

MODELACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD DEL OESTE DEL NILO

Gustavo Cruz-Pacheco

IIMAS, UNAM

Lourdes Esteva

Facultad de Ciencias, UNAM

Cristobal Vargas

Departamento de Control Automático, CINVESTAV-IPN

Objetivos

- ▶ En esta plática formularemos y analizaremos sistemas de ecuaciones diferenciales que modelan aspectos de la transmisión del Virus del Oeste del Nilo entre poblaciones de aves y vectores.
- ▶ Encontraremos umbrales en términos de las tasas de infección, periodos infecciosos y densidades poblacionales, los cuales indican cuando se puede presentar un brote epidémico en una determinada población.

Introducción

- Existe una gran cantidad de citas históricas y literarias acerca de la ocurrencia de enfermedades infecciosas en las comunidades humanas.
- Europa del siglo XIV: 25 millones de muertes por peste bubónica de una población de 100 millones.



- Los aztecas perdieron la mitad de su población de 3.5 millones en 1520 debido a un brote de viruela introducida en América por los españoles.
- Esta epidemia fue de gran importancia para el éxito de Cortez en la conquista del imperio azteca.



- La Epidemiología consiste en el entendimiento de las relaciones entre las variables que determinan el curso de una infección en una comunidad.
- Objetivos:
 - ▶ Detectar los factores que son responsables, o que contribuyen a la ocurrencia de un brote epidémico.
 - ▶ Formular hipótesis acerca de la distribución geográfica de una enfermedad.
- ▶ Los modelos matemáticos constituyen una herramienta muy valiosa para entender la transmisión de una enfermedad en una comunidad.

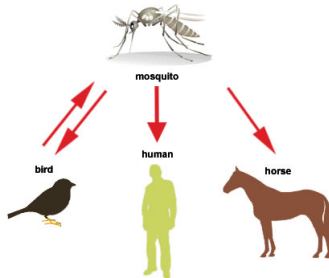
Epidemiología Matemática

- ▶ D. Bernoulli (1776) formuló el primer modelo matemático para evaluar la mortalidad debida a la inoculación del virus de la viruela como medida preventiva de esta enfermedad.
- ▶ W. H. Hamer (1906) postuló la ley de acción de masas: la transmisión de una infección es proporcional al contacto entre susceptibles e infecciosos.
- ▶ R. Ross (1911) Primer modelo matemático para describir la transmisión de la malaria.
- ▶ W. O. Kermack and A. G. McKendrick (1927) formularon el modelo SIR model y la Teoría del Umbral en Epidemiología.

- ▶ Modelos compartamentales: La población se divide en clases epidemiológicas.
- ▶ Flujos de una clase a otra.
- ▶ Enfoques:
 - ▶ Modelos continuos (ecuaciones diferenciales).
 - ▶ Modelos discretos (ecuaciones en diferencias, autómatas celulares)
 - ▶ Probabilístico (ecuaciones estocásticas, modelos fuzzy)

Virus del Oeste del Nilo (VON)

- El Virus del Oeste del Nilo (VON) se transmite a través de la picadura de mosquitos a diferentes especies de aves y mamíferos, incluyendo humanos.
- El ciclo del VON es entre aves y mosquitos. Mamíferos infectados no pueden transmitir la enfermedad.
- Los mosquitos pueden presentar transmisión vertical.



Síntomas

- Infección asintomática.
- Fiebre del Oeste del Nilo: fiebre , dolor de cabeza, escalofríos, dolor de articulaciones.
- Meningitis o encefalitis.
- Proporción entre los tres estadíos: 110:30:1.

- El virus fue aislado en Uganda en 1937.
- La enfermedad se ha observado en Africa, Europa y el Medio Oriente por varias décadas.
- VON se detectó por primera vez en en América en 1999 durante un brote en la ciudad de Nueva York y se expandió a E.U y parte de Canadá.
(www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/).
- Más de 2500 casos de VON se reportan anualmente en E.U.
- ▶ Aproximadamente 2100 casos reportados en 2015 en 48 estados de E.U.

