

Universidad Nacional de Salta

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS



MATEMÁTICA APLICADA A EPIDEMIAS POR
VIRUS ZIKV

Trabajo Final de la Licenciatura en Matemática

María Celeste Herrera

Director:

Juan Carlos Rosales

Agradecimientos

Índice general

1. Modelos Matemáticos y Epidemiología	5
1.1. Modelos Matemáticos	5
1.2. Epidemiología y su importancia	6
1.2.1. Endemia, Epidemia y Pandemia	7
1.2.2. La Matemática y la Epidemiología a la par	8
1.2.3. Clasificación de los modelos matemáticos	10
2. Modelos Compartimentales Clásicos	11
2.1. Modelo SI	12
2.1.1. Análisis cuantitativo	13
2.1.2. Simulaciones	14
2.2. Modelo SIS	15
2.2.1. Análisis cuantitativo	16
2.2.2. Número Reproductivo Básico	17
2.2.3. Simulaciones	18
2.3. Modelo SIR	19
2.3.1. Análisis cualitativo del modelo	20
2.3.2. Número reproductivo básico	21
2.3.3. Simulaciones	22
3. Número Reproductivo Básico	24
3.1. Preliminares	24

3.2. Estimación del Número Reproductivo Básico por método de la matriz de próxima generación	25
3.2.1. Un modelo general compartimental para población heterogénea	26
3.2.2. Ejemplo	32
4. El virus del Zika	34
4.1. Historia	34
4.2. Transmisión	36
4.2.1. Período de incubación y transmisión	37
4.2.2. Síntomas y consecuencias	38
4.3. ZIKAV y sus complicaciones neurológicas	39
4.3.1. Microcefalia	39
4.3.2. Síndrome de Guillain-Barré	40
5. Modelo	41
5.1. Formulación del Modelo Matemático SIS	41
5.2. Análisis del modelo	44
5.2.1. Puntos de Equilibrio Libres de Enfermedad (DFE)	44
5.2.2. Número Reproductivo Básico	44
5.2.3. Estabilidad	46
5.3. Simulaciones Numéricas	48
6. Ciclo selvático del Zika	52
6.1. Introducción	52
6.1.1. Transmisión de zika en monos	55
6.1.2. Monos en Argentina y en Salta	56
6.2. Un bloque modelo para el ciclo selvático	57
6.2.1. Submodelo para el ciclo selvático de zika	58
6.2.2. Determinación del Número Reproductivo Básico por el método heurístico	59
6.2.3. \mathcal{R}_0 por análisis de estabilidad	60
6.2.4. Simulaciones Numéricas	62

7. Propagación Virus del Zika en Argentina y en la provincia de Salta	65
7.1. Situación en Argentina	65
7.1.1. Complicaciones Neurológicas	67
7.2. Situación en la provincia de Salta	68
8. Fundamentos geográficos para salud pública	72
8.1. Relacionando Epidemiología y Geografía	72
8.2. Población en riesgo	73
8.3. Eventos en Salud	73
8.4. Asociaciones entre Factores de riesgos y Eventos en salud	75
8.4.1. Riesgo relativo y <i>odds ratio</i>	75
8.5. Índice de vegetación de diferencia normalizada	77
8.6. Clasificación usando umbrales	79
8.7. Resultados para diferentes Umbrales	81
8.8. Estimaciones de \mathcal{R}_0	83
9. Conclusiones	85
Referencias Bibliográficas	88

Capítulo 1

Modelos Matemáticos y Epidemiología

A continuación se presenta una breve descripción sobre los modelos matemáticos, la epidemiología y la relación entre ambos. Además se realiza un breve repaso de como fue avanzando la matemática aplicada en la epidemiología a lo largo de la historia y su importancia.

1.1. Modelos Matemáticos

La creación de modelos matemáticos, es un área de la ciencia que se encarga de expresar fenómenos de la vida real a través de conceptos de la matemática. Para la construcción de los modelos se utilizan las herramientas que ofrece la matemática de manera de intentar obtener una posible solución a un determinado problema.

Una de las principales dificultades que surge al modelizar se debe a que en la vida real existen muchos factores que influyen en los fenómenos que se desean estudiar. Si se intenta considerarlos a todos, seguramente se incrementará la complejidad del modelo, surgiendo así problemas donde, por ejemplo, la matemática involucrada sea compleja y de difícil solución para el análisis y resolución del modelo en estudio. Igualmente no siempre la solución del modelo da buenos resultados en la vida real [1].

Para hacer un modelo es necesario plantear una serie de *hipótesis*, de manera que lo que se quiera representar esté suficientemente plasmado en la idealización, aunque también se busca, normalmente, que sea lo bastante sencillo como para poder ser manipulado y estudiado.

En términos generales, en todo modelo matemático se puede determinar 3 etapas:

- ***Construcción del modelo.*** Transformación del objeto no-matemático en lenguaje matemático.
- ***Análisis del modelo.*** Estudio del modelo matemático.
- ***Interpretación del análisis matemático.*** Aplicación de los resultados del estudio matemático al objeto inicial no-matemático.

El éxito o fracaso de estos modelos es un reflejo de la precisión con que dicho modelo matemático representa al objeto inicial y no de la exactitud con que la matemática analiza el modelo [2].

Es importante resaltar que un modelo está en verdad definido por las relaciones que incorpora. Estas relaciones son independientes de los datos a introducir en el modelo, ya que un modelo puede usarse para diferentes ocasiones y en distintos contextos.

1.2. Epidemiología y su importancia

En la actualidad, la matemática está siendo utilizada en un amplio campo del conocimiento. De esta manera, el uso de la matemática aplicada está consiguiendo relacionar distintas disciplinas científicas. Uno de dichos campos en los que la matemática juega un papel fundamental es la epidemiología, la disciplina que se encarga del estudio de las enfermedades que afectan a humanos o animales. La palabra epidemiología, que proviene de los términos griegos “ epi ” (encima), “ demos ” (pueblo) y “ logos ” (estudio), etimológicamente significa el estudio de “ lo que está sobre las poblaciones ”.

Históricamente las epidemias han sido uno de los grandes temores del ser humano, debido a que assolaban poblaciones enteras. Un ejemplo de este temor lo representan las numerosas citas sobre las enfermedades que se realizaban en textos antiguos, a destacar las múltiples citas Bíblicas sobre epidemias y plagas (Éxodo 9: 8-9). El número de víctimas cobrado por estas enfermedades era tan elevado que provocaba que hubiera grandes cambios demográficos, como sucedió con la peste o el Cólera (véase [3]).

En la actualidad las epidemias siguen en un primer plano, ya sea con enfermedades persistentes en la población como el SIDA o con enfermedades de reciente aparición como la gripe A, la fiebre del Zika y el coronavirus (COVID-19), entre otras. Además, existen poblaciones enteras en el tercer mundo que siguen sufriendo enfermedades que en occidente han desaparecido o están controladas, como la malaria, el tifus o el cólera. Por todo esto, sigue siendo prioritario el estudio y control de todas estas enfermedades y epidemias.

La epidemiología estudia la evolución de una epidemia a lo largo del tiempo, con el objetivo de predecir su comportamiento. De esta manera, analiza la enfermedad para desarrollar planes de prevención y de lucha, tales como la vacunación, la cuarentena o las medidas para reducir la densidad poblacional a través del llamado “ distanciamiento social ”, de manera de intentar lograr que se aplane la curva de propagación de dicha enfermedad [4].

Además, existen preguntas importantes que la epidemiología intenta responder, como cuál será el número total de infectados o cuál será el número máximo de infectados en un determinado momento. Asimismo, permite responder a cuestiones que antiguamente no se sabía responder, tales como por qué las epidemias aparecen y desaparecen sin haber llegado a afectar a toda la población.

1.2.1. Endemia, Epidemia y Pandemia

Una enfermedad que tiene lugar con regularidad en determinadas regiones se denomina *endémica*. Cuando una enfermedad se vuelve endémica, el número de personas que se enferman permanece relativamente constante a lo largo del tiempo.

Asimismo, el número de casos es mayor que en otras áreas pero no aumenta con el tiempo. Durante un cierto período, aproximadamente la misma cantidad de personas contraen repetidamente la enfermedad. Un ejemplo típico es la malaria, que afecta anualmente a 300 millones de personas en todo el mundo, mayormente en los trópicos.

La propagación de una enfermedad se denomina *epidemia* cuando ocurre con una frecuencia inusual en una determinada región y durante un período de tiempo limitado. Cuando el número de casos de una enfermedad en esa región en particular supera el nivel esperado (endémico), se denomina epidemia. Cuando la incidencia de la enfermedad está localizada,

a menudo se la denomina brote.

Las epidemias también pueden tener lugar cuando las enfermedades se introducen por primera vez en un área determinada. El requisito previo es que una enfermedad se pueda transmitir de persona a persona. Un viejo ejemplo es la viruela, que se introdujo en América con la llegada de los europeos a principios del siglo XVI. Debido a que la población indígena nunca antes había estado en contacto con los patógenos, su sistema inmunológico no pudo defenderse del virus.

Si una enfermedad se propaga por países y continentes, los expertos se refieren a ella como una *pandemia*. Esto significa sobre todo que el control exitoso de la enfermedad depende de la cooperación entre los sistemas de salud de diferentes países. No significa que una enfermedad sea particularmente peligrosa o mortal.

Según la OMS y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, las pandemias suelen ser causadas por patógenos o tipos de virus emergentes. Por ejemplo, pueden ser zoonosis, enfermedades que se transmiten de animales a humanos.

Si una enfermedad es nueva para los humanos, muy pocas personas serán inmunes al virus. Las vacunas tampoco están disponibles en este caso. Esto puede llevar a que un gran número de personas se contagien. Cuán peligrosa o mortal es la enfermedad depende del virus específico y de la salud del individuo.

Una enfermedad típica que asume repetidamente proporciones pandémicas es la influenza. La pandemia de influenza de 1918, también conocida como gripe española, mató entre 25 y 50 millones de personas, más que las víctimas que dejó la Primera Guerra Mundial. La gripe porcina, el virus H1N1, también provocó una pandemia en 2009 [5].

1.2.2. La Matemática y la Epidemiología a la par

Como ya se mencionó, la matemática ha sido de gran importancia para el desarrollo de la epidemiología; uno de los primeros en formular un modelo matemático aplicado a una epidemia fue Daniel Bernoulli en 1760. Bernoulli elaboró un modelo para la viruela en el que demostraba cómo la vacunación, a base de la inoculación de pus en el organismo, era eficaz para gente sana (véase [6]).

Sin embargo, no fue hasta el siglo XX cuando empezó a desarrollarse realmente la modelización determinística en epidemiología. En 1906, William Hamer formuló un modelo temporal discreto analizando la epidemia de sarampión en Inglaterra. Su estudio fue bastante relevante debido a que fue el primero en considerar que la incidencia de una enfermedad está relacionada con las densidades de la población sana y la población infectada. Esta idea se convirtió en uno de los conceptos más importantes en la epidemiología matemática denominada *ley de acción de masas*, que expresa que la tasa a la cual una enfermedad se propaga es proporcional al número de individuos susceptibles por el número de individuos infecciosos.

Desde entonces se han realizado múltiples modelos que han supuesto grandes avances, entre los que cabe destacar la formulación de la transmisión de la malaria realizada, en 1911, por Ronald Ross, demostrando la relación entre el número de mosquitos y la incidencia de malaria en situaciones endémicas y epidémicas (véase [7]). Ross llegó a la conclusión de que la capacidad de propagación se reducía significativamente cuando la densidad de la población susceptibles a transmitir el parásito, cae por debajo de cierto umbral.

En 1927, William Kermack y Gray MacKendrick consideraron en sus trabajos las enfermedades endémicas, obteniendo como uno de sus principales resultados el famoso *Teorema Umbral*, el cual dice que al introducir individuos infecciosos dentro de una población de susceptibles, se puede originar una epidemia sólo si la densidad de susceptibles supera un determinado valor crítico o umbral. Si el umbral se excede, el brote se expande, de lo contrario, el brote epidémico tiende a desaparecer.

En la actualidad, la construcción de los modelos matemáticos para enfermedades infecciosas sigue siendo de gran importancia ya que:

- (a) revela algunas veces relaciones que no son obvias a primera vista;
- (b) una vez construido el modelo matemático es posible extraer de él propiedades y características de las relaciones entre los elementos que de otra forma permanecerían sin observarse;
- (c) para muchos de los problemas de enfermedades infecciosas del mundo real no es factible experimentar con la realidad, ya que puede ser muy costoso, peligroso, inmoral o incluso

imposible. Por lo tanto, es natural intentar superar esta dificultad con la construcción de un modelo que describa de manera adecuada las características básicas de la epidemia y entonces usar el modelo para predecir las consecuencias de introducir cambios específicos;

- (d) la función principal de un modelo para una enfermedad infecciosa consiste en proveer un medio que posibilite entender la dispersión de una enfermedad infecciosa a través de una población bajo diferentes escenarios. [8]

Los modelos matemáticos para enfermedades infecciosas se utilizan como herramienta para tomar decisiones y deben valorarse en su justa medida, ya que difícilmente es comprensible un problema complejo sin una mínima modelización, aunque también hay que reconocer que no es posible modelizar la totalidad de las situaciones reales.

1.2.3. Clasificación de los modelos matemáticos

Dentro de los modelos matemáticos se puede encontrar dos tipos, los *estocásticos* y los *determinísticos*. En un modelo determinístico se pueden controlar los factores que intervienen en el estudio del proceso o fenómeno y por tanto se pueden predecir con exactitud sus resultados. En un modelo estocástico no es posible controlar los factores que intervienen en el estudio del fenómeno y en consecuencia no produce simples resultados únicos. La diferencia más importante en el ámbito de la epidemiología radica en que en el modelo determinístico un solo sujeto causa una epidemia generalizada, mientras que bajo un modelo estocástico existe la posibilidad de que la epidemia se extinga [8].

En este trabajo se estudiarán modelos de tipo determinístico para tratar la interacción entre dos poblaciones. En los próximos capítulos se presentarán los modelos compartimentales clásicos en matemática, y el concepto del principal parámetro utilizado en epidemiología, que es el número reproductivo básico.

Capítulo 2

Modelos Compartimentales Clásicos

En este capítulo se presentan modelos con ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que son muy utilizados en la modelización de la dinámica de transmisión de una enfermedad infecciosa en una población. Además se realiza simulaciones numéricas de los modelos para observar las evoluciones temporales de la población.

Los modelos son de tipo compartimental, donde cada individuo de una población es clasificado en compartimentos según su estado de salud en relación con el desarrollo de la enfermedad. Los compartimentos más utilizados corresponden a la siguiente clasificación:

- *Susceptibles* (S): individuos que no se encuentran infectados, pero tienen riesgo de contraer la enfermedad.
- *Infectados* (I): individuos que están infectados y, potencialmente, pueden transmitir la enfermedad a los individuos susceptibles.
- *Recuperados* (R): individuos inmunes a la infección, que pasaron por el estadio de la enfermedad.

La inclusión o exclusión de compartimentos en el modelo dependerá de las características de cada enfermedad. En esta población se considera que los individuos tienen las mismas características frente a la infección. Claramente esta suposición no es realista, ya que, por ejemplo, se sabe que no todas las personas tienen la misma respuesta inmunológica o contactos con los infectados, pero aún así, estos modelos ayudarán a captar algunas de

las esencias de los fenómenos en estudio. En las secciones que siguen se presenta los modelos susceptibles-infectados (SI), susceptibles-infectados-susceptibles (SIS) y susceptibles-infectados-recuperados (SIR) sin demografía (sin nacimientos y muertes).

2.1. Modelo SI

El modelo SI es el más simple y se utiliza para modelizar enfermedades que causan infección, como el VIH. Se considera una población de N individuos. Un individuo infectado en el tiempo $t = 0$, inicia una epidemia contagiando a los individuos restantes de la población, y al contagiarse un individuo, la enfermedad es permanente para este (no hay recuperación). La población, entonces, está dividida en dos compartimentos, el compartimento de los susceptibles en el tiempo t , denotado por $S(t)$ y el compartimento de las personas infectadas en el tiempo t , denotado por $I(t)$, de manera que $S(t) + I(t) = N$.

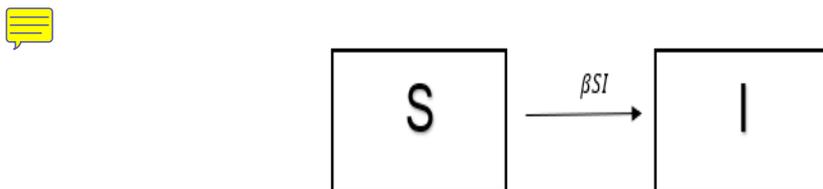


Figura 2.1: Diagrama de flujo del modelo SI (Susceptible-Infectado).

De acuerdo con la ley de acción de masas, la razón de cambio de susceptible a infectado es proporcional al producto del tamaño de ambas poblaciones. Suponiendo que $\beta > 0$ es la tasa de contagio, se puede describir este proceso mediante el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI \\ I(0) = 1 \end{cases} \quad (2.1)$$

2.1.1. Análisis cuantitativo

Considerando que el tamaño de la población N es fijo, se tiene $S(t) = N - I(t)$, por lo que el sistema anterior resulta equivalente a la EDO

$$\frac{dI}{dt} = \beta(N - I)I$$

Luego, se tiene el siguiente Problema de Valor Inicial (PVI)

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} = \beta(N - I)I \\ I(0) = 1 \end{cases} \quad (2.2)$$

Resolviendo el sistema (2.2), por Método a Variables Separables y luego Fracciones Simples,

$$\frac{dI}{I(N - I)} = \beta dt$$

Así

$$\frac{1}{N} \frac{dI}{I} + \frac{1}{N} \frac{dI}{N - I} = \beta dt$$

Integrando, se tiene

$$\ln I - \ln(N - I) = N\beta t + C$$

donde C es una constante arbitraria, la cuál se puede determinar considerando la condición inicial $I(0) = 1$. Luego,

$$\ln \frac{I}{N - I} = N\beta t + \ln \frac{1}{N - 1}$$

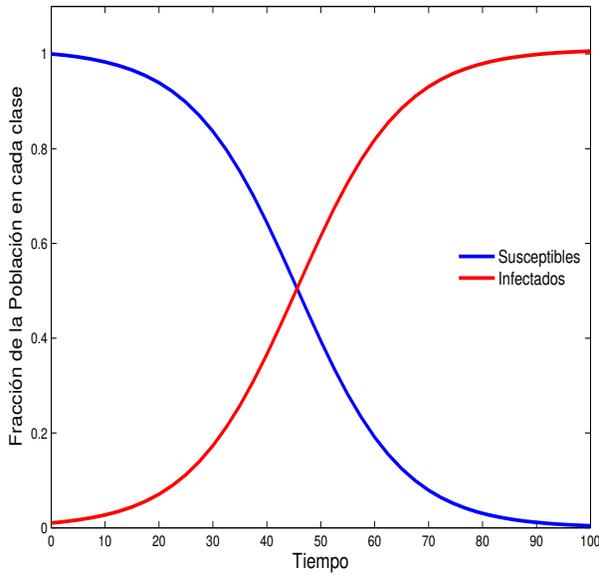
$$\ln \frac{I(N - 1)}{N - I} = N\beta t$$

Así, la expresión analítica para I es

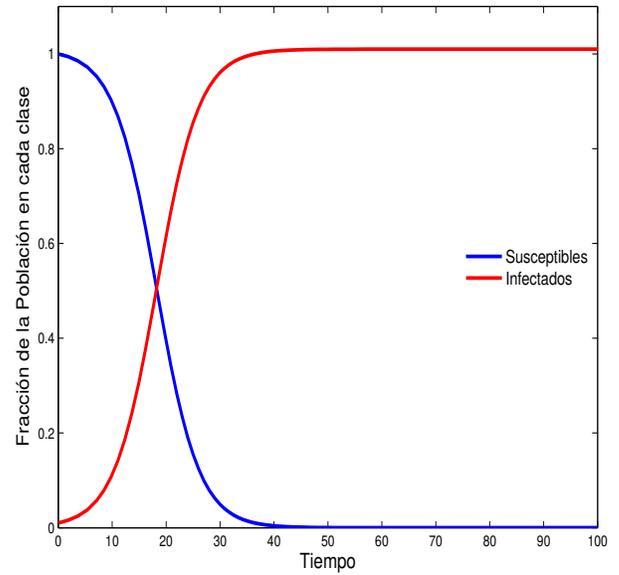
$$I = \frac{N}{1 + (N - 1)e^{-N\beta t}} \quad (2.3)$$

2.1.2. Simulaciones

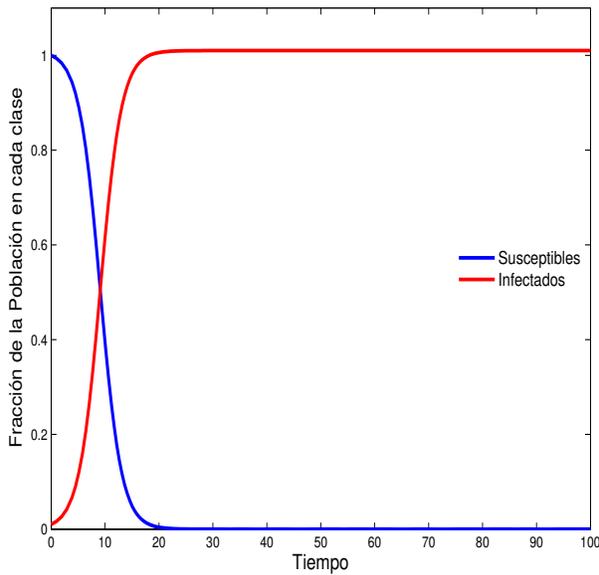
A continuación se realizan simulaciones de la dinámica del sistema para una proporción de una población, considerando distintos valores del parámetro β .



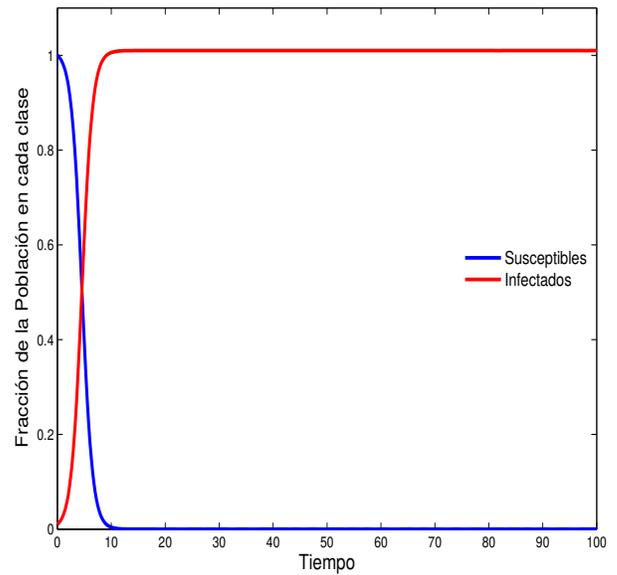
(a) $\beta = 0,1$



(b) $\beta = 0,25$



(c) $\beta = 0,5$



(d) $\beta = 1$

Figura 2.2: Simulación Modelo SI con diferentes tasas de contagio.

En la Figura (2.2) se puede observar que en un modelo SI sin demografía (sin nacimientos ni muertes), cuando se produce una infección, la misma alcanza a toda la población de susceptibles, incluso cuando el número de infectados es muy bajo al inicio del proceso. Además, se refleja en las gráficas que durante la etapa intermedia, el número de infectados experimenta el mayor crecimiento. El tiempo necesario para que la población este totalmente infectada dependerá del valor del parámetro β , siendo menor cuanto éste es mayor, como puede observarse en las gráficas simuladas.

2.2. Modelo SIS

En este modelo se estudia una población total de N individuos, sin nacimientos ni muertes. Al igual que en el caso de un modelo SI, la población está dividida en dos compartimentos, el compartimento de los susceptibles en el tiempo t , $S(t)$, y el compartimento de las personas infectadas en el tiempo t , $I(t)$.

En un modelo SIS no se adquiere inmunidad, es decir, los individuos que se recuperan de la infección pueden adquirirla nuevamente. Así, la variación entre **susceptibles** e infectados es consecuencia del contagio por parte de individuos infectados a individuos susceptibles, e individuos infectados que se recuperan y vuelven a ser susceptibles. Algunos ejemplos de enfermedades que se modeliza a través de un modelo SIS son la meningitis meningocócica, peste, malaria, enfermedades de transmisión sexual, entre otras.

