muerte celular por replicación del parásito no ocurre en los cardiomiocitos. Esta simplificación permite representar la replicación en otros tejidos no incluidos explícitamente en el modelo, como se discute en Cerbán et al. (2020).
- Finalmente, se asume que la tasa de muerte de los cardiomiocitos no infectados es nula, dado que incluso en condiciones patológicas esta tasa es extremadamente baja y no supera el 1 %, de acuerdo con González (2003).

Soluciones.

Las soluciones del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs), obtenidas mediante el paquete deSolve, fueron simuladas y graficadas hasta los 3650 días, representando un periodo de 10 años (Figura 9). Este intervalo temporal corresponde, según la literatura, al desarrollo de los síntomas clínicos característicos de la fase crónica de la cardiomiopatía de Chagas.

La primera gráfica corresponde a los **tripomastigotes libres (TL)**. Se observa un crecimiento progresivo que alcanza un pico máximo de 1,224,019 parásitos alrededor del día 2109 post-infección (aproximadamente 5.7 años). Posteriormente, la población comienza a disminuir de forma sostenida, alcanzando un valor final de 775,553 parásitos al finalizar el periodo simulado.

La segunda gráfica representa la dinámica de los **macrófagos no infectados (M)**. Su población máxima coincide con el valor inicial, y su reducción significativa comienza alrededor del día 1700 (4.6 años). Esta tendencia descendente se intensifica hasta alcanzar un valor mínimo de 102 células hacia el día 2040 (5.58 años). Al finalizar el periodo de simulación, la población se estabiliza en aproximadamente 98.98 macrófagos.

En cuanto a los **cardiomiocitos no infectados (Cn)**, se observa una reducción progresiva de su área, con un valor inicial de 136 mm². A partir del día 1260 (3.4 años), la disminución se acelera notablemente, y al día 3650 solo permanecen 1.84 mm² sin infección, lo que indica una casi total colonización del tejido.

Los **macrófagos infectados (Mi)** presentan un comportamiento similar al de los TL. Su valor máximo fue de 14.13 células, alcanzado alrededor del día 2124 post-infección (5.8 años), es decir, con solo 17 días de diferencia respecto al pico de los tripomastigotes libres. Posteriormente, su número decrece hasta estabilizarse en alrededor de 8.9 células, manteniéndose con pocas variaciones hasta el final del periodo.

La evolución de los **cardiomiocitos infectados (Ci)** —complemento dinámico de los Cn— inicia desde un valor nulo y muestra un crecimiento sostenido a partir del día 1500 (4.1 años), coincidiendo con el descenso marcado de los cardiomiocitos sanos. El valor máximo alcanzado fue de 134.11 mm², lo cual representa prácticamente la totalidad del tejido inicial no infectado.

La **citocina proinflamatoria TNF- α** , con un valor inicial de 0.14 pg/ml, muestra un primer pico temprano de 22 pg/ml al inicio de la infección, seguido de una disminución. A partir del día 1500 (4.1 años), se observa un nuevo aumento sostenido que culmina en un segundo pico de 85.95 pg/ml al día 3650.

Finalmente, la **citocina antiinflamatoria IL-10** presenta un comportamiento distinto: su valor máximo ocurre al inicio (9.8 pg/ml), seguido de una caída progresiva. Un segundo pico, de 0.48 pg/ml, se registra al día 2125 post-infección (5.8 años), coincidiendo casi exactamente con el máximo de los macrófagos infectados (Mi). Posteriormente, su concentración disminuye nuevamente, alcanzando un valor final de 0.35 pg/ml al término de los 10 años de simulación.

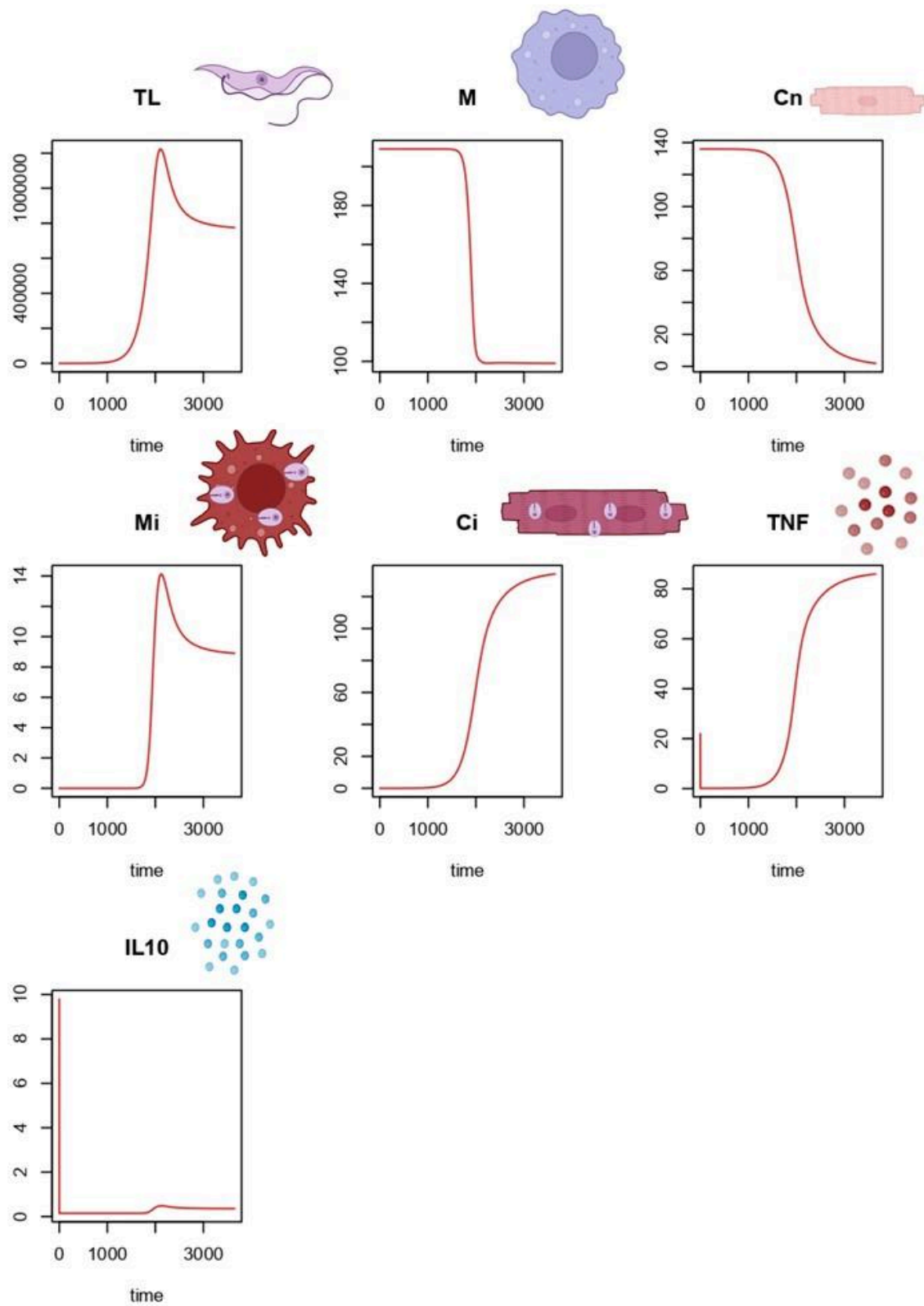


Figura 9. Resultados del tercer modelo con deSolve en R. Fuente de elaboración propia.

Análisis de sensibilidad paramétrica.

Se consideran sensibles aquellos parámetros que afectan al valor de la variable igual o mayor a 0.5. Dando como resultado un total de 6 parámetros sensibles para diferentes variables. Los resultados detallados se presentan en la Tabla 4.

El parámetro de α_1 (fagocitosis), tuvo un impacto importante en los macrófagos infectados. Por otro lado, α_2 (infección a cardiomiocitos), tuvo más efecto en los cardiomiocitos no infectados. Además, el parámetro α_4 (replicación de parásito en cardiomiocito), su modificación tuvo un mayor impacto en las variables de Cn, Mi y TL.

Los parámetros relacionados a la secreción y degradación de las citocinas también destacaron. El parámetro α_5 (secreción de TNF- α), tuvo un impacto en las variables Cn, Mi, TL y TNF. Por otro lado, μ_7 que corresponde a la degradación de la citocina, tiene un mayor impacto en las variables Cn, IL10, Mi y TL.

Otro parámetro de citocinas, α_7 que corresponde a la secreción de IL-10, tuvo un efecto importante únicamente en la variable IL10.

Tabla 4. Parámetros sensibles y las variables en las que tuvieron efecto.

Parámetro	Variable afectada.	Cambio máximo.	Significado del parámetro.
α_1	Mi	0.74	Tasa de fagocitosis de macrófagos.
α_2	Cn	0.99	Tasa de infección de cardiomiocitos.
α_4	Cn	0.98	Tasa de replicación en Ci.
	Mi	0.72	
	TL	0.79	
α_5	Cn	8.92	Secreción de TNF- α .
	Mi	0.56	
	TL	0.56	
	TNF	0.61	
α_7	IL10	0.56	Secreción de IL-10.
μ_7	Cn	0.99	Degradación de TNF- α .
	IL10	1.40	
	Mi	2.41	
	TL	2.64	

Discusión.

Primer modelo.

El modelo incluye una variedad de procesos celulares, sin embargo, algunos son erróneos. Por ejemplo, en la primera ecuación se asume la entrada constante del parásito, asumiendo que el individuo está siendo infectado de forma continua por el parásito. Además, la proliferación de los macrófagos y de los linfocitos T CD8⁺, no cuentan con algún retraso, cuando estas poblaciones celulares pueden llegar a requerir tiempo en diferenciarse o activarse (Abbas et al., 2018).

Por otro lado, en la ecuación de los cardiomiocitos se toma en cuenta su proliferación, no obstante, en mamíferos, los cardiomiocitos dejan de proliferar después del nacimiento. En la adultez en caso de sufrir algún daño, no se regeneran, se compensa la pérdida con el incremento de los demás cardiomiocitos (Leone et al., 2015).

A pesar de los errores, el modelo integra procesos esenciales para describir la enfermedad de Chagas. Estos procesos se usaron de base para el desarrollo de un modelo más complejo y mejor adaptado a la enfermedad de Chagas.

Segundo modelo.

El segundo modelo, a pesar de contemplar tres diferentes citocinas (IL-10, TNF- α e IFN- γ), no logró representar adecuadamente la dinámica de la enfermedad de Chagas. Esto pudo deberse a que se consideraron los mismos parámetros de las funciones de Hill. Las interacciones uniformes causaron inconsistencias en los procesos al no considerar los valores correspondientes de cada interacción, como los demás modelos que usaron las funciones Hill (Renee Brady et al., 2016; Talaei et al., 2021). Esto resultó en un comportamiento erróneo en las citocinas.

Asimismo, varias funciones de Hill interactúan con los parámetros, lo cual probablemente ocasionaron una disminución de estos o incluso su cancelación, por lo tanto, procesos esenciales fueron anulados y en consecuencia, un comportamiento no representativo de la infección por *T. cruzi*.

Tercer modelo.

Este modelo representa la respuesta inmune frente a *T. cruzi* de forma limitada, se observa, un aumento en los parásitos, posteriormente una disminución, debido a la respuesta inmunológica, específicamente de los macrófagos, ya que, de manera similar a los parásitos, los macrófagos tienen un aumento en su población y estos últimos son los que fagocitan y controlan al parásito (Dutra et al., 2014).

Sin embargo, en el modelo, el pico de parasitemia ocurre a los 5.7 años post-infección, mientras que en la clínica sucede aproximadamente en los primeros 4 meses (0.3 años) de la infección. Esto podría explicarse, por qué no se contemplan todos los tejidos en los que se puede replicar el parásito, lo que ocasiona un retraso al punto máximo de parasitemia (Machado et al., 2012). Además, cuando la población de parásitos se estabiliza al final, tiene altos niveles de parásitos, esto se debe a que no hay limitación en su replicación por parte de las citocinas proinflamatorias.

Por último, la citocina $\text{TNF-}\alpha$ muestra aumento, esto coincide con la infección de los cardiomiocitos, los cuáles secretan esta citocina. La citocina va en aumento hasta alcanzar un punto de equilibrio. Esta presencia de $\text{TNF-}\alpha$ crónica contribuye al daño y el desarrollo de fibrosis en los cardiomiocitos, causando la cardiomiopatía asociada a Chagas crónico (Cunha-Neto & Chevillard, 2014).

$\text{TNF-}\alpha$ expone un rápido incremento en comparación a lo observado en la clínica, esto podría explicarse por los valores seleccionados para el parámetro de la secreción de la citocina, correspondientes a una respuesta aguda. Además, no se consideró que las citocinas afectan la replicación intracelular del parásito, lo cual no sucede así, pues citocinas como $\text{TNF-}\alpha$ estimulan la producción de óxido nítrico, disminuyendo la replicación del parásito tanto en macrófagos como en cardiomiocitos (Machado et al., 2012). Este aumento acelerado de $\text{TNF-}\alpha$ podría compensar el lento incremento de la parasitemia, debido a que, a pesar de estos fallos, los niveles de inflamación constante se alcanzan casi al punto de los 10 años post-infección, que coincide a lo que se logra ver en los casos de cardiomiopatía por Chagas crónico (Koh et al., 2023).

La IL-10, como citocina antiinflamatoria, ayuda a regular la respuesta inmune. Esto se puede observar al inicio de la gráfica, donde hay un aumento al mismo tiempo que $\text{TNF-}\alpha$. Sin embargo, no se vuelve a regular la respuesta inflamatoria, ya que se observa un segundo aumento cuando $\text{TNF-}\alpha$ empieza a aumentar, esto como un mecanismo de regulación por parte de IL-10. Sin embargo, la secreción exacerbada de $\text{TNF-}\alpha$ por los cardiomiocitos infectados, no permite una disminución efectiva de la inflamación por parte de IL-10 (Machado et al., 2012).