Comité para la vigilancia epidemiológica del Virus del Oeste del Nilo en México

- ▶ Secretaría de Salud Pública
- ▶ Secretaría de Agricultura y Ganadería
- ▶ Secretaría del Medio Ambiente
- ▶ Instituto Politécnico Nacional
- ▶ Universidad Nacional Autónoma de México

Situación del VON en Latinoamérica America y el Caribe

- El virus se detectó en 2001 en Jamaica y las Islas Caimán: 17 aves seropositivas al VON en una muestra de 348.
- En 2002 se reportaron caballos seropositivos en seis estados de México. Aves seropositivas son raras y la primera se encontró en 2003.
- Primera evidencia serológica de VON en Sudamérica en Colombia en 2004.
- No se han reportado brotes de VON en humanos.
- Explicaciones posibles
 - Inmunidad cruzada con otros flavivirus como el dengue.
 - Mutación del virus en su camino hacia el sur (Hayes, 2005)

FIGURE 1. Countries of Latin America and the Caribbean with reported activity for West Nile virus (in black) between 2001 and 2004, including Mexico, Belize, Guatemala, El Salvador, Cuba, Bahamas, Cayman Islands, Jamaica, Dominican Republic, Puerto Rico (United States), Guadeloupe (French West Indies), Trinidad and Tobago, and Colombia



Preguntas importantes

- El papel que juegan las diferentes especies de aves y mosquitos en la ocurrencia de epidemias de VON.
- El efecto sobre la propagación del VON de las preferencias alimentarias, probabilidades de transmisión y densidades poblacionales de las diferentes especies de mosquitos.

[Turell, M.J. *et al.* (2005). An update on the potential of north American mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit West Nile virus. *J. Med Entomol.* 42: 57-62.]

[Komar, N. (2003). West Nile virus: epidemiology and ecology in North America. *Adv. Virus Res.* 61:185-234.]

[Rizzoli, A., et al. (2015). Understanding West Nile virus ecology in Europe: *Culex pipiens* host feeding preference in a hotspot of virus emergence. *Parasites & Vectors* 8:213-226.]

El modelo básico

- N_a, N_v poblaciones de aves y mosquitos
- $S_a(t), S_v(t)$ aves y mosquitos susceptibles
- $I_a(t), I_v(t)$ aves y mosquitos infecciosos
- $R_a(t)$ aves recuperadas
- μ_v tasa de mortalidad de los mosquitos
- μ_a tasa de mortalidad de las aves
- Λ_a tasa de reclutamiento de las aves
- b número de picaduras de mosquito por día
- β_a, β_v probabilidades de transmisión
- γ_a tasa de recuperación de las aves
- α_a tasa de mortalidad de las aves

$$\begin{aligned}\frac{dS_a}{dt} &= \Lambda_a - \frac{b\beta_a}{N_a} I_v S_a - \mu_a S_a \\ \frac{dI_a}{dt} &= \frac{b\beta_a}{N_a} I_v S_a - (\gamma_a + \mu_a + \alpha_a) I_a \\ \frac{dR_a}{dt} &= \gamma_a I_a - \mu_a R_a \\ \frac{dS_v}{dt} &= \mu_v S_v - \frac{b\beta_v}{N_a} I_a S_v - \mu_v S_v \\ \frac{dI_v}{dt} &= \frac{b\beta_v}{N_a} I_a S_v - \mu_v I_v \\ \frac{dN_a}{dt} &= \Lambda_a - \mu_a N_a - \alpha_a I_a\end{aligned}$$

$$S_a + I_a + R_a = N_a, \quad S_v + I_v = N_v$$

$$T_+ = \{S_a + I_a + R_a = N_a \leq \frac{\Lambda_a}{\mu_a}, S_v + I_v = N_v\}.$$

Normalizando:

$$s_a = \frac{S_a}{\Lambda_a/\mu_a}, \quad i_a = \frac{I_a}{\Lambda_a/\mu_a}, \quad r_a = \frac{R_a}{\Lambda_a/\mu_a},$$

$$n_a = \frac{N_a}{\Lambda_a/\mu_a}, \quad s_v = \frac{S_v}{N_v}, \quad i_v = \frac{I_v}{N_v}$$

$$\frac{ds_a}{dt} = \mu_a - \frac{b\beta_a m}{n_a} i_v s_a - \mu_a s_a$$

$$\frac{di_a}{dt} = \frac{b\beta_a m}{n_a} i_v s_a - (\gamma_a + \mu_a + \alpha_a) i_a$$

$$\frac{di_v}{dt} = \frac{b\beta_v}{n_a} i_a (1 - i_v) - (1 - p) \mu_v i_v$$

$$\frac{dn_a}{dt} = \mu_a - \mu_a n_a - \alpha_a i_a,$$

$$m = \frac{N_v}{\Lambda / \mu_a} \quad \Omega = \{0 \leq s_a, 0 \leq i_a, s_a + i_a \leq n_a \leq 1, 0 \leq i_v \leq 1\}$$

Número Reproductivo Básico R_0

Número promedio de infecciones secundarias producidas por un caso primario en una población susceptible.

