

Proyecto Final Modelación Epidemiológica: La fiebre amarilla

Lidysse Thaureaux Jhones

December 6, 2022

1 Motivación

La fiebre amarilla, es una enfermedad endémica en territorios y regiones de 13 países de Centroamérica y Sudamérica, generando brotes y muertes. Los primeros casos registrados de esta enfermedad en América fueron en 1647, en la Isla Barbados y en 1648, en Guadalupe [8].

Especialmente en Cuba, esta enfermedad es endémica desde 1762, ocasionando el mayor número de víctimas entre todas las enfermedades que en aquel entonces azotaron a *La mayor de las Antillas*. El impacto de esta enfermedad, trajo también consigo, el mayor triunfo de la medicina cubana en la etapa colonial, protagonizado por el médico cubano Carlos J. Finlay Barrés (Puerto Príncipe, actual Camagüey, Capitanía General de Cuba, 3 de diciembre de 1833 -La Habana, Cuba, 19 de agosto de 1915), quién el 14 de agosto de 1881, explicaba con precisión matemática frente a la Real Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de La Habana, el principio de la transmisión de la fiebre amarilla: el mosquito *Aedes Aegypti* [6].

2 Introducción

La fiebre amarilla es una enfermedad vírica aguda, hemorrágica, transmitida por mosquitos infectados. El término “amarilla”, alude a la ictericia que presentan algunos pacientes. Esta enfermedad infecciosa aguda causada por “el virus de la fiebre amarilla”, es transmitida principalmente entre los monos, pero también del mono al hombre y de una persona a otra, por la picadura de mosquitos del género *Aedes* y *Haemagogus*. Es endémica de áreas tropicales de África y América Latina.

El agente transmisor de la fiebre amarilla fue descubierto por Carlos Juan Finlay y Barrés, médico y científico hispanocubano. Estudió la fiebre amarilla, y por sus análisis y estudios llegó a la conclusión de que la transmisión de la enfermedad se realizaba por un agente intermediario, el mosquito. Identificó al mosquito *Aedes aegypti* como el vector epidemiológico de la enfermedad. Sus estudios lo llevaron a entender que era la hembra fecundada de esta especie la que transmitía la fiebre amarilla.

Durante los primeros tres a seis días después de haber contraído fiebre amarilla, el período de incubación, no se experimentan ningún signo ni síntoma. Después de este período, la infección entra en una fase aguda y luego, en algunos casos, en una fase tóxica que puede poner en riesgo la vida.

Los síntomas de la fiebre amarilla son: fiebre, cefaleas, ictericia, dolores musculares, náuseas, vómitos y cansancio. Una pequeña proporción de pacientes infectados presentan síntomas mucho más graves, provocandoles problemas cardíacos, hepáticos y renales, además de sangrado, aproximadamente la mitad de estos casos fallecen en un plazo de 7 a 10 días.

3 Antecedentes

La fiebre amarilla se originó probablemente en África y fue importada a las Américas en 1600; la llegada de los europeos y la trata de esclavos, fue acompañada por la introducción del virus de la fiebre amarilla (VFA) y su vector el mosquito *Aedes aegypti* [2].

La primera epidemia de fiebre amarilla sufrida por los europeos en América, ocurrió en la Española (Santo Domingo), en el año 1494, propagándose la enfermedad hasta la propia población indígena y continuando su acción mortífera hasta el año 1496; en ocasión de esta epidemia a la enfermedad se le dio el nombre de modorra pestilencial. Fue reconocida plenamente en el continente hasta 1648, descrita

por Fray Diego López Cogolludo en su “Historia de Yucatán” siendo la primera epidemia urbana que conocieron los europeos y sus descendientes, identificándose por vez primera en Guatemala y Yucatán, y al año siguiente en Cuba; provocando graves estragos y efectos desastrosos en la población y las comunidades afectadas [2].

