

La ponderación de parámetros en un modelo de Zika

The weighting of Parameters in a Zika Model

Erick Manuel Delgado Moya ¹ Aymée Marrero severo ²

Resumen En este artículo se presentan modelos matemáticos para el Zika definidos por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con el objetivo de estudiar el comportamiento de la epidemia al paso del tiempo y proponer una estrategia de control eficaz. Se realiza simulaciones para El Salvador con datos estimados, y se compara dos variantes de estrategia de control.

Abstract In this paper, we present mathematical models for Zika defined by an ordinary differential equations system with the aim of studying the behavior of the epidemic over time and propose an effective control strategy. Simulations were performed for El Salvador with estimated data, and two variants of control strategy were compared.

Palabras Clave

Control—Modelo—Ponderación—Zika

¹Departamento de Matemática, Pontificia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Brasil, erickdelgadamoya@gmail.com

²Departamento de Matemática, Universidad de La Habana, Cuba, aymee@matcom.uh.cu

1. Introducción

El virus de Zika es una nueva infección tropical en el hemisferio occidental y está relacionado con el dengue, la fiebre amarilla y el virus del Nilo Occidental pues se transmite a través de picaduras de mosquitos. Aunque se descubrió en 1947, en el bosque de Zika, Uganda, y es común en África, no fue sino hasta mayo pasado cuando comenzó a diseminarse ampliamente, debido a un brote en Brasil (Dick et al., 1952). Pocos tenemos defensas ante este virus, razón por la cual se transmite con rapidez. Millones de personas en regiones tropicales de América podrían estar infectada (Dick, 1952).

El virus de Zika se propaga a través de los mosquitos de la especie *Aedes*, que pueden reproducirse en un charco de agua tan pequeño como una tapa de botella y, por lo general, pican durante el día. Esta clase de mosquito ocasionó la mayoría de los casos de Zika y su hábitat está esparcido en Florida, Estados Unidos, los países del Caribe y Hawai entre otros (Dick et al., 1952).

También se sabe que el mosquito tigre asiático, *Aedes albopictus*, transmite el virus, pero no está claro con cuánta eficacia. Ese mosquito llega al extremo norte, hasta Nueva York y Chicago, durante el verano.

Si bien los mosquitos son los que por lo general transmiten este virus, se identificó un posible caso de contagio a través de una transfusión sanguínea y por transmisión sexual (Dick, 1952).

El tiempo necesario para desarrollar una vacuna efectiva, certificarla y ponerla en producción es largo y complejo. Los primeros pasos se llevan a cabo en el laboratorio e incluyen pruebas en animales, ensayos clínicos y las licencias de aplicación y aprobación requeridas. Se estima que podría llevar al

menos unos 10 a 12 años el tener una vacuna efectiva contra el virus del Zika disponible para su uso.

La protección contra las picaduras de mosquitos es fundamental para prevenir la infección por el virus de Zika (Dick et al., 1952).

La OMS colabora con los países para controlar la enfermedad por el virus de Zika mediante la adopción de las medidas definidas en el marco de respuesta estratégica al Zika (Dick, 1952):

- Definir las investigaciones sobre la enfermedad por el virus de Zika y darles prioridad convocando a expertos y asociados.
- Potenciar la vigilancia del virus de Zika y sus complicaciones.
- Reforzar la capacidad de comunicación sobre los riesgos a fin de involucrar a las comunidades para que comprendan mejor los riesgos asociados al virus.
- Fortalecer la capacidad de los laboratorios para detectar el virus.
- Ayudar a las autoridades sanitarias a aplicar las estrategias de control de los vectores destinadas a reducir las poblaciones de mosquitos del género *Aedes*.
- Elaborar recomendaciones acerca de la atención clínica y el seguimiento de las personas con complicaciones relacionadas con la infección por el virus de el Zika, en colaboración con expertos y otros organismos sanitarios.