Para un modelo SIS se considera una tasa de contagio $\beta > 0$ que dependerá de la enfermedad en estudio y de ambas poblaciones; y una tasa de recuperación $\gamma > 0$ que sólo depende de la población de individuos infectados que haya en cada momento.

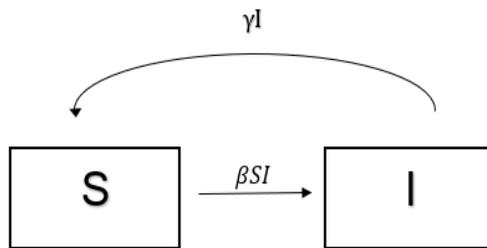


Figura 2.3: Diagrama de flujo del modelo SIS (Susceptible-Infectado-Susceptible).

Entonces, el modelo SIS puede ser formulado como un sistema de dos ecuaciones diferenciales ordinarias,

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI + \gamma I \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \end{cases} \quad (2.4)$$

con condiciones iniciales $S(0) = S_0 > 0$ e $I(0) = I_0 > 0$. Las ecuaciones del modelo SIS difieren de las del modelo SI en el término $\gamma I(t)$, que describe el ritmo al que los individuos infectados se recuperan de la enfermedad y se convierten en susceptibles.

2.2.1. Análisis cuantitativo

Análogamente al modelo SI, el tamaño de la población N es fijo, por lo que se tiene $S(t) = N - I(t)$. Así el sistema (2.4), resulta equivalente a la siguiente EDO,

$$\frac{dI}{dt} = \beta I \left[\left(N - \frac{\gamma}{\beta} \right) - I \right]$$

Aplicando Método a Variables Separables y Método a Fracciones Simples,

$$\frac{\beta}{N\beta - \gamma} \left(\frac{dI}{\left(N - \frac{\gamma}{\beta} \right) - I} + \frac{dI}{I} \right) = \beta dt$$

Integrando y resolviendo,

$$\frac{\beta}{N\beta - \gamma} \int \left(\frac{dI}{\left(N - \frac{\gamma}{\beta} \right) - I} + \frac{dI}{I} \right) = \beta \int dt$$

$$\ln \left(\frac{I}{\left(N - \frac{\gamma}{\beta} \right) - I} \right) = (N\beta - \gamma)t + C$$

donde C es una constante arbitraria, que se calculará considerando $I(0) = I_0$. Así,

$$C = \ln \frac{I_0}{\left(N - \frac{\gamma}{\beta} \right) - I_0}$$

De esta manera se tiene,

$$\ln \left(\frac{I}{(N - \frac{\gamma}{\beta}) - I} \right) = (N\beta - \gamma)t + \ln \left(\frac{I_0}{(N - \frac{\gamma}{\beta}) - I_0} \right)$$

Simplificando, se obtiene la siguiente solución analítica para los infectados,

$$I = \frac{\beta N - \gamma}{\beta + \left(\frac{\beta N - \gamma}{I_0} - \beta \right) e^{-(\beta N - \gamma)t}}$$

2.2.2. Número Reproductivo Básico

Un concepto de suma importancia que un modelo matemático puede brindar es el de número reproductivo básico, denotado por \mathcal{R}_0 . Lo que se busca al analizar a \mathcal{R}_0 , es identificar estrategias para controlar la propagación de una enfermedad en la población. También, se trata de obtener medidas de control sobre la enfermedad, de manera de evitar que se produzcan brotes de infección.

Biológicamente, el número reproductivo básico, se define como el número esperado de nuevas infecciones creadas por un solo individuo infeccioso (*típico*), en una población completamente susceptible. Es importante notar que, \mathcal{R}_0 es un número adimensional y no una tasa [9],[10]. Así,

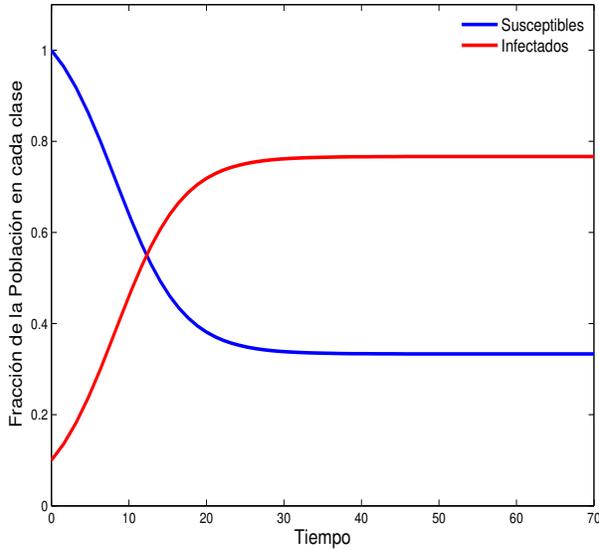
$$\mathcal{R}_0 = \frac{\text{infecciones}}{\text{tiempo} \cdot \text{infectados}} \cdot (\text{duración de la infección}) \quad (2.5)$$

El factor $\frac{\text{infecciones}}{\text{tiempo} \cdot \text{infectados}}$ se puede interpretar como el número esperado de personas que una persona infectará, por unidad de tiempo. Cuando se multiplica por (duración de la infección), se obtiene el número esperado de personas que una persona infectará durante todo el tiempo que tenga la enfermedad [9].

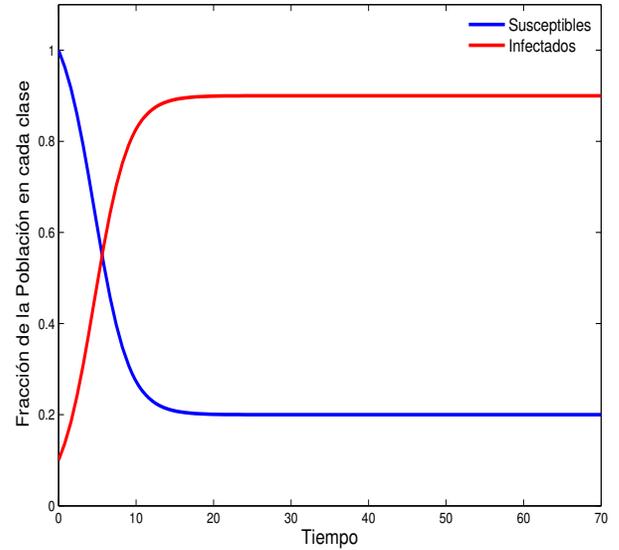
Para el caso del sistema (2.4), se observa que cuando en una población susceptible $S(0) = S_0$, se introduce un individuo infectado que infecta a βS_0 individuos susceptibles por unidad de tiempo y que permanece infectado durante $\frac{1}{\gamma}$ unidades de tiempo, éste producirá $\beta S_0 \frac{1}{\gamma}$ individuos infectados. Así para un modelo SIS, se tiene que $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta S_0}{\gamma}$.

2.2.3. Simulaciones

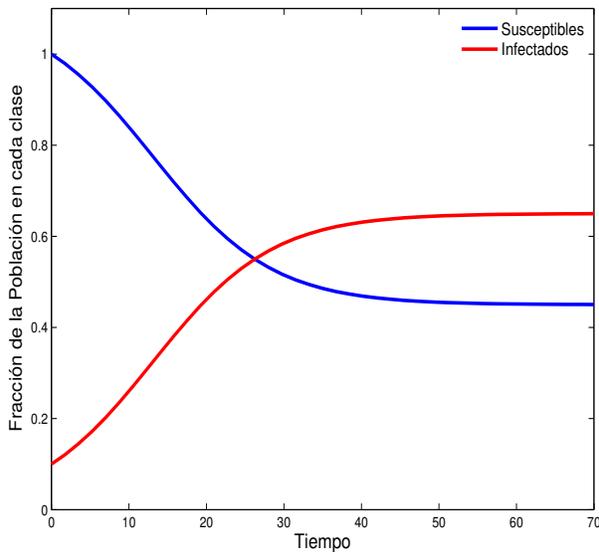
En la Figura (2.4), se muestra el resultado de simulaciones de la dinámica del sistema (2.4) para una proporción de una población, considerando distintos valores para los parámetros β y γ .



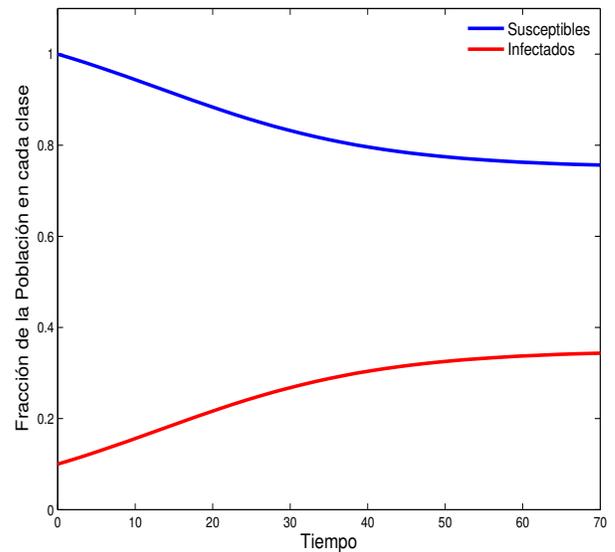
(a) $\beta = 0,3$ $\gamma = 0,1$



(b) $\beta = 0,5$ $\gamma = 0,1$



(c) $\beta = 0,2$ $\gamma = 0,09$



(d) $\beta = 0,2$ $\gamma = 0,15$

Figura 2.4: Simulación Modelo SIS con diferentes tasas de contagio y recuperación.

Las gráficas permiten observar que en ningún momento el número de individuos infectados alcanza la totalidad de la población, lo que no excluye la posibilidad de que cada individuo puede haber estado en el compartimento de infectados en algún momento. El proceso alcanza un equilibrio cuando exactamente el mismo número de individuos infectados se convierte en susceptible o viceversa.

2.3. Modelo SIR

El modelo SIR es uno de los modelos epidemiológicos más simples capaces de capturar muchas de las características típicas de los brotes epidémicos. Algunas enfermedades en las que se emplea un modelo SIR para modelizarlas, son aquellas ~~virales~~  en las que una vez infectado el individuo adquiere inmunidad ~~vitalicia~~, como es el caso del sarampión, la rubéola, las paperas o la viruela.

En un modelo SIR, se considera una población de individuos dividida en tres compartimentos $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$, que representan la proporción de individuos susceptibles, infecciosos y recuperados respectivamente de dicha población en el tiempo t . En esta sección se considera un modelo SIR determinista sin demografía.

Al plantear el modelo SIR, además de las hipótesis descritas al comienzo de este capítulo, se establecen las siguientes suposiciones:

- a) La población se mantiene constante, es decir, no se tienen en cuenta los nacimientos y muertes que se producen a lo largo del desarrollo de la enfermedad. Si se denota por N a la población total de individuos se tiene que $N = S(t) + I(t) + R(t)$.
- b) La población es cerrada, esto es, no hay inmigraciones ni emigraciones.
- c) La población esta homogéneamente mezclada. El proceso de transmisión de la enfermedad está regido por la ley de acción de masas. Se considera $\beta > 0$ a la tasa per-cápita de transmisión de la enfermedad.
- d) El periodo de latencia desde el momento de la exposición hasta aquel en que el individuo comienza a ser infeccioso es lo suficientemente pequeño como para no tomarlo en cuenta.

- e) Los individuos infecciosos se recuperan de la enfermedad a una tasa constante $\gamma > 0$, pasando así al compartimento de recuperados, donde adquieren la inmunidad o mueren.

El siguiente diagrama de flujo esquematiza la interacción entre los tres compartimentos en la que se estructura la población,

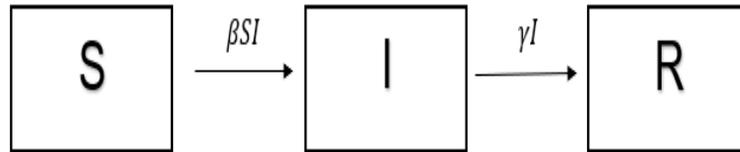


Figura 2.5: Diagrama de flujo del modelo SIR (Susceptible-Infectado-Recuperado).

Con estas hipótesis, el clásico modelo SIR de Kermack-McKendrick [11], puede ser formulado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{array} \right. \quad (2.6)$$

con condiciones iniciales $S(0) = S_0 > 0$, $I(0) = I_0 > 0$ y $R(0) = R_0 = 0$. Si bien este modelo es simple, puede brindar información relevante del comportamiento de las epidemias.

2.3.1. Análisis cualitativo del modelo

Debido a que el sistema (2.6) es no lineal, se recurre a un análisis cualitativo del modelo para determinar si la infección se propagará o no. Dado que N es constante, se puede calcular a los recuperados R mediante la ecuación $R(t) = N - S(t) - I(t)$. Así, se puede reducir el sistema (2.6) a las dos primeras ecuaciones:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \end{cases} \quad (2.7)$$

Para saber si hay brote epidémico, se evalúan las ecuaciones en el tiempo $t = 0$. De la primera ecuación se observa que $\frac{dS}{dt} = -\beta SI \leq 0$ para cualquier instante de tiempo t , por lo tanto $S(t) \leq S_0$ para cualquier $t \geq 0$.

En la segunda ecuación se tiene $\frac{dI}{dt}\Big|_{t=0} = I_0(\beta S_0 - \gamma)$, obteniendo dos casos a analizar:

- Si $S_0 < \frac{\gamma}{\beta}$ entonces $\frac{dI}{dt}\Big|_{t=0} = I_0(\beta S_0 - \gamma) < 0$

Esto se debe a que $S(t) \leq S_0$ para todo $t \geq 0$, y si inicialmente se tiene la condición $S_0 \leq \frac{\gamma}{\beta}$, se cumplirá siempre la relación $\frac{dI}{dt} = I(\beta S - \gamma) \leq 0$, lo cual implica a su vez que $I(t) \leq I_0$ para todo $t > 0$. Por lo tanto no habrá brote epidémico.

- Si $S_0 > \frac{\gamma}{\beta}$ entonces $\frac{dI}{dt}\Big|_{t=0} = I_0(\beta S_0 - \gamma) > 0$

De esta manera, y considerando $I_0 > 0$, se cumple que $I(t) > I_0$ para todo $t > 0$. Esto quiere decir que, el número de infecciosos aumentará y existirá un brote epidémico.

2.3.2. Número reproductivo básico

De los casos anteriores se tiene que la población de individuos infectados crecerá produciendo un brote epidémico si $\frac{dI}{dt}\Big|_{t=0} > 0$, es decir, si $\frac{\beta S_0}{\gamma} > 1$. De forma similar, si $\frac{dI}{dt}\Big|_{t=0} < 0$, se tiene $\frac{\beta S_0}{\gamma} < 1$, y en este caso la epidemia no prosperará en la población.

Entonces, para el modelo SIR descrito por el sistema (2.6), el *Número Reproductivo Básico* de la infección, es el cociente, $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta S_0}{\gamma}$.

Existen diferentes métodos para encontrar la expresión de \mathcal{R}_0 . En el siguiente capítulo se detalla más sobre este importante parámetro y sobre un método denominado *matriz de próxima generación*, utilizado para encontrar dicho parámetro.

2.3.3. Simulaciones

En las Figuras (2.6) y (2.7), se realizan simulaciones para el modelo SIR de Kermack-McKendrick, considerando distintas tasas de infección β . Dada la expresión de \mathcal{R}_0 para un modelo del tipo SIR, se observa que para la Figura (2.6a), $\mathcal{R}_0 < 1$, el número de infectados decrece y la infección no se propaga. Para las siguientes Figuras, $\mathcal{R}_0 > 1$, se observa que a medida que el número reproductivo básico aumenta, el pico máximo de contagios se alcanza más rápido a partir del inicio de la infección, y ésta se propaga.

Además se verifica que el análisis cualitativo realizado anteriormente coincide con lo esperado en el comportamiento de la población de infectados. Por otro lado, la población de susceptibles es siempre decreciente debido a que no se vuelven a contagiar, o fallecen; mientras que la población de recuperados siempre es creciente.

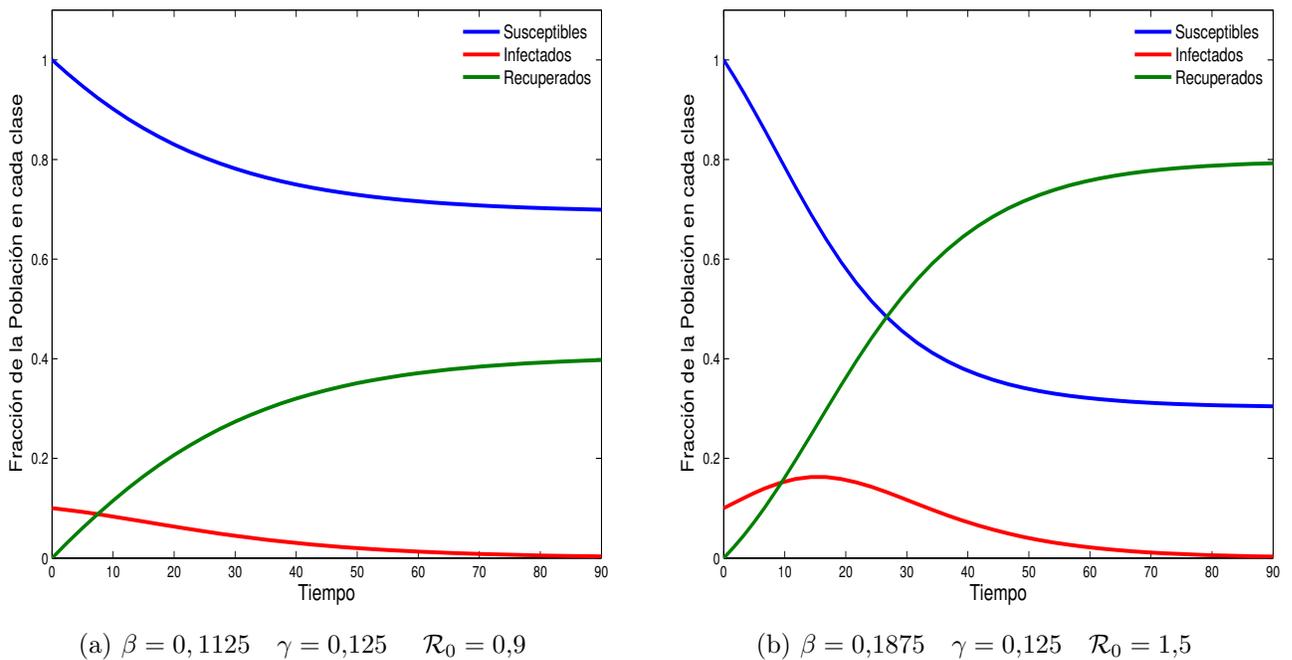
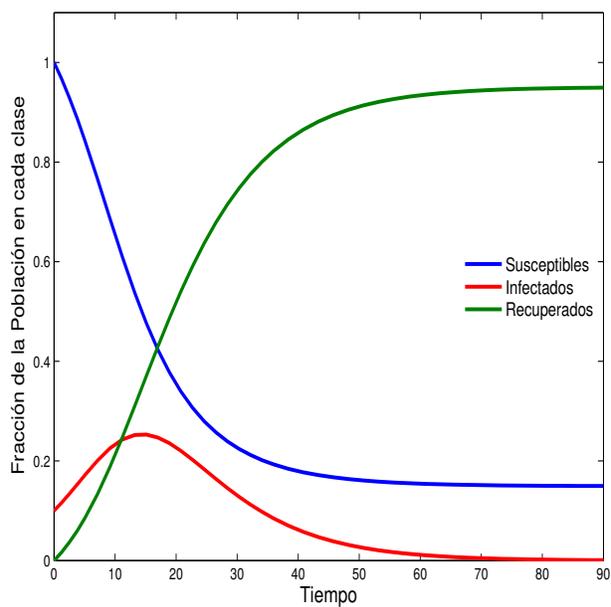
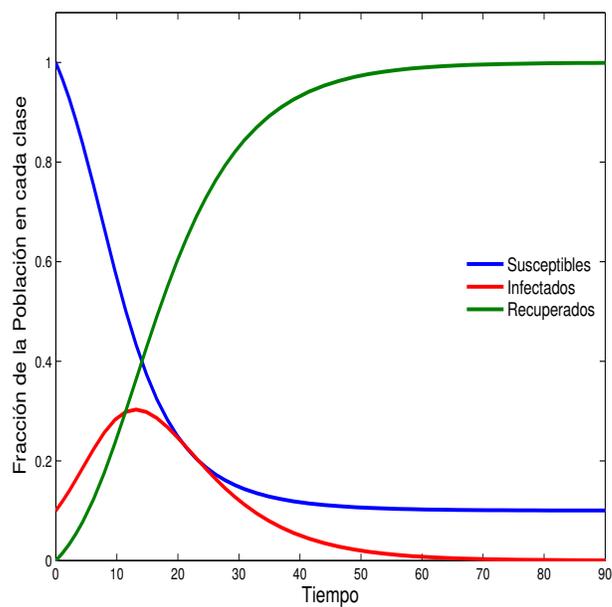


Figura 2.6: Simulación Modelo SIR con diferentes tasas β .



(a) $\beta = 0,25$ $\gamma = 0,125$ $\mathcal{R}_0 = 2$



(b) $\beta = 0,2875$ $\gamma = 0,125$ $\mathcal{R}_0 = 2,3$

Figura 2.7: Simulación Modelo SIR con diferentes tasas β .

Capítulo 3

Número Reproductivo Básico

Una de las preocupaciones más importantes sobre cualquier enfermedad infecciosa es su capacidad de invadir una población. Muchos modelos epidemiológicos tienen una solución de equilibrio correspondiente a una situación conocida como estado libre de enfermedad, y se refiere a la ausencia de la enfermedad en la población. Estos modelos generalmente tienen un parámetro umbral, conocido como el *Número Reproductivo Básico*, \mathcal{R}_0 , de modo que si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces la solución de equilibrio libre de enfermedad es localmente asintóticamente estable, y se interpreta como que la enfermedad no podría invadir la población; pero si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces la solución de equilibrio libre de enfermedad es inestable y estaría indicando que la invasión podría resultar posible (véase [12]).

En este capítulo se define y demuestra que \mathcal{R}_0 es un parámetro umbral. Se desarrolla detalles del método de la matriz de próxima generación, utilizado para estimar \mathcal{R}_0 . Previamente se describen conceptos matemáticos que serán útiles para la interpretación y el análisis de teoremas utilizados en modelos matemáticos epidemiológicos.

3.1. Preliminares

En esta sección se presentan algunas definiciones y conceptos básicos, que se utilizan en demostraciones siguientes.

Definición 3.1. Sea A una matriz de tamaño $n \times n$. La *abscisa espectral* $s(A)$ de A se

define como

$$s(A) = \max_{1 \leq i \leq n} \{ \operatorname{Re}(\lambda_i(A)) : \lambda_i \text{ es valor propio de } A \}$$

Definición 3.2. Sea A una matriz de tamaño $n \times n$. El **radio espectral** $\rho(A)$ de A se define como

$$\rho(A) = \max_{1 \leq i \leq n} \{ |\lambda_i(A)| : \lambda_i \text{ es valor propio de } A \}$$

Definición 3.3. Dada una matriz A de tamaño $n \times n$. La matriz A es **no negativa**, si todas las entradas de A son mayores o iguales a cero, es decir, $a_{i,j} \geq 0$ para todo i, j .

Definición 3.4. Dada una matriz A de tamaño $n \times n$. Si $\det(A) \neq 0$ entonces A es una **matriz no singular**. Si $\det(A) = 0$, se dice que A es una **matriz singular**.

Definición 3.5. Dada una matriz A de tamaño $n \times n$. La matriz A es **una matriz con patrón de signo Z** , si las entradas fuera de la diagonal principal son menores o iguales a cero, es decir, si $a_{i,j} \leq 0$ para todo $i \neq j$.

Definición 3.6. Sea A una matriz de tamaño $n \times n$. La matriz A es una **M -matriz** si tiene patrón de signo Z , y todos los valores propios de A tienen parte real positiva.

