

FORMULACIÓN DE ESTRATEGIAS DE
PREVENCIÓN Y CONTROL DEL VIRUS DEL
ZIKA EN EL VALLE DEL CAUCA MEDIANTE
EL ANÁLISIS DE UN MODELO MATEMÁTICO

DANIELA VALLEJO OSPINA

CDIGO: 201250004

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE INGENIERIA
PROGRAMA ACADÉMICO INGENIERÍA INDUSTRIAL
GUADALAJARA DE BUGA

MAYO 2018

FORMULACIÓN DE ESTRATEGIAS DE
PREVENCIÓN Y CONTROL DEL VIRUS DEL
ZIKA EN EL VALLE DEL CAUCA MEDIANTE
EL ANÁLISIS DE UN MODELO MATEMÁTICO

DANIELA VALLEJO OSPINA

CDIGO: 201250004

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL
PARA OPTAR AL TÍTULO DE
INGENIERA INDUSTRIAL

DIRECTOR: EDWIN LOAIZA ACUÑA PH. D

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE INGENIERA
PROGRAMA ACADÉMICO INGENIERÍA INDUSTRIAL
GUADALAJARA DE BUGA

MAYO 2018

Nota de aceptación

Evaluación

Jurado

Jurado

Guadalajara de Buga, Agosto de 2018

Resumen

En el presente trabajo se estudia la dinámica del ZIKA con el objetivo de definir un modelo matemático que permita identificar estrategias efectivas para controlar su propagación. El estudio se lleva a cabo en el departamento del Valle del Cauca (Colombia) para el cual sus datos de infectados son proporcionados por el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) de la epidemia de ZIKA vivida entre el 2014 y el 2016. Estos datos son utilizados para hacer estimaciones sobre los parámetros del modelo matemático. Se hace distinción entre dos tipos de modelos: deterministas y estocásticos. Además, conceptos importantes de epidemiología como el número reproductivo básico son calculados y utilizados para conocer el impacto que tienen algunas estrategias de control (Mosquiteros Tratados con Insecticida y Rociado Residual Intradomiciliario) sobre la dinámica de la enfermedad.

Agradecimientos

A mi abuela y a mi madrina, por formarme como persona. A mis padres por motivarme a estudiar. A mis hermanas y tíos por su compañía. A mis compañeros de estudio por sus enseñanzas y apoyo. A mis amigos por su cariño desinteresado. A Carter por su amor incondicional. Al profesor Edwin por su enseñanza, exigencia y paciencia.

Dedicatoria

A mi abuela, a mi madrina, a mis padres y hermanas, a mis tíos, a Carter, a mis
amigos, al profesor Edwin, a Liseth.

Índice general

Nota de aceptación	V
Resumen	VI
Agradecimientos	VII
Dedicatoria	VIII
Lista de tablas	XII
Lista de Figuras	XIII
 1. Preliminares	 1
1.1. Introducción	1
1.1.1. Planteamiento del Problema	7
1.1.2. Objetivos	10
1.1.3. Justificación y Alcance	11
 2. Marco Teórico	 12
2.1. Importancia de los modelos matemáticos en epidemiología	12
2.2. Conceptos importantes de epidemiología	14
2.3. Modelos de compartimentos	16
2.4. Principales modelos de transmisión de enfermedades infecciosas	18
2.5. Modelos epidemiológicos deterministas	20
2.5.1. Modelo SIR	20
2.5.2. Modelo de Ross McDonald	23

2.6.	Modelos estocásticos	27
2.6.1.	Procesos estocásticos	27
2.6.2.	Propiedad markoviana	28
2.6.3.	Cadenas de Markov	28
2.6.4.	Formulación de cadenas de Markov en tiempo discreto (DTMC) para modelos de epidemias	29
2.6.5.	Modelo epidémico SIS	29
2.6.6.	Ejemplo Numérico: Modelo SIS	31
2.6.7.	Modelo epidémico SIR	32
2.6.8.	Ejemplo Numérico: Modelo SIR	33
3.	Modelo Matemático para la dinámica del ZIKA	35
3.1.	Dinámica del ZIKV	35
3.2.	Modelo determinista del ZIKV: SEIR basado en vectores con casos reportados	36
3.2.1.	Probabilidad de un nuevo contagio	40
3.2.2.	Población infecciosa no reportada	40
3.2.3.	Número reproductivo básico	41
3.3.	Modelos estocásticos del ZIKA	44
3.3.1.	Aproximación mediante Cadenas de Markov de Tiempo Discre- to (DTMC)	44
3.3.2.	Aproximación mediante variables estocásticas	46
3.4.	Estrategias de control	48
3.4.1.	Análisis de sensibilidad	49
3.4.2.	Inclusión de parámetros de medidas preventivas	49
4.	Resultados	52
4.1.	Modelo Determinista	53

4.2. Modelo Estocástico con Cadenas de Markov (DTMC)	56
4.3. Modelo Determinista encajado en un proceso estocástico	56
4.4. Estrategias de control	56
5. Conclusiones	59
Bibliography	61

Índice de tablas

3.1. Descripción de variables de estado de las poblaciones de humanos y mosquitos.	39
3.2. Descripción de parámetros dentro del modelo Zika.	39
4.1. Datos de infectados por días, el el Valle del Cauca. <i>http://portalsivigila.ins.gov.co/sivigila</i>	
4.2. Valores ajustados de los parámetros del modelo.	55

Índice de figuras

2.1. Muertes por plaga en la isla de Bombay en el periodo del 17 de diciembre de 1905 a Julio 21 de 1906. La ordenada representa el número muertes por semana y la abscisa denota el tiempo en semanas. Entre el 80 – 90 % de los casos reportados terminaron en fallecimiento. Tomado de [23]	13
2.2. Casos notificados de Zika, Colombia a periodo epidemiológico III de 2018. Tomado de Instituto Nacional de la Salud [43]	15
2.3. Representación gráfica del modelo compartamental SIS	17
2.4. Representación gráfica del modelo compartamental SIS	21
2.5. Se representan gráficamente tres trayectos de muestra del modelo Discrete Time Markov Chain (DTMC) SIS epidémico con la solución determinista (curva punteada). Los valores de los parámetros son $\delta t = 0.01$, $N = 100$, $\beta = 1$, $b = 0.25$, $\gamma = 0.25$ e $I(0) = 2$	32
2.6. Se presentan tres rutas de muestreo del modelo DTMC SIR epidémico se trazan las gráficas con la solución determinista (curva punteada). Los valores de los parámetros son $\Delta t = 0.01$, $N = 100$, $\beta = 1$, $b = 0$, $\gamma = 0.5$, $S(0) = 98$ e $I(0) = 2$	34
3.1. Infografía de la transmisión del ZIKA	36
3.2. Modelo Esquemático del ZIKA incluyendo individuos no reportados.	37
3.3. Transición entre humanos.	45

3.4. Transición entre vectores.	45
4.1. Caption	54
4.2. Ajuste de datos con la Función NonlinearModelFit.	54
4.3. Solución del modelo Estocástico con cadenas de Markov. La solución se programó en MatLab.	56
4.4. Solución del modelo Estocástico encajado en un proceso estocástico. La solución se programó en MatLab.	57
4.5. Índices de sensibilidad para R_0	57
4.6. Gráfica de R_0 en función de ITN, (IRS=0)	57
4.7. Gráfica de R_0 en función de IRS, (ITN=0)	58

Capítulo 1

Preliminares

1.1. Introducción

El 7 de mayo de 2015 la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) emitió una alerta provocada por un brote del virus Zika (ZIKV) en el norte de Brasil y otros países de América del sur. Esto encendió las alarmas a nivel internacional debido al incremento en la incidencia de la microcefalia¹ y desordenes neurológicos, incluidos el Síndrome de Guillain-Barré (GBS) en las zonas afectadas [46].

Si bien hasta ese momento no se había establecido científicamente una relación causal entre los dos eventos, la Organización Mundial de la Salud (WHO) tenía serios indicios de la concomitancia entre el incremento de la aparición de microcefalia y/o GBS en siete países de las América y el brote de ZIKV lo cual indicaba que estaban relacionados. Esta posibilidad llevó a la WHO a declarar alerta de emergencia de carácter internacional el 1 de febrero de 2016[51]. Recientemente se ha reportando la relación entre la microcefalia, el GBS y el virus del Zika[13, 38].

¹En Brasil, el virus del Zika ha sido detectado tanto en madres como en muestras de fluidos amnióticos de fetos. Es por esto que se considero que el ZIKV puede potencialmente infectar el feto y potencialmente causar disfunciones en el desarrollo neuronal incluidas la microcefalia

El ZIKV hace parte de la familia *Flaviviridae* la cual incluye el Dengue y el Virus del Oeste del Nilo. Se ha demostrado la transmisión vertical² del Dengue la cual resulta en infección y riesgo de muerte[11] .

ZIKV es una enfermedad principalmente transmitida por vectores; sin embargo existen evidencias de que su transmisión no solo se debe a la picadura de un mosquito, es un virus transmitido por mosquito, pero otras formas de transmisión incluyen la transfusión de sangre, la transmisión sexual y perinatal las cuales han sido confirmadas.[25, 31, 5, 30]

EL ZIKV, contrario a lo que se piensa no es un enfermedad nueva, el primer caso reportado de esta enfermedad se puede remontar al año de 1947 en el bosque de Zika – Uganda (de donde se deriva su nombre) y desde entonces se ha tenido conocimiento de varios brotes de la enfermedad en diferentes países de África[36]. El temor hacia una epidemia de Zika no es infundado; porque, si bien la mayor parte de los casos son asintomáticos, la conexión ya mencionada entre el ZIKV, el GBS y la microcefalia, representan una amenaza a la salud pública.

La especie *Aedes aegypti* es la principal responsable de la transmisión de gran variedad de enfermedades tanto a humanos como a otras especies animales. Por la picadura de este mosquito en particular se puede transmitir, el dengue, el Chikunguña, la fiebre amarilla y el Zika[34, 4]. La Organización Mundial de la Salud (WHO) ha identificado los mosquitos *aedes*, por ejemplo *Ae. aegypti*, como plagas particularmente tenaces, que se han adaptado fácilmente a entornos cambiantes como el aumento de la urbanización.

Desafortunadamente, las reducciones en los programas de control de mosquitos durante la década de 1960 condujeron a la consiguiente pérdida de experiencia, recursos e infraestructura. Ahora hay una tendencia hacia reacciones impulsadas por

²La transmisión vertical es la transmisión de una infección u otra enfermedad de la madre a su hijo que puede ser antes del nacimiento (congénita), durante el parto (perinatal) y después del parto (neonatal).

la emergencia, por ejemplo, fumigación / nebulización con insecticidas reactivos. Sin embargo, este tipo de enfoque no es sostenible ni efectivo a largo plazo, en particular a medida que los mosquitos desarrollan resistencia a más insecticidas.[50] El Comité de Emergencia de la WHO hizo varias recomendaciones sobre ZIKV, acerca de cómo podría controlarse potencialmente la propagación de este virus, lo cual es particularmente importante dada la carencia de tratamientos específicos o vacunas y las complicaciones en el diagnóstico del ZIKV, estos factores incrementan el interés y la urgencia por desarrollar la investigación de este virus.[50, 18, 49, 44, 20]

Algunas de las recomendaciones se refieren a la protección personal y doméstica tales como medidas para evitar las picaduras de mosquitos, incluido el uso de repelentes de insectos aprobados por la EPA; usar ropa protectora de color claro o mantener la mayor cantidad posible del cuerpo cubierto; usar barreras físicas como pantallas y cerrar puertas y ventanas; usar mosquiteros para dormir, especialmente cuando los mosquitos son más activos es decir durante el día; y evitar la acumulación de agua estancada en contenedores como cubos, llantas usadas, barriles de agua o macetas. Otras medidas de control incluyen el tipo de asesoramiento de viaje a las mujeres embarazadas, o aquellos que están considerando el embarazo. Sin embargo, otras recomendaciones han abordado la necesidad de mejorar los programas de control de mosquitos, incluido el uso de larvicidas para el tratamiento del agua estancada que no puede limpiarse, cubrirse o vaciarse de otra forma. La WHO, en general, recomienda un enfoque integrado, en el que los mosquitos son controlados en todas las etapas de la vida, no sólo mediante la fumigación de adultos con insecticidas como la *deltametrina*. La fumigación solo se recomienda durante las emergencias y se debería realizar alrededor del amanecer y el atardecer, cuando los mosquitos están más activos[51]

Métodos más recientes son la inclusión de mosquitos transgénicos[52, 8], la dispersión de mosquitos machos esterilizados[1] o explotar la bacteria *Wolbachia* de origen natural, mediante la super infección de mosquitos *Aedes* con cepas de *Wolbachia*[21].

Por lo tanto, más allá de las estrategias convencionales de control de mosquitos, la WHO fomenta el desarrollo de posibles nuevas estrategias que no dependen de los plaguicidas[51].

Las diferentes estrategias para el control, requieren el estudio de la dinámica ya sea de la enfermedad o del vector de propagación lo cual permite establecer tanto el tipo de intervención como el momento adecuado para realizarla. Y es en este aspecto que la epidemiología de la mano con la Matemática aplicada cuentan con herramientas que permiten adelantar un estudio teórico del problema, el cual se puede corroborar con los datos entregados por los organismos de salud.

La epidemiología, una disciplina científica en el área de la biología y medicina que estudia la distribución, frecuencia, factores determinantes, predicciones y control de los factores relacionados con la salud y las enfermedades existentes en poblaciones humanas definidas. Cuenta con un conjunto técnicas utilizadas en el análisis matemático de modelos epidemiológicos a nivel poblacional.

En 1897 por el Dr. R.A. Ross, demostró que la malaria se transmite de persona a persona a través de un vector, el mosquito *Anopheles*, fue un hito en la historia temprana de la epidemiología matemática; por este logro, el Dr. Ross recibió el Premio Nobel de Medicina de 1902. Es por ello que se enfatiza que el origen de la Epidemiología Matemática o teórica se debe, en gran parte, al trabajo de médicos que como Ross [37].

En un artículo clásico Kermack y McKendrick[22, 23], se enfrentaron directamente al estudio de la transmisión y control de las enfermedades infecciosas usando modelos matemáticos. Su modelo SIR, Susceptible-Infeccioso-Recuperado y sus variantes, se

han convertido en el prototipo de sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales que son utilizados para explicar a los responsables de las políticas, epidemiólogos y expertos en salud pública sobre la importancia del estudio de la dinámica de las enfermedades transmisibles. Modelos más recientes hacen uso de Cadenas de Markov o Variables estocásticas para describir la evolución de los sistemas.

Los campos de la salud pública y la epidemiología han sido dominados, por buenas razones, por el uso de modelos estadísticos. Sin embargo, como se espera ilustrar en este trabajo, el uso de modelos dinámicos aporta una nueva dimensión, ya que permite a teóricos y prácticos la posibilidad de formular nuevas preguntas dentro de un marco que permite explorar el impacto de intervenciones en la dinámica de la transmisión de enfermedades contagiosas.

Además, los modelos utilizados (a diferencia de, por ejemplo, las correlaciones que entrega la estadística) deben dar cuenta de los mecanismos responsables de los patrones observados en la transmisión de una enfermedad contagiosa. Este proceso ayuda a identificar, cuantificar, evaluar e implementar políticas de intervención dirigidas a reducir el efecto de la epidemia o incluso de brotes pandémicos a través de la reducción del impacto de tales mecanismos.