En este trabajo se presenta un modelo matemático para la transmisión del Zika, en él aparecen involucradas las estrategias de control que se aplican a humanos y vectores y permite observar el comportamiento de la epidemia al paso del tiempo y contribuye como herramienta para la lucha por la reducción del impacto de la epidemia en la sociedad. La experimentación computacional se realizó en un escenario real, El Salvador, con el objetivo de adaptar el modelo a condiciones reales.

2. Marco Teórico

Estrategia de Control

La estrategia de control estará basada en una función $g(t)$ que tiene la siguiente estructura:

$$g(t) = \begin{cases} s|f(t)| & \text{si } f(t) \neq 0 \\ s(1 + f(t)) & \text{si } f(t) = 0 \end{cases}$$

Siendo s el coeficiente de ponderación (control) determinado mediante un análisis estadístico. Si restringimos las posibilidades de la función $f(t)$, a una función que nos permita observar los períodos donde se aplica el control de forma más eficaz que en otros, $f(t)$ además de ser continua, tendrá la propiedad de ser cíclica.

En el caso de los humanos utilizaremos esta estrategia de control debido a que permite tener en cuenta factores externos, en el caso del vector utilizaremos control constante.

3. Metodología

La metodología del estudio, está basada en la construcción de un modelo matemático definido por sistemas de ecuaciones diferenciales, en el cual se consideran las estrategias de control a humanos y vectores, para el caso de humanos se utiliza una función de control cíclica, por sus características y para los vectores, se usa control constante., por sus características y en el caso del vector es constante.

La experimentación computacional se realizaron con datos de El Salvador (Trips and Haussermann, 1986; Poletti et al., 2011; Manore et al., 2014; Shut et al., 2017), que es un escenario propenso al desarrollo de la epidemia y los valores asumidos fueron avalados por los especialistas.

4. Modelo

Para la construcción del modelo se tienen en cuenta las siguientes observaciones:

- En la población humana, una persona puede pasar por todos o algunos de los siguientes estados: Susceptible (S) (persona sana, no posee la enfermedad), Infectado (I) (persona que tiene la enfermedad y puede transmitir el virus a mosquitos no portadores) e Inmune (R) (persona que se ha recuperado de la enfermedad y tiene inmunidad), se diferencia cada sexo.

- No se tiene en cuenta la reinfección, ni la transmisión vertical, ni en humanos ni en mosquitos.
- Solo se tiene en cuenta el contagio sexual de hombre a hombre y de hombre a mujer pues según especialistas, en el semen masculino permanece el virus lo que otorga gran trascendencia a esta vía en la dinámica de contagio sexual.
- Una persona susceptible pasa al estado infeccioso, al ser picada por un mosquito maduro portador, y por tener contacto sexual con un hombre infectado, mientras que un mosquito no portador pasa a ser mosquito portador al picar a una persona infectada.
- La muerte por causas naturales es la misma en cualquier estado.

La población P de humanos no es constante y está repartida en tres clases: Susceptible (S), Infectado (I) y Recuperado (R), tal que $P(t) = S(t) + I(t) + R(t)$, para un tiempo $t > 0$, teniendo en cuenta la diferenciación por sexo, H es la cantidad de hombres que involucra susceptibles e infectados y M la cantidad de mujeres que tienen igual diferenciación que los hombres.

La ecuación que representa el comportamiento de los hombres susceptibles (H_s), es:

$$\frac{dH_s}{dt} = N_1 - \beta_{y1} \frac{V_I}{V} H_s - \beta_{y2} \frac{H_I}{H} H_s - \mu H_s,$$

donde N_1 es la constante de natalidad de hombres, $\beta_{y1} \frac{V_I}{V} H_s$ los hombres que se infectan por contacto con mosquitos infectados, $\beta_{y2} \frac{H_I}{H} H_s$ los hombres que se infectan por contacto con hombres infectados, μH_s la mortalidad de los hombres susceptibles.

