

# Un modelo para AFB en abejas.

Jair Escobar

Diciembre, 2022

## Contenido

<b>1</b>	<b>Introducción.</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Preliminares.</b>	<b>2</b>
2.1	Motivación y antecedentes. . . . .	2
2.2	Descripción de la enfermedad. . . . .	2
<b>3</b>	<b>Modelo.</b>	<b>2</b>
3.1	Justificación del modelo. . . . .	3
3.2	Bien-planteamiento del modelo. . . . .	5
3.3	Puntos de equilibrio. . . . .	5
3.3.1	Equilibrio libre de enfermedad. . . . .	5
3.3.2	Equilibrio endémico. . . . .	6
3.4	Estabilidad del equilibrio libre de enfermedad. . . . .	6
3.4.1	Número reproductivo básico. . . . .	6
3.4.2	Estabilidad de Lyapunov. . . . .	7
3.5	Simulación de datos. . . . .	8
3.5.1	Elección de parámetros: . . . . .	9
3.6	Ajuste numérico. . . . .	9
3.7	Inferencia Bayesiana. . . . .	11
3.7.1	Ruido binomial. . . . .	13
3.8	Código. . . . .	14
<b>4</b>	<b>Conclusiones y trabajo futuro.</b>	<b>14</b>

## 1 Introducción.

La enfermedad de Loque Americana, AFB por sus siglas en inglés (American Foulbrood), se extiende por todo el mundo y afecta a colonias de abejas a través de las crías de estas, pues la bacteria que la produce solamente afecta a la abeja en su estado larvario, matándola para usar su cuerpo y la celda para reproducirse. En este trabajo estudiamos un modelo que sirve como extensión de un modelo para una población de abejas sanas, agregando una clase de larvas infectadas.

Demostraremos que el sistema está bien planteado y estudiamos la estabilidad del equilibrio libre de enfermedad. Además, se presenta un ejemplo de ajuste numérico e inferencia Bayesiana de parámetros para datos sintéticos con ruido y se da un intervalo de confianza para los parámetros de la enfermedad y para el equilibrio endémico.

## 2 Preliminares.

La enfermedad de Loque Americana AFB, por sus siglas en inglés (*American Foulbrood*), es causada por una bacteria de tipo bacilo llamada *P. larvae*. La enfermedad se extiende por casi todo el mundo y se caracteriza por un color negro en las celdas de las colmenas de abejas, específicamente, en aquellas que albergan larvas, las cuales mueren entre 3 y 12 días después de la infección, sin embargo, las esporas que producen la enfermedad son capaces de sobrevivir hasta 35 años [1].

### 2.1 Motivación y antecedentes.

Esta enfermedad es probablemente la más seria y peligrosa de las enfermedades en larvas de abejas, siendo de consenso general en algunos países, que identificar AFB en una de sus colmenas les obliga a destruirla inmediatamente, pues está prohibido intentar tratar la enfermedad [2]. En algunos otros, el tratamiento con *oxytetracyclina* es asistido por un profesional ante el temor de que la bacteria pueda desarrollar resistencia [3].

En México, se ha reportado una pérdida del 33% de colmenas, siendo la segunda causa, después del mal tiempo; las plagas y enfermedades, incluyendo principalmente a AFB [4], donde el gobierno propone como tratamiento la destrucción de la colmena en casos severos de la enfermedad [5].

Dicho todo esto, no debe quedar duda que es de inmediato interés aportar algo de luz al problema.

Aunque se tienen modelos generales para la interacción entre insectos y patógenos como en [6], o específicamente para abejas como en [7], en el primero se considera una población hospedera constante, mientras que en el segundo se hace un énfasis en el alcance espacial de la enfermedad. Por otro lado, en el modelo propuesto en este trabajo incorporamos cualidades de transmisión específicas de la enfermedad de AFB, así como generalizamos a una población no constante.

### 2.2 Descripción de la enfermedad.

Comenzamos presentando las características que consideramos más importantes en el comportamiento como colmena y su interacción con este agente infeccioso, siendo estos comportamientos bien conocidos y compilados en [2].

- Solo afecta a las abejas en estado larvario.
- La enfermedad es prácticamente mortal.
- Las larvas sanas se infectan a través de la interacción con abejas que las alimentan con polen contaminado.
- Las abejas pueden modificar su tasa de reclutamiento a las distintas clases de trabajo según las necesidades de la colmena.

## 3 Modelo.

Utilizaremos un modelo compartimental gobernado por un sistema de ecuaciones diferenciales, por lo que definimos 3 poblaciones disjuntas de miembros de una colmena.  $L_s$  que representa a la población de larvas sanas,  $L_I$  que representa a la población de larvas infectadas por la bacteria causante del AFB, y por último,  $B$  que representa a la población de abejas adultas.

Justificamos la elección de estas clases o compartimentos a fin de simplificar la interacción, y recordando que la vida de las abejas se caracteriza por las actividades laborales que desempeña en cada etapa de su vida [2]. En este modelo nos concentramos en la etapa más importante para la enfermedad de AFB, la cual es su estado larvario, pues es en esta etapa donde es vulnerable al virus en cuestión [1], así como consideramos una clase que identificamos como abejas adultas y que representa a todas las demás etapas en la vida de la abeja.

Naturalmente, el nacimiento y supervivencia de abejas depende de la interacción entre los miembros de la colmena. Recordemos que es la abeja reina la única de la colmena que es capaz de poner huevos, el cual es el estado previo al larvario. Por esto, consideramos  $Q$  una tasa constante de reclutamiento de larvas, las cuales asumimos que eclosionan siendo parte de la población sana, y que es hasta el contacto con polen contaminado, que estas larvas se infectan. Esta interacción entre larvas sanas y abejas adultas es la responsable de la transición de las larvas a la población infectada [1].

A continuación se especifica el sistema de ecuaciones diferenciales que modela la interacción entre estas poblaciones:

$$\begin{aligned}\dot{L}_S &= Q \left( \frac{L_S + B}{L_I + L_S + B} \right) - L_S \left( \alpha - \sigma \frac{B}{L_I + L_S + B} \right) - L_S \frac{L_I}{L_S + L_I} B \tau \\ \dot{L}_I &= L_S \frac{L_I}{L_S + L_I} B \tau - c L_I \frac{B}{L_I + L_S + B} \\ \dot{B} &= L_S \left( \alpha - \sigma \frac{B}{L_I + L_S + B} \right) - \mu B\end{aligned}\tag{1}$$

Sujeto a  $L_S(0) \geq 0$ ,  $L_I(0) \geq 0$  y  $B(0) \geq 0$ .

### 3.1 Justificación del modelo.

Nos estamos basando en el modelo propuesto por Khoury et al. [8]. En este trabajo, los autores proponen un modelo compartimental para describir las interacciones entre "abejas de colmena" y "abejas forrajeras" sin enfermedad. La similitud entre su modelo y el propuesto en este trabajo, coincide en considerar 2 poblaciones disjuntas de miembros de la colmena, una joven sin responsabilidades en el exterior y una población adulta encargada de proveer seguridad y alimento. Por lo tanto, la forma en la que interaccionan las poblaciones se considera equivalente en ambos modelos.

