

# UN MODELO MATEMÁTICO PARA EL WEST NILE VIRUS

Autor: TADEO JAVIER COCUCCI  
Director: DR. GUSTAVO SIBONA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

2015



Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 2.5 Argentina. Para ver una copia de esta licencia, visita <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/2.5/ar/>.



# Resumen

En este trabajo se desarrolla un modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales para el West Nile virus, una enfermedad transportada por mosquitos y albergada sobre todo por aves. Este utiliza un esquema de transmisión tipo SIR para las aves y uno SI para los insectos e incorpora nuevas variantes para representar la influencia del medioambiente en la dinámica de la infección. Se desarrolla antes un pequeño marco teórico para contextualizar el modelo. Finalmente se analizan los resultados obtenidos y se proponen mejoras e incorporaciones para trabajo posterior.

## Palabras claves:

- Modelos matemáticos con ecuaciones diferenciales
- Epidemiología
- West Nile Virus

Clasificación: Biology and other natural sciences - Genetics and population dynamics - Epidemiology

# Índice general

<b>Resumen</b>	<b>2</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>4</b>
1.1. Epidemiología y modelos matemáticos . . . . .	4
1.2. Preliminares . . . . .	5
1.3. West Nile Virus . . . . .	10
1.4. Modelar los agentes biológicos . . . . .	13
<b>2. Modelo matemático propuesto</b>	<b>18</b>
2.1. Construcción del modelo para mosquitos . . . . .	18
2.2. Incorporación de la enfermedad . . . . .	23
2.3. Implementación . . . . .	25
<b>3. Conclusión y trabajo a futuro</b>	<b>33</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>35</b>

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Epidemiología y modelos matemáticos

Para poder prevenir y controlar enfermedades infecciosas, es primordial comprenderlas como un fenómeno complejo en el que intervienen diversos factores y agentes. De esta manera su estudio se nutre del aporte de diversas disciplinas como la biología, epidemiología, ecología, matemática, sociología y muchas otras, construyendo un gran campo de estudio interdisciplinario. Los desafíos que presenta son igualmente diversos y afrontarlos es de gran importancia para mejorar la salud humana.

A la par del crecimiento de este gran sector del conocimiento y la incorporación de nuevos recursos e ideas, en medio del crecimiento poblacional, la urbanización, el incremento la producción ganadera y medios de transporte que conectan el planeta, emergen nuevas enfermedades infecciosas con sus particularidades, la posibilidad de infecciones en humanos o animales y la necesidad de dar respuestas desde la salud pública.

Uno de los grandes aportes desde la matemática a esta área es la fabricación de modelos. Un modelo matemático busca describir los procesos asociados a la dinámica de la infección y están concebidos en base a diversos formalismos de acuerdo a la información disponible, los datos recolectados y el fin que se le quiera dar. Estos permiten simular el comportamiento de la enfermedad dando acceso a información sumamente importante tal como la probabilidad de que se produzcan brotes, su magnitud, el efecto que tendría una posible campaña de vacunación u otro intento de erradicación, entre otras cosas. Además sugiere cómo y cuánto influye cada una de las múltiples variables puestas en juego. Esto deja ver propiedades intrínsecas de la enfermedad que desde otro punto de vista pueden ser más difíciles de aislar o que pueden resultar “anti-intuitivas”. Las herramientas matemáticas

se han tornado ya esenciales para explorar, anticipar y entender los efectos causados por la intervención humana en estos complejos sistemas. Por ejemplo las decisiones que involucran el planeamiento de campañas de vacunación dependen cada vez más de los análisis que permiten hacer los modelos matemáticos. También, debido a las similitudes entre diferentes enfermedades, avances para una situación particular pueden llevar a avances en otra con la que exista algún aspecto en común. Por otro lado, el contacto de la matemática con otras áreas abre el panorama para la fabricación de nuevos y mejores modelos y de matemáticos con una mirada amplia con versatilidad para abordar múltiples problemas.

Para optimizar el rendimiento de los modelos matemáticos es necesaria la comunicación con otras áreas y el trabajo en conjunto. Esto puede permitir que se genere conocimiento valioso acerca de las enfermedades infecciosas que tenga poder predictivo y que ayude a la toma de decisiones por parte de la salud pública. Lograr que científicos altamente especializados en una disciplina puedan interactuar con otros de otras disciplinas con un fin común no es sencillo. Se deben saltar abismos creados tanto por los diferentes conocimientos que manejan como por los ámbitos académicos donde se desenvuelven. Deben comprender muy diferentes miradas al problema y poder expresar sus aportes con la claridad suficiente para que se dé una verdadera interacción. Por ejemplo un matemático debe saber, por lo menos a grandes rasgos, cómo es el ciclo de vida de un mosquito si quiere fabricar un modelo de dengue y, recíprocamente, un biólogo debe poder entender qué tipo de situaciones se pueden modelar matemáticamente. Otra dificultad no menor es el acceso a datos. Los datos disponibles provienen de diversas fuentes y pueden ser altamente heterogéneos. La disponibilidad de información teórica y de datos recolectados debe ser maximizada para evitar trabajar a ciegas o intentar abordar una situación que ya ha sido resuelta por algún otro investigador. Por otro lado, todo el conocimiento generado debe poder ser comunicado a los tomadores de decisiones que por su parte deben hacer conocer sus necesidades al ámbito científico. ([HH])

## 1.2. Preliminares

Un modelo matemático es una representación de algún sistema en términos matemáticos. Los modelos se pueden construir para cumplir diversos propósitos y en base a esto hacen foco sobre aspectos particulares del sistema en cuestión y son, por lo tanto, simplificaciones de lo que se esté queriendo representar. Así, dependiendo de la característica que se esté intentando estudiar y del objetivo que se esté intentando lograr, existen diversos tipos

de modelos matemáticos. Para enfermedades infecciosas los modelos generalmente simulan una situación en la que interactúan entidades con la cualidad de poder contagiar con otras susceptibles a ser infectadas y las reglas que rigen esta interacción son las que propone el modelo.

Existen modelos que son basados en individuos donde se simula la interacción de muchos agentes con características detalladas (como edad, sexo o locación) en contacto con algún agente infeccioso. Se contraponen a estos los modelos con “compartimentos” en los que no se distinguen individuos sino su estatus respecto a la enfermedad (como en el clásico modelo SIR, que se detallará más adelante, donde se distinguen las clases: susceptible, infectado y recuperado) sin considerar la historia particular de cada individuo sino de cada grupo con determinado estatus.

Ya desde otro plano, entre los modelos para enfermedades, se distinguen dos enfoques predominantes pero que en algunos casos se mezclan: los modelos estocásticos y los determinísticos. Los estocásticos involucran variables cuyo comportamiento es desconocido o muy complejo y se las representa vía variables aleatorias de manera que adoptan valores de manera azarosa al momento de implementar el modelo. Así no se obtiene el mismo resultado en distintas “corridas” del mismo modelo. En contraste, los modelos determinísticos proponen una serie de reglas fijas que rijan al sistema de manera que, dados los datos iniciales necesarios siempre se obtiene lo mismo: el resultado está determinado por las condiciones iniciales. Un aspecto que se suele analizar en modelos determinísticos es su estabilidad. Una situación generada por un modelo bajo ciertas condiciones iniciales se dice estable si al perturbar ligeramente esas condiciones la situación no cambia dramáticamente.

En epidemiología es natural pensar que los procesos son estocásticos debido a los eventos azarosos en juego (por ejemplo, es sostenible que el contacto entre una persona enferma y una sana, y el posible contagio de la enfermedad, sea un evento azaroso), sin embargo, situaciones que involucren a un gran número de individuos, admiten descripciones determinísticas ya que los eventos azarosos parecen “emparejarse” o adquirir cierto patrón fijo. Que el mundo parezca “ser estocástico” no implica que los modelos estocásticos sean mejores que los determinísticos. Desde ambos enfoques se puede lograr una buena descripción de un fenómeno biológico.([HH])

Muchos modelos determinísticos suelen usar ecuaciones diferenciales para describir el comportamiento de una población de individuos. Si se supone que  $N(t)$  es una función que representa el número de individuos en un tiempo  $t$  (por ejemplo  $N(t)$  la población humana mundial) y se quiere saber cómo es esa misma población en un instante  $t + \Delta t$ , se propone

$$N(t + \Delta t) = N(t) + \Delta t f(N(t), t) \quad (1.1)$$

donde  $f$  es la función que modela el crecimiento poblacional. Si restamos  $N(t)$ , dividimos por  $\Delta t$  y tomamos  $\Delta t \rightarrow \infty$  obtenemos la ecuación diferencial  $N' = f$

Si se conoce  $N(t_0)$  la solución de la ecuación diferencial (de tener solución) da el comportamiento posterior de  $N$ . En realidad no se suele buscar la solución analítica de la ecuación (porque frecuentemente es difícil o imposible hacerlo) sino más bien usar la ecuación (1.1) como una fórmula recursiva y se obtiene  $N$  para una cantidad finita de puntos haciendo correr el algoritmo en una computadora y proveyéndole los datos iniciales. Esto no es otra cosa que el método de Euler, un método numérico clásico para resolver ecuaciones diferenciales.

Hacer un modelo de este tipo consiste entonces en proponer una función  $f$  que “nos diga” cuánto crece la población en un instante de tiempo  $\Delta t$  en base a lo que se conoce de la población que se está considerando. Para un mismo fenómeno se pueden considerar distintas funciones  $f$  dependiendo del enfoque y los datos disponibles (de esta manera es natural que existan modelos distintos para un mismo fenómeno).

