

**MODELAMIENTO Y SIMULACIÓN DE LA DINÁMICA
EPIDEMIOLÓGICA DE LA MALARIA PARA LA
EVALUACIÓN DE ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LOS
VECTORES**

ANDRÉS ALBERTO RAMÍREZ DUQUE

299933

Tesis presentada como requisito parcial para obtener el título de

**MAESTRÍA EN INGENIERÍA
AUTOMATIZACIÓN INDUSTRIAL**

Director:

**Hernando Díaz Morales, Ph. D.
Profesor Titular**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA Y ELECTRÓNICA
BOGOTÁ D. C.**

2011

Aprobada por la Facultad de Ingeniería, en cumplimiento de los requisitos exigidos para otorgar el título de:

**Maestría en Ingeniería —
Automatización Industrial**

Hernando Díaz Morales, Ph. D.
Director de la Tesis

Serafín Bautista Díaz
Jurado

Oscar German Duarte Velasco
Jurado

Universidad Nacional de Colombia
Bogotá D. C., Marzo de 2011

RESUMEN

MODELAMIENTO Y SIMULACIÓN DE LA DINÁMICA EPIDEMIOLÓGICA DE LA MALARIA PARA LA EVALUACIÓN DE ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LOS VECTORES

por

ANDRÉS ALBERTO RAMÍREZ DUQUE

Maestría en Ingeniería en Automatización Industrial

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Director: Hernando Díaz Morales, Ph. D.

Esta tesis presenta un modelo para describir el comportamiento de la malaria tras la introducción de una población de vectores genéticamente manipulados incapaces de transmitir el parásito. El modelo está constituido por dos secciones principales. La primera sección corresponde a la dinámica generada por la reproducción sexual entre tres poblaciones de vectores genotípicamente diferentes. La segunda sección describe el efecto de la interacción de las tres poblaciones de vectores sobre el comportamiento de la epidemia en la población de humanos.

Para la construcción del modelo genético, es necesario representar la población de vectores transgénicos por medio del genotipo (RR) (homocigoto transgénico). La población silvestre al no tener la presencia del transgén se representa como (WW) (homocigoto silvestre). El resultado de la reproducción sexual entre estos dos genotipos genera una tercera población que se representa como (RW) (heterocigoto transgénico). Para describir el papel de las tres poblaciones dentro de la transmisión de la enfermedad, se plantea un modelo epidemiológico clásico del tipo Kermack-McKendrick que divide cada población de mosquitos en tres compartimentos según el estado de la infección *SEI* (Susceptibles - Expuestos - Infectados).

Para analizar el verdadero efecto de la introducción de una población transgénica en la epidemia, se contempla la interacción entre las poblaciones de mosquitos y la población de humanos. Por tal razón, se plantea un modelo epidemiológico que divide la población de humanos en cuatro compartimentos, cada uno de los cuales representa un estado de la infección *SEIR* (Susceptibles - Expuestos - Infectados - Recuperados). Las poblaciones de vectores transgénicos (homocigotos y heterocigotos) se caracterizan por medio de una aptitud (capacidad de reproducción y supervivencia) relativa a la aptitud de los vectores silvestres. También, se caracteriza su capacidad para evitar transmitir el parásito a los humanos por medio de una infectividad relativa (ϵ) ya que se supone que no son ciento por ciento refractarios a la transmisión del parásito y, además, el parásito puede sufrir mutaciones.

Se realiza un conjunto de simulaciones del modelo que permite establecer un umbral para la aptitud relativa de la población de mosquitos transgénicos heterocigotos, para el cual es posible erradicar la epidemia. Las simulaciones también muestran la posibilidad de erradicar o disminuir sustancialmente la epidemia sin reemplazar completamente la población de vectores silvestres. Se realiza un análisis de la condición inicial mínima de la introducción de mosquitos homocigotos para un caso de subdominancia. También, se realiza un análisis de bifurcaciones que muestra cómo para valores muy pequeños de la infectividad relativa, es posible llevar la epidemia a niveles cercanos a cero para poblaciones de mosquitos transgénicos con una aptitud relativa ligeramente mayor que uno.

Los resultados permiten sacar conclusiones sobre las condiciones que debe cumplir la manipulación genética de los mosquitos para conducir a la erradicación de la epidemia. También, plantea diferentes alternativas de introducción de la población transgénica para lograr que la población de humanos infectados se reduzca a niveles cercanos a cero.

RECONOCIMIENTOS

El autor desea expresar su reconocimiento a:

- Mi familia, por su colaboración constante que me permitió alcanzar este nuevo logro, por la confianza depositada y por su apoyo aun en la distancia.
- El Ingeniero Hernando Díaz, por sus enseñanzas, su compromiso con mi trabajo y con el grupo de investigación, su dedicación y paciencia para hacer de mi un mejor profesional. A quien le guardo una gran admiración y respeto.
- El Ingeniero Fredy Andrés Olarte, por su asesoría constante, sus consejos y por su actitud de liderazgo que impulsa el progreso del grupo de investigación.
- El profesor Carlos Clavijo, por su valiosa colaboración en el desarrollo del proyecto.
- Mis compañeros del grupo de investigación Modelamiento y Control de sistemas Biológicos, por su interés en la evolución de mi trabajo y del grupo.
- La Universidad Nacional de Colombia, que financió el proyecto identificado con código 2-4570.5, del cual hace parte este trabajo de maestría.

DEDICATORIA

Para mis Padres

Porque sin su apoyo y confianza
nada de esto sería posible.

Contenido

Contenido	viii
Lista de Tablas	x
Lista de Figuras	xi
1 Introducción	1
1.1 Planteamiento del Problema	1
1.2 Solución Propuesta	3
1.3 Contenido de la Tesis	3
2 Malaria y estrategias de control	5
2.1 Descripción de la enfermedad	5
2.2 Estrategias de control clásicas	6
2.3 Herramientas genéticas para el control por vectores	10
2.4 Resumen	11
3 Conceptos básicos sobre modelos epidemiológicos y genética evolutiva	13
3.1 Modelos en epidemiología	13
3.2 Genética evolutiva	16
3.3 Resumen	21
4 Modelo para la expansión de un gen resistente a la malaria en la población de vectores	23
4.1 Dinámica de la introducción de una población de vectores transgénicos	23
4.2 Dinámica epidemiológica de la población de vectores y humanos	26
4.3 Parámetros del modelo	29
4.4 Limitaciones del modelo	29
4.5 Resumen	31
5 Análisis y simulaciones del modelo	33
5.1 Análisis del modelo de la introducción de una población de vectores transgénicos	33
5.2 Simulaciones y resultados	40
5.3 Análisis de bifurcaciones	49
5.4 Interpretación biológica de los resultados	53
5.5 Resumen	54
6 Conclusiones y Trabajo Futuro	55
6.1 Resumen	55
6.2 Conclusiones	56
6.3 Aportes Originales	56
6.4 Trabajo Futuro	57
A Estabilidad según Lyapunov	59

A.1 Método indirecto de Lyapunov	59
Bibliografía	61

Lista de Tablas

3.1	Suposiciones básicas modelo Ross-Macdonald	14
3.2	Parámetros modelo Ross-Macdonald	15
3.3	Proporciones de Hardy-Weinberg	18
3.4	Frecuencias alélicas	18
4.1	Probabilidad de obtener cada genotipo en un apareamiento	24
4.2	Variables de estado del modelo	30
4.3	Parámetros para el modelo propuesto	30
5.1	Punto de equilibrio endémico	43

Lista de Figuras

2.1	Ciclo de vida del <i>plasmodium</i>	7
2.2	Bloqueo del ciclo de vida del parásito dentro del vector	11
3.1	Diagrama compartimental para el modelo Ross-Macdonald	16
3.2	Organismo predominantemente haploide	17
4.1	Diagrama compartimental del modelo completo.	28
5.1	Ubicación de los puntos de equilibrio sobre el conjunto S_3	34
5.2	Estabilidad de E_3 en términos de θ y η	35
5.3	Localización de los equilibrios $E_3(\theta, \eta)$, estables (rojo) e inestables (azul).	36
5.4	Equilibrios $E_3(\theta, \eta)$, la barra de colores lateral representa el valor de η	37
5.5	Equilibrios $E_3(\theta, \eta)$, la barra de colores lateral representa el valor de θ	38
5.6	Retrato de fase de la dinámica de la población.	39
5.7	Tamaño mínimo de la condición inicial para un invasión exitosa	40
5.8	Dinámica de la población de vectores silvestres antes de la invasión.	41
5.9	Dinámica de la población de humanos antes de la invasión (Equilibrio endémico).	41
5.10	Dinámica de la población de vectores para $\theta = 1,05$, $\eta = 1,01$ y $\epsilon = 0,05$	42
5.11	Dinámica de la población de humanos para $\theta = 1,05$, $\eta = 1,01$ y $\epsilon = 0,05$	42
5.12	Dinámica de la población de vectores para $\theta = 1,05$, $\eta = 1,01$ y $\epsilon = 0,05$	43
5.13	Dinámica de la población de humanos para $\theta = 1,03$, $\eta = 1,05$ y $\epsilon = 0,05$	43
5.14	Dinámica de la población de humanos para $\eta = 0,99$, $\theta = 1,05$ y $\epsilon = 0,05$	44
5.15	Dinámica de la población de vectores para $\eta = 0,99$, $\theta = 1,05$ y $\epsilon = 0,05$	44
5.16	Dinámica de la población de humanos para $\eta = 1,5$, $\theta = 0,975$ y $\epsilon = 0,05$	45
5.17	Dinámica de la población de vectores para $\eta = 1,5$, $\theta = 0,975$ y $\epsilon = 0,05$	45
5.18	Comparación de la dinámica de la población de humanos para diferentes condiciones iniciales	46
5.19	Condición inicial para la invasión con $1,01 < \theta < 1,5$ y $0,5 < \eta < 0,99$	47
5.20	Condición inicial para la invasión con $0,5 < \theta < 0,99$ y $0,5 < \eta < 0,99$	47
5.21	Condición inicial Y_t para $0,5 < \theta < 1,5$ y $0,5 < \eta < 0,99$	48
5.22	Comportamiento de la población de mosquitos para $1 > \theta > \eta$	48
5.23	Proporción de Humanos infectados en función de θ y η	49
5.24	Proporción de Humanos infectados en función de θ y η	49
5.25	Diagrama de bifurcaciones para la proporción de humanos infectados respecto a η	50
5.26	Diagrama de bifurcaciones para la proporción de vectores silvestres infectados respecto a η	50
5.27	Diagrama de bifurcaciones para la proporción de humanos infectados respecto a θ	51
5.28	Diagrama de bifurcaciones para la proporción de vectores silvestres infectados respecto a θ	51
5.29	Proporción de Humanos infectados en función de θ y η para $\epsilon = 0,13$	52
5.30	Proporción de Humanos infectados en función de θ y η para $\epsilon = 0,20$	52

Capítulo 1

Introducción

1.1 Planteamiento del Problema

Una enfermedad transmitida por vector es aquella en la que un organismo patógeno, responsable de la enfermedad, no se puede transmitir directamente entre humanos. El responsable de la transmisión de la enfermedad se denomina vector. Los vectores pueden ser mamíferos, pájaros, artrópodos e insectos. Las enfermedades para las cuales un mosquito es el encargado de la transmisión de la enfermedad, como el dengue, la fiebre amarilla y la malaria; constituyen uno de los problemas más grandes y de mayor impacto en la salud pública a nivel mundial. Se calcula que sólo la malaria produce anualmente 243 millones de casos, en su mayoría niños y adultos mayores; de los cuales 863000 conducen a la muerte [60].

La malaria es transmitida exclusivamente por el mosquito del género *Anopheles* infectado con el parásito *Plasmodium*. Esta enfermedad se puede controlar a través de medicamentos o por medio de la disminución de los contactos entre humanos y mosquitos. Para lograr la disminución de los contactos que generan la transmisión de la enfermedad entre los humanos y mosquitos ha sido común el uso de redes protectoras y la aplicación de insecticidas en aerosol dentro y fuera de las casas. También ha sido común la implementación de otro tipo de estrategias, denominadas clásicas, como el tratamiento y drenaje de estancamientos de agua que sirven como zonas de cría. El control de la epidemia por medio de estos mecanismos no ha sido suficiente debido a la creciente resistencia del parásito a los medicamentos y de los mosquitos a los insecticidas [11].

Desde los inicios de la enfermedad, se han desarrollado trabajos orientados al modelado de la dinámica de la transmisión de la enfermedad, que permitan generar un conocimiento sistemático de los fenómenos a los cuales puede estar sometida una población de humanos al entrar en contacto con la enfermedad. Ross y Macdonald fueron los primeros en desarrollar un modelo compartimental basado en ecuaciones diferenciales para la malaria [35]. Este modelo permitió establecer las prioridades de la campaña de control contra la malaria a través del uso de insecticidas en aerosol. Esto condujo entre los años 50 y 60 a la erradicación de la enfermedad en Europa y Estados Unidos [36]. A partir del trabajo realizado por Ross y Macdonald, se han desarrollado una gran cantidad de trabajos orientados a modelar diferentes procesos que representan un papel importante en la transmisión de la enfermedad. Los primeros procesos incluidos como extensiones al modelo de Ross-Macdonald, fueron la adquisición de inmunidad temporal en la población de humanos y la inclusión de la etapa de maduración del parásito como retardo para llegar a un estado de infección [41, 8]. También, se ha incluido la posibilidad de reinfección [21], la presencia de resistencia del parásito a los tratamientos [26], fenómenos de migración [8] y representación estacionaria de la malaria [18, 48, 49] entre otros. Otro tipo de estudios se han orientado en analizar el efecto de diferentes estrategias de control por medio de modelos como el de Ross y Macdonald [10, 21]. Además, existe un gran número de estudios enfocados en el cálculo del R_0 , el cual indica el número de nuevas infecciones que se pueden generar a partir de un individuo infectado (Humano o vector) [53, 42, 56].

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas de manipulación genética de los mosquitos como una alternativa para el control de la población de vectores [7]. Una de estas estrategias busca reducir sustancialmente la población de vectores liberando machos estériles que compiten con los mosquitos silvestres por la oportunidad de aparearse. Existe una estrategia que consiste en la propagación de un gen que induce la muerte de las hembras descendientes [32, 47]. Otro tipo de estrategia que ha reportado un creciente éxito, es el desarrollo de mosquitos genéticamente modificados incapaces de transmitir el parásito [22, 24]. A pesar del éxito reportado para las diferentes técnicas, son muchas las consideraciones que se deben tener en cuenta a la hora de llevar la implementación de este tipo de técnicas a un ecosistema real. Por esta razón se han realizado un gran número de trabajos orientados a determinar experimentalmente si los mosquitos transgénicos estarían en condiciones de competir con una población silvestre. Estos trabajos tienen como objetivo caracterizar la aptitud (capacidad para reproducirse y sobrevivir) de las poblaciones transgénicas. Moreira *et al.* fueron los primeros en encontrar por medio de experimentación que el parásito *Plasmodium* generaba en los vectores infectados un decrecimiento de la capacidad para reproducirse [38]. En estudio posterior, Marrelli *et al.* reafirmaron el hallazgo de Moreira *et al.*, pero además encontraron que los mosquitos transgénicos incapaces de transmitir el parásito presentaban una ventaja en la aptitud debido al bloqueo del ciclo de vida del parásito. Sin embargo, se presentaba también un costo en la aptitud del mosquito debido a la manipulación genética [33]. A partir de estos resultados varios autores han tratado de caracterizar tanto el costo, como el beneficio de ser transgénico [28, 29, 34].

A pesar de los hallazgos sobre el costo asociado a la población de mosquitos transgénicos las estrategias de control genético siguen siendo consideradas como una alternativa potencial para el control de la epidemia. Por tal razón, se han desarrollado diferentes estudios orientados al análisis de la dinámica de la epidemia, tras la introducción de una población de vectores transgénicos [1, 62, 15, 50]. Estos estudios buscan evaluar como el costo y beneficio en la aptitud podrían afectar el desempeño de la aplicación de este tipo de estrategias para el control de la malaria.

Boëte y Koella desarrollaron un modelo basado en ecuaciones diferenciales que describe la propagación del gen que otorga incapacidad para transmitir el parásito. Los autores concluyeron que la reducción de la prevalencia de la enfermedad sólo era posible si el mosquito transgénico fuera ciento por ciento refractario a la transmisión del parásito [6]. Lambrechts *et al.* estudiaron la dinámica de la población de mosquitos sin considerar un modelo epidemiológico. Los autores asocian a la población modificada genéticamente un costo y un beneficio por ser transgénico, pero afirman que el beneficio se puede opacar por el alto costo. Lambrechts *et al.* concluyen que sólo se puede reducir sustancialmente la epidemia si la población de mosquitos silvestres se conduce a la extinción [28]. Jia Li desarrolló un modelo en tiempo discreto para caracterizar la interacción entre una población de mosquitos silvestres y una población transgénica sin considerar fenómenos epidemiológicos. El autor supuso que la población transgénica estaba sólo compuesta por vectores homocigotos. Su análisis muestra que el modelo posee tres puntos de equilibrio, de los cuales en dos la población transgénica sobrevive [30]. Posterior a este trabajo, el mismo Jia Li desarrolló un modelo basado en ecuaciones diferenciales para describir el mismo sistema visto en [30]. Este trabajo consideró diferentes funciones para representar las tasas de apareamiento y caracteriza los puntos de equilibrio del modelo y su estabilidad. Para las diferentes tasas de apareamiento establece las condiciones para las cuales la población transgénica podría sobrevivir [31]. Rafikov *et al.* desarrollaron un modelo basado en ecuaciones diferenciales sin considerar la reproducción sexual, por lo cual la población transgénica se representa por un solo genotipo. Además, usaron algunos resultados sobre control óptimo y leyes de realimentación lineal para encontrar una ley de control que conduzca a la erradicación de la enfermedad. Los autores concluyen que es posible erradicar la enfermedad por medio de una liberación masiva de un alto número de vectores transgénicos que supere la población inicial de vectores silvestres [48]. En una publicación posterior Rafikov *et al.* aplicando el mismo modelo del trabajo anterior, considerando realimentación no lineal, encontraron una ley de control óptima que conducía a la erradicación de la enfermedad tras la liberación de una gran cantidad de mosquitos transgénicos. Sin embargo, los mismos autores afirmaron que la implementación de una estrategia de control a través de liberación masiva de organismos transgénicos podría ser cuestionable por el impacto ecológico que generaría [49]. Schaf-

fer y Bronnikova desarrollaron un modelo basado en las ecuaciones básicas de Ross-Macdonald para representar la dinámica de la interacción entre mosquitos silvestres y transgénicos incluyendo el proceso epidemiológico. Los autores también consideran la población transgénica compuesta por un solo genotipo pero consideran el posible costo y beneficio reportado para la población transgénica [34]. Los autores afirman que la malaria no puede ser conducida a la erradicación aunque, plantean como alternativa introducir la población transgénica en un estado para el cual la población de mosquitos silvestres y la prevalencia de la enfermedad se encuentre reducida a causa de variaciones climáticas [52].

El propósito de esta tesis es obtener un modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales que describa la dinámica de la transmisión de la malaria bajo la implementación de control genético. La estrategia de control genético considerada corresponde a vectores transgénicos incapaces de transmitir el parásito. Además, se busca identificar bajo que circunstancias es posible disminuir sustancialmente la prevalencia de la enfermedad o incluso llegar a la erradicación de la misma.

1.2 Solución Propuesta

En esta tesis se desarrolló un modelo basado en ecuaciones diferenciales para describir la dinámica de la propagación de un gen transgénico en una población de vectores silvestres y su efecto en la prevalencia de la epidemia en los humanos. Para obtener este modelo se llevaron a cabo los siguientes pasos:

1. Análisis detallado de los modelos utilizados para describir la dinámica de la interacción entre una población de mosquitos silvestres y una población de mosquitos transgénicos, evaluación de las ventajas y desventajas de cada uno de los modelos y construcción de un modelo propio que recoge las necesidades específicas de este problema.
2. Revisión bibliográfica de los modelos epidemiológicos clásicos para la malaria, evaluación de las características principales de cada modelo y desarrollo de un nuevo modelo resultado de la extensión de los modelos estudiados para satisfacer las necesidades específicas de este problema.
3. Análisis detallado del efecto de los parámetros utilizados para el modelado de los procesos epidemiológicos, búsqueda de los parámetros más relevantes para la caracterización de diferentes zonas por su nivel de incidencia de la enfermedad y elección de un conjunto de parámetros que corresponden a una zona de alta incidencia de malaria.
4. Simulación de diferentes situaciones que corresponden a comportamientos esperados en la naturaleza con el objetivo de analizar la coherencia del modelo frente al proceso descrito.

