

# Modelo epidémico para el estudio regional de la chikungunya

*Epidemic Model for the regional study of chikungunya*

Juan A. Ponciano<sup>1\*</sup>, Juan D. Chang<sup>1</sup>, Francisco Quiroa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación en Ciencias Físicas y Matemáticas (ICFM), Universidad de San Carlos de Guatemala,

<sup>2</sup>Universidad Mariano Gálvez de Guatemala

\*Autor al que se dirige la correspondencia: japonciano@ecfm.usac.edu.gt

Recibido: 22 septiembre 2017 / Fecha de 1era revisión: 21 marzo 2018 / Aceptado: 27 de junio 2018 / Disponible en línea: 31 de junio 2018

## Resumen

En el presente estudio planteamos un modelo matemático como marco cuantitativo para describir el brote epidémico de la enfermedad de chikungunya ocurrido en Guatemala durante las últimas semanas del 2014. El modelo pertenece a la familia de modelos compartimentales, introducidos inicialmente para el estudio epidemiológico de la malaria. Contiene los ingredientes básicos para describir la dinámica de transmisión del virus entre las poblaciones de humanos y mosquitos. El trabajo inicia con un análisis teórico cuyo objetivo es mostrar la estabilidad del modelo y explorar las posibilidades de equilibrio endémico y equilibrio libre de la infección en una población dada. Luego del análisis de estabilidad, se interpretó la incidencia semanal de humanos infectados predicha por el modelo como el valor esperado de las observaciones. Para ello se tomaron en cuenta los datos oficiales reportados durante el 2014 en las memorias epidemiológicas del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala (MSPAS), correspondientes a cuatro municipios del departamento de Escuintla. En cada caso, se realizó una simulación numérica, utilizando métodos estadísticos que permiten obtener el mejor ajuste de parámetros biológicos y poblacionales del modelo frente a los datos reportados por el MSPAS. La simulación permitió caracterizar los registros observados en cada localidad a la luz del modelo en discusión. Los métodos presentados en este trabajo podrían ser útiles como herramienta cuantitativa de apoyo para prever escenarios futuros sobre epidemias regionales de enfermedades ocasionadas por el *Aedes aegypti*, tales como el dengue, el zika y la chikungunya.

Palabras claves: Epidemiología matemática, modelos compartimentales, enfermedades infecciosas

## Abstract

In the present study we propose a quantitative framework to describe the epidemic outbreak of chikungunya disease occurred in Guatemala during the last weeks of 2014. The model belongs to the family of compartmental models, initially introduced for the epidemiological study of malaria. It contains the basic ingredients to describe the dynamics of virus transmission between human and mosquito populations. The study begins with a theoretical analysis aimed at showing the stability of the model in order to explore the possibilities of endemic balance and free balance of the infection in a given population. Once the stable equilibrium points were identified, the weekly incidence of infected humans estimated by the model was considered as the expected value of the observations. To this end, the official data reported during 2014 by the Ministry of Public Health and Social Assistance of Guatemala (MSPAS), corresponding to four municipalities in the department of Escuintla were taken into account. In each case, a numerical simulation was performed using statistical methods that allow obtaining the best fit of biological and population parameters of the model compared to the data reported by the MSPAS. The simulation enables to characterize the records observed in each locality on the grounds of the model under discussion. The quantitative methods presented in this paper could be useful for predicting future scenarios of regional epidemics of *Aedes aegypti* diseases, such as dengue, zika and chikungunya.

Keywords: Mathematical Epidemiology, compartmental models, infectious diseases

## Introducción

Los estudios matemáticos en epidemiología analizan y extrapolan la información existente sobre la situación de una epidemia en una región. Son útiles para identificar mecanismos de transmisión y propagación, y por lo tanto, hacer proyecciones de la incidencia y de la distribución de la enfermedad en tiempo y espacio (Brauer, 2017). La epidemiología matemática se fundamenta en modelos que describen la evolución de sistemas dinámicos en función de parámetros cuya naturaleza va desde lo biológico hasta lo social. Por su carácter predictivo, dichos modelos constituyen una base teórica para cuantificar factores que aceleran, controlan o eliminan una epidemia (Mossong et al., 2008; Schulzer, Radhamani, Grzybowski, Mak, & Fitzgerald, 1994). En consecuencia, su aporte para identificar riesgos y sugerir estrategias y asignación de recursos para el control de la epidemia es valioso.

Existe una extensa literatura referida al estudio del comportamiento matemático de los sistemas epidémicos (Brauer, 2008; Keeling & Rohani, 2011). El interés en esta investigación está dirigido a modelar matemáticamente, el brote epidémico de chikungunya ocurrido en municipios del departamento de Escuintla, Guatemala, en el año 2014. El modelo propuesto tiene el propósito de sentar bases cuantitativas para contribuir al análisis de escenarios epidémicos, de afectación permanente o temporaria. Por su carácter prospectivo, los resultados de dichos análisis son de aplicación directa en epidemiología y salud pública.

Las epidemias regionales del dengue, chikungunya, zika, que comparten el modo de transmisión vectorial, representan no sólo problemas que demandan soluciones prácticas inmediatas, sino también constituyen problemas teóricos matemáticos desafiantes, puesto que las escalas temporal y espacial de las infecciones ha alcanzado grandes dimensiones. En consecuencia, los parámetros ecológicos, ambientales y sociales que intervienen en la dinámica de la infección se han multiplicado.

El virus chikungunya (CHIKV) es un alfavirus transmitido principalmente por los mosquitos *Aedes aegypti* y *A. albopictus*, que son los mismos que transmiten el dengue (Petersen & Powers, 2016; Rosen, Shroyer, Tesh, Freier, & Lien, 1983). Las epidemias de CHIKV han tenido una repercusión histórica cíclica, con periodos interepidémicos oscilando entre cuatro y 30 años. A partir del 2004 el CHIKV expandió su distribución geográfica mundial (Petersen & Powers, 2016). Esta enfermedad, al igual que el dengue, está

comprometida por la interacción entre humano y mosquito. Los mosquitos hembra son los únicos que succionan sangre y lo hacen únicamente para fertilizar sus huevos. Sin la existencia de este mosquito la enfermedad no se propagaría. Actualmente el CHIKV se ha convertido en una preocupación mayor de salud pública en áreas tropicales y subtropicales de todo el mundo que demanda intervenciones inmediatas y métodos de control efectivos.