En [8], el reclutamiento de "abejas jóvenes" se hace a través de un parámetro de puesta de huevos por la reina, multiplicada por una proporción entre el número de "abejas forrajeras" y "abejas jóvenes". Basándonos en este comportamiento creciente (como función de proveedores de alimento) en la función de reclutamiento instantánea, en este modelo consideramos el término  $Q \left( \frac{L_S + B}{L_I + L_S + B} \right)$ , que corresponde al producto entre el parámetro de puesta de huevos por la reina, y una proporción entre "abejas forrajeras", que en nuestro caso corresponde a la población de abejas ( $B$ ) y "abejas jóvenes", que en nuestro caso corresponde a la población de larvas (sanas e infectadas) ( $L_S + L_I$ ). Esta función también satisface la propiedad de ser estrictamente creciente con límite  $Q$  (cuando  $B$  tiende a infinito).

Los autores en [8] proponen una función de transición entre "abejas jóvenes" y "abejas forrajeras" inspirados en la capacidad de las abejas para incrementar o disminuir la velocidad de maduración a fin de satisfacer las necesidades de la colmena [9]. De igual manera, en este modelo proponemos una función de transición entre clases de la forma  $L_S \left( \alpha - \sigma \frac{B}{L_I + L_S + B} \right)$ , que conserva la propiedad de tener un valor umbral que depende de la proporción entre "abejas jóvenes" y "abejas proveedoras", de manera que dependiendo de esta proporción, las abejas transitan a la clase adulta más o menos rápido.

En nuestro modelo incorporamos una clase de individuos infectados, y proponemos la función de transición de sanas a infectadas con una función inspirada en la ley de acción de masas, de manera que  $L_S B \left( \frac{L_I}{L_I + L_S} \tau \right)$  representa el número de larvas que se contagian por unidad de tiempo, con una tasa que depende de una tasa de transmisión constante  $\tau$  y de la proporción entre larvas sanas e infectadas  $\frac{L_I}{L_I + L_S}$ , que se interpreta como la presencia del virus en la colmena y satisface la propiedad de que a mayor proporción de larvas infectadas, este producto es mayor, con límite  $\tau$ .

Consideramos un parámetro constante  $c$  para la tasa de limpieza o remoción de larvas infectadas. Recordemos que la enfermedad AFB es prácticamente mortal, sin embargo las abejas han desarrollado comportamientos de limpieza dentro de sus colmenas [10], que en el caso del AFB disminuye la presencia del virus, pues

remueve de la población a los individuos infectados y es por esto que proponemos el término  $cL_I \frac{B}{L_I + L_S + B}$ , como la cantidad de larvas infectadas que son removidas por unidad de tiempo, y que depende de la proporción de abejas adultas respecto a la población total, basándonos en el hecho de que una población enteramente susceptible es más eficiente al limpiar su colmena que una población parcialmente infectada [11]. Matemáticamente, tenemos una función creciente respecto al número de abejas adultas que tiende a  $c \cdot L_I$ , la cantidad máxima de remoción de larvas infectadas por unidad de tiempo. Por último, al igual que en [8], consideramos una tasa de muerte  $\mu$ , únicamente para abejas adultas, por lo que asumimos que todas las larvas que se mantienen sanas, pasarán a la clase de abejas adultas (las larvas sanas no mueren). En el modelo que presentamos la población no se considera cerrada.

Acordemos que  $[u]$  representa las unidades de  $u$ , y llamemos  $[individuos] = i$ ,  $[tiempo] = t$ . Mostramos en Tabla 1 las unidades de los parámetros de nuestro modelo.

Modelo	
$[B] = [L_S] = [L_I] = i$	B es el número de abejas adultas (clase 'trabajadora'), $L_I$ son las larvas enfermas y $L_S$ son las larvas sanas..
$[Q] = \frac{i}{t}$	$Q$ la tasa de reclutamiento de larvas sanas.
$[\alpha] = \frac{1}{t}$	$\alpha$ es la tasa de transición de la clase 'Larva' a la clase 'Trabajadora'.
$[\sigma] = \frac{1}{t}$	$\left(\alpha - \sigma \frac{B}{L_I + L_S + B}\right)$ representa la intensidad por unidad de tiempo de una feromona de reclutamiento. Se pide $\alpha \leq \sigma$ .
$[\tau] = \frac{1}{it}$	$\tau$ es la tasa de transmisión de la bacteria entre las clases de abejas adultas y larvas sanas.
$[c] = \frac{1}{t}$	$c$ es la tasa de remoción de larvas infectadas. Tiene que ver con la capacidad de las abejas de limpiar su colmena de cadáveres.
$[\mu] = \frac{1}{t}$	$\mu$ es la tasa de muerte de abejas adultas.

Tabla 1: Recapitulación de parámetros del modelo.

### 3.2 Bien-planteamiento del modelo.

En el contexto de física o biología, trabajamos con cantidades que sólo tiene sentido que sean no negativas, por lo que decimos que un modelo está bien planteado si dadas condiciones iniciales no-negativas, existe una solución única y la trayectoria que define la solución también es no-negativa para cada instante.

Nuestro sistema de ecuaciones diferenciales es al menos 2 veces continuamente diferenciable en el abierto  $L_S, L_I, B > 0$ , donde el teorema de Picard-Lindelöf aplica y nos asegura la existencia y unicidad de la solución. Resta mostrar que esta solución tiene sentido biológico.

Supongamos condiciones iniciales  $L_S(0) = L_{S_0} \geq 0$ ,  $L_I(0) = L_{I_0} \geq 0$  y  $B(0) = B_0 \geq 0$ . Consideraremos algunos casos extremos y notaremos que el campo vectorial no apunta nunca en dirección exterior al primer octante, para condiciones iniciales en la frontera del mismo.

Lidiamos particularmente con el caso  $L_{S_0} = L_{I_0} = B_0 = 0$ , donde el sistema dinámico no está bien definido, sin embargo, estas condiciones iniciales no son de interés biológico, pues no hay población y por lo tanto no hay dinámica.

Cuando  $L_{S_0} = 0 = L_{I_0}$ ,  $B_0 > 0$ , entonces no hay enfermedad y por lo tanto la dinámica corresponde a la de una población sana, con condición inicial  $L_S = 0$ , que satisface (en el límite cuando  $L_S \rightarrow 0^+$ )

$$\dot{L}_S \Big|_{L_S=0} = Q > 0$$

De manera que el campo vectorial apunta en la dirección positiva del eje  $L_S$ , y se mantiene constante en el  $L_I$ . Esto a su vez implica que el campo vectorial está en el espacio definido por  $\mathbb{R}_0^+ \times \mathbb{R}_0^+ \times \mathbb{R}$  (no escapa a través del plano  $L_S \times L_I$ ).

En la frontera del octante donde  $L_{S_0} + L_{I_0} > 0$  y  $B_0 > 0$ , hay dos casos,  $(L_{S_0} = 0, L_{I_0} > 0)$  y  $(L_{S_0} > 0, L_{I_0} = 0)$ . En el primer caso se verifica que  $\dot{L}_S \Big|_{L_S=0} = Q > 0$  y en el segundo que  $\dot{L}_I \Big|_{L_I=0} = 0$ , igual que en el caso anterior, el campo vectorial no apunta al exterior del primer octante.

