Universidad Iberoamericana Puebla

Repositorio Institucional **http://repositorio.iberopuebla.mx**

ExpoIbero Otoño 2022

Análisis de la propagación del virus del ZIKA a partir de un modelo de ecuaciones diferenciales.

Wynter Marín, Valeria

2022-12-02

https://hdl.handle.net/20.500.11777/5592

http://repositorio.iberopuebla.mx/licencia.pdf

Análisis de la propagación del virus del ZIKA a partir de un modelo de ecuaciones diferenciales.

Mendoza Castro Fatima (tercer semestre en Ingeniería Biomédica)[1], Wynter Marín Valeria (tercer semestre en Ingeniería Biomédica)[1*], Ramírez Rodríguez Rocío (profesora responsable)[1], Acevedo Escalante Manuel F. (profesor asesor)[1].

[1]*Universidad Iberoamericana Puebla, San Andrés Cholula, Puebla, México*

Resumen

La enfermedad de la fiebre del Zika, desde su descubrimiento en humanos ha tenido repercusiones en la calidad de vida de la población mundial. Una de las alternativas usadas para estudiar estos virus es la epidemiología matemática que ayuda a predecir la dinámica de contagio de este. Mediante el uso de un modelo Susceptibles, Iinfectados, Recuperados se puede analizar la forma de propagación bajo diferentes condiciones físicas. En este proyecto se propuso un modelo matemático tipo SIR (Susceptibles, Infectados, Recuperados) tomando como referencia el modelo RMJ (Rezapour, Mohammadi, Jajarmi) y se incorporaron tres ecuaciones al sistema, una de recuperación y dos de mortalidad, para completar la dinámica de población de la propagación del virus *ZIKV*.

Se realizaron dos experimentos utilizando el modelo matemático donde se observó que las poblaciones de infectados humanos alcanzan su pico máximo a los 13 días en comparación a la de mosquitos que alcanza estos picos en 50 días. Una dinámica similar se observó con los susceptibles de ambas poblaciones donde los humanos decaen por completo a los 18 días mientras que los mosquitos decaen de forma exponencial. Se pudo notar que el pico máximo de recuperados humanos es de 270 individuos y se mantiene estable durante el resto del tiempo. También al variar la tasa de contagio mosquito-humano se puede encontrar que la relación lineal de la población en función de la tasa de contagio es más significativa que la tasa de contagio en función del tiempo, esto puede servir en futuras investigaciones sobre este virus, pues se podrán hacer predicciones más precisas.

Palabras clave: lenguaje C, Modelo matemático, modelo SIR, propagación, virus, Zika.

[*]**Autor Corresponsal:** valeria.wynter@iberopuebla.mx

Introducción

El virus *ZIKV* es el agente causante de la fiebre del Zika; pertenece al género *Flavivirus*. Este virus se identificó por primera vez en 1947 en Uganda [1]. Su estructura consiste en un genoma monocatenario de ARN y una capa de proteínas que envuelve la cápside llamada una membrana lipídica como se muestra en la Fig. 1.

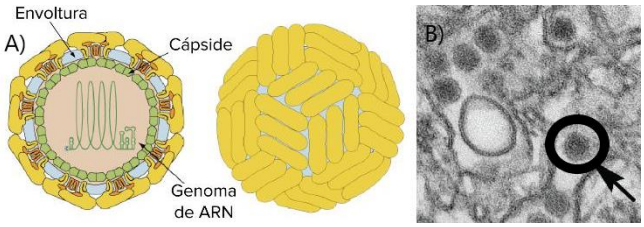

Fig. 1. A) Modelo de la estructura externa e interna del virus Zika, B) micrografía de microscopía electrónica de transmisión (MET), donde la flecha señala el virus

Este virus se transmite principalmente a través de la picadura de un mosquito vector infectado del género *Aedes aegypti* los cuales también son los vectores de transmisión del virus del dengue y fiebre amarilla entre otros, esta especie de mosquito es endémica de África y Asia, pero tiene preferencia para su reproducción en lugares de clima cálido y con niveles de precipitación pluvial moderado y alto [2], por lo que se encuentran mayormente en zonas y países tropicales como Brasil y varias partes de África. Si bien no es considerado un virus mortal ya que tiene una tasa de mortalidad muy baja (0.001%), este se puede propagar con rapidez, actualmente 86 países han notificado infección por este virus [3].