En el caso del ZIKV, el modelamiento matemático se ha usado ampliamente para comprender la dinámica de la enfermedad y el impacto de las estrategias de mitigación[19].

Shutt et al. desarrollan un modelo matemático para la dinámica de brotes de virus del Zika 2015/2016 en Colombia, El Salvador y Suriname. Adaptando el modelo a los datos disponibles públicamente proporcionados por la Organización Panamericana de la Salud, utilizando la Computación Bayesiana Aproximada para estimar las distribuciones de parámetros y proporcionar cuantificación de la incertidumbre[41]

En el presente trabajo, se toman datos del Sistema de Vigilancia Pública [15] del Instituto Nacional de Salud [14] reportados de ZIKV para finales del 2015 y el

desarrollo de año 2016 para el departamento del Valle del Cauca y se comparan con los resultados arrojados por un modelo matemático determinista formado por un Sistema de Ecuaciones Diferenciales.

Este documento está estructurado de la siguiente forma: En el capítulo 1 sección 1.2 se presenta el planteamiento del problema. En la sección 1.3 se presentan los Objetivos tanto generales como específicos y en la sección 1.3 se presentan la justificación y el alcance del trabajo. En el capítulo 2, se presenta una descripción teórica de los modelos matemáticos usados para en epidemiología. En el capítulo 3, se presenta el modelo de matemático de Zika con tres variantes: Modelo determinista, Modelo Estocástico y Cadenas de Markov mostrando el uso de la metodología en diferentes escenarios. En el capítulo 4 se presentan los resultados aplicados. Finalmente en el capítulo 5 se presentan las conclusiones y perspectivas de trabajos posteriores.

1.1.1. Planteamiento del Problema

El mundo actual se encuentra cada vez más interconectado. El gran aumento de movilidad humana entre los diferentes lugares del mundo y la movilidad de animales que la acompaña, han propiciado la propagación de enfermedades, pasando de encontrarse en una escala local a una escala mundial. Por estas razones, es necesario fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológicos.

A partir de 1950 los modelos matemáticos han sido utilizados en la promoción efectiva de acciones de salud (IQEN). En su trabajo, Montesinos y Hernández [29] plantean que existen tres evidentes razones que justifican el uso de estos modelos en epidemiología:

1. La construcción de modelos revela algunas veces relaciones que no son obvias a primera vista.
2. Es posible extraer del modelo propiedades y características de las relaciones entre los elementos.
3. En los problemas de enfermedades infecciosas no es factible experimentar con la realidad, ya que puede ser muy costoso, peligroso, inmoral o incluso imposible.

Por esto, los modelos epidemiológicos son importantes en la toma de decisiones respecto a intervenciones biomédicas (vacunas, tratamientos) o intervenciones de comportamiento (cuarentena, restricción de viajes) ya que permiten determinar la prevalencia o incidencia de las enfermedades al igual que su ritmo de propagación. Si bien es cierto que algunas intervenciones resultan muy poco efectivas, [12], demostraron que una pandemia podría ser contenida efectivamente si hay una estrategia de cooperación mundial en curso, por la cual un país dona alguna de sus reservas de antivirales a otros países necesitados (como se cita en IQEN, 2014, p.

23)³. Por supuesto, una acción de esta magnitud requerirá una capacidad de respuesta bastante alta.

Uno de los aspectos fundamentales respecto a la capacidad de respuesta (no solo en el área considerada sino también, por ejemplo, si se habla de una compañía proveedora de productos y servicios) es el hecho de establecer con la mayor claridad qué se requiere. Si las especificaciones demandadas no corresponden a la verdadera necesidad, esto traerá consigo un costo asociado que resulta muy alto cuando se habla de la cantidad de requerimientos solicitados en un caso de epidemia. Como ejemplo ilustrativo se presenta lo ocurrido con las predicciones sobre la gripe A y los 37 millones de vacunas inicialmente reservados por el gobierno español, de los que finalmente sólo se adquirieron 13 millones [39].

Se hace evidente entonces la necesidad de pronósticos adecuados en una situación de emergencia, sin embargo, como se mencionó anteriormente, uno de los principales problemas de la epidemiología es que, en ella, a diferencia de muchas ciencias, no es posible realizar experimentos para ampliar los conocimientos de enfermedades en la población humana y los únicos datos disponibles provienen de epidemias ocurridas de manera natural en el pasado, los cuales pueden ser incompletos o bastante escasos.

La metodología de la investigación comienza por hacer una revisión de los principales modelos matemáticos usados en el estudio de la propagación de enfermedades. Una vez conocidos los diferentes métodos, se aborda en particular los modelos para el estudio del ZIKV buscando identificar el método más adecuado para estudiar un caso de propagación del virus, ya sea por su complejidad conceptual o su complejidad computacional. Se programan las soluciones teniendo en cuenta que se deben ajustar los parámetros de los modelos. Finalmente, se ejecutan simulaciones y se comparan con los datos reportados por organismos de

³Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. (2014). Modelación de la propagación de enfermedades infectocontagiosas: revisión de literatura. Recuperado de <https://www.minsalud.gov.co/>

salud publica. Finalmente se ajustan los parámetros del modelo y se concluye acerca de su implementación.

La cuestión fundamental que surge es: ¿Cómo identificar estrategias efectivas para controlar la propagación de una enfermedad a través de modelos matemáticos?

1.1.2. Objetivos

General

Definir un modelo matemático que permita evaluar distintos programas de prevención y control de enfermedades infecciosas.

Específicos

1. Definir el modelo matemático a emplear para describir la propagación de una enfermedad infecciosa.
2. Identificar métodos de estimación de los parámetros requeridos en el modelo matemático seleccionado.
3. Incluir en el modelo parámetros que describan las características de algunas estrategias de control

1.1.3. Justificación y Alcance

A pesar de las limitaciones es necesario tener una idea lo más clara posible pues la eficiencia económica de las intervenciones de salud pública requiere que los individuos prevean la evolución futura de la enfermedad para sopesar el valor actual de los costos del programa y las infecciones evitadas mediante la intervención [42]. Pronosticar eventos especiales tales como conflictos y epidemias se convierte en un reto debido a su naturaleza y a la escasez de datos históricos sobre los cuales se pueda construir una base de referencia[32].

A pesar de las limitaciones de datos para el pronóstico de enfermedades emergentes, es necesario tener una idea lo más clara posible de las necesidades que se presentarán en tal situación pues la eficiencia económica de las intervenciones de salud pública requiere que los individuos prevean la evolución futura de la enfermedad para sopesar el valor actual de los costos del programa y las infecciones evitadas mediante la intervención [42]. Considerando los recursos limitados de los países en desarrollo, una planeación efectiva de programas de salud pública se vuelve indispensable.

Teniendo en cuenta que los modelos matemáticos se han convertido en herramientas valiosas tanto para entender el comportamiento de las epidemias como para predecir la efectividad de diferentes medidas de control y que además constituyen una forma útil y económica de planeación y evaluación de programas de salud pública, se hace necesaria una metodología que, con base en modelos matemáticos, permita formular estrategias de control y prevención.

Capítulo 2

Marco Teórico

2.1. Importancia de los modelos matemáticos en epidemiología

El mundo actual se encuentra cada vez más interconectado. El gran aumento de movilidad humana entre los diferentes lugares del mundo y la movilidad de animales que la acompaña, han propiciado la propagación de enfermedades, pasando de encontrarse en una escala local a una escala Global.

Se estima que aproximadamente uno de cada tres seres humanos es un portador de macroparásitos [3]. Estos miles de millones de individuos afectados y el hecho de que la mayoría viva en países en vía de desarrollo hace necesaria la planear programas de salud pública efectivos.

Los modelos matemáticos son importantes pues constituyen una herramienta útil y económica en la formulación de programas de salud pública, en especial si se tienen en cuenta los elevados costos de los estudios epidemiológicos de campo[7].

Los modelos teóricos que se abordan en este trabajo no deben aplicarse directamente a situaciones particulares pues en la biología los detalles son fundamentales. Por esta misma razón la construcción de un modelo para algunas

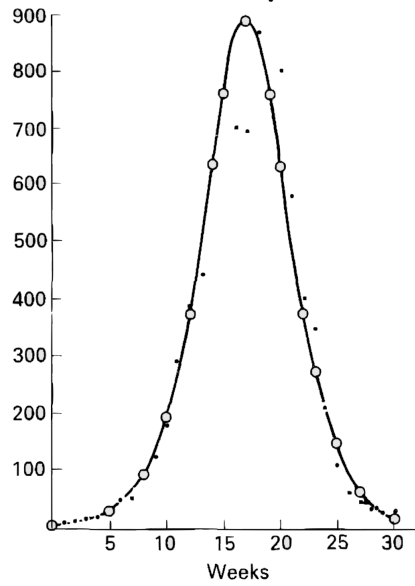


Figura 2.1: Muertes por plaga en la isla de Bombay en el periodo del 17 de diciembre de 1905 a Julio 21 de 1906. La ordenada representa el número muertes por semana y la abscisa denota el tiempo en semanas. Entre el 80 – 90 % de los casos reportados terminaron en fallecimiento. Tomado de [23]

enfermedades presenta una amplia gama de dificultades ya que en ellas intervienen diversos factores, ninguno de estos modelos podría ser construido sin la base de los modelos simplificados, los cuales más allá de brindar la información completa de una enfermedad, pueden describir su comportamiento general[9].

Un modelo matemático importante en epidemiología es el publicado en 1927 por Kermack y McKendrick (ver figura 2.1), sus predicciones respecto a la peste de Bombay son descritas en la gráfica a través de la línea continua y los registros de casos observados son representados por los puntos. Si bien es cierto que la predicción de los casos no es muy exacta, el estudio del modelo permite conocer qué factores determinan la magnitud y terminación de la epidemia [48].

Para Kermack y McKendrick, una de las características más llamativas en el estudio de las epidemias es la dificultad de encontrar un factor causal que parezca adecuado para explicar la magnitud de las frecuentes epidemias de enfermedades que afectan a casi todas las poblaciones. El estudio que ellos iniciaron tenía como fin de obtener

más información sobre los efectos de los diversos factores que rigen la propagación de epidemias contagiosas.[23, 22]

Debido a la dificultad de la construcción de un modelo por las razones mencionadas, la epidemiología integra distintos conocimientos y requiere de la participación de individuos con habilidades y talentos diferentes. Sociólogos, economistas, matemáticos, epidemiólogos, administradores de programas de salud pública, médicos y estadísticos, integran sus conocimientos con un motivo general: erradicar enfermedades que pongan en peligro la humanidad [7].

Para concluir, los modelos matemáticos no sirven solo para describir, sino que también son predictivos, permitiendo prevenir pandemias o intervenir en las políticas sobre vacunación y requerimiento de medicamentos. Basados en estos modelos, se pueden utilizar métodos cuantitativos para estudiar la dinámica y control de las enfermedades infecciosas [17].

2.2. Conceptos importantes de epidemiología

A continuación se listan una serie de términos importantes de la epidemiología, que resultan en muchos casos ilustrativos del objeto de estudio.

- **Curva epidémica:** Representación gráfica del número de casos confirmados de una enfermedad en el tiempo de acuerdo con la fecha de aparición de la enfermedad.
- **Número reproductivo básico:** Uno de los principales parámetros utilizados en epidemiología es el número reproductivo básico, definido como el número promedio de infecciones causadas por un individuo infeccioso cuando éste es introducido en una población de susceptibles y simbolizado como $\mathcal{R}_0$. Es intuitivo ver que si $\mathcal{R}_0 > 1$, el individuo infeccioso incrementará el número de nuevas infecciones por lo que se produce un brote epidémico. Caso contrario,

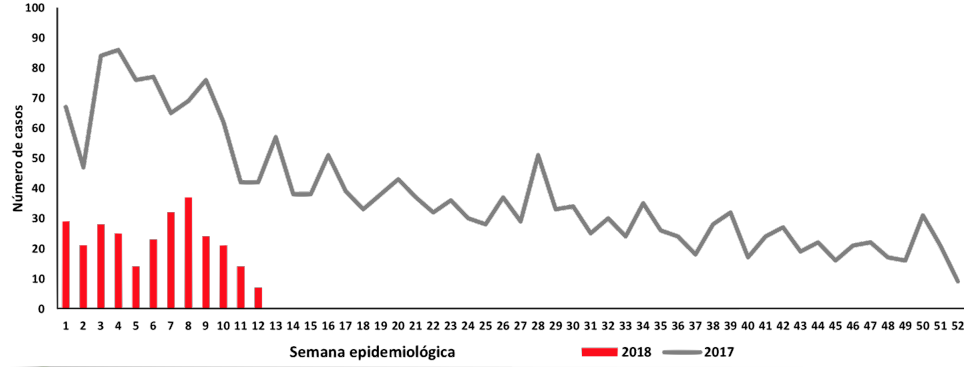


Figura 2.2: Casos notificados de Zika, Colombia a periodo epidemiológico III de 2018. Tomado de Instituto Nacional de la Salud [43]

cuando $\mathcal{R}_0 < 1$, el individuo infeccioso es un transmisor poco eficiente y la enfermedad desaparece. Por último, si $\mathcal{R}_0 = 1$, cada individuo infeccioso solo se reemplaza a sí mismo y por esto, no se produce un brote epidémico [48].

- **Equilibrio endémico:** El equilibrio endémico hace referencia a un punto donde la enfermedad persiste para todo t . Los requisitos para su existencia es que haya un flujo continuo de nuevos susceptibles dentro del sistema, este flujo puede ser debido nacimientos o a través de la curación de individuos que no adquieren inmunidad permanente [7].
- **Tamaño de la epidemia:** Se define como el número total de individuos infectados durante una epidemia, su importancia radica en que se relaciona estrechamente con los costos de la epidemia.
- **Incidencia:** Número de casos nuevos de infección por unidad de tiempo [7].
- **Población Umbral:** En el modelo matemático construido por Ronald Ross para el modelado de la malaria, calculó el número reproductivo básico $\mathcal{R}_0$ y concluyó que no era necesario eliminar a todos los mosquitos para controlar la enfermedad, sino que esta sería controlada si la población de mosquitos se disminuye por debajo de un valor umbral.[37]

- **Periodo de incubación:** Se define como el intervalo de tiempo entre el momento de adquisición de la enfermedad y el momento en que aparecen los primeros síntomas [7].
- **Periodo latente:** En algunas enfermedades, sucede que los individuos afectados no pasan de ser susceptibles a ser infecciosos directamente, sino que existe una etapa latente o de exposición en donde el individuo ya tiene la enfermedad, sin embargo aún no está en capacidad de transmitirla [7].
- **Asintomático (a):** persona portadora de una enfermedad que no presenta síntomas RAE.
- **Epidemia:** según la RAE “Enfermedad que se propaga durante algún tiempo por un país, acometiendo simultáneamente a gran número de personas”.
- **Pandemia:** Infección por un agente infeccioso, simultánea en diferentes países, con ocurrencia significativa en relación a la proporción de población infectada.

2.3. Modelos de compartimentos

Los modelos de compartimentos frecuentemente son utilizados para describir el flujo de material en sistemas biológicos. En un modelo de compartimentos, el flujo de material de entrada y salida circula a través de los n compartimentos y depende del interior de cada uno de ellos, entonces, el flujo de entrada de un compartimento depende de la salida de algún otro [7].