Un modelo básico para una población consiste en suponer que el crecimiento de la población  $N$  es proporcional a  $N$ , lo que se representa como  $N' = rN$  donde  $r$  es la tasa reproductiva neta que se considera constante ( $r$  puede ser pensado como  $r = b - d$  donde  $b$  es la tasa de nacimientos y  $d$  es la de muertes). Esta es la ecuación malthusiana y se puede resolver analíticamente. Si se supone que  $N(0)$  es conocido la solución al problema de valores iniciales es  $N(t) = N(0)e^{rt}$ . Si  $r > 0$ ,  $N$  crece exponencialmente partiendo desde  $N(0)$ , y si  $r < 0$  decae exponencialmente. Este modelo sirve por ejemplo para modelar el crecimiento de una colonia de bacterias sin restricciones espaciales ni de suministro de alimentos. Sin embargo, el crecimiento exponencial no se puede dar indefinidamente en la naturaleza. En general algún otro factor como los recursos del medio ambiente, o la competencia entre los individuos de la población, limitan el crecimiento exponencial. El modelo logístico da una solución a este problema utilizando la ecuación:

$$N' = rN(1 - N/K) = rN - rN^2/K$$

donde  $K$  representa la cantidad de individuos que puede sostener el medioambiente y el término que se le añade respecto a la ecuación malthusiana representa la competencia interespecífica por recursos.  $K$  se suele llamar capacidad de carga o parámetro medioambiental. La ecuación logística también se puede solucionar analíticamente, su solución es:  $N(t) = \frac{KN(0)e^{rt}}{K + N(0)(e^{rt} - 1)}$ . Al graficarla se puede ver que  $N$  tiende a estacionarse en el valor  $K$  (ver la figura 1.1).



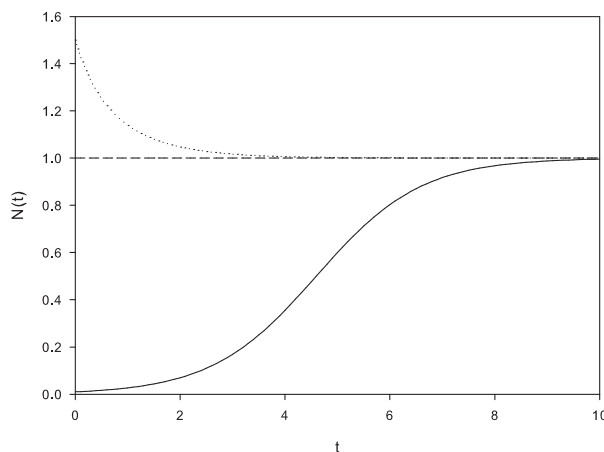


Figura 1.1: Estas son soluciones de la ecuación logística con los parámetros  $K = 1$ ,  $r = 1$  en los tres casos y con distintos valores iniciales.  $N(0) = 0,01$  en la línea continua,  $N(0) = 1,5$  en la línea punteada, y  $N(0) = 1$  en la línea intermitente. En todos los casos  $N(t)$  tiende a estacionarse en el valor  $K$ . En el caso  $N(0) = K$  el resultado es que  $N$  vale constantemente  $K$

Para modelar enfermedades infecciosas es normal considerar algún modelo de crecimiento poblacional en el que los individuos pueden ser contagiados. El modelo SIR es un modelo por compartimentos que subdivide la población total ( $N$ ) en 3 clases distintas: susceptibles ( $S$ ), infectados ( $I$ ) y recuperados ( $R$ ). Los susceptibles son los individuos que pueden adquirir la enfermedad y pasar a la clase de los infectados que a su vez al curarse pasan a la clase de los recuperados. Generalmente se considera que los recuperados adquieren inmunidad y no pueden ser infectados nuevamente pero en otras variantes del modelo esto sí se incorpora. Las ecuaciones del modelo en el caso que se considere la población total  $N$  constante son:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta IS \\ \frac{dI}{dt} = \beta IS - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{cases}$$

El parámetro  $\beta$  es la razón de contacto infeccioso, es decir la tasa de infección por susceptible y por infectado. La constante  $\gamma$  es la tasa de recuperación.

En este caso la suma  $N = S + I + R$  que representa la población total, es constante porque la suma de sus derivadas es cero, pero se pueden modificar las ecuaciones para que la población total tenga otro tipo de comportamiento. El modelo muestra entonces el intercambio que hay entre las 3 clases y se

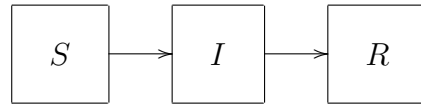


Figura 1.2: Diagrama del modelo SIR. Las flechas indican el traspaso de individuos de una clase a otra

puede ver que bajo ciertas condiciones de los parámetros la enfermedad no prospera y que si no se cumplen puede existir un brote epidémico. De hecho si  $\beta N/\gamma > 1$  se da un brote epidémico (ver figura 1.3) y si  $\beta N/\gamma < 1$  el número de infectados comienza a decaer y no se da un brote (ver figura 1.4). ([BNF])

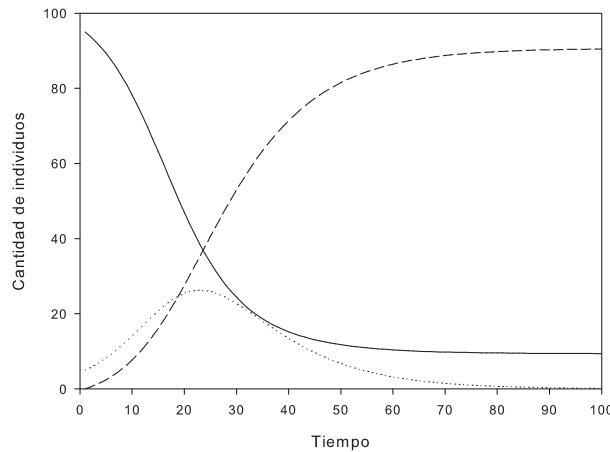


Figura 1.3: Caso con  $\beta N/\gamma > 1$ . La línea continua representa a la población  $S$ , la punteada a la población  $I$  y la intermitente a  $R$ . Se puede ver que hay un pico en la población de infectados y que la población  $R$  incrementa a medida que los infectados se recuperan y se estabiliza cuando todos los infectados han sido recuperados. La población  $S$  decae a medida que crece la población  $I$  para luego estabilizarse una vez que terminó el brote.

En este modelo, el parámetro  $R_0 = \beta N/\gamma$  es llamado tasa reproductiva básica. La cantidad  $\beta N$  es la tasa a la que un infectivo realiza contactos infecciosos al ser introducido en una población sana de tamaño  $N$ , y  $1/\gamma$  es el tiempo esperado en el que el individuo permanece en la clase  $I$ . Por lo tanto  $R_0$  se interpreta como la cantidad de individuos a los que infecta un solo infectado en una población sana de tamaño  $N$ .

Es relevante que el parámetro  $R_0$  sea un valor umbral porque, para erradicar la enfermedad, es posible aspirar a reducir este parámetro. Se puede analizar que influencia tienen las medidas de erradicación sobre  $R_0$  para chequear su efectividad. Por ejemplo, en el caso de una enfermedad que se pueda transmitir a través de estornudos, el uso de barbijos sería una forma de re-

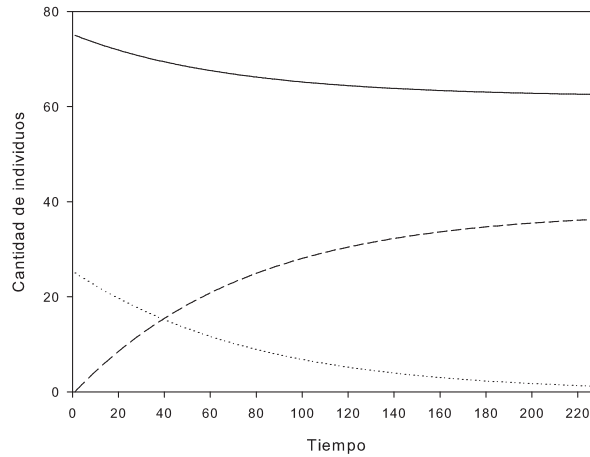


Figura 1.4: Caso con  $\beta N/\gamma < 1$ . La línea continua representa a la población  $S$ , la punteada a la población  $I$  y la intermitente a  $R$ . Se puede ver que no se da un brote: la población  $I$  decae a medida que  $R$  aumenta.

ducir  $\beta$ , lo que en consecuencia disminuye el valor de  $R_0$ .

El modelo SIR da lugar a muchas variantes y agregados posibles que permiten modelar diversos tipos de enfermedades infecciosas y suele ser muy productivo encontrar para estos modelos la tasa reproductiva básica, ya que puede arrojar información útil para el control de la enfermedad.