Otros métodos de transmisión de este virus pueden ser a través de contacto sexual, transfusiones sanguíneas, o durante el embarazo al pasar la infección de la madre al feto, esta última siendo una de las formas más estudiadas de propagación, ya que esto puede traer complicaciones en el feto como la microcefalia y malformaciones congénitas, lo que ya ha traído como consecuencia en años pasados ser considerada como una emergencia en salud pública según el último boletín epidemiológico publicado por el gobierno de Brasil [4] y la OMS sobre este virus.

Según la página oficial de la OMS [1], el período de incubación estimado del virus del Zika, es decir el tiempo transcurrido desde la exposición hasta que aparecen los síntomas, es de 3 a 14 días, sin embargo, la mayoría de las personas que contraen esta enfermedad son asintomáticas, o sólo se dan apariciones de síntomas leves como fiebre, erupciones cutáneas, conjuntivitis, entre otros y estos suelen durar aproximadamente entre 2 a 7 días.

Asimismo, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) [5], en el boletín epidemiológico anual de los años 2019-2020, muestra una tasa de contagio de 2.55 casos por cada 100,000 habitantes en una semana, mostrando así la alta tasa de recuperación del virus y su baja tasa de mortalidad. Ahora bien, en este mismo boletín se da a conocer un incremento en la tasa de propagación del 123% en el año del 2020 en comparación con un 66% obtenido en el año 2019.

En el año de 2016 se dio a conocer por la OMS que el virus ZIKV se podía convertir en una emergencia epidemiológica mundial [6], por lo que conocer sus formas de propagación,

así como sus tasas de contagio, hospitalización y la evolución de este virus, se consideró y se sigue considerando un problema importante en la salud pública. Sin embargo, el análisis experimental epidemiológico requiere de un laboratorio nivel 4; laboratorio que se utiliza para la manipulación de microorganismos de alto riesgo, capaces de poner en riesgo la vida del individuo contaminado o inclusive la salud pública general.

Actualmente, existen otros métodos de estudio epidemiológico dentro de los cuales destaca la epidemiológica matemática, la cual se basa en diferentes tipos de modelos matemáticos los cuales son la descripción de un sistema utilizando herramientas matemáticas. Se desarrollan modelos matemáticos para ayudar a explicar un fenómeno, estudiar los efectos de sus diversos componentes y hacer predicciones sobre su comportamiento [7].

Existen varios tipos de modelos matemáticos en la epidemiología como por ejemplo los Modelos tipo SIR, el Modelo Logístico de Ecuaciones Diferenciales y el Modelo Gompertz, estos últimos dos tienen muchas ventajas. Sin embargo, constan de una sola ecuación diferencial, la cual, por lo general, sólo considera la tasa de contagio como único objetivo de investigación y carece de especificaciones en la dinámica completa de transmisión de un virus, siendo esta una desventaja al momento de predecir la evolución de una epidemia. Por lo que en este proyecto se hará uso de un modelo SIR (*Susceptibles, Infectados, Recuperados*) donde se puede considerar no sólo la tasa de contagio, también se pueden estimar otros factores como los picos máximos de contagio en los infectados, el comportamiento del agente en varios tipos de población y el tiempo de evolución y decaimiento del virus.

En los últimos años han surgido diversos modelos que pretenden estudiar la propagación del virus del Zika poniendo a competir las dos poblaciones (humanos y mosquitos), cada uno de estos enfocándose en diferentes características como la forma de transmisión o el espacio geográfico. De estos destaca el modelo RMJ [8], ya que este recrea la dinámica de contagio entre ambas poblaciones en diferentes escenarios, artículo que se detallará más adelante en la Metodología.

