

Modelado y simulación de epidemias transmitidas por mosquitos en redes meta-poblacionales: una relación entre el riesgo epidemiológico y R_0 .

A. Anzo Hernández^{1*}, J. Velázquez-Castro², B. Bonilla-Capilla¹, M. Soto Bajo¹

¹ Cátedras CONACyT-Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas.

² Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Resumen— El propósito de este trabajo es analizar la relación entre el índice reproductivo básico (R_0) y el riesgo epidemiológico causado por la movilidad humana. En particular nos enfocaremos en enfermedades transmitidas por mosquitos tales como Dengue, Zika, Chikungunya o Mayaro. Nuestra metodología consiste en proponer y analizar un modelo matemático compartimental en una red de sub-poblaciones conectadas por la movilidad humana, es decir, una red meta-poblacional. Usando el formalismo de redes dinámicas y el método de la Matriz de la Siguiete Generación, determinamos una expresión para R_0 y su relación con el riesgo local de cada sub-población. Realizamos también un análisis de la sensibilidad paramétrica de R_0 con respecto a los parámetros de movilidad. Nuestros resultados muestran que la movilidad puede aumentar el riesgo de un brote a pesar de que por sus características, la epidemia es estable.

Palabras clave—Modelado de epidemias, R_0 , Riesgo epidemiológico, Red meta-poblacional, Movilidad humana.

I. INTRODUCCIÓN

Debido a sus características geográficas, México es uno de los países con mayor potencial de riesgo para la propagación de enfermedades transmitidas por mosquitos de la especie *Aedes Aegypti* y *Albopictus* tales como el Dengue, Zika, Chikungunya y Mayaro. De acuerdo con los datos reportados por la Secretaría de Salud, del 2015 al 2017 se presentaron 757 casos de Chikungunya, mientras que de Zika fueron de 7,596 [1,2]. Por tal motivo resulta de particular interés analizar las condiciones bajo las cuales surge una epidemia con estas características y si es posible prevenir o anticipar algún brote en alguna región geográfica de la República Mexicana, tomando en cuenta la movilidad de las personas entre las ciudades.

En años recientes se han propuesto modelos matemáticos compartimentales con el fin de caracterizar e identificar la dinámica de la epidemia [3]. Sin embargo, en la mayoría de dichos trabajos no se considera la movilidad de las personas de una ciudad a otra, el cuál es un factor importante para que la enfermedad se propague con mayor efectividad [5]. En este contexto, consideramos de interés desarrollar modelos

que permitan analizar los efectos de dicha movilidad en la propagación de estas enfermedades y determinar el riesgo de una epidemia en algún asentamiento urbano.

Adicionalmente, usando la metodología de la Matriz de la Siguiete Generación (MSG), determinamos una expresión para el índice reproductivo básico R_0 , el cual es usado por epidemiólogos para calcular el número de casos secundarios que un enfermo produce durante su enfermedad. En general, se demuestra que si $R_0 < 1$, la epidemia es estable, mientras que si $R_0 > 1$, entonces ocurre un brote epidémico.

Mostramos en este trabajo que para redes meta-poblacionales, podemos calcular el R_0 de toda la red en términos de los índices reproductivos básicos locales (R_{0i}), es decir, cuando los parches están aislados de la red. Más aún, mostramos que el índice reproductivo básico está también asociado con una medida del riesgo de que una persona infectada en la sub-población i , genere nuevos casos en las sub-poblaciones vecinas. Usando simulaciones numéricas observamos que la movilidad puede causar brotes epidemiológicos en sub-poblaciones que, de manera aislada, su índice reproductivo básico local indica que la epidemia es estable, es decir, cualquier nueva persona infectada no propaga la enfermedad.

II. METODOLOGÍA

Como método para determinar la relación entre el índice reproductivo básico R_0 y el riesgo epidemiológico en cada parche, en esta sección formulamos un modelo metapoblacional y usamos la metodología de la Matriz de la Siguiete Generación para encontrar la expresión de R_0 .

II.1 Modelo Metapoblacional

Consideremos una red compuesta de N parches, cada uno etiquetado con $k \in \{1, \dots, N\}$ y con $S_k(t)$, $I_k(t)$ y $R_k(t)$ individuos susceptibles, infectados y recuperados, respectivamente. Adicionalmente, asumimos que en cada parche hay $M_k(t)$ mosquitos susceptibles y $V_k(t)$ mosquitos infectados.