Definición 3.7. Sea A una matriz de tamaño $n \times n$. Si $A = sI - B$, donde B es una matriz de $n \times n$ no negativa, I es la matriz identidad; y si se cumple que $s > \rho(B)$, entonces A es una **M -matriz no singular**.

3.2. Estimación del Número Reproductivo Básico por método de la matriz de próxima generación

Constantemente se desarrollan nuevos métodos para estimar este parámetro umbral, constituyendo una de las líneas más importantes de investigación en epidemiología matemática. En este sentido, Diekmann et al.[13] proponen estimar \mathcal{R}_0 , como el *radio espectral de la matriz de próxima generación*.

A continuación se desarrolla detalles de este método, aplicado a un modelo compartimental general de transmisión de enfermedad, adecuado para poblaciones heterogéneas. El

modelo utiliza un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que describen la evolución en el tiempo del número de individuos en cada compartimento. Se deriva una expresión para la matriz de próxima generación para este modelo y se analiza la expresión para el parámetro umbral, \mathcal{R}_0 .

El modelo es adecuado para una población heterogénea en la que los parámetros vitales y epidemiológicos de un individuo pueden depender de factores tales como la etapa en la que se encuentra la enfermedad, el espacio, posición, edad o comportamiento. Se supone que la población se puede dividir en subpoblaciones homogéneas o compartimentos de forma tal que los individuos en un compartimento determinado son indistinguibles entre sí. Es decir, los parámetros pueden variar de un compartimento a otro pero son idénticos para todas las personas dentro de un compartimento determinado. También se supone que los parámetros no dependen del tiempo en el que un individuo permanece en un compartimento. [14]

3.2.1. Un modelo general compartimental para población heterogénea

Sea $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^t$ con $x_i \geq 0$, el número de individuos en cada compartimento. Sin pérdida de generalidad, se ordenan los compartimentos de manera que los primeros m correspondan a las personas infectadas. La distinción entre compartimentos infectados y no infectados se determina a partir de la interpretación epidemiológica del modelo y no puede deducirse únicamente de la estructura de las ecuaciones. Se define X_s , como el conjunto de todos los estados libres de enfermedad, es decir,

$$X_s = \{x \geq 0 \mid x_i = 0, i = 1, 2, \dots, m\}$$

Considerando las siguientes funciones:

$\mathcal{F}_i(x)$: tasa de aparición de nuevas infecciones en el compartimento i ,

$\mathcal{V}_i^+(x)$: tasa de transferencia de individuos al compartimento i por cualquier otro medio,

$\mathcal{V}_i^-(x)$: la tasa de transferencia de individuos fuera del compartimento i ,

y suponiendo que cada función es continuamente diferenciable al menos dos veces en cada

variable; el sistema de transmisión de la enfermedad con condiciones iniciales no negativas esta dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias,

$$\dot{x}_i = \frac{dx_i}{dt} = f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x) \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.1)$$

donde $\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i^-(x) - \mathcal{V}_i^+(x)$ y las funciones $\mathcal{F}_i(x)$, $\mathcal{V}_i^+(x)$, $\mathcal{V}_i^-(x)$, satisfacen los supuestos que se describen a continuación:

- Cada función representa una transferencia directa de individuos, por lo tanto, las funciones son no negativas, es decir,

$$\text{Si } x \geq 0, \text{ entonces } \mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^- \geq 0, \text{ para } i = 1, 2, \dots, n \quad (H1)$$

- Si un compartimento está vacío, no puede haber transferencia de individuos, por muerte, infección, o cualquier otra causa. Así,

$$\text{Si } x_i = 0 \text{ entonces } \mathcal{V}_i^- = 0.$$

$$\text{En particular, si } x \in X_s \text{ entonces } \mathcal{V}_i^- = 0 \text{ para } i = 1, 2, \dots, m \quad (H2)$$

- Los compartimentos de individuos no infectados tienen una incidencia de infección igual a cero, es decir, no hay nuevos infectados en estos. Por lo tanto,

$$\mathcal{F}_i = 0 \quad \text{si } i > m \quad (H3)$$

- Si la población esta libre de enfermedad, entonces permanecerá libre de la enfermedad,

$$\text{Si } x \in X_s \text{ entonces } \mathcal{F}_i(x) = 0 \text{ y } \mathcal{V}_i^+(x) = 0 \text{ para } i = 1, 2, \dots, m \quad (H4)$$

- Sea x_0 una solución de equilibrio local y asintóticamente estable del modelo (3.1), libre de infección, es decir, x_0 pertenece a X_s . Se considera una población que permanecerá cerca de x_0 , es decir, la introducción de nuevos individuos infectados no provoca una epidemia, y la población regresará al estado libre de infección de acuerdo al sistema linealizado,

$$\dot{x} = Df(x_0)(x - x_0) \quad (3.2)$$

donde $Df(x_0)$ es la matriz jacobiana de f evaluada en x_0 . Es decir,

Si $\mathcal{F}(x)$ es el conjunto constantemente cero, entonces todos los autovalores de $Df(x_0)$ tienen partes reales negativas (H5)

Las condiciones enunciadas anteriormente permiten dividir la matriz $Df(x_0)$ como se muestra en el siguiente Lema:

Lema 3.8. *Si x_0 es una solución de equilibrio libre de infección del sistema (3.1) y $f_i(x)$ satisfacen las hipótesis de (H1) hasta (H5), entonces las derivadas $D\mathcal{F}(x_0)$ y $D\mathcal{V}(x_0)$ pueden ser particionadas en bloques de la siguiente manera:*

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad D\mathcal{V}(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

donde F y V son bloques matriciales de tamaño $m \times m$ definidas por

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right], \quad V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right] \quad \text{con } 1 \leq i, j \leq m$$

Además, F es no negativa, V una M -matriz no singular, y todos los autovalores de J_4 tienen una parte real positiva.

Demostración: Sea $x_0 \in X_s$ una solución de equilibrio libre de infección. Por (H3) y (H4), se tiene que $\mathcal{F}_i = 0$ para $i > m$ y $\mathcal{V}_i^+(x_0) = 0$, $\mathcal{F}_i(x_0) = 0$ para $i = 1, 2, \dots, m$, lo que implica que $\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) = 0$ si $i > m$ ó $j > m$. Como no se producen nuevas infecciones, por (H2) y (H4), si $x \in X_s$ entonces $\mathcal{V}_i(x) = 0$ para $i \leq m$, por lo tanto $\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) = 0$ para $i \leq m$ y $j > m$, ya que cuando no hay enfermedad no hay transferencia en los compartimentos por ningún medio. Esto muestra la partición y los bloques de cero en las matrices.

Considerando las hipótesis (H1) y (H4), dado $x_0 \in X_s$, se tiene que $\mathcal{F}_i \geq 0$ para $i = 1, 2, \dots, n$ y $\mathcal{F}_i(x_0) = 0$ para $i = 1, 2, \dots, m$, entonces F es no negativa.

Sea e_j un versor de la base canónica. Entonces para $j = 1, 2, \dots, m$

$$\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\mathcal{V}_i(x_0 + he_j) - \mathcal{V}_i(x_0)}{h}$$

Para mostrar que V es una M-matriz no singular, tener en cuenta que, si x_0 es una solución de equilibrio libre de infección, entonces por (H2) y (H4), $\mathcal{V}_i^-(x_0) = 0$ para $i \leq m$ y $\mathcal{V}_i^+(x_0) = 0$ para $i \leq m$; por lo tanto $\mathcal{V}_i(x_0) = 0$ para $i = 1, 2, \dots, m$, y además si $i \neq j$ la i -ésima componente de $x^* = x_0 + he_j$ es cero.

Como, por (H1) y (H2), $\mathcal{V}_i^-, \mathcal{V}_i^+ \geq 0$ y $x^* = 0$, se tiene que $\mathcal{V}_i^-(x^*) = 0$, por lo que $\mathcal{V}_i(x^*) = \mathcal{V}_i^-(x^*) - \mathcal{V}_i^+(x^*) = -\mathcal{V}_i^+(x^*) \leq 0$. Así $\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \leq 0$ para $i \leq m$ y $j \neq i$, por lo tanto V tiene patrón de signo Z . Con esta condición y considerando (H5), si $\mathcal{F}(x)$ es el vector nulo, entonces la parte real los valores propios de $Df = D\mathcal{F} - DV$ son negativos, por lo tanto los valores propios de DV tienen parte real positiva. Luego V es una M-matriz no singular.

Por último, como los valores propios de Df son los de V y J_4 , por ser DV una matriz triangular por bloques, entonces todos los valores propios de J_4 tienen parte real positiva. \square

Matriz próxima generación y número reproductivo básico

Para observar que pasa si se introduce un individuo infectado en una población en estado libre de enfermedad, se considera la dinámica del sistema (3.2). Además se supone que la reinfección quedará sin efecto, es decir, los individuos que se recuperan de la enfermedad ya no podrán volver a infectarse, quedando el sistema de la siguiente forma:

$$\dot{x} = -DV(x_0)(x - x_0) \quad (3.3)$$

Por hipótesis (H5), los puntos de equilibrio libres de infección son localmente asintóticamente estables en el sistema (3.3), ya que, cuando no se tiene infecciones, todos los autovalores del sistema tienen parte real negativa, por lo que cualquier solución converge al estado libre de infección.

Con el sistema (3.3) se puede determinar la evolución de la enfermedad, cuando un número pequeño de individuos infectados se introducen en la población susceptible. Para ello, se define $\psi(t) = (\psi_1(t), \psi_2(t), \dots, \psi_m(t))^T$, con $\psi(0)$ el número de individuos infectados inicialmente en la población, y donde $\psi_i(t)$ es el número de individuos infectados inicialmente que permanecen en el compartimento i después de t unidades de tiempo.

Si se considera que los individuos no pueden volver a infectarse, las primeras m componentes del vector x son las componentes del vector ψ . Por Lema (3.8), la partición de la matriz $D\mathcal{V}(x_0)$ implica que $\psi(t)$ satisface la ecuación $\psi'(t) = -V\psi(t)$, la cual tiene como única solución a $\psi(t) = e^{-Vt}\psi(0)$, con V una M-matriz no singular, invertible y con todos sus autovalores con partes reales positivas.

Como F es el factor de aparición de las nuevas infecciones en un corto período de tiempo, se integra $F\psi(t)$ de cero a infinito para observar la cantidad de nuevos infectados a lo largo del tiempo. Es decir,

$$\int_0^{\infty} F\psi(t)dt = \int_0^{\infty} Fe^{-Vt}\psi(0)dt = F \int_0^{\infty} e^{-Vt}\psi(0)dt = FV^{-1}e^{-Vt}\psi(0) \Big|_0^{\infty}$$

Luego

$$\int_0^{\infty} Fe^{-Vt}\psi(0)dt = FV^{-1}\psi(0)$$

Así, el vector $FV^{-1}\psi(0)$ permite obtener el número de nuevas infecciones producidas por los individuos infectados inicialmente en su tiempo de infectividad. Ya que F es no negativa y V es una M-matriz no singular, V^{-1} es no negativa. Por lo tanto, FV^{-1} es no negativa.

Para interpretar las entradas de la matriz FV^{-1} y desarrollar una definición significativa de \mathcal{R}_0 , se considera la evolución de la infección de un individuo infectado introducido en una población libre de la enfermedad.

Para la matriz V^{-1} , la entrada (j, k) es el tiempo promedio que el individuo infectado, introducido en el compartimento k , pasa en el compartimento j durante su tiempo de vida infectiva, suponiendo que la población permanece cerca del estado libre de enfermedad y que no se produce reinfección. Para la matriz F , la entrada (i, j) es la tasa a la que los individuos infectados en el compartimento j producen nuevas infecciones en el compartimento i . Por lo tanto, para la matriz FV^{-1} , la entrada (i, k) es el número esperado de nuevas infecciones en el compartimento i , producidas por el individuo infectado que se encontraba originalmente en el compartimento k . Luego, FV^{-1} se denomina **Matriz de la Próxima Generación**,

y se define el *Número Reproductivo Básico* como,

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}) \quad (3.4)$$

es decir, \mathcal{R}_0 resulta el radio espectral de la matriz FV^{-1} .

El punto de equilibrio libre de infección, x_0 , es localmente asintóticamente estable si todo autovalor de la matriz $Df(x_0)$ tiene parte real negativa, y es inestable si cualquier autovalor de $Df(x_0)$ tiene parte real positiva. Por Lema 3.8, los autovalores de $Df(x_0)$ pueden dividirse en dos conjuntos correspondientes a los compartimentos infectados y no infectados. Entonces, para determinar la estabilidad de $Df(x_0)$ se deben considerar los autovalores de $F - V$ y los de $-J_4$. Nuevamente, por Lema 3.8, los autovalores de $-J_4$ tienen parte real negativa, por lo que la estabilidad en el estado libre de enfermedad es determinada por los autovalores de $F - V$.

Estabilidad de los puntos de equilibrio

El Teorema (3.11) establece que, \mathcal{R}_0 es un parámetro umbral para la estabilidad de los puntos de equilibrio libres de infección. Antes de su enunciado, se mencionan algunos Lemas que son utilizados para su demostración.

Lema 3.9. *Sea H una M -matriz no singular. Sean B y BH^{-1} matrices de patrón de signo Z , entonces B es una M -matriz no singular si y solo si BH^{-1} es una M -matriz no singular.*

Lema 3.10. *Sea H una M -matriz no singular, y supongamos $K \geq 0$. Entonces:*

(i) *$(H - K)$ es una M -matriz no singular si y solo si $(H - K)H^{-1}$ es una M -matriz no singular.*

(ii) *$(H - K)$ es una M -matriz singular si y solo si $(H - K)H^{-1}$ es una M -matriz singular.*

Véase [14] para sus demostraciones.

Teorema 3.11. *Considere el modelo de transmisión de una enfermedad dado por $\dot{x}_i = f(x)$, con $f(x)$ una función que satisface las condiciones (H1) hasta (H5).*

Si x_0 es un punto de equilibrio libre de infección del modelo, entonces x_0 es localmente asintóticamente estable si $\mathcal{R}_0 < 1$, y x_0 es inestable si $\mathcal{R}_0 > 1$.

Demostración:

Sea $J_1 = F - V$, con V una M-matriz no singular y F una matriz no negativa, $-J_1 = V - F$ tiene patrón de signo Z , ya que V tiene patrón de signo Z . Sea $s(J_1)$ la abscisa espectral de J_1 , se demostrará que $s(J_1) < 0$ si y solo si $-J_1$ es una M-matriz no singular.

Como FV^{-1} es no negativa, por ser producto de matrices no negativas. Se tiene,

$$-J_1V^{-1} = (V - F)V^{-1} = F - FV^{-1}$$

Luego $-J_1V^{-1}$ tiene patrón de signo Z . Aplicando Lema 3.9 con $H = V$ y $B = -J_1 = V - F$, se tiene que $-J_1$ es una M-matriz no singular si y solo si $I - FV^{-1}$ es una M-matriz no singular.

Finalmente, como FV^{-1} es no negativa, todos los autovalores tienen magnitudes menor o igual que $\rho(FV^{-1})$. Entonces $I - FV^{-1}$ es una M-matriz no singular si y solo si $\rho(FV^{-1}) < 1$. Por lo tanto $s(J_1) < 0$ si y solo si $\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}) < 1$.

Similarmente, se prueba que $s(J_1) = 0$ si y solo si $-J_1$ es una M-matriz singular. Considerando los argumentos antes mencionados $s(J_1) = 0$ si y solo si $I - FV^{-1}$ es una M-matriz singular, y así $s(J_1) = 0$ si y solo si $\rho(FV^{-1}) = 1$.

Aplicando Lema 3.10(ii), con $H = V$ y $K = F$, siguiendo los cálculos al igual que en el caso no singular, se tiene que $s(J_1) = 0$ si y solo si $\mathcal{R}_0 = 1$. También se cumple que $s(J_1) > 0$ si y solo si $\mathcal{R}_0 > 1$. \square

3.2.2. Ejemplo

Por método de matriz de próxima generación, se calcula \mathcal{R}_0 para el modelo SIR descrito por el sistema de ecuaciones diferenciales (2.6). Sin pérdida de generalidad se acomoda el compartimento de los infectados al principio, quedando el sistema de la siguiente forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \\ \frac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{array} \right. \quad (3.5)$$

Las matrices \mathcal{F} , \mathcal{V}^- , \mathcal{V}^+ y \mathcal{V} para el sistema (3.5) son:

$$\begin{aligned}\mathcal{F} &= (\beta SI, 0, 0)^T \\ \mathcal{V}^- &= (0, 0, \gamma I)^T \\ \mathcal{V}^+ &= (\gamma I, \beta SI, 0)^T \\ \mathcal{V} &= \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+ = (\gamma I, \beta SI, -\gamma I)^T\end{aligned}$$

Como la matriz de próxima generación se centra en los compartimentos infectados, y el punto libre de infección del sistema (3.5) está dado por $x_0 = (0, S_0, 0)$, las matrices F y V en el punto x_0 , son los siguientes números reales:

$$\begin{aligned}F &= \beta S_0 \\ V &= \gamma\end{aligned}$$

Así, el número reproductivo básico para el modelo SIR está determinado por,

$$\mathcal{R}_0 = FV^{-1} = (\beta S_0) \frac{1}{\gamma} = \frac{\beta S_0}{\gamma} \quad (3.6)$$

Coincidiendo este resultado con el cálculo realizado en el capítulo 2. \square

Capítulo 4

El virus del Zika

Los arbovirus son virus que se transmiten al ser humano o a otros vertebrados por ciertas especies de artrópodos hematófagos, especialmente insectos (moscas y mosquitos) y arácnidos (garrapatas). Los arbovirus representan un reto importante para la salud pública debido a su potencial para causar epidemias de gran magnitud en cuanto al número de enfermos e incluso muertos, así como por su larga duración. El clima es factor importante en la determinación de la distribución geográfica y la eficiencia con la que estos virus se transmiten.

Desde el punto de vista de la salud pública, las enfermedades causadas por arbovirus más importantes en la actualidad son el Dengue, Chikungunya, Zika, Fiebre amarilla y Fiebre del Nilo Occidental. En este trabajo, se intenta estudiar modelos matemáticos para describir la dinámica de transmisión del virus del Zika, por ello, a continuación se realiza un breve resumen de la aparición, transmisión y consecuencias del virus del Zika en los humanos.

4.1. Historia

El virus del Zika es un arbovirus de la familia Flaviviridae, que se identificó por primera vez en el año 1947, en un macaco Rhesus, a raíz de una red de monitoreo que se realizaba por la transmisión de la fiebre amarilla selvática. Su nombre proviene del bosque Zika, que se encuentra localizado cerca de Entebbe (Uganda), de donde se aisló por primera vez. En 1952, en Uganda y la República Unida de Tanzania, se identificó en el ser humano mediante

estudios serológicos. En 1968, en Nigeria, se logró aislar el virus a partir de muestras humanas [15].

Entre los años sesenta y los ochenta las infecciones que se detectaban en humanos en África y Asia, generalmente eran acompañadas con síntomas de enfermedad leve. El primer gran brote se registró en la Isla de Yap (Estados Federados de Micronesia) en 2007, donde casi el 75 % de la población resultó infectada [16]. En 2013, se registró una gran epidemia en la Polinesia Francesa, donde si bien todos los casos fueron leves, los médicos notaron un aumento preocupante de casos de síndrome de Guillain-Barré, una complicación neurológica grave y por lo general infrecuente [17]. Un año más tarde, las autoridades de salud pública de Chile confirmaron un caso de transmisión autóctona de infección por el virus del Zika en Isla de Pascua [15].

En mayo de 2015, las autoridades de salud pública de Brasil confirmaron la transmisión de virus del Zika en el nordeste del país; y en julio del mismo año, tras un examen exhaustivo de datos, se detectó en ese país su asociación al síndrome de Guillain-Barré. Meses más tarde también se detectó la asociación entre la infección por virus del Zika y malformaciones del sistema nervioso central al nacer, incluyendo la microcefalia [16]. Este último evento, y debido a la expansión del ZIKV, el 1° de febrero de 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII), recomendando intensificar las actividades de vigilancia e investigación sobre la relación entre los nuevos conglomerados de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos, incluido el síndrome de Guillain-Barré, y la infección por virus del Zika [18].

Aunque los casos de enfermedad por el virus del Zika disminuyeron a partir de 2017 en todo el mundo, la transmisión del virus persiste a niveles bajos en varios países de las Américas y otras regiones endémicas. Además, en 2019 se notificaron los primeros casos locales de enfermedad por el virus del Zika transmitida por mosquitos en Europa y en 2021 se detectaron brotes epidémicos en la India [19].

4.2. Transmisión

La transmisión es principalmente vectorial, a partir de mosquitos infectados, principalmente del género *Aedes*. El virus se transmite generalmente a los artrópodos hematófagos durante su ingesta de sangre y se reproduce en ellos sin afectarlos, manteniéndose en el insecto toda la vida y transmitiéndose en la próxima picadura [20].

Los mosquitos se consideran unos de los animales más letales del mundo por su capacidad para transportar y propagar enfermedades a los seres humanos, y además por causar millones de muertes por año. Las especies *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* pueden plantear las mayores amenazas, dada su casi omnipresencia en muchos países tropicales y subtropicales, su adaptación a los entornos urbanos y peri-domésticos, sus comportamientos altamente antropófilos, y su competencia para actuar como vectores para muchas otras arbovirosis [21].

Se considera que las hembras del mosquito *Ae. aegypti*, son el principal vector para la transmisión de virus del Zika entre los humanos. Los estudios sobre el radio de vuelo indican que la mayoría de las hembras de *Ae. Aegypti* pueden pasar toda la vida en el interior de las casas en las que se han convertido en adultos o alrededor de ellas, y suelen volar unos 400 metros en media. Esto implica que son las personas, más que los mosquitos, quienes propagan rápidamente el virus de un lugar a otro.



Figura 4.1: *Aedes aegypti*

El virus del Zika también se aisló de otras especies de mosquitos, tales como, *Mansonia uniformis*, *Culex perfuscus*, *Culex quinquefasciatus* y *Anopheles coustani*. Sin embargo, estudios de laboratorio revelaron que los mosquitos de la especie *Culex* no son capaces de transmitir el virus en un contexto experimental, por lo tanto, es poco probable que propaguen un brote de infección. La capacidad de aislar el virus de ciertas especies de mosquitos y su competencia *in vitro* para apoyar la replicación viral, no significa que estas especies sean

necesariamente importantes desde el punto de vista epidemiológico [21].

Además de la vectorial, existen otras vías de transmisión de virus del Zika. Se ha documentado la transmisión sexual, durante el brote que hubo en la Polinesia Francesa en diciembre de 2013. Allí se aisló el virus por primera vez del semen de un hombre de Tahití que buscó tratamiento para una hematospermia. Por otro lado, tras el brote de infección por el virus del Zika identificado en Brasil a principios de 2015, se reportó la transmisión vertical en embarazos tempranos, donde se observó un aumento de infecciones perinatales y congénitas. También se sugirió, aunque no se ha demostrado todavía, la transmisión directa de los primates a humanos a través de mordeduras de animales [21].

Otro importante problema de salud pública es la posibilidad de transmisión a través de transfusiones de sangre y trasplantes de órganos. También es en la Polinesia Francesa, entre los años 2013 y 2014, donde se detectó mediante RT-PCR que el 3% de los donantes de sangre portaban el virus, lo que dio lugar al estudio de transmisión transfusional del virus del Zika [21].

4.2.1. Período de incubación y transmisión

El período de incubación extrínseca del virus en los mosquitos es de alrededor de 10 días (similares a los 8 a 12 días requeridos por el virus Dengue). En *Ae. aegypti*, se podrían hallar altos niveles de virus en los mosquitos entre 20 y 60 días después de la infección, aunque el promedio de vida de la hembra *Ae. aegypti* adulta es más corto en las zonas tropicales [21].

En los seres humanos el período de incubación es de 3 a 12 días. En cuanto al período de viremia en los seres humanos se estima que dura entre 5 y 7 días después de la aparición de los síntomas. La duración de la inmunidad después de la recuperación es desconocida.

En relación a la transmisibilidad por vía sexual, los informes indican que las concentraciones de ARN de virus Zika detectable en semen disminuyen después de la infección. El período más largo de detección reportado fue de 188 días después del inicio de los síntomas. Sin embargo, la detección de ARN de virus Zika en el semen no necesariamente indica la presencia de virus infeccioso y por lo tanto, el potencial de transmisión sexual [21].