Los resultados respecto a la inflamación y respuesta de IL-10, podrían atribuirse a los parámetros de las funciones de Hill y en la secreción de citocinas. Estos se consiguieron de los modelos de respuesta a LPS y de respuesta peptidoglicano, estos modelos estimaron los parámetros a partir de experimentos con duración de 8 horas y 24 horas respectivamente, lo que representa una respuesta aguda. Por lo tanto, la respuesta de IL-10, podría no estar representada de forma adecuada (Renee Brady et al., 2016; Talaei et al., 2021).

Análisis de sensibilidad paramétrica.

En los resultados muestran que el parámetro α_1 , tiene un impacto en los macrófagos infectados, esto hace sentido, debido a que si se aumenta la tasa de fagocitosis (α_1), resulta en una mayor infección de estas células.

Este aumento en la fagocitosis puede darse naturalmente durante la infección a través de diferentes mecanismos. Por ejemplo, la activación de los macrófagos a un estado M1 mejora su capacidad de fagocitosis. También, la opsonización de los parásitos a través de los anticuerpos específicos facilita este proceso (Altcheh & Freilij, 2019; Flores-Garza et al., 2022).

El parámetro α_2 tuvo efecto únicamente en los cardiomiocitos infectados, debido a que está relacionado con el aumento de la tasa de infección. En consecuencia, casi todos los milímetros cuadrados de tejido de cardiomiocitos fueron infectados. El aumento de infección de cardiomiocitos provocó una mayor replicación de parásitos y desencadenó una respuesta inmune en menor tiempo. Esta respuesta incluyó niveles altos de TNF- α , los cuales se pueden asociar a fibrosis y pronta aparición de complicaciones crónicas (Koh et al., 2023).

El aumento del parámetro α_2 , permite que el punto máximo de parasitemia se alcance en menor tiempo, sin embargo, sigue siendo muy tardado en comparación a lo observado en la clínica. Además, este parámetro es variable según el DTU al que pertenece la cepa, lo que da lugar a la posibilidad de investigar y estimar la tasa de infección. De esta manera hacer una vigilancia más efectiva de personas infectadas con cepas específicas, que puedan desarrollar una complicación crónica de forma acelerada (Dutra et al., 2014).

Por otro lado, el parámetro α_4 impactó en tres variables: Los cardiomiocitos no infectados, los macrófagos infectados y los tripomastigotes sanguíneos libres. Al aumentar la tasa de replicación del parásito (α_4) resultó en un mayor número de parásitos que infectan a los cardiomiocitos, impactando a esta variable. Este cambio tuvo un mayor impacto en los cardiomiocitos no infectados que en los infectados, esto debido a que hubo una disminución de 1.83mm² de cardiomiocitos no infectados, esto representa casi toda la población en ausencia de la modificación del parámetro. Mientras, estos 1.83mm² se suman a los cardiomiocitos infectados, representan menos del 10% del total.

El aumento de parásitos genera una mayor disponibilidad para ser fagocitados por los macrófagos, elevando la población de macrófagos infectados. De forma similar a la variable anterior, es más afectada la población de macrófagos infectados y no la de macrófagos no infectados. Esto se debe al hecho de que la población de macrófagos si tuvo una disminución pequeña en su población comparado con su población total. Mientras que los macrófagos infectados, aumentaron 6 unidades, respecto a su población original, es más del 50%. Estas células están en constante recambio con aquellos que mueren y los que proliferan para reemplazarlas, por lo que el número de individuos que presenta el resultado del modelo corresponde a las células presentes en ese momento específico (Bocharov et al., 2018).

Finalmente, un aumento en la replicación de los parásitos provoca un incremento de estos en el torrente sanguíneo. Esto favorece al ciclo de vida del parásito, ya que aumenta la probabilidad de que un parásito sea consumido durante la alimentación de un triatomino, permitiendo su diseminación a otros hospederos (A.C. Silva-Neto, 2010).

El parámetro α_5 , tuvo un impacto en las variables de cardiomiocitos no infectados, macrófagos infectados, tripomastigotes libres y en TNF.

Al aumentar la secreción de $\text{TNF-}\alpha$ (α_5), se observó un aumento en la población de los cardiomiocitos no infectados, esto debido a la disminución de la población de parásitos que pueden infectar. Esto se explica por la secreción de $\text{TNF-}\alpha$, que estimula la fagocitosis de los macrófagos, lo que se observa en el cambio de macrófagos infectados (Flores-Garza et al., 2022).

Así mismo, $\text{TNF-}\alpha$ contribuye a la muerte de los parásitos libres, ya que esta citocina estimula la activación y reclutamiento de leucocitos para la eliminación del parásito, afectando directamente la variable de tripomastigotes libres (Abbas et al., 2018).

El parámetro α_7 impacta únicamente a la variable IL10, esto hace sentido, ya que este parámetro aumenta la secreción de esta citocina. Sin embargo, al ser una citocina de regulación de la respuesta inmune, se esperaría un mayor impacto en otras variables (Stow et al., 2009). Esto se podría atribuir a los parámetros de las funciones de Hill de las citocinas de modelos que fueron derivados de experimentos de una respuesta inmune en fase aguda. Por lo tanto, la producción de citocina IL-10 no es representada como sucede en enfermedades crónicas, como la enfermedad de Chagas (Renee Brady et al., 2016).

Por último, el parámetro μ_7 , tiene un impacto en las variables de tripomastigotes libres, cardiomiocitos no infectados, macrófagos infectados e IL-10.

El aumento de degradación de la citocina $\text{TNF-}\alpha$ disminuye la proliferación y fagocitosis de los macrófagos, así como otros mecanismos inmunes que contribuyen a la muerte del parásito. Por lo tanto, una mayor cantidad de parásitos capaces de infectar nuevas células. Esto se observa en el cambio de los cardiomiocitos no infectados y el aumento de los cardiomiocitos infectados (González et al., 2020; Machado et al., 2012).

La degradación de $\text{TNF-}\alpha$ se asocia a una mayor cantidad de IL-10, debido al incremento de macrófagos infectados, los cuales estimulan la producción de IL-10. Además, esta citocina inhibe la secreción de $\text{TNF-}\alpha$ de los macrófagos y cardiomiocitos. Según la literatura, esta inhibición se da por que IL-10 suprime la producción de IL-12, lo que inhibe la diferenciación de los linfocitos Th1, estos secretan $\text{IFN-}\gamma$ y activan los macrófagos (Abbas et al., 2018).

La disminución de $\text{TNF-}\alpha$ reduce la estimulación de muerte celular de los macrófagos infectados, lo cual aumenta el equilibrio de los macrófagos. En el modelo no se consideró, pero esta disminución de $\text{TNF-}\alpha$ y el aumento de IL-10, se asocia con la activación de respuesta inmune tipo Th2 de los linfocitos. Esto activa a los macrófagos en un estado M2 el cual facilita la replicación del parásito en los macrófagos, así sirviendo de reservorio (Cruz Reyes & Luis Rosales Encina, 2019; Vellozo et al., 2023).

Desbalance de citocinas.

Los valores de los parámetros de secreción de IL-10 no son los representativos de la enfermedad crónica, ya que se obtuvieron de experimentos realizados de máximo 24 horas, sin persistencia del estímulo que activó el sistema inmunológico (Renee Brady et al., 2016; Talaei et al., 2021). En contraste, la concentración de IL-10 en ratones 18 días post infección es de aproximadamente 100 pg/ml. En humanos, su concentración es

similar a la de $\text{TNF-}\alpha$, tanto en pacientes en fase indeterminada como en aquellos con complicaciones crónicas (Poveda et al., 2014; Silva et al., 2018).

Se realizó un cambio en el parámetro α_7 de la secreción de IL-10, con el objetivo de observar los comportamientos del modelo. Los valores fueron arbitrarios, primero con 10 pg/día y posteriormente a 20 pg/día, este último superando la secreción de $\text{TNF-}\alpha$.

La figura 10, corresponde al escenario con un valor de 10 pg/día, donde se observa un comportamiento similar que con el valor original del parámetro. Sin embargo, se distinguen cambios como el incremento de IL-10. Esta presencia de IL-10 en conjunto con $\text{TNF-}\alpha$ durante la fase crónica podría favorecer un mejor desenlace de la enfermedad al regular la respuesta inmunológica. Esto evita que una constante exposición a citocinas inflamatorias cause fibrosis y daño en los cardiomiocitos, como se observa en los pacientes en fase indeterminada, lo cual representaría un estado ideal en los pacientes con enfermedad de Chagas (Koh et al., 2023; Machado et al., 2012).

Por otro lado, en la figura 11 se observa cuando la secreción de IL-10 es de 20 pg/día, superando el valor de secreción de $\text{TNF-}\alpha$, esto produce un cambio en las dinámicas de la enfermedad.

Se observa que el incremento de IL-10, en lugar de beneficiar en la regulación de la respuesta inflamatoria, tiene un efecto de inmunosupresión que compromete la adecuada respuesta inmune. Esta citocina está asociada a una mayor susceptibilidad de infección por *T. cruzi*. Se puede observar que el parásito empieza a crecer sin restricciones, lo cuál puede llegar a ser mortal para el paciente (Cerbán et al., 2020).

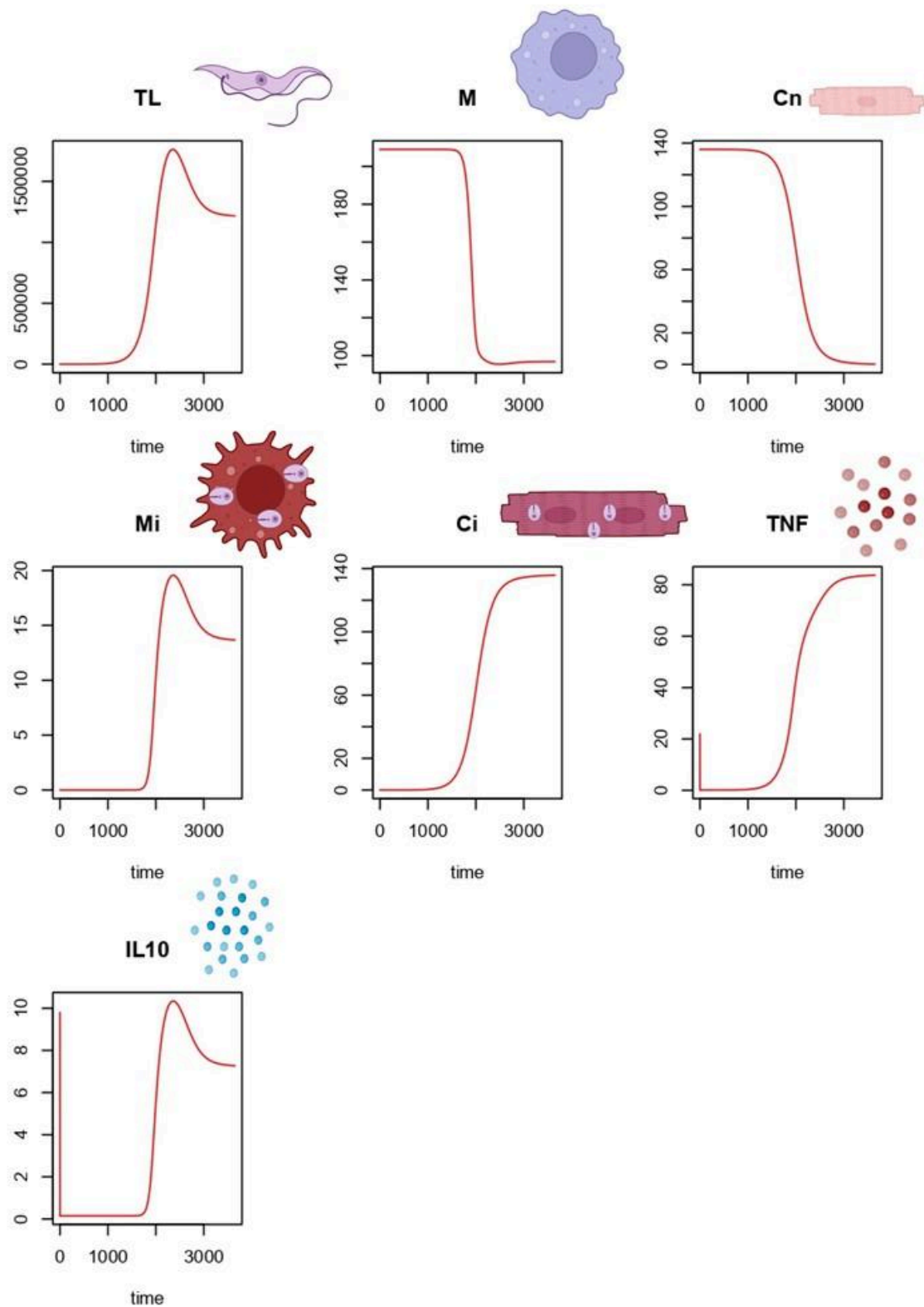


Figura 10. Resultados de modelo en deSolve, con el parámetro de secreción de IL-10 = 10. Fuente de elaboración propia.