No fue hasta 1881, que el médico cubano Carlos J. Finlay ante la Conferencia Sanitaria Internacional, celebrada en Washington D.C., sobre la fiebre amarilla, expuso su hipótesis acerca del mecanismo de transmisión, por medio de un mosquito; expresó que uno de los requisitos para su diseminación era “la presencia de un agente cuya existencia sea completamente independiente de la enfermedad y del enfermo”, en donde se señalaba que la enfermedad se transmitía por un mosquito *Culex* o *Stegomyia*, [6] nombres con los que se referían al *Aedes aegypti*.

Después de la Segunda Guerra Mundial, la Organización Mundial de la Salud, tomó la decisión de erradicar esta especie de mosquito del Continente, por ser la responsable de transmitir la fiebre amarilla, y México participó activamente en este esfuerzo consumando su propósito en 1963. Desafortunadamente en otros países no fue así, los Estados Unidos de América no se interesaron en este proyecto y Guatemala se reinfestó en poco tiempo. Al desvanecerse el programa nacional porque se le restó importancia, este mosquito volvió a incursionar por las fronteras norte y sur del país restableciéndose en las diferentes áreas geográficas propicias para su proliferación [9].

En la actualidad todavía se combate contra la fiebre amarilla. Según datos de la OPS (Organización Panamericana de la salud):

Entre los años 1985 y 2012, el 95% de los casos se concentraron en 4 países: Perú (54% de los casos), Bolivia (18%), Brasil (16 %) y Colombia (7%). Entre 2016 y 2018 se registraron dos olas de la enfermedad en : Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa y Perú, incluyendo a Suriname en la primera ola (2016 -2017). Entre 2019 y 2021 se confirman casos en: Brasil, Perú y Venezuela. Y en 2022, hasta la semana epidemiológica (SE) 18, se han notificado casos confirmados de fiebre amarilla en tres países de la Región de las Américas: Bolivia (5 casos confirmados), Brasil (3 casos confirmados) y Perú (2 casos confirmados).

Es por ello la importancia de la modelación de epidemias, para poder conocer la propagación y determinar medidas de control para estas enfermedades, ya que conociendo la información necesaria para poder construir un modelo adecuado y realista, es posible resolver problemas de detección, prevención, tratamiento y control de las enfermedades infecciosas.

Para este proyecto nos basamos en algunos estudios que modelan el comportamiento epidemiológico del dengue, que al igual que la fiebre amarilla es transmitido por el mosquito de *Aedes aegypti*. Tal es el caso de : *Modelo matemático que explica mejor la afectación e identifica el patrón relevante en la difusión para el dengue en la zona urbana del municipio de Neiva y On Fractional Order Dengue Epidemic Model*. En estos y otros reportes epidemiológicos, se tiene evidencia de que la incidencia del dengue no parece disminuir a pesar de tener niveles bajos de transmisión de la enfermedad o un tamaño pequeño de la población de mosquitos, el cual puede atribuirse al éxito de las medidas de control del vector por parte de las instituciones de salud. En cada trabajo se emplean distintas estrategias de modelación para dar una posible explicación.

Modelación epidemiológica

Estamos en el caso de una epidemia transmitida por un vector (el mosquito *Aedes aegypti*) y nos interesa saber su comportamiento. La gravedad puede ser muy variable; independientemente de su intensidad, una vez padecida, el paciente adquiere la inmunidad de por vida. Enfocaremos nuestro modelo a la incertidumbre con la que ocurren los distintos eventos entre humanos y vectores, dígame: nacimiento, muerte, contagio y recuperación. El modelo más simple que podemos obtener, es combinar un modelo *SIR* para los humanos y un modelo *SI* para los vectores. Para lo que tendremos en cuenta las siguientes hipótesis:

1. La población que se considerará en este modelo es constante y su tamaño es igual a N , es decir, se considerarán las mismas tasas de nacimiento y muerte durante el proceso de propagación de la enfermedad.
2. No se tomarán en cuenta las inmigraciones y emigraciones de la población, es decir, la población será considerada cerrada.