El objetivo de este proyecto fue analizar la propagación y evolución del virus Zika en una población dinámica a través de un modelo de ecuaciones diferenciales lineales acopladas, en donde se deberá plantear el sistema de ecuaciones diferenciales usando como base el modelo mencionado con anterioridad, estimar el comportamiento de los picos máximos de contagio en función de tiempos determinados, así como analizar la evolución de propagación y decaimiento (tiempo de activación) del virus como función de la tasa de contagio y recuperación en una población aislada y dinámica.

Metodología

Condiciones Generales.

Considérese una población S_0 de individuos en $t=0$ todos sanos y susceptibles de contagio, al mismo tiempo en $t=0$ la cantidad de Infectados, Recuperados y Fallecidos por el virus será de cero, es decir: $I(0)=0$, $R(0)=0$ y $M(0)=0$.

Modelo RMJ

En el artículo titulado "*A new mathematical model for Zika virus transmission*" [8], se plantea un modelo matemático que estudia la propagación del virus y considera la población de humanos, la población de mosquitos (*Aedes aegypti*) y las formas de contagio humanos-humano, mosquitos-humano y humano-mosquito. Se plantearon cuatro ecuaciones que estimaron la propagación del virus, en función de la dinámica de las poblaciones de humanos y mosquito.

Para la ecuación de los susceptibles humanos S_H se debe considerar la tasa de natalidad Λ_H, es decir la gente que nace, ya que este modelo trabaja con una población dinámica y los factores que contribuyen a la disminución de esta población son los infectados humanos y los humanos fallecidos. Las formas de contagio que afectan a la población de humanos son la tasa de contagio humano-humano β_1 y la tasa de contagio mosquito-humano β_2. Debido a que este virus tiene una tasa de mortalidad despreciable sólo se considera la tasa de mortalidad por causas naturales k_1.

Entonces queda como resultado la Eq (1):

$$\frac{dS_H}{dt} = \Lambda_H - \beta_1 S_H I_H - \beta_2 S_H I_m - k_1 S_H \qquad (1)$$

En la ecuación de los infectados humanos I_H (Eq (2)) el crecimiento de la población se da por las diferentes tasas de contagio que afectan únicamente a los humanos β_1 y β_2, mientras que para su disminución sólo contribuyen los fallecidos por causas naturales k_1.

$$\frac{dI_H}{dt} = \beta_1 S_H I_H + \beta_2 S_H I_m - k_1 I_H \qquad (2)$$

La ecuación de susceptibles mosquitos S_m (Eq (3)) considera la tasa de natalidad de estos como el parámetro Λ_m y la única tasa de contagio que afecta a la población es μ que se refiere a la tasa de contagio mosquito-humano. El otro parámetro que disminuye a los susceptibles es la muerte natural de los mosquitos k_2.

$$\frac{dS_m}{dt} = \Lambda_m - \mu S_m I_m - k_2 S_m \qquad (3)$$

Finalmente, para la ecuación de los mosquitos infectados I_m (Eq (4)) se considera a la tasa de contagio μ humano-mosquito como un factor de crecimiento, mientras que el factor que disminuye la población sólo son los muertos mosquitos k_2.

$$\frac{dI_m}{dt} = \mu S_m I_m - k_2 I_m \qquad (4)$$

Donde para la simulación se utilizaron los siguientes valores numéricos para cada parámetro mostrados en la Tabla 1 [8]. Estas ecuaciones toman en cuenta tanto a los susceptibles humanos y mosquitos como a los infectados de estas dos poblaciones. Sin embargo, este modelo no considera otras variables como los recuperados o los fallecidos, por lo que se puede considerar que la dinámica de interacción de las dos poblaciones no está completa.

Tabla 1. Descripción de las variables y parámetros del modelo de acuerdo con el protocolo de Rezapour y colaboradores [8]. Los valores están dados en porcentaje excepto donde se indica (*).