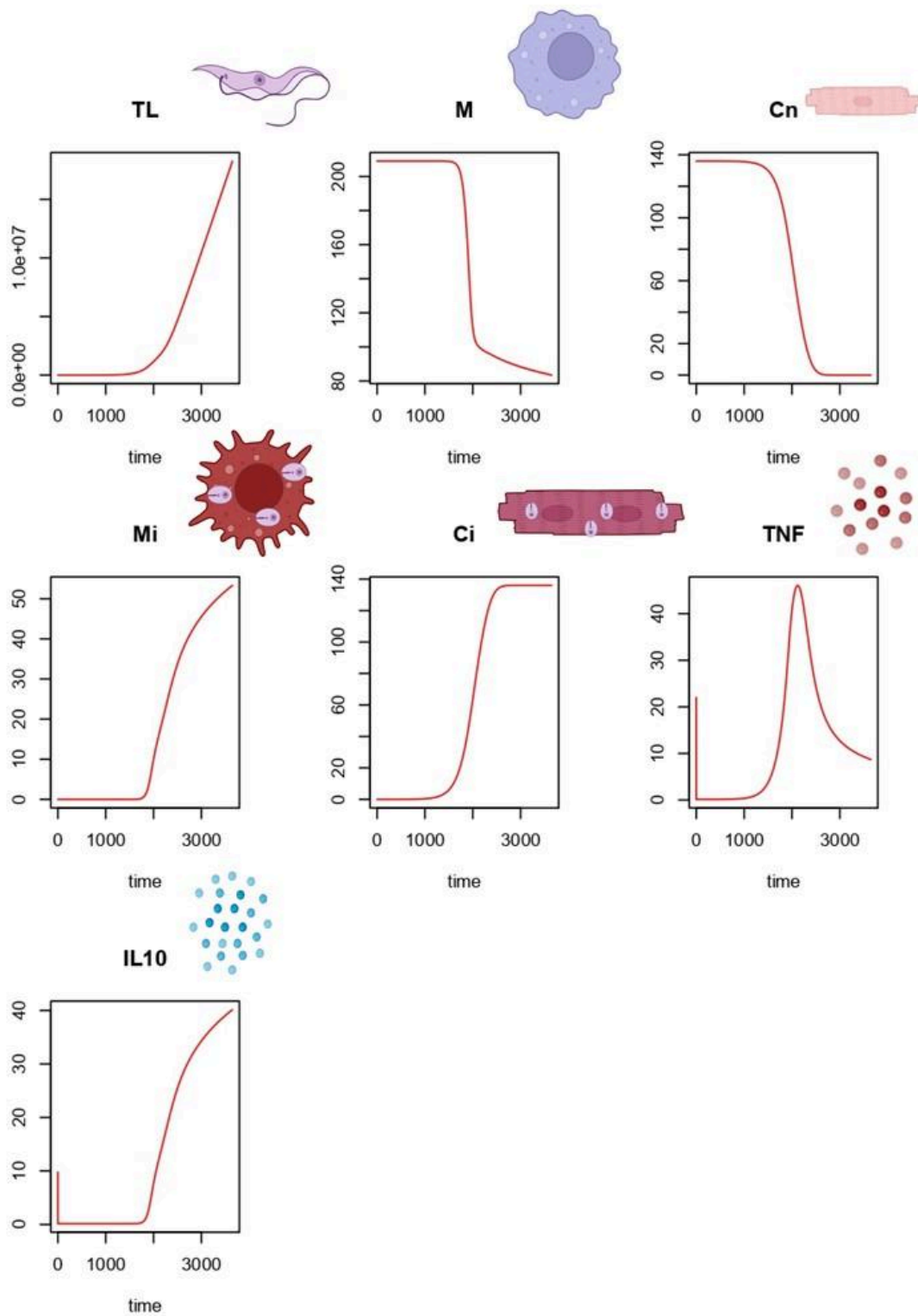


Figura 11. Resultados de modelo en deSolve, con valor de secreción de IL-10 = 20. Fuente de elaboración propia.

Limitaciones del modelo

Una de las principales limitaciones del modelo desarrollado radica en el origen heterogéneo de los parámetros utilizados. Muchos de ellos fueron tomados de distintos modelos publicados, lo que impide garantizar un ajuste consistente a un único conjunto experimental. Por ejemplo, algunos parámetros provienen de estudios realizados con la cepa Y de *T. cruzi* en ratones C57BL/6; sin embargo, en otros trabajos de los cuales se extrajeron datos no se especifica la cepa del parásito, ni las condiciones experimentales exactas. Esta falta de uniformidad compromete la validez de los parámetros inmunológicos, que podrían no estar ajustados al mismo microorganismo ni al mismo contexto experimental.

Asimismo, las funciones tipo Hill que regulan las respuestas de citocinas fueron calibradas a partir de estudios que analizaron la reacción celular frente a una única exposición a peptidoglicano, lipopolisacárido o ácido teicoico. Estos estudios sólo consideraron un periodo de observación de 24 horas, lo que limita la validez de dichas funciones a una fase aguda de respuesta inmune. A esto se suma que dichos datos fueron obtenidos en células humanas, mientras que la mayoría de los parámetros inmunológicos del modelo provienen de modelos murinos, lo que introduce un sesgo adicional debido a diferencias interespecie en la cinética de citocinas.

A pesar de estas limitaciones, el modelo puede ser mejorado y ajustado para reflejar con mayor precisión los patrones clínicos observados. Por ejemplo, el parámetro α_4 —asociado a la replicación parasitaria— podría incrementarse para representar de manera más realista la carga parasitaria en tejidos periféricos, de forma que el pico de parasitemia ocurra en una etapa más temprana, acorde con la fase aguda de la infección. Del mismo modo, al incorporar mecanismos de control inmunológico —como la acción de las citocinas sobre la replicación del parásito en cardiomiocitos— se podría suavizar el aumento de TNF- α , haciendo que su elevación sea más gradual y consistente con una progresión hacia la fase crónica.

Otra vía de mejora sería introducir subpoblaciones de macrófagos diferenciadas (por ejemplo, M1, M2 o inactivos), así como las respuestas específicas de linfocitos Th1 y Th2, permitiendo modificar dinámicamente los parámetros del modelo en función del contexto inmunológico. Esto permitiría capturar con mayor fidelidad la transición entre la fase aguda y crónica de la enfermedad y modelar con mayor resolución los efectos de las citocinas y de las células inmunitarias en cada etapa.

Finalmente, ajustar los parámetros específicos de IL-10 con base en datos experimentales correspondientes a la fase crónica de la infección podría mejorar sustancialmente la representación de esta citocina, particularmente en lo relativo a su papel regulador en la inflamación persistente.

Perspectivas

A partir de los resultados obtenidos con el modelo mínimo propuesto, se demuestra que es posible capturar aspectos clave de la dinámica de la enfermedad de Chagas, especialmente en su fase crónica. Aunque se presentan discrepancias respecto a lo observado clínicamente —como el pico de parasitemia tardío o el ascenso abrupto en los niveles de $\text{TNF-}\alpha$ — el modelo reproduce un comportamiento general coherente con los patrones característicos de la enfermedad en su etapa crónica. Esta aproximación permite simplificar la complejidad biológica del sistema mediante un modelo reducido, pero funcional.

Para mejorar la precisión y validez del modelo, sería necesario contar con estimaciones más confiables de los parámetros, derivadas de datos experimentales en modelos animales controlados o estudios clínicos longitudinales en pacientes infectados. Estos datos permitirían calibrar el modelo con mayor exactitud, lo que abriría la posibilidad de realizar predicciones más robustas sobre la progresión de la enfermedad y sus posibles desenlaces.

En particular, los parámetros que rigen la dinámica de las citocinas juegan un papel central en la evolución del cuadro clínico. Por ello, se considera prioritario fomentar la investigación orientada al desarrollo de estrategias terapéuticas que modulen estas respuestas inmunológicas. El objetivo sería prevenir el avance hacia la cardiomiopatía chagásica crónica y controlar la inflamación persistente, permitiendo mantener a los pacientes en fase indeterminada con buena calidad de vida, mientras se desarrollan tratamientos efectivos para eliminar al parásito en su fase crónica.

Adicionalmente, el modelo tiene potencial para ser utilizado en el diseño de enfoques personalizados. Al ajustar los parámetros según características individuales —como la cepa del parásito, la variabilidad inmunológica del huésped, la edad, comorbilidades o condiciones autoinmunes— sería posible predecir la progresión de la enfermedad de manera específica para cada paciente. Esto permitiría no solo comprender mejor los mecanismos subyacentes en cada caso, sino también orientar terapias personalizadas que consideren las particularidades del sistema inmune y la respuesta a la infección.

Conclusiones.

- La inclusión explícita de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en el modelo mejora significativamente su capacidad para representar la compleja dinámica inmunológica involucrada en el desarrollo de la cardiomiopatía chagásica. Esta integración permite no solo observar su papel regulador en distintas fases de la infección, sino también identificar momentos críticos en los que un desbalance de citocinas puede favorecer la progresión hacia formas clínicas más graves.
- A pesar de su simplicidad estructural, el modelo mínimo propuesto logra capturar patrones característicos de la enfermedad de Chagas, especialmente en su fase crónica. Esto demuestra que incluso con un número reducido de variables y supuestos, es posible reproducir fenómenos relevantes a nivel poblacional y celular, siempre que se incorporen los mecanismos clave que gobiernan la infección y la respuesta inmunitaria.
- Los resultados muestran que el desarrollo de la enfermedad crónica está fuertemente influenciado por el equilibrio entre las citocinas proinflamatorias (como $\text{TNF-}\alpha$) y las antiinflamatorias (como IL-10). Alteraciones en esta relación pueden desencadenar respuestas desadaptativas, promoviendo daño tisular sostenido e inflamación crónica, lo que enfatiza el valor terapéutico de intervenir en estas rutas regulatorias.
- Además, el modelo establece las bases para futuras aplicaciones en predicción personalizada de la progresión de la enfermedad, ya que permite incorporar variabilidad individual ajustando parámetros inmunológicos, parasitarios y del huésped. Esto abre la posibilidad de diseñar estrategias terapéuticas más efectivas, adaptadas a características específicas como la cepa del parásito, el estado inmunológico del paciente o la presencia de comorbilidades.
- Finalmente, este trabajo pone de manifiesto que la modelación matemática puede ser una herramienta útil no sólo para entender procesos infecciosos complejos, sino también para identificar blancos de intervención, proponer hipótesis testables y orientar el diseño de estudios experimentales y clínicos enfocados en enfermedades parasitarias crónicas como la de Chagas.

Anexo.

Descripción del primer modelo propuesto.

El primer sistema de EDOs, contempla 7 ecuaciones, cada una de estas representa una población celular o un estado de población celular.

La primera ecuación representa los parásitos libres (TL) que se encuentran en forma de tripomastigotes sanguíneos, el primer término de la ecuación representa la entrada del parásito al sistema, representado con el parámetro α_1 .

El siguiente término, es la fagocitosis del parásito por parte de los macrófagos, denominado con el parámetro α_2 , al momento de que los fagocitan, pasan a ser parásitos intracelulares.

El tercer término es la infección de los cardiomiocitos por el parásito, medido por el parámetro α_3 , al momento de infectar al cardiomiocito, se convierten en parásitos intracelulares. El último término describe la muerte natural del parásito sanguíneo y está representado con el parámetro μ .

La segunda ecuación (Ti) describe la dinámica de los parásitos intracelulares. El primer y segundo término, se encuentran ya descritos en la primera ecuación, únicamente que tienen signo positivo, ya que contribuyen a la población de parásitos intracelulares.

El tercer término, representa la eliminación del parásito intracelular por el macrófago infectado con el parámetro α_4 , esta eliminación de parásitos intracelulares se da por la liberación de especies reactivas.

Los siguientes dos términos, muestran la eliminación del parásito intracelular a través de la eliminación de macrófagos infectados y cardiomiocitos infectados por medio de los linfocitos T CD8⁺, representados con los parámetros α_5 y α_6 , respectivamente.

El penúltimo término, es la muerte natural del parásito intracelular, mediado con el parámetro μ y el último término es la replicación del parásito intracelular que contribuye a la población por el parámetro α_9 .

Los macrófagos no infectados (M), son representados por la tercera ecuación. El primer término de la ecuación es la proliferación de los macrófagos, medido por el parámetro α_7 .

El segundo término representa la fagocitosis del parásito, está descrita en la primera y segunda ecuación. En este caso tiene signo negativo, debido a que esta interacción disminuye la población de macrófagos no infectados. Por último, se representa la muerte de los macrófagos no infectados, por el parámetro μ .

La cuarta ecuación, representa los macrófagos infectados (Mi), aquellos que fagocitaron al parásito y ahora se encuentran infectados por el parásito. El primer término, es la

fagocitosis por el macrófago, esto contribuye al aumento de macrófagos infectados. Su descripción está en la primera ecuación.

El segundo término, es la eliminación de macrófagos infectados a través de los linfocitos T CD8⁺, medido por el parámetro α_5 . El último término, representa la muerte de los macrófagos infectados por el parámetro μ .

La población de cardiomiocitos no infectados (Cn), está representada por la quinta ecuación, conformada por tres términos. El primer término de la ecuación representa la proliferación de los cardiomiocitos por el parámetro α_8 .

El segundo término, es la infección de los cardiomiocitos por parte del parásito, determinado por el parámetro α_3 y descrito en la primera ecuación. El último término, expresa la muerte natural del cardiomiocito por el parámetro μ .

La sexta ecuación, son los cardiomiocitos infectados por el parásito (Ci). El primer término de esta ecuación es la infección de los cardiomiocitos por parte de los parásitos, descrito anteriormente.

El siguiente término es la muerte por parte de los linfocitos T CD8⁺, medido por el parámetro α_6 . El último término es la muerte del cardiomiocito infectado por el parásito por el parámetro μ .

La última ecuación, representa la población de linfocitos T CD8⁺ (CD8), esta se compone únicamente de dos términos. El primero representa la proliferación de los linfocitos, por el parámetro α_{10} y el último término, expresa su muerte natural de los linfocitos por el parámetro μ .

Ecuaciones segundo modelo.