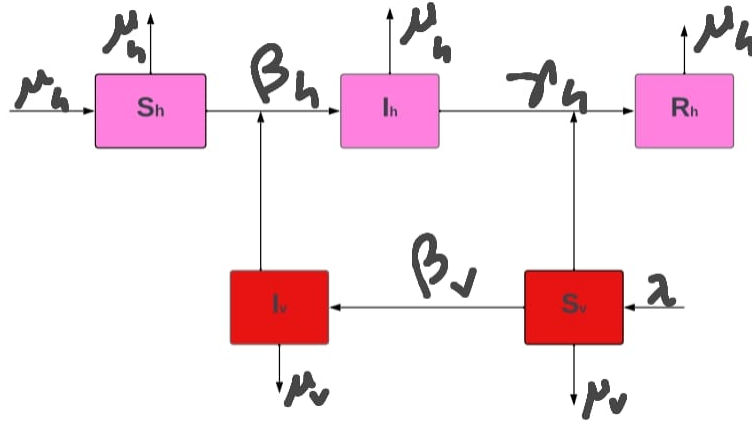


Figure 1: Esquema de la dinámica del modelo

3. Los individuos infecciosos abandonarán su clase a una tasa constante y para pertenecer a la clase de recuperados.

Modelo *SIR*:

Susceptibles: Individuos que no tienen inmunidad al agente infeccioso y pueden llegar a infectarse si se exponen.

Infectados: Individuos que están infectados y pueden transmitir la enfermedad por el contacto con los individuos susceptibles.

Recuperados: Individuos que son inmunes a la enfermedad y por lo tanto no afectan la dinámica de transmisión cuando están en contacto con otras personas.

Donde la población de Humanos está representada por

$$N_h = S_h + I_h + R_h$$

Y la población de mosquitos por:

$$N_v = S_v + I_v$$

Por lo que tenemos las siguientes ecuaciones:

$$S'_h = \mu_h N_h - \mu_h S_h - \beta_h S_h I_v$$

$$I'_h = \beta_h S_h I_v - (\mu_h + \gamma_h) I_h$$

$$R'_h = \gamma_h I_h - \mu_h R_h$$

$$S'_v = \lambda - \mu_v S_v - \beta_v S_v I_h$$

$$I'_v = \beta_v S_v I_h - \mu_v I_v$$

Donde β_h es la tasa de transmisión de la enfermedad de vector a humano, β_v , la tasa de transmisión de la enfermedad de humano a vector, γ_h la tasa de recuperación de los humanos, μ_h y μ_v las tasas de mortalidad de los humanos y vectores respectivamente y λ es la tasa de natalidad de los vectores. (Se considera la misma tasa de nacimiento y muerte para los humanos)

4 Modelo bien planteado

Para ver que el modelo está bien planteado, comprobaremos que es Localmente Lipschitz y positivamente invariante.

Localmente Lipschitz

Una condición suficiente es que todas las derivadas parciales $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$ existan y sean continuas.

Sean

$$\begin{aligned}
f_1(S_h I_h R_h S_v I_v) &= S'_h = \mu_h N_h - \mu_h S_h - \beta_h S_h I_v \\
f_2(S_h I_h R_h S_v I_v) &= I'_h = \beta_h S_h I_v - (\mu_h + \gamma_h) I_h \\
f_3(S_h I_h R_h S_v I_v) &= R'_h = \gamma_h I_h - \mu_h R_h \\
f_4(S_h I_h R_h S_v I_v) &= S'_v = \lambda - \mu_v S_v - \beta_v S_v I_h \\
f_5(S_h I_h R_h S_v I_v) &= I'_v = \beta_v S_v I_h - \mu_v I_v
\end{aligned}$$