La ecuación que representa el comportamiento de las mujeres susceptibles (M_s), es:

$$\frac{dM_s}{dt} = N_2 - \beta_{y1} \frac{V_I}{V} M_s - \beta_{y3} \frac{H_I}{H} M_s - \mu M_s,$$

donde N_2 es la constante de natalidad de mujeres, $\beta_{y1} \frac{V_I}{V} M_s$ las mujeres que se infectan por contacto con mosquitos infectados, $\beta_{y3} \frac{H_I}{H} M_s$ las mujeres que se infectan por contacto con hombres infectados, μM_s la mortalidad de las mujeres susceptibles.

La ecuación que representa la variación de los hombres infectados (H_I) en el tiempo es:

$$\frac{dH_I}{dt} = (1 - s_1)f(t)\beta_{y1} \frac{V_I}{V} H_s + (1 - s_2)f(t)\beta_{y2} \frac{H_I}{H} H_s - \sigma H_I - (\mu + \epsilon)H_I,$$

donde $\beta_{y1} \frac{V_I}{V} H_s$, $\beta_{y2} \frac{H_I}{H} H_s$ son los hombres que pasan al estado de infectado por tener contacto con mosquitos infectados o por tener sexo con hombres infectados, σH_I los infectados que se recuperan y alcanzan la inmunidad,

μH_I la mortalidad de los hombres infectados y εH_I la muerte de los hombres por la enfermedad (letalidad).

La ecuación que representa la variación de las mujeres infectadas (M_I) en el tiempo es:

$$\frac{dM_I}{dt} = (1-s_1)\beta_{y1}\frac{V_I}{P}M_s + (1-s_2)\beta_{y2}\frac{H_I}{H}M_s - \sigma M_I - (\mu + \varepsilon)M_I,$$

donde $\beta_{y1}\frac{V_I}{V}M_s$, $\beta_{y2}\frac{H_I}{H}M_s$ son las mujeres que pasan al estado de infectado por tener contacto con mosquitos infectados o por tener sexo con hombres infectados, σM_I las infectadas que se recuperan y alcanzan la inmunidad, μM_I la mortalidad de las mujeres infectadas y εM_I la muerte de las mujeres por la enfermedad (letalidad).

La ecuación que representa el comportamiento de los hombres recuperados (H_R) en el tiempo es:

$$\frac{dH_R}{dt} = \sigma H_I - \mu H_R,$$

donde σH_I son los infectados que se recuperan y alcanzan la inmunidad y μH_R es la mortalidad en los hombres inmunes.

La ecuación que representa el comportamiento de los mujeres recuperadas (M_R) en el tiempo es:

$$\frac{dM_R}{dt} = \sigma M_I - \mu M_R,$$

donde σM_I son las infectadas que se recuperan y alcanzan la inmunidad y μM_R es la mortalidad en los mujeres inmunes.

Como se refirió en el marco teórico, s_1 representa el control al contacto entre humanos susceptibles y mosquitos portadores, s_2 representa el control sobre el contacto entre humanos, $(1-s_1)$, $(1-s_2)$ representa la efectividad lograda en el control y $f(t)$ la función cíclica de control que se aplica en el compartimento de humanos infectados.

La población de mosquitos consta de mosquitos adultos y larvas, por lo que: $V(t) = V_S(t) + V_I(t)$, para $t > 0$ y no es constante, representa la población de mosquitos adultos, $N_L(t)$ las larvas (mosquitos no adultos).

La ecuación que representa la evolución en el tiempo de las larvas de mosquitos (N_L) en el tiempo es:

$$\frac{dN_L}{dt} = B - \omega N_L - u N_L,$$

donde B (constante) es la cantidad de huevos que llegaron a larva, ωN_L las larvas que llegaron al estado adulto y asumimos que son no infectadas y $u N_L$ las larvas que mueren de factores ambientales, incluidos depredadores.

La ecuación que representa la evolución en el tiempo de los mosquitos no portadores (V_S) en el tiempo es:

$$\frac{dV_S}{dt} = \omega N_L - \beta_x \frac{H_I}{H} V_S - \beta_x \frac{M_I}{M} V_S - \eta V_S,$$

donde ωN_L representa las larvas que llegan a mosquito adulto no portador, $\beta_x \frac{H_I}{H} V_S$, $\beta_x \frac{M_I}{M} V_S$ los mosquitos que quedan infectados por tener contacto con humanos infectados y ηV_S los mosquitos adultos no portadores que mueren de factores ambientales.