1.

$$\begin{aligned} \dot{T}_L = & - \underbrace{\left[\alpha_1 \left(\frac{TNF^h}{\eta^h(M)(TNF) + TNF^h} \right) \left(\frac{IFN^h}{\eta^h(M)(IFN) + IFN^h} \right) \left(\frac{\eta^h(M)(IL10)}{\eta^h(M)(IL10) + IL10^h} \right) \right] T_L M}_{\text{Fagocitosis}} - \underbrace{\alpha_2 T_L C_N}_{\text{Infección}} \\ & - \underbrace{\left[\mu_1 \left(\frac{TNF^h}{\eta^h(T_L)(TNF) + TNF^h} \right) \left(\frac{IFN^h}{\eta^h(T_L)(IFN) + IFN^h} \right) \left(\frac{\eta^h(T_L)(IL10)}{\eta^h(T_L)(IL10) + IL10^h} \right) \right] T_L}_{\text{Muerte del parásito}} \end{aligned}$$

2.

$$\begin{aligned} \dot{M} = & \underbrace{\left[\nu_2 \left(\frac{TNF^h}{\eta^h(M)(TNF) + TNF^h} \right) \left(\frac{\eta^h(M)(IL10)}{\eta^h(M)(IL10) + IL10^h} \right) \right] (M - M_0)}_{\text{Proliferación}} \\ & - \underbrace{\left[\alpha_1 \left(\frac{TNF^h}{\eta^h(M)(TNF) + TNF^h} \right) \left(\frac{IFN^h}{\eta^h(M)(IFN) + IFN^h} \right) \left(\frac{\eta^h(M)(IL10)}{\eta^h(M)(IL10) + IL10^h} \right) \right] T_L M}_{\text{Fagocitosis}} \\ & - \underbrace{\left[\mu_2 \left(\frac{IFN^h}{\eta^h(M)(IFN) + IFN^h} \right) \left(\frac{\eta^h(M)(IL10)}{\eta^h(M)(IL10) + IL10^h} \right) \right] M}_{\text{Muerte de Macrófago}} \end{aligned}$$

3.

$$\dot{C}_N = - \underbrace{\alpha_2 T_L C_N}_{\text{Infección}} - \underbrace{\left[\mu_3 \left(\frac{IFN^h}{\eta^h(C_N)(IFN) + IFN^h} \right) \left(\frac{\eta^h(C_N)(IL10)}{\eta^h(C_N)(IL10) + IL10^h} \right) \right] C_N}_{\text{Muerte de cardiomiocito}}$$

4.

$$\begin{aligned} \dot{T}_i = & \underbrace{\alpha_2 T_L C_N}_{\text{Infección}} + \underbrace{\alpha_1 \left(\frac{TNF^h}{\eta^h(M)(TNF) + TNF^h} \right) \left(\frac{IFN^h}{\eta^h(M)(IFN) + IFN^h} \right) \left(\frac{\eta^h(M)(IL10)}{\eta^h(M)(IL10) + IL10^h} \right) T_L M}_{\text{Fagocitosis}} \\ & - \underbrace{\left[\mu_4 \left(\frac{TNF^h}{\eta^h(M)(TNF) + TNF^h} \right) \left(\frac{IFN^h}{\eta^h(M)(IFN) + IFN^h} \right) \left(\frac{\eta^h(M)(IL10)}{\eta^h(M)(IL10) + IL10^h} \right) \right] T_i}_{\text{Muerte de parásito}} \\ & + \underbrace{\left[\left(\frac{TNF^h}{\eta^h(T_i)(TNF) + TNF^h} \right) \left(\frac{IFN^h}{\eta^h(T_i)(IFN) + IFN^h} \right) \left(\frac{\eta^h(T_i)(IL10)}{\eta^h(T_i)(IL10) + IL10^h} \right) (\alpha_3 + \alpha_4) \right] T_i}_{\text{Replicación intracelular}} \end{aligned}$$

5.

$$\begin{aligned} \dot{M}_i = & + \underbrace{\left[\alpha_1 \left(\frac{TNF^h}{\eta^h(T_L)(TNF) + TNF^h} \right) \left(\frac{IFN^h}{\eta^h(M)(IFN) + IFN^h} \right) \left(\frac{\eta^h(T_L)(IL10)}{\eta^h(T_L)(IL10) + IL10^h} \right) \right] T_L M}_{\text{Fagocitosis}} \\ & - \underbrace{\left[\mu_5 \left(\frac{IFN^h}{\eta^h(M)(IFN) + IFN^h} \right) \left(\frac{\eta^h(M)(IL10)}{\eta^h(M)(IL10) + IL10^h} \right) \right] M_i}_{\text{Muerte de macrófago infectado}} \end{aligned}$$

6.

$$\dot{C}_i = + \underbrace{\alpha_2 T_L C_N}_{\text{Infección}} - \underbrace{[\mu_6 (\frac{TNF^h}{\eta^h(C_i)(TNF) + TNF^h}) (\frac{IFN^h}{\eta^h(C_i)(IFN) + IFN^h}) (\frac{\eta^h(C_i)(IL10)}{\eta^h(C_i)(IL10) + IL10^h})]}_{\text{Muerte de cardiomiocito infectado}}] C_i$$

7.

$$TNF = \underbrace{[\alpha_5 (\frac{\eta^h(TNF)(IL10)}{\eta^h(TNF)(IL10) + IL10^h})]}_{\text{Secreción}} M_i - \underbrace{\mu_7 (TNF - qTNF)}_{\text{Degradación}}$$

8.

$$IFN = \underbrace{[\alpha_6 (\frac{\eta^h(IFN)(IL10)}{\eta^h(IFN)(IL10) + IL10^h})]}_{\text{Secreción}} C_i - \underbrace{\mu_8 (IFN - qIFN)}_{\text{Degradación}}$$

9.

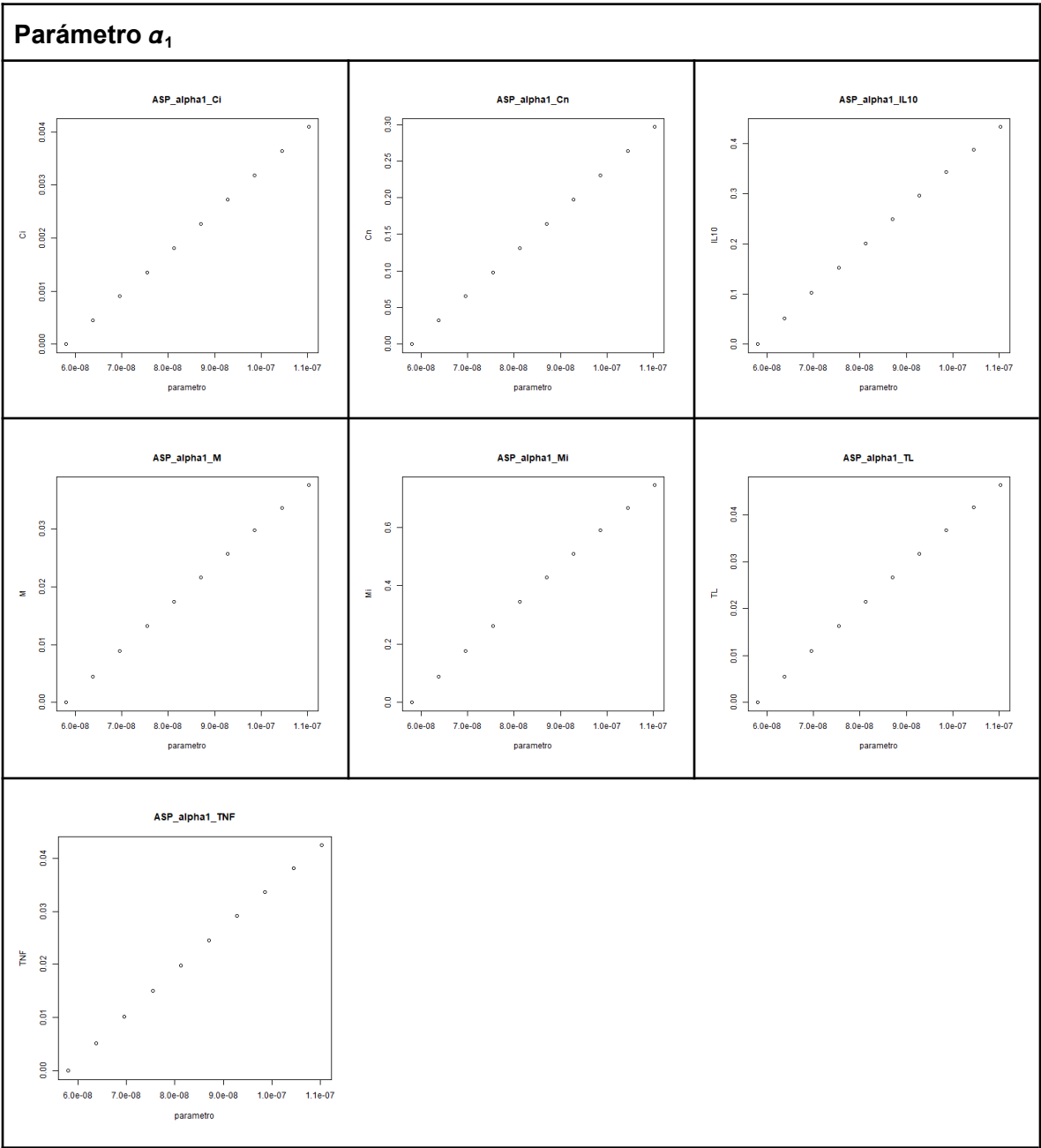
$$IL10 = \underbrace{\alpha_7}_{\text{Secreción}} - \underbrace{\mu_9 (IL10 - qIL10)}_{\text{Degradación}}$$

Tabla 5. Parámetros del segundo sistema de EDOs del modelo de la enfermedad de Chagas.

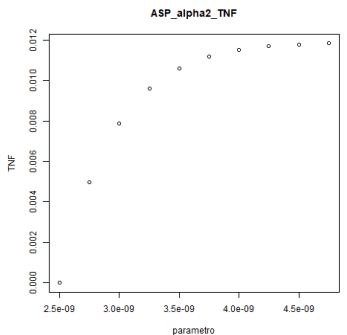
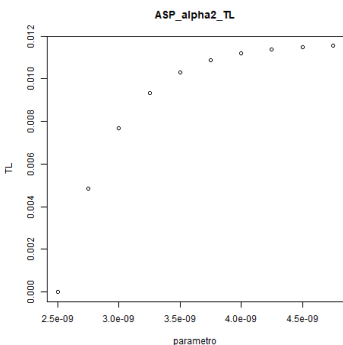
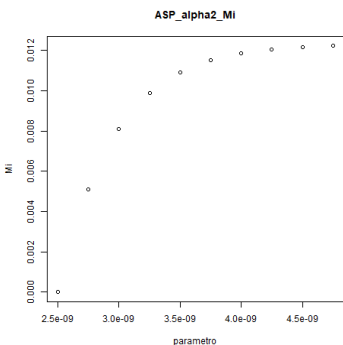
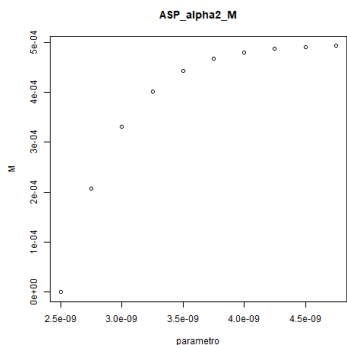
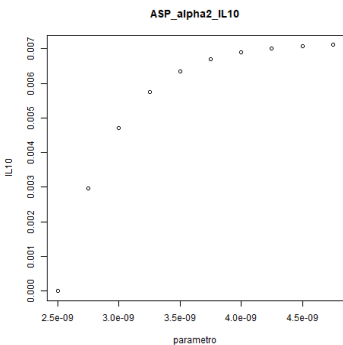
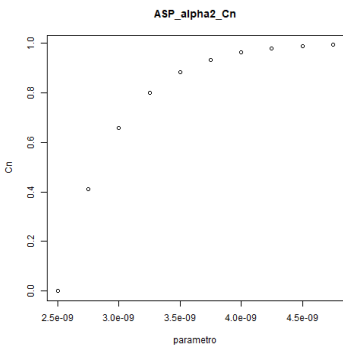
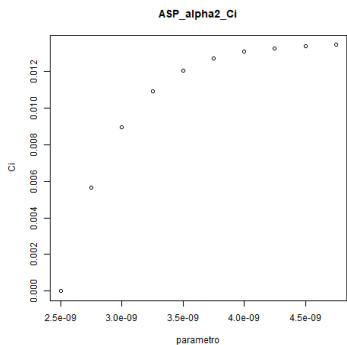
Parámetro	Valor	Definición y referencia
α_1	3.14×10^{-10}	Tasa de fagocitosis de macrófagos (Flores-Garza et al., 2022).
α_2	2.5×10^{-9}	Tasa de infección de cardiomiocitos (De Freitas et al., 2018).
μ_1	0.06	Muerte del parásito libre (Yang, 2015).
μ_1^*	1×10^{-1}	Muerte del parásito libre (De Freitas et al., 2018).
ν_2	1	Proliferación de macrófagos (De Freitas et al., 2018).
ν_2^*	1,080,728	Proliferación de macrófagos (Flores-Garza et al., 2022).
μ_2	0.0019	Tasa de muerte de macrófago (Flores-Garza et al., 2022).
μ_2^*	5×10^{-1}	Tasa de muerte de macrófago (De Freitas et al., 2018).
μ_3	5×10^{-1}	Muerte de cardiomiocitos.
μ_4	6.5×10^{-4}	Tasa de muerte de parásito intracelular (De Freitas et al., 2018).
α_3	90	Tasa de proliferación en Ci (De Freitas et al., 2018).