Luego, cuando consideramos la frontera del primer octante donde  $B_0 = 0$  y  $L_{S_0} + L_{I_0} > 0$ , entonces hay dos casos,  $\dot{B} \Big|_{B=0} = L_S > 0$  o  $\dot{B} \Big|_{B=0} = 0$ , pero en cualquiera de éstos se tiene que la solución no escapa por el eje  $B$ , lo que nos permite concluir que la trayectoria de la solución se mantiene en el primer octante cerrado, para cualquier tiempo  $t > 0$ .

### 3.3 Puntos de equilibrio.

Un punto del espacio  $x^*$  es un equilibrio del sistema dinámico  $x' = G(x(t))$  si es constante y satisface  $G(x^*) = 0$ . Estos puntos son de especial interés porque se pueden estudiar sus propiedades cualitativas como la estabilidad, a fin de conocer el comportamiento del sistema para condiciones iniciales cercanas a estos equilibrios, como se verá más adelante. En el contexto de epidemiología, conocer la estabilidad del equilibrio libre de enfermedad nos permite responder a la pregunta "¿Qué pasa si a una población enteramente susceptible se le incorpora un individuo infectado?".

#### 3.3.1 Equilibrio libre de enfermedad.

Tomando  $L_I = 0$ , podemos notar que  $\dot{L}_i = 0$ ,  $\forall t > 0$  y por lo tanto define un modelo libre de enfermedad que podemos estudiar y que coincide con un caso particular del modelo estudiado en [8].

$$\begin{aligned} \dot{L}_S &= Q - L_S \left( \alpha - \sigma \frac{B}{L_S + B} \right) \\ \dot{B} &= L_S \left( \alpha - \sigma \frac{B}{L_S + B} \right) - \mu B \end{aligned}$$

Igualando las derivadas a cero, hacemos la observación

$$\left(\dot{B} = 0 \wedge \dot{L}_S = 0\right) \Leftrightarrow \left(\dot{B} + \dot{L}_S = 0 \wedge \dot{B} - \dot{L}_S = 0\right)$$

Con la cual obtenemos las ecuaciones

$$\begin{aligned} Q &= \mu B \\ 2L_S \left( \alpha - \sigma \frac{B}{L_S + B} \right) &= Q + \mu B \end{aligned}$$

Se sigue que  $B = \frac{Q}{\mu}$  y sustituyendo en la segunda ecuación obtenemos

$$\begin{aligned} L_S \left( \alpha - \sigma \frac{B}{L_S + B} \right) &= Q \\ \alpha L_S (L_S + B) - \sigma L_S B &= Q(L_S + B) \\ \alpha L_S^2 + L_S(\alpha B - \sigma B - Q) - QB &= 0 \\ \frac{Q}{2\mu\alpha} \left( -(\alpha - \sigma - \mu) \pm \sqrt{(\alpha - \sigma - \mu)^2 + 4\alpha\mu} \right) &= L_S \end{aligned}$$

Notamos que sólo una tiene sentido biológico, y dado que ya demostramos que el modelo está bien planteado, la raíz negativa nunca puede ocurrir con condiciones iniciales no negativas.

Así, el equilibrio del modelo libre de enfermedad es

$$(L_S^*, L_I^*, B^*) = \left( \frac{Q}{2\mu\alpha} \left( -(\alpha - \sigma - \mu) + \sqrt{(\alpha - \sigma - \mu)^2 + 4\alpha\mu} \right), 0, \frac{Q}{\mu} \right)$$

### 3.3.2 Equilibrio endémico.

Se utilizó el software Maxima para resolver el sistema algebraico, sin embargo el tiempo de cómputo fue excesivamente largo (+5 horas), por lo que procedemos únicamente con el análisis de estabilidad del punto de equilibrio libre de enfermedad y se menciona brevemente una aproximación en la sección de inferencia Bayesiana.

## 3.4 Estabilidad del equilibrio libre de enfermedad.

A fin de proveer un análisis de estabilidad, consideraremos el método de matriz de próxima generación para obtener una expresión explícita del número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$ , el cual se define como el promedio del número de casos secundarios provocados por un individuo infeccioso en una población enteramente susceptible. Luego, con esta expresión se identificará la relación entre este umbral y las condiciones de estabilidad para la linealización del sistema alrededor del equilibrio libre de enfermedad.

### 3.4.1 Número reproductivo básico.

Recordamos el método de matriz de próxima generación brevemente.

Dado un sistema dinámico para  $x(t) \in \mathbb{R}^n$ ,  $y(t) \in \mathbb{R}^m$  de la forma

$$\begin{aligned} x'_i &= f_i(x, y), & i &= 1, \dots, n \\ y'_i &= g_i(x, y), & i &= 1, \dots, m \end{aligned}$$

Donde  $x_i$  es el número de individuos en la clase infecciosa  $i$ ,  $y_i$  es el número de individuos en la clase no-infecciosa  $i$ , nos concentramos en los compartimentos asociados a individuos infectados, reescribimos para cada  $i = 1, \dots, n$

$$x'_i = \mathcal{F}_i(x, y) - \mathcal{V}_i(x, y)$$

Donde  $\mathcal{F}_i$  y  $\mathcal{V}_i$  corresponden a funciones de tasa de reclutamiento y remoción de la clase infecciosa  $i$ , respectivamente.

En tal caso, si  $(0, y_0)$  es el equilibrio libre de enfermedad, se definen las matrices

$$(F)_{ij} = \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j} \Big|_{(0, y_0)}, \quad (V)_{ij} = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j} \Big|_{(0, y_0)},$$

Y se define

$$\mathcal{R}_0 := \rho(FV^{-1})$$

Donde  $\rho$  es la función que devuelve el radio espectral de una matriz.

En nuestro modelo hay una única clase asociada a infecciones, específicamente  $L_I$ , de manera que  $\mathcal{F}$  y  $\mathcal{V}$  son campos vectoriales de dimensión 1, que tienen la forma

$$\dot{L}_I = \underbrace{L_S \frac{L_I}{L_I + L_S} B \tau}_{\mathcal{F}} - \underbrace{c L_I \frac{B}{L_I + L_S + B}}_{\mathcal{V}}$$

Y por tanto las matrices  $F$  y  $V$  también son 1-dimensionales. Si denotamos por  $(L_S^*, 0, B^*)$  al equilibrio libre de enfermedad, las calculamos como

$$\begin{aligned} F &= \frac{\partial \mathcal{F}}{\partial L_I} \Big|_{(L_S^*, 0, B^*)} \\ &= \frac{\partial}{\partial L_I} \left( L_S \frac{L_I}{L_I + L_S} B \tau \right) \Big|_{(L_S^*, 0, B^*)} \\ &= L_S \frac{L_S}{(L_I + L_S)^2} B \tau \Big|_{(L_S^*, 0, B^*)} \\ &= B^* \tau \end{aligned}$$

Y análogamente,

$$V = \frac{c B^*}{L_S^* + B^*}$$

Por lo que el número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$  se calcula como

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_0 &= \rho(FV^{-1}) \\ &= FV^{-1} \\ &= \tau B^* \frac{L_S^* + B^*}{c B^*} \\ &= \frac{\tau}{c} (L_S^* + B^*) \end{aligned}$$

Se verifica que es adimensional y podemos interpretarlo como sigue: Recordemos que  $\tau$  es la tasa de transmisión de la bacteria entre larvas infectadas y larvas sanas (a través de las abejas adultas), mientras que  $c$  es la tasa de remoción de las larvas infectadas (de la colmena). Así, representándolo sin simplificar  $\frac{\tau B^*}{c B^* / (L_S^* + B^*)}$  es el número de larvas sanas que son infectadas por una larva infectada (a través de la interacción con las abejas adultas) durante el periodo de tiempo que no es removida de la colmena.