4.2.2. Síntomas y consecuencias

Los síntomas suelen presentarse de forma moderada o aguda, y debido a su similitud con los síntomas del dengue y la fiebre chicungunya, el zika puede ser confundido fácilmente con estas enfermedades. Los principales síntomas, que duran entre 2 y 7 días, son conjuntivitis no purulenta, dolor de cabeza y cuerpo, dolor de articulaciones (principalmente manos y pies), erupción pruriginosa (con picazón) y fiebre leve, decaimiento e inflamación de miembros inferiores. Otras manifestaciones, menos frecuentes son encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalomiелitis aguda diseminada, mielopatía inflamatoria y alteraciones de nervios craneales [18].

En la mayoría de casos de bebés y niños infectados a través de picaduras de mosquitos, no se presentan síntomas o cursan una enfermedad leve, similar a los resultados en adultos infectados. Es poco común que la gravedad de la enfermedad requiera hospitalización y la muerte por infección por el virus del Zika en adultos es poco frecuente [21].

En cuanto al cuadro clínico de la infección por zika en las embarazadas no se conocen diferencias de lo observado en la población general. La mayoría de las embarazadas presentan exantema, con frecuencia maculopapular y pruriginoso. También pueden presentar fiebre, conjuntivitis, artralgia, dolor de cabeza, dolor muscular y cansancio. Los síntomas son, en general, autolimitados. En algunos casos las erupciones en la piel pueden durar hasta 15 días.

El riesgo en las embarazadas afectadas por zika reside en el potencial del virus para producir anomalías del sistema nervioso central del feto, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), mortalidad fetal o abortos espontáneos como consecuencias de una infección congénita. La asociación observada con mayor frecuencia ha sido con microcefalia, aunque han descrito también otras anomalías intracraneales.

4.3. ZIKAV y sus complicaciones neurológicas

4.3.1. Microcefalia

La microcefalia es una malformación neonatal, que consiste en que el perímetro craneal del bebé es de tamaño muy inferior al previsto según la media de edad y sexo. Por lo general, se debe a un desarrollo deficiente del cerebro, y puede tener su origen en factores genéticos o ambientales, como la exposición a toxinas, a radiaciones o a infecciones durante el desarrollo intrauterino. Puede aparecer como un trastorno aislado o asociada a síntomas como convulsiones, retrasos del desarrollo neurológico, problemas de alimentación, entre otros.

A veces se puede hacer un diagnóstico prenatal mediante una ecografía al feto. La probabilidad de detectar microcefalia es mayor cuando la ecografía se hace al final del segundo trimestre (alrededor de las 28 semanas) o en el tercer trimestre de la gestación. Pero, a menudo se diagnostica después de 24 hs. de nacido el bebé midiendo su perímetro craneal. La microcefalia puede ser leve o grave. No existe ningún tratamiento que permita agrandar la cabeza del paciente o revertir las complicaciones de la microcefalia.



Figura 4.2: Microcefalia en bebés. Imagen cortesía de CDC

4.3.2. Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polineuropatía en la que el sistema inmunológico del cuerpo ataca los nervios y se inflaman lesionando la vaina de mielina que los protege.

La polineuropatía es un trastorno que afecta los nervios periféricos y suele causar debilidad muscular o pérdida de la sensibilidad. Generalmente, aparece de forma progresiva, partiendo de las zonas más distales del cuerpo, y disminuyendo la capacidad de movilidad en el paciente.

El síndrome de Guillain-Barré aparece como una reacción del sistema autoinmune, en el que el propio organismo ataca la vaina de mielina que recubre el nervio o el axón. Uno de los principales síntomas es la debilidad muscular generalizada, la cual se acompaña de sensaciones de hormigueos, pérdida de sensibilidad y arreflexia. En ocasiones el síndrome de Guillain-Barré genera parálisis.

La aparición del síndrome es precedida a menudo por infecciones bacterianas o víricas. Asimismo, puede ser desencadenado por vacunaciones o intervenciones quirúrgicas. Pueden verse afectadas personas de todas las edades, pero es más frecuente en adultos y en el sexo masculino. Si bien no existe cura para el síndrome de Guillain-Barré, hay tratamientos que pueden mejorar los síntomas y acortar su duración.

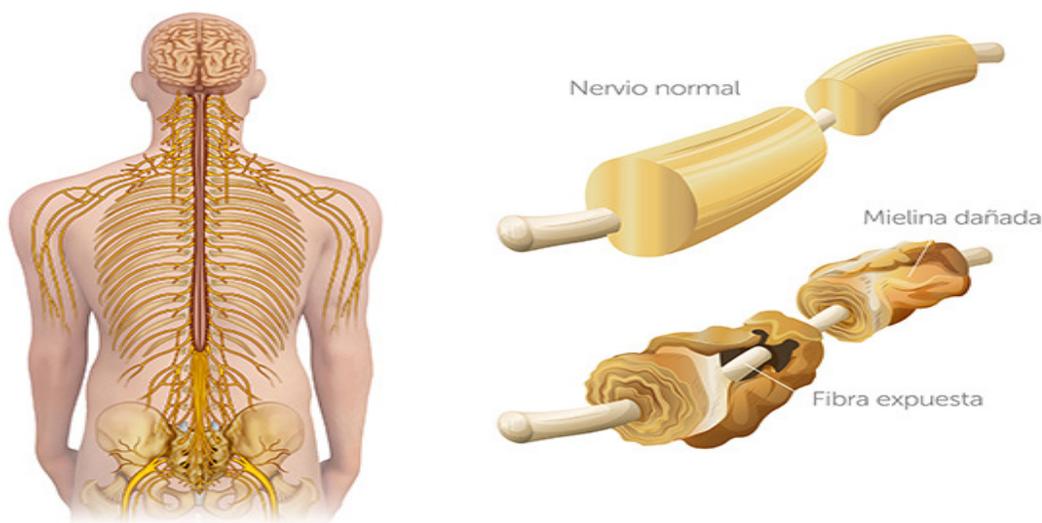


Figura 4.3: Nervio y vaina de mielina dañada. Imagen cortesía Médica Sur.

Capítulo 5

Modelo

En este capítulo se diseña un modelo para estudiar la dinámica de transmisión del virus Zika. Se considera un modelo compartimental del tipo *SIS* donde además de la transmisión por vectores, se tendrá en cuenta la transmisión vertical. Los vectores considerados serán los mosquitos de la especie *Aedes aegypti*.

Se opta por realizar un sistema de ecuaciones diferenciales simple, minimizando el número de parámetros a utilizar, de manera de intentar obtener conclusiones prácticas para la región del Noroeste argentino. Con el fin de formular matemáticamente el modelo por medio de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para describir la dinámica de transmisión, se adoptarán supuestos descriptos a continuación.

5.1. Formulación del Modelo Matemático SIS

La población total humana N_h estará representada por dos compartimentos, susceptibles e infectados, es decir, dada por $N_h(t) = S(t) + I(t)$, donde $S(t)$ representará el número de individuos susceptibles en el tiempo t , e $I(t)$ representará el número de individuos infectados en el tiempo t . La población total de vectores, denotada por N_v , también se subdivide en vectores susceptibles $v_s(t)$ y vectores infectados $v_i(t)$, así $N_v(t) = v_s(t) + v_i(t)$.

Existen tasas de ingreso constante para la población susceptible de humanos y la población susceptible de vectores, denotada por Λ_h y Λ_v respectivamente. Se considera solo la

mortalidad natural para ambas poblaciones.

El virus se transmite por contacto entre los individuos del compartimento S y los vectores infectados v_i , con una tasa de infección $\beta_1 > 0$. De forma similar, $\beta_2 > 0$ es la tasa de infección por contacto entre los vectores susceptibles v_s y la población humana infectada I . Existe una transmisión vertical, con tasa ρ , en la población humana, que se caracteriza por la posibilidad de que el feto contraiga la enfermedad en el período de gestación.

De acuerdo con estos supuestos, el modelo está dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \Lambda_h - \beta_1 S v_i - \rho I - \mu_h S \\ \frac{dI}{dt} = \beta_1 S v_i + \rho I - \mu_h I \\ \frac{dv_s}{dt} = \Lambda_v - \beta_2 I v_s - \mu_v v_s \\ \frac{dv_i}{dt} = \beta_2 I v_s - \mu_v v_i \end{array} \right. \quad (5.1)$$

En este primer modelo no se discriminará entre la población masculina y femenina; tampoco se considerará el ciclo de vida de los mosquitos.

Tabla 5.1: Descripción de las variables de estado y parámetros del modelo (5.1)

Variables	Descripción
$S(t)$	Humanos susceptibles
$I(t)$	Humanos infectados
v_s	Mosquitos susceptibles
v_i	Mosquitos infectados
Parámetros	Descripción
Λ_h, Λ_v	Tasa de reclutamiento de humanos y mosquitos
β_1	Tasa de infección por contacto de humano susceptible con mosquito infectado
β_2	Tasa de infección por contacto de mosquito susceptible con humano infectado
ρ	Tasa de infección por transmisión vertical en humanos
μ_h, μ_v	Tasa de mortalidad natural de humanos y mosquitos

Dado que el modelo (5.1) intenta describir la dinámica de transmisión de infección en las poblaciones humanas y de mosquitos durante una epidemia de zika, solo será epidemiológicamente significativo si todas las variables de estado intervinientes en el modelo son no negativas para $t > 0$. Es decir, su solución con datos iniciales positivos permanecerá positiva para todo tiempo t . A continuación se enuncia un teorema que asegura esta condición.

Teorema 5.1. *Sea $\varphi(t) = (S, I, v_s, v_i)$, con valor inicial $\varphi(0) \geq 0$, entonces las soluciones $\varphi(t)$ del modelo (5.1) son no negativas para todo $t > 0$.*

Demostración:

Sea $t_1 = \sup\{t > 0 : \varphi(t) > 0\}$, así $t_1 > 0$. Si se resuelve la primera ecuación del modelo ((5.1)) mediante el Método del factor integrante, se tiene

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda_h - \beta_1 S(t)v_i(t) - \rho I(t) - \mu S(t)$$

$$\frac{dS}{dt} + (\beta_1 v_i(t) + \mu)S(t) = \Lambda_h - \rho I(t)$$

donde el factor integrante es $r(t) = e^{\int(\beta_1 v_i(t) + \mu)dt}$. Luego

$$r(t) \left[\frac{dS}{dt} + (\beta_1 v_i(t) + \mu)S(t) \right] = r(t)(\Lambda_h - \rho I(t))$$

$$(r(t)S(t))' = r(t)(\Lambda_h - \rho I(t))$$

Evalutando la integral entre 0 y t_1 , se obtiene:

$$\int_0^{t_1} [r(x)S(x)]' dx = \int_0^{t_1} r(x)(\Lambda_h - \rho I(x)) dx$$

$$S(t_1)e^{\int_0^{t_1} \beta_1 v_i(x) dx + \mu t_1} - S(0) = \int_0^{t_1} [(\Lambda_h - \rho I(x))e^{\int_0^{t_1} \beta_1 v_i(x) dx + \mu t_1}] dx$$

$$S(t_1) = S(0)e^{-\int_0^{t_1} \beta_1 v_i(x) dx + \mu t_1} + \int_0^{t_1} [(\Lambda_h - \rho I(x))e^{\int_0^{t_1} \beta_1 v_i(x) dx + \mu t_1}] dx$$

Luego $S(t_1) > 0$. De forma similar se puede probar que las soluciones de cada ecuación del modelo ((5.1)) son positivas, así $\varphi(t) > 0$ para todo $t > 0$. □

5.2. Análisis del modelo

5.2.1. Puntos de Equilibrio Libres de Enfermedad (DFE)

Los puntos de equilibrio del sistema (5.1), $\epsilon_j = (S^*, I^*, v_s^*, v_i^*)$, con $j \in \mathbf{N}$, están dados por las soluciones del sistema homogéneo:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda_h - \beta_1 S v_i - \rho I - \mu_h S = 0 \\ \frac{dI}{dt} = \beta_1 S v_i + \rho I - \mu_h I = 0 \\ \frac{dv_s}{dt} = \Lambda_v - \beta_2 I v_s - \mu_v v_s = 0 \\ \frac{dv_i}{dt} = \beta_2 I v_s - \mu_v v_i = 0 \end{cases} \quad (5.2)$$

Los puntos libres de enfermedad son aquellos donde los componentes infectados del modelo son cero. Se considera $I = v_i = 0$ en el sistema (5.2), al resolver se tiene que el punto de equilibrio libre de enfermedad (DFE) es :

$$\epsilon_1 = (S^*, 0, v_s^*, 0) = \left(\frac{\Lambda_h}{\mu_h}, 0, \frac{\Lambda_v}{\mu_v}, 0 \right)$$

5.2.2. Número Reproductivo Básico

Para hallar la expresión del Número Reproductivo Básico \mathcal{R}_0 en ϵ_1 , se utiliza el *Método de la Matriz de la Próxima Generación* en (5.1). Con la notación de *Van de Driessche and Watmough* [14], se tiene,

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta_1 S v_i \\ \beta_2 I v_s \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\mathcal{V} = \mathcal{V}^- - \mathcal{V}^+ = \begin{pmatrix} \mu_h I \\ \mu_v v_i \\ \beta_1 S v_i + \rho I + \mu S \\ \beta_2 I v_s + \mu_s v_s \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \rho I \\ 0 \\ \Lambda_h \\ \Lambda_v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_h I - \rho I \\ \mu_v v_i \\ \beta_1 S v_i + \rho I + \mu S - \Lambda_h \\ \beta_2 I v_s + \mu_s v_s - \Lambda_v \end{pmatrix}$$

Donde \mathcal{F} es la matriz de las tasas de aparición de nuevas infecciones en cada compartimento, \mathcal{V}^+ la matriz de las tasas de transferencias de individuos a cada compartimento por cualquier otro medio y \mathcal{V}^- la matriz de las tasas de transferencias de individuos fuera del compartimento. Luego, las matrices jacobianas para los nuevos términos de infección y los términos de transferencia restantes son

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 S^* \\ \beta_2 v_s^* & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 \frac{\Lambda_h}{\mu_h} \\ \beta_2 \frac{\Lambda_v}{\mu_v} & 0 \end{pmatrix}$$

$$V = \begin{pmatrix} \mu_h - \rho & 0 \\ 0 & \mu_v \end{pmatrix}$$

En el capítulo 3, se define matemáticamente al **Número Reproductivo Básico** \mathcal{R}_0 , como el radio espectral ρ de la matriz de la próxima generación,

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}) = \max_{1 \leq i \leq n} |\lambda_i(FV^{-1})|$$

donde λ_i son los autovalores de la matriz FV^{-1} . Entonces

$$FV^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 S^* \\ \beta_2 v_s^* & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu_h - \rho} & 0 \\ 0 & \frac{1}{\mu_v} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta_1 S^*}{\mu_v} \\ \frac{\beta_2 v_s^*}{\mu_h - \rho} & 0 \end{pmatrix}$$

$$\text{con } S^* = \frac{\Lambda_h}{\mu_h} \text{ y } v_s^* = \frac{\Lambda_v}{\mu_v}.$$

Los autovalores de la matriz FV^{-1} resultan,

$$\det(FV^{-1} - \lambda I) = \left| \begin{pmatrix} -\lambda & \frac{\beta_1 S^*}{\mu_v} \\ \frac{\beta_2 v_s^*}{\mu_h - \rho} & -\lambda \end{pmatrix} \right| = \lambda^2 - \frac{\beta_1 \beta_2 \Lambda_h \Lambda_v}{(\mu_h - \rho) \mu_h \mu_v^2} = 0$$

Así, la expresión para el Número Reproductivo Básico es,

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\beta_1 \beta_2 \Lambda_h \Lambda_v}{(\mu_h - \rho) \mu_h \mu_v^2}} \quad \text{☺}$$

5.2.3. Estabilidad

La estabilidad de los puntos de equilibrio de un sistema está determinada por el signo de la parte real de los autovalores de la matriz jacobiana del sistema, evaluada en dichos puntos de equilibrio. Entonces, si se considera el sistema (5.2), en el punto $\epsilon = (S^*, I^*, v_s^*, v_i^*)$, la matriz jacobiana \mathcal{J} evaluada en ϵ es

$$\mathcal{J} = \begin{pmatrix} -\beta_1 v_i^* - \mu_h & -\rho & 0 & -\beta_1 S^* \\ \beta_1 v_i^* & \rho - \mu_h & 0 & \beta_1 S^* \\ 0 & -\beta_2 v_s^* & -\beta_2 I^* - \mu_v & 0 \\ 0 & \beta_2 v_s^* & \beta_2 I^* & -\mu_v \end{pmatrix} \quad (5.3)$$

El polinomio caraterístico asociado a la matriz \mathcal{J} , esta dado por $P(\lambda) = \det(\mathcal{J} - \lambda I)$. Para calcular el determinante se utilizó el Método de los cofactores y Método de Sarrus [22]. Así,

$$P(\lambda) = \begin{vmatrix} -\beta_1 v_i^* - \mu_h - \lambda & -\rho & 0 & -\beta_1 S^* \\ \beta_1 v_i^* & \rho - \mu_h - \lambda & 0 & \beta_1 S^* \\ 0 & -\beta_2 v_s^* & -\beta_2 I^* - \mu_v - \lambda & 0 \\ 0 & \beta_2 v_s^* & \beta_2 I^* & -\mu_v - \lambda \end{vmatrix}$$

$$P(\lambda) = \begin{vmatrix} \rho - \mu_h - \lambda & 0 & \beta_1 S^* \\ -\beta_2 v_s^* & -\beta_2 I^* - \mu_v - \lambda & 0 \\ \beta_2 v_s^* & \beta_2 I^* & -\mu_v - \lambda \end{vmatrix} - \begin{vmatrix} \rho & 0 & -\beta_1 S^* \\ -\beta_2 v_s^* & -\beta_2 I^* - \mu_v - \lambda & 0 \\ \beta_2 v_s^* & \beta_2 I^* & -\mu_v - \lambda \end{vmatrix}$$

Luego el polinomio característico evaluado en el punto $\epsilon = (S^*, I^*, v_s^*, v_i^*)$ es

$$P(\lambda) = (-\beta_1 v_i^* - \mu_h - \lambda) \left[(\rho - \mu_h - \lambda)(-\beta_2 I^* - \mu_v - \lambda)(-\mu_v - \lambda) - \beta_1 \beta_2^2 S v_s I - (\beta_1 \beta_2 S v_s)(-\beta_2 I^* - \mu_v - \lambda) \right] + (\beta_1 v_i^*) \left[\rho(-\beta_2 I^* - \mu_v - \lambda)(-\mu_v - \lambda) - \beta_1 \beta_2^2 S v_s I - (\beta_1 \beta_2 S v_s)(-\beta_2 I^* - \mu_v - \lambda) \right]$$

Estabilidad en el punto de equilibrio libre de enfermedad

Un estado de equilibrio permanecerá estable, si los todos los autovalores del polinomio característico asociado con el problema linealizado son negativos, si son reales, o tienen parte real negativa, si son complejos. Si se considera el punto libre de enfermedad $\epsilon_1 = (S^*, 0, v_s^*, 0) = (\frac{\Lambda_h}{\mu_h}, 0, \frac{\Lambda_v}{\mu_v}, 0)$ que se encontró anteriormente, se tiene que la expresión para el polinomio característico es

$$P(\lambda) = (-\mu_h - \lambda)(-\mu_v - \lambda) \left[\lambda^2 + (\mu_h + \mu_v - \rho)\lambda + \mu_h\mu_v - \rho\mu_v - \beta_1\beta_2 S^* v_s^* \right] \quad (5.4)$$

Se calculan los autovalores igualando $P(\lambda)$ a cero y se obtienen los siguientes resultados

$$\lambda_1 = -\mu_h$$

$$\lambda_2 = -\mu_v$$

$$\lambda_{3,4} = \frac{1}{2} \left(-(\mu_h + \mu_v - \rho) \pm \sqrt{(\mu_h + \mu_v - \rho)^2 - 4(\mu_h\mu_v - \rho\mu_v - \beta_1\beta_2 S^* v_s^*)} \right)$$

Se observa que, los autovalores λ_1 y λ_2 son negativos, y se obtienen de los primeros factores de $P(\lambda)$. En el caso de $\lambda_{3,4}$, se obtienen de la ecuación de grado 2 que se encuentra en la expresión del polinomio característico (5.4), y que es de la forma,

$$P_1(\lambda) = a_0\lambda^2 + a_1\lambda + a_2$$

Por el Criterio de Routh-Hurwitz, todas las raíces del polinomio $P_1(\lambda)$, tienen parte real negativa si los coeficientes son no nulos y tienen mismo signo. Entonces, se tiene:

I). $a_0 = 1 > 0$

II). $a_1 = \mu_h + \mu_v - \rho > 0$, ya que se considera la tasa por transmisión vertical menor que las tasas de mortalidad de los humanos y de los mosquitos. Además de ser todas positivas.

III). $a_2 = \mu_h\mu_v - \rho\mu_v - \beta_1\beta_2 \frac{\Lambda_h}{\mu_h} \frac{\Lambda_v}{\mu_v} > 0$, si se cumple ,

$$\begin{aligned} (\mu_h - \rho)\mu_v &> \beta_1\beta_2 \frac{\Lambda_h}{\mu_h} \frac{\Lambda_v}{\mu_v} \\ \frac{\beta_1\beta_2 \Lambda_h \Lambda_v}{(\mu_h - \rho)\mu_h \mu_v^2} &< 1 \end{aligned}$$

$$\mathcal{R}_0^2 < 1$$

Luego, si $\mathcal{R}_0 < 1$, los coeficientes del polinomio $P_1(\lambda)$ serán todos negativos, y por lo tanto, las raíces $\lambda_{3,4}$ tendrán parte real negativa. Entonces, el punto de equilibrio libre de enfermedad, ϵ_1 , será estable. De lo contrario, se tendrá un equilibrio libre de enfermedad inestable.

5.3. Simulaciones Numéricas

Para realizar las simulaciones numéricas se implementa el modelo en ambiente MATLAB, usando la subrutina ode45, la cual integra numéricamente el sistema de ecuaciones diferenciales desde el tiempo inicial y final, con condiciones iniciales $(S(0), I(0), v_s(0), v_i(0))$. Las tolerancias para el error relativo y absoluto esta dado por el escalar $1e - 4$. Con estas implementaciones se obtienen escenarios para las evoluciones temporales con distintos valores de tasas de infección.

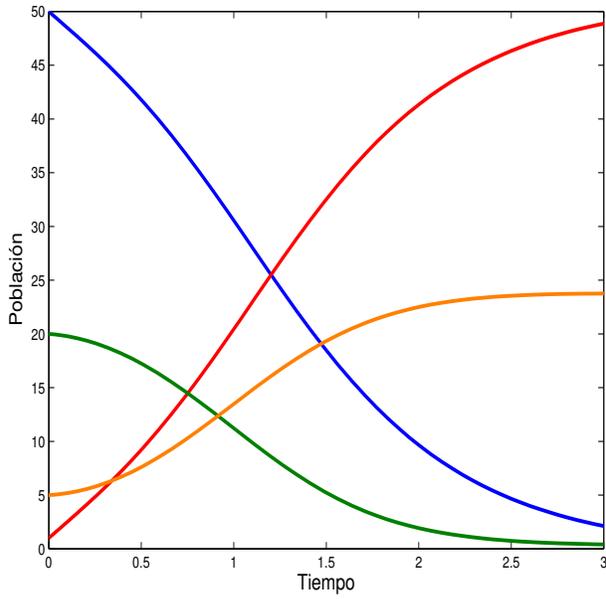
Los valores de los parámetros considerados son descriptos a continuación en la siguiente tabla. Algunos de ellos se extraen de [23] y otros son asumidos.