α_3^*	20	Tasa de proliferación de Ci (Yang, 2015).
α_3^*	1.95	Tasa de proliferación en Ci (Arias-del-Angel et al., 2020).
α_4	90	Tasa de proliferación en Mi (De Freitas et al., 2018).
α_4^*	20	Tasa de proliferación de Mi (Yang, 2015).
α_4^*	1.95	Tasa de proliferación en Mi (Arias-del-Angel et al., 2020)
μ_5	5×10^{-1}	Muerte de macrófago infectado (De Freitas et al., 2018).
μ_6	1×10^{-6}	Muerte del cardiomiocito infectado (De Freitas et al., 2018).
α_5	200	Secreción de TNF- α (Talaie et al., 2021).
α_6	41.44	Secreción de IFN- γ (Silva et al., 2018).
α_7	1.29	Secreción de IL-10 (Talaie et al., 2021).
μ_7	24	Degradación de TNF- α (Renee Brady et al., 2016).
μ_8	24	Degradación de IFN- γ (Renee Brady et al., 2016).
μ_9	19.2	Degradación de IL-10 (Renee Brady et al., 2016).
$\eta_{TNF-IL10}$	17.4	Concentración relativa Funciones de Hill (Talaie et al., 2021).
η_{10-IL6}	560	Concentración relativa Funciones de Hill (Talaie et al., 2021).
$IL10-IL6$	3.68	Sin dimensiones función de Hill (Talaie et al., 2021).
$TNF-IL10$	3	Sin dimensiones función de Hill (Talaie et al., 2021).

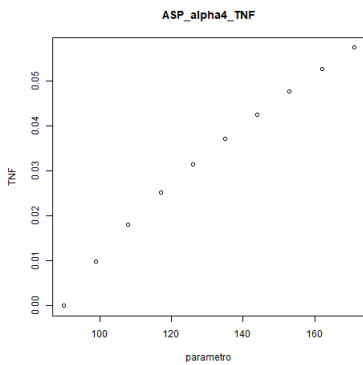
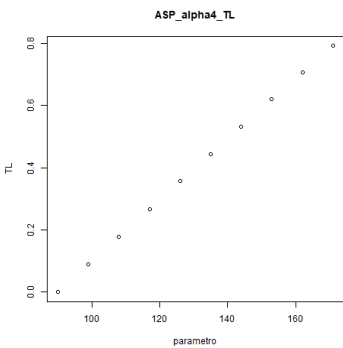
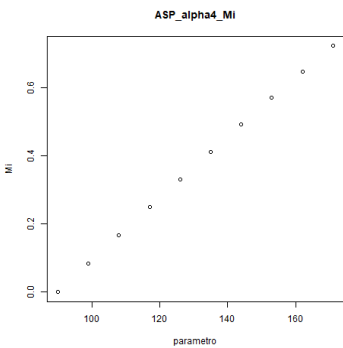
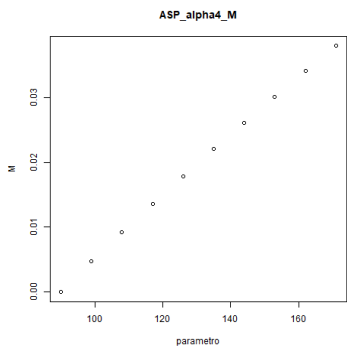
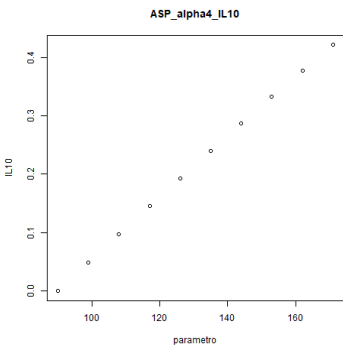
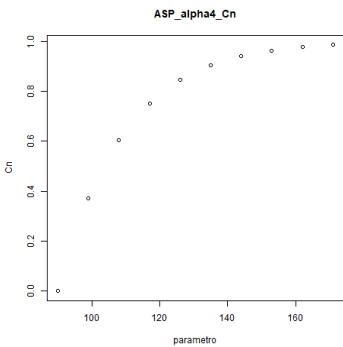
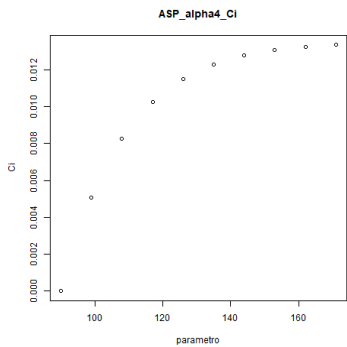
Análisis de sensibilidad paramétrica.



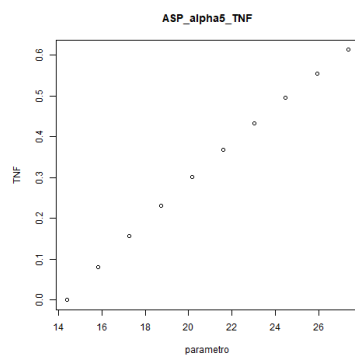
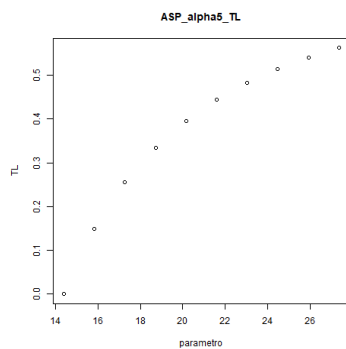
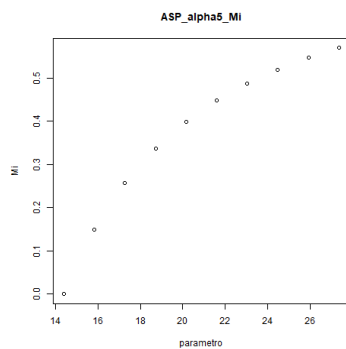
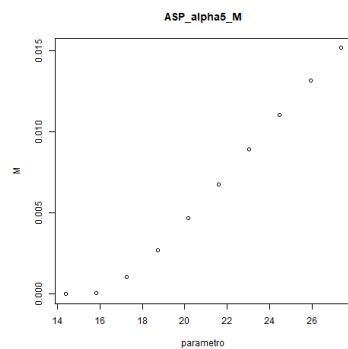
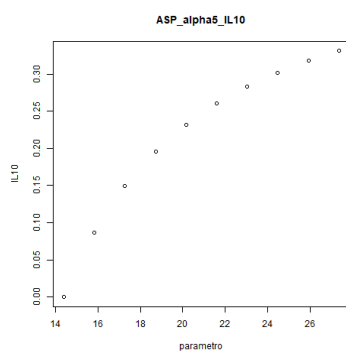
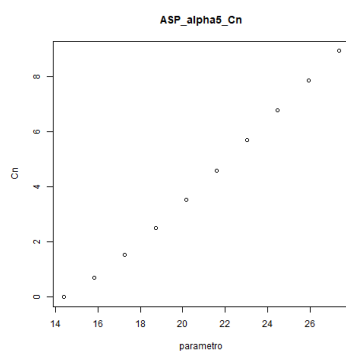
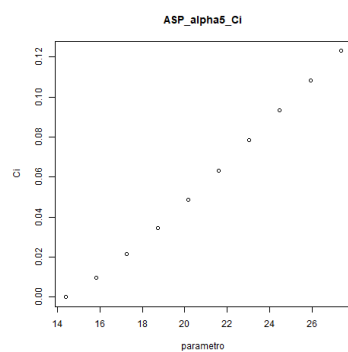
Parámetro α_2



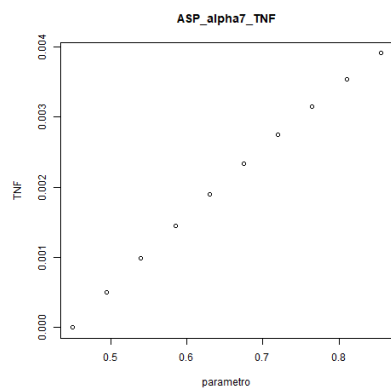
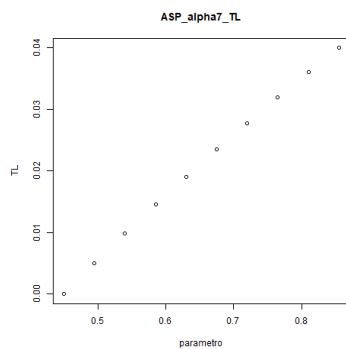
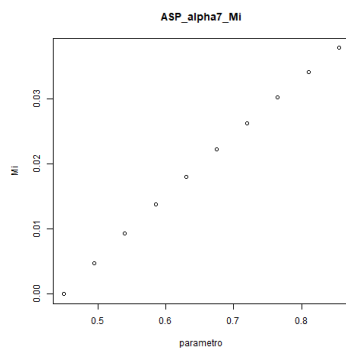
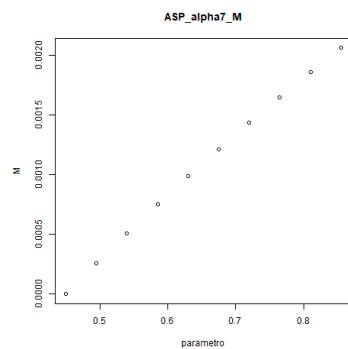
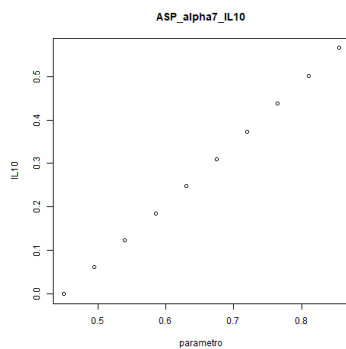
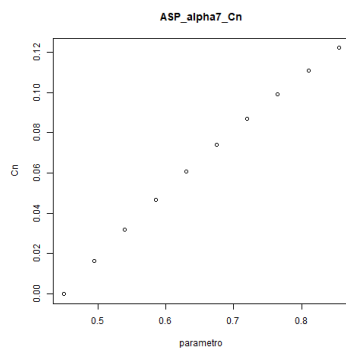
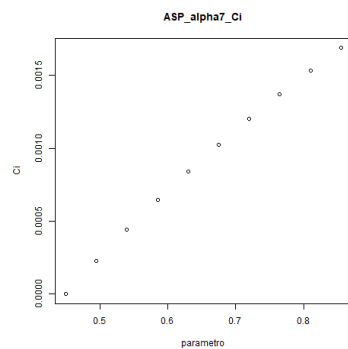
Parámetro α_4



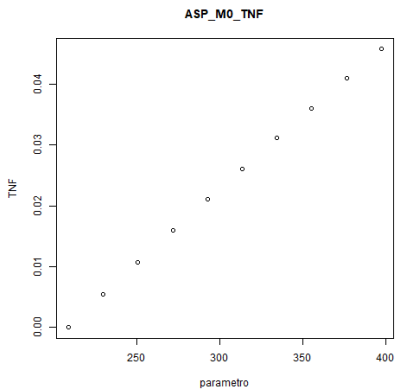
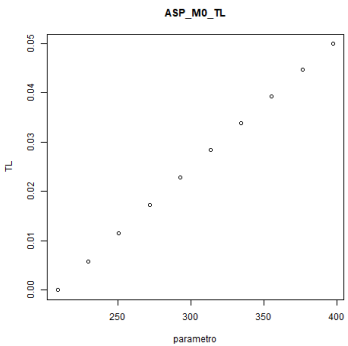
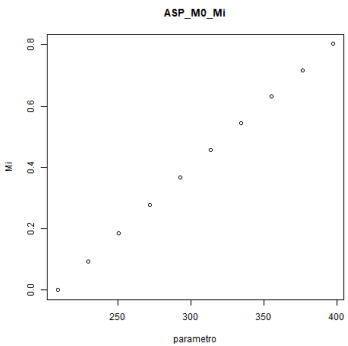
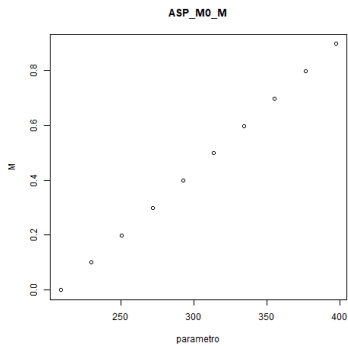
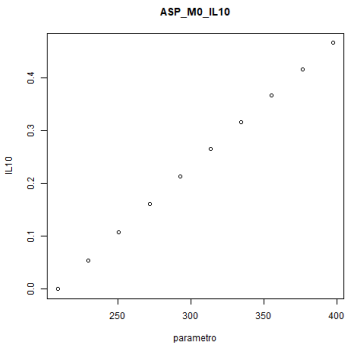
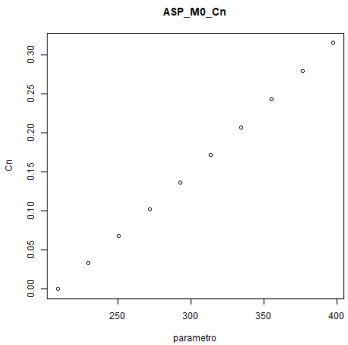
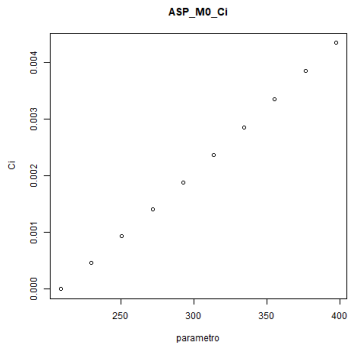
Parámetro α_5