La ecuación que representa el comportamiento de los mosquitos portadores (V_I) en el tiempo es:

$$\frac{dV_I}{dt} = (1-s_3)\beta_x \frac{H_I}{H} V_S + (1-s_3)\beta_x \frac{M_I}{M} V_S - \eta V_I,$$

donde $\beta_x \frac{H_I}{H} V_S$, $\beta_x \frac{M_I}{M} V_S$ representa los mosquitos no portadores que se infectan al tener contacto con humanos infectados y ηV_I los mosquitos infectados que mueren por factores ambientales.

El control s_3 es aplicado a mosquitos adultos en compartimento de infectados en el contacto con humanos infectados, $(1-s_3)$ la efectividad lograda en el control.

Por tanto, la dinámica de transmisión del Zika se modela mediante el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias:

Parámetros	Descripción
β_{y1}	Probabilidad de transmisión de vector a humanos
β_{y2}	Probabilidad de transmisión de hombre a hombre
β_{y3}	Probabilidad de transmisión de hombre a hombre
β_x	Probabilidad de transmisión de humano al vector
σ	Tasa de humanos que alcanzan inmunidad
μ	Tasa de mortalidad humana
η	Tasa de mortalidad por factores ambientales mosquitos
ω	Tasa de desarrollo de larvas para a fase adulta
u	Tasa de mortalidad de larvas por factores ambientales
ε	Tasa de mortalidad em seres humanos por enfermedad

Cuadro 1. Parámetros del modelo de Zika

$$\frac{dH_S}{dt} = N_1 - \beta_{y1}\frac{V_I}{V}H_S - \beta_{y2}\frac{H_I}{H}H_S - \mu H_S,$$

$$\frac{dM_S}{dt} = N_2 - \beta_{y1}\frac{V_I}{V}M_S - \beta_{y3}\frac{H_I}{H}M_S - \mu M_S,$$

$$\frac{dH_I}{dt} = (1-s_1)f(t)\beta_{y1}\frac{V_I}{V}H_S + (1-s_2)f(t)\beta_{y2}\frac{H_I}{P}H_S - \sigma H_I - (\mu + \varepsilon)H_I,$$

$$\frac{dM_I}{dt} = (1-s_1)f(t)\beta_{y1}\frac{V_I}{V}M_S + (1-s_2)f(t)\beta_{y2}\frac{H_I}{H}M_S - \sigma M_I - (\mu + \varepsilon)M_I,$$

$$\frac{dH_R}{dt} = \sigma H_I - \mu H_R,$$

$$\frac{dM_R}{dt} = \sigma M_I - \mu M_R,$$

$$\frac{dN_L}{dt} = B - \omega N_L - u N_L,$$

$$\frac{dV_S}{dt} = \omega N_L - \beta_x \frac{H_I}{H} V_S - \beta_x \frac{M_I}{M} V_S - \eta V_S,$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1-s_3)\beta_x \frac{H_I}{H} V_S + (1-s_3)\beta_x \frac{M_I}{M} V_S - \eta V_I.$$