Calculando la matriz jacobiana asociada al sistema, tenemos que

$$J(S_h I_h R_h S_v I_v) = \begin{pmatrix} -\mu_h - \beta_h I_v & 0 & 0 & 0 & -\beta_h S_h \\ \beta_h I_v & -\mu_h - \gamma_h & 0 & 0 & \beta_h S_h \\ 0 & \gamma_h & -\mu_h & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_v S_v & 0 & -\mu_v - \beta_v I_h & 0 \\ 0 & \beta_v S_v & 0 & \beta_v I_h & -\mu_v \end{pmatrix}$$

Como todas las entradas son funciones continuas, entonces, es Localmente Lipschitz y por el teorema de Picard y Lindelof la solución es única en $[0, T]$.

Positivamente invariante: Queremos obtener que las condiciones iniciales no negativas conducen a soluciones no negativas, para todo $t \geq 0$.

$$\mathcal{R}_+^5 = \{(S_h, I_h, R_h, S_v, I_v) \in \mathcal{R}^5 | S_h \geq 0, I_h \geq 0, R_h \geq 0, S_v \geq 0, I_v \geq 0\}$$

Entonces, suponiendo $S_h = 0$, nos queda el hiperplano I_h, R_h, S_v, I_v . Esto muestra que el campo vectorial en el hiperplano I_h, R_h, S_v, I_v es tangente al hiperplano I_h, R_h, S_v, I_v . Luego, $S'_h(t) \geq 0$ para todo $t \geq 0$.

Supongamos ahora que $I_h = 0$, nos queda el hiperplano S_h, R_h, S_v, I_v , por lo que también es invariante. Ninguna solución en el interior de \mathcal{R}_+^5 puede escapar del hiperplano S_h, R_h, S_v, I_v o el I_h, R_h, S_v, I_v . Luego, $I'_h(t) \geq 0$ para todo $t \geq 0$.

Procediendo de manera similar en todos los casos, nos damos cuenta que todos son positivamente invariantes, ya que todas las soluciones en el interior de \mathcal{R}_+^5 permanecen en \mathcal{R}_+^5 , para todo $t \geq 0$.

Por lo que concluimos que el modelo está bien definido, ya que cumple las condiciones de ser Localmente Lipschitz y positivamente invariante.

5 Puntos de equilibrio

Analizaremos las ecuaciones diferenciales anteriores para hallar los puntos de equilibrio. Para ello igualaremos cada una de ellas a cero.

$$\begin{aligned}
\mu_h N_h - \mu_h S_h - \beta_h S_h I_v &= 0 \\
\beta_h S_h I_v - (\mu_h + \gamma_h) I_h &= 0 \\
\gamma_h I_h - \mu_h R_h &= 0 \\
\lambda - \mu_v S_v - \beta_v S_v I_h &= 0 \\
\beta_v S_v I_h - \mu_v I_v &= 0
\end{aligned}$$

Resolviendo el sistema anterior obtenemos como puntos de equilibrio: $E_1(S_h^1, I_h^1, R_h^1, S_v^1, I_v^1)$, el cual satisface:

$$\begin{aligned} S_h^1 &= \frac{N_h \mu_v (\beta_v + N_h (\gamma_h + \mu_h) \mu_v)}{\beta_v (\beta_h + N_h \mu_h \mu_v)}, \\ I_h^1 &= \frac{\beta_h \beta_v - N_h^2 \mu_h (\gamma_h + \mu_h) \mu_v^2}{\beta_v (\gamma_h + \mu_h) (\beta_h + N_h \mu_h \mu_v)}, \\ R_h^1 &= \frac{\gamma_h \beta_h \beta_v - \gamma_h N_h^2 \mu_h (\gamma_h + \mu_h) \mu_v^2}{\beta_v \mu_h (\gamma_h + \mu_h) (\beta_h + N_h \mu_h \mu_v)}, \\ S_v^1 &= \frac{N_h (\gamma_h + \mu_h) (\beta_h + N_h \mu_h \mu_v)}{\beta_h (\beta_v + N_h (\gamma_h + \mu_h) \mu_v)}, \\ I_v^1 &= \frac{\beta_h \beta_v - N_h^2 \mu_h (\gamma_h + \mu_h) \mu_v^2}{\beta_h \mu_v (\beta_v + N_h (\gamma_h + \mu_h) \mu_v)}. \end{aligned}$$