La movilidad humana entre dos parches está representada por el parámetro $p_{ij} > 0$, el cual llamamos el tiempo de residencia dado que describe la fracción de tiempo que los

residentes del parche i pasan en el parche j . En este sentido, la matriz $P = [p_{ij}]_{i,j=1}^N$ contiene toda la información sobre la estructura de la red y sobre los patrones de movilidad humana. La suma de sus filas satisface: $\sum_{j=1}^N p_{ij} = 1$, para toda i .

El modelo meta-poblacional está descrito por la siguiente red dinámica:

$$\text{humanos} \begin{cases} \frac{dS_i}{dt} = \mu_{hi}(N_{hi} - S_i) - \sum_{j=1}^N \beta_j V_j \frac{p_{ij} S_i}{w_j}, \\ \frac{dI_i}{dt} = -(\gamma_i - \mu_{hi})I_i + \sum_{j=1}^N \beta_j V_j \frac{p_{ij} S_i}{w_j}, \\ \frac{dR_i}{dt} = \gamma_i I_i - \mu_{hi} R_i; \end{cases}$$

$$\text{mosquitos} \begin{cases} \frac{dM_i}{dt} = \Lambda_i - \mu_{vi} M_i - \sum_{j=1}^N \beta_j M_i \frac{p_{ji} I_j}{w_i}, \\ \frac{dV_i}{dt} = -\mu_{vi} V_i + \sum_{j=1}^N \beta_j M_i \frac{p_{ji} I_j}{w_i}. \end{cases}$$

Tabla 1: Parámetros del modelo.

Símbolo	Descripción	Valor
μ_{hi}	Tasa de mortalidad/natalidad per-cápita en humanos	4.57 $\times 10^{-5}$ humanos/días
μ_{vi}	Tasa de mortalidad per-cápita en mosquitos	1/8 mosquitos/días
γ_i	Tasa de recuperación de los humanos	1/7 humanos/días
Λ_i	Tasa constante de reclutamiento de mosquitos	1000 mosquitos/días
β_i	Tasa de picadura de mosquitos	0.67 piquetes/mosquitos por día.

Donde $i = 1, 2, \dots, N$ es el índice de cada parche; y μ_{hi} , μ_{vi} , γ_i , Λ_i y β_j son los parámetros descritos en la **Tabla 1**. El término $w_i = \sum_{j=1}^N p_{ij} N_{hj}$ es el número efectivo de personas que diariamente visitan al parche i . En este contexto, $p_{ij} S_i/w_j$ es la proporción de humanos susceptibles que son residentes del parche i y que viajan del parche j . Por otro lado, $p_{ji} I_j/w_i$ es la proporción de humanos infectados residentes del parche j que viajan al parche k .

A continuación usamos la metodología de la Matriz de la Siguiete Generación para determinar el índice reproductivo básico y obtener así su relación con el riesgo epidemiológico en cada sub-población.

II.2 Ro y el riesgo epidemiológico.

El índice reproductivo básico R_0 se define como el número de casos secundarios generados por una persona infectada en una población de susceptibles durante el periodo que dure su enfermedad. En el contexto del modelado, dicho índice también caracteriza la estabilidad del modelo alrededor del punto de equilibrio llamado estado libre de enfermedad. En específico, si $R_0 < 1$, el modelo será asintóticamente estable alrededor de este punto; e inestable en caso contrario.

Para obtener una expresión del índice reproductivo básico R_0 para el modelo meta-poblacional, usaremos la metodología de la matriz de la siguiente generación (MSG) propuesta por O. Diekmann en [7]. La idea clave en esta metodología es interpretar el proceso de infección como un proceso demográfico con la generación consecutiva de infectados.