Condiciones Iniciales

$t \in [0, n]$,

$$H_S(0) = h s_0, H_I(0) = h i_0, M_S(0) = m s_0, M_I(0) = m i_0,$$

$$H_R(0) = h r_0, M_R(0) = m r_0, V_S(0) = v s_0, V_I(0) = v i_0,$$

$$N_L(0) = n l_0.$$

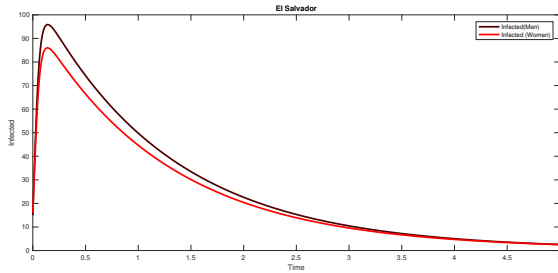
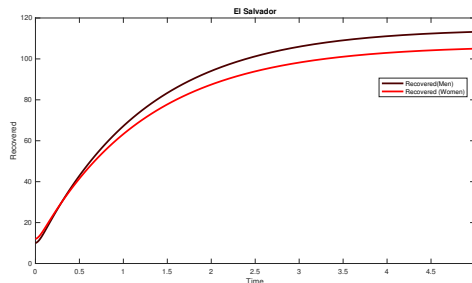
5. Resultados

La población de vectores se tomó de forma aproximada por la dificultad de obtener datos reales. El Cuadro 2 muestra los valores y la procedencia de los datos para las simulaciones, las condiciones iniciales o sea los valores de la población iniciales se tomaron de forma hipotética pero aproximada a la realidad. La Figura 1 muestra el comportamiento de la población infectada, dividida en hombres y mujeres al paso de 5 días de brote. Se observa que el mayor impacto de la epidemia está en los hombres infectados aunque también tenemos un crecimiento en la población de mujeres infectadas, en general un crecimiento de la epidemia en un corto período de tiempo, en este caso no se aplica estrategia de control.

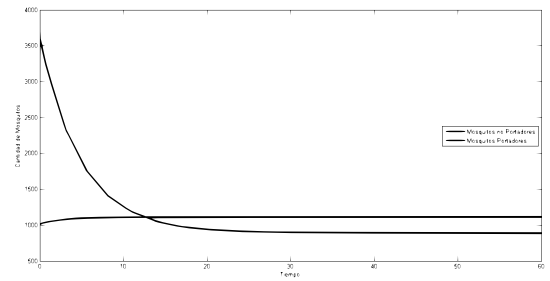
Parámetros	Valor	Referencia
β_{y1}	0.2808	(Shut et al., 2017)
β_x	0.3053	(Shut et al., 2017)
β_{y2}	0.03	Asumido
β_{y3}	0.04	Asumido
ω	0,16667	(Poletti et al., 2011) , (Manore et al., 2014)
μ	0.0057	www.indexmundi.com/es/elsalvador
σ	0.45	Asumido
ε	0.004	Asumido
η	0,05556	(Trips and Haussermann, 1986)
u	0,06	Asumido
N_1	0.65	Asumido
N_2	0.75	Asumido
B	0.40	Asumido

Cuadro 2. El Salvador

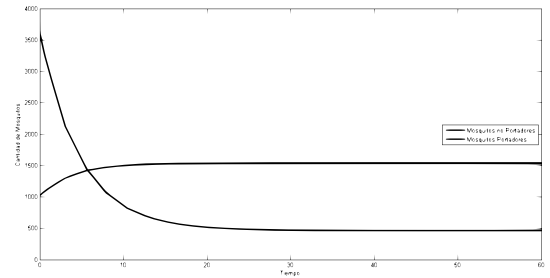
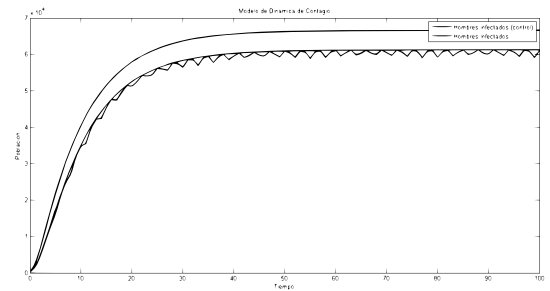
La cantidad de hombres recuperados supera a la cantidad de mujeres recuperadas a pesar que la tasa de recuperación se tomó igual, lo que muestra que a mayor número de infectados mayor número de recuperados, ver *Figura 2*.

**Figura 1. Humanos Infectados, Sin Control****Figura 2. Humanos Recuperados, Sin Control, meses**

La cantidad de mosquitos portadores crecen en comparación a los no portadores, en este caso la unidad de tiempo es días para tener en cuenta el tiempo de vida de los mosquitos, lo que evidencia la necesidad de una estrategia de control, ver *Figura 3*.