Parámetro	Descripción	Valor
Λ_H	Tasa de natalidad en humanos	1.2 (*personas por cada 10,000 habitantes por año*)
Λ_m	Tasa de natalidad en mosquitos	0.3 (*mosquitos por cada 10,000 especímenes por año*)
k_1	Tasa de mortalidad por causas naturales (H)	0.004
k_2	Tasa de mortalidad por causas naturales (m)	0.0014
β_1	Tasa de contagio humano-humano	0.125×10^{-4}
β_2	Tasa de contagio mosquito-humano	0.4×10^{-4}
μ	Tasa de contagio humano-mosquito	0.475×10^{-5}
$S_H(0)$	Humanos susceptibles	800 (*Individuos*)*
$I_H(0)$	Humanos infectados *	200 (*Individuos*)*
$S_m(0)$	Mosquitos susceptibles *	600 (*Individuos*)*
$I_m(0)$	Mosquitos infectados *	300 (*Individuos*)*

Modelo RMJ-WMA

Para el modelo planteado en este proyecto se utilizaron como base las 4 ecuaciones del modelo mencionado anteriormente, agregando una ecuación más que corresponde a los recuperados humanos R_H, para la cual se utilizó una tasa de recuperación de $\gamma = 0.81\times 10^{-5}$ (*personas por cada 10,000 habitantes por año*) siguiendo las estadísticas publicadas por la Organización Panamericana de la salud [2] y acoplando ésta a las unidades de tiempo requeridas.

En esta ecuación se considera el factor de crecimiento como la tasa de recuperación y los factores de disminución como la población infectada, los fallecidos por lo que se plantea de la sig. forma (Eq. (5)):

$$\frac{dR_H}{dt} = \gamma - \beta_1 S_H I_H - \beta_2 S_H I_m - k_1 S_H \qquad (5)$$

Se tomaron en cuenta también dos ecuaciones de mortalidad, una para humanos M_H, la cual sólo considera las muertes por causas naturales ya que la tasa de mortalidad del virus es de 1 muerte por cada 100 mil habitantes en un año por lo que es despreciable, así queda la ecuación (Eq (6)) de la siguiente forma:

$$\frac{dM_H}{dt} = k_1 S_H \qquad (6)$$

Al igual que una última ecuación que considera también la mortalidad de la población de mosquitos M_m, donde se considera de igual forma sólo la tasa de mortalidad por causas naturales, de esta forma se consigue (Eq (7)):

$$\frac{dM_m}{dt} = k_2 S_m \qquad (7)$$

Así que para esta simulación se utilizaran los mismos valores numéricos que en modelo RMJ agregando los valores de las tasas de recuperación y mortalidad mencionados en la Tabla 2.

Tabla 2. Descripción de las variables y parámetros agregados al modelo. Los valores están dados en porcentaje excepto donde se indica (*).

Parámetro	Descripción	Valor
k_1	Tasa de mortalidad por causas naturales (H)	0.004
k_2	Tasa de mortalidad por causas naturales (m)	0.0014
γ	Tasa de recuperación de los humanos	0.81×10^{-5}

Método de Soluciones

Se diseñaron cada una de las soluciones en funciones de la dependencia entre cada una de las variables y entre cada uno de los parámetros mediante el método de Runge-Kutta de 4to orden explicado a continuación:

Sean S_{H0}, I_{H0}, R_{H0}, M_{H0}, S_{m0}, I_{m0}, M_{m0} la población humanos-mosquitos, los infectados y muertos de estas dos poblaciones en el instante *i* entonces las poblaciones en el instante *i+1* quedan dadas por las siguientes relaciones (Eq (8)-(14)):

$$S_{Hi+1} = S_{H0} + \frac{1}{6}(k_1^{SH} + 2k_2^{SH} + 2k_3^{SH} + k_4^{SH})h \qquad (8)$$

$$I_{Hi+1} = I_{H0} + \frac{1}{6}(k_1^{IH} + 2k_2^{IH} + 2k_3^{IH} + k_4^{IH})h \qquad (9)$$