- ▶ Mide el potencial infeccioso de una enfermedad.
- ▶ Un patógeno puede invadir si $R_0 > 1$
- ▶ R_0 se calcula como la tasa a la que nuevos casos se producen por un infeccioso en una población susceptible multiplicada por el periodo infeccioso promedio.

Operador de la Primera Generación (O. Diekmann and J.A.P Heesterbeek, 1990)

- ▶ K - La matriz no negativa de los términos infecciosos
- ▶ T - La matriz no singular de los términos de transición
- ▶ R_0 es el radio espectral $\rho(KT^{-1})$

Para el modelo:

$$K = \begin{pmatrix} 0 & b\beta_a \\ \frac{b\beta_v N_v}{\bar{N}_a} & 0 \end{pmatrix}, \quad T = \begin{pmatrix} \gamma_a + \mu_a + \alpha_a & 0 \\ 0 & \mu_v \end{pmatrix},$$

donde $\bar{N}_a = \frac{\Lambda_a}{\mu_a}$

$$R_0 = \sqrt{\frac{mb\beta_v}{\gamma_a + \mu_a + \alpha_a} \cdot \frac{b\beta_a}{\mu_v}}$$

$$m = \frac{N_v}{\bar{N}_a}$$

Estados de Equilibrio:

- ▶ Estado libre de enfermedad

$$E_0 = (1, 0, 0, 1)$$

- ▶ Estado endémico

$$E_1 = (\hat{s}_a, \hat{i}_a, \hat{i}_v, \hat{n}_a)$$

$$\hat{s}_a = \frac{\mu_a - (\gamma_a + \mu_a + \alpha_a)\hat{i}_a}{\mu_a}$$

$$\hat{i}_v = \frac{\mu_a b \beta_v \hat{i}_a}{b \beta_v \mu_a - \alpha_a (1 - p) \mu_v \hat{i}_a + (1 - p) \mu_v \mu_a}$$

$$\hat{n}_a = \frac{\mu_a - \alpha_a \hat{i}_a}{\mu_a}$$

$\hat{i} \in \left(0, \frac{\mu_a}{\gamma_a + \mu_a + \alpha_a} \right)$ solución de

$$r(i_a) = Ai_a^2 + Bi_a + C$$

$$A = [b\beta_v\mu_a - \alpha_a(1-p)\mu_v] \frac{\alpha_a}{\mu_a},$$

$$B = 2\alpha_a(1-p)\mu_v - b\beta_v\mu_a - (1-p)\mu_v(\gamma_a + \mu_a + \alpha_a)R_0,$$

$$C = \mu_a(1-p)\mu_v(R_0 - 1),$$

Resultados

- Si $R_0 < 1 \Rightarrow$ las soluciones con condiciones iniciales en T tienden a E_0 cuando $t \rightarrow \infty$
 - Si $R_0 > 1 \Rightarrow$ las soluciones en T con condiciones iniciales $i_h(0), i_v(0)$ diferentes de cero tienden al equilibrio endémico E_1 cuando $t \rightarrow \infty$.
-
- ▶ $R_0 < 1 \Rightarrow E_0$ es g.a.e.
 - ▶ $R_0 > 1 \Rightarrow E_0$ es un punto silla, E_1 es g.a.e en $T - \{(s_a, 0, 0, n_a), 0 \leq s_a, n_a \leq 1\}$.