En Guatemala, el CHIKV ingresó en el 2014 manteniendo en el tiempo un número creciente de casos. De esta manera el CHIKV se une al dengue como una amenaza endémica a la salud pública. En el 2014 se tuvieron 27,170 casos reportados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) en 21 áreas de salud, con 13,230 casos en el área de salud de Escuintla que posee 13 municipalidades (CNE, 2014). Para el presente estudio, se consideraron los registros de los municipios de Escuintla, La Gomera, Palin y San José, consistiendo en un total de 11,472 casos reportados durante 16 semanas (112 días).

Existe una gran variedad de modelos matemáticos aplicados a la enfermedad del dengue (Derouich & Boutayeb, 2006; Esteva & Vargas, 1998; Maidana & Yang, 2008), que pueden ser aplicados al CHIKV. Algunos analizan epidemias reales para estimar el número básico de reproducción (Pinho et al., 2010), un indicador que cuantifica la fuerza de la infección epidémica. Otros estudios se enfocan en la propagación espacial de la enfermedad, utilizando modelos con dinámica dispersiva (Takahashi, Maidana, Ferreira, Pulino, & Yang, 2005).

Con el objetivo de analizar la endemidad de la chikungunya, en esta publicación se propone un modelo que explica las interacciones entre humanos y mosquitos, despreciando interacciones adicionales del mosquito hembra con otro animal. Se trata de un modelo compartimental, cuya solución para el número de individuos infectados en una determinada semana se interpreta como el valor esperado de las observaciones. El modelo considera entonces a las observaciones como aleatorias, pero con una media determinista, dada por la solución del sistema de ecuaciones diferenciales que describen la evolución temporal de la infección. En este contexto, para cada instante de tiempo, las observaciones se tomarán como provenientes de una distribución de Poisson. Con el modelo propuesto, se estimarán poblaciones de individuos y de mosquitos mostrando además las condiciones necesarias para la estabilidad de la infección en el tiempo.

En la sección Materiales y métodos, se presenta el modelo dinámico de contagio entre poblaciones de humanos y poblaciones de mosquitos, que servirá de base teórica para las estimaciones de este trabajo. El modelo consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales cuya solución comprende las funciones que estiman las poblaciones infectadas y susceptibles de contagio y un conjunto parámetros poblacionales, entre ellos las tasas de mortalidad y las tasas de reclutamiento en poblaciones de humanos y mosquitos en interacción. El estudio se complementa con la aplicación del método de optimización estadística para la estimación de los parámetros del modelo en función de comportamientos epidémicos observados. En la sección Resultados, se presenta el análisis teórico sobre los puntos y estados de equilibrio predichos por el modelo y los resultados de la simulación del fenómeno epidémico con soporte en los registros de los municipios de Escuintla, la Gomera, Palín y San José, que fueron elegidos en este estudio por ser cuatro de los municipios del departamento de Escuintla que presentaron mayor incidencia de chikungunya durante el 2014. Finalmente se discute sobre la caracterización de los brotes epidémicos en cada localidad a la luz de los resultados de la simulación.

## Materiales y métodos

### Modelo para la transmisión de la chikungunya

La Bioestadística y la Biomatemática son campos interdisciplinarios con aplicación en Biología, Medicina y Biotecnología. En el campo de la Biomatemática, la aplicación de modelos matemáticos en epidemiología ha contribuido ampliamente a entender la estructura y la dinámica de transmisión de muchas enfermedades comunicables (Brauer & Castillo-Chavez, 2012). En conjunto con la Bioestadística, la epidemiología matemática permite hacer un uso válido de observaciones epidemiológicas registradas y estudiar la estructura de una epidemia y sus tendencias por medio de representaciones matemáticas de los procesos. En la literatura de la Biomatemática, se han propuesto una gran variedad de modelos epidémicos deterministas. Muchos de ellos han demostrado ser útiles para entender los patrones observados y los procesos naturales que definen la estructura de una epidemia, luego de ser confrontados con los datos registrados.

El caso paradigmático fue el modelo de transmisión de la malaria entre mosquitos y humanos, propuesto por Ross (1911), quien obtuvo el 2do Premio

Nobel de Medicina por su trabajo. El trabajo de Ross impulsó el uso de modelos matemáticos en epidemiología. Actualmente se los considera una herramienta analítica indispensable en la investigación de propagación de epidemias e implementación de estrategias en medicina preventiva.

Los fundamentos de los modelos matemáticos en epidemiología fueron desarrollados por Kermack y McKendrick, en una serie de tres artículos publicados en 1927, 1932 y 1933 (Brauer, 2008; Kermack & McKendrick, 1927). Los modelos de Kermack-McKendrick, conocidos como compartimentales, estructuran a la población en distintas categorías o estados relacionados con la infección, y describen el flujo de población entre esas categorías apoyándose en sistemas de ecuaciones diferenciales, de diferencia o ecuaciones integrales (Keeling & Rohani, 2011; Ma, Zhou, & Wu, 2009). Los modelos pueden construirse como deterministas o estocásticos (Allen, 2010). En su construcción entran en juego parámetros biológicos, epidemiológicos y clínicos de la enfermedad. Los modelos deterministas describen la evolución de la epidemia a partir del flujo promedio de probabilidad entre estados, mientras que los modelos estocásticos usan distribuciones de probabilidad de los estados como parámetros de entrada del análisis. Por lo general, las ecuaciones que rigen la dinámica de la epidemia no pueden tratarse de forma analítica cerrada y es necesario recurrir a métodos numéricos computacionales. Estos métodos se han convertido en una herramienta indispensable para estudiar las enfermedades infecciosas.