Este modelo se puede utilizar para evaluar el efecto de la introducción de mosquitos transgénicos homocigotos sobre la dinámica de la transmisión de la malaria. Tiene en cuenta diferentes niveles de adaptabilidad para cada una de las poblaciones de mosquitos y se pueden considerar diferentes niveles de resistencia a la transmisión en los mosquitos transgénicos. También, se puede tener en cuenta la introducción de mosquitos heterocigotos como una alternativa en la condición inicial de la invasión. No se considera variación temporal de los parámetros.

1.3 Contenido de la Tesis

Los resultados de esta propuesta se fundamentan en la teoría del modelado matemático para la malaria y en un análisis de la teoría de evolución genética bajo reproducción sexual. Inicialmente se recopiló la información necesaria sobre la malaria y las estrategias de control clásicas y modernas. Esta información se presenta brevemente en el capítulo dos. En el capítulo tres se presenta un marco teórico sobre los modelos epidemiológicos para la malaria así como algunos conceptos básicos en genética evolutiva. El capítulo cuatro describe la construcción, suposiciones básicas, parámetros y limitaciones del modelo. El capítulo cinco presenta un análisis detallado del modelo. Se hallan puntos de equilibrio

y se estudia su estabilidad, se realiza un diagrama de bifurcaciones y se presentan los resultados en términos del efecto de la estrategia de control sobre la epidemia. Finalmente, en el capítulo seis se presentan las conclusiones y se proponen trabajos futuros.

Capítulo 2

Malaria y estrategias de control

La malaria ha sido catalogada por la Organización mundial de la salud (OMS) como una de las enfermedades de mayor impacto en salud pública a nivel mundial. Se estima que en África la enfermedad es responsable del 20% de las muertes infantiles [60]. Actualmente, el uso de las estrategias clásicas desarrolladas para controlar la enfermedad no ha tenido el suficiente efecto en la disminución de la misma. Por esta razón, es necesario el desarrollo de proyectos de investigación multidisciplinarios con el objetivo común de unir fuerzas en la lucha contra la malaria. Este capítulo presenta una descripción de la enfermedad y de las principales políticas implementadas para el control de la epidemia.

2.1 Descripción de la enfermedad

La malaria o paludismo es una enfermedad infecciosa presente en una gran cantidad de regiones a nivel mundial. Es típica de zonas tropicales de algunos países asiáticos, africanos y latinoamericanos. Se produce por parásitos del género *Plasmodium*, del cual existen cuatro especies que generan la malaria en los humanos.

- *Plasmodium falciparum*
- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium ovale*
- *Plasmodium malariae*

Los tipos más comunes son *P. falciparum* y *P. vivax*, pero el tipo que más muertes causa anualmente en el mundo es el *P. falciparum*.

Esta enfermedad se denomina transmitida por vector, ya que la infección en los humanos es sólo posible por medio de un agente intermedio denominado vector, a excepción de la transmisión del parásito por parte de una mujer en estado de embarazo al feto. El mosquito del género *Anopheles* es el vector responsable de la transmisión de la malaria. Realmente, los vectores están compuestos sólo por la población de hembras, ya que estas necesitan ingerir sangre de un vertebrado para poder completar con el desarrollo de sus huevos. Existen aproximadamente 400 especies de *Anopheles* de las cuales 40 especies transmiten los cuatro tipos de parásito que producen la malaria humana. El *Anopheles gambiae* es una de las especies más reconocida por ser el principal vector transmisor del *Plasmodium falciparum* [11]. En Colombia el *P. vivax* es el parásito que más casos de infección genera, sin embargo, las infecciones más graves se presentan por *P. falciparum* [55]. Las principales especies de mosquito *Anopheles* encargadas de la transmisión del parásito reportadas para el territorio colombiano son: *Anopheles albimanus*, *Anopheles darlingi* y *Anopheles nuñeztovari* [44].

La malaria está presente en 109 países alrededor del mundo y se calcula que produce anualmente 243 millones de casos, en su mayoría niños y adultos mayores. Además, produce alrededor de un millón de muertes anuales alrededor del mundo donde los países africanos y asiáticos son los más afectados.

Debido al calentamiento global la malaria podría expandirse a países donde ya había sido erradicada y podría llegar a duplicar el número de casos reportados en tan solo 20 años.[60]

Síntomas

Los síntomas más comunes que presenta un humano infectado con malaria son fiebre, escalofríos, sudoración excesiva y dolor de cabeza. En ciertos casos puede producir defectos en la coagulación sanguínea, insuficiencia renal o hepática, trastornos del sistema nervioso central y coma. Estos síntomas se hacen visibles pasados de 7 a 14 días de la transmisión del parásito o más dependiendo de la especie del *Plasmodium* y pueden durar varias semanas [61].

Ciclo de vida del parásito

El ciclo de vida del parásito se divide en dos grandes etapas según el tipo de reproducción que se lleve a cabo. Comenzando por el ciclo de reproducción sexual se tiene al parásito dentro del mosquito anopheles, en donde estando en la etapa de gametocitos masculino y femenino se diferencian en gametos. Al reproducirse sexualmente se producen los cigotos, estos a su vez producen oocinetos, los cuales deben invadir la pared intestinal del vector donde se desarrollan en ooquistes. Los ooquistes permanecen en el intestino del vector el tiempo necesario para su maduración, luego abandonan el intestino y se rompen generando esporozoitos, los cuales son infecciosos para los humanos. El parásito en esta etapa debe llegar hasta la glándula salivar del mosquito para luego ser inoculado en la sangre o el sistema linfático del humano. Los esporozoitos deben llegar hasta los hepatocitos del hígado del huésped humano donde se multiplican por disgregación. Tras la ruptura de un hepatocito aparecen los merozoitos, estos invaden el torrente sanguíneo infectando los glóbulos rojos y multiplicándose de nuevo por reproducción asexual (8-20 nuevos merozoitos cada 48-72 horas). Pasado un tiempo de maduración las células se rompen generando más merozoitos, algunos vuelven a invadir el torrente sanguíneo y otros se diferencian en gametocitos femeninos y masculinos. Por último un mosquito sano pica a un humano infectado absorbiendo gametocitos y vuelve a comenzar el ciclo de vida del parásito (ver figura 2.1) [16].

Impacto económico

Además de los grandes problemas de salubridad que genera la malaria a nivel mundial, también genera un gran impacto económico sobre todo en las zonas más vulnerables a la epidemia. En estas zonas donde la malaria se considera endémica, se calcula que alrededor del 40 % de los gastos en salud pública se dedican al tratamiento de la malaria, del 30 % al 50 % de la ocupación hospitalaria es a causa de complicaciones médicas por esta enfermedad y el 60 % de visitas clínicas se generan por síntomas de malaria. Esto en algunos países ha conducido a la reducción del producto interno bruto hasta en el 1.3 % [61].

2.2 Estrategias de control clásicas

En 1947 nace la primera campaña para la erradicación de la malaria debido al grave estado de salubridad de los Estados Unidos para la época. Su principal herramienta fue el uso de dicloro difenil tricloroetano (DDT) en aerosol como insecticida para el control de la población de vectores acompañado por el control de estancamientos de agua para reducir las posibilidades de reproducción de los mosquitos. Esta campaña logró entre 1947 y 1951 eliminar la enfermedad en EEUU.

En 1955 la organización mundial de la salud (OMS) lanza el programa global para la erradicación de la malaria con dos herramientas principales: El uso de la cloroquina como medicamento principal para combatir y prevenir la malaria y el DDT como insecticida para el control de la población de vectores. Sin embargo, el programa global para la erradicación de la malaria dejó de ser considerado

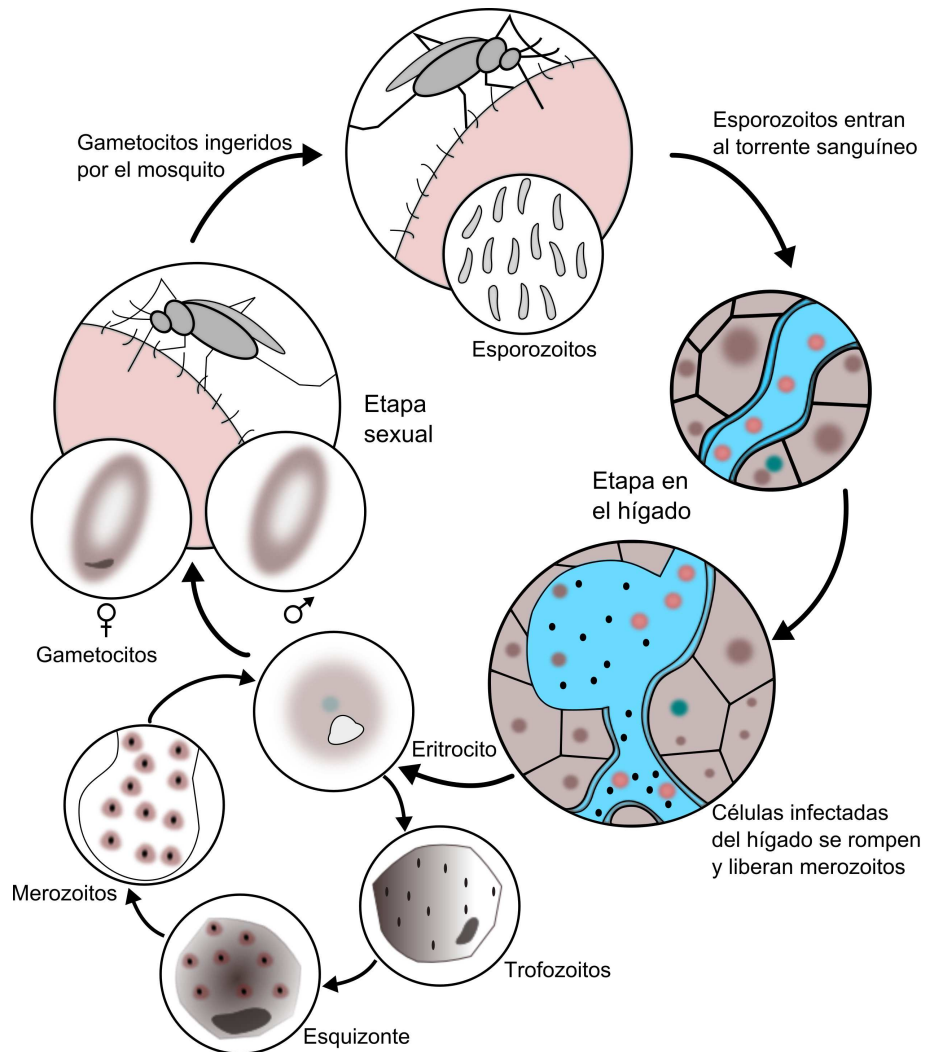


Figura 2.1: Ciclo de vida del *plasmodium* (basada en [37]).

como un objetivo principal de la OMS en 1972. A pesar de esto, sus lineamientos facilitaron las nuevas investigaciones para desarrollar estrategias de control eficientes en la eliminación de la malaria [16].

Estas estrategias pueden ser clasificadas en dos tipos según la población hacia la cual están enfocadas. La primera se basa en el control de la malaria por medio de intervenciones en la población de humanos y la segunda se enfoca en la intervención de la población de vectores.

Estrategias de control que intervienen la población de humanos

Dentro de esta categoría de herramientas de control se encuentran:

- Las vacunas:
 - Las vacunas contra la malaria se clasifican en tres tipos según la etapa de desarrollo del parásito que desea bloquear:
 - Pre-eritrocítica
 - Eritrocítica

– Multi-agente y Multi-etapa.

Las vacunas pre-eritrocíticas son las de más desarrollo y las que más expectativas generan actualmente. Se basan en el bloqueo del parásito en su etapa de esporozoito para evitar que el parásito llegue a la sangre y se desarrolle en merozoito. El primer desarrollo se logró en 1960 al inmunizar contra la malaria roedores después de un tratamiento con esporozoitos irradiados. Este experimento permitió identificar en los organismos inmunizados el antígeno reconocido por el sistema inmune que conducía al bloqueo del parásito en su etapa de esporozoito. El antígeno resultó ser una proteína ubicada en la superficie de los esporozoitos denominada circumsporozoitos (CSP). A partir de la identificación de esta proteína, todas las vacunas fundamentadas en el uso de CSP junto con otra serie de antígenos pre-eritrocíticos conforman las vacunas más prometedoras contra la malaria [45].

Las vacunas Eritrocíticas buscan bloquear el desarrollo del parásito en la etapa en la cual ya ha invadido la sangre y se desata la producción de merozoitos. Este tipo de vacunas utiliza un antígeno identificado en la superficie de los merozoitos denominado (*Merozoite surface protein MSP*) [37]. La primer candidata conocida como *Spf66* utilizó una combinación de péptidos extraídos de los merozoitos del parásito *P. falciparum* que producían protección en los monos *Aotus*. La evaluación de la vacuna en condiciones naturales no fue lo suficientemente eficaz [37].

Dentro de la última clase de vacunas se encuentran las que buscan bloquear el parásito en diferentes etapas de su ciclo de vida. Utilizan antígenos de la etapa pre-eritrocítica como el CSP, utiliza antígenos identificados en la etapa de maduración del parásito en el hígado y antígenos propios de la etapa de infección en la sangre. El desarrollo de vacunas candidatas de este tipo sigue teniendo una gran actividad aun cuando no se han reportado resultados satisfactorios [45].

En la actualidad la vacuna *RTS, S* es la candidata que ha llegado más lejos en los ensayos de vacunas. Esta ha sido desarrollada gracias a la alianza entre la *PATH Malaria Vaccine Initiative* (un concesionario de la Fundación Gates), la empresa farmacéutica *GlaxoSmithKline*, y el *Walter Reed Army Institute of Research*. Esta vacuna demostró una eficacia en fase II del 65.9%. La vacuna entró en fase III en mayo de 2009 y se espera finalice esta fase a principios de 2011 [3].

- Los medicamentos

El primer tratamiento reportado para la malaria fue la *Quinina*, la cual se obtiene como derivado de la corteza del árbol *Cinchona* que florece en Perú, Ecuador, Colombia y Bolivia. Este componente se conoció hasta finales de 1930 como el único tratamiento eficaz contra la malaria. En la actualidad, la quinina sigue siendo utilizada pero sólo en casos severos de malaria ya que presenta fuertes efectos secundarios como cólicos abdominales o estomacales, diarrea, náuseas o vómito. La gran mayoría de medicamentos utilizados son derivados de la quinina [5].

La cloroquina se introdujo como tratamiento para la malaria a finales de 1940 después de la segunda guerra mundial. Se consideró como una de las herramientas más efectivas contra todas las clases de malaria humana y presentaba pocos efectos secundarios. En 1953 se reportaron las primeras cepas del parásito *P. falciparum* que presentaban resistencia al tratamiento con este tipo de medicamento. En 1983 ya se había detectado resistencia del *P. falciparum* al tratamiento con cloroquina en la gran mayoría de zonas con presencia de malaria a nivel mundial [5].

En 1973 se reportó el primer cambio de la cloroquina como principal medicamento para el tratamiento de malaria por *sulfadoxina-pirimetamina*. Sin embargo el primer país Africano que hizo el cambio oficial en la políticas de salud pública fue Malawi en 1993 [54]. La resistencia por parte del parásito a la *sulfadoxina-pirimetamina* se reportó tan solo un año después de su aplicación. Sin embargo la *sulfadoxina-pirimetamina* sigue siendo utilizada como tratamiento en los casos

de malaria que no se consideran críticos [39].

En 1972 investigadores chinos descubrieron en la artemisinina una respuesta favorable al bloqueo del parásito *P. falciparum* y *P. vivax* generando así una nueva esperanza para el tratamiento eficaz contra la malaria. La artemisinina proviene de la *Artemisia annua* L. un arbusto utilizado en la medicina tradicional china. Reportes mostraron que bloqueaba el parásito con mayor rapidez que los tratamientos anteriores e incluso fue eficaz contra infecciones resistentes a la cloroquina. La artemisinina y sus derivados se pueden suministrar por vía oral, intramuscular (soluble en aceite o en agua), intravenosa, o en forma de supositorios [58]. En 1993 la OMS propuso regular la fabricación y distribución del tratamiento basado en artemisinina y sus derivados en países como China, Vietnam y algunos países africanos para evitar que la producción y distribución desmesurada e ilegal pudiera generar la aparición temprana de resistencia por parte del parásito al tratamiento. Pero esto no fue suficiente y a finales del 2003 se reportaron los primeros indicios de mutaciones en el parásito que lo podrían hacer resistente a la artemisinina pero concluyeron que aún no existía selección de la mutación [40]. En enero de 2006 confirmaron resistencia al tratamiento en la frontera entre Camboya y Tailandia [43], haciendo necesaria la aplicación de terapias que combinan diferentes drogas derivadas de la artemisinina [46].

Control de los vectores

Con la aparición de la resistencia del mosquito al DDT, la OMS resolvió implementar políticas de control específicas por región y por país según sus características medioambientales. Estas políticas buscaban integrar el uso de métodos químicos y naturales para reducir la transmisión de la malaria [20]. Estos métodos de control fueron clasificados en dos categorías:

- Intervención sobre la población de mosquitos adultos
- Intervención sobre la población de larvas.

Dentro de la primera categoría se encuentra las redes mosquiteras tratadas con insecticida y el uso de insecticidas residuales en aerosol recomendados por la OMS dentro de las casas. El efecto de los insecticidas residuales en aerosol ((IRS) por sus siglas en inglés) puede permanecer en las casas en donde fue aplicado desde 3 a 12 meses, lo cual hace muy efectiva su aplicación unos meses antes de las temporadas lluviosas. Sin embargo, para obtener resultados significativos en la reducción de la transmisión de la malaria es necesario aplicar IRS en por lo menos el 85 % de las casas del área en riesgo. Entre los años 50 y 60 la OMS condujo a la erradicación de la enfermedad en Europa y Estados Unidos por medio el uso de DDT como insecticida residual. Esta campaña perdió efectividad con la aparición de resistencia del mosquito al insecticida [59].

En la segunda categoría se encuentra el uso de larvicidas y la gestión medioambiental. El uso de los larvicidas es limitado ya que debe ser aplicado directamente en el hábitat de las larvas. Su efectividad depende de la especie de mosquito, condiciones medioambientales y de la calidad del agua. Las gestiones medioambientales a diferencia de los insecticidas y larvicidas son estrategias de control a largo plazo. Al igual que los larvicidas, son estrategias orientadas a zonas donde se tiene bien identificado el hábitat de las larvas. Generalmente se aplican a pequeña escala, es decir en zonas de área limitada, e.g regiones urbanas. Las gestiones medioambientales se pueden aplicar a través de modificaciones o manipulaciones del medio ambiente. Las modificaciones medioambientales corresponden en su mayoría a cambios en el paisaje para evitar los estancamientos de agua. La inversión de capital generalmente es alta y los resultados a muy largo plazo. Las manipulaciones medioambientales son actividades recurrentes, ya sean para drenar zonas de estancamientos de agua o para el control de larvas dentro de las zonas de reproducción. Un ejemplo de una estrategia clásica de manipulación ambiental es la introducción de peces depredadores de larvas dentro de lagunas. Sin embargo esto puede conducir a un desequilibrio del ecosistema por la introducción de una especie foránea, ya que esta especie consumiría recursos que probablemente son el sustento de una especie nativa del ecosistema manipulado.[20].

Las modificaciones genéticas de los vectores son estrategias de control implementadas sobre la población de mosquitos y deberían ser consideradas en esta sección, pero debido a la importancia dentro de este trabajo serán consideradas en una sección aparte.