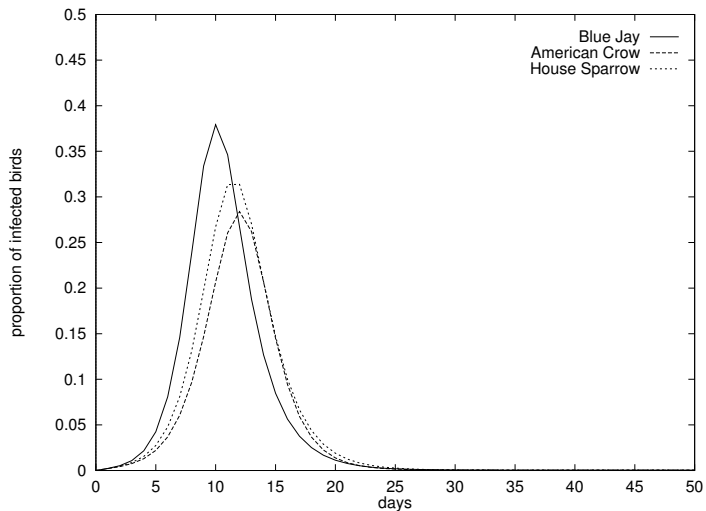
Common name	s	i	d (days)	c_j
Blue Jay	1.0	0.68	3.75	2.55
Common Grackle	1.0	0.68	3	2.04
House Finch	1.0	0.32	5.5	1.76
American Crow	1.0	0.50	3.25	1.62
House Sparrow	1.0	0.53	3	1.59
Ring-billed Gull	1.0	0.28	4.5	1.26
Black-billed Magpie	1.0	0.36	3	1.08
Fish Crow	1.0	0.26	2.8	0.73

Índice de competencia $c_j = s \times i \times d$ del virus del Oeste del para ocho especies de aves. Datos tomados de (Komar *et al.*, 2003).

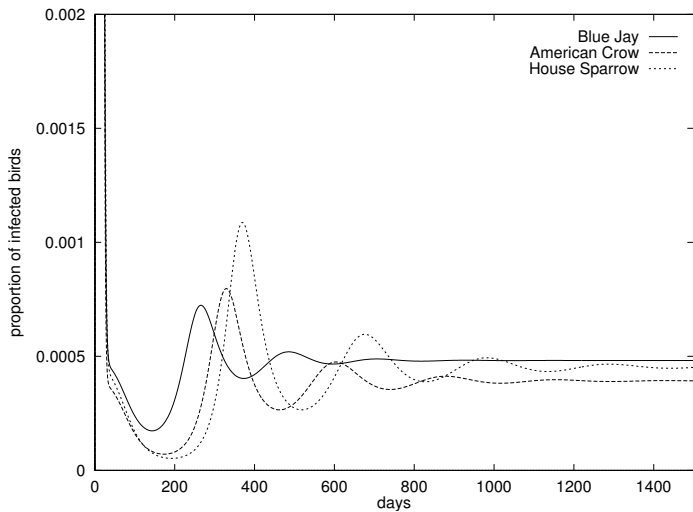
Cálculo de R_0

name	β_a	β_v	γ_a	α_a	μ_a	μ_v	m	R_0
Blue Jay	1.0	0.68	0.26	0.15	.0002	.06	5	5.89
Common Grackle	1.0	0.68	0.33	.07	.0001	.06	5	6.97
House Finch	1.0	0.32	0.18	0.14	.0003	.06	5	4.57
American Crow	1.0	0.5	0.31	0.19	.0002	.06	5	4.58
House Sparrow	1.0	0.53	0.33	0.1	.0002	.06	5	5.08
Ring-billed Gull	1.0	0.28	0.22	0.1	.0003	.06	5	4.28
Black-billed Magpie	1.0	0.36	0.33	0.16	.0001	.06	5	3.92
Fish Crow	1.0	0.26	0.36	.06	.0002	.06	5	3.60

Parámetros epidemiológicos y demográficos. Unidades días⁻¹.



Curso temporal de aves infectadas. $s_a = 1$, $i_a = 0$, $i_v = 0.001$, $n_a = 1$.



Comportamiento asintótico de las soluciones.