El primer paso para obtener la MSG consiste en separar del modelo epidemiológico los compartimentos infecciosos. En el modelo meta-poblacional corresponde a las variables I_i y V_i , los cuales re-escribimos de la siguiente forma:

$$\begin{cases} \frac{dI_i}{dt} = \underbrace{-(\gamma_i - \mu_{hi})I_i}_{\mathcal{H}_{1i}} + \underbrace{\sum_{j=1}^N \beta_j V_j \frac{p_{ij} S_i}{w_j}}_{\mathcal{F}_{1i}}, \\ \frac{dV_i}{dt} = \underbrace{-\mu_{vi} V_i}_{\mathcal{H}_{2i}} + \underbrace{\sum_{j=1}^N \beta_j M_i \frac{p_{ji} I_j}{w_i}}_{\mathcal{F}_{2i}}. \end{cases}$$

Con $i = 1, \dots, N$. \mathcal{H}_{1i} y \mathcal{H}_{2i} incorporan los términos de transición (nacimientos, muertes, etc.); y los términos \mathcal{F}_{1i} y \mathcal{F}_{2i} representan la tasa de aparición de nuevos infectados. Una vez definidos estos términos, calculamos las siguientes matrices:

$$\mathcal{H} = \begin{bmatrix} \partial \mathcal{H}_{1i} / \partial I_j & \partial \mathcal{H}_{1i} / \partial V_j \\ \partial \mathcal{H}_{2i} / \partial I_j & \partial \mathcal{H}_{2i} / \partial V_j \end{bmatrix},$$

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \partial \mathcal{F}_{1i} / \partial I_j & \partial \mathcal{F}_{1i} / \partial V_j \\ \partial \mathcal{F}_{2i} / \partial I_j & \partial \mathcal{F}_{2i} / \partial V_j \end{bmatrix}$$

La matriz $\mathcal{K} = \mathcal{F}\mathcal{H}^{-1}$ es llamada la Matriz de la Siguiete Generación (MSG), la cual, para el modelo meta-poblacional esta dada por la siguiente matriz por bloques:

$$\mathcal{K} = \begin{pmatrix} \mathcal{O}_N & B^h \\ B^v & \mathcal{O}_N \end{pmatrix}.$$

Donde O_N es la matriz nula de $N \times N$ y $B^h = [\eta_{ij} p_{ij} / \mu_{vj}]_{N \times N}$; $B^v = [\kappa_i p_{ji} / \sigma_{hj}]_{N \times N}$, para $i, j = 1, \dots, N$; con $\eta_{ij} = \beta_j p_{ij} / w_j$, $\kappa_i = \beta_i \Lambda_i / \mu_{hi} w_j$; y $\sigma_{hi} = \gamma_i - \mu_{hi}$.

Por definición, el índice reproductivo básico se obtiene al calcular el radio espectral de la MSG. Para este modelo obtenemos que el polinomio característico de \mathcal{K} esta dado por: $p(\lambda) = \det[\lambda^2 \mathbb{I}_N - B^h B^v]$, donde \mathbb{I}_N es la matriz identidad de dimensión N . El término $W = B^h B^v$ es la matriz de riesgo, cuyas entradas W_{ij} determinan el número de casos secundarios en el parche i , debido a la presencia de un infectado en el parche j . En específico, dichas entradas están dadas por:

$$W_{ij} = R_{0i}^2 \left(\frac{N_{hi}}{w_i} \right)^2 p_{ii} p_{ji} + \sum_{k=1, k \neq i}^N R_{0k}^2 \left(\frac{N_{hi} N_{hk}}{w_k^2} \right) p_{ik} p_{jk}.$$

Para $i, j = 1, \dots, N$; y donde R_{0i} es el índice reproductivo básico local del parche i , el cual esta dado por:

$$R_{0i}^2 = \frac{\beta_i \Lambda_i}{N_{h1} \sigma_{hi} \mu_{vi}^2}; \text{ con } \sigma_{hi} = \gamma_i + \mu_{hi}.$$

En este sentido, el riesgo total, en el parche i , debido al flujo de personas en toda la red que diariamente lo visitan es: **Riesgo en i** = $\sum_{k=1}^N W_{kj}$.

Por lo tanto, dado que el R_0 global está dado por el máximo eigenvalor de \mathcal{K} , concluimos que la relación entre el riesgo epidemiológico y R_0 es:

$$R_0 = \sqrt{\rho(W)}.$$

Donde ρ es el radio espectral de la matriz W . En la siguiente sección ilustramos la relación entre el índice R_0 y el riesgo epidemiológico con un ejemplo numérico para un sistema compuesto de dos parches.

III. RESULTADOS

Debido al gran número de factores involucrados en un modelo meta-poblacional, los cuales incluyen la estructura de la red y la no-homogeneidad de los parámetros en cada parche entre otros, en este trabajo nos enfocamos en el sistema de dos parches con el fin de ilustrar el efecto de la movilidad.