La característica más importante de estos modelos es que mediante una formulación matemática se pueden agrupar todos sus elementos. En epidemiología, es posible definir un modelo de compartimentos a partir de las clases y subclases de individuos en que se divide una población afectada, entiéndase por estas clases, los estados a

través de los cuales un individuo puede pasar cuando se encuentra expuesto a una enfermedad infecciosa.

Las tasas de transición con las cuales se determina el flujo de personas que entran o salen de un compartimento, son estimadas a través del conocimiento cualitativo [7]. Una vez se ha establecido el modelo y se han estimado sus tasas de transición, la dinámica de la enfermedad puede ser expresada matemáticamente por un sistema de ecuaciones diferenciales.

Para ejemplificar, a continuación, se describe el modelo SIS, sin embargo, este tipo de modelos son descritos con mayor profundidad en secciones posteriores.

Modelo SIS: Supone una enfermedad en la cual un individuo es infectado y se encuentra en capacidad de transmitir dicha enfermedad, supone también que el individuo puede curarse, pero al hacerlo no adquiere ningún tipo de inmunidad, sino que de nuevo se encuentra completamente susceptible a la enfermedad. Esta dinámica puede ser descrita a través de dos compartimentos: susceptible (S) e infeccioso (I). A este modelo se le conoce como modelo SIS, se adapta a enfermedades como las transmitidas por bacterias o parásitos intestinales y la mayoría de enfermedades venéreas [7] y su representación gráfica se encuentra en la figura 2.3.

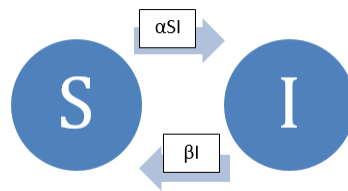


Figura 2.3: Representación gráfica del modelo compartimental SIS

En la figura (2.3) se ven dos compartimentos, estos son todos los posibles estados en los que se puede encontrar el individuo, para el caso, el individuo puede ser susceptible a la enfermedad S o ser transmisor de ella cuando entra al compartimento de infeccioso I . En el modelo presentado, α y β son las tasas de

transmisión y las ecuaciones diferenciales correspondientes son:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\alpha SI + \beta I \\ \frac{dI}{dt} &= +\alpha SI - \beta I\end{aligned}\tag{2.1}$$

Este modelo describe que la infección entre susceptibles e infecciosos se da cuando existe un contacto entre ellos SI con una tasa de transmisión α y los individuos infecciosos salen de la enfermedad y vuelven a ser susceptibles en una tasa de βI . El individuo infeccioso retorna a la clase susceptible debido a que la enfermedad no confiere inmunidad definitiva.

2.4. Principales modelos de transmisión de enfermedades infecciosas

Existen dos tipos de modelos matemáticos: *deterministas* y *estocásticos*. Los modelos deterministas entregan resultados exactos pues, teóricamente, pueden ser controlados los factores que intervienen en el proceso o fenómeno. Por el contrario, en un modelo estocástico no es posible controlar dichos factores ya que la aleatoriedad se hace presente, por tanto, no se producen resultados simples y únicos. Cada uno de los resultados es generado mediante una función de probabilidad que asigna una probabilidad a cada uno. [7].

En un modelo epidemiológico que intente predecir el tamaño de una epidemia propagada en una población de N individuos, la solución determinista proporciona un valor único de individuos infectados, C , mientras que en el modelo estocástico se pueden obtener de cero a N individuos y cada uno de estos valores tiene asignada una probabilidad [17].

La diferencia entre estos dos tipos de modelos, resulta sumamente importante para el presente estudio: mientras que en un modelo determinista un solo individuo causa una epidemia generalizada, en un modelo estocástico existe la posibilidad de que la epidemia se extinga [17]. Es por esto que algunas soluciones estocásticas convergen a un estado libre de enfermedad a pesar de que su correspondiente solución determinista converja al equilibrio endémico [2].

Para ilustrar esta diferencia, en la Figura 2.5 se encuentra el ejemplo mostrado por Allen [2] en el cual aparecen tres soluciones del modelo estocástico SIS (gráficas roja, azul y verde) y la solución determinista para el modelo SIS (línea punteada). Como se observa, la solución determinista es única para los valores de los parámetros seleccionados en el ejemplo, sin embargo, las soluciones estocásticas tienen comportamientos diferentes, entre estos, el más notable es el de la gráfica verde en el cual la enfermedad desaparece rápidamente.

En las dos secciones siguientes se hace una descripción de algunos modelos epidemiológicos. En la primera sección, se describen dos de los principales modelos: el modelo SIR, cuyas siglas se refieren a Susceptible - Infeccioso - Recuperado y el modelo de Ross-McDonald, el cual describe la transmisión de una enfermedad infecciosa mediante vectores biológicos. La razón de estudiar estos dos modelos es que la gran mayoría de modelos epidemiológicos actuales derivan de estos modelos básicos. En esta sección, además, se realiza un análisis cualitativo - cuantitativo para cada uno de ellos. En la segunda sección, se hace una introducción de algunas técnicas para describir de manera estocástica los modelos deterministas considerados y se presenta la formulación estocástica equivalente a dichos modelos.

2.5. Modelos epidemiológicos deterministas

2.5.1. Modelo SIR

Formulación

En este modelo se considera una población N en la cual un pequeño número de miembros padece alguna enfermedad infecciosa que se puede transmitir a otros miembros de la misma población. El objetivo será determinar la proporción de la población que será infectada y en cuanto tiempo, considerando un modelo matemático que tenga en cuenta la estructura de los mecanismos de transmisión.

Los individuos de la población pueden ir a través de tres subclases o compartimentos designados con las letras S, I y R. $S(t)$ –Susceptibles denotará el número de individuos que pueden ser contagiados por otro agente infectado en el tiempo t ; $I(t)$ – Infeccioso, el número de individuos que se encuentran infectados y, además, tienen la posibilidad de infectar o transmitir la enfermedad. $R(t)$ – Recuperado, el número de individuos que no pueden ser infectados debido a que poseen inmunidad y tampoco pueden infectar pues se encuentran recuperados o ya han pasado la etapa contagiosa. Incluso en R puede incluir sujetos que han fallecido, lo cual indica que los factores por los cuales los individuos entran al último compartimento pueden ser diversas, pero desde el punto de vista matemático son equivalentes puesto que estos individuos no contribuyen a la posterior transmisión de la enfermedad.

El modelo SIR permite estudiar enfermedades virales tales como sarampión y rubéola[6]. En la figura 2.4 se presenta el modelo de compartimentos.

El de Kermack y McKendrick fue uno de los primeros modelos elaborados para explicar los rápidos cambios en la tasa de enfermos durante un brote epidémico.

Soper (1929)[45] elaboró un modelo donde parámetros demográficos eran tenidos en cuenta mediante la introducción de una tasa de nacimientos igual a μN en la clase susceptible y una tasa de mortalidad μN en la clase de individuos recuperados o

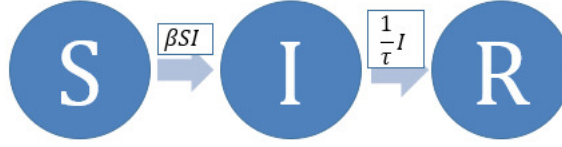


Figura 2.4: Representación gráfica del modelo compartamental SIS

removidos. Sin embargo este modelo no fue satisfactorio debido a que sus resultados no concordaban con la evidencia médica además de estar mal formulado matemáticamente ya que el compartimento $R(t)$ podía llegar a tomar valores negativos bajo ciertas condiciones [7]. Las dificultades del modelo de Soper fueron resueltas al suponer que la tasa de mortalidad en cada clase es proporcional a la cantidad de miembros de dicha clase. Este modelo se muestra a continuación:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\frac{\beta}{N} S I + b(I + R) \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta}{N} S I - (b + \gamma) I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - b R\end{aligned}\tag{2.2}$$

Donde $b \geq 0$ es la tasa de nacimiento, $\beta > 0$, $\gamma > 0$, y se basa en las siguientes suposiciones:

1. La tasa de nacimiento es igual a la tasa de mortalidad por lo cual, el tamaño de la población permanece constante. Es decir $\frac{dN}{dt} = 0$.
2. La transmisión de la enfermedad está regida por la ley de acción de masas entre infectados y susceptibles[7]. Esto se refleja en los términos $\frac{\beta}{N} S I$ y $\frac{\beta}{N} S I$ en las ecuaciones de $I(t)$ y $S(t)$, respectivamente. Estos términos describen que la tasa total de nuevas infecciones es proporcional al número de contactos entre susceptibles e infectados. El número de miembros que pasa de la clase susceptible a la infectada por unidad de tiempo es llamado *incidencia*

3. La tasa de remoción de individuos infectados es una constante igual a γ , siendo $\frac{1}{\gamma}$ el tiempo promedio que un individuo dura enfermo [48].

Características y análisis

Si se expresa R en términos de S e I (dado que el tamaño de la población es constante $S + I + R = N$), del sistema anterior se pueden obtener un par de ecuaciones diferenciales ordinarias al sustituir $R = N - S - I$ y así reducirse al siguiente sistema binomial:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\frac{\beta}{N}SI + b(I + R) \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta}{N}SI - (b + \gamma)I\end{aligned}\tag{2.3}$$

De aquí se puede deducir que:

- Los puntos de equilibrio deben satisfacer

$$\frac{\beta}{N}SI = b(I + R), \text{ y}$$

$$I\left(\frac{\beta}{N}S - b - \gamma\right) = 0$$

de la relación de la población total, es posible deducir que $I + R = N - S$ entonces la primer ecuación se puede escribir como

$$\frac{\beta}{N}SI = b(N - S)$$

y ver así que siempre hay un equilibrio si $S = N$. De la segunda ecuación se ve que hay equilibrio cuando $I = 0$ o cuando

- De lo anterior si el número inicial de susceptibles cumple que $S(0) < \frac{1}{\beta\tau}$, entonces $\frac{dI}{dt} < 0$ para toda t y por lo tanto el número de infectados será decreciente y por lo tanto la infección desaparecerá.
- Por el contrario, si $S(0) > \frac{1}{\beta\tau}$, entonces $\frac{dI(t)}{dt} > 0$ únicamente mientras S decrece hacia el valor $\frac{1}{\beta\tau}$. Después de eso, la tasa de infectados será negativa.

Número reproductivo básico

Al suponer que un número pequeño de individuos infectados es introducido a la población y con la información anterior $S(t) < \frac{1}{\beta\tau}$ se puede observar que existe un número reproductivo básico $\mathcal{R}_0 = \beta\tau$. De este se deduce que si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces $\beta\tau > 1$, es decir, $\beta > \frac{1}{\tau}$ que se interpreta diciendo que la tasa de contagio es mayor a la tasa de remoción, por lo cual aparece un brote epidémico.

Por otro lado, si $\mathcal{R}_0 < 1$ entonces $\beta < \frac{1}{\tau}$ y la infección es eliminada. A partir de las relaciones derivadas en el párrafo anterior, si $\mathcal{R}_0 < 1$ la infección es eliminada y si $\mathcal{R}_0 > 1$ se produce un brote epidémico. Este resultado es en esencia el contenido del teorema umbral de Kermack y McKendrick [7].

2.5.2. Modelo de Ross McDonald

Formulación

El modelo de Ronald Ross es el punto de partida para los modelos epidemiológicos gracias a su trabajo en el modelado de la malaria. Como resultado de sus estudios, Ross, propuso al mosquito del género *Anopheles* como vector de la malaria. En 1950, George McDonald retomó el trabajo realizado por Ross, bajo principios y objetivos similares. En 1956, McDonald publicó un modelo como una extensión del modelo construido por Ross, el cual desde entonces se conoce como el modelo de Ross-McDonald [37, 40].

Su dinámica se resume así: los mosquitos infectados pican a los humanos para alimentarse de sangre, ya en el torrente sanguíneo, el parásito emigra al hígado y se multiplica. A esto le sigue una fase de reproducción asexual y, finalmente, una sexual. En la asexual, los microorganismos después de multiplicarse penetran los glóbulos rojos y se reproducen asexualmente, la presencia de los parásitos generados en esta etapa causa los efectos patológicos presentados por los humanos infectados. Finalmente, en la siguiente etapa, correspondiente a la sexual, se producen los llamados gametocitos. Los gametocitos son la forma en que la enfermedad se transmite nuevamente al vector, esto ocurre cuando un mosquito susceptible se alimenta de la sangre del humano infectado. La fertilización del parásito ocurre en el mosquito, completándose el ciclo de transmisión.

El modelo de Ross es un modelo compartimental que plantea un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, en el cual se describe la interacción en mosquitos y humanos en la dinámica de una transmisión directa. se expresa mediante las ecuaciones[37]

$$\begin{aligned}\frac{dm(t)}{dt} &= a p_m h (1 - m) - \delta m \\ \frac{dh(t)}{dt} &= a p_h \frac{M}{H} m (1 - h) - \gamma h\end{aligned}\tag{2.4}$$

Donde

- m , es la proporción de mosquitos infectados
- h , proporción de humanos infectados
- $\frac{M}{H}$, es el número de mosquitos hembra por pesona
- a , tasa de picada de los mosquitos por día en los humanos
- p_h , probabilidad de infección de un humano susceptible por la picada de un mosquito infectado

- p_m , probabilidad de infección de un mosquito susceptible al picar a un humano infectado
- γ , tasa a la cual los humanos se recuperan de la infección
- δ , tasa per cápita de muerte de los mosquitos

La tasa de infección de los humanos (*incidencia*), depende del número de picaduras por persona por unidad de tiempo $a \frac{M}{H}$, de la proporción de mosquitos infectados m , de $(1 - h)$ personas susceptibles y de la probabilidad de que una persona picada por un mosquito se enferme, p_h . El número de casos nuevos de mosquitos infectados por unidad de tiempo (*incidencia en mosquitos*), está dado por el término $a p_m h(1 - m)$. El modelo se basa en las siguientes suposiciones[7]:

1. La tasa de mortalidad de los seres humanos es insignificante comparada con su tasa de recuperación.
2. La tasa de recuperación de mosquitos es despreciable cuando se compara con su tasa de mortalidad.
3. La tasa de mortalidad para los mosquitos es la misma, independientemente de que se trate de infectados o susceptibles.

Características y análisis

El análisis de este modelo contiene dos partes. Primero, se determinan los puntos críticos o punto de equilibrio del sistema y luego se estudia la estabilidad de cada uno de los puntos de equilibrio, a continuación se presenta partiendo del trabajos de Sepúlveda et al [40]. Igualando a cero el lado derecho de las ecuaciones

$$\begin{aligned} a p_m h (1 - m) - \delta m &= 0 \\ a p_h \frac{M}{H} m (1 - h) - \gamma h &= 0 \end{aligned} \tag{2.5}$$

Se obtienen los dos puntos de equilibrio del sistema que son $(0, 0)$ y

- Uno con ausencia de enfermedad

$$E_{libre}(0, 0)$$

- El otro con coexistencia, llamado equilibrio endémico

$$E_{endemico} = \left(\frac{\alpha^2 M p_m p_m - \gamma \delta H}{\alpha \gamma H p_m + \alpha^2 M p_h p_m}, \frac{\alpha^2 M p_h p_m - \gamma \delta H}{\alpha \delta M p_h + \alpha^2 M p_h p_m} \right)$$

Las curvas $dm/dt = 0$ y $dh/dt = 0$, se intersectan en el punto endémico, si

$$\alpha^2 M p_h p_m - \gamma \delta H > 0$$

Si se define

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\alpha^2 M p_h p_m}{\gamma \delta H} \quad (2.6)$$

Se tiene la condición $\mathcal{R}_0 > 0$. La expresión 2.6, es el llamado *Número reproductivo básico* y representa el número de infecciones secundarias ocasionadas por la presencia de una persona infectada en una población de susceptibles.