## 1.3. West Nile Virus

### 1.3.1 Enfermedad, brotes y ciclo de infección

En este trabajo propondremos un modelo matemático para el West Nile Virus (WNV), un arbovirus (arthropod-borne-virus), es decir, un virus transportado por artrópodos, que fue identificado inicialmente en Uganda en 1937 y que no generó grandes brotes hasta la década de 1990. La presencia del virus ahora se expandió al resto del mundo. El virus infecta típicamente a aves pero también a otras especies (incluyendo a caballos, perros y gatos) y ocasionalmente a humanos. La infección a personas es usualmente subclínica pero, ocasionalmente, lleva a una enfermedad que puede variar desde un cuadro febril y dolor de cabeza a meningitis y encefalitis. Sus riesgos aumentan con la edad del paciente. ([ND], [LSWZ])

En 1999 el WNV se introdujo en Nueva York y se dispersó rápidamente por América. En Argentina se reporta evidencia de la introducción y establecimiento del WNV desde al menos el año 2005. En Córdoba Capital se

encontraron aves infectadas con el virus en el año 2005 y en Mar Chiquita en el año 2006. Se cree que la llegada del WNV a la Argentina se debió a la actividad migratoria de aves. ([DLA08])

Los mosquitos, en especial las especies *Culex*, son los que transmiten el virus (se los denomina vectores). El arbovirus se reproduce dentro del insecto pero usualmente no lo daña. Las aves tienen un rol importante como reservorio, ya que, aunque muchas aves mueren por la infección, otras no y por lo tanto albergan al virus (se las denomina huéspedes). En Córdoba son las palomas el principal reservorio. Un ave infectada le transmite la enfermedad a un mosquito susceptible cuando el mosquito la pica. Este mosquito ahora es capaz de transmitir el virus a un ave susceptible al alimentarse de su sangre. Existe entonces un proceso cíclico que puede ser pensado en dos etapas: la adquisición de la enfermedad por parte del vector y la transmisión hacia la población de huéspedes. Para cada una de las etapas es necesario el contacto directo entre vector y huésped. Por lo tanto la dinámica de contagio del virus depende sobre todo de la infección cruzada que se da por la interacción entre las aves y los mosquitos. Las aves, por otro lado, ayudan a esparcir espacialmente la enfermedad debido a sus actividades migratorias (los mosquitos no se pueden trasladar por grandes distancias entonces son los pájaros los principales responsables de esparcir el virus). Este esquema en dos etapas para el ciclo de infección es en realidad una simplificación: ahora se consideran redes de transmisión que distinguen distintos tipos de vectores y de huéspedes ya que participan distintas especies de pájaros y mosquitos. Incluso se incorporan vectores de menor importancia como las pulgas. Sin embargo en este trabajo se considerará la versión simplificada del problema. ([DLA12], ([BDJ]))

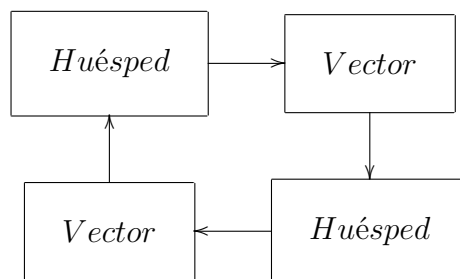


Figura 1.5: Diagrama del ciclo de infección simplificado. Las flechas indican la transmisión del virus

Una particularidad del virus es que los mosquitos nacidos de huevos de un mosquito hembra infectado pueden también estar infectados. Este fenómeno se denomina transmisión vertical y tiene la consecuencia grave de que una vez que un área está infectada puede permanecer de esta manera indefinidamente por estar el virus en los huevos depositados en los espejos de

agua. Sin embargo la probabilidad de que se de transmisión vertical es muy baja (la probabilidad de que un mosquito nacido de una madre infectada esté infectado puede ser tan baja como 0.0024). ([KVM], [DLA])

La dinámica del comportamiento de la enfermedad depende entonces de los ciclos de vida de mosquitos y aves y de cómo interactúan entre sí. Esto trae en juego nuevos factores a tener en cuenta: la dispersión espacial del WNV debida a las migraciones y movimiento de aves, tema que no se abordará en este trabajo pero se sugiere fuertemente incorporarlo en un modelo más completo; y por otro lado los factores ambientales, como la humedad y la temperatura, que condicionan notablemente el comportamiento poblacional de los vectores. Los mosquitos de la especie *Culex* depositan sus huevos en superficies de agua estancada y por lo tanto la lluvia tiene el potencial de aumentar la producción de huevos por los mosquitos adultos. Además en bajas temperaturas disminuyen su actividad y entonces se reproducen más en las épocas cálidas.

En suma, el modelado de la dinámica del WNV es complicado y se puede abordar desde diversos puntos de vista. Muchos modelos fueron sugeridos a este fin y se dará un ejemplo de un modelo para la enfermedad.

### 1.3.2 El modelo de Kenkre et al.

Un modelo diseñado para el WNV es el propuesto por Kenkre et al. basado en un modelo anterior para Hantavirus ([KVM], [AK]). Este considera una población de mosquitos y una de aves. Cada una de las especies se divide en dos subpoblaciones: susceptibles e infectados. De esta manera considera cuatro entidades (mosquitos susceptibles ( $m_s$ ), mosquitos infectados ( $m_i$ ), aves susceptibles ( $A_s$ ) y aves infectadas ( $A_i$ )) cada una descrita con una ecuación diferencial de manera que la población total de cada una de las especies por separado sigue un modelo de crecimiento logístico. Las ecuaciones básicas del modelo son:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dm_s}{dt} = bm - cm_s - \frac{m_s m}{K} - am_s A_i \\ \frac{dm_i}{dt} = -cm_i - \frac{m_i m}{K} + am_s A_i \\ \frac{dA_s}{dt} = \beta A - \gamma A_s - \frac{A_s A}{\kappa} - \alpha A_s m_i \\ \frac{dA_i}{dt} = -\gamma A_i - \frac{A_i A}{\kappa} + \alpha A_s m_i \end{array} \right.$$

donde  $m$  y  $A$  representan las poblaciones totales de mosquitos y aves respectivamente. Se puede ver que  $m = m_s + m_i$  y  $A = A_s + A_i$  responden cada

una a crecimientos logísticos con capacidades de carga  $K$  y  $\kappa$  respectivamente. Los parámetros  $b$  y  $\beta$  son las tasas de nacimiento de mosquitos y aves respectivamente y  $c$  y  $\gamma$  las de muerte. La constante  $a$  es la tasa de infección de aves infectadas a mosquitos susceptibles y  $\alpha$  la de mosquitos infectados a aves susceptibles.

A este modelo inicial le incorporan, de a una por vez, tres nuevas características que los autores consideraron relevantes: la transmisión vertical de la enfermedad en mosquitos, la posible mortandad incrementada en aves infectadas y la disparidad de escala en el tiempo de vida de cada una de las especies. Cada una de estas incorporaciones produce un efecto en el comportamiento del modelo que permite una mayor comprensión de la evolución de las enfermedades infecciosas.

De la incorporación de la transmisión vertical en mosquitos concluyen que no afecta el comportamiento cualitativo del modelo. Respecto a la mortandad incrementada en aves infectadas se extrae una conclusión interesante: provoca que la población de aves y la proporción de mosquitos y aves infectadas tengan oscilaciones amortiguadas. Además encontraron que la tasa de muerte por enfermedad tiene un valor crítico en que mueren un número máximo de aves. De la diferencia de escalas entre los tiempos de vida de las dos especies concluyen que lleva a un efecto de retardo en el establecimiento del equilibrio que depende no linealmente de la razón entre los tiempos característicos de vida. ([KVM])

## 1.4. Modelar los agentes biológicos

En esta sección se detallan algunos aspectos que serán tenidos en cuenta acerca del ciclo biológico de los vectores. Se describirá un modelo ([BDJ]) en el que se incorpora la disponibilidad de agua en la evolución de la población de mosquitos.

### 1.4.1 Mosquitos

Los mosquitos hembra de la especie *Culex*, vectores del WNV, necesitan alimentarse con sangre para reproducirse, depositando luego sus huevos en una superficie de agua estancada. La vida del mosquito involucra cuatro fases de desarrollo: tres etapas acuáticas (huevo, larva y pupa) y la etapa aérea en que es un adulto volador. En las primeras tres etapas el mosquito no está involucrado en la transmisión del virus. Recién en su etapa adulta un mosquito hembra va a buscar alimento en la sangre de animales, continuando así con el ciclo de infección del WNV. Desde que el huevo es depositado

hasta que el mosquito está completamente desarrollado y en búsqueda de alimento pasan aproximadamente 3 semanas (aunque esto depende de la temperatura). Los mosquitos hembra viven alrededor de 30 días y a lo largo de su vida deposita, aproximadamente, 2 camadas de 200 huevos cada una. ([BDJ], [WMJ], [DLA])

Las lluvias, en principio aumentan los hábitats de reproducción de los mosquitos y por lo tanto incrementan la cantidad de mosquitos. En el caso de interés, el de los *Culex*, una lluvia esporádica que se filtre rápidamente no ayudaría a su reproducción ya que no habría más espejos de agua en los que puedan poner huevos. Otros mosquitos, por ejemplo los *Aedes*, no necesitan oviposicionar sobre espejos de agua, les basta colocarlos arriba de el nivel del agua o sobre lugares húmedos. Cuando una lluvia aumenta el nivel de agua, los huevos eclosionan. Por lo tanto, esta especie surge con mayor rapidez luego de las precipitaciones. ([DLA])

La temperatura, se sabe que afecta el comportamiento de los mosquitos. Debajo de cierto umbral los mosquitos entran en un estado de inactividad llamado diapausia. A medida que suben las temperaturas los mosquitos retoman sus actividades y vuelven a reproducirse. De esta manera, están bastante marcadas la estación fría y la cálida en el ciclo de vida de los mosquitos. Se estima que el umbral mencionado es aproximadamente 14 °C. ([DLA])

Estas características de los mosquitos *Culex* serán incorporadas al modelo que se presentará más adelante en el capítulo 2.

### 1.4.2 El modelo de Bicout et al.

Aquí se comentan brevemente ciertos aspectos de interés de un trabajo de Bicout et al. en que se modela una población de mosquitos. Es un buen ejemplo de como incorporar los factores medioambientales en un modelo poblacional.

Bicout elabora primero un modelo que describe la dinámica de carga y descarga de un estanque de agua natural y luego desarrolla un modelo para la evolución de una población de mosquitos. En este incorpora como una variable a la altura de agua en el estanque para así representar la disponibilidad lugares de reproducción.

Considera un estanque que en su parte inferior no pierde agua (o pierde muy poca) por infiltración debido a acumulación de material arcilloso (zona estancada). Por encima de cierto nivel, el estanque sí deja infiltrar agua hacia el suelo circundante. Se supone que la entrada de agua se debe al sistema hídrico circundante y que el escape de agua es causado por la evaporación y la infiltración.