6 Número de Reproducción básico (\mathcal{R}_0)

Para calcular en R_0 , usaremos el enfoque de la matriz de nueva generación, para lo cual tomaremos las ecuaciones diferenciales del modelo, que corresponden a la población de infectados, tanto de humanos como de mosquitos, es decir,

$$\begin{aligned} I_h' &= \beta_h S_h I_v - (\mu_h + \gamma_h) I_h \\ I_v' &= \beta_v S_v I_h - \mu_v I_v \end{aligned}$$

Y tenemos que

$$\begin{pmatrix} I_h' \\ I_v' \end{pmatrix} = \mathcal{F} - \mathcal{V}$$

donde

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta_h S_h I_v \\ \beta_v S_v I_h \end{pmatrix} \quad \mathcal{V} = \begin{pmatrix} (\mu_h + \gamma_h) I_h \\ \mu_v I_v \end{pmatrix}$$

Ahora allaremos la matriz de nueva generación que se define de la siguiente forma:

$$K = FV^{-1}$$

donde

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta_h N_h \\ \beta_v N_v & 0 \end{pmatrix} \quad V = \begin{pmatrix} (\mu_h + \gamma_h) & 0 \\ 0 & \mu_v \end{pmatrix}$$

Entonces,

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \beta_h N_h \\ \beta_v N_v & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{(\mu_h + \gamma_h)} & 0 \\ 0 & \frac{1}{\mu_v} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta_h N_h}{\mu_v} \\ \frac{\beta_v N_v}{\mu_h + \gamma_h} & 0 \end{pmatrix}$$

de donde obtenemos el siguiente eigenvalor

$$\alpha^2 = \frac{\beta_h \beta_v N_v N_h}{\mu_v (\mu_h + \gamma_h)}$$

Luego,

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\beta_h \beta_v N_h \lambda}{\mu_v^2 (\mu_h + \gamma_h)}}$$

El número de reproducción básico, R_0 es el número esperado de casos secundarios producidos en una población completamente susceptible, por un individuo infectado. Si $R_0 < 1$, en promedio un individuo infectado produce menos de una nueva infección sobre el curso de su periodo infeccioso, y la infección no puede propagarse. Por otro lado, si $R_0 > 1$, cada individuo infectado produce, en promedio, más de una nueva infección y la enfermedad puede propagarse dentro de la población.

7 Simulacion de datos de Incidencia

Para la simulación de datos se introdujo una nueva variable en el sistema, que representa el número de casos acumulados hasta el tiempo t :

$$Y'(t) = \beta_h S_h I_v$$

La Figura 2, muestra esta simulación. para la cual se tomaron en cuenta los siguientes valores de los parámetros:

$$\mu_h = 0.0000475, \quad \mu_v = 0.25, \quad \beta_h = 0.75, \quad \beta_v = 1, \quad \lambda = 1, \quad \gamma = 0.1428$$

En la Figura 3 muestra los los datos de incidencia por días, desde el día 0 haasta 30 días, y como era