En términos del número reproductivo básico, el punto de equilibrio se escribe:

$$E_{endemico} = \left(\frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0 \left(1 + \frac{\delta}{\alpha p_m}\right)}, \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\mathcal{R}_0 \left(1 + \frac{H \gamma}{M \alpha p_h}\right)} \right) \quad (2.7)$$

Para determinar el tipo de puntos críticos, se parte de la matriz jacobiana del sistema evaluada en cada uno de los punto críticos:

$$J(E_{libre}) = \begin{pmatrix} -\delta & \alpha p_m \\ \alpha p_h \frac{M}{H} & -\gamma \end{pmatrix} \quad (2.8)$$

En este caso el polinomio característico toma la forma:

$$\lambda^2 + (\delta + \gamma) \lambda + \frac{\alpha^2 M p_h p_h (1 - \mathcal{R}_0)}{H \mathcal{R}_0} \quad (2.9)$$

Puesto que $\delta + \gamma > 0$, las soluciones 2.8 son complejas conjugadas con parte real negativa y por lo tanto el punto de equilibrio es estable.

En el punto endémico, la matriz jacobiana toma la forma:

$$J(E_{libre}) = \begin{pmatrix} -\frac{p_m^2 (\mathcal{R}_0 - 1) \alpha^2}{\mathcal{R}_0 (p_m \alpha + \delta)} - \delta & \frac{p_m \alpha (p_h \alpha + H \mathcal{R}_0 \gamma)}{\mathcal{R}_0 (p_h \alpha + H \gamma)} \\ \frac{M p_h \alpha (p_m \alpha + \mathcal{R}_0 \delta)}{H \mathcal{R}_0 (p_m \alpha + \delta)} & -\frac{M p_h^2 (\mathcal{R}_0 - 1) \alpha^2}{H \mathcal{R}_0 (p_h \alpha + H \gamma)} - \gamma \end{pmatrix} \quad (2.10)$$

El polinomio toma la forma:

$$\lambda^2 + \left(\delta + \gamma + \frac{\alpha^2 p_m p_h M (\mathcal{R}_0 - 1)}{\mathcal{R}_0 (\alpha p_h M + H \gamma)} \right) \lambda + \delta \gamma (\mathcal{R}_0 - 1) \quad (2.11)$$

De las soluciones del polinomio característico se puede concluir que el punto de equilibrio es asintóticamente estable.

2.6. Modelos estocásticos

2.6.1. Procesos estocásticos

Los procesos estocásticos son procesos que evolucionan en el tiempo de una manera probabilística. Un proceso estocástico se define como una colección de variables aleatorias $X_t = i$, donde el subíndice t toma valores de un conjunto T dado referido al tiempo y X representa el estado de un sistema en el tiempo t proporcionando una representación matemática de la evolución de la característica observada en el sistema a través del tiempo [2].

2.6.2. Propiedad markoviana

La propiedad Markoviana establece que “la probabilidad condicional” de cualquier “evento” futuro dados cualquier “evento” pasado y el estado actual $X_t = i$, es independiente de los eventos pasados y sólo depende del estado actual del proceso, es decir, el proceso en el tiempo $t + \Delta t$ solo depende del proceso en el tiempo anterior, t . Un proceso estocástico es una cadena de Markov si presenta la propiedad markoviana, o sea

$$Prob\{I(t + \Delta t) | I(0), I(\Delta t), \dots, I(t)\} = Prob\{I(t + \Delta t) | I(t)\}$$

2.6.3. Cadenas de Markov

Una cadena de Markov se construye con una matriz con dimensión igual al número de estados posibles, y conteniendo valores p_{ij} que indican la probabilidad de que un individuo en el estado i , pase al estado j a la siguiente transición.

$$P = \begin{pmatrix} p_{11} & p_{12} & \dots & p_{1n} \\ p_{21} & p_{22} & \dots & p_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{n1} & p_{n2} & \dots & p_{nn} \end{pmatrix} \quad (2.12)$$

La suma de cada fila de la matriz de transición debe ser igual a 1. Si para algún i , $p_{ii} = 1$, entonces el estado i es un estado absorbente. Al elevar la matriz P a la potencia n se encontrará la probabilidad de que los individuos se encuentren en cada uno de los estados después de n transiciones.

2.6.4. Formulación de cadenas de Markov en tiempo discreto (DTMC) para modelos de epidemias

Sean $\mathcal{S}(t)$, $\mathcal{I}(t)$ y $\mathcal{R}(t)$ variables aleatorias discretas para individuos: Susceptibles, Infectados y Recuperados o Inmunes (las letras cursivas indican variables aleatorias). En un modelo epidémico DTMC, $t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$, las variables discretas satisfacen

$$\mathcal{S}(t), \mathcal{I}(t), \mathcal{R}(t), \in \{1, 2, 3, \dots, N\} \quad (2.13)$$

2.6.5. Modelo epidémico SIS

En este modelo existe únicamente una variable aleatoria $\mathcal{I}(t)$ puesto que $\mathcal{S}(t) = N - \mathcal{I}(t)$ siendo la población total N , una constante.

El proceso estocástico $\{\mathcal{I}(t)\}_{t=0}^{\infty}$ tiene una pfunción de probabilidad asociada:

$$p_i = Prob(\mathcal{I}(t) = i)$$

para $i = 0, 1, 2, 3, \dots, N$ y $t = 0, \Delta t, 2\Delta t, \dots$. Donde

$$\sum_{i=0}^N p_i = 1$$

Sea $p(t) = (p_0(t), p_1(t), \dots, p_N(t),)^T$ el vector de probabilidad asociado a $\mathcal{I}(t)$. El proceso estocástico tiene la propiedad Markoviana si

$$Prob\{\mathcal{I}(t + \Delta t) | \mathcal{I}(0), \mathcal{I}(\Delta t), \mathcal{I}(2\Delta t), \dots, \mathcal{I}(t)\} = Prob\{\mathcal{I}(t + \Delta t) | \mathcal{I}(t)\} \quad (2.14)$$

Esta propiedad indica que en proceso en el tiempo t depende únicamente del proceso en el paso previo t .

Si un proceso estocástico de un modelo SIS epidémico posee la propiedad markoviana, es necesario definir la relación entre los estados $I(t)$ e $I(t + \Delta t)$. Dicha relación esta determinada en la matriz de transición y se define a partir de la suposiciones básicas del modelo SIS. La probabilidad de una transición del estado $I(t) = i$ al estado $I(t + \Delta t) = j$, $i \rightarrow j$, se denota como:

$$p_{i,j}(t + \Delta t, t) = \text{Prob}\{\mathcal{I}(t + \Delta t) = j | \mathcal{I}(t) = i\} \quad (2.15)$$

Cuando la probabilidad de transición $p_{i,j}(t + \Delta t, t)$ no depende de t , $p_{ij}(\Delta t)$, se dice que el proceso es homogéneo en el tiempo.

Para reducir el número de transiciones en el tiempo, se elige un intervalo de tiempo Δt para que el número de individuos como máximo cambie en uno durante el intervalo, esto es

$$i \rightarrow i + 1, \quad i \rightarrow i, \quad i \rightarrow i - 1,$$

Lo anterior significa que hay una nueva infección, un nacimiento, una muerte o una recuperación en el intervalo de tiempo Δt . Esta suposición se hace para simplificar el problema. Las probabilidades de transición del modelo epidémico DTMC satisfacen:

$$p_{ij}(\Delta t) = \begin{cases} \frac{\beta(N-i)}{N} \Delta t & j = i + 1 \\ (b + \gamma) i \Delta t & j = i - 1 \\ 1 - \left[\frac{\beta(N-i)}{N} + (b + \gamma) i \right] \Delta t & j = i \\ 0 & j \neq i + 1, i, i - 1 \end{cases} \quad (2.16)$$

La matriz anterior se interpreta de la siguiente forma: la probabilidad de una nueva infección, $i \rightarrow i + 1$, es $\frac{\beta(N-i)}{N} \Delta t$. La probabilidad de una recuperación, $i \rightarrow i - 1$, es $(b + \gamma) i \Delta t$. Finalmente, la probabilidad de no cambio en el estado $i \rightarrow i$, es

$-\left[\frac{\beta(N-i)}{N} + (b + \gamma) i\right] \Delta t$. Puesto que el nacimiento de un susceptible puede venir acompañado de una muerte, para mantener la población constante, no es necesario considerar esta probabilidad ni en el modelo determinista ni en el modelo estocástico.

La suma de las tres transiciones debe ser igual a 1 porque estas representan todos los posibles cambios para el estado i en el intervalo Δt . Entonces, la matriz de transición tiene la forma de una matriz $(N + 1) \times (N + 1)$ donde cada uno de los estados se encuentra ordenado de 0 a N (tamaño de la población), siendo el estado 0 un estado absorbente con probabilidad $p_{00}(\Delta t) = 1$.

2.6.6. Ejemplo Numérico: Modelo SIS

Una ruta de muestreo o realización estocástica del proceso estocástico $\{I(t)\}_{t=0}^{\infty}$ para $t \in \{0, \Delta t, 2\Delta t, \dots\}$ es una asignación de un posible valor a $I(t)$ basado en el vector de probabilidad $p(t)$. Una ruta de muestreo es una función del tiempo, de modo que se puede trazar contra la solución del modelo determinista. Para propósitos ilustrativos, elegimos un tamaño de población de $N = 100$, $\Delta t = 0.01$, $\beta = 1$, $b = 0.25$, $\gamma = 0.25$ y un tamaño de población infectada inicial de $I(0) = 2$. En términos del modelo estocástico

$$Prob I(0) = 2 = 1$$

En este ejemplo el numero de reproducción básico es $\mathcal{R}_0 = 2$. La solución determinista en equilibrio endémico se presenta en $I = 50$.

Se comparan tres trayectos de muestreo del modelo estocástico con la solución determinista de la Figura 2.5. Uno de los trayectos de muestra se absorbe antes de 200 pasos de tiempo (la población que sigue este camino se vuelve libre de enfermedad) pero dos caminos de muestreo no son absorbido durante 2000 pasos de

tiempo. Estos dos últimos trayectos siguen un comportamiento dinámico muy cercano al comportamiento de la solución determinista.

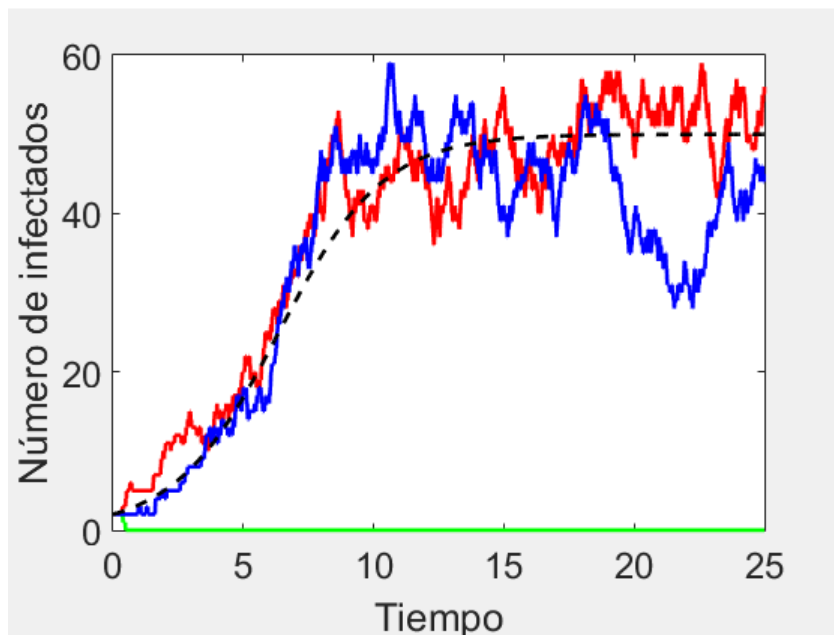


Figura 2.5: Se representan gráficamente tres trayectos de muestra del modelo Discrete Time Markov Chain (DTMC) SIS epidémico con la solución determinista (curva punteada). Los valores de los parámetros son $\delta t = 0.01$, $N = 100$, $\beta = 1$, $b = 0.25$, $\gamma = 0.25$ e $I(0) = 2$.

2.6.7. Modelo epidémico SIR

El modelo epidémico DTMC SIR es un proceso bivalente porque existen dos variables independientes $\mathcal{S}(t)$ e $\mathcal{I}(t)$, puesto que para este modelo

$R(t) = N - \mathcal{S}(t) - \mathcal{I}(t)$. El proceso estocástico bivalente $\{\mathcal{S}(t), \mathcal{I}(t)\}_{t=0}^{\infty}$ tiene una función de probabilidad

$$p_{(s,i)}(t) = \text{Prob}\{\mathcal{S}(t) = s, \mathcal{I}(t) = i\} \quad (2.17)$$

Las probabilidades de transición se formulan con base en el modelo SIR determinista y al igual que con el modelo SIS, se elige un Δt lo suficientemente pequeño como para que el número de individuos como máximo cambie en uno

durante el intervalo. En particular, se tienen tres alternativas: una nueva infección, un nacimiento o una recuperación. La probabilidad de transición se denota como:

$$p_{(s+k, i+j)(s, i)}(\Delta t) = \text{Prob}\{(\Delta \mathcal{S}, \Delta \mathcal{I}) = (k, j) | (\mathcal{S}, \mathcal{I}) = (s, i)\} \quad (2.18)$$

Donde $\Delta S = S(t + \Delta t)$, por lo tanto:

$$p_{(s+k, i+j)(s, i)}(\Delta t) = \begin{cases} \frac{\beta i s}{N} \Delta t & (k, j) = (-1, 1) \\ \gamma i \Delta t & (k, j) = (0, 1) \\ b i \Delta t & (k, j) = (1, -1) \\ b(N - s - i) \Delta t & (k, j) = (1, 0) \\ 1 - \frac{\beta i s}{N} \Delta t - [\gamma i + b(N - s)] \Delta t & (k, j) = (0, 0) \\ 0 & \text{De otra forma} \end{cases} \quad (2.19)$$

El intervalo de tiempo Δt se debe elegir lo suficientemente pequeño como para que cada una de las probabilidades de transición se encuentre en el intervalo $[0, 1]$.

Debido a que los estados ahora son pares ordenados, la matriz de transición es más compleja que para el modelo de epidemia SIS y su forma depende de cómo se ordenan los estados (s, i) .