Bajo estas consideraciones propone la ecuación diferencial:

$$\frac{dh}{dt} = -v_r - \kappa(h)e^{-\omega t}[h - h_c] + \Delta h(t)$$

donde  $h$  es la altura del agua en el estanque,  $v_r$  es la velocidad (constante) de descarga lenta de agua (por evaporación e infiltración en la zona arcillosa), y el segundo término es la pérdida de agua por infiltración en la zona estancada donde  $\kappa(h)$  es constantemente  $\kappa$  si  $h > h_c$  y 0 si no ( $h_c$  es la altura del estanque donde comienza la zona estancada). La constante  $1/\omega$  es el tiempo característico en que la infiltración se vuelve despreciable. La cantidad  $\Delta h(t)$  representa las entradas de agua que dependen del tiempo.

Luego propone una ecuación diferencial para caracterizar la abundancia de mosquitos, es decir la cantidad de vectores por unidad de referencia (como una trampa o un espacio dado), producidos en un sitio reproductivo. Dicha ecuación es:

$$\frac{dM}{dt} = -\alpha M + \sigma \chi(t, T) M(t - T)$$

donde  $1/\alpha$  es el tiempo de vida del vector y  $T$  es el tiempo de desarrollo desde huevo hasta adulto. El parámetro  $\sigma$  es la capacidad de reproducción y  $\chi(t, T)$  es la función de disponibilidad del hábitat de reproducción. La función  $\chi$  es desarrollada de manera que involucra a la función  $h$  que fue descrita anteriormente con una ecuación diferencial.

Se obtiene finalmente que la población de mosquitos depende fuertemente del nivel de agua en el estanque y acompaña sus variaciones. Se ve que los picos en la población de mosquitos se dan con un atraso respecto a los picos en la altura del agua del estanque. Esto se debe a que transcurre un tiempo  $T$  desde que es depositado un huevo hasta que de éste se desarrolla un adulto. Este comportamiento se aprecia en la Figura 1.6 ([BDJ])



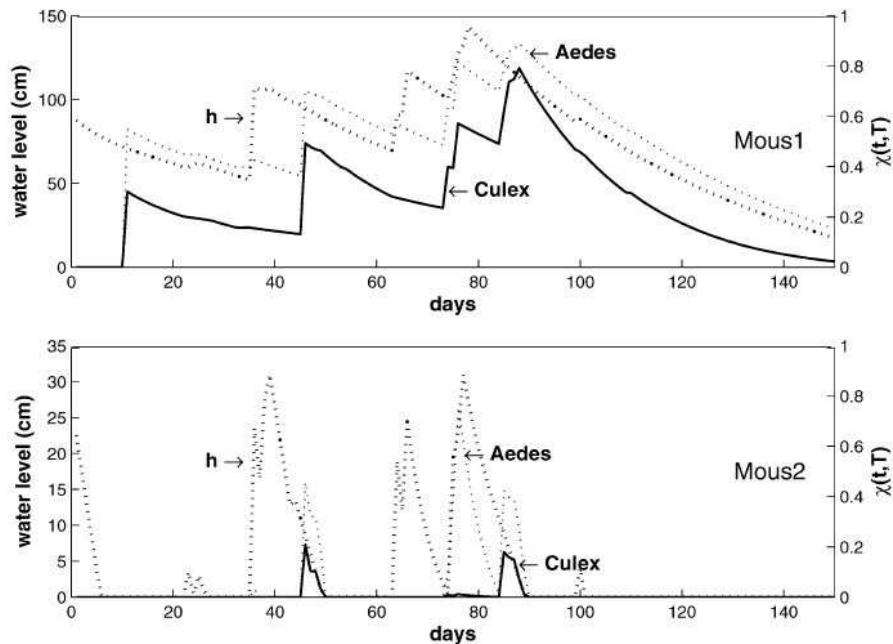


Figura 1.6: El gráfico muestra en dos situaciones distintas la evolución del nivel de agua ( $h$ ) y de la abundancia de mosquitos *Aedes* y *Culex*.

### 1.4.3 Aves

Las aves tienen un rol importante en el ciclo de infección del WNV ya que actúan como reservorio del virus. Al ser picadas por un mosquito infectado, albergan el virus hasta que generan anticuerpos y adquieren inmunidad. Es decir que una vez recuperadas de la enfermedad, no pueden volver a adquirirla. En realidad en algunas especies la capacidad del sistema inmune para eliminar al virus desaparece gradualmente. Sin embargo, el tiempo de vida medio de las palomas no es lo suficientemente largo como para que la inmunidad se pierda del todo, y es por esto, y a fines de simplificar el modelo, que se considerará que esta es permanente. En Córdoba, son las palomas los reservorios más importantes. El período en el que permanecen infectadas antes de generar anticuerpos es de aproximadamente 5 días para una enfermedad similar (St. Louis Encephalitis) por lo que se supone que para WNV puede ser similar. En dicho período son infectivas, es decir que si son picadas por un mosquito, este incorpora el virus. Las palomas más jóvenes sí pueden morir a causa de la enfermedad pero no se contemplará ese aspecto pues tal evento no es muy frecuente. ([DLA])

Otro aspecto relevante acerca de las aves que ya se mencionó anteriormente es que tienen la capacidad de movilizarse grandes distancias y por lo

tanto pueden transportar el virus de un lugar a otro. Esa característica no ha sido contemplada aquí pero es posible incorporarla si se quiere estudiar la dispersión espacial del WNV.

En este trabajo se considerará que la población total de aves es constante ya que no presenta cambios abruptos durante el año como sí lo hace la población de vectores. El tiempo de vida de las palomas es de 5 años aproximadamente, mucho más que los mosquitos, y esta disparidad entre los tiempos de vida de cada especie llevó a que se considere que no hay grandes fluctuaciones anuales para la población de aves. Esta disparidad también se da para la tasa de natalidad entre las especies: un *Culex* hembra puede poner 2 camadas de 200 huevos cada una, y una paloma tiene aproximadamente 8 pichones al año. ([DLA])

# Capítulo 2

## Modelo matemático propuesto

En este capítulo se propone un modelo de ecuaciones diferenciales para describir el comportamiento del WNV en una población de mosquitos y de aves haciendo hincapié en la influencia que tienen la temperatura y la humedad en el ciclo de vida de los vectores y como estos factores ambientales influyen en el comportamiento total de la enfermedad.

A grandes rasgos el modelo propone una ecuación logística para la población total de mosquitos, con modificaciones para representar el peso de las variables medioambientales y una ecuación logística para las aves. Se consideran subpoblaciones para cada especie para introducir la enfermedad y obtener un modelo de tipo “compartimental”. Los mosquitos se dividen en mosquitos susceptibles y mosquitos infectados; y las aves en susceptibles, infectadas y recuperadas.

### 2.1. Construcción del modelo para mosquitos

Se construirá la ecuación del crecimiento de la población de mosquitos partiendo de la siguiente ecuación de tipo logístico que luego se irá modificando:

$$\frac{dm}{dt} = Bm(t) - \mu m(t) - m(t)^2/K_m = m(t)(B - \mu)(1 - \frac{m(t)}{(B - \mu)K_m})$$

Con  $m$  se representa la cantidad de mosquitos hembra adultos. El sumando  $Bm(t)$  representa la cantidad de mosquitos que nacen por unidad de tiempo y  $B$  es la tasa reproductiva. El término  $-\mu m(t)$  caracteriza la muerte de mosquitos y  $\mu$  es la tasa a la que mueren. La cantidad  $-m(t)^2/K_m$  representa la competición intraespecífica (entre miembros de la misma especie)

que evita que el crecimiento sea exponencial. La constante  $K_m$  es la variable medioambiental que regula esta competición (mientras más pequeño el valor de  $K_m$  mayor es la competición por recursos y menor la cantidad de individuos que puede soportar el hábitat). La ecuación es de tipo logístico pero el valor en que se satura, la capacidad de carga, es  $(B - \mu)K_m$ .

Como uno de los objetivos es representar la influencia del clima, se hará la suposición de que la tasa reproductiva de los mosquitos depende linealmente de dos funciones independientes que varían con la humedad y la temperatura. Se toma  $B = B(t) = \beta_m \lambda(t) \theta(t)$  donde  $\lambda$  y  $\theta$  son funciones que representan la influencia, sobre la actividad reproductiva de los *Culex*, de la humedad y la temperatura respectivamente y  $\beta_m$  es una constante. Las funciones  $\lambda$  y  $\theta$  se construirán más adelante.

Otra consideración que se hará es la incorporación de un retardo. Dado que desde que un mosquito pone un huevo hasta que ese huevo se transforma en un adulto transcurre cierto tiempo  $T$ , el nacimiento de mosquitos a un tiempo  $t$  depende de las condiciones ambientales y la cantidad de mosquitos a tiempo  $t - T$ . Por lo tanto, el término de nacimiento será ahora

$$B(t - T)m(t - T) = \beta_m \lambda(t - T) \theta(t - T) m(t - T)$$

Con estas incorporaciones la ecuación para la población total de mosquitos es:

$$\frac{dm}{dt} = \beta_m \lambda(t - T) \theta(t - T) m(t - T) - \mu m(t) - m(t)^2 / K_m$$

Ahora se construirá la función  $\theta$ . Consideraremos primero una función,  $\tau$  que modele la temperatura y después definiremos  $\theta(t) = A\tau(t) + B$ , donde  $A$  y  $B$  son constantes. La función  $\theta$  modelará la influencia de la temperatura en la tasa reproductiva de los mosquitos. Para la temperatura sería natural considerar alguna función periódica de ciclos anuales. El problema con la función seno es que alcanza sus máximos y mínimos muy abruptamente. En su lugar se considera

$$\tau(t) = \left[ 1 - \exp \left[ - \left( \text{sen} \left( \frac{2\pi(t + a)}{365,25} \right) + 1 \right)^2 \right] \right] b + c$$

Esta función es periódica con período de un año pero alcanza sus extremos más suavemente con picos con más forma de meseta. El parámetro  $a$  es sólo para ajustar la función de acuerdo a qué momento del año corresponde a  $t = 0$ . La constante  $c$  es un número positivo para ajustar el valor alrededor del cual oscilan los valores de la función  $\tau$ . El parámetro  $b$  se utiliza para modificar la amplitud de la curva.