Consideremos que ambos parches tienen una población de humanos de $N_{h1} = N_{h2} = 10,000$ y con los parámetros dados en la Tabla 1. A continuación seleccionamos el valor

del parámetro $\Lambda_{1,2}$ de tal forma que R_{0i}^2 es menor o mayor a uno. Es decir, asumimos que localmente, la epidemia de cada parche es estable o no.

Estudiaremos tres posibles escenarios. **Caso 1:** $R_{01}^2 > 1$ y $R_{02}^2 < 1$. Este caso se selecciona estos valores para observar que a pesar de que la dinámica de la epidemia en el parche 1 es inestable, de manera global es posible encontrar valores de p_{12} tal que $R_0 < 1$. **Caso 2:** ambos parches son estables, i.e. $R_{01}^2 < 1$ y $R_{02}^2 < 1$. En este caso analizamos los valores del parámetro de movilidad p_{ij} tal que de manera global, el sistema de dos parches es inestable, es decir, $R_0 > 1$. Finalmente, en el **Caso 3** consideraremos $R_{01}^2 > 1$ y $R_{02}^2 > 1$; buscamos aquí valores en los parámetros de movilidad tal que suprima la epidemia.

En la Figura 1 mostramos el análisis de las sensibilidad paramétrica de R_0 con respecto a p_{12} y p_{21} para el **Caso 1**. Observemos que para $p_{12} = 0.4$ y $p_{21} = 0.8$, la dinámica de la epidemia es estable debido a que $R_0 = 0.976$. Para este caso, el riesgo en parche 1 es 1.005 y en el parche 2 es de 0.895. Por otro lado, en la Figura 1.c, $R_0 = 1.071$ y ambos parches tienen un brote epidémico. En particular, el riesgo en el parche 1 es 0.630 y para el parche 2 es de 1.270, el cual manifiesta un mayor número de infectados. Lo anterior muestra que el índice de riesgo es un buen indicador del compartimiento de la epidemia a nivel local.

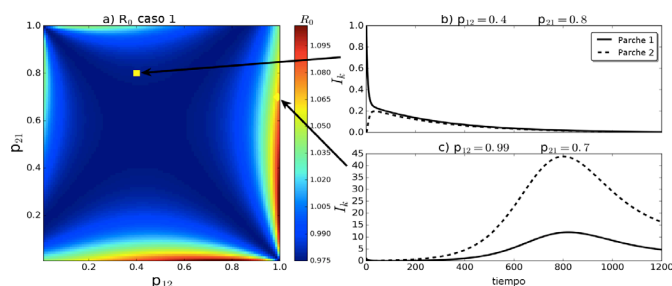


FIGURA 1. R_0 para el Caso 1.

En la Figura 2 observamos dos ejemplos en el **Caso 2**, para los cuales, a pesar de que localmente la dinámica de la epidemia es estable, existen valores en los parámetros de movilidad para los cuales hay un brote epidemiológico en ambos parches. En la Figura 2.b el riesgo del parche 1 es de 1.3107 y para el parche 2 es de 0.609; mientras que para la Figura 2.c el riesgo en el parche 1 es 0.621 y en el parche dos es de 1.295. Notemos que el índice de riesgo es un buen indicador local sobre que parche tendrá un mayor número de personas infectadas.

En la Figura 3 observamos que para el **Caso 3**, no es posible encontrar valores de los parámetros de movilidad tal que el

índice reproductivo básico global R_0 sea menor a uno; es decir, la epidemia es estable. Sin embargo, observamos que el índice de riesgo

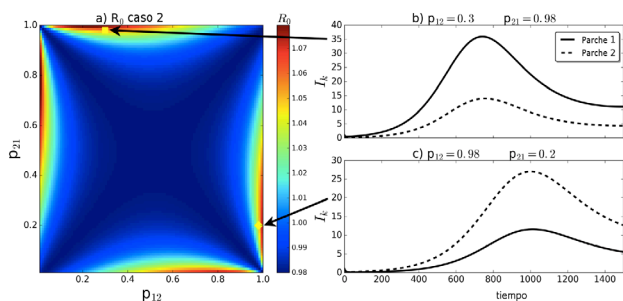


FIGURA 2. R_0 para el Caso 2.

en cada parche indica que parche será el más afectado por la epidemia. Por ejemplo, si $p_{12} = 0.5$ y $p_{21} = 0.7$, obtenemos que en el parche uno el riesgo es de 1.042 y, para el parche 2 es de 0.958. Por el otro lado, si $p_{12} = 0.97$ y $p_{21} = 0.3$, el riesgo en el parche 1 es 0.6723 y para el parche 2 es 1.329 lo cual, de acuerdo con la Figura 3.c; es el parche con el mayor número de infectados.