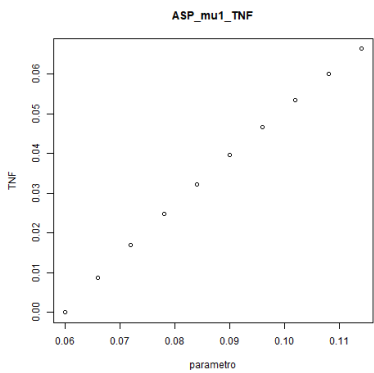
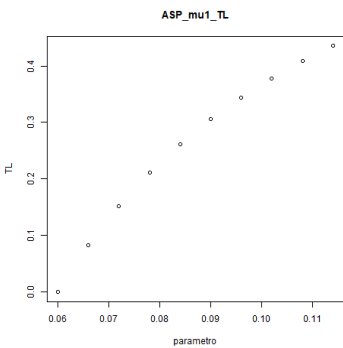
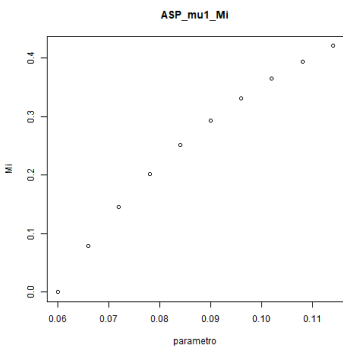
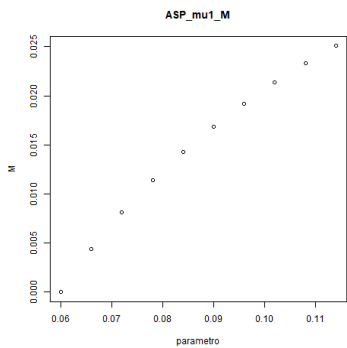
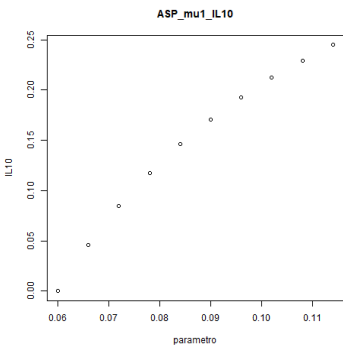
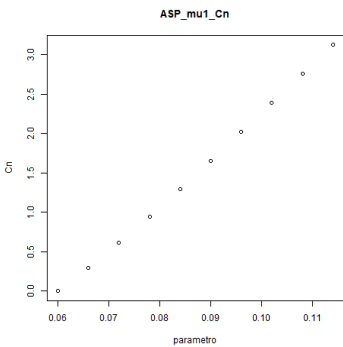
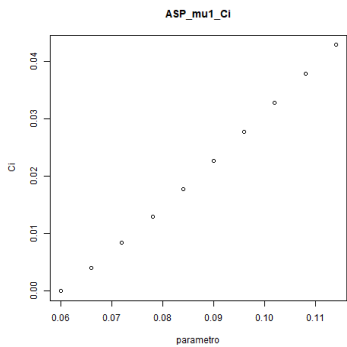
Parámetro α_7



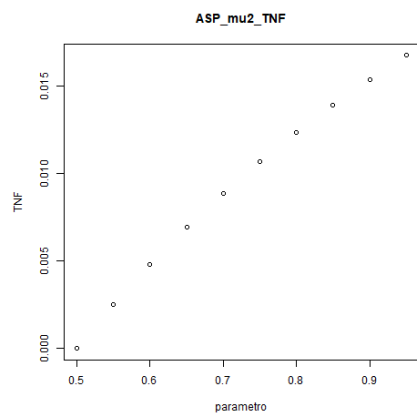
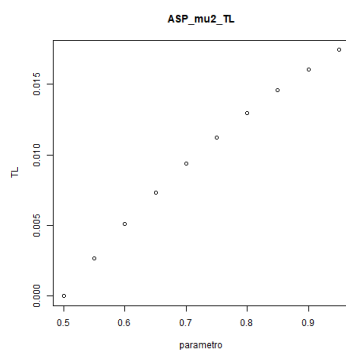
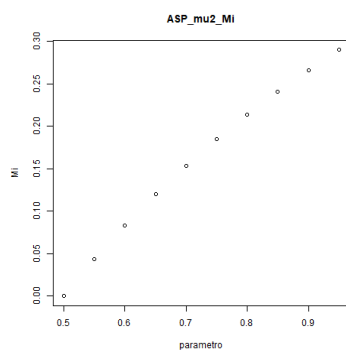
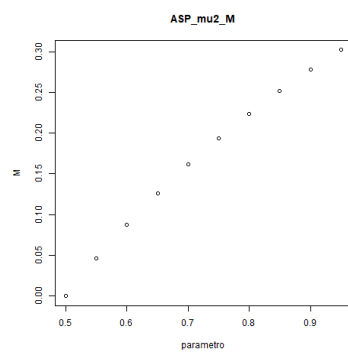
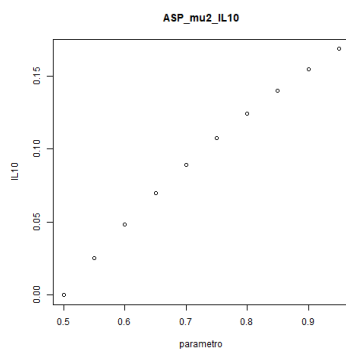
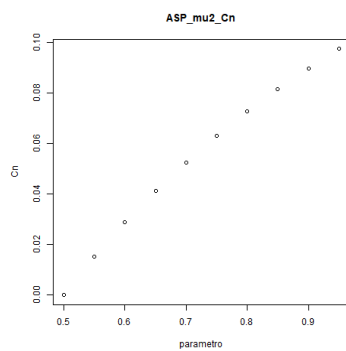
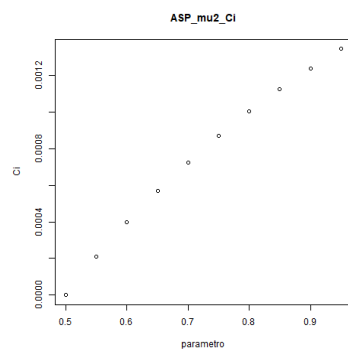
Parámetro M0



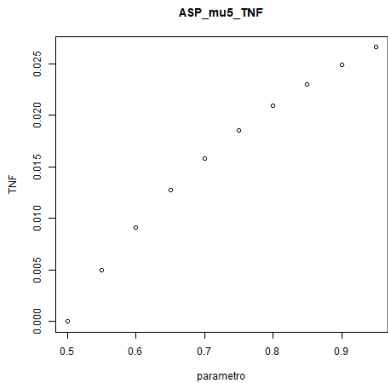
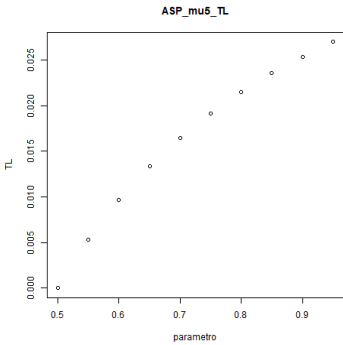
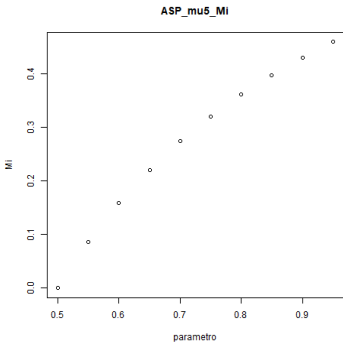
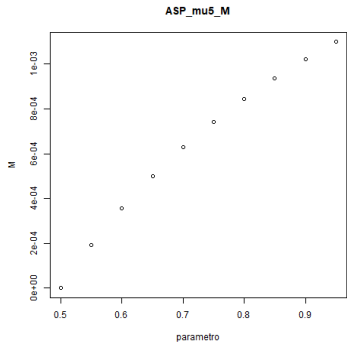
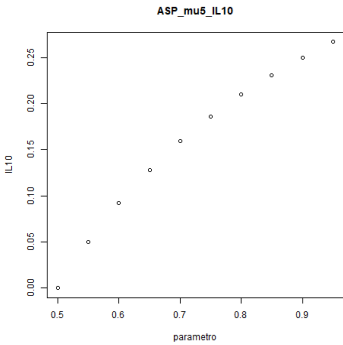
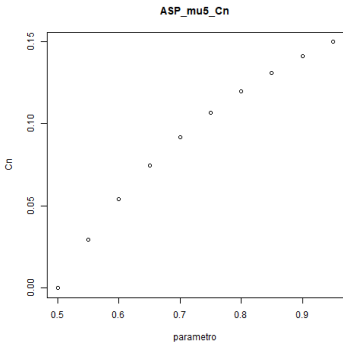
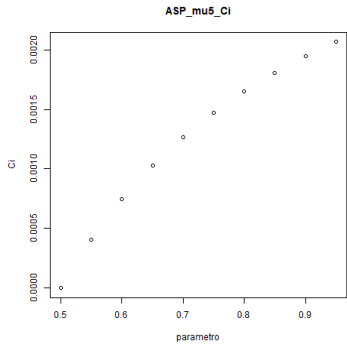
Parámetro μ_1



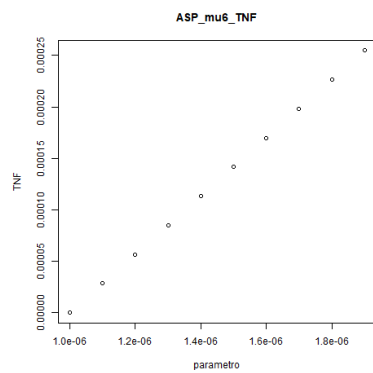
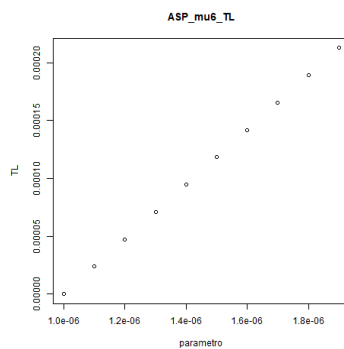
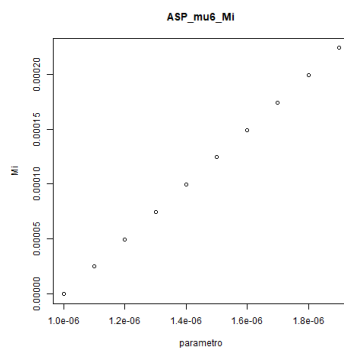
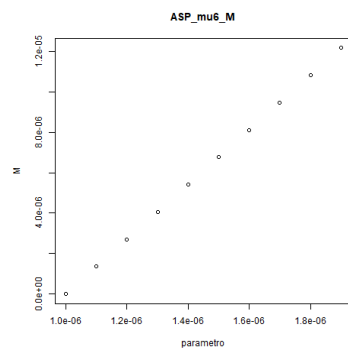
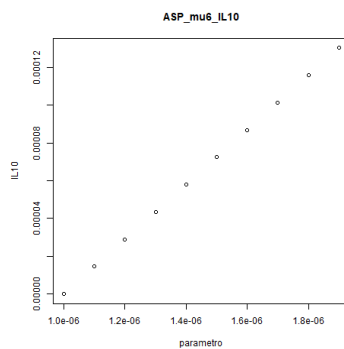
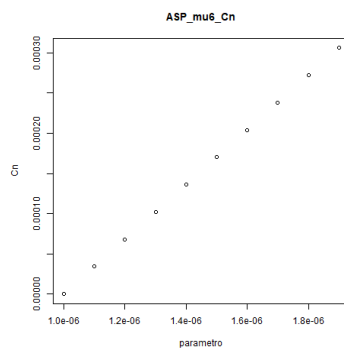
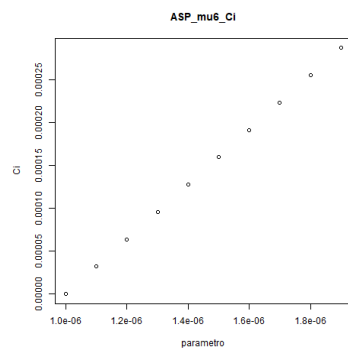
Parámetro μ_2



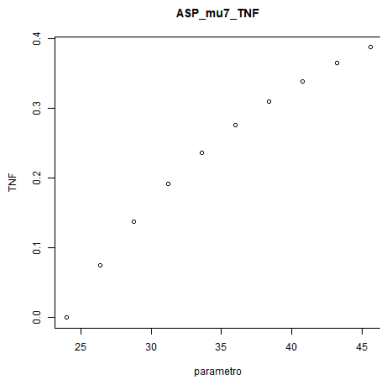
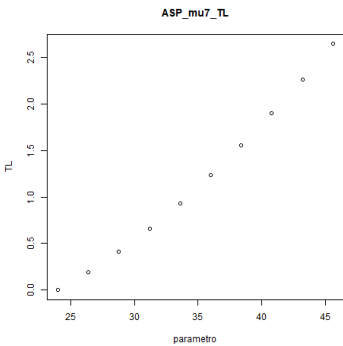
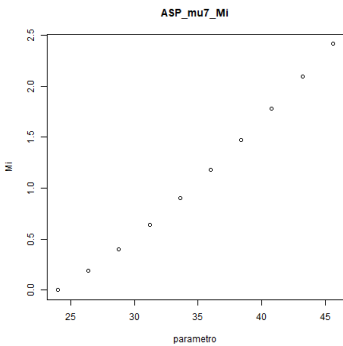
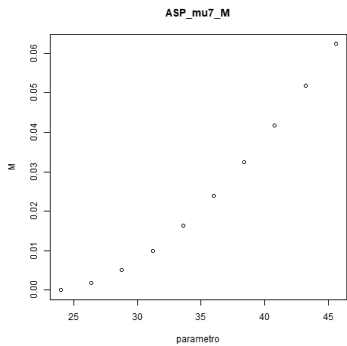
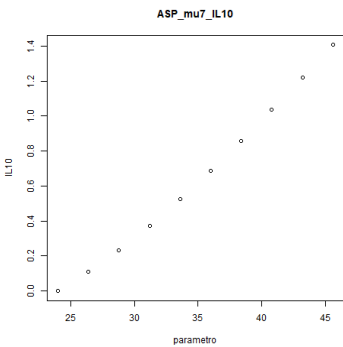
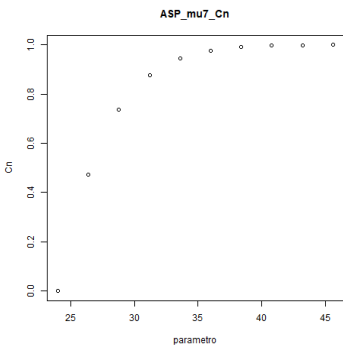
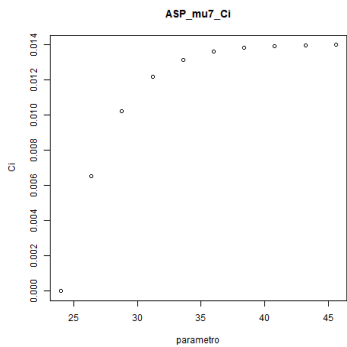
Parámetro μ_5