2.3 Herramientas genéticas para el control por vectores

Debido a la creciente evolución de las técnicas de manipulación genética en insectos y al surgimiento de la resistencia de los vectores a los insecticidas [2], las herramientas de control genético (uso de mosquitos genéticamente manipulados) se consideran como una alternativa en la lucha contra la malaria.

El concepto de control genético de las enfermedades transmitidas por vector lo introdujo Chris Curtis en 1968 sin mayor aceptación. En 1980, el avance en la manipulación molecular de la *Drosophila melanogaster* o mosca de la fruta, generó la revalidación de la teoría de Curtis y tomó importancia dentro de las políticas para el control de la malaria [1]. En 1991 la OMS evaluó el control genético como estrategia para el control de la malaria y estableció tres objetivos principales [57]:

- El desarrollo de técnicas en ingeniería genética que puedan ser usadas en los vectores que transmiten la malaria.
- Identificación de genes efectores que puedan bloquear el ciclo de transmisión del *Plasmodium*.
- Desarrollo de métodos de implementación eficientes que conduzcan a la fijación del gen efector en poblaciones naturales de vectores.

La aplicación del control genético para el caso de la malaria se puede realizar a través de dos principios: (i) reducción de la población de mosquitos; (ii) reducción de la población del parásito [1]. Las estrategias de control genético enmarcadas dentro del primer principio hacen uso de las herramientas clásicas, como lo son las técnicas de mosquitos estériles (TME). Estas técnicas han sido usadas con éxito como control de plagas agrícolas.

Las TME se basan en la producción en masa de mosquitos a los cuales se les induce esterilidad por medio de irradiación [25]. La población a liberar sólo puede estar compuesta de machos y se debe hacer en grandes cantidades. Una de las debilidades más grandes se debe precisamente a la necesidad de clasificar a la población de mosquitos estériles en machos y hembras, ya que para considerar esta técnica segura para la comunidad y el medio ambiente, la liberación de los mosquitos estériles no puede estar contaminada con hembras irradiadas [62]. Otra debilidad de esta técnica es la poca aptitud para aparearse que poseen los machos estériles en comparación con los machos silvestres. El proceso de irradiación es el responsable de la disminución en la capacidad para aparearse de los mosquitos estériles, en ocasiones esto puede conducir al fracaso de la técnica de control [62].

Otra técnica relacionada con la TME, es el desarrollo de vectores transgénicos que poseen un gen mortal. Esta técnica consiste en insertar un gen letal bajo el control de un promotor específico para el desarrollo de las hembras. Este gen es heredado tanto por hembras como por machos pero sólo se expresa en las hembras. La expresión del gen se puede bloquear por medio de tratamiento con tetraciclina. Para su producción en laboratorio, el tratamiento con tetraciclina se mantiene constante, pero a la hora de la clasificación de la población transgénica en machos y hembras para la liberación, se detiene el tratamiento con tetraciclina lo cual produce la muerte de todas las hembras. Cuando un macho homocigoto para el gen mortal se aparea con una hembra silvestre, todas las crías serán heterocigotos y sin la presencia de la tetraciclina las hembras morirán, conduciendo así al decrecimiento de la población. Esta técnica ha sido aplicada con éxito para la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), mostrando así la posibilidad de llegar a su aplicación en los vectores de la malaria [62].

Las técnicas anteriores involucran un riesgo a nivel ecológico debido a la posible alteración de cadenas tróficas dependientes de las poblaciones de mosquitos. Esto quiere decir que posterior a la

eliminación total de una población de mosquitos, todos los animales que se alimentaban de mosquitos podrían sufrir un desequilibrio ecológico que conduzca a la emigración de estas especies. Además, estas técnicas pueden llegar a ser inestables frente a invasiones por parte de poblaciones silvestres vecinas. Por esta razón se ha desarrollado otro tipo de técnicas de control genético enfocadas en el segundo principio.

El control genético enfocado en la reducción de la población del parásito consiste en la producción de mosquitos genéticamente manipulados incapaces de transmitirlo a los humanos. Los primeros mecanismos utilizaron herramientas aplicadas con éxito sobre *Drosophila melanogaster* para demostrar la posibilidad de insertar un gen sintético en una cepa de mosquitos transmisores de la malaria [7]. Posteriormente se desarrolló un mecanismo genético empleado para inducir en los mosquitos la incapacidad de transmitir el parásito. Este mecanismo se basó en el desarrollo de un gen sintético *SM1* que produce una proteína que evita que el parásito cruce el intestino del mosquito para llegar a la glándula salivar (ver figura 2.2) [22]. El éxito de esta estrategia de control depende en gran medida de la capacidad de adaptación y competencia de los mosquitos transgénicos frente a los mosquitos silvestres. Estudios recientes han encontrado que los vectores transgénicos en el laboratorio, pueden llegar a tener una mayor aptitud (capacidad de reproducción y supervivencia de las larvas) al alimentarse de sangre infectada con el parásito [33, 29]. Sin embargo, este hecho no demuestra que en condiciones de competencia e interacción natural esta ventaja en la aptitud conduzca a la fijación del gen en la población silvestre, debido a la existencia de un costo asociado a ser transgénico [15].

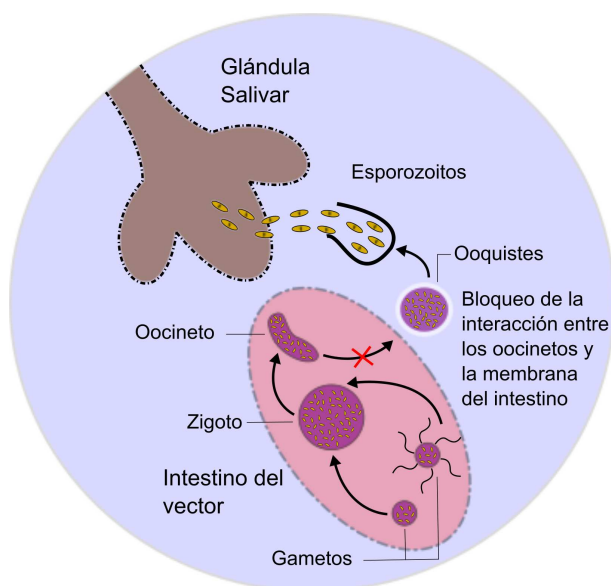


Figura 2.2: Bloqueo del ciclo de vida del parásito dentro del vector (basada en [63]).

En la actualidad el desarrollo de las técnicas para el control genético de la malaria ha tomado una mayor relevancia y por tal razón se han reportado resultados satisfactorios para el bloqueo de la transmisión del *P. berghei*, [22, 24], también del *P. gallinaceum* en un *Aedes aegypti* [27]. Lycett *et al.* reportaron la expresión de un gen, condicionado al tratamiento con tetraciclina en el vector *Anopheles stephensi* [32].

2.4 Resumen

En este capítulo se presentó una breve descripción de la malaria, así como de las principales estrategias de control implementadas para contener la epidemia. La descripción de la enfermedad contempló información acerca de los síntomas, el ciclo de vida del parásito y el impacto económico que genera

la enfermedad en países subdesarrollados. Luego se realizó una introducción a las estrategias clásicas de control como las vacunas, los medicamentos y las estrategias orientadas al control de la población de vectores. También se presentó una breve reseña de las herramientas de control modernas como el control genético. Dentro de estas estrategias se mencionan las técnicas basadas en la producción de mosquitos estériles y la producción de mosquitos genéticamente manipulados, incapaces de transmitir el parásito a los humanos. La implementación de la última estrategia de control genético se considera en el modelo que se desarrollará en el capítulo 4. En el siguiente capítulo se presentan los conceptos básicos necesarios para el planteamiento del modelo.

Capítulo 3

Conceptos básicos sobre modelos epidemiológicos y genética evolutiva

La epidemiología puede definirse como el estudio de los procesos naturales que involucran la transición salud-enfermedad desde el punto de vista de poblaciones y comunidades [4]. Un modelo epidemiológico intenta describir los fenómenos macroscópicos asociados a la propagación de una enfermedad, buscando realizar predicciones que sean útiles en la evaluación de programas de control y, a su vez, intentar hacer sugerencias para buscar el camino que conduzca al mejoramiento de las herramientas de prevención [19]. Este capítulo presenta una breve descripción del nacimiento de los modelos epidemiológicos, del planteamiento de los primeros para la malaria y las diferentes extensiones de estos. También se presentan una serie de conceptos básicos en genética evolutiva que serán de utilidad para el planteamiento del modelo propuesto en el siguiente capítulo.

3.1 Modelos en epidemiología

El primer acercamiento entre el modelado matemático y los fenómenos epidemiológicos lo realizó Ronald Ross in 1911 quien introdujo el concepto de compartimentos y acción de masa en tiempo continuo. Su trabajo influyó al científico Anderson Gray MacKendrick quien desarrolló los primeros modelos epidemiológicos para enfermedades tropicales entre las cuales se encontraba la malaria [51]. En 1927 MacKendrick y de W. O. Kermack desarrollaron el primer modelo, basado en ecuaciones diferenciales, capaz de describir el rápido aumento y la posterior disminución en el número de pacientes infectados en una epidemia, este fenómeno se observó en epidemias como la de hepatitis en Somalia (1986) y la de cólera en Londres (1865) [19].

El modelo de Kermack y MacKendrick consistía de tres ecuaciones diferenciales no lineales acopladas:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) \quad (3.1)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \frac{1}{\tau}I(t) \quad (3.2)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = -\frac{1}{\tau}I(t) \quad (3.3)$$

Donde la población total se divide en tres clases: $S(t)$ denota el número de personas susceptibles a la enfermedad, pero aún no contagiadas, $I(t)$ denota el número de personas infectadas y $R(t)$ denota el número de personas removidas; ya sea por aislamiento, inmunización (por ejemplo vacunación) o recuperación. El modelo se basa en las siguientes suposiciones:

- La población se considera cerrada; es decir, no se consideran nacimientos ni muertes.

$$[S(t) + I(t) + R(t)]' = 0 \quad ; \quad S(t) + I(t) + R(t) = K$$

- Se considera una población homogéneamente mezclada, lo cual significa que se puede expresar la propagación de la enfermedad por medio de la ley acción de masas. Por lo tanto, la tasa de transición entre susceptible e infectado, es proporcional al número de susceptibles y al número de infectados. La tasa de contactos por unidad de tiempo βK , es el promedio de contactos exitosos por infectado por unidad de tiempo. Se considera como contacto exitoso entre un individuo infectado y uno susceptible, aquel que conduce a la infección del individuo susceptible. Así, el número promedio de individuos susceptibles que pasan a ser infectados por unidad de tiempo es $\beta S(t)I(t)$.
- Los individuos se recuperan o remueven a una tasa proporcional al número de individuos infectados. τ representa la duración media de la infección.

Este modelo se puede simplificar al expresar a $R(t) = K - S(t) - I(t)$ en donde K representa el tamaño de la población total. Este modelo es conocido como el modelo tipo *SIR* o modelo (Kermack-Mackendrick). Los modelos del tipo *SIR* son muy utilizados para describir enfermedades transmitidas por agentes virales, tales como la hepatitis, sarampión y el cólera [19].

Modelo Ross-Macdonald

Ronald Ross es conocido como el padre de los modelos epidemiológicos gracias a su trabajo en el modelado de la malaria. Ross, como resultado de sus estudios, propuso al mosquito del género *Anopheles* como vector de la malaria ocho años antes de su descubrimiento. Además su modelo permitió concluir que la aplicación de estrategias integradas de control por vectores eran más útiles que la aplicación individual de cada estrategia. A pesar de los resultados obtenidos, su trabajo fue ignorado por largo tiempo.

Pasados algunos años durante los cuales el modelo de Ross seguía siendo ignorado, en 1950 George Macdonald retomó el trabajo realizado por Ross bajo principios y objetivos similares. En 1956 Macdonald publicó un modelo como una extensión del modelo construido por Ross el cual desde entonces se conoce como el modelo de *Ross-Macdonald* [35].

El modelo Ross-Macdonald es un modelo compartimental basado en ecuaciones diferenciales ordinarias, que describe las interacciones entre la población de mosquitos y humanos en el proceso de transmisión de la malaria. El modelo divide cada población en dos compartimentos: susceptibles e infectados. La Tabla 3.1 resume las suposiciones básicas del modelo.

Tabla 3.1: Suposiciones básicas modelo Ross-Macdonald [4]

Las poblaciones de humanos y vectores se mantienen constantes en el tiempo. Son poblaciones cerradas.
Las poblaciones de humanos y vectores son homogéneas en cuanto susceptibilidad, exposición, etc.
Se ignoran los tiempo de incubación dentro de los humanos y mosquitos.
Se ignora la adquisición gradual de inmunidad en los humanos.
Se ignora la mortalidad en los humanos.
Los mosquitos no se recuperan.
No se considera muerte inducida por la enfermedad en los humanos ni en los vectores.
No se produce superinfección en humanos o mosquitos. Sólo se infectan los susceptibles.

El modelo consiste en:

$$\frac{dx}{dt} = ab\frac{M}{N}y(1-x) - \gamma x \quad (3.4)$$

$$\frac{dy}{dt} = acx(1-y) - \mu y \quad (3.5)$$

$$(3.6)$$

Donde x , y son la fracción de humanos y vectores infectados, respectivamente; $\frac{M}{N}$ es el número de hembras del mosquito por persona en un punto de equilibrio libre de la infección; a es la tasa *per cápita* de picadas de los mosquitos en los humanos; b es la probabilidad de infección de un humano susceptible por la picada de un mosquito infectado; c es la probabilidad de infección de un vector susceptible al picar de un humano infectado; γ es la tasa a la cual los humanos se recuperan de la infección; μ es la tasa *per cápita* de muerte de los mosquitos. El parámetro a también se define como $a = h/\delta$ donde h es la proporción de comidas sanguíneas realizadas sobre humanos. El parámetro δ es el período de tiempo entre dos comidas sanguíneas consecutivas y se conoce como ciclo *gonotrófico* [51]. Cuando se tiene $h = 1$ se dice que los vectores son antropofílicos. En la figura 3.1 se muestra el diagrama compartimental y en la tabla 3.2 se resumen los parámetros del modelo.

Tabla 3.2: Parámetros modelo Ross-Macdonald

M	Tamaño de la población de vectores
N	Tamaño de la población de humanos
a	Tasa de picadas sobre humanos por mosquitos por unidad de tiempo
h	Proporción de comidas sanguíneas de origen humano
δ	Duración del ciclo gonotrófico
b	Probabilidad de que una picada origine un humano infectado
c	Probabilidad de que una picada origine un vector infectado
γ	Tasa <i>per cápita</i> de recuperación de los humanos.
μ	Tasa <i>per cápita</i> de mortalidad de los vectores.

El modelo de Ross-Macdonald fue una de las herramientas más importantes para entender el comportamiento de la transmisión de la malaria. Este modelo permitió mostrar como la transmisión de la enfermedad podía ser atacada a través del control de la población de hembras adultas de los mosquitos *Anopheles*. Esta importante conclusión fue adoptada por la OMS para impulsar la campaña que finalizó con la erradicación de la malaria en Europa y Estados Unidos [36]. Esto muestra la importancia del desarrollo de modelos en epidemiología que permitan obtener información relevante sobre el comportamiento de alguna enfermedad. Los modelos también permiten comparar de forma sistemática diferentes alternativas para el control de una epidemia además de generar fundamentos analíticos para la toma de decisiones.

Tanto el modelo de Kermack y MacKendrick como el modelo de Ross-Macdonald son el resultado de un estudio simplificado del proceso de transmisión de una enfermedad. Esto quiere decir que al momento de sacar conclusiones los resultados numéricos carecen de precisión; por lo tanto, las conclusiones más importantes resultan de un análisis cualitativo del modelo y de las interpretaciones que se le pueden dar desde las diferentes áreas de estudio como la epidemiología [4].

Extensiones del modelo Ross-Macdonald

El modelo de Ross-Macdonald ha sido la base del conocimiento para continuar con el desarrollo de modelos orientados a representar la dinámica de la transmisión de la malaria. A partir de este modelo

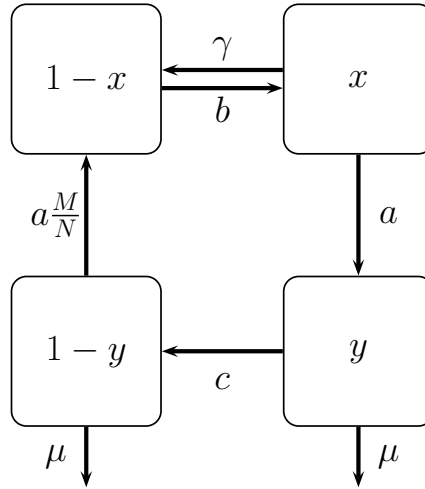


Figura 3.1: Diagrama compartimental para el modelo Ross-Macdonald

se han generado diferentes modificaciones buscando incluir un mayor número de fenómenos presentes en el proceso. La primera extensión que se hizo fue la inclusión de un compartimento para representar la adquisición de inmunidad en los humanos. También se introdujo un compartimento que representa un estado intermedio entre susceptibles e infectados denominado expuesto, para representar el tiempo que tarda el parásito en convertir a su huésped (humano o vector) en un agente infeccioso. El modelo con la inclusión de estos compartimentos se conoce como (*SEI*) para los vectores y (*SEIR*) para los humanos [41]. La generalización de la tasa de contactos efectivos entre humanos y mosquitos también ha sido una de las principales modificaciones [41, 8]. También, se ha incluido la resistencia a los tratamientos [26], inmigración y dependencias de los parámetros a variables medioambientales [18], entre otros fenómenos.

3.2 Genética evolutiva

Gregor Mendel fue una de las primeras personas en desarrollar experimentos en genética y fue el precursor de las ideas sobre la herencia genética. Sus experimentos le permitieron formular una serie de postulados sobre las reglas básicas en la transmisión de características de los organismos padres a sus hijos. Estas reglas básicas de herencia después fueron conocidas como las leyes de Mendel.

La genética evolutiva o genética de poblaciones es una de las áreas de la biología en la que las herramientas matemáticas son frecuentemente utilizadas debido a las posibilidades de interpretación geométrica y algebraica que tienen las teorías Mendelianas. La interpretación matemática de los métodos de Mendel, además, puede ser extendida a un alto margen de problemas de genética de poblaciones como lo son por ejemplo los procesos de, selección natural, mutación e inmigración entre otros. A continuación se presentarán algunas de las consecuencias de la segregación Mendeliana en la composición genética de la población de organismos diploides y posteriormente su extensión en los procesos de selección natural. El desarrollo de esta sección se basó en las teorías expuestas en [13].

Ley de Hardy-Weinberg

La ley de Hardy-Weinberg se enunció en 1908, simultánea e independientemente, por el matemático inglés Godfrey Harold Hardy y el físico alemán Wilhelm Weinberg. Esta ley describe los procesos de evolución genética que conducen la interacción de individuos de diferente contenido genético al equilibrio. Para entender el resultado principal de esta ley es necesario comenzar con una descripción de los términos utilizados con mayor frecuencia en el planteamiento de teorías en esta área:

Se define un organismo haploide aquel que sólo posee un juego de cromosomas que contiene la información que define su código genético. Este tipo de organismos se producen de dos formas, por mitosis (duplicación) de células haploides, o por meiosis (división) de células diploides. Un organismo diploide es aquel que posee dos juegos de cromosomas para definir su código genético. Estos se pueden generar por mitosis o por la fusión de dos células haploides para formar una célula diploide. A menudo en genética evolutiva se hace referencia a las variantes que posee un gen ubicado sobre una localización específica (*locus*) dentro de un cromosoma. Las variantes del gen se denominan alelos. Las combinaciones posibles entre las diferentes variantes de un gen se representan por medio de un genotipo; este caracteriza la composición genética de un individuo en un locus determinado. En el caso de organismos diploides, el genotipo que representa la presencia del mismo alelo en las dos copias del cromosoma se denomina homocigoto. El genotipo que representa alelos diferentes en cada una de las copias del cromosoma se denomina heterocigoto. En ocasiones, cuando el gen que se requiere caracterizar es un gen ajeno a la naturaleza del individuo es probable encontrarlo en alguno de los pares del cromosoma mientras que en el otro par no. El genotipo utilizado para describir este caso se denomina hemicigoto [14].