2.6.8. Ejemplo Numérico: Modelo SIR

Se comparan tres rutas de muestreo del modelo DTMC SIR con la solución del modelo determinista en la Figura 2.6. En este ejemplo, $\Delta t = 0.01$, $N = 100$, $\beta = 1$, $b = 0$, $\gamma = 0.5$ y $(S(0), I(0)) = (98, 2)$. En el modelo estocástico,

$$\text{Prob}\{(S(0), I(0)) = (98, 2)\} = 1.$$

El número de reproductivo básico y el número de reemplazo inicial son ambos mayores que uno; $\mathcal{R}_0 = 2$ y $\mathcal{R}_0 S(0)/N = 1.96$. Se observa que hay una epidemia (un aumento en el número de casos). La epidemia se ve fácilmente en el comportamiento de la solución determinista. Cada una de las tres rutas muestrales también ilustra una curva epidémica.

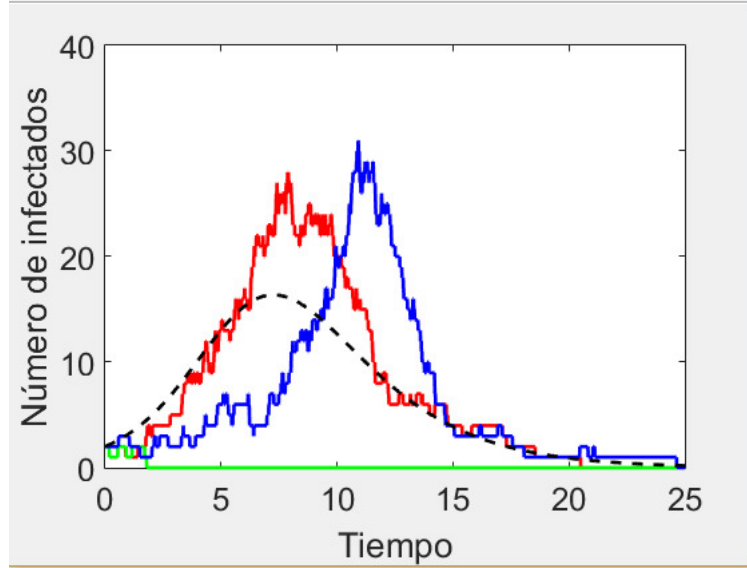


Figura 2.6: Se presentan tres rutas de muestreo del modelo DTMC SIR epidémico se trazan las gráficas con la solución determinista (curva punteada). Los valores de los parámetros son $\Delta t = 0.01$, $N = 100$, $\beta = 1$, $b = 0$, $\gamma = 0.5$, $S(0) = 98$ e $I(0) = 2$.

Resumiendo, en este capítulo se han presentado diferentes modelos matemáticos que ilustran la forma de abordar el problema de propagación de enfermedades.

Principalmente se ha mostrado el método de compartimentos como el punto de partida para la formulación de los modelos ya sean Deterministas o Estocásticos.

Capítulo 3

Modelo Matemático para la dinámica del ZIKA

3.1. Dinámica del ZIKV

La transmisión del virus del ZIKV es similar a la dinámica de la malaria descrita en el primer capítulo, donde un mosquito infectado pica a un humano susceptible y transmite la enfermedad, pero también una persona infectada puede llevar la enfermedad a un mosquito susceptible si este último se alimenta de su sangre. Sin embargo, adicional a esto, existen otras vías de contacto: durante el embarazo, por vía sexual y a través de una transfusión de sangre (Centers for Disease Control And Prevention, 2018) ver figura (3.1). Estas vías alternativas no son tenidas en cuenta en esta investigación. En el presente capítulo se presenta la forma de construir los modelos matemáticos a partir de los compartimentos en el caso particular del ZIKV.

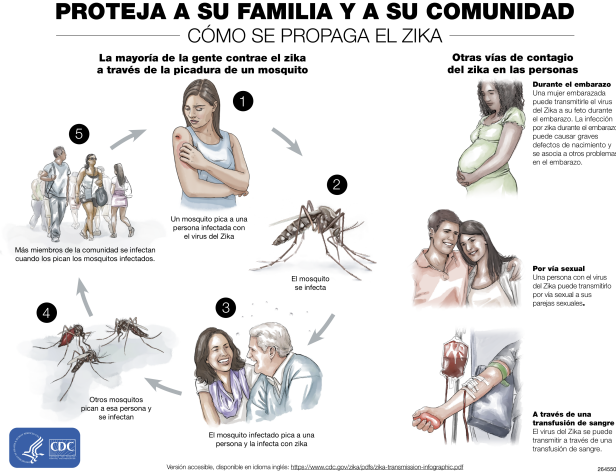


Figura 3.1: Infografía de la transmisión del ZIKA

3.2. Modelo determinista del ZIKV: SEIR basado en vectores con casos reportados

Para describir la dinámica del ZIKA se hace uso del modelo generalizado esta enfermedad presentado por Shutt et al [41] con apoyo del modelo esquemático de dicha transmisión presentado en el trabajo de Kucharski et al [24] sobre el brote epidémico de la Polinesia Francesa.

En estos modelo, humanos y vectores son modelados utilizando una estructura de modelo SEIR (Susceptible - Expuesto - Infeccioso - Recuperado). El subíndice h es utilizado para indicar lo estados en los que se puede encontrar un humano; el subíndice v , por su parte, hace referencia al vector o mosquito. El modelo matemático de Shutt et al [41] y el modelo esquemático de Kucharski et al [24] son adaptados en este trabajo como se muestra en la figura (3.2).

En la figura (3.2), los miembros de la población humana en riesgo, S_h , son mordidos por un mosquito infeccioso y quedan expuestos o infectados sin ser aún infecciosos, a un ritmo $\lambda_h = \frac{\sigma_v \beta_{hv} I_v}{N_H}$. Los humanos dentro de la población expuesta, E_h , progresan de este estado al compartimiento infeccioso a una tasa per capita, v_h .

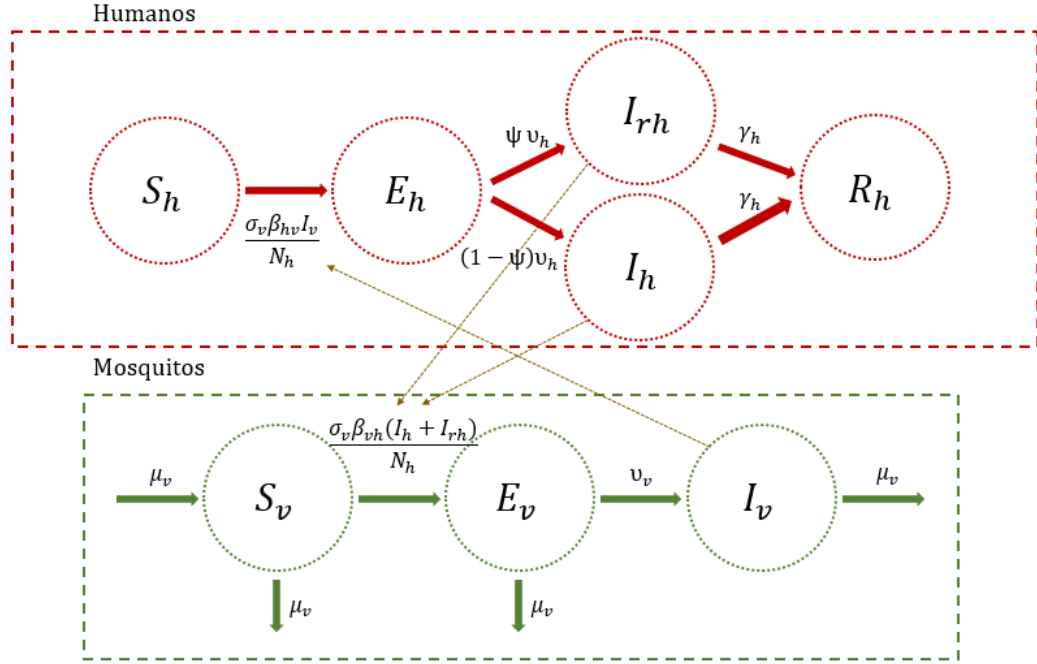


Figura 3.2: Modelo Esquemático del ZIKA incluyendo individuos no reportados.

Tenga en cuenta que existe una porción de humanos infecciosos que son asintomáticos o experimentan síntomas menos severos y por lo tanto van al compartimento de no reportados.

El parámetro ψ indica la proporción de humanos que buscan asistencia médica y se informa que son pacientes sospechosos o confirmados de Zika. Por lo tanto, hay dos categorías para humanos infecciosos: I_{rh} , la población infecciosa reportada e I_h , la población infecciosa no reportada. Ambas poblaciones infecciosas luego se recuperan a la misma tasa de per capita γ_h , donde $1/\gamma_h$ es el tiempo promedio que se pasa como infeccioso. Tras la recuperación, suponemos que los humanos adquieren inmunidad de por vida. De forma similar, un miembro de la población de mosquitos susceptibles, S_v , se expone a una velocidad λ_v cuando los mosquitos susceptibles pican a un ser humano infeccioso, lo que provoca la transmisión. Los mosquitos expuestos, E_v , pasan al compartimiento infeccioso a una tasa per cápita v_v , donde $1/v_v$ es el período de incubación extrínseco promedio.

Una vez que un mosquito es infeccioso, permanecerá así durante toda su vida útil, que puede oscilar entre 8 y 35 días. Finalmente, debido a la larga duración de la infección de los mosquitos en relación con su vida útil, la demografía (es decir, los nacimientos y las muertes) se incluye dentro de su dinámica de población. En total, el sistema se describe mediante las siguientes ocho ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales acopladas:

$$\begin{aligned}
\frac{dE_h}{dt} &= \frac{\sigma_v I_h \beta_{hv}}{N_h} S_h - \nu_h E_h \\
\frac{dI_{rh}}{dt} &= (1 - \psi) v_h E_h - \gamma_h I_h \\
\frac{dI_h}{dt} &= \psi v_h E_h - \gamma_h I_{rh} \\
\frac{dE_v}{dt} &= \frac{\sigma_v (I_h + I_v) \beta_{vh}}{N_h} S_v - v_v E_v - \mu_v E_v \\
\frac{dS_h}{dt} &= -\frac{\sigma_v I_h \beta_{hv}}{N_h} S_h \\
\frac{dR_h}{dt} &= \gamma_h I_h + \gamma_h I_{rh} \\
\frac{dS_v}{dt} &= \mu_v N_v - \frac{\sigma_v (I_h + I_v) \beta_{vh}}{N_h} S_v - \mu_v S_v \\
\frac{dI_v}{dt} &= v_v E_v - \mu_v I_v
\end{aligned} \tag{3.1}$$

Las variables de estado de la población se describen en la Tabla 3.1 y los parámetros se presentan en la Tabla 3.2. Las cantidades N_h y N_v representan las poblaciones totales de humanos y mosquitos dentro del modelo y permanecen constantes.

Observamos que la ecuación para la evolución de $R_h(t)$ se desacopla del sistema, ya que se determina mediante el cálculo de los valores de población restantes.

Las transiciones de *susceptibles* a *expuestos* para cada población se explican a continuación.

S_h	Número de humanos susceptibles.
E_h	Número de humanos infectados que no son infecciosos.
I_{rh}	Número de humanos infecciosos reportados.
I_h	Número de humanos infecciosos no reportados.
R_h	Número de humanos recuperados.
S_v	Número de mosquitos susceptibles.
E_v	Número de mosquitos infectados que no son infecciosos.
I_v	Número de mosquitos infecciosos.

Tabla 3.1: Descripción de variables de estado de las poblaciones de humanos y mosquitos.

σ_v	Número de veces que un solo mosquito pica a un humano por unidad de tiempo. El número promedio de días entre mordeduras es $\frac{1}{\sigma_v}$	T^{-1}
β_{hv}	Probabilidad de transmisión de patógenos de un mosquito infeccioso a un humano susceptible, dado que se produce un contacto entre los dos.	1
β_{vh}	Probabilidad de transmisión de patógenos de un ser humano infeccioso a un mosquito susceptible dado que se produce un contacto entre los dos.	1
v_h	Tasa de progresión per cápita de los humanos desde el estado expuesto al estado infeccioso. La duración promedio del período latente es $\frac{1}{v_h}$	T
γ_h	Tasa de recuperación per cápita para los humanos desde el estado expuesto al estado infeccioso. La duración promedio del período infeccioso es $\frac{1}{\gamma_h}$	
ψ	Proporción de la población humana infectada que es reportada.	
v_v	Tasa de progresión per cápita de los mosquitos desde el estado expuesto al estado infeccioso. La duración promedio del período de incubación extrínseca es $\frac{1}{v_v}$	
μ_v	Tasa de mortalidad independiente de la densidad para los mosquitos. La vida media de un mosquito es $\frac{1}{\mu_v}$	T^{-1}

Tabla 3.2: Descripción de parámetros dentro del modelo Zika.

3.2.1. Probabilidad de un nuevo contagio

Como se ha mencionado, existen dos formas de contagio: *infección de un mosquito infectado sobre un humano susceptible* e *infección de un humano infectado sobre un mosquito susceptible*. En la Figura 3.2 se pueden ver estas dos situaciones a través de la transición del estado S_h al E_h y del estado S_v al E_v . A continuación se describen estas transiciones mediante los parámetros.

Infección de un mosquito infectado sobre un humano susceptible

Se define como: (# de picaduras por humano por mosquitos por día) $\times$
(probabilidad de que un humano sea mordido por un mosquito infeccioso) $\times$
(probabilidad de que la transmisión de mosquito a humano ocurra)

Es decir:

$$(\sigma_v \frac{N_v}{N_h}) (\frac{I_v}{N_v}) \beta_{hv} = \frac{\sigma_v \beta_{hv} I_v}{N_h}$$

Infección de un humano infectado sobre un mosquito susceptible

Se define como:

(# de picaduras en un humano por mosquito por día) $\times$ (probabilidad de que un humano sea mordido por un mosquito infeccioso) $\times$ (probabilidad de que la transmisión de mosquito a humano ocurra) Es decir:

$$(\sigma_v) (\frac{I_h}{N_h}) \beta_{vh} = \frac{\sigma_v I_h \beta_{vh}}{N_h}$$

3.2.2. Población infecciosa no reportada

Además de lo descrito, es importante considerar que existe una población infecciosa que no presenta síntomas, se estima que 80 % de las personas infectadas con el virus son asintomáticas [35]. Kucharski et. al., [24] estimaron que el porcentaje de individuos infectados que reportaron sus síntomas en el brote vivido en la Polinesia

Francesa se encuentra entre 7.32% y 17.9% con un intervalo de confianza del 95%. Debido a que existe evidencia de que los individuos asintomáticos infectados con Dengue están en capacidad de infectar mosquitos susceptibles, Kucharski et. al. recomiendan tener la misma consideración para el virus del ZIKA[24]. En este trabajo, esta consideración es tomada en cuenta, de manera que al modelo 3.1 del ZIKA previamente presentado, incluye un compartimento que permite hacer la distinción entre la población infecciosa reportada y la no reportada.

3.2.3. Número reproductivo básico

El número básico reproductivo $\mathcal{R}_0$, como el número esperado de infecciones secundarias por un solo individuo infeccioso durante la duración del período infeccioso dentro de una población totalmente susceptible [27].

Puesto que hay más de una clase de agentes infecciosos involucrados, utilizamos el método de la próxima generación para derivar una fórmula explícita para $\mathcal{R}_0$, definida matemáticamente por el radio espectral de la matriz de la próxima generación[16].