$$R_{Hi+1} = R_{H0} + \frac{1}{6}(k_1^{RH} + 2k_2^{RH} + 2k_3^{RH} + k_4^{RH})h \qquad (10)$$

$$M_{Hi+1} = M_{H0} + \frac{1}{6}(k_1^{MH} + 2k_2^{MH} + 2k_3^{MH} + k_4^{MH})h \qquad (11)$$

$$S_{mi+1} = S_{m0} + \frac{1}{6}(k_1^{Sm} + 2k_2^{Sm} + 2k_3^{Sm} + k_4^{Sm})h \qquad (12)$$

$$I_{mi+1} = I_{m0} + \frac{1}{6}(k_1^{Im} + 2k_2^{Im} + 2k_3^{Im} + k_4^{Im})h \qquad (13)$$

$$M_{mi+1} = M_{m0} + \frac{1}{6}(k_1^{Mm} + 2k_2^{Mm} + 2k_3^{Mm} + k_4^{Mm})h \qquad (14)$$

donde la resolución temporal h queda determinada por Eq (15):

$$h = t_{i+1} - t_i \qquad (15)$$

y los factores de corrección resultan ser (Eq (16) – (19)):

$$k_1^g = f_g(S_{H0}, I_{H0}, R_{H0}, M_{H0}, S_{m0}, I_{m0}, M_{m0}) \quad (16)$$

$$k_2^g = f_g(\tfrac{1}{2}h, S_{H0} + \tfrac{1}{2}k_1^g h, I_{H0} + \tfrac{1}{2}k_1^g h, R_{H0} + \tfrac{1}{2}k_1^g h, M_{H0} + \tfrac{1}{2}k_1^g, S_{m0} + \tfrac{1}{2}k_1^g h, I_{m0} + \tfrac{1}{2}k_1^g h, M_{m0}) \quad (17)$$

$$k_3^g = f_g(\tfrac{1}{2}h, S_{H0} + \tfrac{1}{2}k_2^g h, I_{H0} + \tfrac{1}{2}k_2^g h, R_{H0} + \tfrac{1}{2}k_2^g h, M_{H0} + \tfrac{1}{2}k_2^g, S_{m0} + \tfrac{1}{2}k_2^g h, I_{m0} + \tfrac{1}{2}k_2^g h, M_{m0}) \quad (18)$$

$$k_4^g = f_g(h, S_{H0} + k_3^g h, I_{H0} + k_3^g h, R_{H0} + k_3^g h, M_{H0} + k_3^g, S_{m0} + k_3^g h, I_{m0} + k_3^g h, M_{m0}) \quad (19)$$

En donde se hace notar que $g = \{S_H, I_H, R_H, M_H, S_m, I_m, M_m\}$ para cada una de las poblaciones, donde el subíndice *H* hace referencia a los Humanos y el *m* a la población de mosquitos. Para la simulación se tomó en cuenta una resolución de h=0.01, y se programaron las ecuaciones en lenguaje C utilizando la plataforma DevC++. Finalmente, mediante el uso de MATLAB, se elaboraron y analizaron cada una de las curvas.

Resultados y Discusión

Tras las simulaciones del modelo bajo los parámetros establecidos, se obtuvieron las interacciones entre las poblaciones representadas de una forma gráfica, tomando en cuenta la unidad de tiempo en días y variando principalmente la tasa de contagio humano-mosquito μ.

Como primer experimento se obtuvo la gráfica de las ecuaciones como se muestra en la Fig. 2. utilizando los parámetros iniciales ya mencionados en la Tabla 2, en donde se puede notar una dinámica diferente en las poblaciones de infectados humanos y mosquitos, ya que la línea de los infectados humanos I_H alcanza su pico máximo en un tiempo de entre 13 y 14 días y comienza a decaer con más rapidez en comparación a la de mosquitos infectados I_m, la cual alcanza su pico máximo a los 50 días y decae lentamente durante el resto del tiempo analizado.