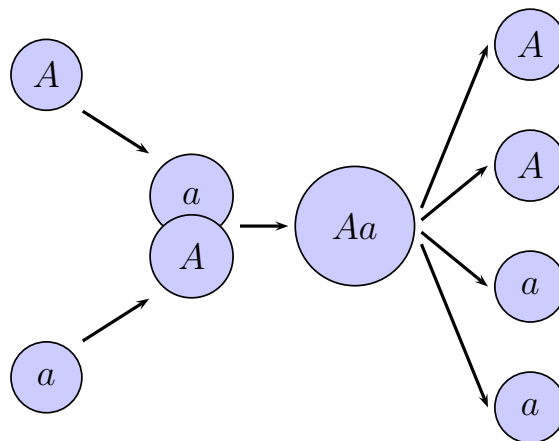


Figura 3.2: Organismo predominantemente haploide (basada en [13]).

El planteamiento de la ley de Hardy-Weinberg utiliza primero el análisis de una población de organismos haploides para facilitar su entendimiento. Algunos de estos organismos poseen una etapa de su ciclo de reproducción donde se pueden considerar como organismos diploides (Ver Figura 3.2). Ahora, se supone que se desea estudiar la propagación de una característica definida por un solo gen que puede definir por ejemplo el color del organismo. Este gen puede entonces estar representado por dos alelos; (R) para un color y (A) para otro. Al ser organismos haploides, cada uno sólo podrá tener una copia del gen; es decir un solo color. Entonces es fácil definir la proporción inicial en la que se encuentran los organismos de cada color. Por lo tanto, se define la proporción de los organismos con el alelo (R) y (A) como p y $1 - p$ respectivamente. Si además, se supone que no existe preferencia por aparearse con organismos del mismo color, es decir la reproducción puede considerarse al azar, se puede calcular la probabilidad de reproducirse y formar un nuevo organismo diploide por medio de una acción de masas. Por lo tanto, la probabilidad de que se encuentren dos organismos (R) para formar un organismo diploide (RR) es $p \times p = p^2$; la probabilidad de encuentro entre dos organismos (A) para formar un organismo diploide (AA) es $(1 - p) \times (1 - p) = (1 - p)^2$ y la probabilidad de encontrarse un organismo (R) con un organismo (A) o viceversa, para formar un organismo diploide (RA) es $2(p \times (1 - p))$. La composición de los genotipos (RR), (AA) y (RA) de la población de organismos diploides, se conoce como las proporciones de Hardy-Weinberg y son resumidas en la tabla 3.3 [13]

Ahora se quiere realizar la misma representación del proceso anterior pero con organismos que

Tabla 3.3: Proporciones de Hardy-Weinberg

Genotipo	(RR)	(AA)	(RA)
Proporción	p^2	$2p(1-p)$	$(1-p)^2$

son diploides en todo su ciclo de reproducción. Se supone la representación de la misma característica determinada por un solo gen a través de los mismo dos alelos (R) para un color y (A) para otro. Sin embargo, como son organismos diploides, es decir en todo instante de tiempo cada organismo presenta dos copias del gen, la división por alelos no es posible. Por tal razón, se realiza a una representación de la población de organismos por medio de los genotipos resultantes del párrafo anterior. Es decir, se considera la población compuesta por tres genotipos : Un genotipo homocigoto para un color (RR), un genotipo homocigoto para otro color (AA) y un genotipo heterocigoto (RA) para la característica color en general. Ahora si por ejemplo se considerara el color del genotipo heterocigoto como un color intermedio entre el de color de (RR) y el color de (AA), sería posible contar el número de individuos para cada genotipo y establecer la proporción en la que se encuentra cada uno. Suponiendo que se encuentran en las proporciones P_{RR} , P_{AA} y P_{RA} se podría intentar calcular la distribución de los alelos (R) y (A) en la siguiente generación. Para tener mayor claridad, se supone que se quiere recuperar uno de los dos alelos representados, a partir de un gameto originado por un organismo diploide escogido al azar. Si se quisiera recuperar el alelo (R), existiría la probabilidad P_{RR} de sacar de la población un organismo homocigoto para este alelo y todos los alelos contenidos por este organismo serían R . También existiría la probabilidad P_{RA} de sacar un organismo heterocigoto para este alelo, pero sólo la mitad de los alelos contenidos en él son (R). Por lo tanto, la proporción de alelos (R) en la siguiente generación será $P_{RR} + \frac{1}{2}P_{RA}$. De la misma forma se puede deducir la proporción del alelo (A) en la siguiente generación. Las expresiones para estas proporciones, que se definen en genética como frecuencias alélicas, se resumen en la tabla 3.4 [13].

Tabla 3.4: Frecuencias alélicas

p	$1-p$
$P_{RR} + \frac{1}{2}P_{RA}$	$P_{AA} + \frac{1}{2}P_{RA}$

Como se supuso que la población de mosquitos no tiene preferencia para aparearse, entonces se deben tener en cuenta todas las posibles parejas que se pueden formar a la hora de la reproducción. Si se calcula el aporte de cada una de las posible parejas sobre las proporciones de cada genotipo en la siguiente generación, se obtiene los siguiente:

$$\begin{aligned}
 RR: \quad P_{RR}^2 + P_{RR}P_{RA} + \frac{1}{4}P_{RA}^2 &= \left(P_{RR} + \frac{1}{2}P_{RA}\right)^2 = p^2 \\
 RA: \quad P_{RR}P_{RA} + \frac{1}{2}P_{RA}^2 + 2P_{RR}P_{AA} + P_{RA}P_{AA} &= 2\left(P_{RR} + \frac{1}{2}P_{RA}\right)\left(P_{AA} + \frac{1}{2}P_{RA}\right) = 2p(1-p) \\
 AA: \quad P_{AA}^2 + P_{AA}P_{RA} + \frac{1}{4}P_{RA}^2 &= \left(P_{AA} + \frac{1}{2}P_{RA}\right)^2 = (1-p)^2
 \end{aligned}$$

Este resultado muestra cómo después de realizada la reproducción entre los tres genotipos, las proporciones para cada uno de los alelos permanecen constantes. Además, se puede ver que el análisis realizado al principio de la sección sobre organismos haploides tiene una relación directa con el análisis realizado para organismos diploides. Esto quiere decir que el proceso de propagación de un característica genética específica puede ser estudiado en a partir de las frecuencias alélicas o de las frecuencias de los genotipos.

Como consecuencia de los resultados anteriores, se puede decir que:

1. Los genotipos diploides de la siguientes generaciones ocurrirán en las frecuencias p^2 , $2p(1-p)$, $(1-p)^2$.
2. Los gametos en la generación $t+1$ estarán en la misma frecuencia que los gametos en la generación t .

Los dos principios dados anteriormente se conocen como la ley de Hardy-Weinberg y son parte de los principios básicos de genética de poblaciones. Estos proponen que bajo ciertas condiciones las frecuencias genotípicas pueden predecirse a partir de la frecuencias alélicas (frecuencias génicas). La segunda parte implica que bajo reproducción Mendeliana; en el apareamiento al azar no existe una tendencia hereditaria a favorecer un alelo u otro. Estos dos principios son válidos bajo las siguientes suposiciones [14]:

1. Apareamiento al azar.
2. No hay diferencia de fertilidad entre los genotipos.
3. Igual frecuencia de los genotipos en los 2 sexos.
4. No hay mutación.
5. No hay inmigración.
6. Para alguna tasa de emigración se supone que esta no cambia la frecuencia de los genotipos.
7. Para alguna tasa de muerte entre cigotos y adultos, se supone que esta no cambia la frecuencia de los genotipos.
8. El tamaño de la población es infinito.

Selección natural en organismos diploides

La selección natural es uno de los principales fenómenos que conllevan a la evolución. Además de este fenómeno, la mutación y la migración también generan evolución. Es un proceso que selecciona de una población la variedad con mayor oportunidad de reproducirse y sobrevivir. Desde el punto de vista de la genética de poblaciones, la selección natural se puede ver como una violación a las suposiciones básicas de la ley de Hardy-Weinberg, donde la fertilidad y la mortalidad son dependientes del genotipo.

En organismos diploides la selección natural se introduce cuando varios genotipos posee capacidades diferentes para reproducirse y sobrevivir. Esta característica es conocida como la Aptitud (*fitness*) y se puede calcular de diferentes formas. La *aptitud Darwiniana* para cada genotipo es definida como el producto entre la probabilidad de sobrevivir hasta la edad adulta y el promedio de descendientes por individuo [13]. Por otro parte, la *aptitud Malthusiana* es definida como la diferencia entre la tasa de nacimientos y tasa de muertes de cada genotipo [17].

A pesar de la violación de dos de las suposiciones básicas de la ley de Hardy-Weinberg, esta sigue teniendo validez en los procesos de selección natural. Por esta razón, el cálculo de la proporción de un alelo en la siguiente generación se puede expresar como:

$$p' = \frac{p^2 w_{AA} + p(1-p)w_{Aa}}{p^2 w_{AA} + 2p(1-p)w_{Aa} + (1-p)^2 w_{aa}} = \frac{p^2 w_{AA} + p(1-p)w_{Aa}}{\bar{w}}$$

Donde el denominador es la aptitud relativa promedio de un individuo elegido al azar y w_{AA} , w_{Aa} , w_{aa} son las aptitudes relativas de cada uno de los genotipos.

La ley de Hardy-Weinberg no aplica completamente en este caso, ya que la frecuencia de los alelos en la siguiente generación no será necesariamente la misma de la generación anterior. Sin embargo, la proporción de genotipos en cada nueva generación corresponderá a la proporción de Hardy-Weinberg [14].

Aptitud: Costo y Beneficio

La aptitud para cualquier población de individuos se puede definir como la capacidad de transmitir sus genes a las siguientes generaciones [34]. Esta capacidad está compuesta por dos características principales, la supervivencia y reproducción. En poblaciones de mosquitos, estas características se pueden evaluar por medio de varios parámetros como, fecundidad, fertilidad, producción de larvas, tiempos de maduración, longevidad de los adultos y competitividad para aparearse [33].

La aptitud de los mosquitos se puede ver afectada por diferentes fenómenos tanto naturales como artificiales. Por ejemplo, la endogamia o la hibridación con mosquitos de otro origen genético, hacen parte de los factores que pueden conducir a la disminución de la aptitud de la población de forma natural. Otro ejemplo pero de los fenómenos considerados artificiales que en su mayoría corresponden a manipulaciones genéticas son, el efecto de los productos transgénicos utilizados en la manipulación o la inserción inadecuada de un gen sintético por transposición [34].

Los efectos de las manipulaciones genéticas sobre la aptitud, puede conducir a una disminución o a un aumento de la misma. Cuando la aptitud se ve reducida a causa de la manipulación, el factor en el que se reduce se conoce como el costo de ser transgénico. Este costo se debe a que los mosquitos transgénicos generalmente expresan varias proteínas, unas responsables de la resistencia al parásito y otras proteínas utilizadas como marcadores, la acumulación de proteínas ajenas a la naturaleza del vector generan una reacción tóxica en el organismo y conducen a la disminución de la aptitud. Otra forma en la que la manipulación genética puede conducir a la disminución de la aptitud depende de la posición del genoma del mosquito en la que se realiza la inserción del gen sintético. En ocasiones, la inserción se puede realizar en una posición en la que se interrumpe la función de un gen vital para el desarrollo del mosquito. Sin embargo, la interrupción de un gen vital generalmente tiene un carácter recesivo; lo que significa que para los descendientes heterocigotos al transgén esta característica no se presentaría [34].

A pesar de las consecuencias negativas que producen las modificaciones genéticas sobre los mosquitos, se ha reportado que para los mosquitos refractarios a la transmisión del *Plasmodium*, la modificación además del costo, genera un beneficio [33, 38]. Este beneficio se debe principalmente a que en los mosquitos silvestres infectados, el parásito genera la disminución de la capacidad reproductiva, mientras que en los mosquitos transgénicos, el bloqueo del ciclo de vida del parásito evita que eso suceda.

Sobredominancia y Subdominancia

Los comportamientos evolutivos de una población, generados por selección natural, están determinados por la aptitud relativa de cada uno de los genotipos. Existen dos comportamientos particulares dependientes de la aptitud relativa del genotipo heterocigoto. Si esta aptitud sobrepasa la de cada uno de los dos genotipos homocigotos, corresponderá a un caso de *sobredominancia*. Por esta razón, el proceso de selección puede conducir a un estado de coexistencia de los tres genotipos, lo que se conoce como un polimorfismo [13].

Si por el contrario la aptitud del genotipo heterocigoto es menor que la de cada uno de los genotipos homocigotos, corresponderá a un caso de *subdominancia*. El resultado será la selección de uno de los dos genotipos homocigotos. Esto dependerá de la composición inicial de la población. Esto quiere decir que bajo un esquema de subdominancia la selección natural puede conducir a la muerte de los

individuos más aptos [15].

3.3 Resumen

En este capítulo se presentó el marco teórico que fundamenta el trabajo desarrollado en esta tesis. Se realizó una breve reseña sobre los diferentes modelos en epidemiología y en especial sobre los modelos para la malaria. También se presentaron algunos conceptos básicos sobre genética evolutiva y una introducción al efecto de las modificaciones genéticas sobre la aptitud de la población de mosquitos. Los conceptos genéticos más relevantes como el equilibrio y la ley de Hardy-Weinberg serán útiles para la construcción del modelo en el siguiente capítulo. En la parte final se presentaron dos conceptos (subdominancia y sobredominancia) utilizados a menudo en genética evolutiva para caracterizar comportamientos de la selección natural.

Capítulo 4

Modelo para la expansión de un gen resistente a la malaria en la población de vectores

En este capítulo se presenta la construcción detallada de un modelo continuo basado en ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE), que combina los modelos clásicos en epidemiología, sobre la transmisión de la malaria y el proceso de herencia genética. Se incluyen los tres genotipos resultantes de la reproducción sexual entre la población silvestre y la población transgénica invasora. Se plantea un modelo *SEI* para los vectores y *SEIR* para los humanos. Además se presentan los parámetros utilizados y sus valores numéricos.

La construcción del modelo será presentada en dos apartados: el primero resume la deducción del modelo que representa el proceso de propagación del gen sintético y enumera las suposiciones básicas para las cuales es válido el modelo hallado. El segundo apartado presenta el modelo clásico utilizado para modelar la dinámica epidemiológica de la población de mosquitos y humanos. También describe las extensiones y ajustes realizados para hacer posible la combinación con el proceso genético.

4.1 Dinámica de la introducción de una población de vectores transgénicos

El proceso de introducción de una población de mosquitos transgénicos en una población silvestre, se representa por medio de los procesos de herencia genética resultados de la reproducción sexual entre las poblaciones de mosquitos. Se considera que la resistencia al parásito de la población transgénica es el resultado de una manipulación genética que inserta un solo gen sintético en el mosquito. Por lo tanto, la resistencia a la enfermedad en la población de mosquitos se determina por dos posibles alelos. El alelo R representa la presencia del transgen que confiere resistencia y W representa la ausencia del mismo. Como resultado del proceso de reproducción surgen tres genotipos: (R, W) para la población de mosquitos transgénicos homocigotos, (W, W) representa la población de mosquitos silvestres y (R, W) representa la población de mosquitos transgénicos heterocigotos. Se supone que las tres poblaciones tienen la misma oportunidad de aparearse.

Se representa el número de mosquitos silvestres, homocigotos transgénicos y heterocigotos transgénicos como x , y , z , respectivamente, el cambio de cada una de las poblaciones respecto al tiempo se representa por un balance sencillo como

$$\frac{dx}{dt} = \text{Tasa de nacimientos} - \text{Tasa de muertes}$$

Para definir el número de nacimientos de cada genotipo, es necesario aplicar la teoría de herencia genética de la sección 3.2. Si se considera la frecuencia alélica para R como (p) y la del alelo W como

$(1 - p)$, estas pueden ser definidas en función de las proporciones de individuos del genotipo silvestre (X), homocigoto transgénico (Y) y heterocigoto transgénico (Z) como:

$$p = Y + \frac{1}{2}Z \quad (4.1)$$

$$1 - p = X + \frac{1}{2}Z \quad (4.2)$$

A partir de la frecuencia alélica se puede expresar la probabilidad de obtener cada uno de los tres genotipos en la siguiente generación. Los tres genotipos ocurrirán en las frecuencias $(1 - p)^2, p^2, 2p(1 - p)$. En la tabla 4.1 se observa para cada genotipo la probabilidad de ser generado en cada nuevo apareamiento.

Tabla 4.1: Probabilidad de obtener cada genotipo en un apareamiento

Genotipo	(W, W)	(R, R)	(R, W)
Proporción	$(1 - p)^2$	p^2	$2p(1 - p)$
Probabilidad	$(X + \frac{1}{2}Z)^2$	$(Y + \frac{1}{2}Z)^2$	$2(X + \frac{1}{2}Z)(Y + \frac{1}{2}Z)$
Tasa de nacimientos	$\frac{\lambda_x}{X}(X + \frac{1}{2}Z)^2$	$\frac{\lambda_y}{Y}(Y + \frac{1}{2}Z)^2$	$\frac{2\lambda_z}{Z}(X + \frac{1}{2}Z)(Y + \frac{1}{2}Z)$

Conociendo la probabilidad de generar cada genotipo en un nuevo apareamiento y considerando que los nacimientos son proporcionales al tamaño total de la población, el número de nacimientos por unidad de tiempo para cada genotipo se define como:

$$\begin{aligned} (W, W) : \quad & \lambda_x \times N_v \times \left(X + \frac{1}{2}Z\right)^2 \\ (R, R) : \quad & \lambda_y \times N_v \times \left(Y + \frac{1}{2}Z\right)^2 \\ (R, W) : \quad & \lambda_z \times N_v \times 2 \left(X + \frac{1}{2}Z\right) \left(Y + \frac{1}{2}Z\right) \end{aligned}$$

Donde N_v es el tamaño total de la población; λ_x, λ_y y λ_z son las tasas intrínsecas de nacimiento por unidad de tiempo de la población de mosquitos silvestre, homocigotos transgénicos y heterocigotos transgénicos respectivamente. Esta sería la tasa de nacimientos en un escenario para el cual sólo una población de mosquitos sobreviviera.