Para modelar la transmisión de chikungunya se debe tener en cuenta la interacción entre las poblaciones de humanos y mosquitos. Con el objetivo de describir la ocurrencia de casos de chikungunya durante el 2014 en el municipio de Escuintla se segmentará la población de humanos en las categorías de: susceptibles, infectados y recuperados. Las variables para estos son  $S_h(t)$ ,  $I_h(t)$  y  $R_h(t)$ , respectivamente. La población de humanos toma en cuenta una tasa de mortalidad,  $\mu_h$ , constante. Asimismo, se considera que el reclutamiento de individuos dentro de la población susceptible ocurre a un ritmo  $\nu_h$ . La población total se designa por  $N_h(t) = S_h(t) + I_h(t) + R_h(t)$ , donde, en primera aproximación  $N_h(t)$  se considera constante, esto es  $N_h(t) \equiv N_h$ .

Con respecto a la población del mosquito se tomará únicamente el estado adulto, es decir que no se considera la etapa acuática (huevo, larva, pupa), y sólo

se toma en cuenta la población adulta que interviene en las interacciones con la población de humanos. La población se divide en dos grupos, siendo estos mosquitos susceptibles y mosquitos infectados, denotados como  $S_m$  y  $I_m$ , respectivamente. En esta población, se tomará en cuenta la mortalidad del mosquito, denotada como  $\mu_m$ , y un ritmo de reclutamiento constante de mosquitos dentro de la población  $S_m$  designada como  $v_m$ .

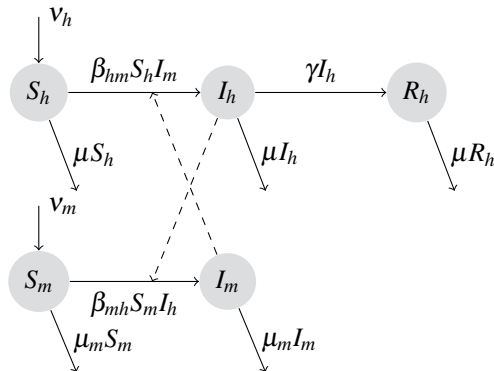


Figura 1. Modelo para la transmisión del CHIKV

La dinámica del modelo considera interacciones del tipo ley de acción de masas que se ilustran en la Figura 1. Esta estructura contiene los ingredientes básicos de la familia de modelos compartimentales que figuran en la literatura para estudiar epidemias ocasionadas por las picaduras de mosquitos (Bonyah & Okosun, 2016; Moulay, Aziz-Alaoui, & Cadivel, 2011). El coeficiente de transmisión de infección entre humano y mosquito se denota  $\beta_{hm}$ . Este mide la tasa efectiva de contacto entre un mosquito infeccioso y un humano susceptible, esto es, la tasa a la cual un humano susceptible es infectado al ser picado por un mosquito infeccioso. Por otra parte, la tasa  $\beta_{mh}$  mide la tasa de contagio efectivo entre humanos infecciosos y mosquitos susceptibles.

Ambos coeficientes de transmisión dependen de la tasa promedio de picaduras  $b$ , la probabilidad promedio de transmisión de la enfermedad  $T_{hm}$  de humano a mosquito, y  $T_{mh}$  de mosquito a humano. Dichos parámetros están normalizados por la población constante  $N_h$ . De esta manera, los coeficientes de transmisión  $\beta_{hm}$  y  $\beta_{mh}$  se expresan en función de estos parámetros como  $\beta_{hm} = bT_{hm}/N_h$  y  $\beta_{mh} = bT_{mh}/N_h$ .

Al considerar la historia natural de la infección en la población humana, se tiene que tomar en cuenta la tasa de recuperación  $\gamma_h$ , y que un individuo, al haberse infectado una vez, se vuelve inmune de por vida.

El modelo que presenta la evolución temporal de la infección está descrito por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \frac{dS_h}{dt} = v_h - \beta_{hm} I_m S_h - \mu_h S_h, \\ \frac{dI_h}{dt} = \beta_{hm} I_m S_h - \mu_h I_h - \gamma_h I_h, \\ \frac{dR_h}{dt} = -\mu_h R_h + \gamma_h I_h, \\ \frac{dS_m}{dt} = v_m - \beta_{mh} I_h S_m - \mu_m S_m, \\ \frac{dI_m}{dt} = \beta_{mh} I_h S_m - \mu_m I_m, \end{cases} \quad (1)$$

que debe ser resuelto para un conjunto definido de condiciones iniciales

$$\{S_h(0), I_h(0), S_m(0), I_m(0)\}, \quad (2)$$

y un conjunto de valores de los parámetros del modelo  $\{v_h, v_m, \beta_{hm}, \gamma_h, \beta_{mh}, \mu_h, \mu_m\}$ .

Los coeficientes de transmisión  $\beta_{hm}$  y  $\beta_{mh}$  son cantidades per capita. En la siguiente sección se presentará el método estadístico de máxima verosimilitud que permite fijar valores a los parámetros libres del sistema, de tal manera a reproducir la mejor aproximación al comportamiento real de la infección. Posteriormente, en la sección de resultados se analizará la estabilidad local del sistema (1) y se determinará los puntos de equilibrio que definen los posibles escenarios de infección en las poblaciones de humanos y mosquitos.

### Método estadístico para la estimación de parámetros libres

El modelo presentado anteriormente contiene un conjunto de parámetros que quedan determinados por factores biológicos, ecológicos y poblacionales. Algunos de ellos pueden estimarse a partir de estudios previos. Sin embargo, en general, se recurre a los métodos estadísticos para obtener estimaciones en función del modelo propuesto.

En este trabajo, se han fijado las tasas de mortalidad de mosquitos y humanos,  $\mu_m$  y  $\mu_h$ , tomando los valores promedio reportados en la literatura especializada (Okosun & Makinde, 2011). El resto de parámetros se consideraron libres. Posteriormente se ha recurrido al método estadístico de máxima verosimilitud para realizar las estimaciones correspondientes. La implementación del método se apoya en las series de tiempo registradas por el MSPAS de la incidencia de individuos infectados durante el período de estudio. A continuación se describe este método.