### 3.4.2 Estabilidad de Lyapunov.

Decimos que un punto de equilibrio  $x^*$  de un sistema dinámico  $x' = G(x(t))$  es asintóticamente estable si existe  $\delta > 0$  tal que si  $\|x(0) - x^*\| < \delta$  entonces que  $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t) - x^*\| = 0$ .

La idea de esta definición es que si tomamos condiciones iniciales suficientemente cercanas al equilibrio, cuando evolucionamos el sistema dinámico no sólo no nos alejamos, si no que nos acercamos asintóticamente.

Estudiamos la estabilidad a partir de la linealización de nuestro sistema, dado por la matriz de derivadas parciales

$$J(L_S^*, L_I^* = 0, B^*) = \begin{pmatrix} -\alpha + \sigma \frac{B^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} & \frac{-Q}{(L_S^* + B^*)} - \frac{\sigma L_S^* B^*}{(L_S^* + B^*)^2} - B^* \tau & \sigma \frac{L_S^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} \\ 0 & B^* \tau - \frac{cB^*}{L_S^* + B^*} & 0 \\ \alpha - \sigma \frac{B^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} & \frac{\sigma L_S^* B^*}{(L_S^* + B^*)^2} & -\sigma \frac{L_S^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} - \mu \end{pmatrix}$$

Condiciones suficientes para la estabilidad asintótica del equilibrio del sistema original es que los eigenvalores de la matriz asociada a la linealización tengan parte real negativa. Procedemos a calcular su polinomio característico

$$\begin{aligned} p(\lambda) &= \left( -\alpha + \sigma \frac{B^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} - \lambda \right) \left( B^* \tau - \frac{cB^*}{L_S^* + B^*} - \lambda \right) \left( -\sigma \frac{L_S^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} - \mu - \lambda \right) \\ &\quad + \left( \alpha - \sigma \frac{B^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} \right) \left( - \left( B^* \tau - \frac{cB^*}{L_S^* + B^*} - \lambda \right) \sigma \frac{L_S^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} \right) \\ &= \left( B^* \tau - \frac{cB^*}{L_S^* + B^*} - \lambda \right) \left[ \left( -\alpha + \sigma \frac{B^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} - \lambda \right) \left( -\sigma \frac{L_S^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} - \mu - \lambda \right) \right. \\ &\quad \left. - \left( \alpha - \sigma \frac{B^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} \right) \sigma \frac{L_S^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} \right] \end{aligned}$$

De lo anterior es evidente que  $\lambda_1 = B^* \tau - \frac{cB^*}{L_S^* + B^*}$  es un eigenvalor negativo si y sólo si  $\mathcal{R}_0 < 1$ , como se esperaba. Ahora, veamos que los dos eigenvalores restantes corresponden a las raíces del polinomio

$$\begin{aligned} p_2(\lambda) &= \left( -\alpha + \sigma \frac{B^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} - \lambda \right) \left( -\sigma \frac{L_S^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} - \mu - \lambda \right) - \left( \alpha - \sigma \frac{B^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} \right) \sigma \frac{L_S^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} \\ &= \lambda^2 + \lambda \left( \alpha + \mu + \sigma \frac{L_S^{*2} - B^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} \right) + \mu \left( \alpha - \sigma \frac{B^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} \right) \end{aligned}$$

Con raíces

$$\lambda_{2,3} = \frac{1}{2} \left( \sigma \frac{B^{*2} - L_S^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} - \alpha - \mu \pm \sqrt{\left( \sigma \frac{B^{*2} - L_S^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} - \alpha - \mu \right)^2 - 4\mu \left( \alpha - \sigma \frac{B^{*2}}{(L_S^* + B^*)^2} \right)} \right)$$

Que se puede simplificar para mostrar que

$$2 \cdot \lambda_{2,3} = \left( \sigma \frac{B^* - L_S^*}{L_S^* + B^*} - \alpha - \mu \right) \pm \left| \sigma \frac{B^* - L_S^*}{L_S^* + B^*} - \alpha + \mu \right|$$

No es cierto que estos eigenvalores sean negativos para cualesquier elecciones de parámetros  $\alpha, \sigma, \mu, Q$ , sin embargo, podemos asegurar que ambos son negativos si se satisface la relación  $\sigma \frac{B^* - L_S^*}{L_S^* + B^*} < \alpha$ , que tiene relación con la función de reclutamiento a la clase de abejas adultas. Se conjetura que de no satisfacerse esta relación, no hay estabilidad y el sistema tiende a la extinción.

Cuando sí se cumple esta condición, podemos decir que el equilibrio libre de enfermedad es asintóticamente estable.

### 3.5 Simulación de datos.

En las siguientes secciones, se aproxima la solución de un problema inverso. Es decir, dada una elección de parámetros, se aproximan las curvas solución y se consideran esos valores, agregándoles un ruido, como si fueran observaciones reales y se quisiera ajustar parámetros.

En la Tabla 2, describimos el parámetro y especificamos su valor. Más adelante justificamos la elección de estos parámetros.



$Q = 2 \cdot 10^3$	La tasa de puesta para la reina.
$\alpha = 0.25$	Parámetro de maduración de larvas.
$\sigma = 0.75$	Parámetro asociado al cuidado de las larvas.
$\mu = 0.037$	Tasa de muerte de abejas adultas.
$\tau = 10^{-4}$	Tasa de transmisión de la enfermedad.
$c = 0.5$	Tasa de remoción de cadáveres de larvas infectadas.

Tabla 2: Parámetros reales usados para simular datos.

### 3.5.1 Elección de parámetros:

$Q = 2000$  es la cantidad promedio de huevos que pone una reina sana [2]. Sin embargo, en este trabajo estamos asumiendo que todos los huevecillos eclosionan, lo cual no es necesariamente cierto.

Los parámetros  $\alpha$  y  $\sigma$  en conjunto tienen la siguiente interpretación: Cuando hay 3 veces más larvas sanas que abejas, hay desabasto de comida/cuidados, por lo que la reina libera una feromona de maduración que hace que algunas larvas pasen a la clase de abejas adultas para satisfacer las necesidades de la colmena. Esta proporción 3 a 1 se obtiene en el trabajo hecho en [12] y coincide con la observación hecha en [8] sobre estos parámetros.