Con el fin de evaluar la factibilidad de controlar la epidemia por medio de la invasión con mosquitos transgénicos, es necesario analizar el comportamiento de la invasión a largo plazo. Esta dinámica se representa adecuadamente por medio de un proceso de “supervivencia del más apto”. Si la población de mosquitos sigue el proceso de selección de Darwin, el indicador del éxito de alguno de los genotipos es la diferencia entre su aptitud y la aptitud promedio de la población. Por lo tanto, para una subpoblación P_i en una proporción x_i , la dinámica de competencia está dada por:

$$\frac{\dot{x}_i}{x_i} = \text{Aptitud de } P_i - \text{Aptitud promedio del total de la población} \quad (4.3)$$

Para el escenario en el cual se lleva a cabo la invasión, la aptitud para cada uno de las poblaciones de mosquitos se representa mediante una aptitud malthusiana. Esto quiere decir que la aptitud sólo

dependerá de la tasa de nacimientos debido a que la tasa de muerte se supone igual para las tres poblaciones [17]. Por lo tanto, la aptitud para cada uno de los genotipos estará dada por:

$$f_x = \frac{\lambda_x (X + \frac{1}{2}Z)^2}{X} - \delta \quad (4.4)$$

$$f_y = \frac{\lambda_y (Y + \frac{1}{2}Z)^2}{Y} - \delta \quad (4.5)$$

$$f_z = \frac{2\lambda_z (X + \frac{1}{2}Z) (Y + \frac{1}{2}Z)}{Z} - \delta \quad (4.6)$$

Ahora, la aptitud promedio de la población definida como $\phi(X, Y, Z) = Xf_x + Yf_y + Zf_z$ se presenta en la siguiente expresión:

$$\phi(X, Y, Z) = \lambda_x \left(X + \frac{1}{2}Z\right)^2 + \lambda_y \left(Y + \frac{1}{2}Z\right)^2 + 2\lambda_z \left(X + \frac{1}{2}Z\right) \left(Y + \frac{1}{2}Z\right) - \delta(X + Y + Z) \quad (4.7)$$

Por lo tanto, la dinámica de las tres poblaciones queda representada por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.

$$\dot{X} = X(f_x - \phi) \quad (4.8)$$

$$\dot{Y} = Y(f_y - \phi) \quad (4.9)$$

$$\dot{Z} = Z(f_z - \phi) \quad (4.10)$$

Experimentalmente se ha encontrado que las poblaciones de mosquitos transgénicos presentan aptitudes que difieren de la aptitud de los mosquitos silvestres. Esto conduce a que los tres genotipos entren en competencia por los recursos y la oportunidad de aparearse. Por esta razón, es conveniente representar la aptitud de cada población transgénica por medio de una aptitud relativa a la aptitud de la población silvestre, $\lambda_y = \theta\lambda_x$ y $\lambda_z = \eta\lambda_x$. Reemplazando las expresiones anteriores y las ecuaciones (4.4), (4.5), (4.6), (4.7) en las ecuaciones (4.8), (4.9) y (4.10) se obtiene:

$$\frac{dX}{dt} = \lambda_x \left[\left(X + \frac{1}{2}Z\right)^2 (1 - X) - \theta \left(Y + \frac{1}{2}Z\right)^2 X - 2\eta \left(X + \frac{1}{2}Z\right) \left(Y + \frac{1}{2}Z\right) X \right] \quad (4.11)$$

$$\frac{dY}{dt} = \lambda_x \left[\theta \left(Y + \frac{1}{2}Z\right)^2 (1 - Y) - \left(X + \frac{1}{2}Z\right)^2 Y - 2\eta \left(X + \frac{1}{2}Z\right) \left(Y + \frac{1}{2}Z\right) Y \right] \quad (4.12)$$

$$\frac{dZ}{dt} = \lambda_x \left[2\eta \left(X + \frac{1}{2}Z\right) \left(Y + \frac{1}{2}Z\right) (1 - Z) - \left(X + \frac{1}{2}Z\right)^2 Z - \theta \left(Y + \frac{1}{2}Z\right)^2 Z \right] \quad (4.13)$$

Las tres expresiones anteriores tienen una dependencia algebraica debido a que $X + Y + Z = 1$. Esto hace posible reducir el modelo a un sistema de segundo orden con sólo expresar $Z = 1 - X - Y$. El sistema reducido se presenta a continuación.

$$\frac{dX}{dt} = \frac{\lambda_x}{4} \left[(1 + X - Y)^2 (1 - X) - \theta (1 - X + Y)^2 X - 2\eta (1 + X - Y) (1 - X + Y) X \right] \quad (4.14)$$

$$\frac{dY}{dt} = \frac{\lambda_x}{4} \left[\theta (1 - X + Y)^2 (1 - Y) - (1 + X - Y)^2 Y - 2\eta (1 + X - Y) (1 - X + Y) Y \right] \quad (4.15)$$

Las ecuaciones (4.14) y (4.15) representan la dinámica del proceso evolutivo que sufre una población de mosquitos tras la introducción de una población transgénica. Aunque el modelo se plantea para la dinámica de los mosquitos transmisores de malaria, este modelo representa adecuadamente cualquier población de organismos que entren en competencia con una población transgénica modificada en un solo gen.

4.2 Dinámica epidemiológica de la población de vectores y humanos

Conocer el proceso de propagación de la resistencia al parásito en la población de mosquitos es una tarea primordial para analizar su efecto en la evolución de la epidemia. Sin embargo, esto no es suficiente. Es necesario incluir efectos propios de la enfermedad por medio de los modelos utilizados en epidemiología. Por esta razón, se realiza una extensión del modelo en [8] donde la población total de vectores es descrita por un modelo *SEI* y la población de humanos es descrita por un modelo *SEIRS*.

Modelo para la población de mosquitos

El modelo *SEI* divide cada una de las tres poblaciones de vectores en tres compartimentos, susceptibles (*S*), expuestos (*E*) e infectados (*I*). Se supone que cada nuevo nacimiento depende de la distribución genética de los diferentes genotipos detallada en la sección 4.1, además, todos los nacimientos son considerados como población susceptibles al contagio. La población de mosquitos susceptibles pasa a ser expuesta a una tasa conocida como la tasa de contactos exitosos entre mosquitos y humanos. Los mosquitos expuestos permanecen en este estado el tiempo que tarda la maduración del parásito. Pasado este tiempo los vectores pasan al compartimento de infectados. Se considera que los mosquitos no se recuperan ni adquieren inmunidad y que mueren a una tasa independiente de la infección y del tamaño de la población. En el modelo el tiempo de maduración del parásito se toma como una tasa de migración V_v entre las etapas de expuestos e infectados, esta tasa es el recíproco del tiempo de duración del periodo de maduración.

La tasa efectiva de contactos entre la población de mosquitos y humanos se define como el número de contactos por unidad de tiempo que puede conducir a la infección de uno de los individuos si el otro individuo estaba infectado. Esta tasa depende de los siguientes factores: (i) el número de picaduras por mosquito; (ii) la probabilidad de transmisión del parásito entre las poblaciones; (iii) el número de individuos por población. A partir de estos parámetros, la tasa de contactos efectiva es deducida como: sea a_v el número de picadas por mosquito por unidad de tiempo, dado que sólo los humanos infectados (H_i) y recuperados (H_r) son infecciosos para los mosquitos, y que sólo la población de mosquitos susceptible se puede contagiar, entonces, el número potencial de picadas es $a_v H_i M_s / N_h$ más $a_v H_r M_s / N_h$. Sin embargo, sólo una proporción c_{vh} y \hat{c}_{vh} de estas picadas termina en una infección exitosa [41]. La probabilidad de ser infectado por un humano recuperado \hat{c}_{vh} es menor que la probabilidad de infección por un humano infectado c_{vh} .

$$\text{Mosquitos infectados por unidad de tiempo} = \left(\frac{a_v c_{vh} H_i}{N_h} + \frac{a_v \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) M_s \quad (4.16)$$

Donde M_s es la población susceptible de cualquiera de los tres genotipos y N_h es el número total de humanos. Al igual que el modelo para la reproducción entre los mosquitos, el modelo *SEI* representa las proporciones de mosquitos de cada genotipo que se encuentran en cada compartimento. El modelo completo se presenta a continuación:

Vectores silvestres

$$\dot{X}_s = \lambda_x \left(X + \frac{1}{2} Z \right)^2 - \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v X_s - \delta X_s - \phi X_s \quad (4.17)$$

$$\dot{X}_e = \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v X_s - V_v X_e - \delta X_e - \phi X_e \quad (4.18)$$

$$\dot{X}_i = V_v X_e - \delta X_i - \phi X_i \quad (4.19)$$

Vectores homocigotos transgénicos

$$\dot{Y}_s = \lambda_x \theta \left(Y + \frac{1}{2} Z \right)^2 - \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v Y_s - \delta Y_s - \phi Y_s \quad (4.20)$$

$$\dot{Y}_e = \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v Y_s - V_v Y_e - \delta Y_e - \phi Y_e \quad (4.21)$$

$$\dot{Y}_i = V_v Y_e - \delta Y_i - \phi Y_i \quad (4.22)$$

Vectores heterocigotos transgénicos

$$\dot{Z}_s = 2\lambda_x \eta \left(X + \frac{1}{2} Z \right) \left(Y + \frac{1}{2} Z \right) - \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v Z_s - \delta Z_s - \phi Z_s \quad (4.23)$$

$$\dot{Z}_e = \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v Z_s - V_v Z_e - \delta Z_e - \phi Z_e \quad (4.24)$$

$$\dot{Z}_i = V_v Z_e - \delta Z_i - \phi Z_i \quad (4.25)$$

Al representar como X_s , X_e , X_i la proporción de vectores silvestres en cada compartimento, Y_s , Y_e , Y_i la proporción de vectores transgénicos homocigotos en cada compartimento y Z_s , Z_e , Z_i la fracción de vectores transgénicos heterocigotos en cada compartimento. Se tiene por definición que $X = X_s + X_e + X_i$, $Y = Y_s + Y_e + Y_i$ y $Z = Z_s + Z_e + Z_i$. Por lo tanto, garantizando que $X + Y + Z = 1$ se cumpla en todo instante de tiempo, las ecuaciones (4.17) a (4.25) corresponden exactamente al comportamiento global representado en las ecuaciones (4.14) y (4.15). Dado que el modelo representa las proporciones de vectores en cada compartimento, se puede expresar la proporción de mosquitos silvestres expuestos en función de las demás proporciones $X_e = 1 - X_s - X_i - Y - Z$ reduciendo las ecuaciones para los vectores silvestres.

$$\dot{X}_s = \lambda_x \left(X + \frac{1}{2} Z \right)^2 - \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v X_s - \delta X_s - \phi X_s \quad (4.26)$$

$$\dot{X}_i = V_v (1 - X_s - X_i - Y - Z) - \delta X_i - \phi X_i \quad (4.27)$$

Modelo para la población de humanos

El modelo SEIR implementado divide la población de humanos en cuatro compartimentos: susceptibles (H_s), expuestos (H_e), infectados (H_i) y recuperados (H_r). Se supone que los humanos ingresan a la clase susceptible a una tasa constante de nacimientos o por la pérdida de inmunidad de los humanos recuperados. Cuando un humano susceptible sufre la picadura de un mosquito infectado de cualquiera de los tres genotipos (no se consideran la modificación genética 100% eficaz), existe la probabilidad que este sea infectado por el parásito y pase a ser un humano expuesto a la enfermedad. El parásito se aloja en el hígado y pasado un tiempo de maduración se transforma a su siguiente fase generando así síntomas en el humano y haciendo que este pase al estado de infectado. En el estado infectado además de la reproducción del parásito este se desarrolla en la fase infecciosa para los mosquitos. Después de un tiempo el humano adquiere inmunidad al parásito y pasa a ser un humano recuperado, a pesar de no presentar síntomas de la enfermedad el humano puede transmitir el parásito a un mosquito susceptible. Los humanos sólo permanece un cierto periodo de tiempo como recuperados, al finalizar este periodo vuelven a convertirse en humanos susceptibles a la enfermedad. Los humanos salen de la población por muerte natural y por muerte inducida por la enfermedad, no se consideran fenómenos de emigración e inmigración. En el modelo el periodo de maduración (V_h), el periodo de infección (γ_h) y el periodo de inmunidad (ρ) se representan como tasas de migración de un estado a otro, las cuales son el recíproco del tiempo de duración de cada uno de los periodos.

La tasa de contactos exitosos entre la población de humanos y mosquitos se deduce de forma similar a la deducida en el modelo para los mosquitos. Suponiendo que la población de mosquitos infecciosos para los humanos, está compuesta por las proporciones de mosquitos infectados de las tres poblaciones

$X_i = x_i/N_v$, $Y_i = y_i/N_v$, $Z_i = z_i/N_v$ y que la probabilidad de ser infectado por un mosquito silvestre, transgénico homocigoto o transgénico heterocigoto es c_x , c_y , c_z respectivamente, la tasa de contactos exitosos queda representada como:

$$\text{Humanos infectados por unidad de tiempo} = \left(\frac{a_v c_x X_i N_v}{N_h} + \frac{a_v c_y Y_i N_v}{N_h} + \frac{a_v c_z Z_i N_v}{N_h} \right) H_s \quad (4.28)$$

Experimentalmente se ha encontrado que la población transgénica bloquea la infección con una efectividad entre el 85 % y el 100 % [22, 29]. Por tal razón, la probabilidad de infección de un humano a partir de la picadura de un mosquito transgénico se considera como una proporción muy pequeña de la probabilidad de infección a partir de la picadura de un vector silvestre. Esto se representa como una infectividad relativa de los mosquitos transgénicos respecto a la infectividad de los mosquitos silvestres $c_y = \epsilon c_x$ y $c_z = \epsilon c_x$. El modelo *SEIR* que representa la dinámica de la población de humanos es:

$$\dot{H}_s = \lambda_h N_h + \rho H_r - \left(\frac{X_i + \epsilon Y_i + \epsilon Z_i}{N_h} \right) c_x N_v a_v H_s - \delta_h H_s \quad (4.29)$$

$$\dot{H}_e = \left(\frac{X_i + \epsilon Y_i + \epsilon Z_i}{N_h} \right) c_x N_v a_v H_s - V_h H_e - \delta_h H_e \quad (4.30)$$

$$\dot{H}_i = V_h H_e - \gamma_h H_i - \delta_h H_i \quad (4.31)$$

$$\dot{H}_r = \gamma_h H_i - \rho H_r - \delta_h H_r \quad (4.32)$$

Con el modelo epidemiológico para la población de humanos y la población de vectores, se genera un nuevo modelo compuesto por doce ecuaciones diferenciales en términos de proporciones de individuos. El diagrama compartimental del modelo total se muestra en la figura 4.1.

$$\dot{X}_s = \lambda_x \left(X + \frac{1}{2} Z \right)^2 - \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v X_s - \delta X_s - \phi X_s \quad (4.33)$$

$$\dot{X}_i = V_v (1 - X_s - X_i - Y - Z) - \delta X_i - \phi X_i \quad (4.34)$$

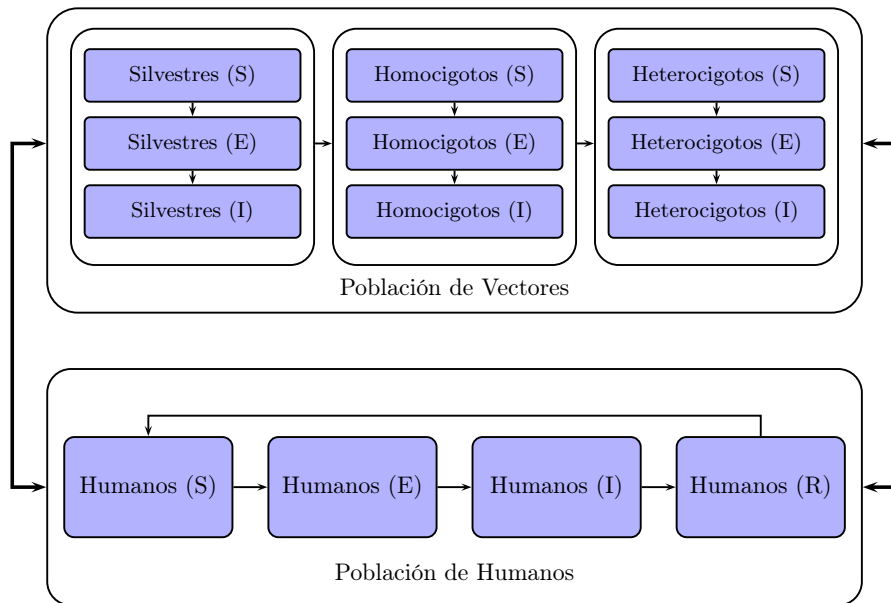


Figura 4.1: Diagrama compartimental del modelo completo.

$$\dot{Y}_s = \lambda_x \theta \left(Y + \frac{1}{2} Z \right)^2 - \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v Y_s - \delta Y_s - \phi Y_s \quad (4.35)$$

$$\dot{Y}_e = \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v Y_s - V_v Y_e - \delta Y_e - \phi Y_e \quad (4.36)$$

$$\dot{Y}_i = V_v Y_e - \delta Y_i - \phi Y_i \quad (4.37)$$

$$\dot{Z}_s = 2\lambda_x \eta \left(X + \frac{1}{2} Z \right) \left(Y + \frac{1}{2} Z \right) - \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v Z_s - \delta Z_s - \phi Z_s \quad (4.38)$$

$$\dot{Z}_e = \left(\frac{c_{vh} H_i + \hat{c}_{vh} H_r}{N_h} \right) a_v Z_s - V_v Z_e - \delta Z_e - \phi Z_e \quad (4.39)$$

$$\dot{Z}_i = V_v Z_e - \delta Z_i - \phi Z_i \quad (4.40)$$

$$\dot{H}_s = \lambda_h N_h + \rho H_r - \left(\frac{X_i + \epsilon Y_i + \epsilon Z_i}{N_h} \right) c_x N_v a_v H_s - \delta_h H_s \quad (4.41)$$

$$\dot{H}_e = \left(\frac{X_i + \epsilon Y_i + \epsilon Z_i}{N_h} \right) c_x N_v a_v H_s - V_h H_e - \delta_h H_e \quad (4.42)$$

$$\dot{H}_i = V_h H_e - \gamma_h H_i - \delta_i H_i - \delta_h H_i \quad (4.43)$$

$$\dot{H}_r = \gamma_h H_i - \rho H_r - \delta_h H_r \quad (4.44)$$

El modelo está definido para el conjunto Ω .

$$\Omega = \left\{ \begin{array}{l} \left[\begin{array}{c} X_s \\ X_i \\ Y_s \\ Y_e \\ Y_i \\ Z_s \\ Z_e \\ Z_i \\ H_s \\ H_e \\ H_i \\ H_r \end{array} \right] \in \mathbb{R}^{12} \quad \left| \quad \begin{array}{l} X_s \geq 0 \\ X_i \geq 0 \\ Y_s \geq 0 \\ Y_e \geq 0 \\ Y_i \geq 0 \\ Z_s \geq 0 \\ Z_e \geq 0 \\ Z_i \geq 0 \\ X + Y + Z = 1 \\ H_s \geq 0 \\ H_e \geq 0 \\ H_i \geq 0 \\ H_r \geq 0 \end{array} \right. \right\} \quad (4.45)$$

Las variables de estado del modelo final se resumen en la tabla 4.2. Los parámetros del modelo se detallan en la siguiente sección.

4.3 Parámetros del modelo

Los parámetros escogidos para este modelo, son los mismos que los tomados en el trabajo realizado por Chitnis *et al.* [8]. En un trabajo posterior Chitnis *et al.* [9] realizó un estudio de sensibilidad a los parámetros de un modelo *SEI* para la población de vectores y *SEIR* para la población de humanos. Chitnis *et al.* mostraron, entre otras cosas, que los valores numéricos tomados para estos parámetros caracterizaban una zona de alta incidencia de malaria. Los valores numéricos para cada uno de los parámetros se muestran en la tabla 4.3.

4.4 Limitaciones del modelo

El modelo desarrollado en este capítulo representa adecuadamente la dinámica de la epidemia afectada por la introducción de una población de vectores transgénicos. Sin embargo, algunas representaciones

Tabla 4.2: Variables de estado del modelo

X_s	: Proporción de vectores silvestres susceptibles
X_i	: Proporción de vectores silvestres infectados
Y_s	: Proporción de vectores transgénicos homocigotos susceptibles
Y_e	: Proporción de vectores transgénicos homocigotos expuestos
Y_i	: Proporción de vectores transgénicos homocigotos infectados
Z_s	: Proporción de vectores transgénicos heterocigotos susceptibles
Z_e	: Proporción de vectores transgénicos heterocigotos expuestos
Z_i	: Proporción de vectores transgénicos heterocigotos infectados
H_s	: Proporción de humanos susceptibles
H_e	: Proporción de humanos expuestos
H_i	: Proporción de humanos infectados
H_r	: Proporción de humanos recuperados

de los procesos (como en la gran mayoría de modelos) son resultado de una serie de simplificaciones y suposiciones realizadas al momento de modelar. Por lo tanto es necesario nombrar una serie de limitaciones a tener en cuenta a la hora de sacar conclusiones respecto a sus resultados.