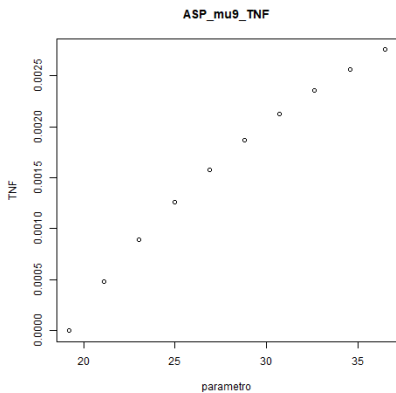
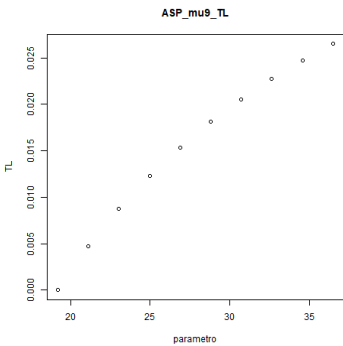
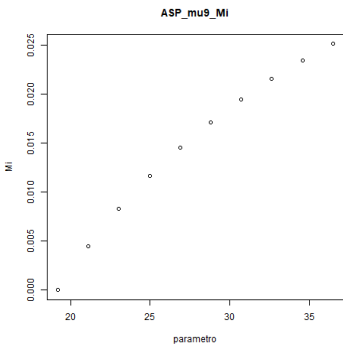
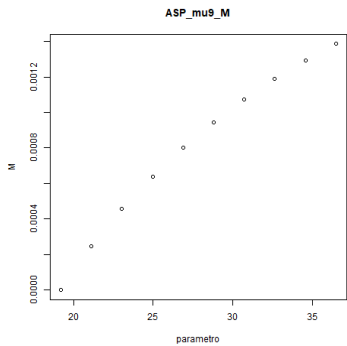
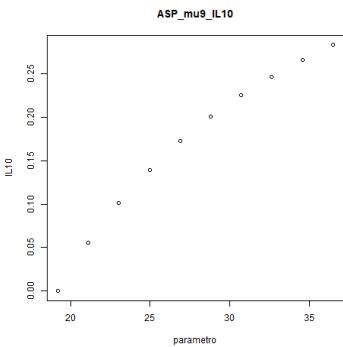
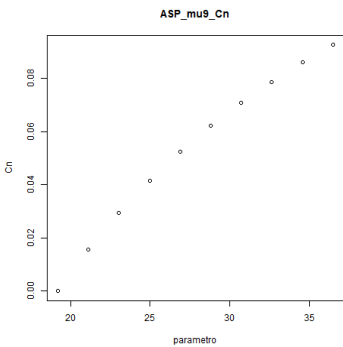
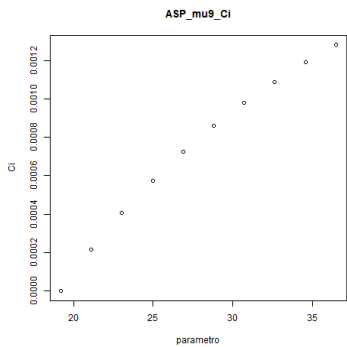
Parámetro μ_6



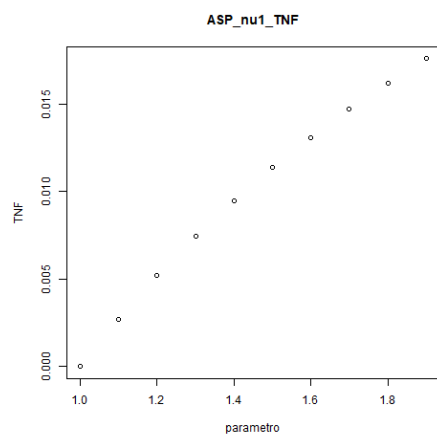
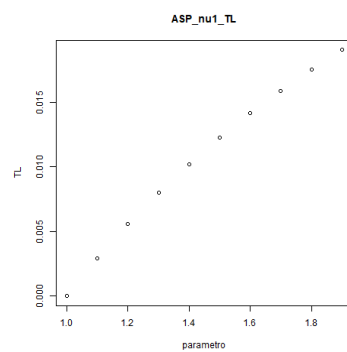
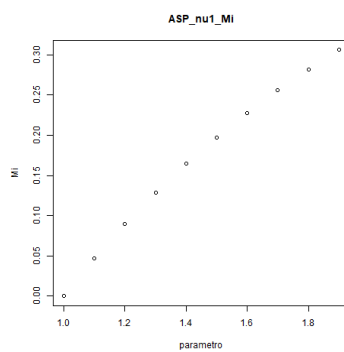
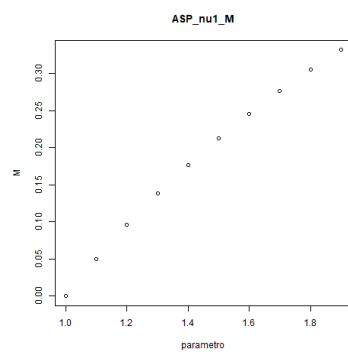
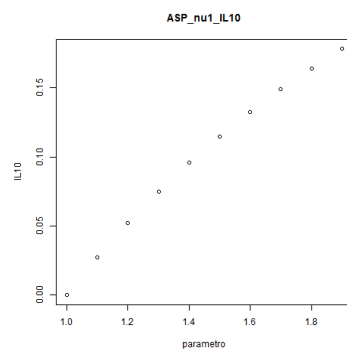
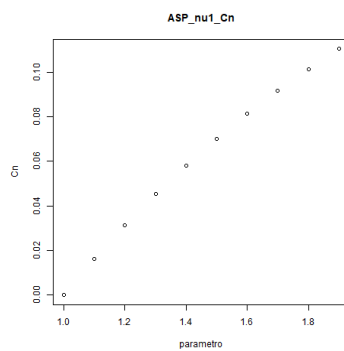
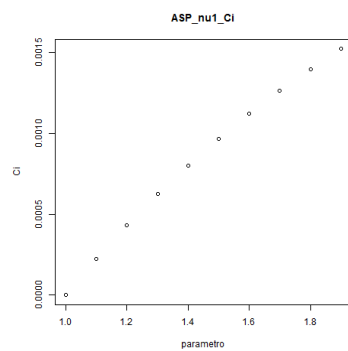
Parámetro μ_7



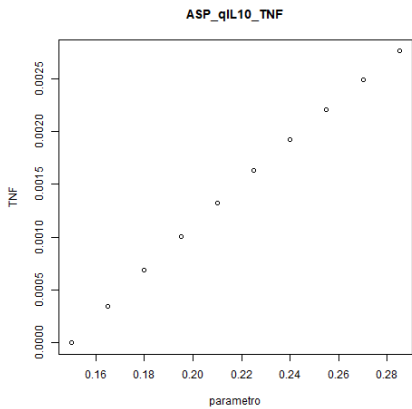
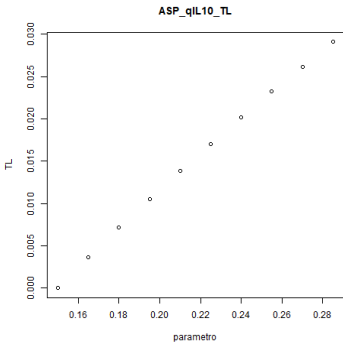
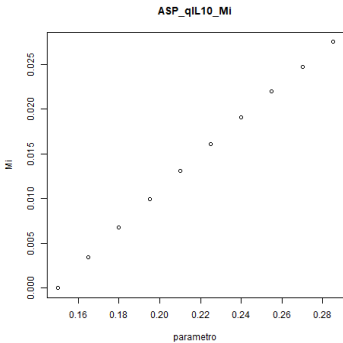
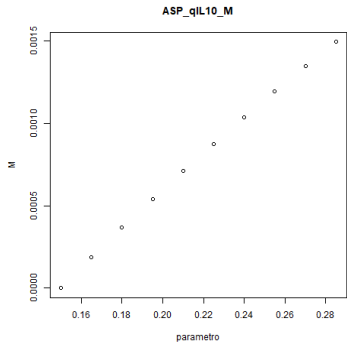
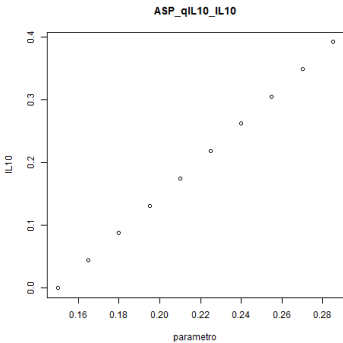
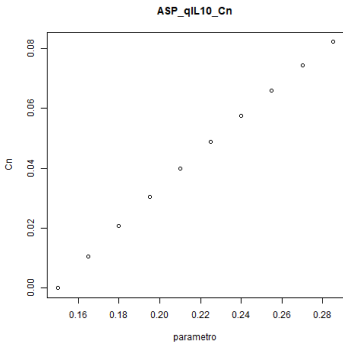
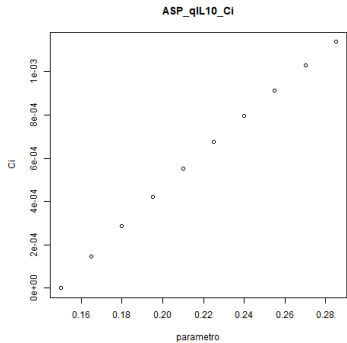
Parámetro μ_9



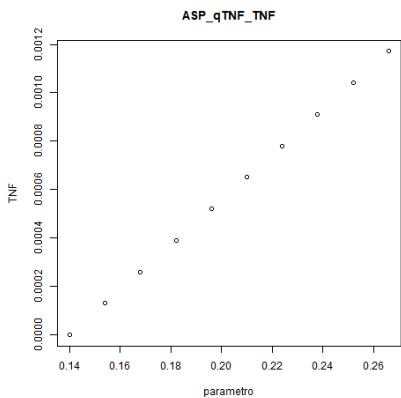
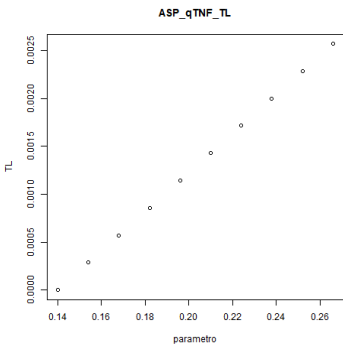
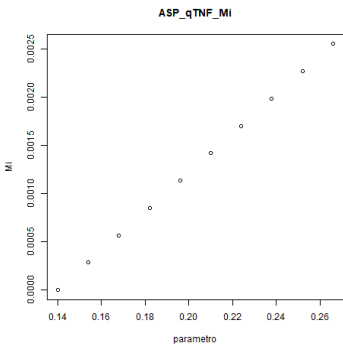
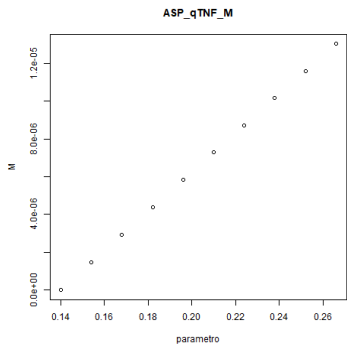
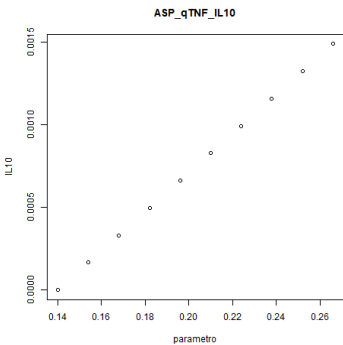
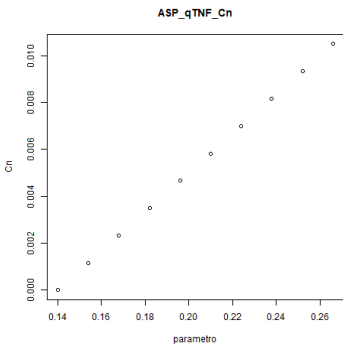
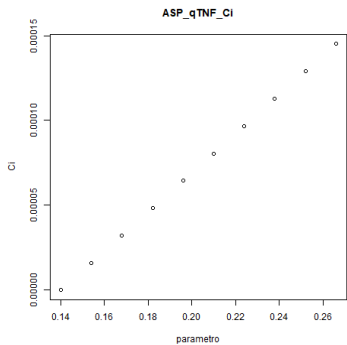
Parámetro v_1



Parámetro qIL10



Parámetro qTNF



Bibliografía

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S., Baker, D. L., & Baker, A. (2018). *Cellular and molecular immunology* (Ninth edition). Elsevier.
- A.C. Silva-Neto, M. (2010). Cell Signaling During Trypanosoma cruzi Development in Triatominae. *The Open Parasitology Journal*, 4(1), 188–194.
<https://doi.org/10.2174/1874421401004010188>
- Acevedo, G. R., Girard, M. C., & Gómez, K. A. (2018). The Unsolved Jigsaw Puzzle of the Immune Response in Chagas Disease. *Frontiers in Immunology*, 9, 1929.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01929>
- Altcheh, J. M., & Freilij, H. (Eds.). (2019). *Chagas Disease: A Clinical Approach*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-00054-7>
- Arias-del-Angel, J. A., Manning-Cela, R. G., & Santillán, M. (2020). Dynamics of Mammalian Cell Infection by Trypanosoma cruzi trypomastigotes. *Frontiers in Microbiology*, 11, 559660.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.559660>
- Bocharov, G., Volpert, V., Ludewig, B., & Meyerhans, A. (2018). *Mathematical Immunology of Virus Infections*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-72317-4>
- Bonney, K. M., Luthringer, D. J., Kim, S. A., Garg, N. J., & Engman, D. M. (2019). Pathology and Pathogenesis of Chagas Heart Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 14(1), 421–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043711>
- Boscardin, S. B., Torrecilhas, A. C. T., Manarin, R., Revelli, S., Rey, E. G., Tonelli, R. R., & Silber, A. M. (2010). Chagas' disease: An update on immune mechanisms and therapeutic strategies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(6b), 1373–1384.
<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01007.x>
- Bravo-Ramírez, I. E., Pech-May, A., May-Concha, I. J., & Ramsey, J. M. (2023). Conocimientos

actuales sobre *Trypanosoma cruzi* y la enfermedad de Chagas en México: Una revisión sistemática. *Salud Pública de México*, 65(2 mar-abr), 175–180.