$\mu = 1/26.5 \approx 0.037$ , pues desde [2] sabemos que una abeja trabajadora vive entre 15 y 38 días, así que tomamos la media como promedio de vida y por lo tanto el inverso como tasa de muerte.

$\tau$  es una tasa de transmisión, y en este ejercicio se considera  $\tau = 10^{-4}$ , un valor pequeño.

Por ultimo,  $c = 0.5$  es la tasa en la que las colmenas son capaces de limpiar los cadáveres de sus larvas infectadas, reduciendo la proliferación de la enfermedad. La elección de este parámetro se basa en el trabajo hecho en [12], donde se observa que abejas sanas tardan a lo mucho 2 días en limpiar los cadáveres de sus larvas muertas por climas extremos. Aunque este parámetro no sea inmediatamente relacionable con nuestro contexto, nos da una pauta inicial para elegir el parámetro de limpieza como el inverso del número de días que tardan en remover un cadáver.

## 3.6 Ajuste numérico.

El código en *python* está disponible en un repositorio público de Github, donde utilizaremos *scipy* para aproximar una solución de este problema inverso. Con este modelo como el real, consideraremos la siguiente situación:

- Cada 7 días, un apicultor visita *una* colmena, la cual sabe que inició con 100 larvas sanas, 1 larva infectada y 20 abejas adultas. En estos días de visita, cuenta *aproximadamente* el número de larvas sanas, las cuales son identificables por tener un color blanquecino en la colmena, también cuenta *aproximadamente* el número de larvas infectadas, el cual es identificable por habitar una celda de color negro, característico de la enfermedad. Sin embargo, en cada visita le es imposible contar el número de abejas adultas pues no se encuentran en la colmena (están forrajeando).

Modelaremos la *aproximación* del conteo como una variable aleatoria con distribución binomial de parámetros  $n, p$ , donde  $n$  es el número real de larvas sanas (infectadas) y  $p = 0.85(0.80)$ . Esto se interpreta como una dificultad para contar celdas de larvas, lo que nos lleva a una *subestimación* del número de larvas sanas e infectadas.

Presentamos en la Figura 1 las gráficas del modelo real y la subestimación hecha por el apicultor durante 119 días (17 semanas).

Luego, utilizamos la función *minimize()* de *lmfit* para resolver el problema de optimización definido por la función de pérdida cuadrática que involucra solamente los datos de larvas sanas e infectadas.

Presentamos en la Figura 2 el ajuste numérico de los parámetros y la gráfica del modelo real, la subestimación y el ajuste obtenido.

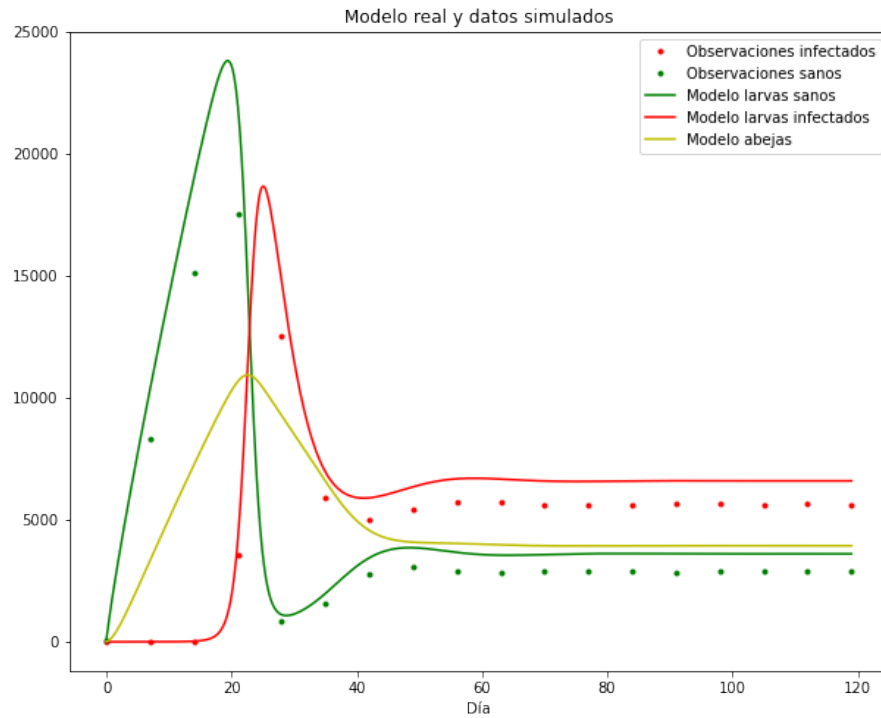


Figura 1: Gráfica del modelo real y los datos simulados. Poblaciones reales de larvas sanas (verde), larvas infectadas (rojo) y abejas (amarillo).

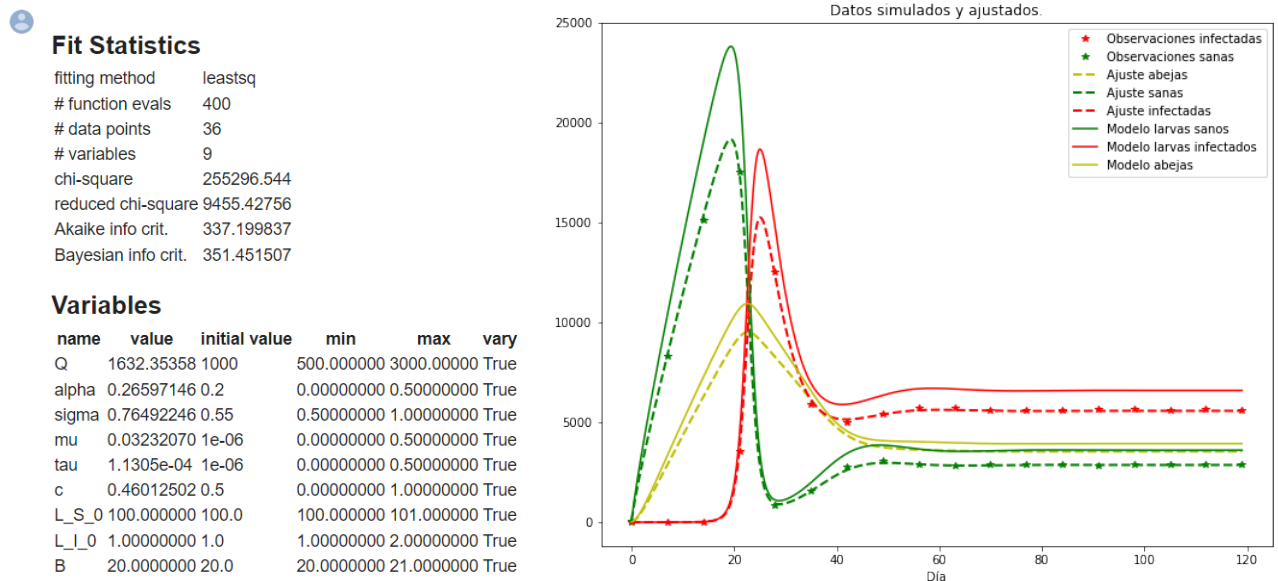


Figura 2: Parámetros ajustados (izquierda) y modelo obtenido de resolver el problema inverso (derecha) en líneas punteadas.