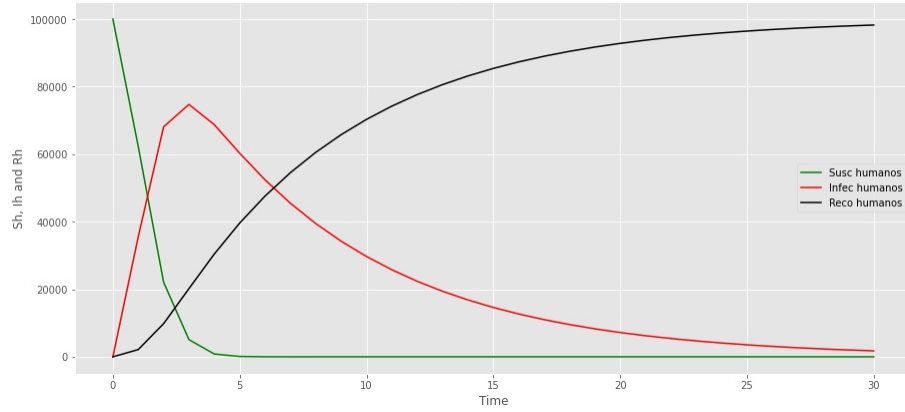


Figure 2: Simulación del comportamiento de la población de humanos

de esperar, teniendo en cuenta el comportamiento de la enfermedad, antes del quinto día se presenta el pico de la enfermedad.

En la Figura 4, podemos observar que es bastante bueno el ajuste del modelo.

El enlace para el código aparece [aquí](#)

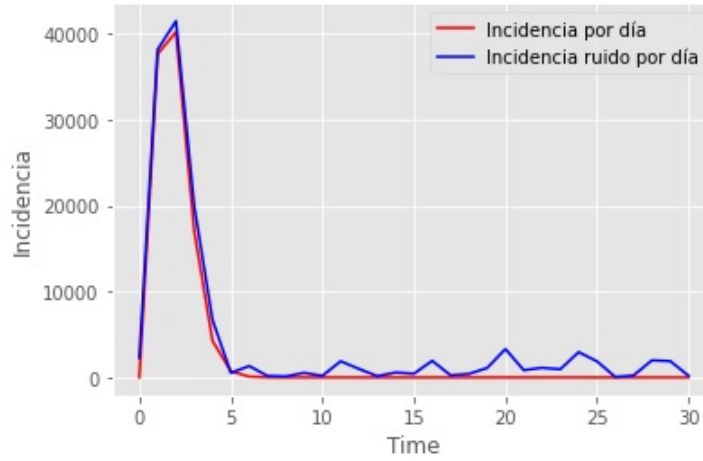


Figure 3: Incidencia por día

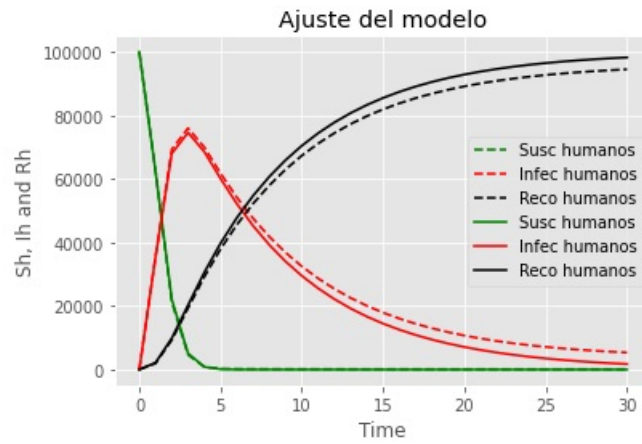


Figure 4: Ajuste del modelo usando función de pérdida cuadrática

8 Inferencia bayesiana

Al implementar el código para la previa, obtuvimos la siguiente figura para la distribución previa Para hallar distribución posterior en inferencia bayesiana, utilizamos la expresión

$$\pi(\theta|x) \propto \pi(\theta)L(x|\theta)$$

donde el valor de verosimilitud obtenido para el parámetro real fue $L(x|\theta) = -14467.662501548984$

El código aparece [Aquí](#)