Tabla 5.2: Valores de parámetros utilizados para las simulaciones del modelo 5.1

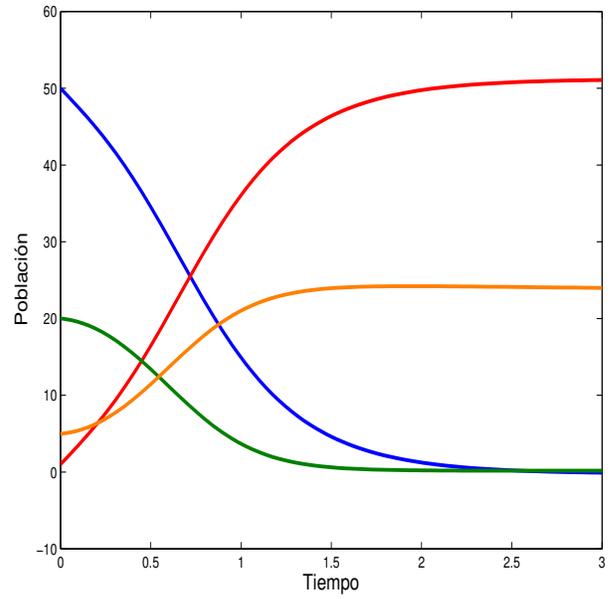
Parámetro	Valor
Λ_h	$\frac{1}{15 \times 365}$
Λ_v	0, 89
β_1	0, 1; 0, 33; 0, 75
β_2	0, 1; 0, 33; 0, 75
ρ	0, 01
μ_h	$\frac{1}{70 \times 365}$
μ_v	$\frac{1}{21}$

Las condiciones iniciales utilizadas son $(S(0), I(0), v_s(0), v_i(0)) = (50, 1, 20, 5)$. Se observa en las gráficas como las trayectorias para el caso de la población de humanos susceptibles e infectados son acordes a la de un modelo SI (ver capítulo 2), y de forma similar para la población de mosquitos susceptibles e infectados. Se observa además que, en este bloque

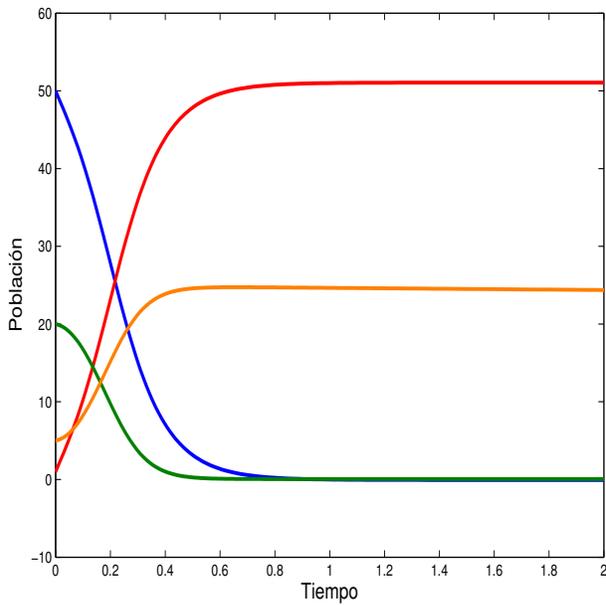
SI-SI, mientras mayor son las tasas de infección β_1 y β_2 , la propagación de la infección se realiza en un período más corto de tiempo.



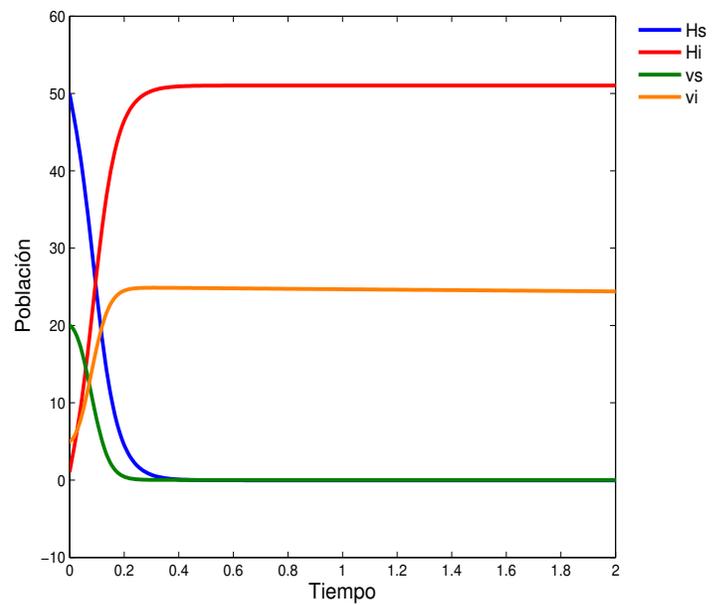
(a) Tasas de infección $\beta_1, \beta_2 = 0, 06$



(b) Tasas de infección $\beta_1, \beta_2 = 0, 1$



(c) Tasas de infección $\beta_1, \beta_2 = 0, 33$



(d) Tasas de infección $\beta_1, \beta_2 = 0, 75$

Figura 5.1: Evolución temporal de los compartimentos susceptibles e infectados del modelo (5.1), para distintas tasas de infección.

Es poco probable que las tasas β_1 y β_2 de transmisión resulten iguales, sin embargo, resulta difícil encontrar estimaciones en la literatura. Como la simulación numérica permite experimentar distintas situaciones, se realizan simulaciones para otros valores de las tasas de infección. En las Figuras que siguen se considera $\beta_1 = 3\beta_2$ y $\beta_2 = 3\beta_1$.

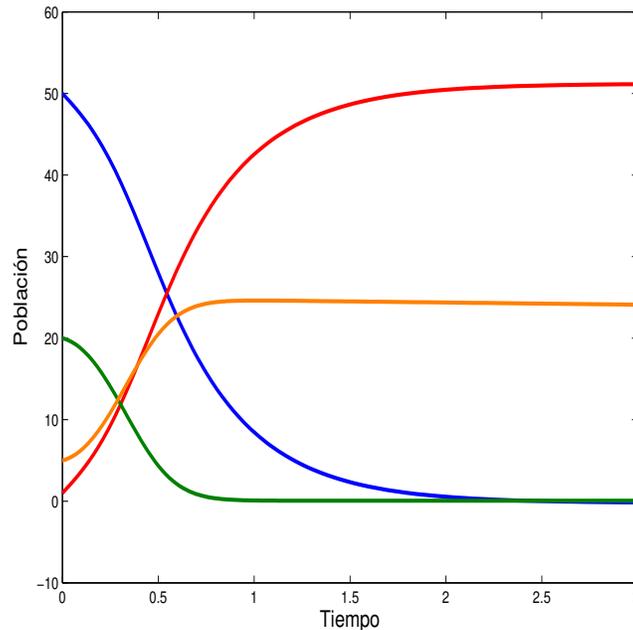


Figura 5.2: Tasas de infección $\beta_1 = 3\beta_2$

En el caso de la Figura (5.2), se supone situaciones, como que la tasa de transmisión por parte del vector resulte el triple que la de los humanos infectados. Esto se podría presentar por situaciones del cambio climático, que han permitido que este tipo de zoonosis se presentaran por primera vez en Salta. Por lo tanto, no sería improbable que la densidad de población del mosquito se incremente dadas las mejores condiciones ambientales, y que esto implique el aumento de las diferentes tasas involucradas en el ciclo de transmisión del virus del Zika.

En la figura (5.3), se supone que la tasa de transmisión por parte de los humanos es el triple que la tasa de infección de los vectores. En esta situación, se considera que población de mosquitos sea menor a la de los humanos, debido a que las condiciones climáticas no ~~sean~~ acorde para su reproducción, o bien, porque se aplican métodos de **prevención** para controlar la densidad poblacional de los mosquitos.

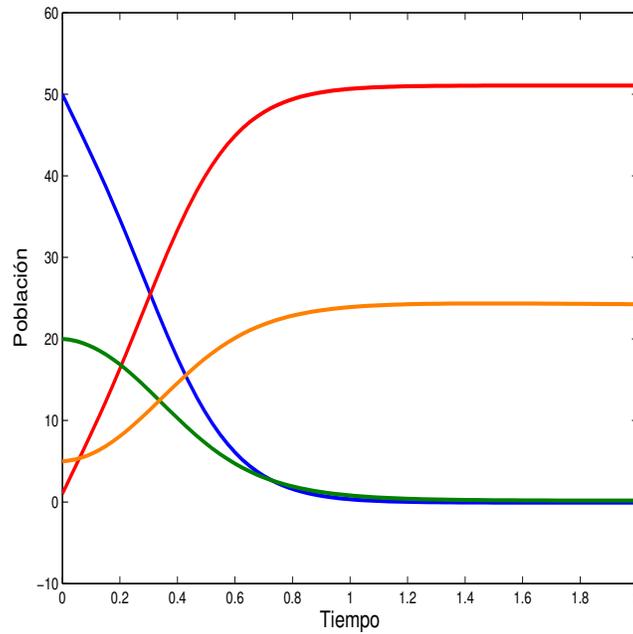


Figura 5.3: Tasas de infección $\beta_2 = 3\beta_1$

La propagación de la infección se realiza en un período corto de tiempo, **llegando** luego a estabilizarse. En la Figura (5.2), la infección se produce mucho antes en la población de mosquitos que en la de humanos, mientras que en la Figura (5.3), se observa que casi se producen al mismo tiempo, **llegando** en ambos casos a alcanzar a toda la población de susceptibles.

Capítulo 6

Ciclo selvático del Zika

En este capítulo se realiza una introducción sobre la aparición del virus del Zika en monos y su transmisión. Además se realiza una breve descripción de las especies de primates no humanos (monos) que se encuentran en Argentina y en Salta; de manera de poder describir, en caso de ser posible, una eventual infección entre la población de primates no humanos y mosquitos, en la región NOA de Argentina.

Se considera el modelo de Ross-Macdonald  para describir el ciclo selvático de monos y mosquitos hembras. Se calcula el número reproductivo básico por distintos métodos y se realizan simulaciones numéricas para el modelo descripto.

6.1. Introducción

El virus del Zika apareció originariamente en monos de África. Esporádicamente, por medio de sus vectores, el ciclo de transmisión se extendía de las selvas e infectaba a poblaciones humanas. Cuando se propagó desde África hacia Asia, empezó a circular solamente en humanos. Y aparentemente mantuvo esta característica cuando se instaló en el continente americano, lo cual sugería un ciclo semejante al del virus del dengue [24].

En el año 2016, Ecuador informó sobre la detección de infección por el virus del Zika en un mono aullador. El análisis de muestras de tejido de corazón y bazo de un mono muerto resultaron positivas a virus del Zika a través de la técnica de RT-PCR. Las muestras fueron

recogidas como parte de la investigación de una epizootia (39 monos muertos) que se registró en un parque nacional en la provincia de Manabí. Esta es la primera detección de la infección por el virus del Zika en primates no humanos en el continente americano [25]. Seguidamente, en cinco localidades del estado de Ceará, en Brasil, algunas a 300 kilómetros unas de otras, se hallaron monos infectados con el virus del Zika [26].

Durante la epidemia de fiebre amarilla, ocurrida en el estado de Ceará, muchos monos murieron, y no de fiebre amarilla, sino por la acción de las poblaciones humanas, temerosas del contagio. Los habían matado a tiros o a palazos, o habían muerto mordidos por perros. Cuando están sanos, es muy difícil capturar estos primates. Son fundamentalmente titíes (*Callithrix* sp.) y monos capuchinos (*Sapajus* sp.). Se conjeturó entonces que, si los estaban matando fácilmente era porque quizás estuvieran enfermos. No de fiebre amarilla, que es una enfermedad que los mata, sino de alguna otra enfermedad que, sin matarlos, los dejase más débiles y más vulnerables a los ataques humanos [24].

Más tarde, el virus del Zika se detectó en restos de monos, en las cercanías de la localidad de São José do Río Preto, en el estado de São Paulo, y de Belo Horizonte, la capital del estado de Minas Gerais. Este hallazgo indicó que, existe potencialmente un ciclo silvestre del virus del Zika en Brasil. Si se confirma dicho ciclo silvestre, cambiaría completamente la epidemiología del zika, ya que, pasaría a existir un reservorio natural a partir del cual el virus causante de esta enfermedad podría infectar nuevamente y con mucha mayor frecuencia a la población humana [24].

La secuenciación completa del genoma analizado en los restos de los animales, mostró que el virus era muy parecido al de la infección humana. Y otra evidencia fue el hecho de que, en los lugares donde fueron encontrados los restos, los científicos capturaron durante la misma semana mosquitos infectados con el virus del Zika [24].

Este nuevo descubrimiento sugirió otra epidemiología posible, más parecida a la de la fiebre amarilla. De confirmarse esta epidemiología, el combate contra el zika podría ser mucho más arduo de lo que se supone. Las observaciones tendrían implicaciones importantes en la comprensión de la ecología y de la transmisión del zika en América. Si bien éste es uno de los primeros pasos rumbo al establecimiento de un ciclo de transmisión entre primates

no humanos del Nuevo Mundo y mosquitos arbóreos, las implicaciones son enormes, ya que resulta imposible erradicar ese ciclo de transmisión [24], [27].

Investigadores realizaron estudios induciendo experimentalmente la infección por el virus del Zika a monos vivos. La inoculación de los virus provocó viremia (la presencia de virus en la sangre). Los monos exhibieron una alteración de comportamiento, lo que confirmó la hipótesis inicial, la infección los habría vuelto más vulnerables a su captura y a que los maten [24] [28].

La infección natural y experimental de monos por zika indicó que estos animales pueden considerarse huéspedes vertebrados para la transmisión y la circulación del virus en ambientes tropicales urbanos. El trabajo publicado destacó que es necesario nuevos estudios a los efectos de entender el rol que los mismos pueden desempeñar en el mantenimiento del ciclo urbano del virus del Zika y cómo pueden constituir un canal en el establecimiento de un ciclo de transmisión enzoótica (en animales no humanos) en la América Latina tropical [24].

Tal como la fiebre amarilla ha demostrado, las enfermedades epizoóticas (que ocurren al mismo tiempo en diversos animales de una misma área geográfica) serán siempre una fuente generadora de epidemias para los seres humanos, aún después de un posible control y de la erradicación del ciclo de transmisión urbana mediante la implementación de contramedidas exitosas (vacunas y antivirales, por ejemplo). Éste es un factor fundamental que deben tener en cuenta los responsables de políticas públicas y del sector de la salud, como así también los desarrolladores de vacunas [27] [24].

La identificación del virus del Zika en los primates no humanos americanos preocupa por una cuestión de salud pública. El caso es que existe el riesgo de que esos animales se transformen en lo que los investigadores denominan como un reservorio silvestre del virus. Una vez infectados, podrían mantener el virus en circulación en la naturaleza y, cada tanto, volverían a propagarlo entre los seres humanos, algo similar a lo que ocurre con la fiebre amarilla en algunas zonas de Brasil [26][29].

6.1.1. Transmisión de zika en monos

El virus del Zika está presente en la orina, saliva, lágrimas y la leche materna de los monos, pero el riesgo de transmisión relacionado con estos fluidos corporales es actualmente desconocido. Un estudio evaluó el riesgo de transmisión del Zika a través del contacto mucosal en monos *rhesus*.

Aunque el zika, se transmite principalmente a través de la picadura de mosquitos y por contacto sexual, existe al menos un caso de contagio no sexual entre humanos ocurrido en un hospital. El experto al frente de esta investigación, Thomas Friedrich, y sus colegas en la Universidad de Wisconsin sospechaban que alguno de los citados fluidos corporales podría ser el culpable de esa infección, por lo que evaluaron el riesgo de transmisión vía oral en monos a través de la saliva [30].

En ese estudio, se administró una dosis alta del virus a las amígdalas de tres *rhesus* y constataron después de dos días que, todos los animales participantes del experimento estaban infectados. Además, confirmaron que los niveles de presencia del virus en la sangre y la orina eran similares a los observados en animales infectados con una inyección subcutánea, lo que sugiere que la transmisión vía oral es posible. Otros tres monos inoculados de manera subcutánea con el virus actuaron como donantes de saliva para analizar el riesgo de transmisión a través del contacto con secreciones orales de individuos infectados. Siete primates sanos expuestos repetidamente a esa saliva a través de sus ojos, amígdalas y fosas nasales no contrajeron el virus [30].

Los resultados sugieren que existe un riesgo de transmisión del virus del Zika a través de la vía mucosal, pero que el peligro que plantean las secreciones orales de individuos con un nivel típico de infección del virus es bajo.

Sin embargo, es necesario efectuar más estudios para conocer en detalle los mecanismos de transmisión, según la investigación, indica que el virus del Zika puede contagiarse por vía oral, si la dosis es suficientemente alta.

6.1.2. Monos en Argentina y en Salta

Argentina presenta en algunos puntos de su geografía la existencia de cinco especies de primates, que son los aulladores negro y dorado (*Alouatta caraya*), el aullador rojo o marrón (*Alouatta guariba*), el mono de noche o mirikiná (*Aotus azarae*), el capuchino negro o caí misionero (*Sapajus nigritus*) y el capuchino de cabeza marrón o caí de las Yungas (*Sapajus cay*). En todos los casos, son animales cuya conservación está en riesgo.

El mono aullador rojo es una de las especies que fue categorizada como críticamente en peligro, aunque todavía está presente en la provincia de Misiones. Los aulladores negros y dorados tienen la distribución más austral de las especies de primates en el Neotrópico, con presencia en la provincia Misiones, Corrientes, Formosa, Chaco y Santa Fe. También en Misiones, se encuentran los capuchinos negros, mientras que los capuchinos de cabeza marrón se ubican en Salta y Jujuy. Los monos mirikiná, están en Formosa y el norte de Chaco [31].

El mono caí bayo (sinónimos científicos: *Cebus apella* (*Sapajus cay*), *Cebus apella subsp. paraguayanus* (*Sapajus cay*), *Cebus cay* (*Sapajus cay*), *Sapajus cay* (*Sapajus cay*)), es una especie robusta que tiene coloración bayo o pardo oscura; cabeza, cola y extremidades oscuras, casi negras. La gorra en su cabeza está formada por pelo corto, erecto, marrón oscuro, que contrasta con el color del cuerpo.



Figura 6.1: Especie similar al caí bayo.

En los machos, la frente tiene a cada lado un mechón de pelos que se asemejan a cuernos y que le dan un aspecto muy característico. La cola es muy larga, algo prensil, de color negro o pardo oscuro y con frecuencia la punta esta enrollada hacia abajo, el macho es mas grande y robusto que la hembra.

Su distribución abarca desde el sur de Colombia al norte de Argentino, en Jujuy y Salta, y discontinua hacia el este, en Misiones. La localidad más austral registrada de la especie es Parque Nacional El Rey, en Salta. Se encuentran en selvas tupidas y bosques altos. Puede verse con cierta facilidad durante las horas del día en pequeñas tropas o grupos familiares,

integrado por 8 a 20 individuos, encabezadas por el macho dominante. Son territoriales, inteligentes y vivaces. Se alimenta de una amplia variedad de comidas, prefiriendo frutos, insectos, huevos y pequeños vertebrados.

Como el mono aullador, esta especie está desapareciendo en Argentina por la destrucción descontrolada de los bosques. Si bien por el momento sus poblaciones no están amenazadas, su conservación depende estrechamente de la preservación del ambiente. Es una de las especies de primates sudamericanos más comercializadas, para ser usadas como mascota y como animal de experimentación en laboratorios [32].

6.2. Un bloque modelo para el ciclo selvático

La proporción de primates no humanos susceptibles en el tiempo t , se indica con $M_s(t) = \frac{m_s}{M}$, números de monos susceptibles m_s dividido por la población total de monos M . De forma similar, el compartimento de los primates no humanos infectados en el tiempo t , es $M_i(t) = \frac{m_i}{M}$. No se considera transmisión vertical y se supone que nacen a una tasa constante α_m y son infectados por la proporción de mosquitos infectados $V_i(t)$, a una tasa β . Las tasas de mortalidad natural e inducidas por la enfermedad del Zika, de los primates no humanos, se indican con μ_m y μ_z respectivamente. Los primates se recuperan a una tasa γ , mientras que los mosquitos nacen a una tasa α_v y se consideran que permanecen infectados durante todo su ciclo de vida. Los mosquitos mueren naturalmente a una tasa μ_v . Las poblaciones de primates no humanos y de mosquitos, en el hábitat de estudio, se consideran constantes, $1 = M_s(t) + M_i(t)$ y $1 = V_s(t) + V_i(t)$.

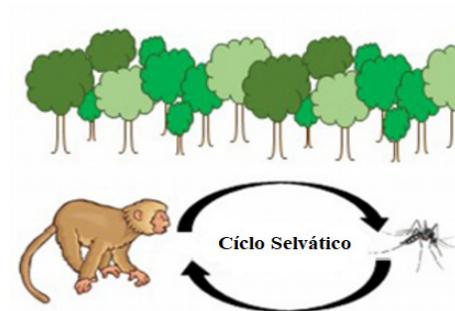


Figura 6.2: Ciclo selvático simplificado para el Zika.

La dinámica de transmisión del ciclo selvático puede ser descripta de manera simplificada por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales, similar al modelo que se plantea en [33], y que se detalla en la subsección siguiente.

6.2.1. Submodelo para el ciclo selvático de zika

Con las hipótesis anteriores, el modelo que describe la dinámica puede escribirse como el siguiente sistema EDO, no lineal,

$$\begin{cases} \frac{dM_i}{dt} = F(M_i, V_i) = a b \frac{V}{M} V_i(1 - M_i) - \gamma M_i \\ \frac{dV_i}{dt} = G(M_i, V_i) = a c M_i(1 - V_i) - \mu_v V_i \end{cases} \quad (6.1)$$

En este modelo, como se mencionó, la poblaciones totales de monos y mosquitos, se consideran constantes, así que las variables dinámicas resultan las proporciones o compartimentos de infectados de cada población. Las nuevas infecciones en la proporción de monos infectados, son adquiridas a una tasa que depende del número de picadas de mosquitos, por monos, por unidad de tiempo, $a \frac{V}{M}$, con una probabilidad que la picada resulte infecciosa, b , y que los monos no esten infectados ($1 - M_i$), y sobre la posibilidad de que un mono no infectado picado, verdaderamente desarrolle una infección. La razón $\frac{V}{M}$ resulta una aproximación del hecho que, las hembras mosquitos solo succionan sangre una cantidad constante de veces por unidad de tiempo. Por lo tanto, la tasa neta de transmisión es un límite superior, independientemente de las densidades absolutas de los monos y mosquitos, por tasas de picaduras multiplicada por el número de mosquitos hembras por mono. Este término refleja la verdadera diferencia entre transmisión por vector y la transmisión directa. La tasa de recuperación de los monos esta denotada por γ . Se asume que la recuperación ocurre mucho más rápido que la tasa de mortalidad de los monos. Se observa también que los monos se recuperan y no adquieren inmunidad a la reinfección.

En los cambios de la proporción de mosquitos infectados, el término de ganancia depende del número de picaduras por mosquito por unidad de tiempo a , sobre las probabilidades de que el mosquito picador no este infectado, $(1 - V_i)$, y que el mono picado este infectado, M_i ,

y con la posibilidad de que un mosquito no infectado adquiere la infección al picar a un mono infectado, c . El término de pérdidas en la ecuación del mosquito se debe a la mortalidad del mosquito infectado. Se considera que el mosquito no se recupera de la infección por el virus zika, por las comparaciones de las tasas de sobrevivencia de monos y mosquitos. El modelo no considera los compartimentos de infectados pero aún no infecciosos tanto en la población de monos y mosquitos, es decir la inclusión del periodo de latencia.

Tabla 6.1: Descripción de las variables de estado y parámetros del modelo (6.1)

Variab les	Descripción
$M_i(t)$	Monos infectados
$V_i(t)$	Mosquitos infectados
Parámetros	Descripción
a	Tasa de picaduras por mosquito
b	Probabilidad de que una picadura genere una infección en monos
γ	Tasa de recuperación de monos
c	Probabilidad de que un mosquito se infecte por picar a un mono infectado
μ_v	Tasa de mortalidad mosquitos infectados
$\frac{V}{M}$	Número de mosquitos hembras por mono

6.2.2. Determinación del Número Reproductivo Básico por el método heurístico

La heurística (del griego $\epsilon\nu\rho\iota\sigma\kappa\epsilon\iota\nu$) que significa hallar, inventar (etimología que comparte con eureka) aparece en más de una categoría gramatical. Usualmente, propone estrategias que guían el descubrimiento [34]. El término fue utilizado por Albert Einstein en la publicación sobre efecto fotoeléctrico (1905). Cuando se usa como sustantivo, se refiere a la disciplina, el arte o la ciencia del descubrimiento. Cuando aparece como adjetivo, se refiere a cosas más concretas, como estrategias, reglas, silogismos y conclusiones. Alternativamente, se define como un conjunto de reglas metodológicas, que sugieren o establecen cómo proceder y qué problemas evitar a la hora de generar soluciones y elaborar hipótesis. Hay trabajos de Poincaré, Hadamard y Polya sobre la creación en matemática usando la heurística.