El ajuste de parámetros respeta la subestimación del número de larvas enfermas y sanas. Aún sin datos, el número de abejas ajustadas se mantiene cerca del número de abejas reales. En general el ajuste es muy bueno y conserva las cualidades del modelo original, aún con la subestimación de datos reales.

### 3.7 Inferencia Bayesiana.

En esta sección, se lleva a cabo un ejercicio de inferencia utilizando el método de Markov-Chain Monte Carlo (MCMC) para simular la distribución posterior de algunos parámetros de interés.

Se considera un nuevo conjunto de datos observados, que ahora se obtienen de suponer un ruido Poisson, así como se retoman los datos de la sección anterior, que llamaremos ruido Binomial, para comparar el desempeño según el tipo de ruido.

Al igual que en la sección anterior, consideramos los parámetros verdaderos de la Tabla 2. Con estos, se simulan datos cada 7 días que siguen distribución Poisson de parámetro dado por la solución de la ecuación diferencial, en este caso de larvas infectadas  $L_I$ .

Así, obtenemos 18 observaciones del número de larvas infectadas con las que se hará inferencia.

Retomamos el método de la sección anterior para estos nuevos datos y se consigue una estimación de parámetros  $\hat{Q}, \hat{\alpha}, \hat{\sigma}, \hat{\mu}, \hat{\tau}, \hat{c}$  que se ajustan muy bien a los datos observados y que para más detalles se puede consultar el repositorio en Github. En el contexto de la enfermedad que estamos modelando, los parámetros asociados a las características de esta enfermedad son los parámetros  $\tau$  y  $c$ , relacionados con la tasa de transmisión de la enfermedad y tasa de remoción de cuerpos infecciosos, respectivamente. Además, consideramos que podría ser de interés la tasa de muerte de las abejas adultas  $\mu$ , pues aún sabiendo que la enfermedad no les afecta directamente, su esperanza de vida sí podría verse afectada por la salud general de la colmena a la que pertenecen.

Buscaremos entonces simular observaciones de los parámetros  $\mu, \tau$  y  $c$ . Para ello, asumimos el siguiente esquema:

- Los parámetros  $Q, \alpha$  y  $\sigma$  se consideran conocidos y constantes, pues se asocian a parámetros independientes a la enfermedad, propios del comportamiento natural de las abejas y bien documentados en trabajos como [2].
- Sean  $\pi_\mu, \pi_\tau, \pi_c$  distribuciones a priori de los parámetros  $\mu, \tau, c$ , respectivamente.
- Dada una realización de estas distribuciones a priori, el número de larvas infectadas sigue una distribución Poisson con parámetro igual a la solución del sistema de EDOs para estos parámetros observados y en tal caso, podemos calcular la verosimilitud como el producto de densidades Poisson evaluadas en los números de larvas infectadas observadas y con parámetro dado por la trayectoria que define la solución del sistema dinámico. Específicamente,

$$L(\vec{L}_I | \mu, \tau, c) = \prod_{i=1}^{18} f_i(l_i), \quad \text{donde } f_i \text{ f.d.p. } Poisson(L_I(18 \cdot i)), \text{ con } L_I \text{ solución de (1),}$$

$l_i$  los datos observados.

Específicamente, consideramos  $\mu \sim Gamma(\hat{\mu}, 1)$ ,  $\tau \sim Gamma(\hat{\tau}, 1)$  y  $c \sim Gamma(\hat{c}, 1)$  como distribuciones apriori. Elegimos distribuciones Gamma (o exponenciales) por tener soporte en los reales positivos, así como ser sencillo el control del primer y segundo momento. Elegimos estos hiperparámetros de manera que tengan media  $\hat{\mu}, \hat{\tau}, \hat{c}$  respectivamente, así como varianza 1 tratando de no ser excesivamente informativos. A continuación se describe brevemente la configuración de la caminata aleatoria.

Usando el módulo de *pytwalk* de *python* se realizan 100,000 iteraciones del método de twalk, usando como realizaciones de la distribución posterior iniciales  $x_0$  y  $x_{p0}$  aproximaciones a los problemas de optimización de mínimos cuadrados como en la sección anterior y al problema de optimización de minimizar el negativo de la función de logverosimilitud de  $\mu, \tau$  y  $c$ .

Se obtiene una tasa de aceptación de aproximadamente 20%. Después, se hace adelgazamiento de tamaño de paso 90 y se descarta un periodo de calentamiento del 15% de las iteraciones iniciales, con lo que se obtiene una subcadena de autocorrelación cercana a cero, como se observa en la Figura 3. Por último, se muestran los histogramas de las simulaciones de distribuciones posteriores y se muestran los valores constantes de los parámetros reales en la Figura 4.

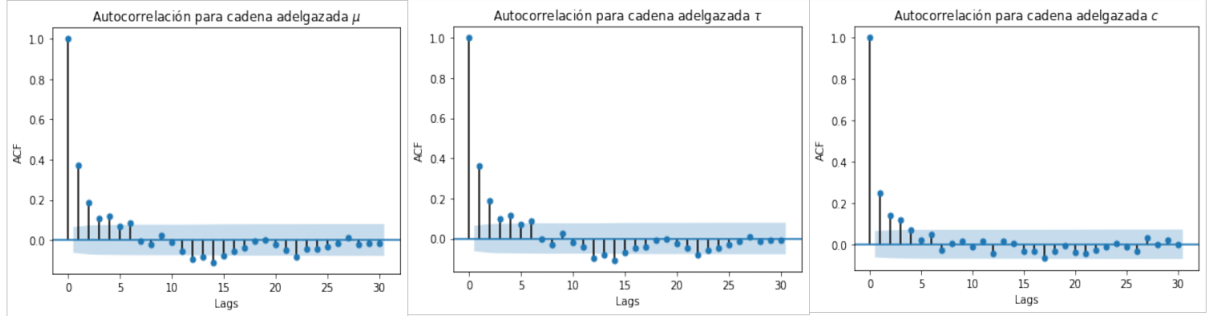


Figura 3: Autocorrelación de las cadenas adelgazadas.