<https://doi.org/10.21149/14020>

Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Tripanosomiasis americana. *Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern*.

<https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>

Cerbán, F. M., Stempin, C. C., Volpini, X., Carrera Silva, E. A., Gea, S., & Motran, C. C. (2020).

Signaling pathways that regulate *Trypanosoma cruzi* infection and immune response.

Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 1866(5), 165707.

<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165707>

Chaves, A. T., Menezes, C. A. S., Costa, H. S., Nunes, M. C. P., & Rocha, M. O. C. (2019). Myocardial

fibrosis in chagas disease and molecules related to fibrosis. *Parasite Immunology*, 41(10),

e12663. <https://doi.org/10.1111/pim.12663>

Chiong, M., Wang, Z. V., Pedrozo, Z., Cao, D. J., Troncoso, R., Ibacache, M., Criollo, A., Nemchenko,

A., Hill, J. A., & Lavandero, S. (2011). Cardiomyocyte death: Mechanisms and translational

implications. *Cell Death & Disease*, 2(12), e244–e244.

<https://doi.org/10.1038/cddis.2011.130>

Cruz Reyes, A., & Luis Rosales Encina, J. (2019). *Trypanosoma cruzi* Infection: Mechanisms of

Evasion of Immune Response. En W. De Souza (Ed.), *Biology of Trypanosoma cruzi*.

IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84359>

Cui, A., Huang, T., Li, S., Ma, A., Pérez, J. L., Sander, C., Keskin, D. B., Wu, C. J., Fraenkel, E., &

Hacohen, N. (2024). Dictionary of immune responses to cytokines at single-cell resolution.

Nature, 625(7994), 377–384. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06816-9>

Cunha-Neto, E., & Chevillard, C. (2014). Chagas Disease Cardiomyopathy: Immunopathology and

- Genetics. *Mediators of Inflammation*, 2014, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/683230>
- De Freitas, L. M., Maioli, T. U., De Ribeiro, H. A. L., Tieri, P., & Castiglione, F. (2018). A mathematical model of Chagas disease infection predicts inhibition of the immune system. *2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, 1374–1379. <https://doi.org/10.1109/BIBM.2018.8621389>
- De Meis, J., Morrot, A., Farias-de-Oliveira, D. A., Villa-Verde, D. M. S., & Savino, W. (2009). Differential Regional Immune Response in Chagas Disease. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 3(7), e417. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000417>
- Domínguez-Hüttinger, E., Boon, N. J., Clarke, T. B., & Tanaka, R. J. (2017). Mathematical Modeling of *Streptococcus pneumoniae* Colonization, Invasive Infection and Treatment. *Frontiers in Physiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00115>
- Dutra, W. O., Menezes, C. A. S., Magalhães, L. M. D., & Gollob, K. J. (2014). Immunoregulatory networks in human Chagas disease. *Parasite Immunology*, 36(8), 377–387. <https://doi.org/10.1111/pim.12107>
- Flores-Garza, E., Zetter, M. A., Hernández-Pando, R., & Domínguez-Hüttinger, E. (2022). Mathematical Model of the Immunopathological Progression of Tuberculosis. *Frontiers in Systems Biology*, 2, 912974. <https://doi.org/10.3389/fsysb.2022.912974>
- Galvão, V., & Miranda, J. G. V. (2010). A three-dimensional multi-agent-based model for the evolution of Chagas' disease. *Biosystems*, 100(3), 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.03.007>
- González, F. B., Villar, S. R., Pacini, M. F., Bottasso, O. A., & Pérez, A. R. (2020). Immune-neuroendocrine and metabolic disorders in human and experimental *T. cruzi* infection: New clues for understanding Chagas disease pathology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1866(3), 165642.

<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165642>

Goutelle, S., Maurin, M., Rougier, F., Barbaut, X., Bourguignon, L., Ducher, M., & Maire, P. (2008).

The Hill equation: A review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 22(6), 633–648. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2008.00633.x>

Handel, A., La Gruta, N. L., & Thomas, P. G. (2020). Simulation modelling for immunologists. *Nature Reviews Immunology*, 20(3), 186–195. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0235-3>

Higuchi, M. (2003). Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: Current status and new developments. *Cardiovascular Research*, 60(1), 96–107.

[https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(03\)00361-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(03)00361-4)

Hotez, P. J., Bottazzi, M. E., Franco-Paredes, C., Ault, S. K., & Periago, M. R. (2008). The Neglected Tropical Diseases of Latin America and the Caribbean: A Review of Disease Burden and Distribution and a Roadmap for Control and Elimination. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2(9), e300. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000300>

Ibáñez-Cervantes, G., León-García, G., Castro-Escarpulli, G., Mancilla-Ramírez, J., Victoria-Acosta, G., Cureño-Díaz, M. A., Sosa-Hernández, O., & Bello-López, J. M. (2019). Evolution of incidence and geographical distribution of Chagas disease in Mexico during a decade (2007–2016). *Epidemiology and Infection*, 147, e41.

<https://doi.org/10.1017/S0950268818002984>

Isasi, S. C., Sibona, G. J., & Condat, C. A. (2001). A Simple Model for the Interaction Between T. cruzi and its Antibodies During Chagas Infection. *Journal of Theoretical Biology*, 208(1), 1–13. <https://doi.org/10.1006/jtbi.2000.2191>

Kareva, I., Berezovskaya, F., & Karev, G. (2022). *Mathematical model of a cytokine storm*.

<https://doi.org/10.1101/2022.02.15.480585>

Kierszenbaum, F. (2007). Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease. *Acta Parasitologica*,

52(1), 1–12. <https://doi.org/10.2478/s11686-006-0048-y>

Koh, C. C., Neves, E. G. A., De Souza-Silva, T. G., Carvalho, A. C., Pinto, C. H. R., Galdino, A., Gollob, K. J., & Dutra, W. O. (2023). Cytokine Networks as Targets for Preventing and Controlling Chagas Heart Disease. *Pathogens*, 12(2), 171.
<https://doi.org/10.3390/pathogens12020171>

Kong, P., Christia, P., & Frangogiannis, N. G. (2014). The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(4), 549–574. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1349-6>

Leone, M., Magadum, A., & Engel, F. B. (2015). Cardiomyocyte proliferation in cardiac development and regeneration: A guide to methodologies and interpretations. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 309(8), H1237–H1250.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00559.2015>

Liu, C., Chu, D., Kalantar-Zadeh, K., George, J., Young, H. A., & Liu, G. (2021). Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Advanced Science*, 8(15), 2004433.
<https://doi.org/10.1002/advs.202004433>

Lopez, M., Tanowitz, H. B., & Garg, N. J. (2018). Pathogenesis of Chronic Chagas Disease: Macrophages, Mitochondria, and Oxidative Stress. *Current Clinical Microbiology Reports*, 5(1), 45–54. <https://doi.org/10.1007/s40588-018-0081-2>

Macaluso, G., Grippi, F., Di Bella, S., Blanda, V., Gucciardi, F., Torina, A., Guercio, A., & Cannella, V. (2023). A Review on the Immunological Response against *Trypanosoma cruzi*. *Pathogens*, 12(2), 282. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020282>

Machado, F. S., Dutra, W. O., Esper, L., Gollob, K. J., Teixeira, M. M., Factor, S. M., Weiss, L. M., Nagajyothi, F., Tanowitz, H. B., & Garg, N. J. (2012). Current understanding of immunity to *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas disease. *Seminars in Immunopathology*, 34(6), 753–770. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0351-7>

- Melo, R. D. F. P., Guarneri, A. A., & Silber, A. M. (2020). The Influence of Environmental Cues on the Development of *Trypanosoma cruzi* in Triatominae Vector. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 27. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00027>
- Morán-Utrera, Y., López-Monteon, A., Rosales-Encina, J. L., Méndez-Bolaina, E., & Ramos-Ligonio, A. (2012). *Trypanosoma cruzi* SSP4 Amastigote Protein Induces Expression of Immunoregulatory and Immunosuppressive Molecules in Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Journal of Tropical Medicine*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/829139>
- Murray-Smith, D. J. (2012). Methods and applications of parameter sensitivity analysis. En *Modelling and Simulation of Integrated Systems in Engineering* (pp. 129–163). Elsevier. <https://doi.org/10.1533/9780857096050.129>
- Padilla, A. M., Bustamante, J. M., & Tarleton, R. L. (2009). CD8+ T cells in *Trypanosoma cruzi* infection. *Current Opinion in Immunology*, 21(4), 385–390. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.07.006>
- Poveda, C., Fresno, M., Gironès, N., Martins-Filho, O. A., Ramírez, J. D., Santi-Rocca, J., Marin-Neto, J. A., Morillo, C. A., Rosas, F., & Guhl, F. (2014). Cytokine Profiling in Chagas Disease: Towards Understanding the Association with Infecting *Trypanosoma cruzi* Discrete Typing Units (A BENEFIT TRIAL Sub-Study). *PLoS ONE*, 9(3), e91154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091154>
- Ramos-Rincon, J.-M., Torrús-Tendero, D., García-Morante, H., Gimeno-Gascón, A., Marco, F., Gil-Anguita, C., Wikman-Jorgensen, P., Lucas-Dato, A., Rodriguez-Diaz, J.-C., Amador, C., & Llenas-García, J. (2024). Cytokine profile levels and their relationship with parasitemia and cardiomyopathy in people with Chagas disease in Spain. A prospective observational study. *Parasitology Research*, 123(1), 66. <https://doi.org/10.1007/s00436-023-08042-8>
- Renee Brady, Dennis O. Frank, Hien T. Tran, Susanne Janum, Kirsten Moller, Johnny T. Ottesen,

- Jesper Mehlsen, & Mette S. Olufsen. (2016). Personalized Mathematical Model Predicting Endotoxin-Induced Inflammatory Responses in Young Men. *Math Model Nat. Phenom*, 13. <https://doi.org/arXiv:1609.01570>
- Schofield, C. J., Jannin, J., & Salvatella, R. (2006). The future of Chagas disease control. *Trends in Parasitology*, 22(12), 583–588. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2006.09.011>
- Silva, M. C., Davoli-Ferreira, M., Medina, T. S., Sesti-Costa, R., Silva, G. K., Lopes, C. D., Cardozo, L. E., Gava, F. N., Lyroni, K., Dias, F. C., Frade, A. F., Baron, M., Nakaya, H. I., Figueiredo, F., Alves-Filho, J. C., Cunha, F. Q., Tsatsanis, C., Chevillard, C., Cunha-Neto, E., ... Cunha, T. M. (2018). Canonical PI3K γ signaling in myeloid cells restricts *Trypanosoma cruzi* infection and dampens chagasic myocarditis. *Nature Communications*, 9(1), 1513. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03986-3>
- Soetaert, K., Petzoldt, T., & Setzer, R. W. (2010). Solving Differential Equations in R : Package deSolve. *Journal of Statistical Software*, 33(9). <https://doi.org/10.18637/jss.v033.i09>
- Stow, J. L., Ching Low, P., Offenhäuser, C., & Sangermani, D. (2009). Cytokine secretion in macrophages and other cells: Pathways and mediators. *Immunobiology*, 214(7), 601–612. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.11.005>
- Talaei, K., Garan, S. A., Quintela, B. D. M., Olufsen, M. S., Cho, J., Jahansooz, J. R., Bhullar, P. K., Suen, E. K., Piszker, W. J., Martins, N. R. B., Moreira De Paula, M. A., Dos Santos, R. W., & Lobosco, M. (2021). A Mathematical Model of the Dynamics of Cytokine Expression and Human Immune Cell Activation in Response to the Pathogen *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 711153. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.711153>
- Teixeira, A. R. L., Hecht, M. M., Guimaro, M. C., Sousa, A. O., & Nitz, N. (2011). Pathogenesis of Chagas' Disease: Parasite Persistence and Autoimmunity. *Clinical Microbiology Reviews*,

24(3), 592–630. <https://doi.org/10.1128/CMR.00063-10>

Teixeira, A. R., Nascimento, R. J., & Sturm, N. R. (2006). Evolution and pathology in Chagas disease:

A review. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 101(5), 463–491.

<https://doi.org/10.1590/S0074-02762006000500001>

Vellozo, N. S., Matos-Silva, T. C., & Lopes, M. F. (2023). Immunopathogenesis in *Trypanosoma cruzi*

infection: A role for suppressed macrophages and apoptotic cells. *Frontiers in Immunology*,

14, 1244071. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1244071>

Vries, G. de (Ed.). (2006). *A course in mathematical biology: Quantitative modeling with*

mathematical and computational methods. Society for Industrial and Applied

Mathematics.

Waito, M., Walsh, S. R., Rasiuk, A., Bridle, B. W., & Willms, A. R. (2016). A Mathematical Model of

Cytokine Dynamics During a Cytokine Storm. En J. Bélair, I. A. Frigaard, H. Kunze, R.

Makarov, R. Melnik, & R. J. Spiteri (Eds.), *Mathematical and Computational Approaches in*

Advancing Modern Science and Engineering (pp. 331–339). Springer International

Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-30379-6_31

Yang, H. M. (2015). A MATHEMATICAL MODEL TO ASSESS THE IMMUNE RESPONSE AGAINST

TRYPANOSOMA CRUZI INFECTION. *Journal of Biological Systems*, 23(01), 131–163.

<https://doi.org/10.1142/S0218339015500084>