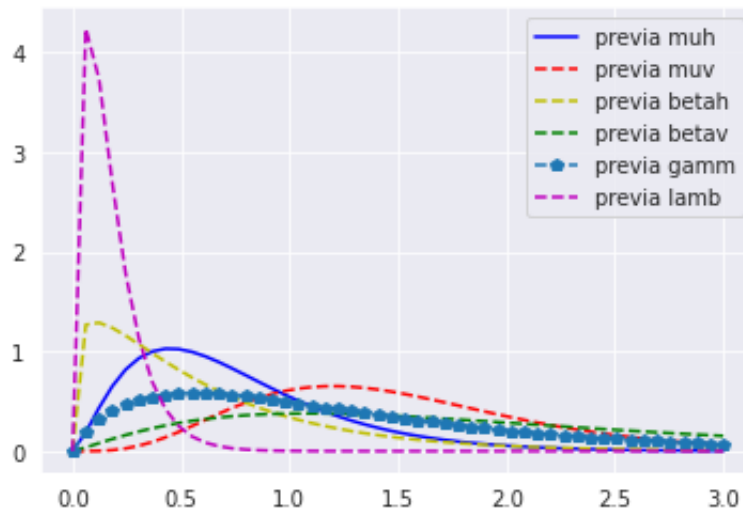


Figure 5: Previa

8.1 Conclusiones

La fiebre amarilla desde su aparición en el mundo, ha causado muchas pérdidas de vidas humanas y hasta la fecha las sigue ocasionando aunque en menor medida. El continente Americano también ha sido afectado con esta enfermedad y aunque actualmente hay otras epidemias azotando la humanidad, no podemos bajar la guardia, pues la fiebre amarilla también es una enfermedad mortal. Por lo que es imprescindible la inmunización de la población. La vacunación es la forma más eficiente de prevenir la fiebre amarilla.

Teniendo en cuenta el análisis realizado de la enfermedad, podemos concluir que el modelo propuesto, aunque sencillo es un buen modelo. Aunque posee algunas desventajas, pues se podían haber tomado en cuenta otros parámetros muy importantes en datos reales, como lo son las tasas de migración de la población, al igual que la tasa de mordida del vector y la vacunación de la población. Nuestros resultados son importantes debido a que nos hacen pensar, como una línea de investigación futura, que se podían llevar a cabo otro tipo de estrategias para controlar dichas enfermedades, puesto que no siempre es útil erradicar la población del vector, más aún, puede ser contraproducente.

Bibliografía

- 1 Al-Sulami, H., El-Shahed, M., Nieto, J.J., Shammakh W. (2014). Hindawi Publishing Corporation. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/456537>.
- 2 Cárdenas Marrufo, M. F. , Pech Sosa, N. (2018) Breve historia de la Fiebre Amarilla, en las Américas y México. Ciencia y Humanismo en la Salud. Vol. 5 Núm. 2.
- 3 Finlay, C. J., (1881). El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla. An Acad Cien Med Fis Natur Habana, 18: 147-169.
- 4 Medina Arce, Y., Ramos Tapias, J. A. (2017). Modelo matemático que explica mejor la afectación e identifica el patrón relevante en la difusión para el dengue en la zona urbana del municipio de Neiva. ENTORNOS, Vol. 30, No. 2.
- 5 OPS (2022). Fiebre amarilla en la Región de las Américas: Manejo del inventario de reserva de vacunas.
- 6 López Espinosa, J. A. (2004) La prioridad de Carlos J. Finlay en el descubrimiento del vector amarílico. ACIMED, vol. 12, n. 1.
- 7 Tuellsa, J., Paloma, M., (2007). Colonialismo, trasiegos y dualidades: la fiebre amarilla. Vacunas, 2006; 7 (4): 186-196

- 8 Lazzarino, C.,(2021) .La epidemia de fiebre amarilla en la ciudad de Buenos Aires en 1871. Revista Argentina de Salud Pública.
- 9 Thirion Icaza J. El mosquito aedes aegypti y el dengue en México. Bayer Environmental Science, México, 2003. p 34-51.
- 10 Van den Driessche, P. and Watmough, J.: Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. Mathematical Boisciences, Vol.180, num.1, pag.29-48, 2002, New York: Elsevier.