Para verificar que el comportamiento cualitativo se parezca al de la temperatura se hizo un ajuste de parámetros para  $\tau$  y se la graficó en conjunto con datos reales. Luego tomaron  $A$  y  $B$  para definir  $\theta(t) = A\tau(t) + B$  y que tenga un rango entre 0 y 1. Se eligen las constantes de manera que la función esté ligeramente separada del 0, representando lo que ocurre en Córdoba donde los mosquitos no detienen su actividad completamente en ningún momento del año. La función  $\theta$  se grafica en la figura 2.2 y el ajuste de  $\tau$  con datos reales en la figura 2.1.

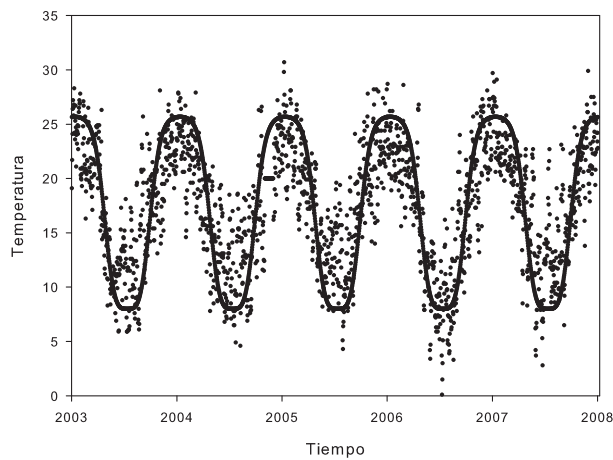


Figura 2.1: La línea continua corresponde al ajuste de  $\theta$  y los puntos dispersos son datos reales de temperaturas promedio diarias de la Estación Meteorológica Córdoba del Servicio Meteorológico Nacional. Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente

Para implementar el modelo y resolver las ecuaciones diferenciales se utilizará el método de Euler que estima las soluciones en una cantidad discreta de puntos, y por esa razón se fabricará la función  $\lambda$  dándole valores sólo en los puntos necesarios para la implementación. Se considerará que  $\lambda$  es una función que decae en los intervalos de tiempo sin precipitaciones pero si en un determinado instante  $t_i$  hay una lluvia la función “salta” e incrementa su valor de acuerdo a la intensidad de la lluvia. El decaimiento es similar al exponencial salvo que la constante de decaimiento cambia en cada punto de manera que es inversamente proporcional al valor de  $\lambda$  en el punto anterior (Mientras mayor el valor de  $\lambda$ , menor es la constante de decaimiento y viceversa). Esto se hizo así porque en temporadas más secas es esperable que la infiltración y evaporación sean mayores y el efecto de la lluvia expire más rápidamente, y en épocas de mayor humedad la infiltración y evaporación son menores y el anegamiento mayor (esto debido a la saturación de agua en el ambiente). Además las tasas de decaimiento no pueden superar cierto

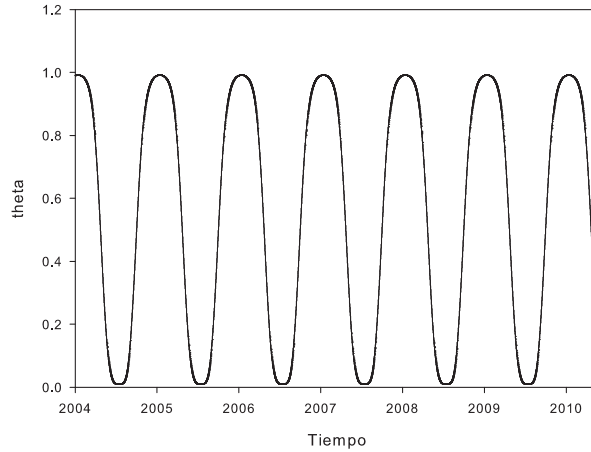


Figura 2.2: Gráfico de la función  $\theta$ . Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente

umbral en el que se saturan para que el secado no sea excesivamente rápido. Bajo el supuesto de que superado cierto nivel de humedad ya no hay beneficio para la reproducción de vectores, se incorporó una saturación “por arriba”, de manera que la función no supera cierto límite superior dado. Como los mosquitos de la especie *Culex* necesitan una superficie de agua para oviposicionar, una lluvia esporádica que no forme suficientes charcos no influye en la reproducción, entonces la función  $\lambda$  vale 0 si la suma de los valores de  $\lambda$  en los 10 días anteriores no supera un determinado umbral. Finalmente a la función se le suma una constante positiva. Esto es para representar que a lo largo de todo el año existen hábitats de reproducción que no desaparecen en épocas secas.

Para construir  $\lambda$  es necesario tener datos de los instantes en los que hubo lluvias y que intensidad tuvieron. Se consiguieron entonces datos de precipitaciones en Córdoba desde el comienzo del año 2004 hasta junio de 2010 provistos por la estación meteorológica del grupo de investigación de física de la atmósfera de FaMAF. Se grafican estos datos en la figura 2.3 y a la función  $\lambda$  en la figura 2.4.

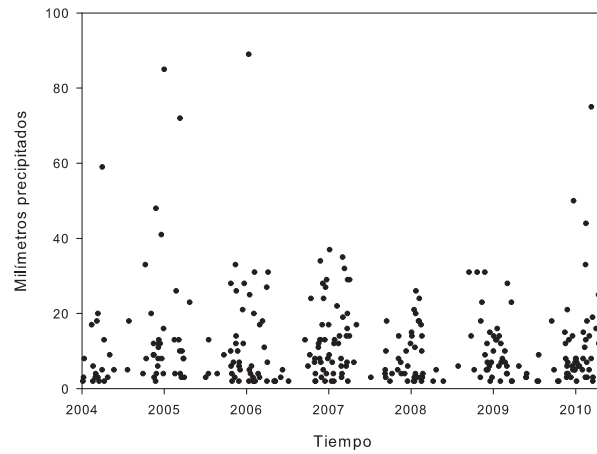


Figura 2.3: Cada punto representa una lluvia, en el eje de las abscisas se muestra cuando sucedió la precipitación y en el de las ordenadas su intensidad medida en milímetros. Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente

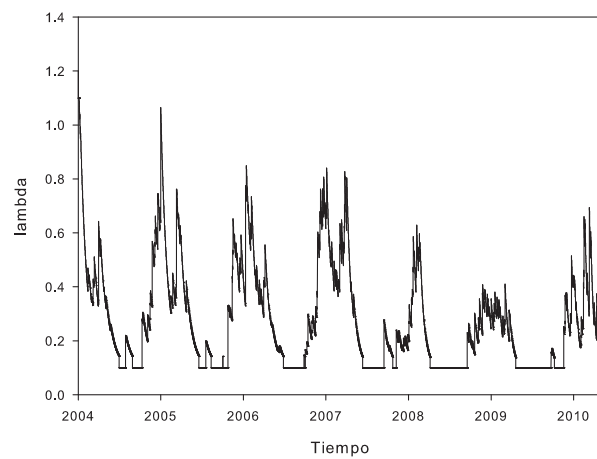


Figura 2.4: Gráfico de la función  $\lambda$ . Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente

Se puede ver que la población de mosquitos (Figura 2.5) tiene picos anuales en los veranos y una fuerte dependencia de la función  $\lambda$  (Figura 2.4). Algunos picos presentan irregularidades en sus extremos que se corresponden con irregularidades en  $\lambda$ . Además la población desciende en los inviernos hasta ser casi nula. Los períodos de crecimiento y decrecimiento se dan de forma rápida mientras que el momento de baja población es un período de tiempo más extenso (está muy marcada la estación fría). Todos estos detalles del comportamiento se corresponden con el comportamiento de la población de mosquitos en el medio. De hecho, este resultado fue contrastado con datos experimentales y tal comparación se explyta en la sección 2.3.1.