Dada una matriz A de rango $n \times n$, con auto valores $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ el radio espectral de $\rho(A)$ se define:

$$\rho(A) = \max(|\lambda_i|) \quad (3.2)$$

Por lo tanto

$$\mathcal{R}_0 = \rho(F V^{-1}) \quad (3.3)$$

Para obtener el radio espectral y el número básico reproductivo, seguimos el proceso descrito por [47], definiendo el vector de estado:

$$x = [E_h, I_{rh}, I_h, E_v, I_v, S_h, R_h, S_v]^T \quad (3.4)$$

donde el es necesario reordenar la presentación de las poblaciones para asegurar que el resultado tenga la correcta representación lógica, en nuestro caso dicha reorganización se ha realizado desde el inicio.

Sea $\mathcal{F}_i$ la tasa de aparición de nuevos infectados en el compartimento i . Se indica la tasa de transferencia de individuos fuera del compartimento i como $\mathcal{V}_i^-$ y la tasa de transferencia de individuos hacia el compartimento i por otros medios como $\mathcal{V}_i^+$. El sistema se puede re expresar en una una version condensada:

$$\ddot{x} = \mathcal{F}_i(a) - (\mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+)$$

Para $i = 1, 2, \dots, 8$. Luego se calculan las matrices $F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j} \right]$ y $V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j} \right]$ para los compartimentos de los expuestos e infectados, es decir $1 \leq i, j \leq 5$, donde la condición inicial está dada por $x = [0, 0, 0, 0, 0, N_h, 0, N_v]$ es un estado de equilibrio libre de decesos con N_h, N_v como las poblaciones iniciales de humanos y mosquitos respectivamente. Se obtienen las matrices 5×5 :

$$F = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{hv} \sigma_v \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta_{vh} \sigma_v N_v}{N_h} & \frac{\beta_{vh} \sigma_v N_v}{N_h} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.5)$$

$$V = \begin{pmatrix} v_h & 0 & 0 & 0 & \beta_{hv} \sigma_v \\ -v_h \psi & \gamma_h & 0 & 0 & 0 \\ -v_h (1 - \psi) & 0 & \gamma_h & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu_v + v_v & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -v_v & \mu_v \end{pmatrix} \quad (3.6)$$

Calculamos la matriz

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{v_v \beta_{hv} \sigma_v}{\mu_v (v_v + \mu_v)} & \frac{\beta_{hv} \sigma_v}{\mu_v} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{N_v \beta_{vh} \sigma_v}{N_h \gamma_h} & \frac{N_v \beta_{vh} \sigma_v}{N_h \gamma_h} & \frac{N_v \beta_{vh} \sigma_v}{N_h \gamma_h} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

Con autovalores

$$\left[0, 0, 0, -\sigma_v \sqrt{\frac{N_v \beta_{hv} \beta_{vh} v_v}{N_h \gamma_h \mu_v (\mu_v + v_v)}}, \sigma_v \sqrt{\frac{N_v \beta_{hv} \beta_{vh} v_v}{N_h \gamma_h \mu_v (\mu_v + v_v)}} \right]$$

Por la definición de número básico reproductivo:

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{R_{hv} R_{vh}} \quad (3.8)$$

Donde $R_{hv} = \left(\frac{v_v}{\mu_v + v_v} \right) \left(\frac{\sigma_v}{\mu_v} \right) \beta_{hv}$ y $R_{vh} = \left(\frac{N_v}{N_h} \right) \left(\frac{\sigma_v}{\gamma_h} \right) \beta_{vh}$.

Aquí R_{hv} es el numero esperado de infecciones secundarias en una población de humanos completamente susceptible resultado de un nuevo mosquito infectado. El término $\left(\frac{v_v}{\mu_v + v_v} \right)$, representa la probabilidad que un mosquito expuesto sobre viva el periodo de incubación extrínseco. El segundo término, $\left(\frac{\sigma_v}{\mu_v} \right)$, es la cantidad de picaduras a humanos que haría un mosquito infeccioso si los humanos estuvieran libremente disponibles. El tercer término es la probabilidad de ocurrencia de transmisión cuando un ser humano es mordido por un mosquito infectado.

El número de infecciones secundarias en una población de mosquitos totalmente susceptible que resulta de un humano infectado recientemente introducido está representado por R_{vh} . Este valor también está formado por el producto de tres términos. El primero, N_v/N_h , es la relación vector a humano. El término σ_v/γ_h es el número máximo de picaduras que experimentará un ser humano infeccioso antes de

la recuperación sin impedimentos para las picaduras de mosquitos. Finalmente, dado que un mosquito susceptible pica a un humano infeccioso, β_{vh} es la probabilidad de transmisión de humano a mosquito. El tipo de número reproductivo, o el número esperado de casos humanos secundarios resultantes de un humano recién infectado, es $\mathcal{R}_0^2$

3.3. Modelos estocásticos del ZIKA

Existen diferentes aproximaciones estocásticas para analizar la dinámica del ZIKA, en el presente trabajo abordaremos dos técnicas ampliamente difundidas[41, 2].

3.3.1. Aproximación mediante Cadenas de Markov de Tiempo Discreto (DTMC)

A continuación, se presenta la formulación estocástica del modelo seleccionado para el ZIKA. Esta formulación se hace con base en los modelos de simulación Montecarlo en Cadenas de Markov en tiempo discreto para modelos epidemiológicos presentados por Allen [2].

Se hacen las mismas consideraciones que en los modelos DTMC SIR y SIS del capítulo anterior: el modelo estocástico se basa en las ecuaciones del modelo determinista y se selecciona un Δt que permita que el número de individuos cambie como máximo en uno (1) durante el intervalo.

Entre las probabilidades de transición está la disminución o aumento para cada compartimento o la permanencia en el estado actual. El aumento o disminución de individuos en cada compartimento depende de un número aleatorio “ r ” generado. Este valor r es comparado con los parámetros del modelo determinista, donde, por ejemplo, la probabilidad de transición de susceptible a expuesto en un mosquito,

Si	r >	0	$\sigma_v \frac{\beta_{hv} I_v S_h}{N_h}$	$\sigma_v \frac{\beta_{hv} I_v S_h}{N_h} + \nu_h E_h$	$\sigma_v \frac{\beta_{hv} I_v S_h}{N_h} + \nu_h E_h + \gamma_h I_h$
y	r <=	$\sigma_v \frac{\beta_{hv} I_v S_h}{N_h}$	$\sigma_v \frac{\beta_{hv} I_v S_h}{N_h} + \nu_h E_h$	$\sigma_v \frac{\beta_{hv} I_v S_h}{N_h} + \nu_h E_h + \gamma_h I_h$	1
Entonces	S_h	-1	0	0	0
	E_h	1	-1	0	0
	I_h	0	1	-1	0
	R_h	0	0	1	0

Figura 3.3: Transición entre humanos.

Si	r >	0	$\frac{\beta_v S_v I}{N}$	$\frac{\beta_v S_v I}{N} + \eta E_v$	$\frac{\beta_v S_v I}{N} + \eta E_v + \mu N_v$	$\frac{\beta_v S_v I}{N} + \eta E_v + \mu N_v + \mu S_v$	$\frac{\beta_v S_v I}{N} + \eta E_v + \mu N_v + \mu S_v + \mu E_v$	$\frac{\beta_v S_v I}{N} + \eta E_v + \mu N_v + \mu S_v + \mu E_v + \mu I_v$
y	r <=	$\frac{\beta_v S_v I}{N}$	$\frac{\beta_v S_v I}{N} + \eta E_v$	$\frac{\beta_v S_v I}{N} + \eta E_v + \mu N_v$	$\frac{\beta_v S_v I}{N} + \eta E_v + \mu N_v + \mu S_v$	$\frac{\beta_v S_v I}{N} + \eta E_v + \mu N_v + \mu S_v + \mu E_v$	$\frac{\beta_v S_v I}{N} + \eta E_v + \mu N_v + \mu S_v + \mu E_v + \mu I_v$	1
Entonces	S_v	-1	0	1	-1	0	0	0
	E_v	1	-1	0	0	-1	0	0
	I_v	0	1	0	0	0	-1	0

Figura 3.4: Transición entre vectores.

está dada por los valores aleatorios que sean menores o iguales al coeficiente de la primera ecuación diferencial, es decir

Si $r \leq \frac{\sigma_v I_h \beta_{hv}}{N_h} S_h$, entonces $S_h \rightarrow S_h - 1$ y $E_h \rightarrow E_h + 1$

En la siguiente tabla se muestran todas las transiciones posibles para el modelo del ZIKA con sus respectivas tasas de transición.

Note que, aunque en el modelo determinista se determinó una distinción entre infectados reportados y no reportados, el modelo MCMC para el ZIKA se formula como un modelo $SEIR - SEI$ sin distinción entre las dos poblaciones. Sin embargo, para cálculos de estas dos, simplemente se toman los resultados del compartimento I_h y se multiplican por el coeficiente ψ o $(1 - \psi)$ para los infectados reportados Ir_h y los infectados no reportados Inr_h , respectivamente.

3.3.2. Aproximación mediante variables estocásticas

El proceso mediante el cual, Shutt et al (2016) encajan el modelo determinista en uno estocástico, se resume como sigue:

Para aproximar un modelo de tipo SEIR, como lo es el del ZIKA, se contabilizan todas las transiciones con posibilidad de ocurrir durante el intervalo de tiempo $(i, i + hi)$. A cada variable del modelo determinista se le asignan los subíndices i que representa el tiempo y hi que representa el desplazamiento temporal. El cambio en el tamaño de población para cada compartimento depende del tamaño de la población en el tiempo anterior $(i - hi)$ y un componente estocástico. El modelo ahora toma la forma:

$$\begin{aligned}
 S_{i+hi} &= S_i - E_{i+hi}^* \\
 E_{i+hi} &= E_i + E_{i+hi}^* - I_{i+hi}^* \\
 Ir_{i+hi} &= Ir_i + \psi I_{i+hi}^* - RI_{i+hi}^* \\
 I_{i+hi} &= I_i + (1 - \psi) I_{i+hi}^* - RI_{i+hi}^* \\
 RI_{i+hi} &= R_i + RI_{i+hi}^* + RI_{i+hi}^* \\
 Sv_{i+hi} &= Sv_i + dEv_{i+hi}^* + dIv_{i+hi}^* - Ev_{i+hi}^* \\
 Ev_{i+hi} &= Ev_i + Ev_{i+hi}^* - Iv_{i+hi}^* - dEv_{i+hi}^* \\
 Iv_{i+hi} &= Iv_i + Iv_{i+hi}^* - dIv_{i+hi}^*
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

Donde todas las cantidades representan recuentos de cada población respectiva y las cantidades denotadas con asterisco son componentes estocásticos que representan recuentos de transición.

Seguendo la metodología de Mode y Sleeman[28], los componentes estocásticos están dados por:

$$\begin{aligned}
E_{i+h_i}^* &\sim \text{Bin}\left(S_i, 1 - \exp\left(-\frac{\sigma_v I_h \beta_{hv}}{N_h} h_i\right)\right) \\
I_{i+h_i}^* &\sim \text{Bin}(E_i, 1 - \exp(-v_h h_i)) \\
RI_{i+h_i}^* &\sim \text{Bin}(Ir_i, 1 - \exp(-\gamma h_i)) \\
RI_{i+h_i}^* &\sim \text{Bin}(I_i, 1 - \exp(-\gamma h_i)) \\
Ev_{i+h_i}^* &\sim \text{Bin}\left(Ev_i, 1 - \exp\left(-\frac{\sigma_v (I_h + I_v) \beta_{vh}}{N_h} h_i\right)\right) \\
Iv_{i+h_i}^* &\sim \text{Bin}(Iv_i, 1 - \exp(-v_v h_i)) \\
dEv_{i+h_i}^* &\sim \text{Bin}(Ev_{i+h_i}, 1 - \exp(-\mu_h h_i)) \\
dIv_{i+h_i}^* &\sim \text{Bin}(Iv_{i+h_i}, 1 - \exp(-\mu_h h_i))
\end{aligned} \tag{3.10}$$

Se puede ver que los términos $\psi I_{i+h_i}^*$ y $(1 - \psi) I_{i+h_i}^*$ pueden conducir a valores no enteros, por lo que Shutt et. al. recomiendan asignar el entero más pequeño no menor que el valor correspondiente de $\psi I_{i+h_i}^*$ a la población de infectados reportados y el entero más grande no mayor que el valor correspondiente de $(1 - \psi) I_{i+h_i}^*$ a la población de infectados no reportados.

Como se sabe por la dinámica de la enfermedad, al compartimento R se puede llegar de dos formas que son mediante la recuperación de un individuo infeccioso reportado, $RI_{i+h_i}^*$, y mediante la recuperación de un individuo infeccioso no reportado, $RI_{i+h_i}^*$. En este caso, la transición se representa con dos letras, la primera denota el compartimento al que se dirige y la segunda letra, el compartimento de donde viene.

Los términos $dEv_{i+h_i}^*$ y $dIv_{i+h_i}^*$ representan la transición ocurrida por muerte/nacimiento en la población de mosquitos.

La idea básica de este modelo y sus distribuciones es que las transiciones de los individuos entre un estado i y el siguiente $i + h_i$ son vistas como movimientos

estocásticos entre los compartimentos. Al suponer que el tiempo que un individuo pasa en un compartimento tiene una distribución exponencial con una tasa específica del mismo compartimento $\lambda(t)$, entonces, la probabilidad de que el individuo permanezca en el compartimento por un periodo más de duración h es $\exp(-\lambda(t)h)$ y, por tanto, la probabilidad de que el individuo abandone el compartimento es $1 - \exp(-\lambda(t)h)$ [26].

Respecto a las distribuciones binomiales, Lekone & (2006) exponen que “estas resultan de la suma de las pruebas individuales de Bernoulli, suponiendo que son independientes e idénticas para todos los miembros de un compartimento”.

3.4. Estrategias de control

Los modelos matemáticos han sido ampliamente utilizados en el estudio de transmisión y control de las enfermedades transmitidas por vectores [37, 23, 7].

El cálculo de número reproductivo básico, ya definido como el número de infecciones secundarias causadas por un individuo infectado cuando es introducido en una población totalmente susceptible [2, 48], es de suma importancia cuando se quieren evaluar estrategias de control. Si $R_0 \leq 1$, no existe un brote epidémico, por el contrario, cuando $R_0 > 1$ la enfermedad se propaga, dando lugar a un brote epidémico.

En esta sección, dos enfoques para estudiar el control de la transmisión son utilizados. El primero es el presentado por Chitnis et. al. (2008) [10] y consiste en un análisis de sensibilidad en el cual, para cada parámetro se calcula un índice de sensibilidad que permite conocer el impacto de cada parámetro sobre R_0 . El segundo enfoque es el presentado por Padmanabhan et. al. (2017) [33] que consta de la inclusión de parámetros en el modelo matemático que representan dos de los métodos recomendados por el Centro para el Control y la Prevención de

Enfermedades (CDC) para limitar la transmisión del ZIKA: Mosquiteros tratados con insecticida (ITN) y Rociado residual intradomiciliario (IRS).

3.4.1. Análisis de sensibilidad

Chitnis et al. [10] llevan a cabo un análisis de sensibilidad en un modelo de transmisión de malaria para determinar la importancia relativa de los parámetros incluidos en el modelo en cuanto a la transmisión de la enfermedad, esto se refiere al cambio relativo en el estado de una variable cuando un parámetro cambia. En esta investigación, dicha variable es la expresión que se obtiene para el número reproductivo básico R_0 .