Se utiliza el método heurístico para el submodelo (6.1) planteado. Si se considera un solo mono como caso primario, con una tasa de recuperación γ , se tiene que, el tiempo promedio de permanencia en el estado infeccioso resulta $\frac{1}{\gamma}$. Durante ese tiempo, el número promedio de picadas de mosquitos recibidas de $\frac{V}{M}$ mosquitos susceptibles, cada uno de los cuales pican a una tasa a , resulta, $a\frac{V}{\gamma M}$. A partir de estas picaduras una proporción c son verdaderamente infecciosas, lo cual da un total $ac\frac{V}{\gamma M}$ de mosquitos infectados por un mono infectado. Cada uno de estos mosquitos sobreviven en un tiempo promedio $\frac{1}{\mu_v}$ y producen un total de $\frac{ab}{\mu_v}$ picadas infecciosas. El número total de casos secundarios es entonces,

$$\mathcal{R}_0 = ac\frac{V}{\gamma M}\frac{ab}{\mu_v} = a^2bc\frac{V}{\gamma\mu_v M} \quad (6.2)$$

6.2.3. \mathcal{R}_0 por análisis de estabilidad

Las soluciones de equilibrios, resultan de $\frac{dM_i}{dt} = 0$ y $\frac{dV_i}{dt} = 0$, de donde,

$$M_i = \frac{\mu_v}{ac} \frac{V_i}{(1 - V_i)} \quad (6.3)$$

$$V_i = \frac{\gamma M}{abV} \frac{M_i}{(1 - M_i)} \quad (6.4)$$

Polinomio Característico

Sintéticamente, sea J el Jacobiano correspondiente,

$$J = \begin{pmatrix} F_{M_i} & F_{V_i} \\ G_{M_i} & G_{V_i} \end{pmatrix}_{(\bar{M}, \bar{V})} = \begin{pmatrix} -(ab\frac{V}{M}V_i) - \gamma & ab\frac{V}{M}(1 - M_i) \\ ac(1 - V_i) & -acM_i - \mu_v \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\gamma & ab\frac{V}{M} \\ ac & -\mu_v \end{pmatrix} \quad (6.5)$$

entonces, $P(\lambda) = |J - \lambda I| = 0$, resulta

$$P(\lambda) = \lambda^2 + (\mu_v + \gamma)\lambda + (\mu_v\gamma - a^2bc\frac{V}{M}) \quad (6.6)$$

los autovalores vienen dados por

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(\mu_v + \gamma) \pm \sqrt{(\mu_v + \gamma)^2 - 4(\mu_v\gamma - a^2bc\frac{V}{M})}}{2} \quad (6.7)$$

Condiciones de estabilidad

En modelos continuos, un estado de equilibrio permanecerá estable si los autovalores de la ecuación característica asociada con el problema linealizado, son ambas negativos, si son reales, o tienen parte real negativa, si son complejos. En el caso de un polinomio característico de grado 2 la condición se satisface, si

$$\begin{aligned} \text{Traza}J &< 0 \\ |J| &> 0 \end{aligned} \quad (6.8)$$

dado que, $\text{Traza}J = -(\mu_v + \gamma) < 0$, se cumple la primera condición porque se considera por convención que, los parámetros son positivos. Además si

$$|J| = \mu_v\gamma - a^2bc\frac{V}{M} > 0 \quad (6.9)$$

entonces, resulta la condición

$$a^2bc\frac{V}{M} < \mu_v\gamma \quad (6.10)$$

Esta desigualdad que relaciona los parámetros involucrados en el modelo, la población de monos y mosquitos hembras, permite determinar un valor umbral muy importante, el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 . De la expresión (6.10) se obtiene,

$$\frac{a^2bc}{\mu_v\gamma} \frac{V}{M} < 1 \quad (6.11)$$

Esta desigualdad determina el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 , coincidiendo con lo obtenido en la ecuación (6.2), por el método heurístico. Así,

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a^2bc}{\mu_v\gamma} \frac{V}{M} \quad (6.12)$$

Las soluciones estables asociadas al sistema linealizado, se corresponderán a **soluciones asintóticamente estables del sistema no lineal original**, por la aproximación obtenida por el proceso de linealización,

$$\vec{x} = c_1 \vec{v}_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 \vec{v}_2 e^{\lambda_2 t} \rightarrow 0, \quad \text{sí } t \rightarrow \infty \quad (6.13)$$

Por lo tanto, si los parámetros en conjugación con las poblaciones de monos y mosquitos, resulta de modo tal que, en el escenario bajo estudio, si $\mathcal{R}_0 < 1$, la epidemia no se establecerá y el ciclo selvático tenderá a desaparecer, sin embargo, si $\mathcal{R}_0 > 1$, una situación endémica prevalecerá en las poblaciones de monos y mosquitos bajo estudios.

6.2.4. Simulaciones Numéricas

Se implementó el modelo en ambiente MATLAB, usando la subrutina ode45, la cual integra numéricamente el sistema de ecuaciones diferenciales desde el tiempo inicial y final, con condiciones iniciales $(M_i(0), V_i(0))$. Se utilizaron las opciones por defecto, como por ejemplo, la tolerancia para el error relativo dado por el escalar 1e-3. Con estas implementaciones se obtuvieron escenarios para las evoluciones temporales y las trayectorias en el espacio fase. La Figura (6.3), muestra 10 simulaciones para diferentes condiciones iniciales.

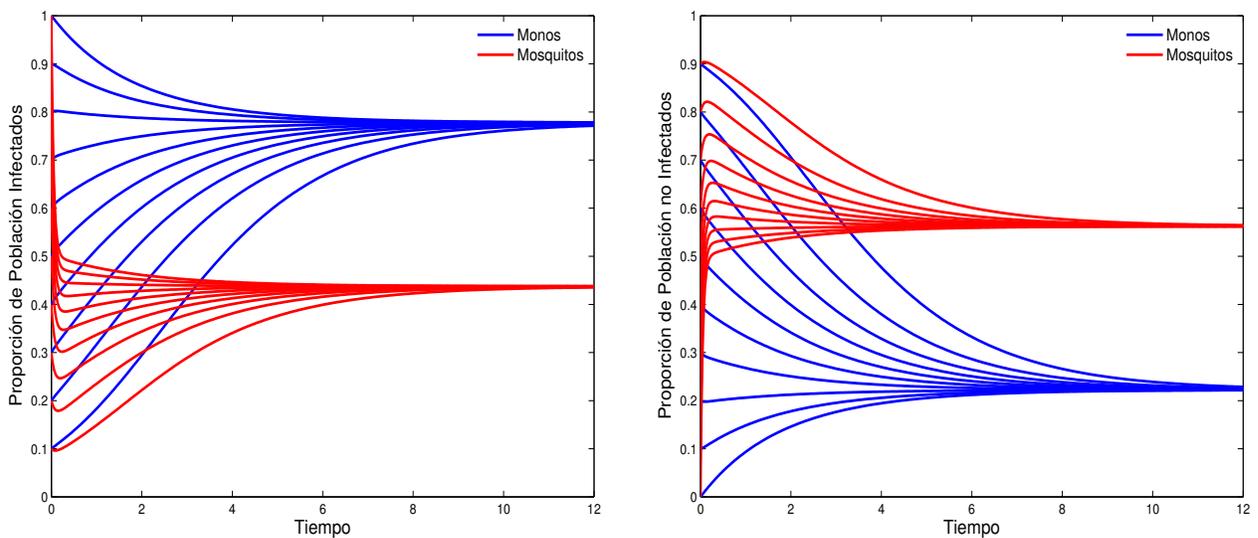


Figura 6.3: Simulaciones numéricas del modelo para el ciclo selvático de zika.

La Figura (6.4), muestra las trayectorias correspondientes a las soluciones numéricas temporales de la Figura (6.3), para las proporciones de las poblaciones de infectados.

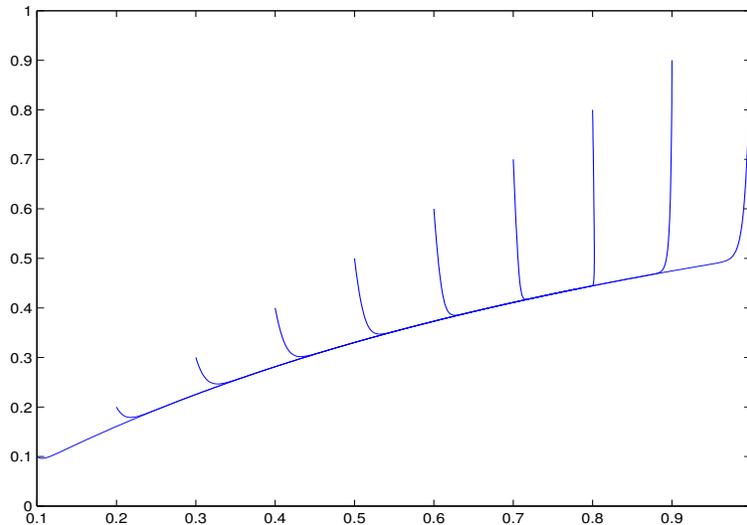


Figura 6.4: Trayectorias de las simulaciones numéricas del modelo.

Para introducir más realismo en las simulaciones, se experimenta con una densidad variable de los mosquitos, por medio de funciones senoidales con desfases adecuados para simular la estacionalidad de los mosquitos. En este caso se introduce expresiones como $f(t) = A(B + \alpha \sin(2\pi t))$, para simular las fluctuaciones, que en base a datos se deberían ajustar para estimar los parámetros involucrados. Para ello se podría pensar que la tasa de emergencia de los mosquitos varía senoidalmente durante el año, con un desfase alrededor del tiempo de vida media del mosquito. La Figura (6.5) intenta describir los ciclos estables anuales que son proporcionados por las soluciones numéricas del sistema de ecuaciones diferenciales (6.1), modificado con expresiones del tipo $f(t)$. La Figura (6.6) muestra las trayectorias correspondientes.

Si se modifican los parámetros dentro de rangos adecuados, se obtienen otros escenarios. Si embargo, sería convenientes que las estimaciones provengan en base a mediciones biológicas, entomológicas, etc.

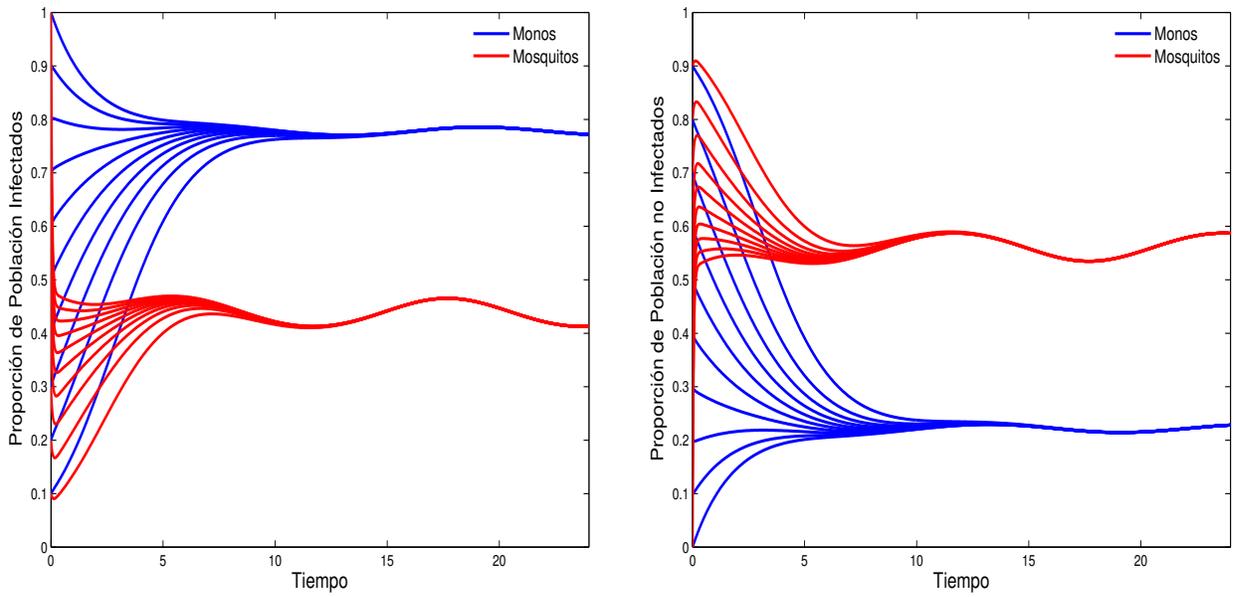


Figura 6.5: Simulaciones numéricas del modelo para el ciclo selvático de zika.

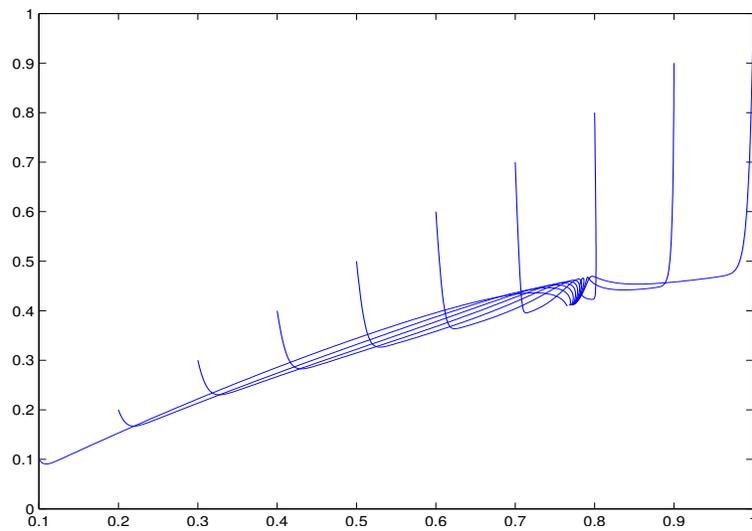


Figura 6.6: Trayectorias de las simulaciones numéricas del modelo.

Capítulo 7

Propagación Virus del Zika en Argentina y en la provincia de Salta

En este capítulo se comenta sobre la aparición y propagación del Virus del Zika en Argentina y en particular en la provincia de Salta. Además se presentan datos obtenidos de boletines epidemiológicos e informes de Plataformas de información en Salud [37], páginas del Ministerio de Salud Pública de la Nación Argentina y de la provincia de Salta [38], [39].

7.1. Situación en Argentina

La distribución geográfica del zika se extendió de manera sostenida desde que fue detectado por primera vez en el continente americano, llegando en el año 2016 a la Argentina. En enero de 2016, fue notificado por el Laboratorio de Referencia Jurisdiccional de CABA el *Primer Caso Importado de Infección* por el virus Zika en Argentina. La infección se presentó en una paciente residente de la ciudad de Buenos Aires, con antecedentes de viaje a Colombia[40].

En el mismo año, en el mes de marzo, el Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba comunicó un caso confirmado de infección por virus Zika en un paciente residente en la Ciudad de Córdoba que no presentó antecedentes de viaje, lo que representó el *Primer Caso en Argentina con Transmisión Local del virus*. Como producto de la investigación

epidemiológica se estableció que la vía de transmisión fue sexual y no vectorial[41].

En el mes de mayo se produce el *Primer Brote de la Enfermedad* en el país, localizado en la ciudad de San Miguel de Tucumán[42]. Unos meses más tarde, se notificó el *Primer Caso Confirmado de Síndrome Congénito Asociado a la Infección* por el virus Zika en Argentina. El caso correspondió a un recién nacido vivo, que presentó microcefalia, artrogriposis de las cuatro extremidades, así como malformaciones intracraneales; falleciendo a los 10 días de vida [43].

El *Primer Caso de Infección por virus Zika en la provincia de Salta*, se realiza en febrero de 2017; en un paciente residente en Embarcación [44]. Luego se confirma la circulación autóctona y activa de virus del Zika en 5 localidades correspondientes a tres provincias: Ingeniero Juárez en la provincia de Formosa, así como Embarcación, General Mosconi y Tartagal del departamento General San Martín en la provincia de Salta y El Sauzalito en Chaco [45].

Las áreas más afectadas donde se encontraron casos confirmados y/o probables de zika, fueron Centro, NEA y NOA del país. La circulación del virus del Zika en Argentina se produjo entre los años 2016 y 2019. Actualmente no se registran casos de zika, según los reportes de los boletines de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud de la Nación.

A continuación se presenta la Tabla (7.1) con datos de casos acumulados de zika en Argentina, obtenidos de la Plataforma de Información en Salud para las Américas (véase [37]). Los reportes considerados son desde la semana 1 (SE 1) a la semana 53 (SE 53) de cada año.

Tabla 7.1: Datos casos acumulados en Argentina. SE 1 a SE 53

Año	Total de Casos ^a	Incidencia Acumulada ^b	Confirmados	Población x 10 ⁵
2016	1024	2,34	208	350, 776
2017	5472	12,36	2000	354, 168
2018	228	0,51	148	178, 756
2019	16	0,04	0	352, 512

^a Reporte de todos los datos sospechosos y confirmados autóctonos.

^b Tasa incidencia de casos acumulados de zika por 100.000 hab.

Casos confirmados por laboratorio: casos sosp. o probable con un resultado positivo a zika.

Fuente: Plataforma de Información en Salud de las Américas (PLISA). Datos reportados por los Ministerios de Salud de los países.

7.1.1. Complicaciones Neurológicas

Desde la emergencia del virus del Zika en Argentina en el 2016 y hasta la SE 32 de 2018 se notificaron un total de 8 casos confirmados de síndrome congénito asociados a virus del Zika, 5 autóctonos y 3 importados [46].

De los casos autóctonos, los tres últimos detectados corresponden a niñas nacidas en la provincia de Salta. En la SE 41, octubre de 2017, nacieron dos niñas con microcefalia, una procedente de Dragones y la otra de la localidad de Aguaray. En la SE 51, diciembre de 2017, nació otra niña con malformación, con residencia en la ciudad de Tartagal, la cuál se confirmó como caso de síndrome congénito asociado a virus Zika recién en SE 7 del año 2018. Las madres habrían adquirido la infección durante el brote de Zika ocurrido en el periodo 2016 - 2017 en la provincia entre las semanas epidemiológicas 5 y 22 de 2017, sin antecedentes de viaje al exterior[46], [47].

Los otros dos casos autóctonos corresponden a nacimientos ocurridos durante el año 2016. Uno de los nacimientos se produjo en la provincia de Tucumán; y la madre habría adquirido la infección durante el primer brote ocurrido en la Argentina en esa provincia en el primer semestre de 2016. El otro caso ocurrió en la provincia de Santa Fe, cuya madre no viajó por lo que su caso fue considerado como caso autóctono, aunque en esa provincia no pudo documentarse la circulación viral de Zika en el tiempo de ese embarazo a pesar de los estudios realizados para determinarlo[46].

Los casos importados se detectaron en las jurisdicciones de Santa Fe, CABA y Buenos Aires. Todos los casos fueron estudiados por las jurisdicciones y el laboratorio nacional de referencia del Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH-ANLIS)[46].

Respecto al Síndrome de Guillain-Barré (SGB), en SE 33 de 2018, se encontraba en investigación un caso de un niño de 7 años de la provincia de Salta, cuyos primeros resultados fueron positivos para zika [46]. Los resultados finales no fueron publicados en los boletines epidemiológicos oficiales hasta la fecha.

7.2. Situación en la provincia de Salta

En el año 2017 en la provincia de Salta por primera vez se registraron casos por virus Zika. El brote se inicia en la primera semana del mes de febrero. La investigación comienza con la consulta el día 06/02/2017 a la guardia del Hospital San Roque en Embarcación de un joven de 26 años sintomático, oriundo de la misma localidad, sin antecedente de viajes a otras provincias, ni de haber recibido visitas de personas provenientes de otras localidades del interior de la provincia, de otras jurisdicciones o del extranjero, tampoco refiere conducta de riesgo.[48]

Como agente de salud, visitó la Misión Carboncito (paraje de la localidad Embarcación), el día 18/01/17 a prestar servicios, cabe destacar el fluido movimiento migratorio que existe entre éste paraje y la localidad de Ingeniero Juárez, provincia de Formosa. Dicha provincia ya se encontraba con brotes de virus Zika en este momento, de acuerdo al boletín integrado de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud de la Nación.[48]

Los resultados de laboratorio dieron negativos para Dengue en el laboratorio local, luego la muestra fue remitida al laboratorio de referencia provincial - Hospital Señor del Milagro, el 10/02/17, donde se informa IgM y PCR positivas para zika, convirtiéndose en el caso índice. Luego fue confirmado el día 06/03/17 por el laboratorio de referencia nacional INEVH Dr. J. Maiztegui, Buenos Aires.[48]

La situación del virus del Zika en la provincia de Salta entre los años 2016 y 2018, y las zonas afectadas se detallan en dos tablas. La elaboración de la Tabla (7.2) se realizó con datos recopilados del informe técnico del Programa Sala Situación de la Dirección General de Coordinación Epidemiológica de la provincia, en su Campaña 2016 - 2017 de vigilancia intensificada de las arbovirosis; y del Boletín Integrado de Vigilancia N° 374 del Ministerio de Salud de la Nación (Véase [48] y [49]). Los datos descriptos son los reportados entre las semanas 44 de 2016 (SE 44/2016) y la semana 22 de 2017 (SE 22/2017).

Los datos de la Tabla (7.3), fueron extraídos del informe técnico del Programa Sala Situación de la Dirección General de Coordinación Epidemiológica de la provincia, en su Campaña 2017 - 2018 de vigilancia intensificada de las arbovirosis; considerando los reportes obtenidos entre la semana 40 de 2017 (SE 40/2017) y la semana 26 de 2018 (SE 26/2018)(Véase [47]).

Tabla 7.2: Situación del Virus del Zika en Salta entre SE 44/2016 a SE 22/2017

Zona	Dpto	Localidades	SFAI Notif.	Autóctonos		Importados		Total Confirmados
				C	P	C	P	
Centro	Capital	Capital	167	0	0	0	0	0
Norte	Orán	San Ramón de la Nueva Orán	193	0	10	0	0	0
		Pichanal	14	0	5	0	0	5
		Colonia Santa Rosa	40	0	1	0	0	0
		Hipólito Yrigoyen	12	2	2	0	0	4
		Urundel	3	0	1	0	0	0
		Aguas Blancas	-	0	3	0	0	-
	Rivadavia	Cnel. Juan Solá (Morillo)	26	3	6	0	0	9
		Los Blancos	-	2	3	0	0	2
		Pluma del Pato	-	0	1	0	0	-
	Gral. San Martín	Tartagal	452	8	63	0	0	71
		Prof. Salvador Mazza	32	1	0	0	0	1
		Embarcación	378	21	63	0	0	84
		Gral. Mosconi	153	2	26	0	0	28
		Aguaray	34	1	1	0	0	2
		Gral. Ballivian	-	1	1	0	0	1
Padre Lozano		-	0	1	0	0	-	
Carboncito		-	0	1	0	0	-	
Hickman	-	0	1	0	0	-		
Oeste	Cafayate	Cafayate	3	0	0	0	0	0
	La Viña	Cnel. Moldes	6	0	0	0	0	0
	Cerrillos	Cerrillos	1	0	0	0	0	0
	Rosario de Lerma	Rosario de Lerma	4	0	0	0	0	0
Sur	Anta	Joaquín V. González	8	0	0	0	0	0
		Las Lajitas	20	0	0	0	0	0
		El Quebrachal	3	0	0	0	0	0
	Güemes	Güemes	32	0	0	0	0	0
	Metán	San José de Metán	9	0	0	0	0	0
El Galpón		10	0	0	0	0	0	
	Sin Dato	Sin Dato	-	0	6	0	0	0
Total Provincial			1600	41	195	0	0	207

- Sin reporte

C: confirmados

P: probables

Total Confirmados: confirmados por laboratorio y/o nexa epidemiológico.

SFAI Notif.: Síndrome Febril Agudo Inespecíficos notificados.

Fuente: Programa Sala de Situación, MSP. Boletín Integrado de Vigilancia N° 374 del Ministerio de Salud de la Nación.