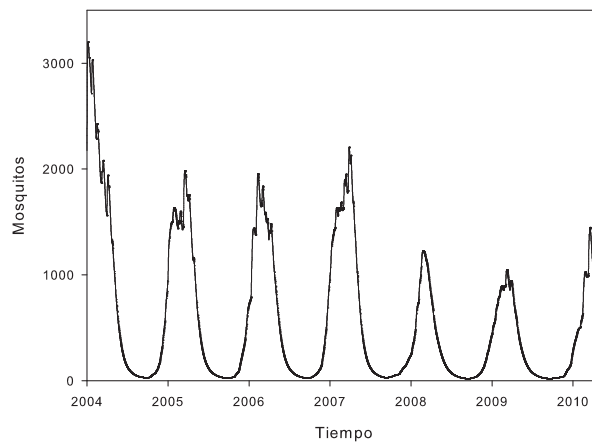


Figura 2.5: Gráfico de la evolución de la población total de mosquitos  $m$ . Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente

## 2.2. Incorporación de la enfermedad

Ahora que ya se ha representado el crecimiento de la población total de mosquitos se incorporará una ecuación de tipo logística para las aves y se propondrá un modelo de infección cruzada por compartimentos. Se considerará que la población total de mosquitos ( $m$ ) se subdivide en mosquitos susceptibles ( $S_m$ ) e infectados ( $I_m$ ) y entre las aves ( $a$ ) se discriminarán aves susceptibles ( $S_a$ ), infectadas ( $I_a$ ) y recuperadas ( $R_a$ ). Se proponen entonces las ecuaciones:



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_m}{dt} = \beta_m \lambda(t-T) \theta(t-T) (S_m(t-T) + (1-\gamma) I_m(t-T)) - \\ \quad - \mu_m S_m(t) - \alpha_1 S_m(t) \frac{I_a(t)}{a(t)} - S_m(t) \frac{m(t)}{K_m} \\ \frac{dI_m}{dt} = \beta_m \lambda(t-T) \theta(t-T) \gamma I_m(t-T) - \mu_m I_m(t) + \\ \quad + \alpha_1 S_m(t) \frac{I_a(t)}{a(t)} - I_m(t) \frac{m(t)}{K_m} \\ \frac{dS_a}{dt} = \beta_a a(t) - \mu_a S_a(t) - \alpha_2 I_m(t) \frac{S_a(t)}{a(t)} - S_a(t) \frac{a(t)}{K_a} \\ \frac{dI_a}{dt} = \alpha_2 I_m(t) \frac{S_a(t)}{a(t)} - \mu_a I_a(t) - \rho_a I_a(t) - I_a(t) \frac{a(t)}{K_a} \\ \frac{dR_a}{dt} = \rho_a I_a(t) - \mu_a R_a(t) - R_a(t) \frac{a(t)}{K_a} \end{array} \right.$$

El primer término de la primera ecuación representa el nacimiento de mosquitos susceptibles con la tasa de nacimientos como fue desarrollada en la sección anterior. Las funciones asociadas al nacimiento de vectores están evaluadas en  $t - T$  para incorporar el retardo debido a la etapa de maduración del mosquito. El parámetro  $\mu_m$  es la tasa de muerte de mosquitos y como la muerte no se considera mayor para mosquitos infectados se tiene que los términos  $\mu_m S_m(t)$  y  $\mu_m I_m(t)$  se restan en la primera y segunda ecuación respectivamente. Como en mosquitos se da ocasionalmente la transmisión vertical se consideró que, de los mosquitos con presencia del virus, pueden nacer mosquitos infectados con probabilidad  $\gamma$ . Por lo tanto el término  $\beta_m \lambda(t-T) \theta(t-T) \gamma I_m(t-T)$  está restando en la ecuación de  $S_m$  y sumando en la de  $I_m$ . El término  $-\alpha_1 S_m(t) \frac{I_a(t)}{a(t)}$  en la primera ecuación representa el traspaso de mosquitos de la clase susceptible a la clase infectada. Este se considera proporcional a la cantidad de mosquitos susceptibles ( $S_m$ ) y a la proporción de aves que están infectadas ( $\frac{I_a(t)}{a(t)}$ ). En la ecuación para  $I_m$  está el mismo término pero con signo opuesto. El parámetro  $\alpha_1$  es la probabilidad de que se de la infección al picar un mosquito susceptible a un ave infectada. El término  $-S_m(t) \frac{m(t)}{K_m}$  representa la competencia de los mosquitos susceptibles con el resto de los mosquitos. Este se incorporó siguiendo el modelo de Kenkre et al. que se comentó en la introducción. De manera simétrica se introduce el término  $-I_m(t) \frac{m(t)}{K_m}$  en la ecuación para mosquitos infectados. Al sumar las ecuaciones para  $S_m$  e  $I_m$  se obtiene la ecuación para  $m$  que se propuso en la sección anterior.

Las ecuaciones para las aves están construidas de una manera similar. Los parámetros  $\beta_a$  y  $\mu_a$  son las tasas de nacimiento y muerte respectivamente. El término  $\alpha_2 I_m(t) \frac{S_a(t)}{a(t)}$  es el término que provoca el movimiento de aves de la clase susceptible a la infectada y por eso figura sumando en la ecuación para  $I_a$  y restando para  $S_a$ . El parámetro  $\alpha_2$  es la probabilidad de que un ave sea infectada al ser picada por un mosquito con presencia del WNV. El término  $\rho_a I_a(t)$  representa el traspaso de aves de la clase infectada a la clase recuperada y de acuerdo a eso se suma en la última ecuación y se resta en la penúltima.  $\rho_a$  es la tasa a la que se recuperan las aves de la enfermedad. El último término de las ecuaciones para las aves son los términos de competencia entre los miembros de la clase con la población total. La constante  $K_a$  es el parámetro de competencia intraespecífica para aves. De la misma manera que para los mosquitos, de la suma  $a = S_a + I_a + R_a$  resulta una ecuación logística.

## 2.3. Implementación

Se resuelven estas ecuaciones numéricamente con el método de Euler y se obtienen los resultados graficados en las figuras 2.6, 2.7 y 2.8.

Para correr el modelo se tomaron valores para los parámetros teniendo en cuenta la información mencionada acerca del WNV, los vectores y los huéspedes con el objeto de estimar valores razonables para las constantes.

La tasa de nacimiento de mosquitos,  $\beta_m$ , es la cantidad de descendientes que un mosquito hembra tiene en su vida, dividida por la vida media del vector. La vida media del mosquito está alrededor de los dos meses. En su vida, un mosquito hembra, deposita aproximadamente 400 huevos, sin embargo se consideró que sólo 30 de esos huevos llegan a ser mosquitos hembras adultos. Se toma entonces  $\beta_m = \frac{30}{60\text{días}} = 0,5 \frac{1}{\text{días}}$ . Se modela sólo la cantidad de mosquitos hembra porque los machos no participan en el ciclo de infección.

El parámetro  $\beta_a$ , la tasa de nacimiento de aves, es la cantidad de pichones que pone una paloma hembra en un año dividida por la duración de un año, y a esa cantidad luego se la divide en dos pues sólo las hembras ponen huevos (aproximadamente la mitad de la población total). Una paloma hembra pone cerca de 8 huevos por año, entonces, se toma  $\beta_a = \frac{8}{365\text{días}} = 0,012 \frac{1}{\text{días}}$ .

La tasa de muerte de mosquitos ( $\mu_m$ ) es el inverso de su vida media. Como en los *Culex* es de aproximadamente 2 meses, se tomó  $\mu_m = \frac{1}{60\text{días}} = 0,017 \frac{1}{\text{días}}$ . De manera análoga se eligió la tasa de muerte de aves ( $\mu_a$ ). Dado que la vida media de las palomas es de alrededor de 5 años, se tomó  $\mu_a = \frac{1}{5\text{años}} = 0,00055 \frac{1}{\text{días}}$ .

La constante  $\rho_a$ , la tasa de recuperación de las aves enfermas, es el inverso

de la duración media del estado infectivo de las palomas. Como estas permanecen aproximadamente 6 días infectadas, se tomó  $\rho_a = \frac{1}{6\text{días}} = 0,17\frac{1}{\text{días}}$ .

El retardo,  $T$ , se tomó de 20 días pues es aproximadamente lo que tarda un huevo en desarrollarse en un mosquito adulto. La probabilidad de transmisión vertical se eligió como  $\gamma = 0,01$ . El resto de los parámetros fueron elegidos para lograr un buen ajuste con los datos experimentales. Se tomaron tasas de infección iguales ( $\alpha_1 = \alpha_2 = 0,2$ ) y los parámetros medioambientales para mosquitos y aves se tomaron como  $K_m = 9000$  y  $K_a = 20000$  respectivamente. ([DLA])

También se debieron introducir los datos iniciales en  $t = 0$  y se tomó  $S_m(0) = K_m(\beta_m - \mu_m) - 50$ ,  $I_m(0) = 50$ ,  $S_a(0) = K_a(\beta_a - \mu_a)$ ,  $I_a(0) = 0$  y  $R_a(0) = 0$ . Esto es considerar que se comienza con ambas especies desde su capacidad de carga, con todas las aves sanas y todos los mosquitos sanos salvo 50 que están en la clase de los infectados.

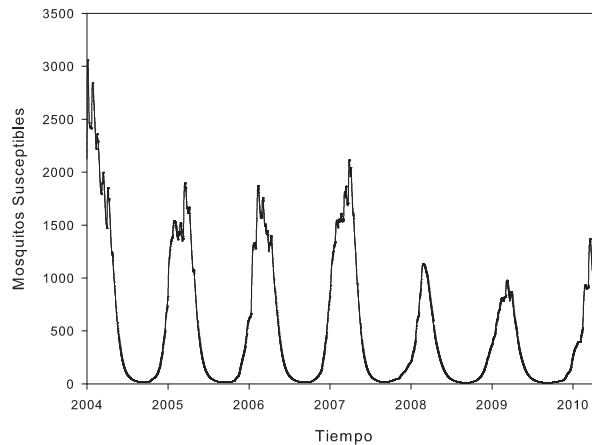


Figura 2.6: El gráfico muestra la evolución de la población  $S_m$  de mosquitos susceptibles. Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente.

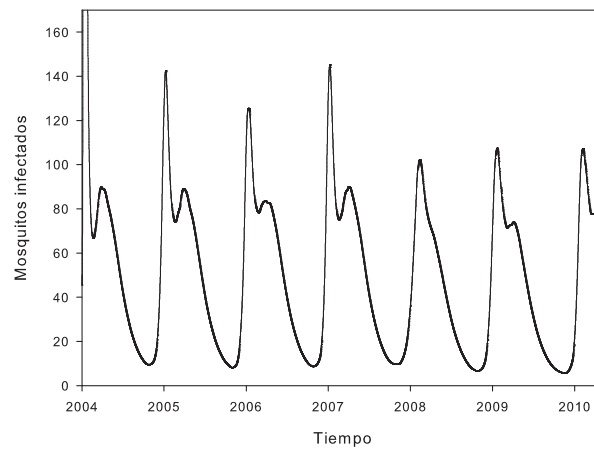


Figura 2.7: El gráfico muestra la evolución de la población  $I_m$  de mosquitos infectados. Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente.