1. No se considera una distribución de las poblaciones por la edad reproductiva. Por tal razón, la tasa de nacimientos depende del tamaño total de la población y no del número de individuos en edad reproductiva.
2. Se considera la herencia del gen 100% efectiva debido a los reportes experimentales sobre el

Tabla 4.3: Parámetros para el modelo propuesto

λ_x	0,13	Tasa de nacimiento vectores silvestres $time^{-1}$
θ	$0,5 < \theta < 1,5$	Tasa de nacimiento relativa vectores transgénicos homocigotos $time^{-1}$
η	$0,5 < \eta < 1,5$	Tasa de nacimiento relativa vectores transgénicos heterocigotos $time^{-1}$
λ_h	$7,666 \times 10^{-5}$	Tasa de nacimiento de los humanos $time^{-1}$
δ	0,033	Tasa de muerte de los vectores (Igual para todas las poblaciones) $time^{-1}$
δ_h	$4,212 \times 10^{-5}$	Tasa de muerte de los Humanos $time^{-1}$
γ_h	$3,704 \times 10^{-3}$	Tasa de recuperación de los Humanos $time^{-1}$
a_v	0,6	Número de veces en promedio que un vector pica a un humano $time^{-1}$
c_x	$2,00 \times 10^{-2}$	Probabilidad de infección de un vector silvestre infectado a un humano sano
ϵ	$0 < \epsilon < 1$	Relación de infectividad entre un vector transgénico y uno vector silvestre
c_{vh}	0,833	Probabilidad de infección de un humano infectado a un vector sano
\hat{c}_{vh}	$8,333 \times 10^{-2}$	Probabilidad de infección de un humano recuperado a un vector sano
V_v	0,100	Tasa de progreso de los vectores expuestos en vectores infectados $time^{-1}$.
V_h	$8,333 \times 10^{-2}$	Tasa de progreso de los humanos expuestos en humanos infectados $time^{-1}$.
ρ	$1,460 \times 10^{-2}$	Tasa de pérdida de inmunidad de los humanos $time^{-1}$.
δ_i	$3,454 \times 10^{-4}$	Tasa de muerte inducida por la enfermedad $time^{-1}$.

estudio de la herencia en más de veinte generaciones [29]. Si esto no fuera cierto, las proporciones de Hardy-Weinberg se verían ligeramente afectadas.

3. Se supone que la ventaja en la aptitud de los vectores transgénicos es igual para hembras y machos. Sin embargo, esto no es del todo cierto porque sólo las hembras del mosquito son contagiadas con el parásito, lo que conduciría a que sólo las hembras se vieran beneficiadas al impedir que el parásito abandone su intestino [28].
4. No se considera variación temporal de los parámetros, por lo cual no se incluye en forma explícita variables climáticas. Sin embargo, esto se puede incluir con variaciones en el tiempo del ciclo gonotrófico, el cual es el inverso de a_v [4].
5. La infectividad relativa de la población de mosquitos transgénicos no se considera dependiente de la densidad de humanos infectados. Tampoco considera diferencia en la resistencia a la transmisión del parásito entre homocigotos y heterocigotos, lo que quiere decir que con una sola copia del gen es suficiente para ser resistente a la transmisión.
6. Se adoptó para los valores de θ , η y ϵ un rango de valores posibles deducidos de los reportes encontrados en la literatura [33, 28]. Sin embargo, estos valores no representan una situación real en la naturaleza debido a que la introducción de mosquitos transgénicos aún no ha sido reportado.
7. Se considera que sólo es posible mutación del parásito al inicio de la invasión y se representa con aumento en el valor de ϵ al momento de la introducción. No se considera mutaciones del parásito después de la introducción, tampoco cuando las poblaciones ya han llegado al equilibrio.

4.5 Resumen

En este capítulo se desarrolló un modelo para representar la dinámica de la epidemia en un escenario de control por medio de la introducción de una población de mosquitos transgénicos. El modelo se desarrolló en dos pasos: el primer paso consistió en la caracterización del proceso de reproducción sexual y herencia entre una población de mosquitos silvestres y una población de mosquitos transgénicos. El resultado del primer paso fue un modelo genético compuesto por tres genotipos: mosquitos silvestres (X), mosquitos transgénicos homocigotos (Y) y mosquitos transgénicos heterocigotos (Z). A partir del modelado genético se caracterizó la probabilidad de obtener un descendiente de cada genotipo por cada nacimiento. El segundo paso consistió en aplicar los resultados obtenidos con el modelo anterior dentro de un modelo clásico en epidemiología. El modelo epidemiológico quedó compuesto por un modelo SEI para cada una de las tres poblaciones de vectores y un modelo $SEIR$ para la población de humanos. Se planteó la tasa de contactos exitosos entre la población de humano y mosquitos, considerando las poblaciones de mosquitos transgénicos. No se consideraron fenómenos de migración, ni una transición directa de los humanos infectados a humanos susceptibles. Luego, se presentó en forma de resumen el sistema de doce ecuaciones diferenciales ordinarias, para representar la dinámica global de la epidemia en presencia de las tres poblaciones de vectores. Finalmente se presentaron los parámetros del modelo correspondientes a una zona de alta incidencia de malaria y las limitaciones del mismo.

Capítulo 5

Análisis y simulaciones del modelo

El análisis de los modelados realizados para representar la dinámica de la malaria se puede abordar desde diferentes puntos de vista. Generalmente esto depende del número de escenarios naturales que se quiere representar con el modelo, ya que entre más fenómenos se buscan incluir dentro del modelo, este adquiere mayor complejidad y en ocasiones pierde interpretación biológica. El análisis se puede orientar para ser usado en la comparación de forma sistemática de los efectos de diferentes alternativas de control. Además, se puede utilizar para evaluar situaciones supuestas de control identificando las condiciones mínimas que se deben cumplir para conducir al éxito de la estrategia de control. En este capítulo, se muestra el análisis realizado al modelo que representa el efecto de una estrategia de control genético sobre la dinámica de la epidemia. El análisis está compuesto por tres secciones principales: en la primera sección se hallan los puntos de equilibrio del modelo de la población de vectores y se estudia su estabilidad. A partir del análisis de estabilidad de los equilibrios se caracterizan las diferentes trayectorias y se halla la condición mínima para la invasión en una trayectoria de subdominancia. En la segunda sección se considera el modelo completo y se estudia el efecto sobre la epidemia de las trayectorias caracterizadas en la sección anterior. En la siguiente sección se realiza un análisis de bifurcaciones para el modelo completo y se corroboran los resultados de las secciones anteriores. Para finalizar se realiza una interpretación biológica de cada uno de los resultados obtenidos y se plantean las diferentes circunstancias en las que sería posible garantizar el éxito de la estrategia de control genético representada.

5.1 Análisis del modelo de la introducción de una población de vectores transgénicos

El modelo resumido por las ecuaciones (4.14) y (4.15) representa la dinámica global de la población de vectores, independientemente de los estados de infección en los cuales se encuentran los mosquitos. Este proceso por tanto, se puede analizar cómo un proceso independiente de la población de humanos y de la epidemia.

Puntos de equilibrio

Los puntos de equilibrio (PE) del sistema compuesto por las tres poblaciones de mosquitos, deben satisfacer la expresión $\dot{X} = \dot{Y} = 0$. Igualando las ecuaciones (4.14) y (4.15) a cero y factorizando la tasa de nacimientos de los mosquitos silvestres se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas.

$$0 = (1 + X - Y)^2 (1 - X) - \theta (1 - X + Y)^2 X - 2\eta (1 - X + Y) (1 + X - Y) X \quad (5.1)$$

$$0 = -(1 + X - Y)^2 Y + \theta (1 - X + Y)^2 (1 - Y) - 2\eta (1 - X + Y) (1 + X - Y) Y \quad (5.2)$$

A partir de las ecuaciones anteriores, se observa la dependencia de los puntos de equilibrio a las tasas de nacimiento relativas θ y η de los vectores transgénicos homocigotos y heterocigotos,

respectivamente. Resolviendo analíticamente las ecuaciones (5.1) y (5.2) se obtienen tres soluciones al sistema algebraico que corresponden a los equilibrios para la población silvestre X_e y la población homocigota transgénica Y_e . A partir de este resultado se puede calcular los equilibrios para la población transgénica heterocigota Z_e como $Z_e = 1 - X_e - Y_e$. La primera solución del sistema corresponde al caso en el que sólo la población de mosquitos silvestres sobrevive.

$$E_1 : \begin{bmatrix} X_1 \\ Y_1 \\ Z_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (5.3)$$

La segunda solución representa el caso en el cual la invasión prospera, conduciendo a un estado en el que sólo sobrevive la población de mosquitos transgénicos homocigotos.

$$E_2 : \begin{bmatrix} X_2 \\ Y_2 \\ Z_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (5.4)$$

La tercera solución describe un comportamiento donde las tres poblaciones de mosquitos sobreviven. Las siguientes expresiones resumen la localización del punto de equilibrio E_3 : $[X_3 \ Y_3 \ Z_3]^T$, en términos de θ y η .

$$X_3 = \frac{(\eta - \theta)^2}{(2\eta - \theta - 1)(\eta^2 - \theta)} \quad (5.5)$$

$$Y_3 = \frac{(\eta - 1)^2 \theta}{(2\eta - \theta - 1)(\eta^2 - \theta)} \quad (5.6)$$

$$Z_3 = \frac{1 + 4\eta\theta - (\theta + 1)(\eta^2 + \theta)}{(2\eta - \theta - 1)(\eta^2 - \theta)} \quad (5.7)$$

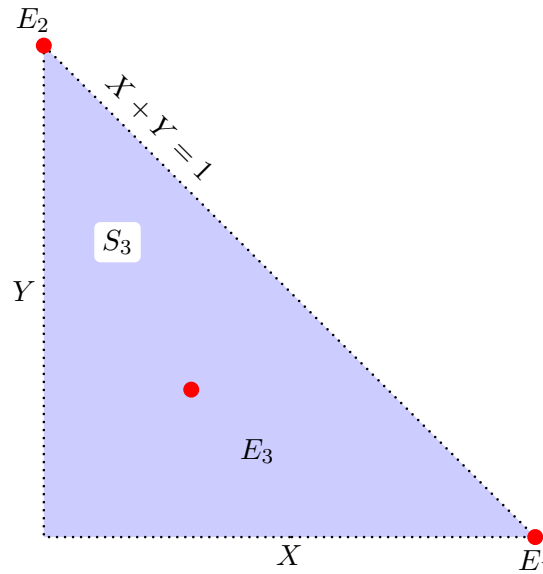


Figura 5.1: Ubicación de los puntos de equilibrio sobre el conjunto S_3 .

Los valores del punto de equilibrio E_3 representan la composición de la población en el equilibrio en términos de proporciones. Por tanto, sólo se consideran los puntos dentro del conjunto $0 \leq X, Y \leq 1$ por tener interpretación biológica. Esto significa que todas las soluciones se deben encontrar dentro del conjunto (simplex):

$$S_3 = \{(X, Y, Z) \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq x, y, z \leq 1 \text{ y } X + Y + Z = 1\} \quad (5.8)$$

El equilibrio E_3 también se denomina punto de coexistencia puesto que está localizado en el interior del conjunto S_3 . Los equilibrios E_1 y E_2 están localizados en los vértices del conjunto (Ver figura 5.1).

Estabilidad de los equilibrios

El proceso de invasión de la población de mosquitos silvestres, será conducido por la introducción de una proporción pequeña de mosquitos transgénicos respecto al tamaño total de la población. Por lo tanto un análisis de estabilidad en el sentido de Lyapunov será suficiente para establecer la estabilidad de los puntos de equilibrio (apéndice A.1). La teoría de Lyapunov afirma que un punto de equilibrio se define estable si todas las soluciones que inician en cercanías del punto de equilibrio permanecen en las cercanías al punto de equilibrio. Esto quiere decir que bajo ciertas circunstancias de inestabilidad del punto de equilibrio endémico, este se puede conducir a alguno de los otros dos puntos de equilibrio donde la invasión prospera, sólo con una pequeña introducción de mosquitos transgénicos. Por otro lado, en el caso hipotético en el cual la población silvestre es barrida completamente por los mosquitos transgénicos, la estabilidad garantiza que no es posible una “re-invasión” por una pequeña proporción de mosquitos silvestres.

Para analizar la estabilidad de las soluciones de estado estacionario, se evalúa la matriz Jacobiana en cada punto de equilibrio. Un punto de equilibrio es estable si todos los valores propios de la matriz Jacobiana tienen parte real negativa. Si alguno de los valores propios tiene parte real positiva, entonces el punto de equilibrio es inestable y las soluciones que comiencen en una vecindad convergerán a otro punto de equilibrio.

1. La matriz Jacobiana del sistema, evaluada en el punto de equilibrio E_1 ($X = 1, Y = 0$) corresponde a:

$$J_1 = \lambda_x \begin{bmatrix} -1 + \eta & -\eta \\ 0 & -1 \end{bmatrix} \quad (5.9)$$

Los valores propios son $-\lambda_x(1 - \eta)$ y $-\lambda_x$. Este PE es estable tras una invasión, sólo si los vectores transgénicos heterocigotos son menos aptos que los vectores silvestres; es decir si la aptitud relativa de los mosquitos transgénicos heterocigotos es menor que uno ($\eta < 1$).

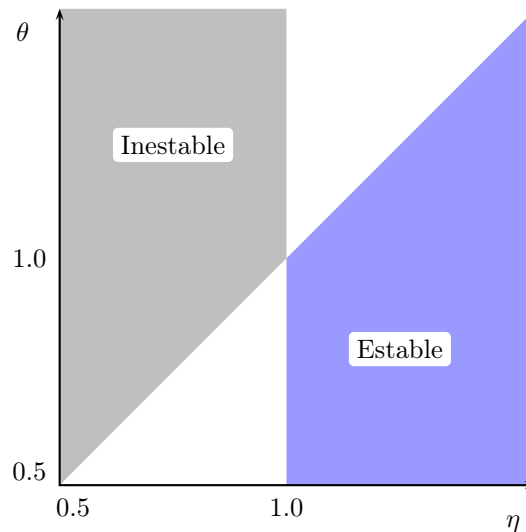


Figura 5.2: Estabilidad de E_3 en términos de θ y η .

Por el contrario si $\eta > 1$, el punto E_1 es inestable, lo cual significa que la población de mosquitos silvestres puede ser invadida. Además, se puede observar que los valores propios son independientes de la aptitud relativa de los vectores transgénicos homocigotos θ . Por tanto, para que la invasión tenga éxito, sólo es necesario garantizar que los mosquitos transgénicos heterocigotos tengan mayor aptitud que los mosquitos silvestres.

2. En el punto E_2 , donde toda la población corresponde a mosquitos homocigotos transgénicos ($X = 0, Y = 1$) la matriz Jacobiana es:

$$J_2 = \lambda_x \begin{bmatrix} -\theta & 0 \\ -\eta & -\theta + \eta \end{bmatrix} \quad (5.10)$$

Los valores propios son $-\lambda_x \theta$ y $-\lambda_x (\theta - \eta)$. En este caso E_2 es linealmente estable cuando ($\theta > \eta$). Es decir los mosquitos transgénicos homocigotos deben tener una mayor aptitud que los vectores heterocigotos. En el caso en el que los mosquitos heterocigotos fueran más aptos que los demás genotipos, esto garantizaría que no se perdiera el alelo silvestre, por lo cual no sería posible barrer con los mosquitos silvestres y E_2 sería inestable. Es necesario resaltar que para garantizar la estabilidad de E_2 no es necesario que $\theta > 1$. Esa condición corresponde a un caso especial denominado *Subdominancia* que será analizado en una sección posterior.

3. En el punto denominado de coexistencia E_3 que corresponde a las ecuaciones (5.5) a (5.7), la matriz Jacobiana está dada por la siguiente expresión:

$$J_3 = \frac{-\lambda_x}{2\eta - \theta - 1} \begin{bmatrix} \eta(\eta - 1) & \eta - \theta \\ \theta(\eta - 1) & \eta(\eta - \theta) \end{bmatrix} \quad (5.11)$$

Los valores propios están dados por:

$$\lambda_1 = -\lambda_x \frac{\eta^2 - \theta}{2\eta - \theta - 1} \quad (5.12)$$

$$\lambda_2 = -\lambda_x \frac{(\eta - 1)(\eta - \theta)}{2\eta - \theta - 1} \quad (5.13)$$

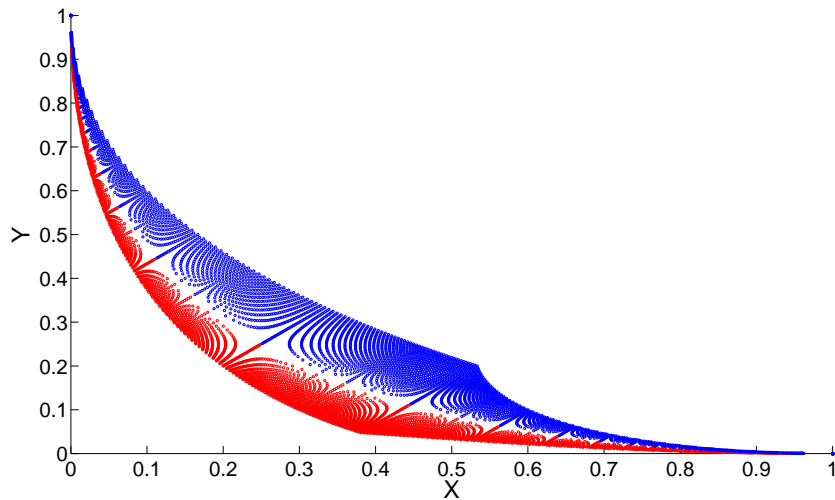


Figura 5.3: Localización de los equilibrios $E_3(\theta, \eta)$, estables (rojo) e inestables (azul).

Para todos los puntos definidos dentro del conjunto S_3 , se puede observar que $\lambda_2 < 0$ si se cumplen las siguientes condiciones: $\eta > 1$ y $\eta > \theta$. Además, también se garantiza que $2\eta - \theta - 1 > 0$. Ahora $\lambda_1 < 0$ se cumple bajo las mismas condiciones dado que $\eta > 1$, $\eta^2 > \eta > \theta$. Por tanto, si $\eta > 1$ y $\eta > \theta$ se satisfacen, el punto de equilibrio E_3 es estable (ver figura 5.2).

Para algunas combinaciones de valores de θ y η , E_3 genera puntos por fuera de S_3 . La figura 5.3 muestra la localización de todos los puntos de equilibrio estables e inestables que poseen sentido biológico. En esta figura se observa una curva que separa los puntos de equilibrio por su estabilidad, cualquier punto que se encuentre por debajo de la curva es estable. También, se puede observar cómo se reduce la región donde se pueden localizar los equilibrios, a medida que las proporciones de las poblaciones se acercan a $[1, 0]$ y $[0, 1]$. La figura 5.4 ilustra cómo los valores de η definen la estabilidad de los equilibrios. Se puede observar, que todos los equilibrios por debajo de la curva de estabilidad corresponden a valores de $\eta > 1$.

En la figura 5.5 se muestra cómo con el aumento del valor de θ las proporciones de las poblaciones tienden a, $X = 0; Y = 1$ si η es mayor que uno o $X = 1; Y = 0$ si η es menor que uno. También se muestra que para los valores más pequeños de θ es posible conducir la población silvestre a proporciones menores del 40%. En especial, se puede observar que es posible reducir la población de los mosquitos silvestres a proporciones cercanas al 20%, aun cuando la población de mosquitos homocigotos sea la menos apta; es decir para valores de $\theta < 1$.

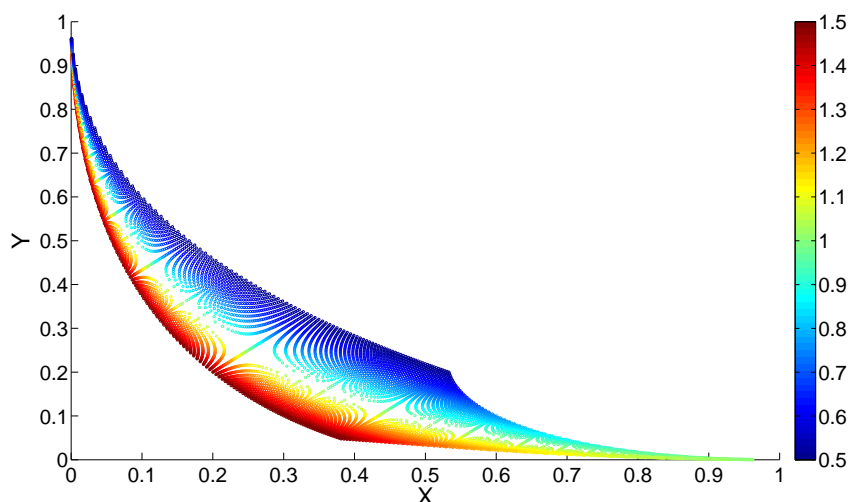


Figura 5.4: Equilibrios $E_3(\theta, \eta)$, la barra de colores lateral representa el valor de η .