En cuanto a los humanos y mosquitos susceptibles, se describe una dinámica similar a la interacción de los infectados, donde los susceptibles humanos S_H tienen un decline por completo a los 18 días, mientras que los mosquitos suceptibles S_m decaen de una forma exponencial a los 60 días manteniéndose estable después de ese tiempo.

Para los recuperados humanos R_H, se obtiene que el tiempo máximo de recuperación coincide con el pico máximo de infectados humanos I_H a los 13 días. Sin embargo, la población máxima de recuperados humanos R_H se queda en un valor de 270 individuos y se mantiene estable durante el resto del experimento. Esto puede sugerir que los recuperados humanos se saturan posiblemente debido a que no se considera una tasa de re-contagio.

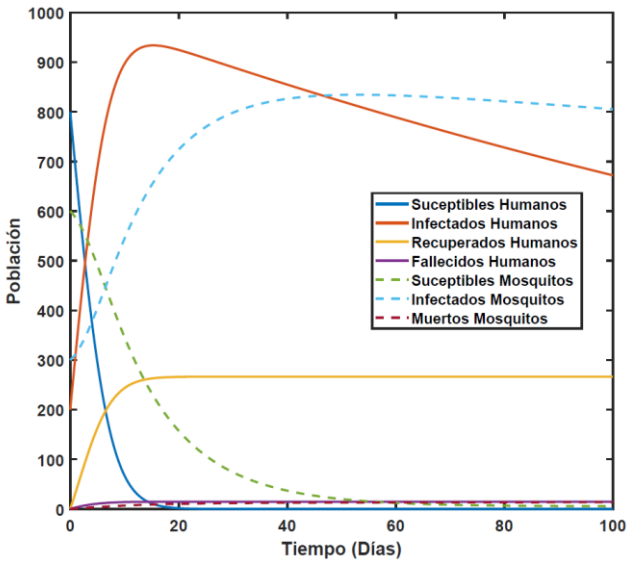

Fig. 2. Gráfica del experimento inicial.

Como se esperaba, la cantidad de muertos humanos M_H y muertos mosquitos M_m, no tienen una gran interferencia en la dinámica del modelo debido a que en ambos casos sólo se toma la tasa de mortalidad por causas naturales.

En el segundo experimento se analizó la tendencia de los infectados humanos I_H al variar la tasa de contagio humano-mosquito μ, esta se aumentó un valor de 0.75×10^{-5} al parámetro inicial μ = 0.475×10^{-5} (*personas por cada 10,000 habitantes por año*) para 5 simulaciones y se disminuyó el mismo valor para otras 5 simulaciones más, con un total de 11 simulaciones las cuales se utilizaron para determinar los picos máximos en función de la tasa de contagio μ como se muestra en la Fig. 3.

En esta gráfica se comprueba que la cantidad máxima de infectados humanos es linealmente proporcional a la tasa de contagio humano-mosquito μ mientras que el tiempo de decaimiento del virus en la población infectada varía en menor proporción al aumentar o disminuir el valor de la tasa de contagio, esto quiere decir que a mayor tasa de contagio existe un mayor número de individuos infectados en un menor tiempo lo que sugiere que el comportamiento del modelo es coeherente con la dinámica de contagio.

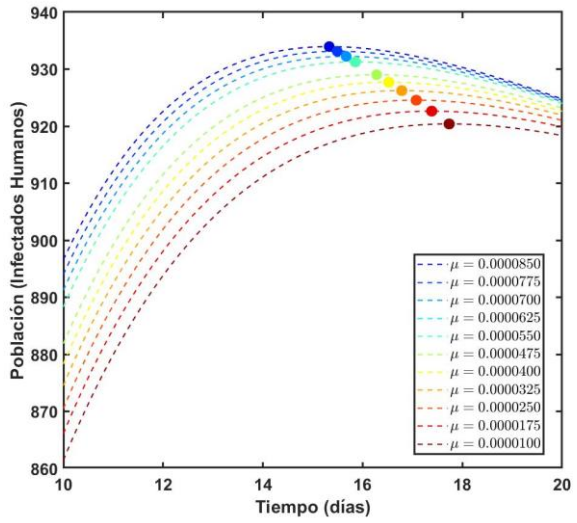

Fig. 3. Gráfica de los picos máximos de la población de infectados humanos I_H teniendo como variable la tasa de contagio humano-mosquito μ.