Tabla 7.3: Situación del Virus del Zika en Salta entre SE 40/2017 a SE 26/2018

Zona	Dpto	Localidades	SFAI Notif.	Autóctonos		Importados		Total Confirmados
				C	P	C	P	
Centro	Capital	Capital	148	0	0	2	0	2
Norte	Orán	San Ramón de la Nueva Orán	279	8	2	0	0	8
		Pichanal	49	19	0	0	0	19
		Colonia Santa Rosa	40	0	-	0	0	0
		Hipólito Yrigoyen	8	0	0	0	0	0
		Urundel	2	0	0	0	0	0
	Rivadavia	Cnel. Juan Solá (Morillo)	3	0	0	0	0	0
		Santa Victoria Este	6	0	0	0	0	0
	Gral. San Martín	Tartagal	165	7	3	0	0	7
		Prof. Salvador Mazza	212	54	0	10	1	64
		Embarcación	224	49	0	2	0	51
Gral. Mosconi		5	0	0	0	0	0	
Aguaray		24	0	0	0	0	0	
Oeste	Cafayate	Cafayate	3	0	0	0	0	0
	La Viña	Cnel. Moldes	1	0	0	0	0	0
	Cerrillos	Cerrillos	1	0	0	0	0	0
	Rosario de Lerma	Rosario de Lerma	1	0	0	0	0	0
		Campo Quijano	1	0	0	0	0	0
Sur	Anta	Joaquín V. González	3	0	0	0	0	0
		Las Lajitas	5	0	0	0	0	0
		El Quebrachal	1	0	0	0	0	0
		Apolinario Saravia	2	0	0	0	0	0
	Güemes	Güemes	10	0	0	0	0	0
	Metán	San José de Metán	6	0	0	0	0	0
		Rosario de la Frontera	1	0	0	0	0	0
		El Galpón	1	0	0	0	0	
Total Provincial			1201	137	5	14	1	151

– Sin reporte

C: confirmados

P: probables

Total Confirmados: confirmados por laboratorio y/o nexa epidemiológico.

SFAI Notif.: Síndrome Febril Agudo Inespecíficos notificados.

Fuente: Programa Sala de Situación. MSP.

Se observa en las Tablas (7.2) y (7.3) que la circulación de infección por virus del Zika afectó las localidades de zona Norte de la provincia. Entre SE 44/2016 y SE 22/2017 el brote del virus se produjo en los Departamentos de General San Martín, Orán y Rivadavia, con un total de 207 casos autóctonos confirmados. En SE 40/2017 a SE 26/2018 el total de casos confirmados fué de 151, entre casos autóctonos e importados; y se localizaron en los Departamentos de General San Martín y Orán.

Durante el período de vigilancia intensificada de enfermedades transmitidas por mosquitos (E.T.M), Campaña 2018 - 2019 (SE 40/2018 - SE 27/2019), se notificaron a Sala de Situación, 5374 casos de pacientes residentes en la provincia de Salta con Síndrome Febril Agudo Inespecíficos (SFAI)[50].

Se reportaron 101 casos de flavivirus probables en los departamentos de Orán, San Martín, Rivadavia, Anta, Metán y Güemes, con pruebas serológicas positivas (IgM) para DENV y ZIKV. Los resultados probables para ZIKV resultaron 22, distribuidos en las siguientes localidades: Aguaray (2), Morillo (1), Prof. Salvador Mazza (1), Embarcación (1), Tartagal (12), Las Lajitas (2) , Gral. Mosconi (1) y Capital (2) [50]. A partir de allí y hasta la fecha no se registraron casos positivos para zika en la provincia de Salta.

Capítulo 8

Fundamentos geográficos para salud pública

En este capítulo se intenta presentar una breve reseña de las relaciones entre epidemiología y los Sistemas de Información Geográfica, SIG (o GIS System Information Geographic, por sus siglas en inglés). Como señalan Muñoz y colaboradores, estas herramientas pueden ser usadas como una guía por los expertos locales e internacionales, acerca de, como las enfermedades involucran interacciones complejas, entre las condiciones ambientales, sociales, etc., que predisponen a que se generen las condiciones favorables para la ocurrencia y transmisión de epidemias transmitidas por el vector, en este caso, el *Aedes* [58]. También porque, para trabajos futuros, se pretende incursionar en esta línea de investigación, donde se pueda relacionar expresiones de \mathcal{R}_0 , obtenidos de los modelos con EDO planteados y sus respectivos parámetros e incorporarlos a sistemas SIG, para estimar variaciones espaciales en la regiones de Salta, de interés.

8.1. Relacionando Epidemiología y Geografía

El nivel más básico, desde el punto de vista geográfico, para mejorar la salud pública, es preguntarse, por ejemplo,

- ¿Dónde vive la gente? ¿ donde están los agentes que causan enfermedades?

- ¿ Dónde se puede intervenir para eliminar riesgo o mejorar la distribución de los servicios de salud?
- ¿La población y los factores que causan las enfermedades, están dispersados a través de las comunidades o de las regiones?
- ¿ Los procesos en que los habitantes entran en contacto con los agentes causantes de enfermedades son geográficamente variables?

Las personas son afectadas por su entorno, su salud, por lo tanto, depende del entorno de las personas y su contexto geográfico. El entorno está conectado con lo natural, social y procesos económicos que se producen a escalas regional y global.

8.2. Población en riesgo

La distribución de la población por residencia, es quizás, la distribución geográfica que se considera con mayor frecuencia. Sin embargo la residencia, es solo un sitio de actividad en el entorno de las personas, hay otras actividades como, por ejemplo, el sitio de actividad del lugar del trabajo, escuelas, restaurantes, áreas recreacionales, etc. [59].

Para modelizar la residencia de la población se han utilizado los SIG, también para analizar los viajes diarios que realizan las personas. El uso de los SIG en salud pública permite describir aproximadamente los entornos de las personas en su complejidad espacial y temporal [59].

8.3. Eventos en Salud

Los eventos de salud son resultados de procesos complejos de exposición de las poblaciones humanas en riesgos a los factores de riesgos. Las investigaciones en salud pública y los estudios epidemiológicos comienzan con los resultados de fuentes de datos sobre mortalidad y morbilidad, localización residencial en el tiempo de muerte o cuando el diagnóstico es reportado. Esto hace posible la construcción de mapas de casos, de tasas, para buscar clusters de eventos de salud [59]. Mapas de altitudes, de datos meteorológicos proporcionados

por aeropuertos, puertos, estaciones de ferrocarriles, de estaciones experimentales permiten preparar puntos en Google Earth, por ejemplo, y posteriormente transferirlos a una SIG [60].

Los mapas de enfermedades han hecho contribuciones en salud pública y epidemiología por siglos [61]. Un SIG hace esto fácil para grandes bases de datos de eventos de salud en un alto nivel de disgregación y los relaciona a través de otros sistemas de vigilancias o de información acerca de los entornos y factores de riesgo. Los mapas de riesgo son el producto de modelos basados en información espacial y temporal. Estos modelos incorporan en variadas proporciones datos epidemiológicos, entomológicos, climáticos y ambientales.

Muñoz y colaboradores [58], encuentran que la epidemia de zika que comenzó en el año 2015, en América del Sur, podría haberse predicho exitosamente al menos un mes antes en su avance, para varios hotspots o “puntos calientes de zika”, en particular en el noreste de Brasil, el “corazon de la epidemia”. El inicio y la expansión de la epidemia depende de múltiples factores más allá de las condiciones climáticas, así este tipo de aproximaciones deberían ser consideradas como una guía y no como una herramienta formal de predicción de epidemias de enfermedades transmitidas por vectores.

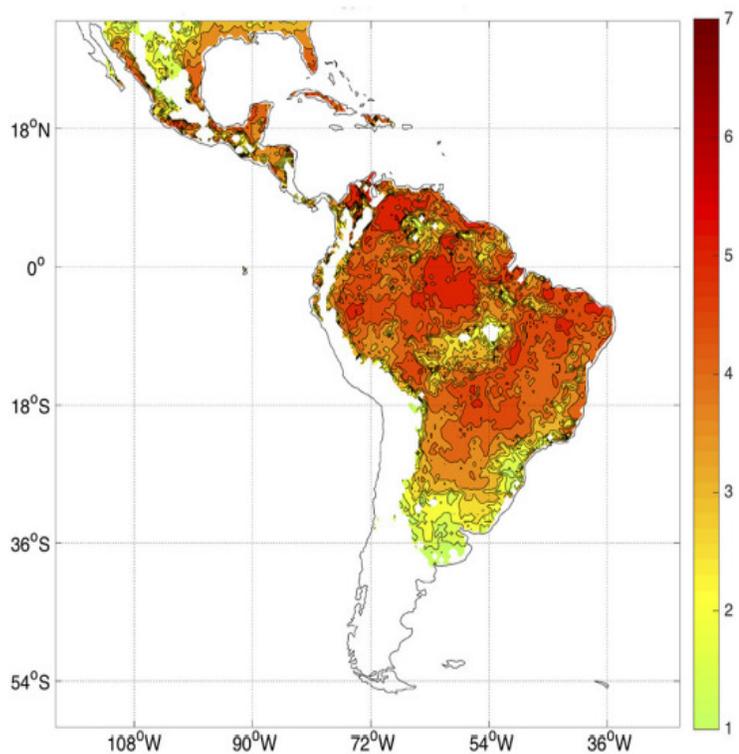


Figura 8.1: Estimaciones de $\mathcal{R}_0 > 1$ en base a observaciones climatológicas [58].

Se obtienen así, modelos para el riesgo potencial de transmisión del zika por el vector *Aedes* para América del Norte y gran parte de América del Sur. La dependencia de ciertos parámetros de la temperatura incide en la distribución espacial y temporal que podría tener \mathcal{R}_0 derivados de diferentes modelos.

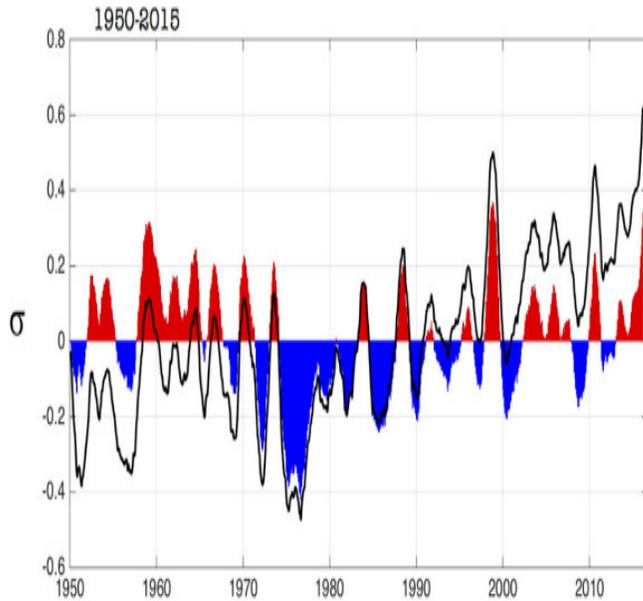


Figura 8.2: Anomalías de \mathcal{R}_0 en unidades de desvío estándar, según [58].

Las estimaciones obtenidas por Muñoz *et.al* [58], afectan a las regiones de Salta donde efectivamente se han presentados los casos por primera vez de zika en su expansión por América del Sur, ver Figura (8.1). En éste trabajo también pueden observarse las anomalías de las estimaciones de \mathcal{R}_0 y sobre todo el pico de mayor estimación en el año 2015, que supera las estimadas para los años 1998 y 2011, coincidente con el ingreso del zika a la región de América, ver Figura (8.2).

Con el ejemplo presentado, se puede observar como las expresiones obtenidas por modelos epidemiológicos se pueden relacionar con las variaciones espaciales del mismo cuando estas son llevadas a un SIG.

8.4. Asociaciones entre Factores de riesgos y Eventos en salud

Los estudios epidemiológicos involucran comparaciones entre tasa de incidencia de una enfermedad observadas en un grupo de estudios en riesgo con respecto a otro grupo. Para ello, se requieren mediciones que hagan posible estas comparaciones.

8.4.1. Riesgo relativo y *odds ratio*

El riesgo relativo o razón de riesgo, es la razón del riesgo de enfermedad para aquellos que tienen el factor de riesgo con el riesgo de enfermarse de aquellos sin el factor de riesgo.

Una medida usada en epidemiología es el *odds ratio*. La medida de riesgo mide el número de veces que ocurre un evento de salud relativo al número total de personas en el grupo de estudios. La medida *odds*, mide el número de veces que el evento de salud ocurre con relación al número total de veces que este no ocurre. El numerador del *odds ratio* es la razón de los eventos de salud con los no eventos en la población expuesta. El denominador de los *odds ratio* es la razón de los eventos de salud con relación a los no eventos de salud en la población no expuesta. Sin embargo, no es siempre es trivial la determinación de el numerador y denominador para calcular los mismos. La tabla explicita la asociación entre factores de riesgo y datos de eventos para incidencia en la población.

Factor de riesgo	Enfermos	No enfermos	Total
1 E	a	b	a+b
2 NE	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d
3 R			$\frac{a+c}{a+b+c+d}$
4 ERECF			$\frac{a}{a+b}$
5 ERESF			$\frac{c}{c+d}$
6 RR			$\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(ab)}$
7 OR			$\frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$

Adaptado de [59].

Referencias: 1 E Expuestos, 2 NE No expuestos, 3 R Riesgo, 4 ERECF Expuesto-riesgo específico para aquellos con factor de riesgo, 5 ERESF Expuesto-riesgo específico para aquellos sin factor de riesgo, 6 RR Riesgo relativo, 7 OR Odds ratio para aquellos con factor de riesgo comparado con los sin factores.

El entorno y su contexto geográfico se conecta con lo natural y social, llevar esto a los modelos requiere la estimación de diferentes índices. En la sección que sigue se comenta brevemente el índice NDVI.

8.5. Índice de vegetación de diferencia normalizada

El Índice de Vegetación de Diferencia Normalizada IVDN (NDVI acrónimo en inglés), es un indicador simple de biomasa fotosintéticamente activa o, en términos simples, un cálculo de la salud de la vegetación. El NDVI ayuda a diferenciar la vegetación de otros tipos de cobertura del suelo (artificial) y determinar su estado general. También permite definir y visualizar áreas con vegetación en el mapa, así como detectar cambios anormales en el proceso de crecimiento [62]. La Figura (8.3) esquematiza la situación,

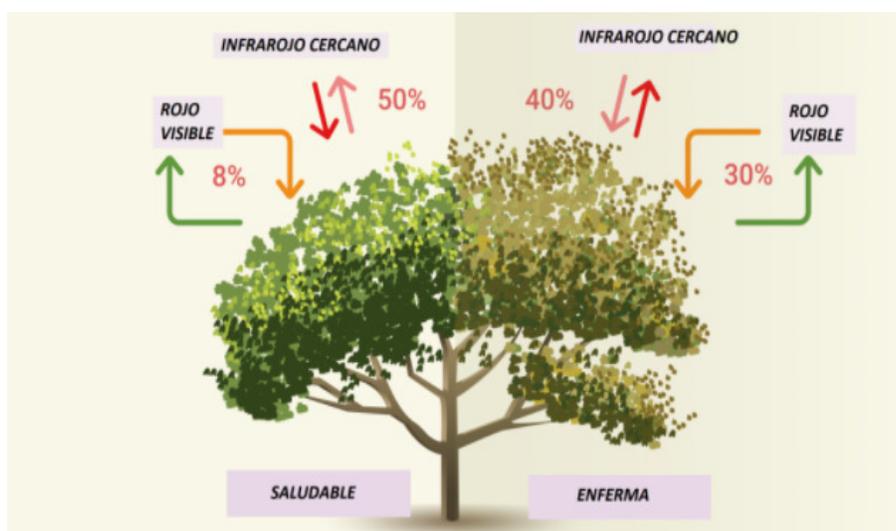


Figura 8.3: Idea que subyace en el concepto de NDVI. Créditos [62].

Para obtenerlo se compara matemáticamente la cantidad de luz roja visible absorbida y la luz infrarroja cercana reflejada. Esto sucede ya que el pigmento de clorofila en una planta sana absorbe la mayor parte de la luz roja visible, mientras que la estructura celular de una planta refleja la mayor parte de la luz infrarroja cercana. Se puede interpretar que, una alta actividad fotosintética, comúnmente asociada con vegetación densa, tendrá menos reflectancia en la banda roja y mayor reflectancia en el infrarrojo cercano. Al observar cómo estos valores se comparan entre sí, puede detectar y analizar de manera confiable la cubierta vegetal por separado de otros tipos de cobertura natural del suelo [62]. El índice normalizado de vegetación puede ser definido como un parámetro calculado a partir de los valores de la reflectancia a distintas longitudes de onda, siendo particularmente sensible a la cubierta

vegetal. Una cubierta vegetal en buen estado tiene una firma espectral que se caracteriza por el contraste entre la banda del rojo (entre 0,6 y 0,7 μm ; banda 4 en Landsat 8), la cual es absorbida en gran parte por las hojas y el infrarrojo cercano (entre 0,7 y 1,1 μm ; banda 5 en Landsat 8), que es reflectada en su mayoría. Esta cualidad de la vegetación permite valorarla cuantitativamente [64]. Este índice se calcula mediante la siguiente expresión,

$$NDVI = \frac{NIR - VIS}{NIR + VIS} \quad (8.1)$$

Donde NIR es la reflectividad en el infrarrojo cercano y VIS es la reflectividad en el rojo. Las plantas absorben la radiación solar en la región espectral fotosintéticamente activa (especialmente el rojo visible), y dispersan la región del infrarrojo cercano, por lo que valores de NDVI cercanos a 1 indican un aumento de la biomasa verde y actividad fotosintética [64][67]

Las estimaciones obtenidas podrían permitir describir coberturas de la tierra representadas en todas las localidades que podrían afectar la presencia o actividad del mosquito [64] Por ejemplo, a nivel “macro” vegetación: vegetación arbórea, arbustiva y herbácea. Cobertura impermeable: construcciones varias (edificaciones, caminos, veredas y similares). Suelo desnudo: suelos sin vegetación por cosecha o por espacio recreativo (por ejemplo, canchas de fútbol de tierra) [64].

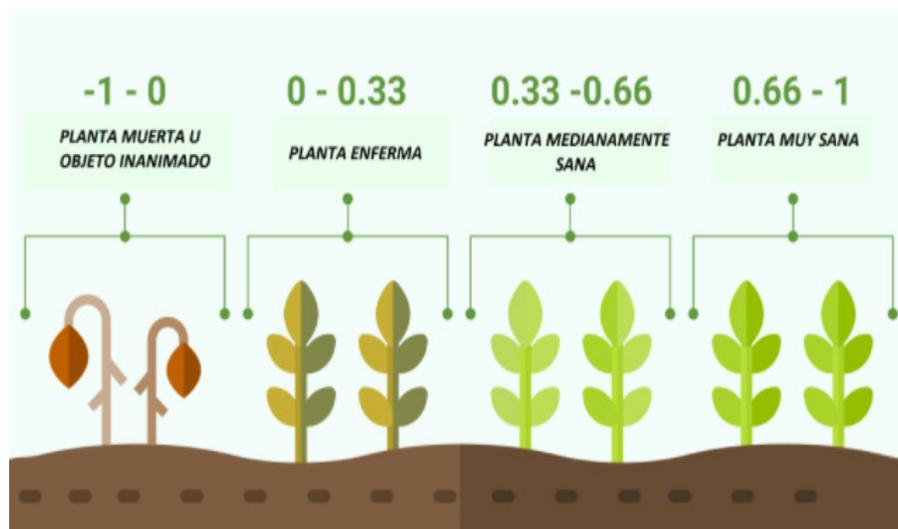


Figura 8.4: Interpretación de valores de NDVI. Créditos [62].

En general, los valores negativos corresponden a áreas con superficies de agua, estructuras artificiales, rocas, nubes, nieve; el suelo desnudo generalmente cae dentro del rango de 0.1 a 0.2; y las plantas siempre tendrán valores positivos entre 0.2 y 1. El dosel de vegetación sano y denso debería estar por encima de 0.5, y la vegetación dispersa probablemente caerá dentro de 0.2 a 0.5. Sin embargo, es solo una regla general y siempre debe tener en cuenta la temporada, el tipo de planta y las peculiaridades regionales para saber exactamente qué significan los valores de NDVI [62]. Ver Figura (8.4).

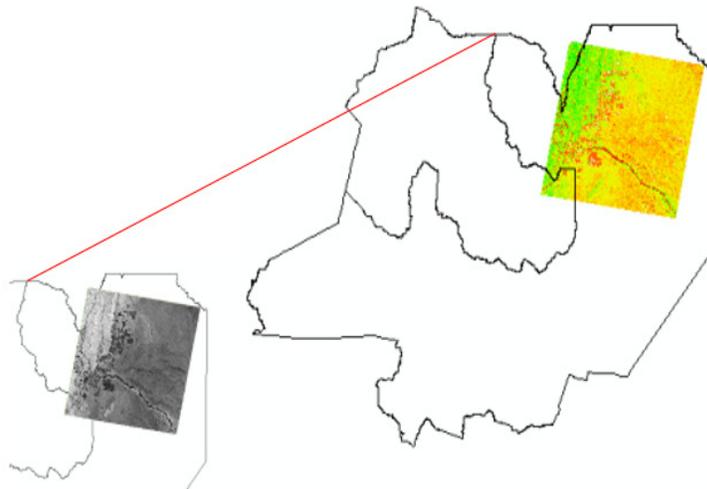


Figura 8.5: Estimación del NDVI para la región afectada por zika a partir del mosaico de Landsat.

La Figura (8.5), muestra estimaciones de los valores NDVI para la región de Salta con más casos de zika presentados, obtenidos usando QGIS [63]. Con las bandas 4 y 3 y con herramientas en el software, se cargan las bandas, se escribe la expresión $NDVI = (B4 - B3) / (B4 + B3)$ y se obtienen valores entre -1 y 1. La imagen resulta en blanco y negro con un cambio en propiedades el color, rojo a verde se obtiene el resultado (derecha en la Figura). El resultado se guarda, por ejemplo, exportando datos en el archivo de extensión tif o bien generando un pdf.

8.6. Clasificación usando umbrales

En el trabajo de Chanampa [64], Distribución y abundancia de *Aedes aegypti* en Salta, se encontró que el NDVI tuvo efecto en los modelos con mejor ranking de Akaike para la variable de respuesta número de huevo. Señala que, esto podría deberse a que las yungas tendrían

mayor vegetación o verdor, mayores condiciones de humedad y disponibilidad de refugios, que podrían favorecer el desarrollo y supervivencia de los mosquitos y la disponibilidad de hábitats larvales, incluyendo microhábitats naturales como huecos de árboles, que han mostrado ser productivos en algunas localidades de la región [65]. La ciudad de San Ramón de la Nueva Orán, que también presentó casos de zika, se encuentra en la ecoregión de las Yungas y se halló a *Aedes aegypti* con una alta frecuencia en los huecos de los árboles de la ciudad [66].

Dado que varias de las localidades donde ocurrieron casos de zika del primer brote histórico en Salta, pertenecen a la ecoregión de las yungas, el diseño de modelos locales que contemplen NDVI, podrían ser de utilidad. Por lo tanto, la manipulación de los valores de NDVI para una determinada región o localidad, en un determinado entorno de programación resultarían de interés.

En entorno MATLAB, es posible manipular archivos de extensión tif de los valores NDVI. En éste trabajo, se clasificaron los valores de NDVI que resultan menores o mayores a un determinado umbral. Si se puede discriminar los valores de NDVI en determinados umbrales, se podría pensar que, esas regiones locales en el modelo geográfico tendrían mayor probabilidad que se encuentre el mosquito vector, y por lo tanto, mayor el riesgo de transmisión de la enfermedad. Así, se esperaría que el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 , se viera influenciado por esta variable. El primer modelo que se ensayaría, sería considerando un término de proporcionalidad directa que afecte, incrementando los valores promedios estimados de \mathcal{R}_0 para la región.

Se obtendrían modelos espaciales, donde se estimaría la variable NDVI relacionada con la probabilidad de la presencia del vector *Ae. aegypti* transmisor del zika, teniendo en cuenta que esta variable explicativa ha tenido efecto en modelos, presentando mejor criterio de información, AIC. Adicionando esta influencia en estimaciones de \mathcal{R}_0 para la región, se tendrían estimaciones que toman en cuenta este factor que ayuda a diferenciar cobertura de suelos y visualizar áreas de mayor probabilidad de presencia del vector, en este caso dentro del tejido urbano, ya que, el *Aedes aegypti* muestra características urbanas y domiciliarias. Sin embargo, se sabe que, existen otros factores que afectan la actividad del vector como

los ambientales, demográficos y socio-económicos, dando lugar a refinamiento de modelos en trabajos futuros, para obtener descripciones más realistas.