N especies de aves

- N_i Población de la especie de aves i
- S_i Susceptibles de la especie de aves i
- I_i Infecciosos de la especie de aves i

$$\frac{dS_i}{dt} = \Lambda_i - \frac{b\beta_i}{N_1 + \dots + N_n} S_i I_v - \mu_i S_i$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \frac{b\beta_i}{N_1 + \dots + N_n} S_i I_v - (\gamma_i + \mu_i + \alpha_i) I_i$$

$$\frac{dI_v}{dt} = \sum_{i=1}^n \frac{b\beta_{v_i} I_i}{N_1 + \dots + N_n} (N_v - I_v) - \mu_v I_v$$

$$\frac{dN_i}{dt} = \Lambda_i - \mu_i N_i - \alpha_i I_i$$

$$i = 1, \dots, n.$$

Número reproductivo básico R_0^a

$$R_0^a = \sqrt{\sum_{i=1}^n (R_{0_i}^a)^2 (\bar{N}_i / \bar{N})}$$

$$R_{0_i}^a = \sqrt{\frac{b^2 \beta_i \beta_{v_i}}{\mu_v (\gamma_i + \mu_i + \alpha_i)}} (N_v / \bar{N}) \quad \bar{N} = \sum_{i=1}^n \bar{N}_i \quad i = 1, \dots, n$$

- R_0^a es el promedio del número reproductivo básico de las n especies de aves ponderado por las proporciones de las poblaciones correspondientes con respecto total de aves.
- La interacción entre las competencia de las especies de aves para transmitir la enfermedad y sus poblaciones determinan la evolución de la enfermedad.

- Teorema de Comparación: $R_0^a < 1 \Rightarrow$ el equilibrio libre de la enfermedad E_0 es g.a.s.
- $R_0^a > 1 \Rightarrow$ un único equilibrio endémico E_1
- Estabilidad de E_1 :

$$\begin{aligned}
 V(S_1, \dots, S_n, I_1, \dots, I_n, S_v, I_v) &= \sum_{i=1}^n A_i (S_i - \bar{S}_i - \bar{S}_i \ln \frac{S_i}{\bar{S}_i}) \\
 &+ \sum_{i=1}^n (I_i - \bar{I}_i - \bar{I}_i \ln \frac{I_i}{\bar{I}_i}) \\
 &+ (S_v - \bar{S}_v - \bar{S}_v \ln \frac{S_v}{\bar{S}_v}) \\
 &+ (I_v - \bar{I}_v - \bar{I}_v \ln \frac{I_v}{\bar{I}_v}).
 \end{aligned}$$

$$A_i = \frac{\beta_{v_i} \bar{S}_v \bar{I}_i}{\beta_i \bar{S}_i \bar{I}_v}, \quad i = 1, \dots, n$$

Estimación de R_0

Bird	β_v	γ_a	α_a	μ_a
Common Grackle	0.68	0.33	0.07	0.0001
Northern Flicker	0.06	1.0	0.0	0.0003

Datos de

1. Komar, N. (2003). West Nile virus: epidemiology and ecology in North America. *Adv. Virus Res.* 61:185-234
2. The University of Michigan Museum of Zoology, 2004. Animal Diversity Web. <http://www.animaldiversity.ummz.umich.edu>.

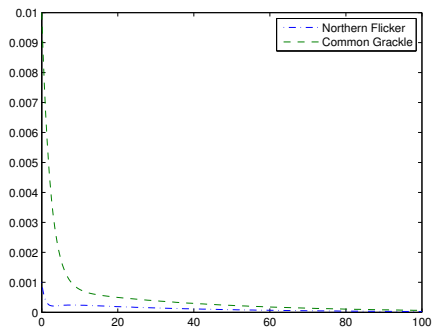
Vector	b	β_a	μ_v
<i>Ae.albopictus</i>	0.1	0.86	0.07
<i>Cx.pipiens</i>	0.5	0.88	0.07

Datos de:

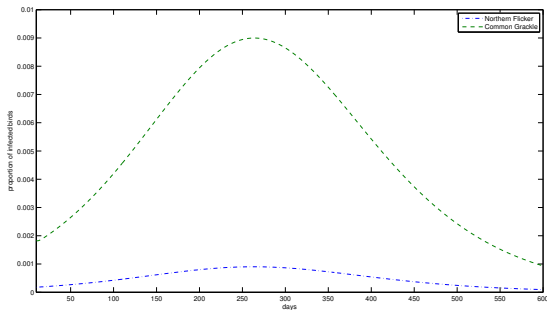
Savage et al. (1993). Host-feeding patterns of *Aedes albopictus* (Diptera:Culicidae) at a temperate North American site. J. Med. Entomol. 30: 27-34.