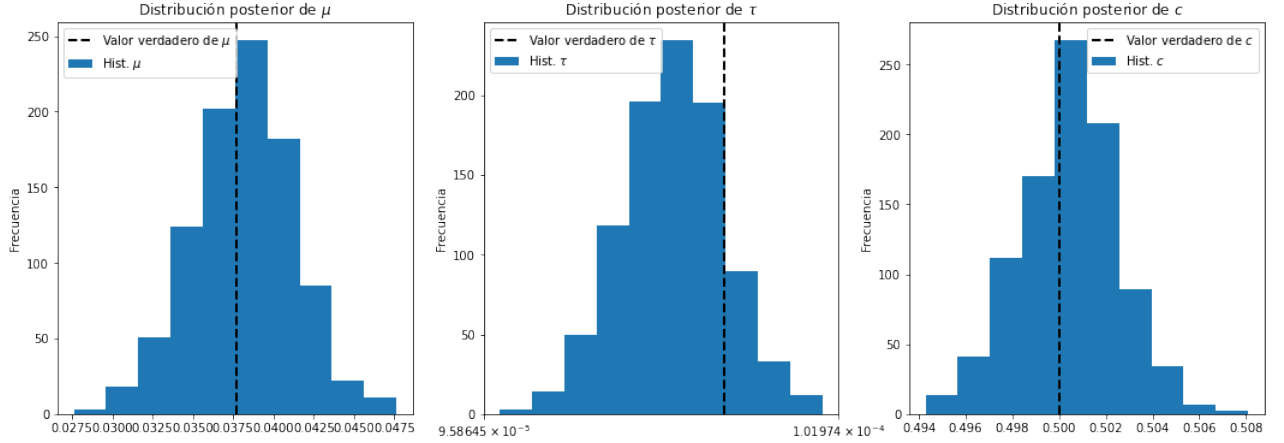


Figura 4: Histogramas de los valores de la cadena y parámetro real para comparación.

Como vemos, en cada caso el valor real está dentro de aquellos valores simulados de la distribución posterior y en los casos de la tasa de muerte  $\mu$  y tasa de remoción  $c$  se encuentran muy cerca de la media.

Con estos resultados, somos capaces de proveer un intervalo de probabilidad para los valores de estos parámetros, así como proponer bandas de probabilidad de las trayectorias soluciones a la ecuación diferencial, que es lo que se hace a continuación.

Se obtienen intervalos de 95% de probabilidad para cada parámetro y se muestran en la Tabla 3.

Cuantil	$\mu$	$\tau$	$c$
2.5%	0.0320	$9.7 \cdot 10^{-5}$	0.4965
50%	0.0383	$9.9 \cdot 10^{-5}$	0.5005
97.5%	0.0442	$1.009 \cdot 10^{-4}$	0.5045
Real	0.0377	$10^{-4}$	0.5

Tabla 3: Intervalos de probabilidad y valores reales de los parámetros.

Con las curvas aceptadas, es decir, con la curva definida por cada triada de la simulación de distribución posterior  $\mu, \tau, c$ , se calcula puntualmente (para cada  $t \in (0, 119)$ ) una banda de confianza del 95% con la distribución del número de larvas infectadas y se presentan en la Figura 5, en donde nos concentramos en el intervalo de tiempo del pico de larvas infectadas y la convergencia al equilibrio endémico en esta población específicamente para apreciar el ancho de banda. Este argumento se repite para cada compartimento y en la Figura 6 se muestran las bandas de confianza para el equilibrio endémico.

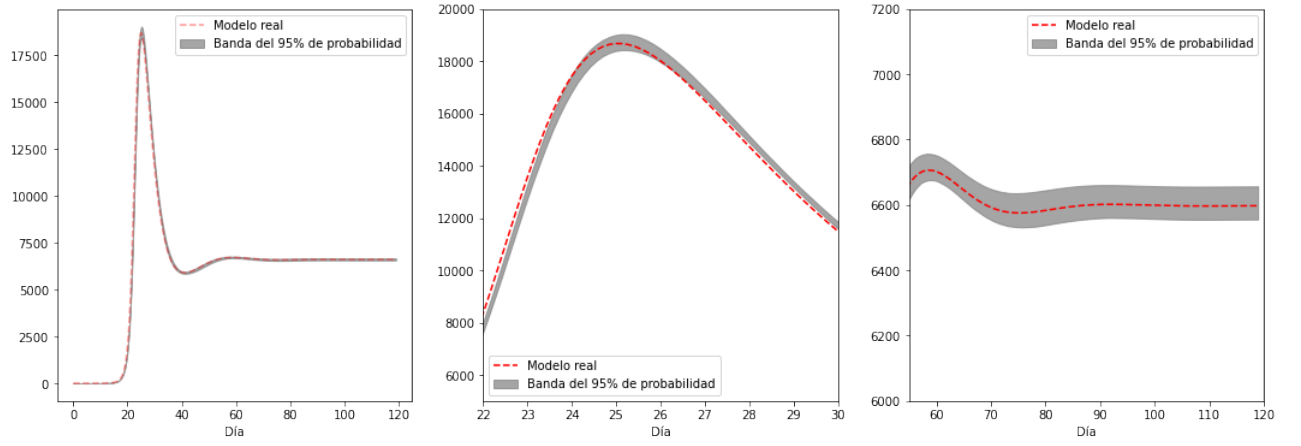


Figura 5: Banda definida por los intervalos de 95% de probabilidad y población de larvas infectadas del modelo real.  
En el intervalo de tiempo total de 119 días (izquierda), un zoom al pico de infectados (centro) y dinámica final de la epidemia (derecha).

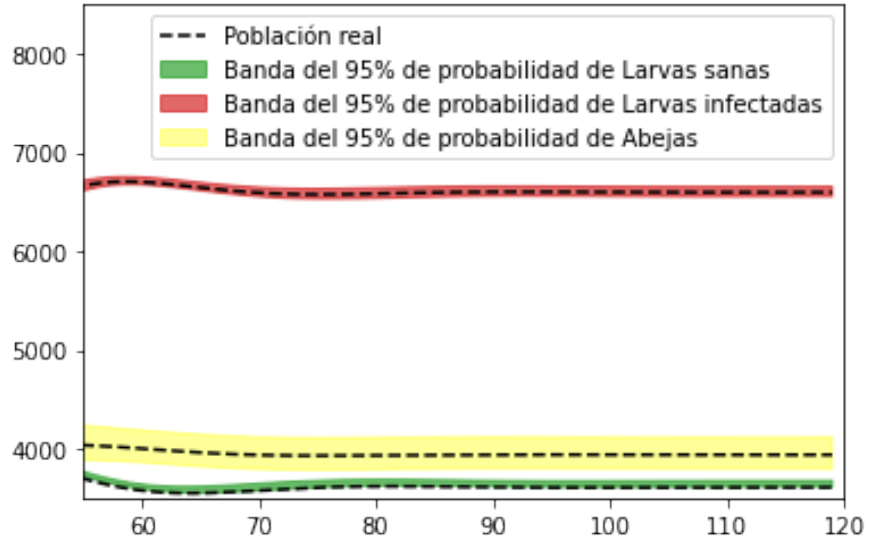


Figura 6: Banda definida por los intervalos de 95% de probabilidad y poblaciones del modelo real.

A su vez, en la Tabla 4 se presentan los intervalos de 95% de probabilidad para el equilibrio endémico.

Cuantil	$L_S^*$	$L_I^*$	$B^*$
2.5%	3611.9	6553.9	3794.3
50%	3644.09	6601.07	3945.4
97.5%	3676.5	6655.1	4117.1
Real	3608.1	6597.4	3937.7

Tabla 4: Intervalos de probabilidad para el equilibrio endémico y valores real.

### 3.7.1 Ruido binomial.

Retomamos la situación de subestimación descrita en la sección de Simulación de datos, repetimos el método descrito de simulación de distribución posterior para los mismos parámetros, presentamos los histogramas

de los valores simulados por la cadena y el valor de comparación correspondiente al obtenido en la sección de ajuste numérico en la Figura 7.