8.7. Resultados para diferentes Umbrales

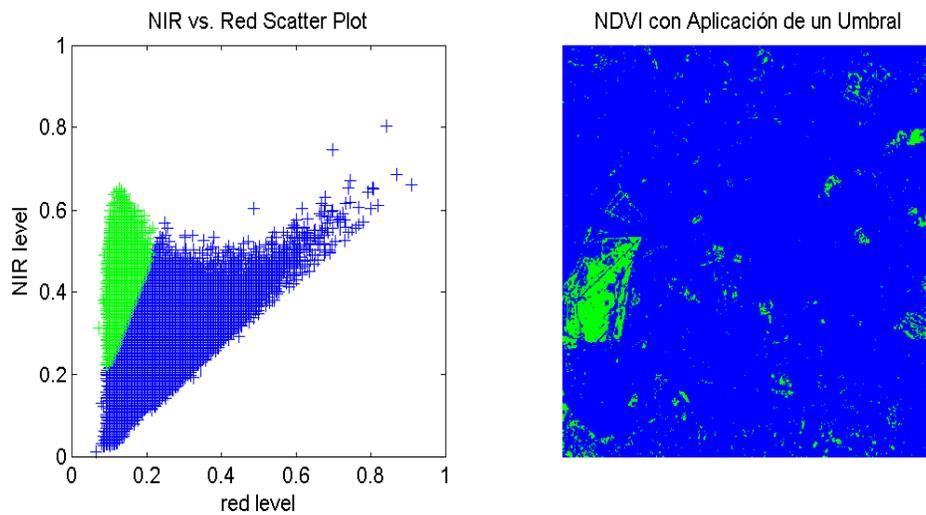


Figura 8.6: Recorte de Embarcación y valores NDVI Umbral 0,52.

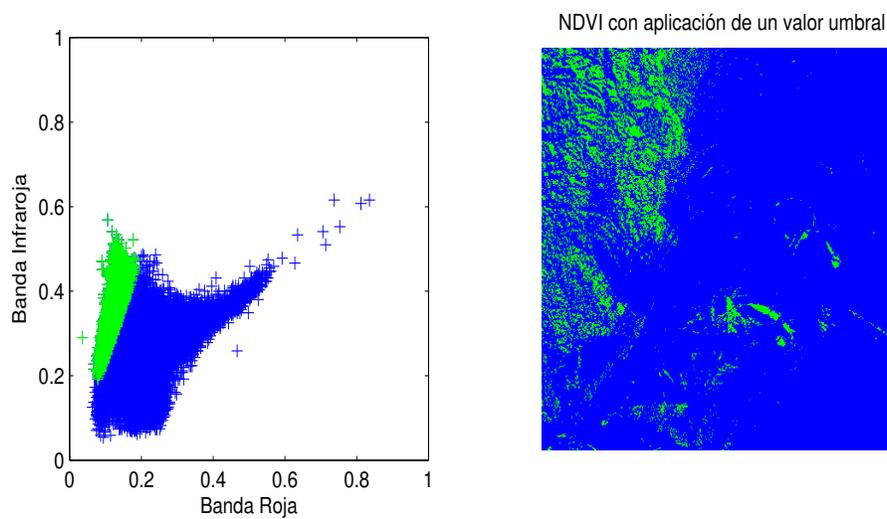


Figura 8.7: Recorte de Embarcación y valores NDVI Umbral 0,49.

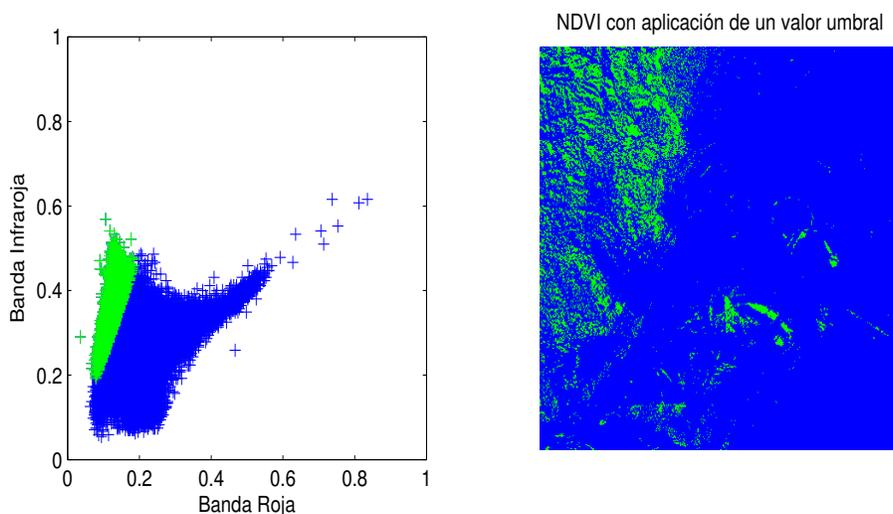


Figura 8.8: Recorte de Embarcación y valores NDVI Umbral 0,42.

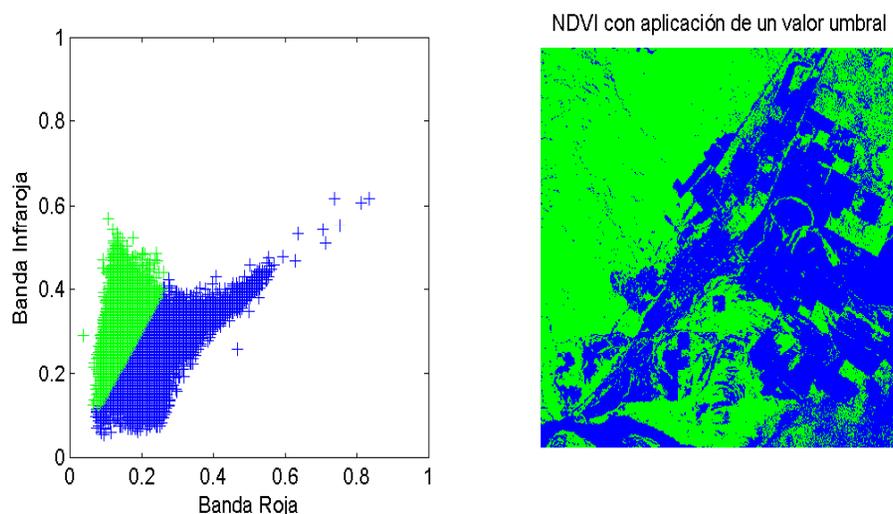


Figura 8.9: Recorte de Embarcación y valores NDVI Umbral 0,22.

Las Figuras (8.6), (8.7), (8.8) y (8.9), muestran experimentaciones computacionales, donde se clasifican los valores de *NDVI* condicionados a ciertos umbrales, como se indican en las mismas. Se observa, como la descripciones de la cobertura varían en cada caso.

La Figura (8.7), con respecto a la Figura (8.6), se diferencia en que se puede observar mayores sectores de vegetación, y así, a medida que se van cambiando los valores. En este caso, los valores varían de 0,49 a 0,52, respectivamente.

La descripción de mayor cobertura con vegetación puede observarse en la Figura (8.8), a medida que se va cambiando la condición del umbral establecido, en este caso de 0,42.

En la Figura (8.9), se observa una mejor descripción de la región, en cuanto a coberturas del suelo, puede distinguirse la selva subtropical en las serranías de Embarcación, y además detalles como la zona donde se encuentra ubicada la zona urbanizada. Con esta estimación de los valores de NDVI, se podría hipotetizar en base a los estudios realizados por Chanampa [64], que los valores de \mathcal{R}_0 , estarían influenciados con los valores de NVDI asociados a mayor actividad del mosquito *Ae. aegypti*, tales como, ovoposición, alimentación, etc.

8.8. Estimaciones de \mathcal{R}_0

Al obtener la matriz correspondiente a los valores de NDVI para el recorte trabajado, es posible descomponer la misma en una serie de bloques de modo que sea de interés para los estudios. Por ejemplo, si se selecciona un bloque correspondientes a selva vigorosa que se correspondería con la selva subtropical que se desarrolla en las serranías de Embarcación o bien con las orillas del río Bermejo, se espera un matriz bloque con mayores valores de NDVI. Un sector de la zona urbana, pero que posee vestigios de vegetación debido a las plantas en los fondos de los terrenos, como por ejemplo, paltas, mangos, pomelos, naranjos, mandarinos, entre los frutales, algarrobos, lapachos, cebiles, entre los árboles autóctonos, etc., se esperarían valores de NDVI, que mostrarían estas partes de coberturas, como también la correspondientes a zona urbanas.

Estos resultados en el entorno de MATLAB se podrían utilizar para complementar con estudios de campo de ovoposición o georeferenciamiento de los casos que se presentan en determinados barrios y mejorar, por ejemplo, las descripciones o conclusiones acerca de la difusión local de la enfermedad.

Las estimaciones realizadas pueden llevarse a cabo con distintas expresiones obtenidas de diferentes modelos, que hayan considerado como variable explicativa el índice NDVI. Además permitirían obtener estimaciones más sectorizadas, lo que resultaría mejor que las que se determinan por promedio de distintos tipos de buffer.

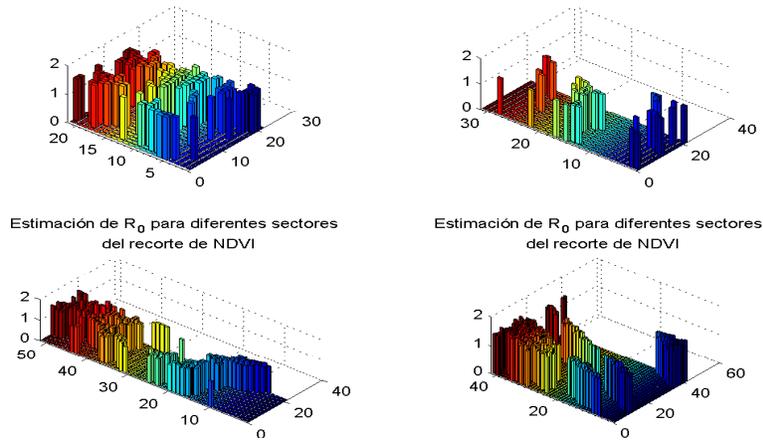


Figura 8.10: Estimación de \mathcal{R}_0 en sectores de Embarcación.

Existen programas que podrían obtener estos resultados, pero el objetivo del direccionamiento de este trabajo en este sentido, es diseñar algoritmos entendiendo la idea subyacente. En trabajos futuros se intentará ligar estos resultados con las expresiones de \mathcal{R}_0 , obtenida en los capítulos anteriores.

Capítulo 9

Conclusiones



✕ En este trabajo se presentaron dos modelos de la dinámica de transmisión del virus del Zika. En un primer modelo se desarrolló un modelo compartimental del tipo SIS, donde se consideró la población de humanos y la población de mosquitos. Se resaltó la transmisión horizontal y vertical. A partir del sistema de ecuaciones diferenciales que describían el modelo, se realizó un análisis matemático, obteniendo puntos de equilibrio libre de enfermedad para el mismo, y se estudió su estabilidad. Además se encontró el número reproductivo básico, utilizando el método de la matriz de la próxima generación. Por último, se realizaron simulaciones numéricas, implementando el modelo en el ambiente MATLAB, donde se experimentó la variación en las tasas de infección descritas, considerando valores razonables para los parámetros,



El estudio de este primer modelo y su descripción, surgió del interés en la dinámica de transmisión del virus del Zika en estos últimos años, en especial en la provincia del Salta. Además de las consecuencias y complicaciones a nivel neurológico observadas en la epidemia, ocurrida a partir del año 2015, en América Latina. De este interés, surge también el análisis y la recopilación de datos realizados para los casos notificados en Salta, que son detallados en un tabla y de las cuales se observa como la circulación del virus del Zika afectó a las localidades del Norte de la provincia.

En un segundo modelo, se planteó un sistema de **ecuaciones** diferenciales para un población de monos y mosquitos infectados, de manera de describir la dinámica de transmisión del

ciclo selvático de zika. Se determinó el número reproductivo básico por el método heurístico y por análisis de estabilidad, llegando a coincidir los resultados, como era de esperarse. También se implementó el modelo en el ambiente MATLAB, obteniendo simulaciones numéricas para diferentes condiciones iniciales.

El planteo del segundo modelo, partió de conocer que el zika se encontró en monos. Se supuso, de ser posible, que sé este frente a un nuevo ciclo selvático del virus. De confirmarse esto, se tendría una importante complicación, debido a que con la transmisión de mosquitos-humanos existen problemas de prevención y control, y sería peor aún si la transmisión se diera con especies salvajes que no se puede controlar, como el caso de un hospedador primate no humano o algún hospedador silvestre. Además, suponiendo que se confirmara un ciclo selvático para el zika, estaría en estudio la población de monos en la selva y la posibilidad que pueden tener contacto con la población de humanos, de manera de evitar una trasmisión selvática similar a la del virus de la Fiebre Amarilla.

En ambos casos, lo ideal para introducir más realismo a las simulaciones numéricas, es trabajar con parámetros que permitan obtener otros escenarios, pero esta información es la que se dificultó a la hora de encontrar los valores para los parámetros. Se optó por obtener datos de otras literaturas o **experimentar** en caso de no obtener información, pero sería conveniente que las estimaciones provengan en base a mediciones biológicas y entomológicas entre otras.

Por último, se presentó una breve reseña de las relaciones entre epidemiología y los Sistemas de Información Geográfica (SIG). Se **observó**  figura con estimaciones de los valores NDVI para la región con más casos de zika notificados en Salta, usando QGIS. Para un sector de Embarcación, se realizaron experimentaciones computacionales, donde se clasificaron los valores de NDVI condicionados a ciertos umbrales, observando la variación de cobertura para cada caso.

Todavía existe mucho trabajo por delante para el estudio de la dinámica de transmisión del virus del Zika, pero surgen complicaciones de obtención de datos a partir de este último tiempo por la pandemia ocasionada por el COVID-19, donde los datos ya no fueron discriminados de forma efectiva, ya que los síntomas en las personas fueron similares.

Se proyecta a futuro, la realización de trabajos de investigación, donde se pueda relacionar expresiones de \mathcal{R}_0 , obtenidos de los modelos con EDO planteados y sus respectivos parámetros e incorporarlos a sistemas SIG, para estimar variaciones espaciales en la regiones de Salta, de interés.

Referencias Bibliográficas

- [1] Pascuas Rengifo Yois S., “Modelamiento matemático aplicado al modelamiento espacial”, Colombia.
- [2] Rodríguez Velázquez Juan Alberto, Steegmann Pascual Cristina , “Modelos matemáticos”.
- [3] McNeill WH, “Plagues and People”, Blackwell, Oxford, 1976.
- [4] Spinney, Laura. “Pale rider: The spanish flu of 1918 and how it changed the world”, New York. Public Affairs. 2017.
- [5] Wagner Sophia, “Endemia, epidemia, pandemia: ¿cuál es la diferencia?”
<https://www.dw.com/es/endemia-epidemia-pandemia-cual-es-la-diferencia/a-60313748>
- [6] Blower S., Bernoulli D., “An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it” 1766, Rev Med Virol. 2004 Sep-Oct;14(5):275-88.
- [7] Ross R., “Malaria in Cyprus and Greece ”, Proc R Soc Med. 1914;7(Sect Epidemiol State Med):107-118.
- [8] Montesinos-López Osva Antonio, Hernández-Suárez Carlos Moisés , “Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas”, Salud Publica Mex 2007;49:218-226.
- [9] Castillo-Garsow Carlos W. and Castillo-Chavez Carlos, “A Tour of the Basic Reproductive Number and the Next Generation of Researchers”.

- [10] Holland Jones James, “Notes On \mathcal{R}_0 ”.
- [11] Sánchez Garduño Faustino, Miramontes Pedro y Gutiérrez Sánchez José Luis, “Clásicos de la Biología Matemática”, Siglo XXI, Primera edición 2002.
- [12] Hethcote H.W., “The mathematics of infectious diseases”, SIAM Rev. 42 (2000) 599.
- [13] Diekmann O., Heesterbeek J.A.P., Metz J.A.J. , “On the definition and the computation of the basic reproduction ratio \mathcal{R}_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations”, J. Math. Biol. 28 (1990) 365.
- [14] Van den Driessche P., Watmough James , “Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission”
- [15] Organización Panamericana de la Salud/OMS. Alerta Epidemiológica Infección por virus Zika, 7 de mayo de 2015.
- [16] Organización Panamericana de la Salud/OMS. Zika <https://www.paho.org/es/temas/zika>
- [17] Organización Mundial de la Salud. Zika: Tenemos que prepararnos para un largo viaje. <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/zika-we-must-be-ready-for-the-long-haul>
- [18] Organización Panamericana de la Salud /OMS. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. Washington, D.C. 2016
- [19] Organización Mundial de la Salud. Virus de Zika <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>
- [20] Ios S., Mallet H.-P., Leparc Goffart I., Gauthier V., Cardoso T., Herida M. “Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. Médecine et Maladies Infectieuses”, Volume 44, Issue 7.

- [21] Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación Argentina. Guía para la vigilancia integrada de la infección por virus Zika y recomendaciones para el equipo de salud. Noviembre 2016
- [22] Gutiérrez Gonzalez Eduardo, Ocho García Sandra I., "Álgebra Lineal y sus aplicaciones"
- [23] Augusto F.B., Bewick S., Fagan W.F, "Mathematical model for Zika virus dynamics with sexual transmission route".
- [24] <https://agencia.fapesp.br/>
- [25] <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/boletin-integrado-de-vigilancia-n312-se22.pdf>
- [26] <https://revistapesquisa.fapesp.br/es/monos-con-zika/>
- [27] Terzian Ana Carolina B., Zini Nathalia,...Lacerda Nogueira Maurício, "Evidence of natural Zika virus infection in neotropical non-human primates in Brazil". Scientific Reports volume 8, Article number: 16034 (2018) <https://www.nature.com/articles/s41598-018-34423-6>
- [28] [https://www.nature.com/articles/s41598-018-34423-](https://www.nature.com/articles/s41598-018-34423-6) Scientific Reports, Nature
- [29] Favoretto S. Araújo D. Oliveira D. Duarte N. Mesquita F. Zanotto P. Durigon E., "First detection of Zika virus in neotropical primates in Brazil: a possible new reservoir". BioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/049395>, 2016.
- [30] <https://www.nanovaccine.iastate.edu/researchers/friedrich/uw-researchers-to-study-zika-virus-in-monkeys/>
- [31] <https://www.argentina.gob.ar/noticias/un-plan-para-la-conservacion-de-los-primates-en-argentina>
- [32] <https://sib.gob.ar/especies/sapajus-cay>

- [33] Anderson and May, “Infectious Diseases de Humans Dynámics and Control”. Oxford University Press (1991).
- [34] Wikipedia. La Enciclopedia Libre. 2020. <https://es.wikipedia.org/wiki/>
- [35] Hirsch M. and Smale S., “Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra”. Academic Press, New York. 1974.
- [36] Wiggins S., “Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos”, Springer, Berlin, 1990.
- [37] Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. Reporte de casos de la Enfermedad del virus del Zika. Plataforma PLISA.
- [38] Página oficial del Ministerio de Salud Argentina. <https://www.argentina.gob.ar/salud>
- [39] Sala de Situación, Dirección General de Coordinación Epidemiológica. Ministerio de Salud Pública, Gobierno de Salta <http://saladesituacion.salta.gov.ar/web/inicio/>
- [40] Boletín Integrado de Vigilancia del Ministerio de la Nación N° 294. Enero 2016
- [41] Boletín Integrado de Vigilancia del Ministerio de la Nación N° 299. Marzo 2016
- [42] Boletín Integrado de Vigilancia del Ministerio de la Nación N° 310. Mayo 2016
- [43] Boletín Integrado de Vigilancia del Ministerio de la Nación N° 344. Noviembre 2016
- [44] Boletín Integrado de Vigilancia del Ministerio de la Nación N° 349. Febrero 2017.
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/boletin_integrado_vigilancia_n349-se8.pdf
- [45] Boletín Integrado de Vigilancia del Ministerio de la Nación N° 352. Marzo 2017.
- [46] Boletín Integrado de Vigilancia del Ministerio de la Nación N° 418. Agosto 2018.

- [47] Vigilancia Intensificada de las arbovirosis. Campaña 2017- 2018. Informe Técnico: julio 2018. Programa Sala de Situación. Dirección General de Coordinación, Gobierno de la Provincia de Salta.
- [48] Vigilancia Intensificada de las arbovirosis. Campaña 2016- 2017. Informe Técnico: julio 2017. Programa Sala de Situación. Dirección General de Coordinación, Gobierno de la Provincia de Salta.
- [49] Boletín Integrado de Vigilancia del Ministerio de la Nación N° 374. agosto 2017
- [50] Vigilancia Intensificada de enfermedades transmitidas por mosquitos (E.T.M.). Campaña 2018 - 2019. Informe Técnico: julio 2019. Programa Sala de Situación. Dirección General de Coordinación, Gobierno de la Provincia de Salta.
- [51] Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). <https://www.cdc.gov/zika/about/index.html>
- [52] Yang HM and Ferreira CP, “Assessing the effects of vector control on dengue transmission”. Applied Mathematics and Computation, 2008, 198 401-413.
- [53] WHO World Health Organization, OMS Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.org>
- [54] Pan American Health Organization. <http://www.paho.org>. OPS Organización Panamericana de la Salud, 2017.
- [55] Angleró - Rodríguez YI. MacLeod HJ. Kang S. Carlson JS. Jupatanakul N. and Dimopoulos G., “Aedes aegypti Molecular Responses to Zika Virus: Modulation of Infection by the Toll and Jak/Stat Immune Pathways and Virus Host Factors”. Frontiers in Microbiology, 2017.
- [56] Enfissi A., Codrington J., Roosblad J., Kazanji M., Rousset D., “Zika virus genome from the Americas”. The lancet. 387,(10015), 227-228. 2016.

- [57] Sánchez Garduño Faustino, Miramontes Pedro y Gutiérrez Sánchez José Luis, “Clásicos de la Biología Matemática”, Siglo XXI, Primera edición 2002.
- [58] Muñoz A., Thomson M., Stewart-Ibarra A., Vecchi G., Chourio X., Nájera P., Zeldá Moran Z. and Xiaosong Yang X, “Could the Recent Zika Epidemic Have Been Predicted?”. *Frontiers in Microbiology*(2017).
- [59] Cromley E.K., McLafferty S.L., “GIS and Public Health”. The Gilford Press (2002).
- [60] Jalil Nejati J., Bueno-Marí R., Collantes F., Hanafi-Bojd A., Hassan Vatandoost H., Charrahy Z., Tabatabaei S., Yaghoobi-Ershadi M., Hasanzehi A., Shirzadi M., Moosa-Kazemi S. and Sedaghat M. “Potential Risk Areas of *Aedes albopictus* in South-Eastern Iran: A Vector of Dengue Fever, Zika, and Chikungunya”(2016).
- [61] Gilbert E.W., “Pioneer maps of health and diseases in England”. *Geographical Journals*. 124(2) (1958).
- [62] Grupo TYC&GIS. <https://www.cursosteledeteccion.com/ndvi-que-es-y-para-que-sirve/>
- [63] QGIS Software Development Team (QGIS 3.1.12). <https://qgis.org/es/site/>
- [64] Chanampa M.M. “Distribución y abundancia de *Aedes aegypti* en la provincia de Salta: asociación con factores ambientales”. Tesis doctorado en Cs. Biológicas. UNC Córdoba, Argentina.
- [65] Mangudo C., Aparicio J.P., Gleiser R.M. 2011. “Tree holes as larval habitats for *Aedes aegypti* in public areas in Aguaray, Salta province, Argentina”. *Journal of Vector Ecology* 36(1):227-230.
- [66] Mangudo C., Aparicio J.P., Gleiser R.M. 2015. “Tree holes as larval habitats for *Aedes aegypti* in urban, suburban and forest habitats in a dengue affected area”. *Bulletin of Entomological*
- [67] Bubier J.L., Rock B.N., Crill P.M. “Spectral reflectance measurements of boreal wetland and forest mosses. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*”