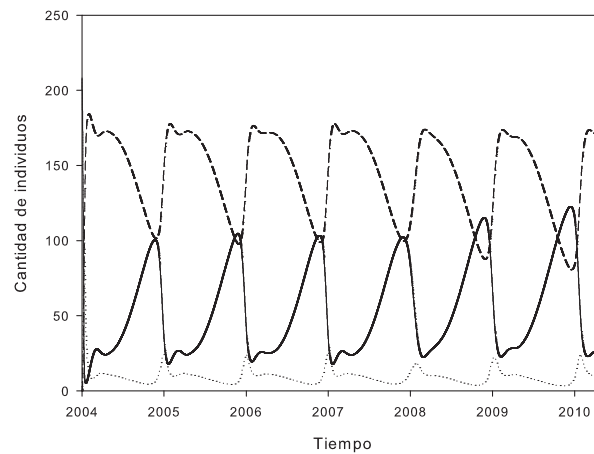


Figura 2.8: El gráfico muestra la evolución de las poblaciones  $S_a$  de aves susceptibles,  $I_a$  de aves infectadas y  $R_a$  de aves recuperadas. La línea continua es para  $S_a$ , la punteada para  $I_a$  y la intercalada para  $R_a$ . Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente.

Se observa que salvo en la población total de aves (que es constante pues es una ecuación logística que parte desde su capacidad de carga) hay una marcada periodicidad anual debida al comportamiento cíclico de la población de mosquitos. Entonces está claro que la temperatura y la humedad, marcan todo el ciclo de infección del WNV a través su influencia sobre la actividad reproductiva de los vectores. También es notable que la variación en las precipitaciones año a año interviene en el comportamiento total de la enfermedad. Los años más secos son acompañados de menos población total de mosquitos y por lo tanto de menos vectores infectados y menos huéspedes infectados. La situación inversa ocurre en los años más húmedos.

Otro fenómeno que se observa es que, dado que las precipitaciones tienden a aumentar a comienzos del verano para luego retroceder en la temporada seca, que corresponde al invierno en Córdoba, los picos en la población de mosquitos desaceleran su crecimiento a mediados de la temporada cálida (en el comienzo del año 2005 incluso se ve un retroceso de la población  $S_m$  que se corresponde a un marcado pico doble en la función  $\lambda$ ).

La mayor parte de las aves pertenecen a la clase de las recuperadas. Esto indica que al nacer (nacen sanas) son rápidamente infectadas y también velozmente se recuperan. Se puede ver que la población de aves susceptibles comienza a crecer hasta que llega la temporada de mosquitos y en poco tiempo pasan a la clase  $I_a$  y luego a la  $R_a$ . Las caídas cíclicas en la clase  $R_a$  están claramente emparentadas con los picos de  $S_a$ . En el invierno las aves recuperadas siguen muriendo con la misma tasa  $\mu_a$  pero se reduce la cantidad de huéspedes que ingresan a la clase  $R_a$  porque al no haber tantos mosquitos, retrocede la infección y esto reduce la cantidad de aves que se infectan y se recuperan. A su vez esta situación permite que crezca la población de aves susceptibles hasta que vuelve la temporada cálida junto con un mayor número de mosquitos infectados. Es notable, también, la forma de los ciclos en las aves infectadas: comienza con un pico muy corto y pronunciado correspondiente al momento en que los mosquitos emergentes infectan a las aves susceptibles que se fueron acumulando en el invierno y luego continúa una curva más prolongada y menos abrupta que se corresponde a las aves que se infectan a medida que nacen y cada vez en menor proporción al mermar la población de mosquitos. Este efecto también se da en la población de mosquitos infectados, el primer brote de infectados al comienzo de la temporada cálida es fuerte pero breve y se debe a la infección rápida de las aves susceptibles acumuladas en el invierno que provoca un período corto de intensa infección mutua entre las dos especies. Además, luego de estos brotes violentos se ve un pequeño valle y un nuevo brote más pequeño que es debido a que la población de mosquitos sigue en crecimiento en ese período aunque la cantidad más limitada de aves susceptibles hace que el pico no sea

tan pronunciado. Se observa el mismo comportamiento en las aves infectadas pero más amortiguado.

### 2.3.1 Comparación con datos reales

El equipo del Dr. Adrián Díaz proveyó datos de cantidad de mosquitos en la ciudad de Córdoba en base a recolecciones con trampas. Los datos son de los veranos del 2007-2008, 2008-2009, y 2009-2010. Se compararon con el modelo y se graficaron juntos los datos con la simulación. Se vio que en el modelo los picos de población de mosquitos ocurren más tarde que los que se observan en los datos experimentales. La intensidad y duración de los valles y los picos del modelo siguen aproximadamente el comportamiento de los datos, salvo en el año 2008, pero los datos en ese año fueron recolectados de distinto modo que en los años siguientes. El crecimiento en el pico del verano 2009-2010 respecto al del verano 2008-2009 parece ser bien simulado por el modelo. El desplazamiento horizontal se intentó corregir y se notó que quitando el retardo en la población de mosquitos el ajuste mejoraba. Esto se puede explicar sencillamente considerando que los datos utilizados fueron de cantidad total de mosquitos capturados, sin distinguir entre especies. Hay géneros como el *Aedes* que en lugar de oviposicionar en espejos de agua lo hace en zonas húmedas, y los huevos eclosionan luego de que llueva por lo que la dependencia con la humedad de la tasa de reproducción tiene un retardo menor. Otra causa del desplazamiento puede ser el ajuste de la función  $\theta$  ya que la temperatura puede empezar a subir temprano o tarde en el año, produciéndose un desfase respecto a  $\theta$ . En este trabajo se consideró a la temperatura como un proceso determinista, es decir que a cada fecha le corresponde una determinada temperatura media. Esto no es así en la realidad, existiendo una alta variabilidad en la temperatura media, como se observó en la figura 2.1. Además existe una variabilidad interanual que da lugar a veranos más calurosos que otros. Los resultados de simulaciones para la población  $m$  con y sin retardo se contrastan con los datos experimentales en la figura 2.9.

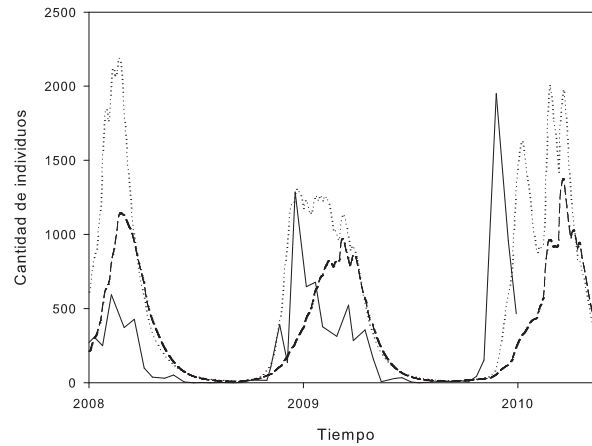


Figura 2.9: La línea punteada es la población total de mosquitos ( $m$ ) del modelo sin retardo, y la intermitente con retardo. La línea continua representa a los datos experimentales. Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente.

### 2.3.2 Modificación de las tasas de infección

Se implementó el modelo modificando el valor de las tasas de infección para ver que cambios producía en los resultados. Se consideraron tres casos: el caso 1 con  $\alpha_1 = \alpha_2 = 0,2$ ; el caso 2 con  $\alpha_1 = 0,2$  y  $\alpha_2 = 0,6$ ; y el caso 3 con  $\alpha_1 = 0,2$  y  $\alpha_2 = 0,05$ . Los resultados están graficados en las figuras 2.10, 2.11, 2.12 y 2.13. Los resultados son razonables pues el comportamiento cualitativo es similar pero al incrementar la tasa de infección el número de infectados y de recuperados aumenta mientras que el de susceptibles disminuye. En la población de aves infectadas se observa un comportamiento interesante: al reducirse la tasa de infección la cantidad  $I_a$  disminuye en prácticamente todo el año pero el pico infeccioso es abrupto y supera a la cantidad de infectados en los otros casos. Eso se debe a que al disminuir la tasa de infección, se da una acumulación de aves susceptibles las que, al volver la enfermedad en la época de mosquitos, se infectan rápidamente dando lugar a un pico infeccioso grande pero poco duradero.

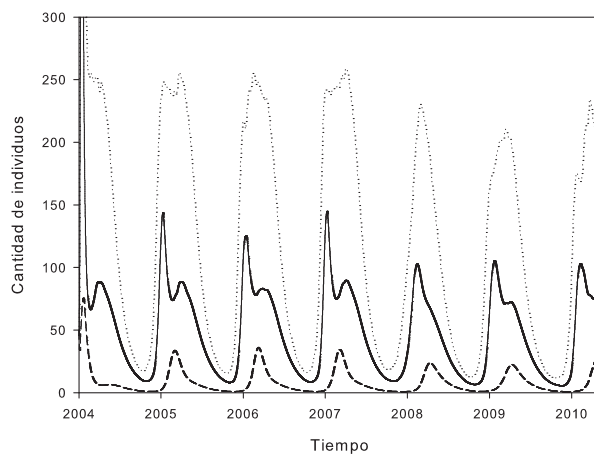


Figura 2.10: El gráfico muestra la población de mosquitos infectados ( $I_m$ ) para cada uno de los tres casos. La línea continua es para el caso 1, la punteada para el caso 2 y la intercalada para el caso 3. Se puede ver que para tasas de infección mayores hay mayor cantidad de infectados. Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente.