Turell, et al. (2005). An update on the potential of north American mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit West Nile virus. J. Med Entomol. 42: 57-62.

Wonham et al. (2004). An epidemiological model for West Nile virus: invasion analysis and control applications. Proc. R. Soc. Lond. B 266:565-570.



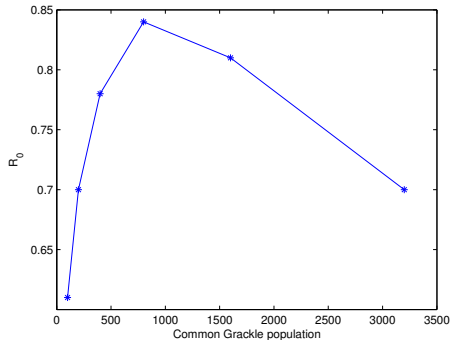
Curso temporal de la proporción de aves infectadas. Para Northern Flicker $R_{0_1}^a = 0.41$, y $\bar{N}_1 = 1000$. Para Common Grackle, $R_{0_2}^a = 2.2$, y $\bar{N}_2 = 100$. $R_0^a = 0.76$.



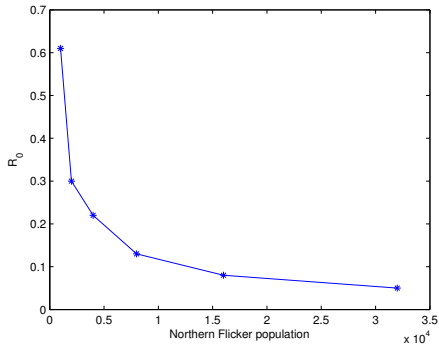
Curso temporal de la proporción de aves infectadas. Para Northern Flicker $R_{0_1}^a = 0.37$, y $\bar{N}_1 = 1000$. Para Common Grackle, $R_{0_2}^a = 1.95$, y $\bar{N}_2 = 400$. En este caso $R_0^a = 1.25$.

Dependencia de R_0^a con respecto a parámetros.

- R_0^a depende linealmente de b , β_i , β_v , N_v .
- $$\frac{\partial (R_0^a)^2}{\partial N_i} = \frac{1}{N} \left(-2(R_0^a)^2 + (R_{0_i}^a)^2 \right).$$
- $\rho_i = R_{0_i}^a / R_0^a$:
 - Si $\rho_i > \sqrt{2}$, R_0^a se incrementa cuando N_i se incrementa
 - Si $\rho_i < \sqrt{2}$, R_0^a decrece cuando N_i se incrementa
- Muchas piquetes se desperdician en aves poco eficientes para transmitir el virus.
- Si la población de aves sigue creciendo el número reproductivo básico decrece.



R_0^a para diferentes tamaños poblaciones de la especie Common Grackle.



R_0^a para diferentes tamaños poblaciones de la especie Northern Flicker.

N especies de mosquitos

- N_{v_i} Población de la especie i de mosquitos
- I_{v_i} Población infecciosa de la especie i de mosquitos

$$\frac{dS_a}{dt} = \Lambda_a - \sum_{i=1}^n \frac{N_{v_i}}{N_{v_1} + N_{v_2} + \dots + N_{v_n}} \frac{b_i \beta_{a_i}}{N_a} S_a I_{v_i} - \mu_a S_a$$

$$\frac{dI_a}{dt} = \sum_{i=1}^n \frac{N_{v_i}}{N_{v_1} + N_{v_2} + \dots + N_{v_n}} \frac{b_i \beta_{a_i}}{N_a} S_a I_{v_i} - (\gamma_a + \mu_a + \alpha_a) I_a$$

$$\frac{dI_{v_i}}{dt} = \frac{b_i \beta_{v_i} I_a}{N_a} (N_{v_i} - I_{v_i}) - \mu_{v_i} I_{v_i}$$