Sea  $\{y_1(t_1), y_2(t_2), \dots, y_q(t_q)\}$  el conjunto de observaciones realizadas y  $\{\lambda(t_1|\theta), \lambda(t_2|\theta), \dots, \lambda(t_q|\theta)\}$  el conjunto de predicciones del modelo en los instantes  $t_1, t_2, \dots, t_q$ , respectivamente. El vector  $\theta$  representa el conjunto de parámetros del modelo que se consideran libres, a saber,

$$\theta = \{S_h(0), I_h(0), S_m(0), I_m(0), \nu_h, \nu_m, \beta_{hm}, \gamma_h, \beta_{mh}\}. \tag{3}$$

En el marco de análisis estadístico, el conteo de casos de CHIKV pertenece a una distribución de probabilidad. En este caso, se supondrá que el conteo de casos de CHIKV, para cada tiempo, sigue una distribución de Poisson, es decir,

$$y_i(t_i) \sim \text{Poisson}(\lambda(t_i|\theta)). \tag{4}$$

De esta manera, la probabilidad de obtener una observación igual a  $y_k$  en la semana  $t_k$  es

$$P[Y = y_k(t_k)] = \frac{e^{-\lambda(t_k|\theta)} (\lambda(t_k|\theta))^{y_k(t_k)}}{y_k!}. \tag{5}$$

La suposición hecha sobre la distribución de probabilidad es equivalente a afirmar que la solución del modelo de ecuaciones diferenciales,  $\lambda(t_i|\theta)$ , constituye la media de un proceso de muestreo. Las observaciones se consideran entonces como aleatorias, pero con una media determinista dada por la solución del sistema de ecuaciones diferenciales (1).

Si se considera a cada conteo de los casos como eventos independientes, la probabilidad de los individuos observados constituye una aproximación de la función de verosimilitud  $L(\theta)$  (Ponciano & Capistrán, 2011) que se define, de acuerdo con (Sprott, 2008) como el producto de las distribuciones de probabilidad individuales de las observaciones:

$$\begin{aligned} L(\theta) &= \prod_{k=1}^q P(y_k(t_k)) \\ &= \prod_{k=1}^q \frac{e^{-\lambda(t_k, \theta)} (\lambda(t_k, \theta))^{y_k(t_k)}}{y_k(t_k)!} \end{aligned} \tag{6}$$

Las estimaciones para el conjunto de parámetros pertenecen al conjunto de valores de  $\theta$  que maximizan la función  $L(\theta)$ . Cada elemento de tal conjunto satisface

$$\frac{\partial L(\theta)}{\partial \theta} = 0, \tag{7}$$

o de forma equivalente

$$\begin{aligned} \frac{\partial \ln(L(\theta))}{\partial \theta} &= \sum_{k=1}^q (-\lambda(t_k, \theta) + y_k(t_k) \ln(\lambda(t_k, \theta))) \\ &= 0. \end{aligned} \tag{8}$$

El problema de maximizar la función de verosimilitud  $L(\theta)$  puede formularse como un problema de minimización del negativo del logaritmo de  $L(\theta)$ . En el presente trabajo se ha buscado una solución óptima vía la implementación de un código numérico en lenguaje Python 2.7.4 que resuelve el sistema de ecuaciones diferenciales para un conjunto de parámetros poblacionales. A continuación se presenta una breve descripción del análisis numérico utilizado para resolver el sistema (1), así como el procedimiento para optimizar los parámetros libres del modelo.

### Método numérico en la resolución del modelo y la optimización de parámetros

La resolución del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que describen la evolución temporal de las poblaciones de humanos y mosquitos se obtuvo al implementar el esquema clásico de Runge-Kutta para la integración de ecuaciones diferenciales a partir de condiciones iniciales. El análisis inicia con un conjunto propuesto de valores para las condiciones iniciales y los parámetros poblacionales.

Con el propósito de realizar una búsqueda numérica de las condiciones iniciales y los parámetros que mejor se ajustan al comportamiento epidémico observado, se ha incluido en el código una subrutina de optimización considerando a la función de verosimilitud como función objetivo. La base de dicha subrutina es el método de Powell de direcciones conjugadas para encontrar el mínimo de una función multivariada (Press, Flannery, Teukolsky, & Vetterling, 2007). La subrutina produce variaciones aleatorias del conjunto de parámetros hasta encontrar el valor mínimo del logaritmo de  $L(\theta)$ . Como criterio de convergencia de este procedimiento, se fija una tolerancia igual a  $tol = 0.0001$  para el error absoluto aceptable del conjunto de parámetros, entre dos iteraciones sucesivas. El algoritmo del análisis numérico se presenta en la Figura 2. La solución obtenida se presentará en la sección de Resultados.

En la etapa de optimización se han utilizado, tanto para el número de humanos infectados observado como predicho por el modelo, cantidades normalizadas con respecto al número máximo de personas in-

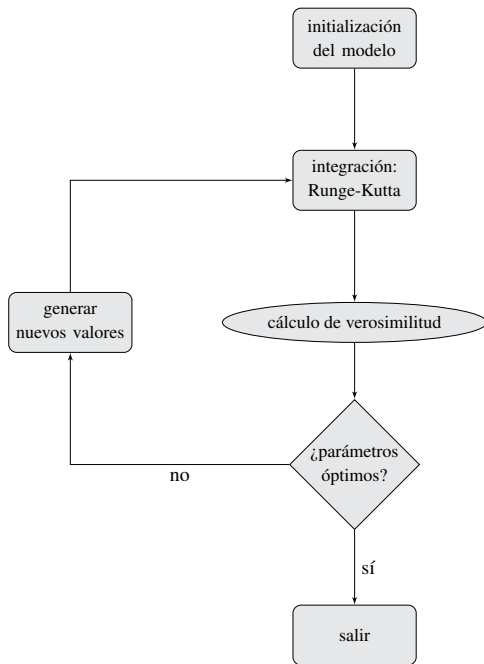


Figura 2. Algoritmo correspondiente al análisis numérico

fectadas por semana durante la epidemia. Esto se refleja en las curvas de incidencia correspondientes a los parámetros óptimos desplegadas en la sección de resultados.