**Figura 3. Mosquitos, Sin Control, meses**

Al aplicar estrategia de control sobre los mosquitos adultos del 45 % para s_3 , vinculado con un 50 % y 35 % en los humanos para s_1 y s_2 respectivamente, se logra reducir la cantidad de mosquitos portadores, ver *Figura 4*. En el caso de los hombres se consideró la función seno para simular un comportamiento cíclico y se comparó con el caso de control constante y en ambos casos se logra reducir el impacto de la epidemia, pero el cíclico permite tener en cuenta factores externos que hacen que haya momentos donde se logra una mayor efectividad lo que garantiza un mejor acercamiento al fenómeno real, ver *Figura 5*.

**Figura 4. Mosquitos con Control****Figura 5. Hombres Con y Sin Control**

6. Conclusiones

Este trabajo propone un modelo para la predicción del comportamiento de la epidemia del Zika considerando estrategias de control y muestra simulaciones basadas en datos para El Salvador, esto permite observar las evoluciones de brotes epidémicos al paso del tiempo.

La opción de considerar controles no constantes, se acerca más a la realidad y permite analizar diferentes momentos en el comportamiento de la epidemia.

Según los resultados obtenidos, que son aún preliminares, los hombres juegan un papel activo en la transmisión por tener doble vía de contagio respecto a las mujeres.

Sin embargo en cualquier estrategia de disminuir el desarrollo e impacto de la epidemia es fundamental centrarse en la población de vectores pues se evidenció la importancia de esta subpoblación en la dinámica de transmisión.

Se propone para posteriores trabajos, simular en otros escenarios y comparar diferentes técnicas de control.

Referencias

- [1] Bewick, S., Fagen, W. Calabrese, J. and Augusto, F. (2016) *Zika virus endemic versus epidemics and implication for disease spread in the Americas*.
- [2] Dick GW (1952) *Zika Virus. II. Pathogenicity properties*. Trans R Soc Trop Med Hyg 46: 521-534. PMID: 12995441.
- [3] Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ (1952) *Zika Virus. I. Isolations and serological specificity*. Trans R Soc Trop Med Hyg 46: 509-520. PMID: 12995440.
- [4] Butcher, J.C. (2003) *Numerical Method for Ordinary Differential Equations*, J. Wiley.
- [5] Chicone, Carmen. (1999) *Ordinary Differential Equation with Application*, Springer- Verlag, New York.
- [6] Driessche, P. van den and Watmough, James. (2002) *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, J.R Soc. Interface, 7, 2010.
- [7] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek and M.G Roberts. (2009) *The construction of next- generation metrics for compartmental epidemic models*, Mathematical Biosciences, 180, pp: 29-48.
- [8] Manore, C., Hickmann, J., Xu, S., Wearing, H., and Hyman, J. (2014) *Comparing Dengue and Chikungunya emergence and endemic transmission in a. aegypti and a. Albopictus*, Journal of Theoretical Biology, 356(7), 174-191.
- [9] Mattheij, Robert., Molenaar, Jaap. (2002) *Ordinary Differential equations in Theory and Practice*, Springer- Verlag, New York.
- [10] Poletti, P., Messeri, G., Ajelli, M., Vallorani, R., Rizzo, L. and Merler, S. (2011) *Trasmission Potential of Chikungunya Virus and Control Measures: The case of Italy*, Plos One, 6(5), e18860.
- [11] D. P. Shutt, C. A Manore, S. Pankavich, A. T. Porter and S. Y del Valle. *Estimating the reproductive number, total outbreak size, and reporting rates for ZIKA epidemics in South and Central America*, Epidemics, 21, 63-79, 2017, DOI: 10.1016/j.epidem.2017.06.005.
- [12] Trps, M., and Haussermamm W. (1986) *Dispersal and other population parameters of Aedes aegypti in an african village and their possible significance in epidemiology of vector- borne diseases*, American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 35, 1263-1279.