$$\frac{dN_a}{dt} = \Lambda_a - \mu_a N_a - \alpha_a I_a$$

$i = 1, \dots, n.$

$$R_0^v = \sqrt{\sum_{i=1}^n (R_{0i}^v)^2 \frac{N_{v_i}}{N_v}}$$

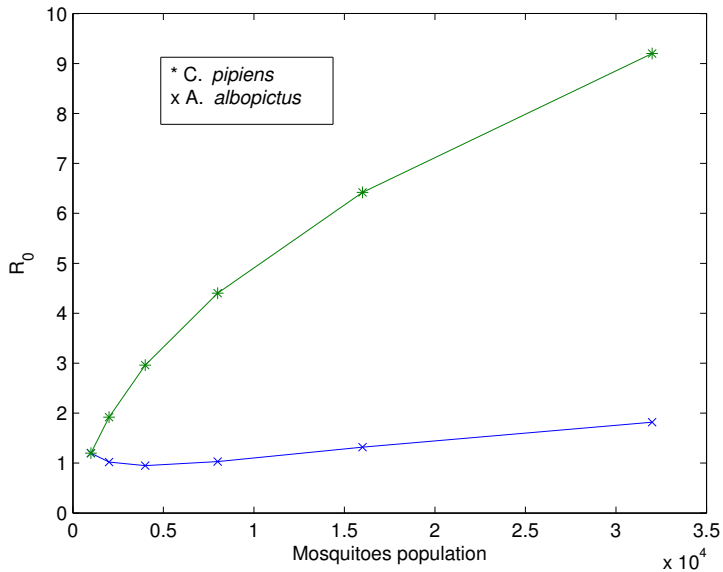
$$R_{0i}^v = \sqrt{\frac{b_i^2 \beta_{a_i} \beta_{v_i}}{\mu_{v_i} (\gamma_a + \mu_a + \alpha_a)} \frac{N_{v_i}}{N_a}}$$

$$N_v = N_{v_1} + N_{v_2} + \dots + N_{v_n}$$

- El equilibrio libre de enfermedad es asintóticamente estable si $R_0^v < 1$.
- $\alpha = 0$. Si $R_0^v > 1$ existe un único equilibrio endémico g.a.s.

$$\frac{\partial (R_0^v)^2}{\partial N_{v_i}} = \frac{1}{N_v} \left(-(R_0^v)^2 + 2(R_{0_i}^v)^2 \right).$$

- ▶ • R_0^v incrementa si $\sigma = R_{0_i}^v / R_0^v > \frac{1}{\sqrt{2}}$.
- ▶ • R_0^v decrece si $\sigma = R_{0_i}^v / R_0^v < \frac{1}{\sqrt{2}}$.
- ▶ • Si $\sigma_i > \frac{1}{\sqrt{2}}$, R_0^v crece cuando la población de mosquitos se incrementa.



Conclusiones

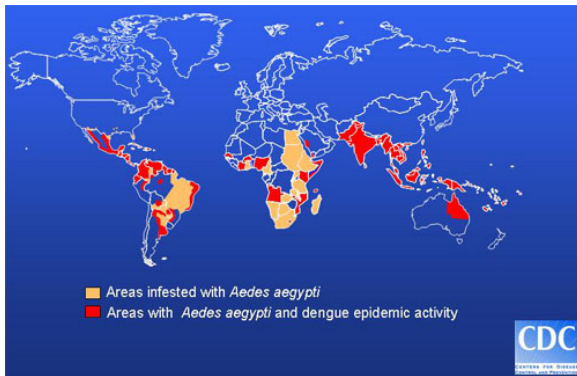
- R_0^a and R_0^v estiman la importancia de especies de aves y mosquitos en la prevalencia del VON.
- La competencia y abundancia de cada especie determinan su papel en el mantenimiento o desaparición de la enfermedad.
- Especies no afectadas por el virus si están aisladas, pueden infectarse si comparten el espacio con una especie muy competente.
- La transmisión del VON es sensible a variaciones de la poblaciones de aves y mosquitos, así como a las preferencias alimentarias de estos últimos.



Distribución de *Cx. pipiens* en Norteamérica.

Data taken from

<http://svs.gsfc.nasa.gov/vs/a000000/a002500/a002565/>.



Distribución de *Ae. aegypti* en America.

- Culex mosquios son eficientes transmisores de VON pero no son comunes en México.
<http://www.cenave.gob.mx/von/>.
- Especies comunes en México (*Ae. aegypti*) no son transmisores eficientes.
- Posible explicación de la baja prevalencia de WNV en Mexico.