Subdominancia

Como se planteó en la sección 3.2, el comportamiento de subdominancia se presenta cuando la aptitud del genotipo heterocigoto es menor que la aptitud de ambos genotipos homocigotos, es decir cuando $\eta < 1$ y $\eta < \theta$. Sin embargo, la subdominancia se puede presentar de dos formas dependiendo de la aptitud θ de los vectores transgénicos homocigotos. El primer caso se presentan cuando $\eta < 1 < \theta$, para este caso el comportamiento de subdominancia no es favorable a la invasión ya que una población menos apta (población silvestre) está dominando la población que se supone debería ser dominante. El segundo caso representa un comportamiento en el cual la población más apta es la población silvestre $\eta < \theta < 1$. Sin embargo, dadas estas condiciones, es posible con una introducción masiva de vectores transgénicos homocigotos, barrer completamente la población más apta, en este caso la población

silvestre.

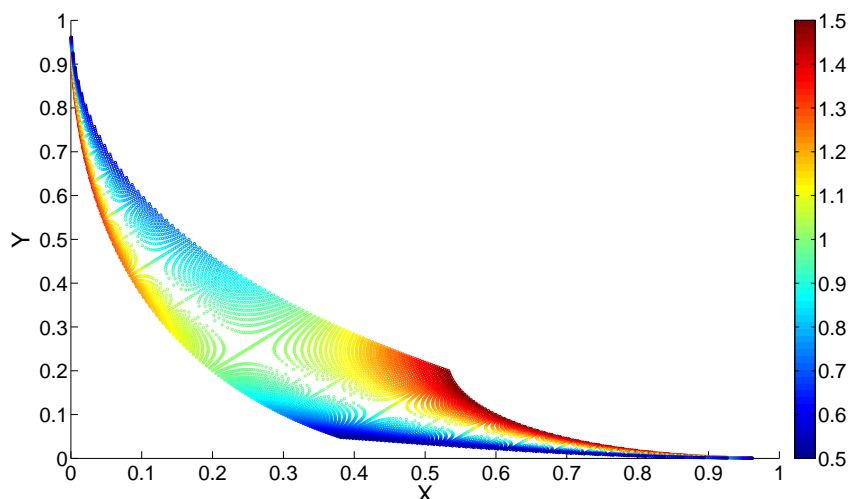


Figura 5.5: Equilibrios $E_3(\theta, \eta)$, la barra de colores lateral representa el valor de θ .

El comportamiento del equilibrio E_3 se conoce como un punto de silla, para todos los valores de θ y η dentro de la siguiente región:

$$\{(\eta, \theta) \mid \theta > \eta, \eta < 1\}$$

Dadas las características propias de un punto de silla, se puede afirmar que existe un conjunto de órbitas que convergen a E_3 . Estas órbitas componen los puntos de la variedad estable que a su vez se convierte en una separatriz que divide las regiones de atracción de cada uno de los otros dos equilibrios. En el caso de subdominancia, el interés principal radica en caracterizar el tamaño mínimo de la población de mosquitos homocigotos que se deben introducir para conducir a la invasión. Además de, caracterizar la variedad estable de E_3 .

Lema 1. (Variedad estable de un punto de silla)¹ Considere el sistema dinámico definido por el siguiente campo vectorial:

$$\dot{X} = f_1(X, Y) \quad (5.14)$$

$$\dot{Y} = f_2(X, Y) \quad (5.15)$$

Donde f_1 and f_2 están definidas por las ecuaciones (4.14) y (4.15), respectivamente. Entonces el punto de equilibrio E_3 es un punto de silla para $\theta > \eta$, $\eta < 1$. La variedad estable está dada por una recta de pendiente unitaria:

$$W^s = \{(X, Y) \mid X = X_3 + u, Y = Y_3 + u, \text{ con } u \in \mathbb{R}\}$$

PRUEBA. El conjunto W^s se ilustra con la línea punteada en la figura 5.6. Si $\theta > \eta$, $\eta < 1$, entonces $\eta^2 < \eta < \theta$, entonces, $\theta - \eta^2 > 0$ y $\theta + 1 > 2\eta$. De esta forma, los valores propios satisfacen:

$$\lambda_1 = -\lambda_x \frac{\eta^2 - \theta}{2\eta - \theta - 1} < 0$$

$$\lambda_2 = -\lambda_x \frac{(\eta - 1)(\eta - \theta)}{2\eta - \theta - 1} > 0$$

¹El lema y el teorema 1 fueron desarrollados por el ingeniero Hernando Díaz en [12]

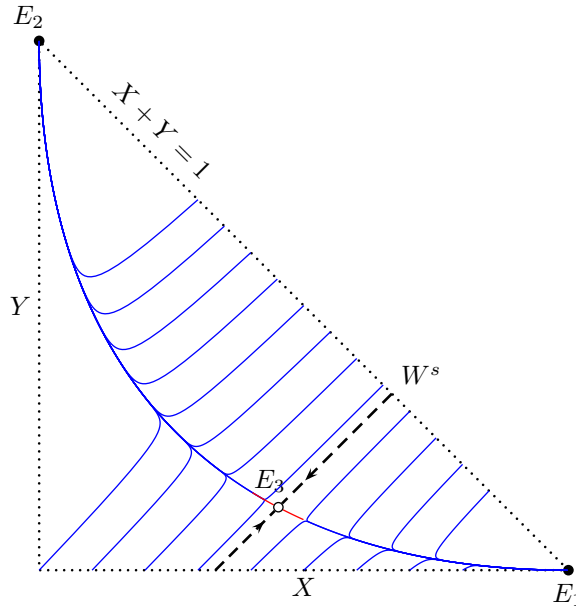


Figura 5.6: Retrato de fase de la dinámica de la población. La variedad estable W^s del equilibrio E_3 está representada por la línea punteada. Las condiciones iniciales sobre la diagonal $X + Y = 1$ representan una invasión sólo con mosquitos homocigotos.

Por lo tanto, E_3 es un punto de silla. El vector propio asociado al valor propio estable λ_1 corresponde al vector $v_1 = [1 \ 1]^T$, el cual es independiente de los parámetros. El espacio tangente en la dirección del vector propio v_1 es la variedad estable. De hecho, el conjunto W^s es un conjunto invariante para el campo vectorial definido en las ecuaciones (4.14) y (4.15). De esta forma, para cualquier $u \in \mathbb{R}$,

$$\begin{aligned} \dot{X}(X_3 + u, Y_3 + u) &= \dot{Y}(X_3 + u, Y_3 + u) \\ \dot{X} = \dot{Y} &= -\lambda_x \frac{\theta - \eta^2}{\theta + 1 - 2\eta} u \end{aligned}$$

Dado que el conjunto es invariante, esto implica que si $[X(t_o) \ Y(t_o)]^T \in W^s$ entonces $[X(t) \ Y(t)]^T \in W^s$, $\forall t > t_o$ y, a partir de esto se deduce que W^s es la variedad estable de E_3 .

Teorema 1. (*Tamaño mínimo de la condición inicial para una invasión exitosa*) Se supone que la dinámica del proceso de reproducción entre la población de vectores invasores y la población de mosquitos silvestres satisface las ecuaciones (4.14) y (4.15). Sea θ la aptitud relativa de los vectores homocigotos que conducen la invasión y sea η la aptitud relativa de los vectores heterocigotos. Para $\theta > \eta$, $\eta < 1$, la población silvestre será invadida si la condición inicial de la introducción de mosquitos homocigotos satisface,

$$Y(0) > Y_t = \frac{1 - \eta}{\theta + 1 - 2\eta} \quad (5.16)$$

PRUEBA. Como el Lema 1 muestra, para un rango de parámetros dado, el punto de equilibrio E_3 es un punto de silla. Se puede ver que para el mismo rango de parámetros los equilibrios E_1 y E_2 son nodos estables. Además, el lema también muestra que el conjunto representado por la línea recta que cruza por E_3 con pendiente unitaria W^s , es un conjunto invariante para la dinámica del sistema (variedad estable de E_3). Por lo tanto, esta también corresponde a una *separatriz* para las órbitas que convergen a E_1 o E_2 .

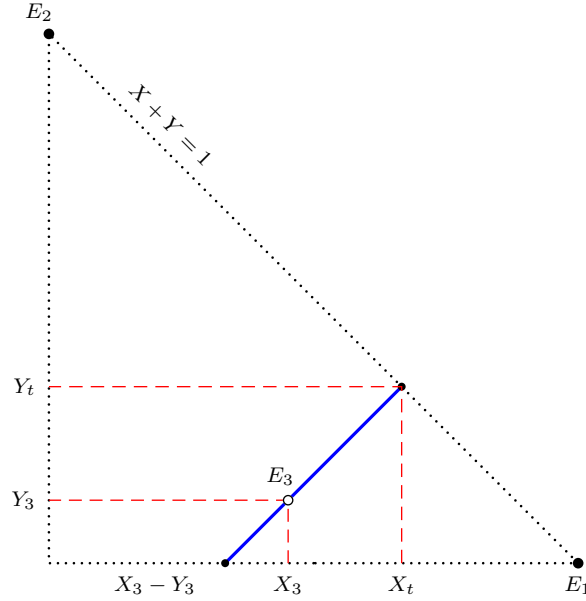


Figura 5.7: Tamaño mínimo de la condición inicial para un invasión exitosa, para $\theta > \eta$, $\eta < 1$. La invasión es exitosa sólo para condiciones iniciales de la invasión mayores que Y_t .

La condición inicial que conduce a una invasión de mosquitos transgénicos está sujeta a localizarse sobre la diagonal $X + Y = 1$, por considerarse la población total constante. Por lo tanto, las órbitas originadas a un lado de la variedad estable W^s , deberán mantenerse en el mismo lado en todo instante de tiempo. Esto implica que si la condición inicial para la invasión $Y(0)$ satisface la expresión $Y(0) > Y_t$, entonces, las órbitas convergerán al equilibrio E_2 donde toda la población de mosquitos está constituida sólo por el genotipo transgénico homocigoto. El valor mínimo de la invasión Y_t se calcula como (ver figura 5.7):

$$\begin{aligned} Y_t - Y_3 &= X_t - X_3 \\ Y_t + X_t &= 1 \\ Y_t &= \left(\frac{Y_3 - X_3 + 1}{2} \right) \end{aligned}$$

Reemplazando las coordenadas del punto de silla E_3 dadas por las ecuaciones (5.5) a (5.7) se llega a la siguiente expresión para Y_t :

$$Y_t = \frac{1 - \eta}{\theta + 1 - 2\eta}$$

5.2 Simulaciones y resultados

En esta sección se retoma el modelo completo de la dinámica de la epidemia, representado por las ecuaciones (4.33) a (4.44), para simular los efectos de la invasión en el comportamiento final de la prevalencia de la enfermedad. Las primeras simulaciones buscan representar condiciones específicas del efecto de los equilibrio E_1 , E_2 y E_3 en la epidemia. Estas simulaciones se realizaron para una condición inicial relativamente pequeña respecto al tamaño total de la población (1% de la población total), para diferentes valores de la aptitud relativa de los mosquitos transgénicos homocigotos (θ) y de la aptitud relativa de los mosquitos transgénicos heterocigotos (η). Se supuso la efectividad de la refracción al parásito del 95%, es decir una infectividad relativa de $\epsilon = 0,05$ y los demás valores de la

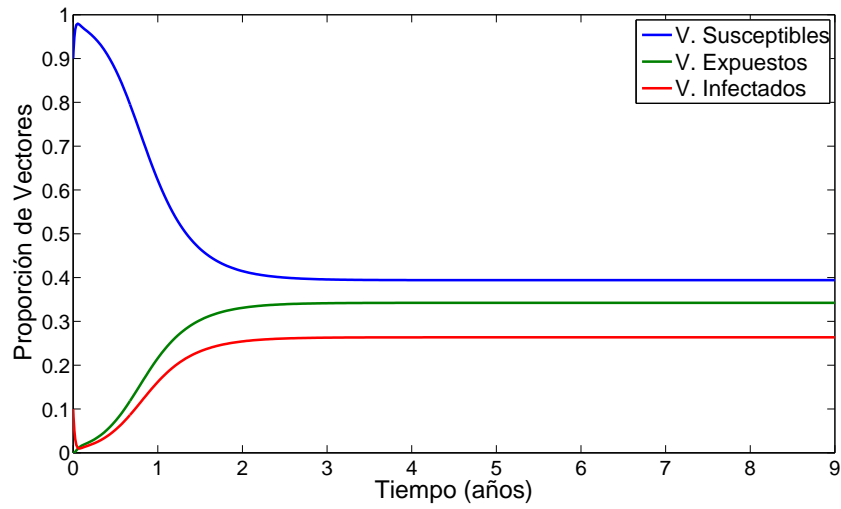


Figura 5.8: Dinámica de la población de vectores silvestres antes de la invasión.

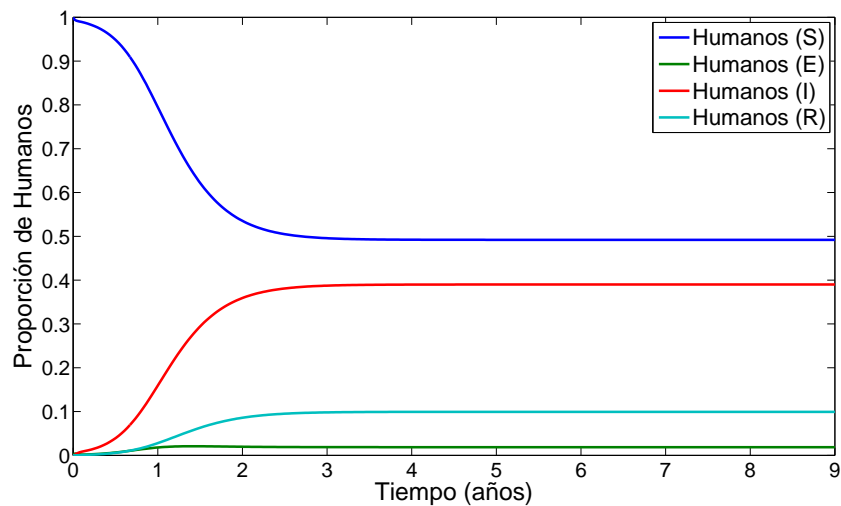


Figura 5.9: Dinámica de la población de humanos antes de la invasión (Equilibrio endémico).

tabla 4.3 se consideraron constantes.

Las simulaciones posteriores muestran los efectos en la epidemia de las variaciones en la condición inicial. Así como, los efectos de variaciones en el parámetro ϵ , que afecta directamente la dinámica de la epidemia y no la dinámica de la reproducción en los vectores. Esto se realiza con el objetivo de simular condiciones para ϵ reportadas en la literatura [22]. La implementación del modelo y las simulaciones se realizaron numéricamente, usando Matlab.

Efecto de la invasión en la dinámica de la epidemia

Antes de la introducción de la población transgénica, el comportamiento de las poblaciones de humanos y mosquitos está representado por el estado endémico de la enfermedad, debido al conjunto

de parámetros escogido. En la figura 5.8 se observa la dinámica de la población de vectores silvestres antes de la invasión y en la figura 5.9 se ilustra la dinámica de la población de humanos la cual tiende a un punto de equilibrio endémico.

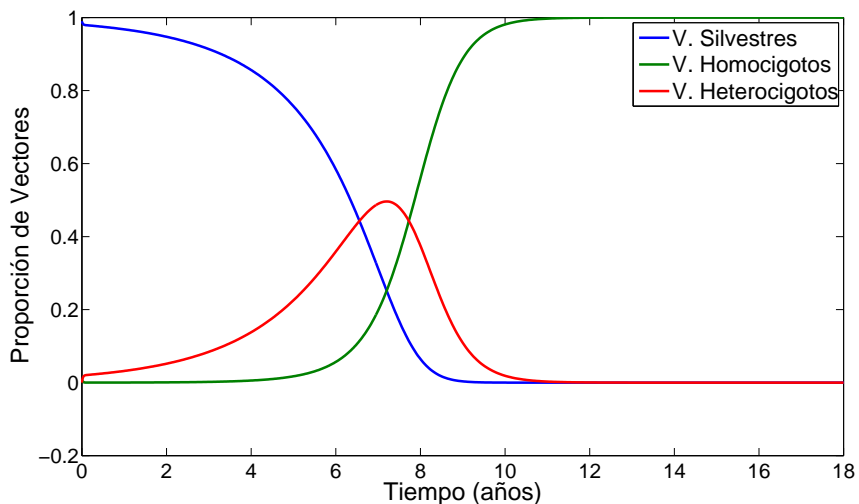


Figura 5.10: Dinámica de la población de vectores para $\theta = 1,05$, $\eta = 1,01$ y $\epsilon = 0,05$

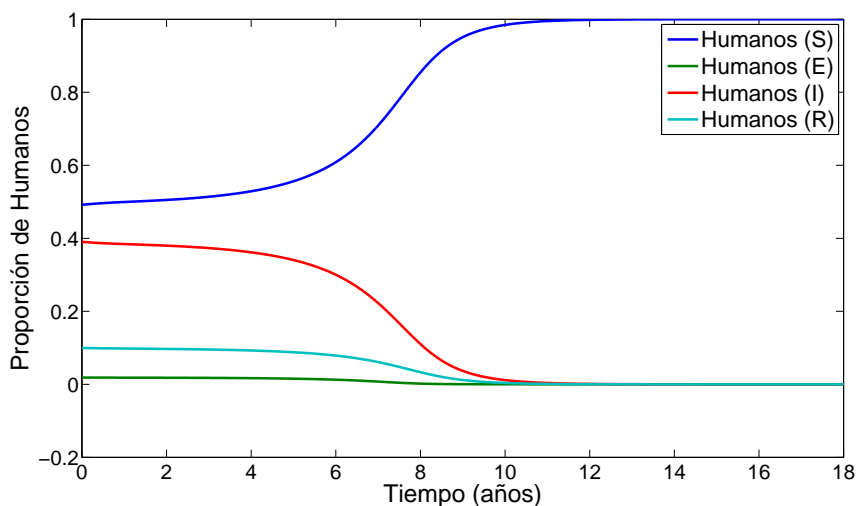


Figura 5.11: Dinámica de la población de humanos para $\theta = 1,05$, $\eta = 1,01$ y $\epsilon = 0,05$

El punto de equilibrio endémico para las poblaciones de humanos y vectores silvestres, se toma como condición inicial para las simulaciones de la invasión. En este punto de equilibrio, la población de mosquitos silvestres que se encuentra infectada corresponde aproximadamente al 26% de la población total. La población de humanos infectados (prevalencia) corresponde al 39% de la población de humanos. El punto de equilibrio endémico se resume en la tabla 5.1.

Partiendo del punto de equilibrio endémico, el comportamiento de la invasión suponiendo $\theta > \eta$ y $\eta > 1$ se presenta en las figuras 5.10 y 5.11. Según el análisis realizado en la sección anterior, para estas

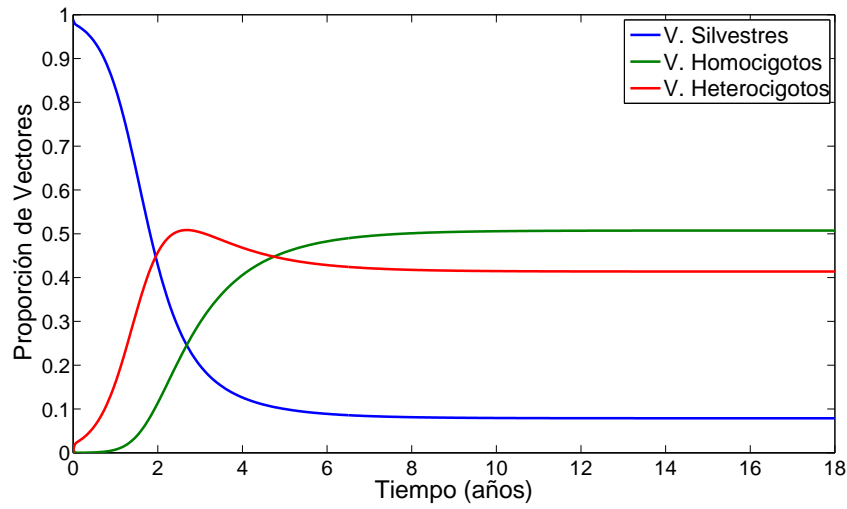


Figura 5.12: Dinámica de la población de vectores para $\theta = 1,05$, $\eta = 1,01$ y $\epsilon = 0,05$

Tabla 5.1: Punto de equilibrio endémico

H_s	H_e	H_i	H_r	V_s	V_e	V_i
0.4920	0.0187	0.3900	0.0993	0.3940	0.3425	0.2635

condiciones el equilibrio E_2 es estable, lo que significa que sólo sobrevive la población de mosquitos homocigotos. El efecto sobre la epidemia, es la reducción total de los humanos infectados pasados aproximadamente 10 años. Sin embargo, este caso no es el escenario esperado según Marrelli *et al* y Lambrechts *et al*, ya que ellos afirman que, existe un costo por ser homocigoto al transgén [34], [28]. Esto causaría que el genotipo homocigoto no fuera el más apto.