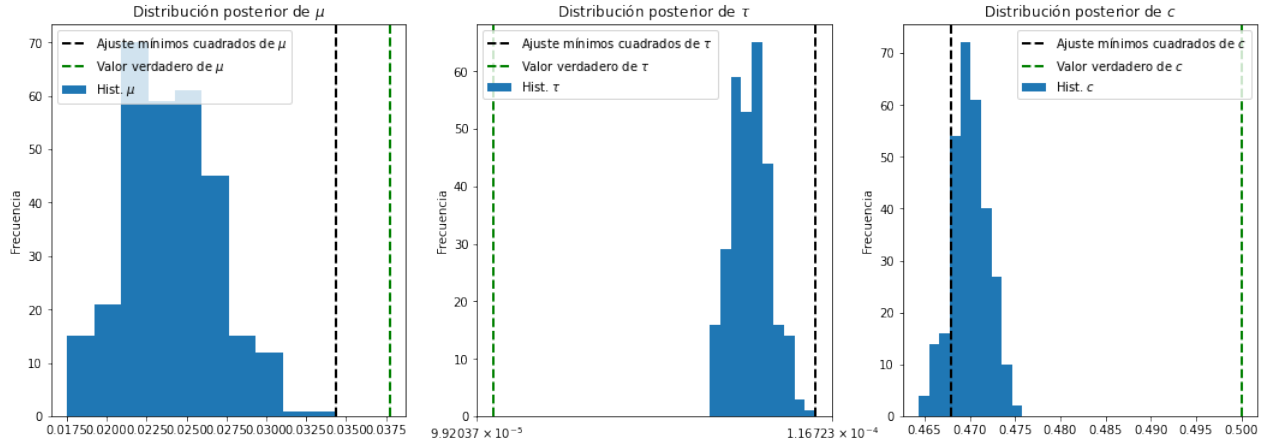


Figura 7: Histograma de simulaciones de distribución posterior usando datos con ruido binomial y valores de comparación verdaderos (verdes) y correspondientes a la solución de mínimos cuadrados (negros).

Con este ejercicio, podemos notar que las simulaciones de distribución posterior se alejan de los primeros valores dados a la cadena, que corresponden a aproximaciones de soluciones de problemas de optimización, es decir, de ajustes numéricos de los parámetros, los cuales, por el esquema de subestimación considerado, ya diferían de los valores reales.

### 3.8 Código.

El código hecho enteramente en *python* se encuentra disponible en un repositorio público de Github y se puede citar como en [13].

## 4 Conclusiones y trabajo futuro.

Se construye un modelo compartimental para estudiar el alcance que podría tener la enfermedad del AFB en abejas. Aunque se hacen supuestos fuertes para la simplificación de las posibles clases de las abejas, la principal ventaja de este trabajo es un modelo suficientemente complejo que sirve como generalización de un modelo para poblaciones sanas, y se dan condiciones suficientes para la estabilidad del equilibrio libre de enfermedad.

Ante la dificultad de obtener datos reales sobre poblaciones de abejas, se estudia una situación hipotética de datos obtenidos con dos tipos de ruido, Poisson y Binomial. Para cada uno, se hace ajuste numérico e inferencia Bayesiana que nos permite construir intervalos de probabilidad para los parámetros de interés, que en este caso fueron los asociados a la enfermedad. Estas situaciones hipotéticas fueron suficientemente esclarecedoras para concluir cuán importante es la obtención confiable de datos reales, pues en el caso de la subestimación obtenida por un ruido binomial, los ajustes, que sirvieron espléndidamente en el caso de ruido Poisson; se vieron muy alejados de los verdaderos parámetros e incluso de los valores que resolvían el problema de mínimos cuadrados.

La principal desventaja de este modelo es la super-simplificación en las clases de poblaciones, conociendo y desaprovechando las interacciones y tiempos de maduración dados por ejemplo en [2].

Para próximos trabajos, la generalización natural es en la que se consideran más compartimientos para las distintas etapas de las abejas, así como la incorporación de una reserva de comida como en [14], lo cual es crucial para la transmisión del AFB. Otra incorporación es la consideración de múltiples colmenas como se hace en [15], la cual también es otra generalización natural cuando se estudia el AFB.

## Referencias

- [1] Morrissey BJ, Helgason T, Poppinga L, Fünfhaus A, Genersch E, Budge GE. Biogeography of *Paenibacillus* larvae, the causative agent of American foulbrood, using a new multilocus sequence typing scheme. *Environ Microbiol.* 2015 Apr;17(4):1414-24. doi: 10.1111/1462-2920.12625. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25244044; PMCID: PMC4405054.
- [2] David Cramp. A Practical Manual of beekeeping. Spring Hill (2088) ISBN 978 1 84803 306 1 .
- [3] J.D. Evans Diverse origins of tetracycline resistance in the honey bee bacterial pathogen *Paenibacillus* larvae *J. Invertebr. Pathol.*, 83 (2003), pp. 46-50
- [4] C. A. Medina-Flores, et al. Estimación de la pérdida de colonias de abejas melíferas en el altiplano y el norte de México. *Ecosistemas y recursos agropecuarios* (2017). DOI: 10.19136/era.a5n14.1459
- [5] Sistema Nacional de Información Estadística y Geográfica (SNIEG). Atlas Nacional de las Abejas y Derivados Apícolas (2017).
- [6] Anderson, R. M., May, R. M. (1981). The Population Dynamics of Microparasites and Their Invertebrate Hosts. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*
- [7] Otterstatter MC, Thomson JD (2008) Does Pathogen Spillover from Commercially Reared Bumble Bees Threaten Wild Pollinators?. *PLOS ONE*
- [8] D. S. Khoury, M. R. Myerscough, and A. B. Barron, A Quantitative Model of Honey Bee Colony Population Dynamics, *PLoS ONE* (2011)
- [9] Fahrbach SE, Robinson GE (1996) Juvenile hormone, behavioral maturation and brain structure in the honey bee. *Developmental Neuroscience* 18: 102–114.
- [10] Marla Spivak Martha Gilliam (1993) Facultative expression of hygienic behaviour of honey bees in relation to disease resistance, *Journal of Apicultural Research*,
- [11] Hansen, H., Brødsgaard, C. J. (1999). American foulbrood: a review of its biology, diagnosis and control. *Bee World*
- [12] Fahrbach SE, Robinson GE (1996) Juvenile hormone, behavioral maturation and brain structure in the honey bee. *Developmental Neuroscience* 18: 102–114.
- [13] Escobar, Jair. AFB\_Proyecto (2022), Repositorio de Github, [https://github.com/JairEsc/Mat\\_Apl.2/tree/main/Epidemiologia/AFB\\_Proyecto](https://github.com/JairEsc/Mat_Apl.2/tree/main/Epidemiologia/AFB_Proyecto)
- [14] Jun Chen, Gloria DeGrandi-Hoffman, Vardayani Ratti, Yun Kang. Review on mathematical modeling of honeybee population dynamics. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2021
- [15] Betti M, Shaw K. A Multi-Scale Model of Disease Transfer in Honey Bee Colonies. *NCBI Insects*. 2021