Descripción del análisis de sensibilidad

El índice de sensibilidad directa normalizado de una variable, u , que depende de manera diferenciada de un parámetro, p , se define como [10]:

$$\gamma_p^u := \frac{\partial u}{\partial p} \times \frac{p}{u} \quad (3.11)$$

Al llevar esto a la variable de interés R_0 , se tiene:

$$\gamma_p^{R_0} := \frac{\partial R_0}{\partial p} \times \frac{p}{R_0} \quad (3.12)$$

quedando así definida una expresión para la sensibilidad de R_0 para cada uno de los parámetros incluidos en el modelo.

3.4.2. Inclusión de parámetros de medidas preventivas

El modelo presentado por Padmanabhan et. al. [33] es similar al definido anteriormente del ZIKA. Los nuevos parámetros de intervención se denotan como ITN e IRS .

Para incorporar el efecto que tiene el ITN (mosquiteros tratados con insecticida), este es introducido como un porcentaje $(1 - ITN)$ en la transición de la clase susceptible humana a la clase expuesta humana. Nótese que cuando $ITN = 1$, no existiría movimiento entre ambas clases. Por otro lado, cuando $ITN = 0$, los mosquiteros no tienen efecto y los resultados de la transición entre las dos clases sería igual al modelo sin parámetros de intervención.

El segundo parámetro a incorporar es el IRS (fumigación de interiores con efecto residual), este se incorpora en la dinámica de los mosquitos. Además del efecto que tiene la fumigación (IRS) sobre la población de mosquitos, también se debe tener en cuenta el efecto de los mosquiteros (IRS). Finalmente, se agregan dos parámetros h y j que representan la remoción de mosquitos asociados con ITN e IRS respectivamente.

$$\begin{aligned}
\frac{dS_h}{dt} &= -\frac{\sigma_v I_h \beta_{hv}}{N_h} S_h (1 - ITN) \\
\frac{dE_h}{dt} &= \frac{\sigma_v I_h \beta_{hv}}{N_h} S_h (1 - ITN) - \nu_h E_h \\
\frac{dI_{rh}}{dt} &= (1 - \psi) \nu_h E_h - \gamma_h I_h \\
\frac{dI_h}{dt} &= \psi \nu_h E_h - \gamma_h I_{rh} \\
\frac{dR_h}{dt} &= \gamma_h I_h + \gamma_h I_{rh} \\
\frac{dS_v}{dt} &= \mu_v N_v - \frac{\sigma_v (I_h + I_v) \beta_{vh}}{N_h} S_v (1 - ITN) - \mu_v S_v - (h ITN + j IRS) S_v \\
\frac{dE_v}{dt} &= \frac{\sigma_v (I_h + I_v) \beta_{vh}}{N_h} S_v (1 - ITN) - \nu_v E_v - \mu_v E_v - (h ITN + j IRS) E_v \\
\frac{dI_v}{dt} &= \nu_v E_v - \mu_v I_v - (h ITN + j IRS) I_v
\end{aligned} \tag{3.13}$$

De forma análoga al procedimiento llevado a cabo con el modelo (3.1), se calcula el número reproductivo básico para este nuevo modelo mediante la matriz de la próxima generación.

Finalmente, la expresión que corresponde al número reproductivo básico es:

$$R_0^2 = R_{0,a}^2 + R_{0,s}^2$$

Donde,

$$R_{0,a}^2 = \frac{\sigma_v^2 \beta_{vh} \beta_{hv} N_v (1 - ITN)^2 \nu_m (1 - \psi)}{N_h \gamma_h (\mu_v + \nu_v + h ITN + j IRS) (\mu_v + h ITN + j IRS)}$$

$$R_{0,s}^2 = \frac{\sigma_v^2 \beta_{vh} \beta_{hv} N_v (1 - ITN)^2 \nu_m \psi}{N_h \gamma_h (\mu_v + \nu_v + h ITN + j IRS) (\mu_v + h ITN + j IRS)}$$

Capítulo 4

Resultados

En el capítulo anterior se presentaron los modelos matemáticos Determinista, Estocástico con Cadenas de Markov (DTMC) y Modelo Determinista encajado en un proceso estocástico. En cada uno de los casos describió el proceso de construcción del modelo, interpretando cada uno de los términos y sobre todo los parámetros del modelo.

En el caso del modelo determinista se presentan los resultados de programar la solución en Mathematica aprovechando las ventajas tanto algebraicas como gráficas para ajustar las curvas con datos reportados de una forma visual, posteriormente dichos parámetros son determinados haciendo uso de la función `NonlinearModelFit` y tomando como punto de partida los hallados en la primera parte.

Para el caso de los modelos estocásticos se presentan los resultados de las simulaciones a partir de los parámetros determinados con Mathematica. En este caso no se realiza un ajuste de los parámetros pues dado que el método utilizado hace uso de variables aleatorias los métodos necesarios para realizar dicho ajuste requieren de técnicas de Cálculo Estocástico o Análisis Bayesiano de datos las cuales se encuentran fuera del alcance del presente trabajo.

4.1. Modelo Determinista

El modelo determinista (3.1) que corresponde a un Sistema Autónomo de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias de primer Orden, puede solucionarse completamente de forma Numérica estableciendo valores aproximados para los parámetros (tomados de [41]) y estableciendo condiciones iniciales de las ajustables. Si bien, un enfoque común es suponer que la población total de un país es susceptible, Shutt et al [41] proponen un enfoque distinto en donde se calcula una población en riesgo, esto debido a que, en su estudio, utilizar la población de todo el país como número de humanos susceptibles llevó a sobreestimaciones en el tamaño final de la epidemia. Debido a que el dengue y el ZIKA ocurren en las mismas áreas, tienen tasas asintomáticas similares y comparten un vector común, los datos de la población en riesgo para el ZIKA pueden ser calculados a partir de los datos históricos del dengue. En el presente trabajo, la población susceptible inicial se calcula con base en el cálculo de la población inicial para Colombia expuesto por Shutt [41], para la cual descubrieron, está dada por 2.75 veces el número de casos de dengue reportados en el año 2010.

Los pasos para realizar el análisis son los siguientes

1. Definir una solución numérica del sistema del Sistema de Ecuaciones Diferenciales, con parámetros y condiciones iniciales ajustables.
2. Trazar en un mismo plano los datos Población de Infectados vs Tiempo (ver tabla 4.1) y realizar ajuste numérico de las variables, visualizando como el al cambiar los valores de los parámetros la curva se ajusta mejor a los datos (ver figura 4.1).
3. Los datos de los parámetros que mejor se ajustan se consignan la tabla (4.2) en la columna *Valor de ajuste inicial*.

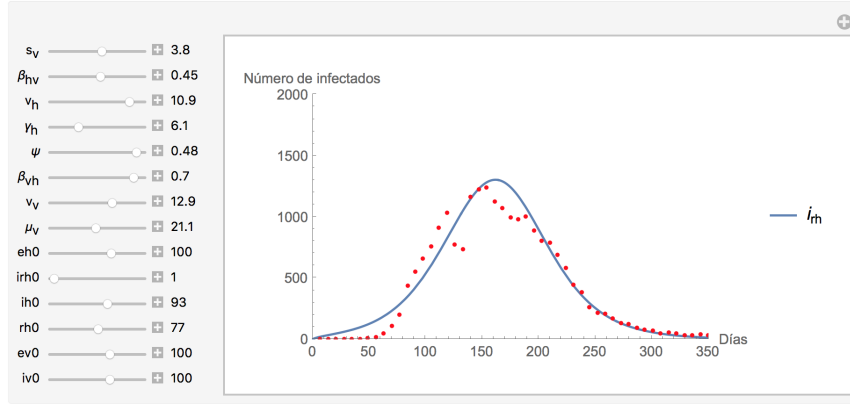


Figura 4.1: Caption

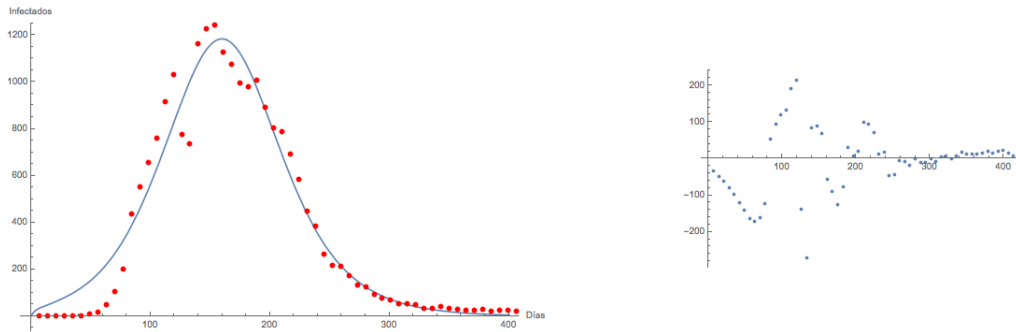


Figura 4.2: Ajuste de datos con la Función *NonlinearModelFit*.

4. Con los valores iniciales de los parámetros se usa la función interna de Mathematica *NonlinearModelFit* que permite determinar los valores que mejor ajustan los datos. en este caso el método usado fue el de "Conjugate Gradient".
5. Los valores hallados son consignados en la tabla (4.2). Observe que los parámetros en muchos casos no difieren significativamente de los valores hallados inicialmente.
6. Se procede a trazar la gráfica de los datos junto con la curva de ajuste(ver figura 4.2). Junto a la curva de ajuste aparecen los valores residuales que son los valores hallados menos los valores reales. Esto permite dar una idea de las regiones donde los datos se alejan más de los valores que se predicen.

Día	Infectados	Día	Infectados
7	11	126	1016
14	29	133	1401
21	101	140	1253
28	195	147	728
35	375	154	797
42	513	161	857
49	536	168	817
56	1371	175	701
63	1029	182	521
70	1155	189	501
77	908	196	305
84	1459	203	263
91	1355	210	315
98	1485	217	195
105	1464	224	215
112	1590	231	144
119	1220	238	113

Tabla 4.1: Datos de infectados por días, el el Valle del Cauca. *http* : <http://portalsivigila.ins.gov.co/sivigila/documentos/Docs1.php>

Parámetro	Valor Ajuste inicial	Valor Ajuste mejorado	Rango esperado
$1/\sigma_v$	3.8	3.23	2.0 – 5.26
β_{hv}	0.45	0.40	0.1 – 0.75
$1/v_h$	10.9	5.92	3.0 – 12.0
$1/\gamma_h$	6.1	5.55	3 – 14
ψ_h	0.48	0.55	0.05 – 0.35
β_{vh}	0.7	0.55	0.1 – 0.75
$1/vv$	12.9	11.67	4.5 – 17
$1/\mu_v$	21.1	18.37	8 – 35

Tabla 4.2: Valores ajustados de los parámetros del modelo.

4.2. Modelo Estocástico con Cadenas de Markov (DTMC)

En la gráfica (4.3) se muestra la solución numérica de modelo usando DTMC. La solución fue calculada con los parámetros de la tabla (4.2).

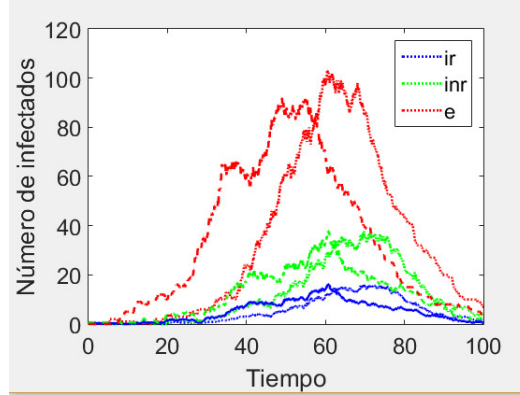


Figura 4.3: Solución del modelo Estocástico con cadenas de Markov. La solución se programó en MatLab.

4.3. Modelo Determinista encajado en un proceso estocástico

En la gráfica (4.4) se muestra la solución numérica de modelo usando DTMC. La solución fue calculada con los parámetros de la tabla (4.2).

4.4. Estrategias de control

Se realiza un análisis de sensibilidad para los parámetros involucrados, en este caso son 6. Los resultados se muestran en la gráfica (4.5). Además, se incluyen las gráficas de R_0 en función de cada una de las medidas de control: en la figura ITN e IRS.

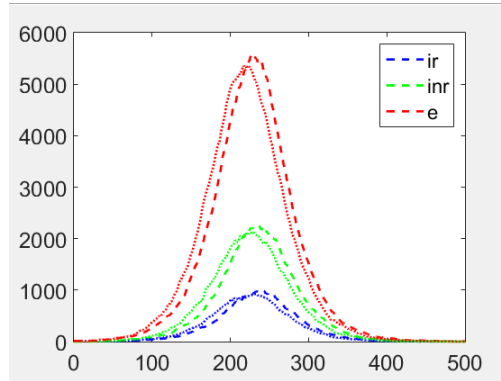


Figura 4.4: Solución del modelo Estocástico encajado en un proceso estocástico. La solución se programó en MatLab.

PARÁMETRO	ÍNDICE DE SENSIBILIDAD
σ_v	+1
μ_v	+0.69
β_{hv}	+0.5
β_{vh}	+0.5
γ_h	+0.5
ν_v	+0.19

Figura 4.5: Índices de sensibilidad para R_0

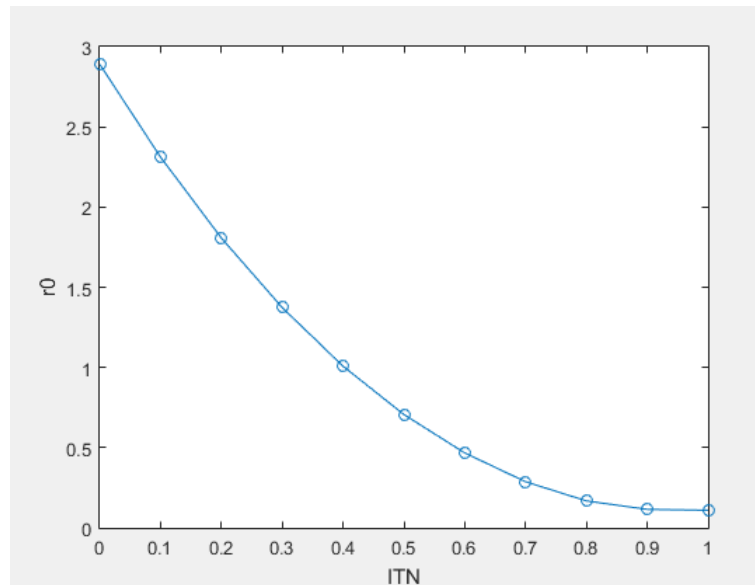


Figura 4.6: Gráfica de R_0 en función de ITN, (IRS=0)

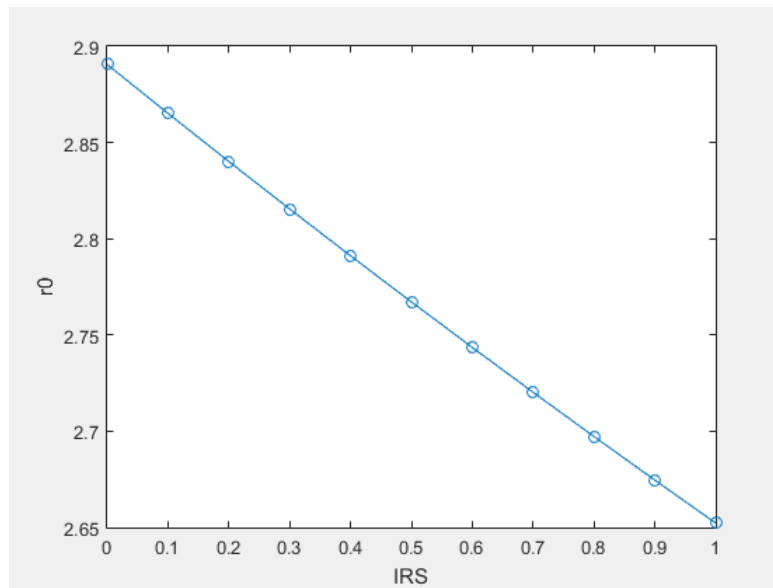


Figura 4.7: Gráfica de R_0 en función de IRS, (ITN=0)

Capítulo 5

Conclusiones

1. El estudio de los diferentes Modelos matemáticos para la propagación de enfermedades infecciosas permitió conocer e implementar tanto modelos simples y un modelo de alta complejidad como el propuestos para el ZIKA. Entendidos los métodos se cuenta con las herramientas necesarias para abordar problemas de mayor embergadura, incluso se cuenta con las herramientas necesarias para proponer modelos Matemáticos para otros tipos de enfermedades.
2. La determinación de los parámetros de ajuste para modelo de ZIKA propuesto frente a los datos del INS permitieron identificar una dificultad potencial en el tema puesto que la estimación de parámetros y su incertidumbre exige el uso de técnicas matemáticas que están fuera del alcance del presente trabajo. Si bien el método utilizado es el estandarizado, parte de la premisa que contamos con una expresión matemática para evaluar el modelo lo cual no es el caso del modelo propuesto. Pues fue necesario construir funciones numéricas que dependen de muchos parámetros y el método presenta alta sensibilidad al ajuste. Por lo tanto se concluye que uno de los aspectos fundamentales para

mejorar las predicciones es el uso de herramientas matemáticas y algoritmos computacionales más sofisticados que permitan mejorar los resultados.