## Resultados

### Puntos de equilibrio y estabilidad local

El análisis de estabilidad local requiere determinar los puntos de equilibrio del sistema, lo cual se realiza igualando el sistema de ecuaciones (1) a cero y despejando los valores de las funciones poblacionales,  $S_h, I_h, S_m, I_m$ , que satisfacen el sistema. Al realizar este procedimiento, se encuentran dos puntos de equilibrio,  $E_1$  y  $E_2$ . Matemáticamente estos puntos vienen dados por

$$E_1 = (S_h, I_h, S_m, I_m) = (s^*, 0, m^*, 0). \quad (9)$$

El punto de equilibrio  $E_1$  corresponde al caso en el cual coexisten humanos y mosquitos, pero el lugar está libre del virus. Los valores de humanos y mosquitos susceptibles correspondientes a este punto de equilibrio están dados por

$$s^* = \frac{V_h}{\mu_h} \quad \text{y} \quad m^* = \frac{V_m}{\mu_m} \quad (10)$$

Por otro lado, el segundo punto establece la enfermedad en un nivel endémico; está dado por

$$E_2 = (S_h, I_h, S_m, I_m) = (S_h^*, I_h^*, S_m^*, I_m^*) \quad (11)$$

Este punto representa un nivel endémico, es decir que la enfermedad persiste en la localidad. Las coordenadas para este punto son

$$S_h^* = \frac{\mu_m^2(\gamma_h + \mu_h) + \mu_m v_h \beta_{mh}}{\beta_{mh}(\mu_h \mu_m + \beta_{hm} v_m)} \quad (12)$$

$$I_h^* = \frac{\beta_{mh} \beta_{hm} v_m v_h - \mu_h \mu_m^2(\gamma_h + \mu_h)}{\beta_{mh}(\gamma_h + \mu_h)(\mu_h \mu_m + \beta_{hm} v_m)} \quad (13)$$

$$S_m^* = \frac{(\gamma_h + \mu_h)(\mu_h \mu_m + \beta_{hm} v_m)}{\beta_{hm}(\gamma_h + \mu_h)\mu_m + \beta_{mh} \beta_{hm} v_h} \quad (14)$$

$$I_m^* = \frac{\beta_{mh} \beta_{hm} v_h v_m - \mu_h \mu_m^2(\gamma_h + \mu_h)}{\beta_{hm} \mu_m (\beta_{mh} v_h + \mu_m (\gamma_h + \mu_h))} \quad (15)$$

Las expresiones correspondientes a  $I_h^*$  y  $I_m^*$  pueden reescribirse de forma simplificada como

$$I_h^* = \frac{\mu_h \mu_m^2 (R_0 - 1)}{\beta_{mh}(\mu_h \mu_m + \beta_{hm} v_m)} \quad (16)$$

$$I_m^* = \frac{\mu_h \mu_m (\gamma_h + \mu_h)(R_0 - 1)}{\beta_{hm}(\beta_{mh} v_h + \mu_m (\gamma_h + \mu_h))} \quad (17)$$

donde  $R_0$  designa el número reproductivo básico, y está dado por

$$R_0 = \frac{\beta_{hm} \beta_{mh} v_h v_m}{\mu_h \mu_m^2 (\gamma_h + \mu_h)}. \quad (18)$$

El parámetro  $R_0$  determina el número de nuevas infecciones que, en promedio, genera un individuo infectado durante el periodo infeccioso. Como tal, el valor del número reproductivo básico representa un umbral que define si la infección tendrá un comportamiento epidémico o no. En este modelo particular, si  $R_0 \leq 1$ , entonces  $E_1$  será el único punto de equilibrio, con lo cual la población estará libre de la infección. Si, por el contrario  $R_0 > 1$ , entonces existe la posibilidad del punto de equilibrio endémico  $E_2$ .

En el marco de la teoría de ecuaciones diferenciales, es conocido que los puntos de equilibrio no son siempre estables y que la clasificación en las categorías inestable o estable se hace en función de los autovalores del Jacobiano del sistema (1). Un punto dado,  $E$ , será estable si los autovalores del Jacobiano evaluados en dicho punto tienen partes reales negativas, e inestable si al menos uno de sus autovalores tiene una parte real positiva.

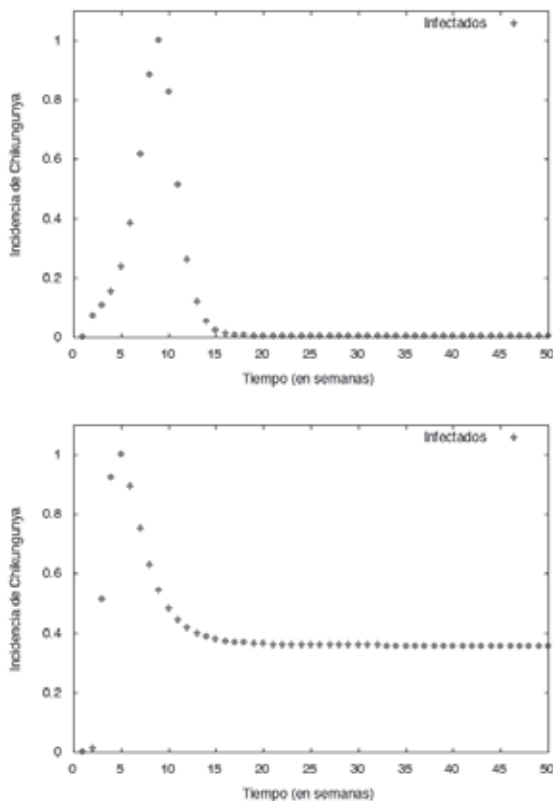


Figura 3. Soluciones del sistema (1) en los regimenes de equilibrio libre de la infección y equilibrio endémico, respectivamente

El Jacobiano que define la estabilidad del punto de equilibrio  $E$  está dado por la matriz

$$J(E) = \begin{pmatrix} -\mu_h - \beta_{hm}I_m & 0 & 0 & -\beta_{hm}S_h \\ \beta_{hm}I_m & -\gamma - \mu_h & 0 & \beta_{hm}S_h \\ 0 & -\beta_{mh}S_m & -\beta_{mh}I_h - \mu_m & 0 \\ 0 & \beta_{mh}S_m & \beta_{mh}I_h & -\mu_m \end{pmatrix}, \tag{19}$$

donde las funciones poblacionales  $S_h, I_h, S_m, I_m$  deben ser evaluadas en los valores correspondientes a los puntos de equilibrio libre de la epidemia,  $E = E_1$ , y endémico,  $E = E_2$ , respectivamente.