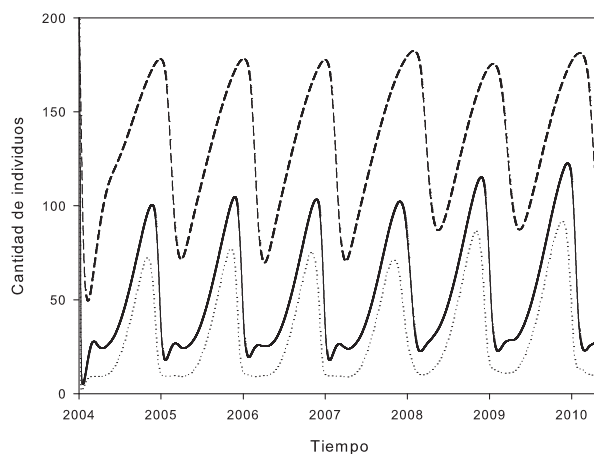


Figura 2.11: El gráfico muestra la población de aves susceptibles ( $S_a$ ) para cada uno de los tres casos. La línea continua es para el caso 1, la punteada para el caso 2 y la intercalada para el caso 3. Se puede ver que para tasas de infección menores hay mayor cantidad de susceptibles. Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente.



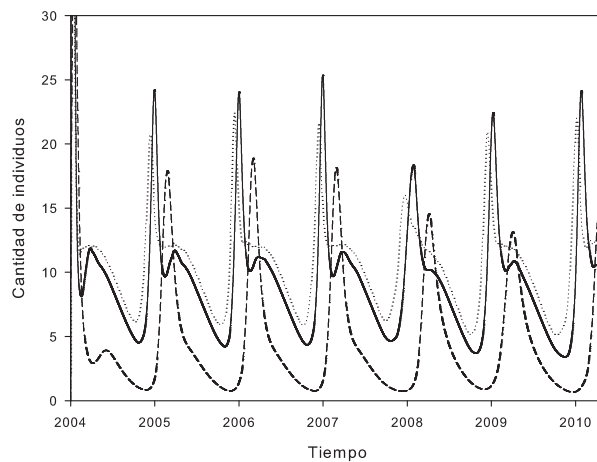


Figura 2.12: El gráfico muestra la población de aves infectadas ( $I_a$ ) para cada uno de los tres casos. La línea continua es para el caso 1, la punteada para el caso 2 y la intercalada para el caso 3. Se puede ver que en general, la cantidad de infectados es mayor para tasas de infección mayores, sin embargo los brotes en los casos con menor tasa de infección pueden ser más fuertes pero más breves. Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente.

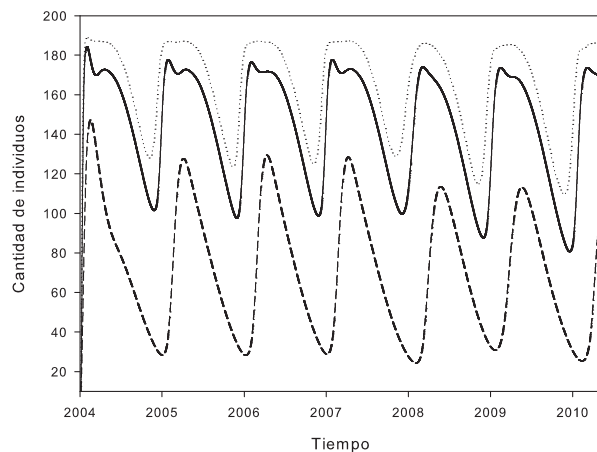


Figura 2.13: El gráfico muestra la población de aves recuperadas ( $R_a$ ) para cada uno de los tres casos. La línea continua es para el caso 1, la punteada para el caso 2 y la intercalada para el caso 3. Se puede ver que para tasas de infección mayores hay mayor cantidad de recuperados debido a que hay más infectados que se recuperan. Cada marca en el eje de las abscisas marca el primero de enero del año correspondiente.

## Capítulo 3

### Conclusión y trabajo a futuro

En este trabajo se confeccionó un modelo de ecuaciones diferenciales para representar la dinámica de infección del West Nile virus en Córdoba. El modelo incorpora la influencia de la temperatura y la humedad en la capacidad reproductiva de los vectores. Al implementarlo se evidenció un fuerte peso de las precipitaciones en la población total de mosquitos que se traslada al resto del ciclo infeccioso del virus. Quedan muy marcados picos anuales de las poblaciones de mosquitos, tanto en la infectada como en la no infectada, en las épocas de mayores precipitaciones. Además en la población de huéspedes se observa un rápido traspaso de las aves desde la clase de susceptibles hacia la de recuperadas, pasando previamente por la de infectadas. Se da un crecimiento en la población de aves sanas en la temporada fría que se corta con la llegada de los mosquitos en la temporada más cálida. Esta acumulación de aves susceptibles puede llevar a brotes de la enfermedad cuando se termina la temporada fría pues con el retorno de los mosquitos y la mayor cantidad de huéspedes se incrementan abruptamente las poblaciones infectadas. Esto tiene la consecuencia que una reemergencia de la enfermedad puede ser amplificada por este efecto de acumulación de huéspedes sanos. Hay que notar que el humano es considerado un huésped “sin salida” pues las viremias no son suficientes para infectar a un vector. Las infecciones a humanos se consideran accidentales pero claramente están asociadas a la cantidad de mosquitos infectados y existe mayor riesgo de infección mientras haya más vectores con presencia de virus. Por lo tanto, las épocas de mayor riesgo son las que presenten mayor número de mosquitos infectados que en este trabajo se corresponde con el mes de enero.

El modelo presentado contiene los elementos básicos para describir la evolución de la enfermedad, pero se le pueden hacer incorporaciones y modificaciones para representar distintos tipos de situaciones. La dispersión espacial del virus es un aspecto importante para estudiar, dado que la migración de

aves puede trasladar el virus a grandes distancias. La incorporación de la variable espacial puede hacerse incorporando a las ecuaciones un término de difusión o con una partición del espacio en parches como en el trabajo de Liu et al. ([LSWZ]). Otro aspecto que fue omitido en este trabajo es la variedad de huéspedes y vectores. Hay varias especies de aves y de mosquitos que están involucradas en la transmisión del virus pero que en este trabajo se simplificó solamente considerando un grupo de vectores, y otro de huéspedes. Se cree que la variedad de huéspedes puede cambiar significativamente el comportamiento de la enfermedad dado que cada especie de ave involucrada tiene distintas tasas de transmisión y de mortandad frente al virus, además de diferentes actividades migratorias ([DLA12]). Una incorporación adicional que se le puede hacer al modelo aquí presentado es la intervención humana. Es posible incorporar a las ecuaciones básicas términos que representen, por ejemplo, los efectos de una campaña de erradicación de mosquitos y analizar que resultados se obtienen.

Por otro lado, el modelo podría ser contrastado con más datos reales. Conseguir este tipo de datos no es fácil y requiere mayor trabajo en conjunto con biólogos y científicos de otras disciplinas. Sería útil conseguir datos de población de mosquitos que sí distinguen diferentes especies, ya que distintos tipos de mosquitos tienen distintos retardos en la evolución de su población. Los datos de precipitaciones pueden ser extendidos a períodos de tiempo más amplios para observar el comportamiento del modelo en intervalos de tiempo mayores. Además esto permitiría chequear como sería el comportamiento de la enfermedad en años que se sepa que hayan sido excepcionalmente secos o húmedos. Para lograr un mejor ajuste a los datos reales se pueden usar datos reales para la temperatura en lugar de modelarla como se ha hecho en este trabajo. Año a año, la estación cálida puede llegar con más o menos atraso lo que cambia significativamente el comportamiento de los mosquitos y por lo tanto la dinámica global de la enfermedad.

Las ecuaciones, a pesar de haber sido concebidas para modelar al WNV, pueden ser adaptadas para simular la infección de otras enfermedades de transmisión vectorial como el dengue o la chikungunya.



# Bibliografía

- [KVM] KENKRE, V.M., et al. A Theoretical Framework for the Analysis of the West Nile Virus Epidemic. *Computer and Mathematics with Applications*, 2005, vol 42, p. 313-324.
- [AK] ABRAMSON, G. KENKRE, V.M. Spatiotemporal patterns in Hantavirus infection. *Phys. Rev.*, 2002, vol 66, p. 01192.
- [DLA] Díaz, Luis Adrián, comunicación personal.
- [DLA08] DIAZ, Luis Adrián, et al. West Nile Virus in Birds, Argentina. *Emerging Infectious Diseases*, 2008, vol. 12, no 4, p. 689-691.
- [DLA12] DIAZ, Luis Adrián, et al. Intertwined arbovirus transmission activity: reassessing the transmission cycle paradigm. *Frontiers in Physiology*, 2013, vol. 3, no 493
- [BDJ] BICOUT, D.J., et al. Modelling the abundance of mosquito vectors versus flooding dynamics. *Ecological Modelling*, 2005, vol. 183, p. 173-181.
- [HH] HEESTERBEEK, Hans, et al. Modelling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. *Science*, 2005, vol. 347, no. 6227.
- [BNF] BRITTON, Nicholas F. Essential Mathematical Biology. Springer-Verlag London Limited, 2003.
- [ND] NASH, Denis, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *The New England Journal of Medicine*, 2001, vol. 344, no 24, p. 1807-1814.
- [LSWZ] LIU, Ronsong; SHUAI, Jianping; WU, Jianhong; ZHU, Huaiping. Modeling spatial spread of West Nile virus and impact of directional dispersal of birds. *Mathematical biosciences and engineering*, 2006, vol. 3, no 1, p. 145-160.

- [WMJ] WONHAM, Marjorie J., et al. An epidemiological model for West Nile virus: invasion analysis and control applicatons. *The Royal Society*, 2004, vol. 271, no 1538, p. 501-507.