3. Realizar el estudio con enfoque en el Valle del Cauca y el ajuste de parámetros teniendo en cuenta los casos reportados permitió ver que un análisis en este nivel (departamental) se ajustó bien y, por tanto, es posible realizar estimaciones del problema.
4. Incluir parámetros de control y prevención resultó muy útil pues evidenció que algunas estrategias de control tienen mejores resultados que otras. Según los resultados de esta investigación, tomar como medida de control los mosquiteros con insecticida podría ser efectivo incluso si se ataca solo la mitad de la población (esto se evidencia en que entre los coeficientes de 40 % y 50 % para el ITN,, el número reproductivo básico disminuye por debajo de 1). Por el contrario, medidas como la fumigación residual pueden no ser muy efectivas (los resultados revelaron que incluso con un coeficiente del 100 %, esta medida por si sola no lleva al número reproductivo básico por debajo de 1).

Bibliografía

- [1] T. B. Ageep, D. Damiens, B. Alsharif, A. Ahmed, E. H. Salih, F. T. Ahmed, A. Diabaté, R. S. Lees, J. R. Gilles, and B. B. El Sayed. Participation of irradiated anopheles arabiensis males in swarms following field release in sudan. *Malaria journal*, 13(1):484, 2014.
- [2] L. Allen. *Mathematical Epidemiology*, chapter An Introduction to Stochastic Epidemic Models. Springer, 2008.
- [3] R. M. Anderson. *The population dynamics of infectious diseases: theory and applications*. Springer, 2013.
- [4] D. F. Attaway, N. M. Waters, E. M. Geraghty, and K. H. Jacobsen. Zika virus: Endemic and epidemic ranges of aedes mosquito transmission. *Journal of Infection and Public Health*, 10(1):120 – 123, 2017. ISSN 1876-0341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.09.008>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034116301472>.
- [5] M. Besnard, S. Lastere, A. Teissier, V. Cao-Lormeau, and D. Musso. Evidence of perinatal transmission of zika virus, french polynesia, december 2013 and february 2014. *Eurosurveillance*, 19(13):20751, 2014.
- [6] F. Brauer, C. Castillo-Chavez, and C. Castillo-Chavez. *Mathematical models in population biology and epidemiology*, volume 1. Springer, 2012.
- [7] F. Brauer, C. Castillo-Chávez, E. De La Pava, K. Barley, C. W. Castillo-Garsow, D. Chowell, B. Espinoza, P. G. Parra, C. H. Suarez, and V. M. Moreno. Modelos de la propagación de enfermedades infecciosas. *Ithaca NY, págs*, 2014.
- [8] D. O. Carvalho, A. R. McKemey, L. Garziera, R. Lacroix, C. A. Donnelly, L. Alphey, A. Malavasi, and M. L. Capurro. Suppression of a field population of aedes aegypti in brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(7):1–15, 07 2015. doi: 10.1371/journal.pntd.0003864. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003864>.
- [9] N. A. Castañeda Arias. Modelo basado en agentes para la evaluación de estrategias de control del zika., Febrero 2018. URL <http://www.bdigital.unal.edu.co/62332/>.

- [10] N. Chitnis, J. M. Hyman, and J. M. Cushing. Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model. *Mathematical Biology*, 70(1):34–73, 2008.
- [11] J. K. Chye, C. T. Lim, K. B. Ng, J. M. Lim, R. George, and S. K. Lam. Vertical transmission of dengue. *Clinical Infectious Diseases*, 25(6):1374–1377, 1997.
- [12] V. Colizza, A. Barrat, M. Barthélemy, and A. Vespignani. The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(7):2015–2020, 2006.
- [13] T. V. B. de Araújo, R. A. de Alencar Ximenes, D. de Barros Miranda-Filho, W. V. Souza, U. R. Montarroyos, A. P. L. de Melo, S. Valongueiro, C. Braga, S. P. Brandão Filho, M. T. Cordeiro, et al. Association between microcephaly, zika virus infection, and other risk factors in brazil: final report of a case-control study. *The Lancet infectious diseases*, 2017.
- [14] I. N. de Salud. Instituto nacional de salud, Mayo 2018. URL <http://www.ins.gov.co>.
- [15] S. de Vigilancia en Salud Pública. Sistema de vigilancia en salud pública, Mayo 2018. URL <https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/SIVIGILA.aspx>.
- [16] O. Diekmann, J. Heesterbeek, and J. Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of Mathematical Biology*, 28(4):365–382, 1990. doi: 10.1007/BF00178324. URL <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0025159677&doi=10.1007%2fBF00178324&partnerID=40&md5=e356e932134e4b19127ab7f385e922a1>. cited By 1559.
- [17] L. Gómez. Modelos epidemiológicos en R: el libro EpiEstim. Master’s thesis, Universidad de Granada, 2012.
- [18] R. Hamel, F. Liégeois, S. Wichit, J. Pompon, F. Diop, L. Talignani, F. Thomas, P. Desprès, H. Yssel, and D. Missé. Zika virus: epidemiology, clinical features and host-virus interactions. *Microbes and Infection*, 18(7):441 – 449, 2016. ISSN 1286-4579. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.03.009>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457916300193>.
- [19] H. W. Hethcote. The mathematics of infectious diseases. *SIAM review*, 42(4): 599–653, 2000.
- [20] S. Ios, H.-P. Mallet, I. L. Goffart, V. Gauthier, T. Cardoso, and M. Herida. Current zika virus epidemiology and recent epidemics. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 44(7):302 – 307, 2014. ISSN 0399-077X. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.04.008>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X14001085>.

- [21] D. A. Joubert, T. Walker, L. B. Carrington, J. T. De Bruyne, D. H. T. Kien, N. L. T. Hoang, N. V. V. Chau, I. Iturbe-Ormaetxe, C. P. Simmons, and S. L. O'Neill. Establishment of a wolbachia superinfection in aedes aegypti mosquitoes as a potential approach for future resistance management. *PLOS Pathogens*, 12(2):1–19, 02 2016. doi: 10.1371/journal.ppat.1005434. URL <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005434>.
- [22] W. O. Kermack and A. G. McKendrick. Contributions to the mathematical theory of epidemics. ii.—the problem of endemcity. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 138 (834):55–83, 1932.
- [23] W. O. Kermack and A. G. McKendrick. Contributions to the mathematical theory of epidemics—i. *Bulletin of mathematical biology*, 53(1-2):33–55, 1991.
- [24] A. J. Kucharski, S. Funk, R. M. Eggo, H.-P. Mallet, W. J. Edmunds, and E. J. Nilles. Transmission dynamics of zika virus in island populations: A modelling analysis of the 2013–14 french polynesia outbreak. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(5):1–15, 05 2016. doi: 10.1371/journal.pntd.0004726. URL <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004726>.
- [25] R. S. Lanciotti, O. L. Kosoy, J. J. Laven, J. O. Velez, A. J. Lambert, A. J. Johnson, S. M. Stanfield, and M. R. Duffy. Genetic and serologic properties of zika virus associated with an epidemic, yap state, micronesia, 2007. *Emerging infectious diseases*, 14(8):1232, 2008.
- [26] P. E. Lekone and B. F. Finkenstädt. Statistical inference in a stochastic epidemic seir model with control intervention: Ebola as a case study. *Biometrics*, 62(4):1170–1177, 2006.
- [27] C. A. Manore, K. S. Hickmann, S. Xu, H. J. Wearing, and J. M. Hyman. Comparing dengue and chikungunya emergence and endemic transmission in a. aegypti and a. albopictus. *Journal of Theoretical Biology*, 356:174 – 191, 2014. ISSN 0022-5193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.04.033>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002251931400263X>.
- [28] C. J. Mode and C. K. Sleeman. *Stochastic processes in epidemiology: HIV/AIDS, other infectious diseases, and computers*. World Scientific, 2000.
- [29] O. A. Montesinos-López and C. M. Hernández-Suárez. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *salud pública de méxico*, 49(3):218–226, 2007.
- [30] D. Musso, T. Nhan, E. Robin, C. Roche, D. Bierlaire, K. Zisou, A. S. Yan, V. Cao-Lormeau, and J. Broult. Potential for zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in french polynesia, november 2013 to february 2014. *Eurosurveillance*, 19(14):20761, 2014.
- [31] D. Musso, C. Roche, E. Robin, T. Nhan, A. Teissier, and V.-M. Cao-Lormeau. Potential sexual transmission of zika virus. *Emerging infectious diseases*, 21(2): 359, 2015.

- [32] K. Nikolopoulos, A. Litsa, F. Petropoulos, V. Bougioukos, and M. Khammash. Relative performance of methods for forecasting special events. *Journal of Business Research*, 68(8):1785–1791, 2015.
- [33] P. Padmanabhan, P. Seshaiyer, and C. Castillo-Chavez. Mathematical modeling, analysis and simulation of the spread of zika with influence of sexual transmission and preventive measures. *Letters in Biomathematics*, 4(1): 148–166, 2017. doi: 10.1080/23737867.2017.1319746. URL <https://doi.org/10.1080/23737867.2017.1319746>.
- [34] C. Paupy, H. Delatte, L. Bagny, V. Corbel, and D. Fontenille. Aedes albopictus, an arbovirus vector: From the darkness to the light. *Microbes and Infection*, 11(14):1177 – 1185, 2009. ISSN 1286-4579. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2009.05.005>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457909001051>. Forum on Chikungunya.
- [35] E. E. Petersen, J. E. Staples, D. Meaney-Delman, M. Fischer, and S. R. Ellington. Interim guidelines for pregnant women during a zika virus outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 65:30–33, 2016. URL <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6502e1>.
- [36] A. A. Rabaan, A. M. Bazzi, S. H. Al-Ahmed, M. H. Al-Ghaith, and J. A. Al-Tawfiq. Overview of zika infection, epidemiology, transmission and control measures. *Journal of Infection and Public Health*, 10(2):141 – 149, 2017. ISSN 1876-0341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.05.007>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034116300636>.
- [37] R. Ross. *The prevention of malaria*. John Murray; London, 1911.
- [38] B. Rozé, F. Najioullah, J.-L. Fergé, F. Dorléans, K. Apetse, J.-L. Barnay, E. Daudens-Vaysse, Y. Brouste, R. Césaire, L. Fagour, et al. Guillain-barré syndrome associated with zika virus infection in martinique in 2016: A prospective study. *Clinical Infectious Diseases*, 65(9):1462–1468, 2017.
- [39] J. Saldaña Meca. La modelización de la propagación de epidemias. © *Matematicalia: revista digital de divulgación matemática*, 2010, vol. 6, núm. 2, 2010.
- [40] L. S. Sepulveda-Salcedo, O. Vasilieva, H. J. Martinez-Romero, and J. H. Arias-Castro. Ross McDonald: Un modelo para la dinámica del dengue en Cali, Colombia. *Revista de Salud Pública*, 17:749 – 761, 09 2015. ISSN 0124-0064.
- [41] D. P. Shutt, C. A. Manore, S. Pankavich, A. T. Porter, and S. Y. D. Valle. Estimating the reproductive number, total outbreak size, and reporting rates for zika epidemics in south and central america. *Epidemics*, 21:63 – 79, 2017. ISSN 1755-4365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2017.06.005>. URL

- http:
[//www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1755436517300257](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1755436517300257).
- [42] C. Sims, D. Finnoff, and S. M. O'Regan. Public control of rational and unpredictable epidemics. *Journal of Economic Behavior & Organization*, 132: 161–176, 2016.
 - [43] C. . Sivigila, Instituto Nacional de Salud. Informe evento zika, colombia a periodo epidemiológico iii de 2018, 2018. URL <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ZIKA%20PE%20III%202018.pdf>.
 - [44] B.-H. Song, S.-I. Yun, M. Woolley, and Y.-M. Lee. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *Journal of Neuroimmunology*, 308:50 – 64, 2017. ISSN 0165-5728. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165572816304830>. Neuropathogenesis associated with viral infection.
 - [45] H. E. Soper. The interpretation of periodicity in disease prevalence. *Journal of the Royal Statistical Society*, 92(1):34–73, 1929.
 - [46] J. A. Tetro. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes and Infection*, 18(3):167 – 168, 2016. ISSN 1286-4579. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.12.010>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457916000083>.
 - [47] P. van den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180(1):29 – 48, 2002. ISSN 0025-5564. doi: [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00108-6). URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025556402001086>.
 - [48] J. X. Velasco. Sobre enfermedades infecciosas. *Miscelánea Matemática*, 29: 51–72, 1999.
 - [49] S. C. Weaver, F. Costa, M. A. Garcia-Blanco, A. I. Ko, G. S. Ribeiro, G. Saade, P.-Y. Shi, and N. Vasilakis. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. *Antiviral Research*, 130:69 – 80, 2016. ISSN 0166-3542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.03.010>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354216301206>.
 - [50] WHO. World health organization [who]. mosquito control: can it stop zika at source?, February 2018. URL <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/mosquito-control/en/>.
 - [51] WHO. World health organization [who]. zika situation report. neurological syndrome and congenital abnormalities, Mayo 2018. URL <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/5-february-2016/en/>.

- [52] A. B. Wilke, J. C. Beier, and G. Benelli. Transgenic mosquitoes – fact or fiction? *Trends in Parasitology*, 2018. ISSN 1471-4922. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.02.003>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471492218300254>.