En el caso del punto de equilibrio libre de la infección,  $E_1$ , se han obtenido los siguientes autovalores de  $J(E_1)$ ;

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\mu_h, & \lambda_2 &= -\mu_m \\ \lambda_{3,4} &= -\frac{1}{2}(\gamma_h + \mu_h + \mu_m) \\ &\pm \frac{1}{2}\sqrt{(\gamma_h + \mu_h + \mu_m)^2 + 4(R_0 - 1)\mu_m(\gamma_h + \mu_h)} \end{aligned} \tag{20}$$

De acuerdo con estos resultados, el punto  $E_1$  es estable localmente si  $R_0 \leq 1$ . Si  $R_0 > 1$ ,  $E_1$  se torna un punto inestable y el sistema tiene la oportunidad de evolucionar hacia el punto de equilibrio endémico,  $E_2$ . En el caso de este punto de equilibrio, el cálculo de los autovalores de  $J(E_2)$  se hará de forma particular, utilizando los valores numéricos de los parámetros que aparecen en (19). La Figura 3 muestra los resultados predichos por el modelo que corresponden a un caso de equilibrio libre de la infección y un caso de equilibrio endémico, respectivamente. En dicha figura se presenta la incidencia del CHIKV normalizando con respecto al número máximo de nuevas infecciones ocurridas en una semana.

### Estimación de parámetros

El sistema de ecuaciones (1), junto con el vector de parámetros libres,

$$\theta = \{S_h(0), I_h(0), S_m(0), I_m(0), \nu_h, \nu_m, \beta_{hm}, \gamma_h, \beta_{mh}\} \tag{21}$$

se ha ajustado a la serie de tiempo de la infección del CHIKV registrada por el MSPAS en cuatro municipios de Escuintla durante el año 2014. El resultado del ajuste se muestra en la Figuras 4 y 5. En cada caso se han fijado los valores de las tasas de mortalidad de mosquitos y humanos en  $\mu_m = 0.01/\text{día}$  y  $\mu_h = 4.3 \times 10^{-5}/\text{día}$ , respectivamente. Conviene aclarar que, tal como está planteado en las ecuaciones (1), el modelo desprecia la tasa de mortalidad de humanos debida al virus frente a la tasa de mortalidad natural. El planteamiento se considera como una primera aproximación en la descripción de la epidemia.

La figura despliega además las funciones poblacionales de incidencia de la enfermedad usando una normalización conveniente.

Los resultados obtenidos por el método de máxima verosimilitud correspondientes a los municipios de Escuintla, La Gomera, Palin y San José aparecen en las Tablas 1 y 2.

Nótese que los parámetros correspondientes a las tasas  $\beta_{hm}, \beta_{mh}, \gamma_h$ , cumplen con todas las restricciones impuestas, esto es, deben encontrarse en el intervalo  $[0, 1]$ .

### Discusión

El análisis de estabilidad muestra adecuadamente que el número reproductivo básico  $R_0$ , definido en la ecuación (18), determina el comportamiento dinámico

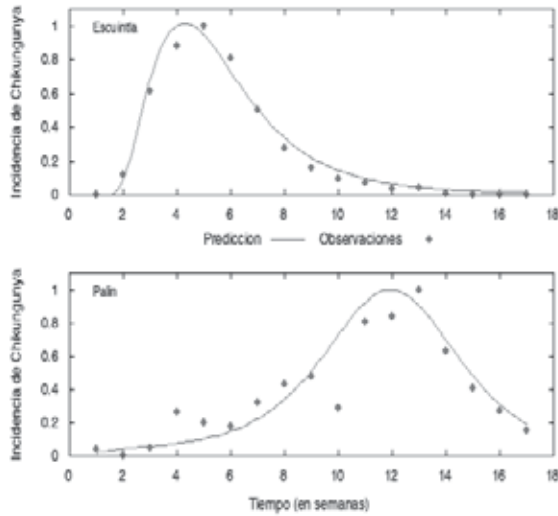


Figura 4. Ajuste del modelo a serie de tiempo registrada para los municipios de Escuintla y Palín (2014). La línea continua corresponde al valor esperado de las observaciones, predicho por el sistema (1)

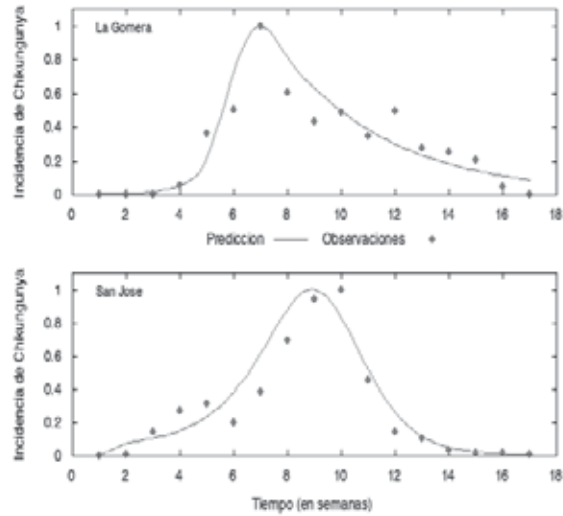


Figura 5. Ajuste del modelo a serie de tiempo registrada para municipios de La Gomera y San José (2014). La línea continua corresponde al valor esperado de las observaciones, predicho por el sistema (1)

Tabla 1

Número reproductivo básico  $R_0$ , coeficientes de transmisión  $\beta_{hm}$ ,  $\beta_{mh}$ , y tasas  $\gamma_h$  y  $\nu_m$  estimadas por semana mediante el método de Máxima verosimilitud, municipios de Escuintla y la Gomera.