Conclusiones, perspectivas y recomendaciones

Según los resultados expuestos se puede concluir que el tiempo de decaimiento del Zika no varía en gran proporción debido a su baja tasa de mortalidad al igual que se puede diferenciar la dinámica de contagio entre la población de humanos y mosquitos lo que a futuro puede ayudar a prevenir la propagación de este virus.

Al analizar la gráfica se puede hacer notar que las líneas correspondientes a las ecuaciones de mortalidad de humanos y mosquitos no afectan en la dinámica de propagación del virus por lo que ambos parámetros son despreciables.

También se puede notar que al agregar una ecuación que considere a la población de recuperados humanos se logra entender de una mejor forma la dinámica del modelo propuesto, sin embargo, para conseguir una ecuación de recuperación que muestre mejor esta variable posiblemente se debería de implementar el factor de una tasa de recontagio en esta ecuación.

Este modelo es matemáticamente coherente ya que se puede notar la relación que existe entre la tasa de contagio y la población de infectados, es decir que al aumentar la tasa de contagio habrá un mayor número de individuos infectados en menor tiempo por lo que este modelo puede servir como base para futuras investigaciones, se pueden implementar más parámetros en las ecuaciones o especificar más a la población de susceptibles, como podría ser el caso del síndrome congénito del Zika, en el que se tomaría a la población de susceptibles como las embarazas y los fetos.

Aún es posible indagar más en la propagación de este virus ya que en este modelo sólo se analizaron las generalidades de propagación y la población de infectados humanos variando únicamente un parámetro de contagio, así que quedan muchas variables a considerar y analizar para obtener un mayor entendimiento del comportamiento de virus del Zika y su forma de propagación.

Referencias

[1] World, “Zika virus,” Who.int, Jul. 20, 2018. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus (accessed Oct. 17, 2022).
[2] Laboratorio de geoprocesamiento epidemiológico en ambiente y salud., "Zancudo-Mosquito Aedes Aegypti (Linnaeus, 1762)", Ficha Técnica, San Luis Potosí, México, http://langif.uaslp.mx/documentos/plataformas/Ficha_tecnica_Aedes_aegypti.pdf.
[3] “Khan Academy,” Khanacademy.org, 2022. https://es.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/what-is-zika-virus#:~:text=El%20virus%20consta%20de%20una,de%20transmisi%C3%B3n%20del%20virus%20Zika. (accessed Oct. 24, 2022).
[4] “Boletim Epidemiológico Vol.53 No35 — Português (Brasil),” Www.gov.br, 2022. https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no35/view (accessed Oct. 18, 2022).
[5] L. A. Gutiérrez, “PAHO/WHO Data - Boletin Arbovirosis Anual 2020 | OPS/OMS,” Pan American Health Organization / World Health Organization, 2020. https://www3.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/579-dengue-boletin-anual.html#:~:text=la%20SE%2020.-,La%20tasa%20de%20crecimiento%20en%202020%20de%20los%20casos%20de,asociada%20a%20infecci%C3%B3n%20por%20zika%20 (accessed Oct. 17, 2022).
[6] “Zika Virus IHR Emergency Committee,” Who.int, 2022. https://www.who.int/groups/zika-virus-ihr-emergency-committee (accessed Oct. 18, 2022).
[7] M Martcheva, Introduction to mathematical epidemiology. New York: Springer, 2015.
[8] S. Rezapour, H. Mohammadi, and A. Jajarmi, “A new mathematical model for Zika virus transmission,” Advances in Difference Equations, vol. 2020, no. 1, Oct. 2020, doi: 10.1186/s13662-020-03044-7.