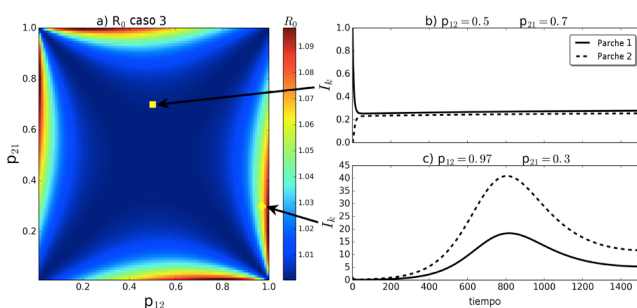


FIGURA 3. R_0 para el Caso 3.

IV. DISCUSIÓN

Usando un modelo de red meta-poblacional con movilidad humana y la metodología de la Matriz de la Siguiete Generación (MSG), mostramos que el índice reproductivo básico global R_0 se relaciona con la matriz de riesgo W , cuyas entradas W_{ij} determinan las infecciones secundarias generadas en el parche j , debido a la presencia de un humano infectado en el parche i . Así mismo, encontramos valores de los parámetros de movilidad para los cuales el riesgo epidemiológico aumenta cuando $R_0 < 1$, es decir, cuando la epidemia a nivel global es estable. De igual forma notamos que si $R_0 > 1$, existen valores en los parámetros de movilidad que disminuyen el riesgo local de un brote epidémico.

IV. CONCLUSIÓN

La movilidad humana es uno de los factores importantes en la propagación de una enfermedad en una red meta-poblacional. De acuerdo con nuestros resultados, observamos que dicha movilidad está relacionada con el riesgo epidemiológico a nivel local, el cual determina el número de casos secundarios en la vecindad de una sub-población con un individuo infectado. Concluimos que el índice reproductivo básico global R_0 no proporciona una información detallada sobre cómo se propagará la epidemia en la red. Sin embargo, los índices de riesgo si son buenos indicadores a nivel local sobre que sub-poblaciones serán las afectadas, en términos del número de infectados y de los parámetros de movilidad.

RECONOCIMIENTOS

Agradecemos al proyecto 278 Cátedras-Conacyt, por su apoyo para la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] <http://www.gob.mx/chikungunya-dengue>
- [2] Ibañez-Bernal S, Dantes H.G. Los vectores del dengue en México: una revisión crítica. Salud pública de México. 37(1), pp. 53-63. 1995.
- [3] Pastor-Satorras R, Castellano C, Van Mieghem P, Vespignani A. Epidemic processes in complex networks. Reviews of Modern Physics, vol. 87 (3), pp. 925-979. 2015. DOI: 10.1017/cbo9780511791383.010.
- [4] Pliego-Pliego E, Velázquez-Castro J, Fraguera-Collar. Seasonality on the life cycle of Aedes Aegypti mosquito and its effects on dengue outbreaks. Applied Mathematical Modelling, 50, pp.484-496.2016.DOI:10.1016/j.apm.2017.06.003.
- [5] Apolloni A, Poletto C, Ramasco J.J.J, Jensen P, Colizza V. Metapopulation epidemic models with heterogeneous mixing and travel behaviour. Theoretical biology and Medical Modelling. 11(1). 2014. DOI: 10.1186/1742-4682-11-3.
- [6] Bichara D, Castillo-Chavez C. Vector-borne diseases models with residence times: a Lagrangian perspective. Mathematical Biosciences 281, pp. 128-138. 2016. DOI: 10.1016/j.mbs.2016.09.006.
- [7] Diekmann O, Heesterbeek J.A.P, Roberts M.G. The construction of the next-generation matrices for compartmental epidemics models. Journal of The Royal Society Interface, 7(47), pp. 873-885. 2010.