	Escuintla	La Gomera
$\beta_{hm}$	$1.32 \times 10^{-4}$	$4.09 \times 10^{-3}$
$\beta_{mh}$	$4.04 \times 10^{-2}$	$1.85 \times 10^{-2}$
$\gamma_h$	$4.61 \times 10^{-1} \text{ sem.}^{-1}$	$2.47 \times 10^{-1} \text{ sem.}^{-1}$
$\nu_m$	$5.68 \times 10^3 \text{ sem.}^{-1}$	$3.85 \times 10^3 \text{ sem.}^{-1}$
$R_0$	0.95	0.97

Tabla 2

Número reproductivo básico  $R_0$ , coeficientes de transmisión  $\beta_{hm}$ ,  $\beta_{mh}$ , y tasas  $\gamma_h$  y  $\nu_m$  estimadas por semana mediante el método de Máxima verosimilitud, municipios de San José y Palín.

	Palín	San José
$\beta_{hm}$	$9.62 \times 10^{-5}$	$3.85 \times 10^{-4}$
$\beta_{mh}$	$2.18 \times 10^{-2}$	$3.84 \times 10^{-3}$
$\gamma_h$	$5.15 \times 10^{-1} \text{ sem.}^{-1}$	$1 \text{ sem.}^{-1}$
$\nu_m$	$1.24 \times 10^4 \text{ sem.}^{-1}$	$6.73 \times 10^3 \text{ sem.}^{-1}$
$R_0$	0.04	218.5

de las soluciones del modelo en cuestión. Si  $R_0 > 1$ , los autovalores del Jacobiano  $J(E_1)$  no tienen todas partes reales negativas, con lo cual el equilibrio  $E_1$  es inestable y el sistema tiene la oportunidad de evolucionar hacia el punto de equilibrio endémico  $E_2$ . A su vez, la estabilidad de  $E_2$  queda sujeta al valor de los autovalores de  $J(E_2)$ . Tanto  $E_1$  como  $E_2$  dependen de los parámetros estimados en cada municipio, cuyos valores fueron presentados en la Tabla 1.

Las Figuras 4 y 5 muestran el comportamiento cuantitativo del brote ocurrido en cada municipio en estudio. Según el comportamiento observado a finales de 2014, pareciera que en ningún caso se iba a alcanzar el equilibrio endémico. Tal presunción puede ser discutida a la luz de los resultados obtenidos para cada

conjunto de parámetros mostrado en la Tabla 1. Para los municipios de Escuintla, La Gomera y Palín, los resultados del método de Máxima verosimilitud son consistentes con un valor de  $R_0 < 1$ . Por lo tanto, asintóticamente, el comportamiento en dichos municipios tiende a un equilibrio libre de la infección.

Por otra parte, el análisis para el caso particular del municipio de San José, resulta en un valor anormalmente alto de  $R_0 \approx 218$ , que deberá contrastarse con la evolución real de la epidemia en esa localidad. Contrariamente a la suposición inicial, el modelo predice que la infección evoluciona hacia el punto de equilibrio endémico  $E_2$ . Los autovalores correspondientes a  $J(E_2)$  son todos números reales negativos, indicando que el equilibrio endémico es estable para



esta localidad. Al evaluar las coordenadas de  $E_2$ , se encuentra que el equilibrio se caracteriza por un porcentaje de individuos infectados de alrededor del 6.5% de los individuos susceptibles de contraer la infección.

En lo concerniente a los parámetros mostrados en la Tabla 1, se observa una variación de una localidad a otra. Las diferencias tienen contribuciones que son propias del método matemático-estadístico de optimización, y que por lo tanto dependen del marco de análisis. Pero también hay aspectos físicos y biológicos que pueden causar tales diferencias.

Los parámetros de transmisión  $\beta$ , son parámetros compuestos, que típicamente se parametrizan como el producto de la tasa de contacto  $\kappa$  y la probabilidad de transmisión  $p$  por contacto, de modo que  $\beta = \kappa p$  (Krämer, Kretzschmar, & Krickeberg, 2010). De acuerdo con esta representación, los parámetros  $\beta$  tienen una relación directa con el número de individuos, tanto humanos como mosquitos, que participan en la dinámica de transmisión de la infección, además de otros factores que influyen en la probabilidad o fuerza de la infección. Siguiendo esa línea de discusión, diversos estudios se han dedicado a investigar los posibles factores que modulan infecciones asociadas a enfermedades arbovirales transmitadas por *A. Aegypti* o *A. albopictus*. Entre ellos los más relevantes son los factores climáticos que afectan la capacidad de transmisión de una población de mosquitos. Barbazan y colaboradores, por ejemplo, modelaron aspectos entomológicos (Barbazan et al., 2010) para dilucidar efectos de la temperatura en parámetros biológicos tales como la longevidad de los mosquitos hembras, que finalmente inciden en la fuerza de la infección. Los resultados obtenidos en dicho estudio dan soporte a la hipótesis de cambios en la transmisión de la infección del dengue provocados por la variación a corto plazo en la temperatura estacional así como en aumentos duraderos en las temperaturas globales. El modelo presentado en este trabajo constituye un punto de partida para construir nuevos modelos y realizar un estudio de selección de modelos bajo el criterio de mínima información, recurriendo a la información disponible en las series temporales de casos reportados (Ponciano & Capistrán, 2011). Naturalmente, cada una de estas consideraciones ponen a disposición modelos más realistas de enfermedades causadas por mosquitos que contribuyen a tener descripciones más detalladas de las diferencias geográficas observadas en la infección.

Estudios de modelación matemática sobre la propagación de enfermedades, tal como el presentado en

este artículo, orientan los esfuerzos de los programas públicos de prevención y control de una epidemia. Los modelos permiten analizar con mayor criterio los reportes estadísticos manejados por las instituciones públicas de salud y plantear escenarios, sobre una base sólida, del comportamiento de la epidemia. Vislumbrar escenarios de la evolución de un brote epidémico tiene aplicaciones centrales en epidemiología y en salud pública. Atañen el sistema de vigilancia, transformándolo en uno más eficiente, focalizan las decisiones sobre el control tal como intervenciones sobre criadores y vectores, y guían la toma de decisiones sobre asignación de recursos humanos, insumos y servicios de salud.

Las descripciones provistas por el presente estudio proveen una base para continuar estudios predictivos de brotes de dengue, chikungunya o zika en la región. En trabajos futuros se incluirá el efecto de variables climáticas en la dinámica regional de transmisión de infecciones como el dengue o la chikungunya.

## Agradecimientos

Agradecemos al Centro Nacional de Epidemiología del MSPAS por facilitar datos epidemiológicos.

## Referencias

- Allen, L. J. S. (2010). *An introduction to stochastic processes with applications to biology*. Boca de Raton: CRC Press.
- Andreasen, V. (2011). The final size of an epidemic and its relation to the basic reproduction number. *Bulletin of Mathematical Biology*, 73(10), 2305-2321.
- Barbazan, P., Guiserix, M., Boonyuan, W., Tuntaprasart, W., Pontier, D., & Gonzalez, J.-P. (2010). Modelling the effect of temperature on transmission of dengue. *Medical and Veterinary Entomology*, 24(1), 66-73. doi:10.1111/j.1365-2915.2009.00848.x
- Bonyah, E., & Okosun, K. (2016). Mathematical modeling of zika virus. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 6(9), 673-679. doi:10.1016/S2222-1808(16)61108-8
- Brauer, F. (2008). Compartmental models in epidemiology. En *Mathematical epidemiology* (pp. 19-79). Berlin, Heidelberg: Springer.

- Brauer, F. (2017). Mathematical epidemiology: past, present, and future. *Infectious Disease Modelling*, 2(2), 113-127. doi:10.1016/j.idm.2017.02.001
- Brauer, F., & Castillo-Chavez, C. (2012). *Mathematical models in population biology and epidemiology*. New York: Springer.
- CNE. (2014). *Memoria de estadísticas vitales y vigilancia epidemiológica*. Centro Nacional de Epidemiología. Recuperado de <http://epidemiologia.mspas.gob.gt>.
- Derouich, M., & Boutayeb, A. (2006). Dengue fever: mathematical modelling and computer simulation. *Applied Mathematics and Computation*, 177(2), 528-544. doi:10.1016/j.amc.2005.11.031
- Esteva, L., & Vargas, C. (1998). Analysis of a dengue disease transmission model. *Mathematical Biosciences*, 150(2), 131-151. doi:10.1016/S0025-5564(98)10003-2
- Keeling, M. J., & Rohani, P. (2011). *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press.
- Kermack, W. O., & McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. En *Proceedings of the royal society of london a: mathematical, physical and engineering sciences* (Vol. 115, 772, pp. 700-721). The Royal Society. doi:10.1098/rspa.1927.0118
- Krämer, A., Kretzschmar, M., & Krickeberg, K. (2010). *Modern infectious disease epidemiology: concepts, methods, mathematical models, and public health*. Springer.
- Ma, Z., Zhou, Y., & Wu, J. (2009). *Modeling and dynamics of infectious diseases*. New Jersey: World Scientific.
- Maidana, N. A., & Yang, H. M. (2008). Describing the geographic spread of dengue disease by travelling waves. *Mathematical Biosciences*, 215(1), 64-77. doi:10.1016/j.mbs.2008.05.008
- Mossong, J., Hens, N., Jit, M., Beutels, P., Auranen, K., Mikolajczyk, R., ... Edmunds, W. J. (2008). Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Medicine*, 5(3), e74. doi:10.1371/journal.pmed.0050074
- Moulay, D., Aziz-Alaoui, M., & Cadivel, M. (2011). The chikungunya disease: modeling, vector and transmission global dynamics. *Mathematical Biosciences*, 229(1), 50-63. doi:10.1016/j.mbs.2010.10.008
- Okosun, K., & Makinde, O. D. (2011). Modelling the impact of drug resistance in malaria transmission and its optimal control analysis. *International Journal of Physical Sciences*, 6(28), 6479-6487. doi:10.5897/IJPS10.542
- Petersen, L. R., & Powers, A. M. (2016). Chikungunya: epidemiology. *F1000Research*, 5. doi:10.12688/f1000research.7171.1
- Pinho, S. T. R., Ferreira, C. P., Esteva, L., Barreto, F. R., e Silva, V. M., & Teixeira, M. (2010). Modelling the dynamics of dengue real epidemics. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 368(1933), 5679-5693. doi:10.1098/rsta.2010.0278
- Ponciano, J. M., & Capistrán, M. A. (2011). First principles modeling of nonlinear incidence rates in seasonal epidemics. *PLoS Computational Biology*, 7(2), e1001079. doi:10.1371/journal.pcbi.1001079
- Press, W. H., Flannery, B. P., Teukolsky, S. A., & Vetterling, W. T. (2007). *Numerical recipes: the art of scientific computing*. New York: Cambridge University Press.
- Rosen, L., Shroyer, D. A., Tesh, R. B., Freier, J. E., & Lien, J. C. (1983). Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes: aedes albopictus and aedes aegypti. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 32(5), 1108-1119. doi:10.4269/ajtmh.1983.32.1108
- Schulzer, M., Radhamani, M., Grzybowski, S., Mak, E., & Fitzgerald, J. M. (1994). A mathematical model for the prediction of the impact of hiv infection on tuberculosis. *International Journal of Epidemiology*, 23(2), 400-407.
- Sprott, D. A. (2008). *Statistical inference in science*. New York: Springer Science & Business Media.
- Takahashi, L. T., Maidana, N. A., Ferreira, W. C., Pulino, P., & Yang, H. M. (2005). Mathematical models for the aedes aegypti dispersal dynamics: travelling waves by wing and wind. *Bulletin of Mathematical Biology*, 67(3), 509-528. doi:10.1016/j.bulm.2004.08.005