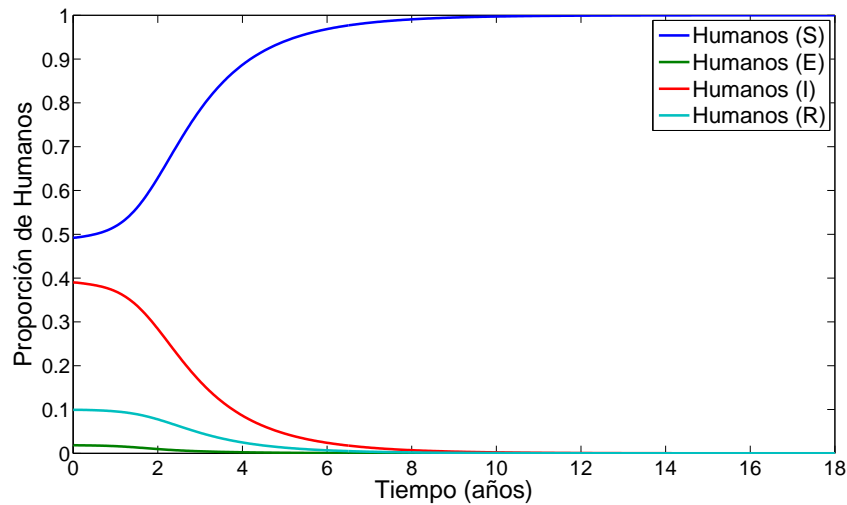


Figura 5.13: Dinámica de la población de humanos para $\theta = 1,03$, $\eta = 1,05$ y $\epsilon = 0,05$

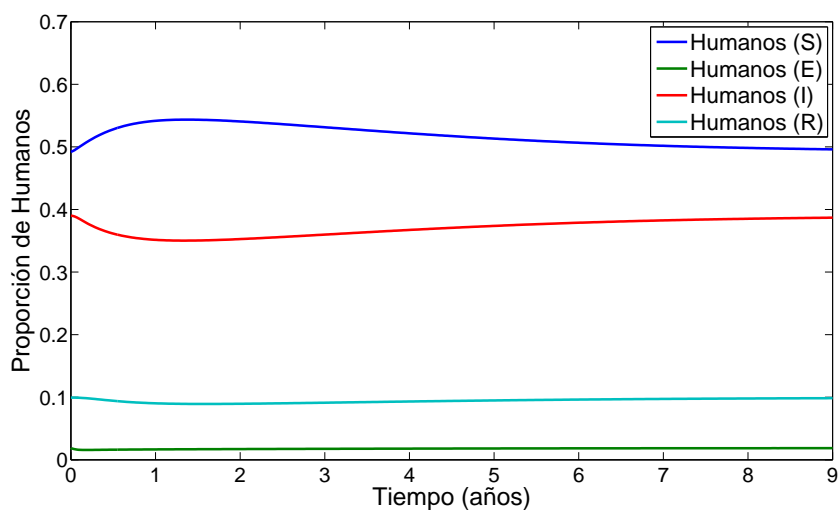


Figura 5.14: Dinámica de la población de humanos para $\eta = 0,99$, $\theta = 1,05$ y $\epsilon = 0,05$

Ahora, se considera un caso para el cual $\eta > \theta$ y $\theta > 1$, es decir los mosquitos homocigotos son menos aptos que los mosquitos heterocigotos debido al costo asociado a ser homocigoto para el transgén. Sin embargo, el costo no es suficiente para reducir su aptitud por debajo de la aptitud de los mosquitos silvestres. En la figura 5.12 se presenta el comportamiento de la población de vectores que corresponde al comportamiento de coexistencia de E_3 . El efecto de este comportamiento sobre la epidemia se ilustra en la figura 5.13. Es importante resaltar que la epidemia se reduce a niveles cercanos a cero pasados ocho años de la invasión, lo que implica que este caso sería más efectivo que el caso anterior. Además, la simulación muestra que es posible erradicar la epidemia, sin la necesidad de barrer completamente con la población de mosquitos silvestres, la cual se encuentra alrededor del 7% de la población total.

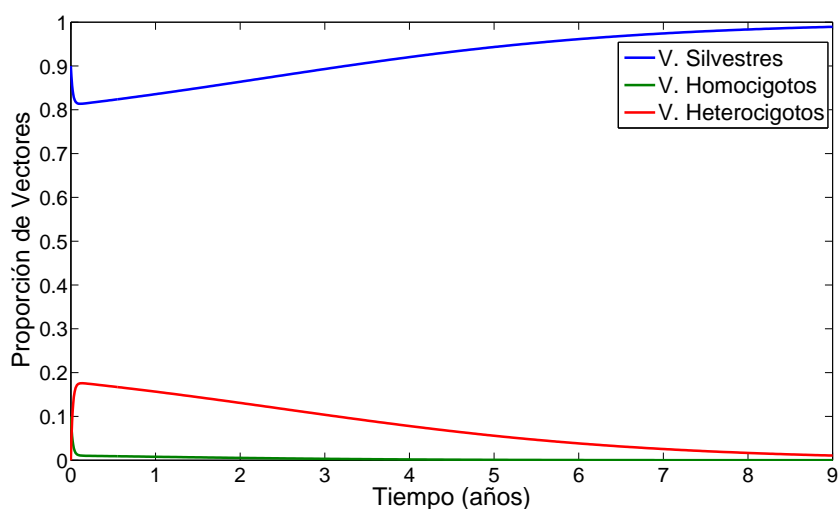


Figura 5.15: Dinámica de la población de vectores para $\eta = 0,99$, $\theta = 1,05$ y $\epsilon = 0,05$

Uno de los resultados más importantes del análisis de la sección anterior, es la condición impuesta sobre la aptitud de los mosquitos heterocigotos. Si se satisface que $\eta > 1$, se garantiza el éxito de

la invasión por medio de una pequeña proporción de mosquitos homocigotos. La simulación de este escenario se presenta en la figura 5.14 para $\eta = 0,99$ y $\theta = 1,05$. Aunque, los mosquitos homocigotos tienen la mayor aptitud, la población de humanos infectados no se reduce y la invasión no tiene éxito.

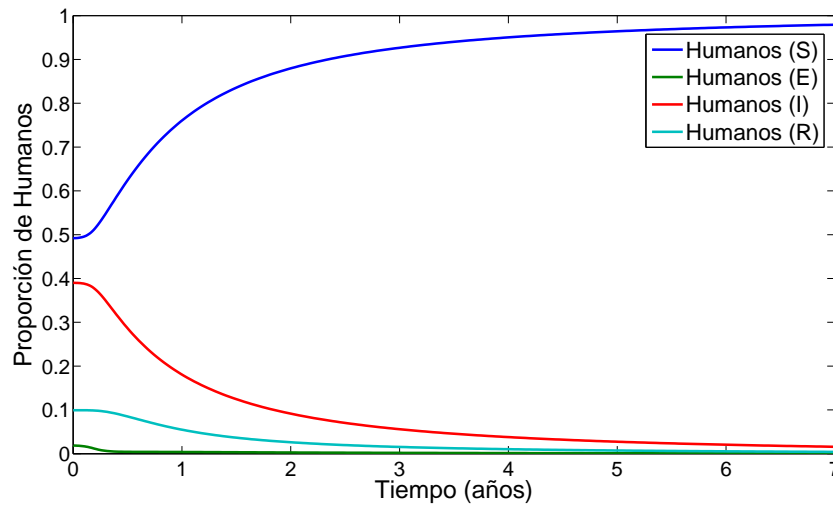


Figura 5.16: Dinámica de la población de humanos para $\eta = 1,5$, $\theta = 0,975$ y $\epsilon = 0,05$

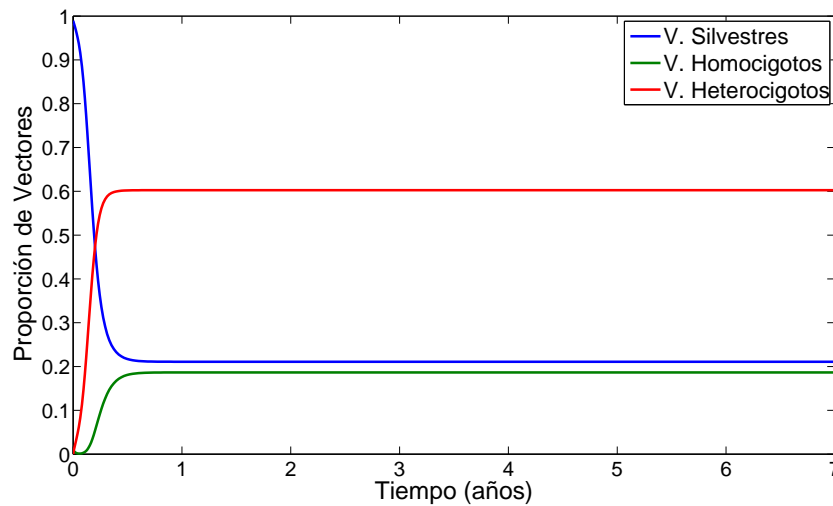


Figura 5.17: Dinámica de la población de vectores para $\eta = 1,5$, $\theta = 0,975$ y $\epsilon = 0,05$

El comportamiento de la población de vectores se presenta en la figura 5.15. Este comportamiento se debe principalmente a la relación en la que se encuentran inicialmente las poblaciones. Bajo estas condiciones, la probabilidad de generar descendientes heterocigotos en las primeras generaciones, es mayor que la probabilidad de generar descendientes homocigotos. Por lo tanto, la mayoría de descendientes de padres homocigotos serán mosquitos heterocigotos, lo cual se puede interpretar como una reducción en la frecuencia del gen de la población generación tras generación.

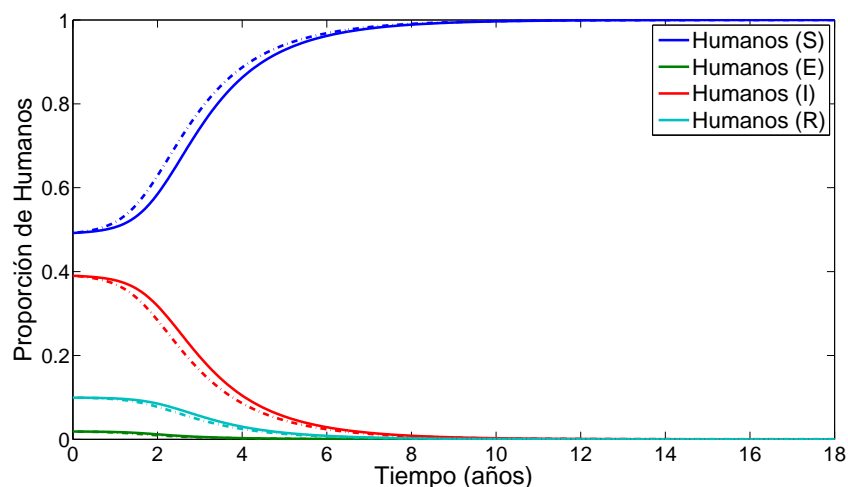


Figura 5.18: Comparación de la dinámica de la población de humanos a partir de una invasión de: mosquitos homocigotos (línea discontinua) y mosquitos heterocigotos (línea continua) para $\theta = 1,03$, $\eta = 1,05$ y $\epsilon = 0,05$

Marrelli *et al* realizaron una investigación para tratar de caracterizar experimentalmente la aptitud de cada genotipo [33]. Ellos encontraron que los valores $\theta = 0,975$ y $\eta = 1,5$ podían ser admisibles ya que el costo de ser transgénico al parecer estaba sólo asociado al genotipo homocigoto. Estos valores se simularon para la misma condición inicial y el mismo valor de ϵ de las simulaciones anteriores.

Los resultados de la simulación en la figura 5.16, muestran que sería posible conducir a la población de humanos infectados a un nivel alrededor del 1.5% pasados siete años, pero finalmente la población se reduce aproximadamente a cero después de 19 años. La dinámica de la población de vectores para estas condiciones en los parámetros, corresponde al comportamiento del equilibrio E_3 . Sin embargo, la figura 5.17 ilustra una distribución de las proporciones de los genotipos diferente a la distribución de la figura 5.12. En este caso la población de mosquitos silvestres se estabiliza alrededor del 21% de la población total.

Hasta ahora la condición inicial de la introducción del transgén en la población de mosquitos silvestres ha estado compuesta sólo de mosquitos homocigotos, esto para mantener la condición planteada en la sección 5.1, para la cual la condición inicial de la invasión debería estar localizada sobre la diagonal $X + Y = 1$. Sin embargo, es posible realizar la introducción a partir de una población de mosquitos transgénicos heterocigotos. El efecto de introducir en la misma proporción mosquitos heterocigotos a cambio de mosquitos homocigotos, se observa en la figura 5.18. Esta figura muestra cómo para la introducción del transgén a partir de mosquitos heterocigotos, la epidemia tarda más tiempo en llegar a cero. Esto se debe principalmente a que el número de alelos contenidos en una población heterocigota corresponden a la mitad de los contenidos por una población homocigota.

Análisis del efecto de subdominancia en la epidemia

Cuando el comportamiento de subdominancia se presenta y la condición inicial de la invasión permanece como el 1% de la población total, la población de mosquitos tiende al equilibrio E_1 y la población de humanos tiene un comportamiento similar al de la figura 5.14. Como se analizó en la sección anterior, si se satisface la expresión para la condición inicial mínima de la introducción de mosquitos homocigotos dada por la ecuación (5.1), la población de mosquitos tenderá al punto de equilibrio E_2 , lo que conduce a la erradicación de la enfermedad.

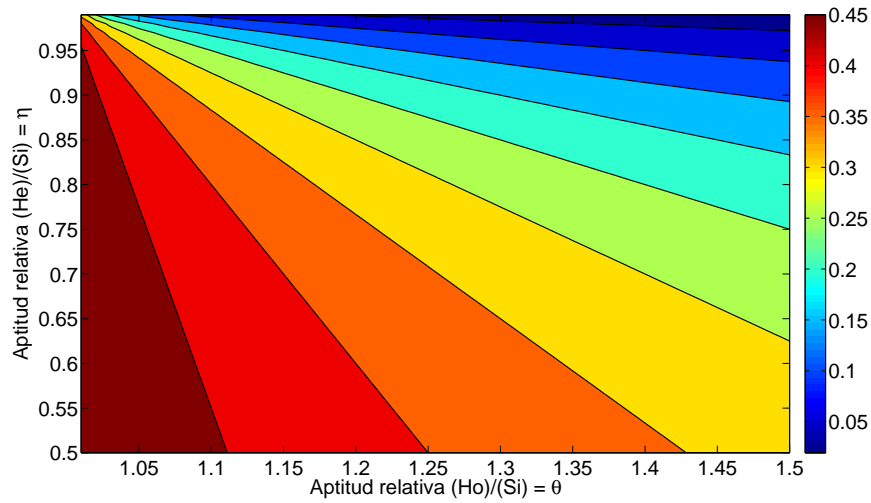


Figura 5.19: Condición inicial para la invasión con $1,01 < \theta < 1,5$ y $0,5 < \eta < 0,99$

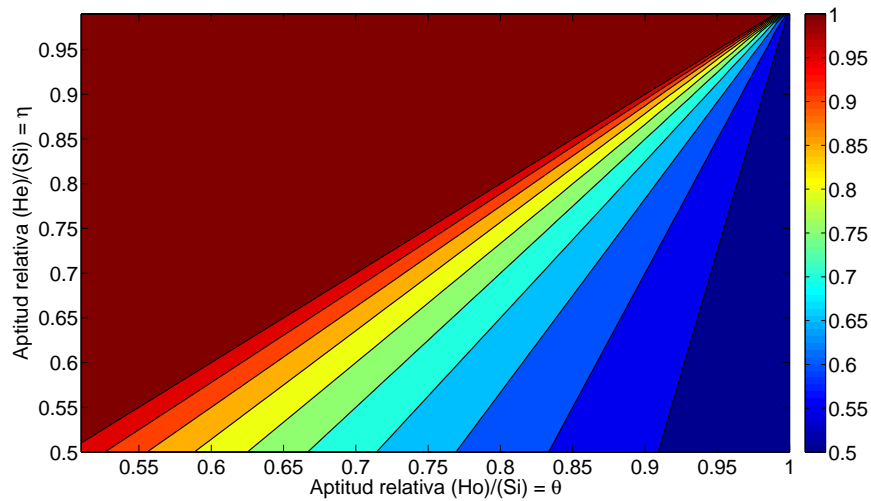


Figura 5.20: Condición inicial para la invasión con $0,5 < \theta < 0,99$ y $0,5 < \eta < 0,99$

Es necesario recordar que la subdominancia se puede interpretar en dos sentidos, uno en el que favorece la epidemia y otro en el que favorece el proceso de invasión. Para el primer caso se calculó el valor de la condición inicial de la invasión mínima, para el siguiente rango de valores: $1,01 < \theta < 1,5$ y $0,5 < \eta < 0,99$ (ver figura 5.19). A partir del cálculo se puede observar que para valores de η y θ cercanos a uno, la condición mínima para la invasión debe superar el 15% de la población total. A medida que se incrementa θ , el valor de la condición inicial se acerca al valor de 0,019, siendo este el menor valor para los rangos de η y θ dados.

En el segundo caso, se considera a los mosquitos silvestres los más aptos de las tres poblaciones, por lo cual, se esperaría que la invasión no tuviera éxito. Sin embargo, este caso aún sigue siendo un caso de subdominancia y es posible calcular la condición inicial mínima para lograr una invasión exitosa. La figura 5.20 presenta el cálculo de Y_t para el siguiente rango de valores: $0,5 < \theta < 0,99$ y $0,5 < \eta < 0,99$. Se puede observar que el menor valor para Y_t se encuentra alrededor de 0,505, el

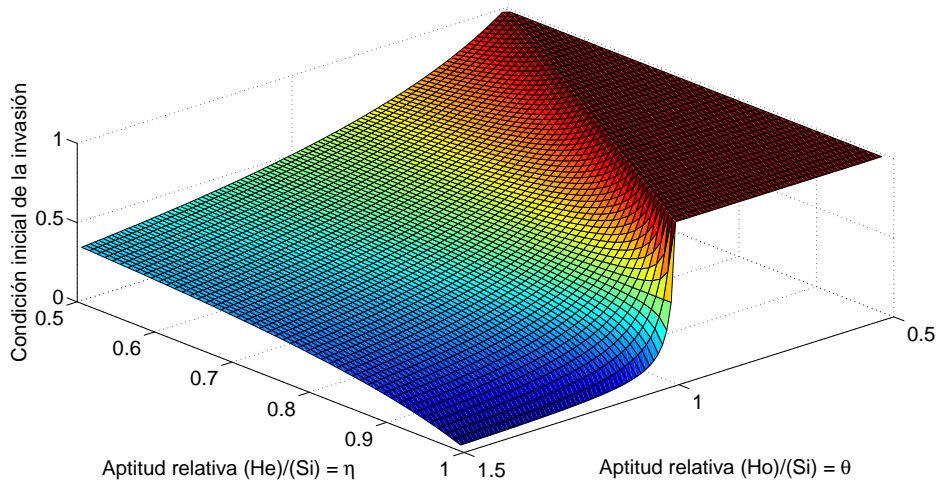


Figura 5.21: Condición inicial Y_t para $0,5 < \theta < 1,5$ y $0,5 < \eta < 0,99$

cual se presenta para valores de θ cercanos a uno y para valores de η cercanos a 0,5, lo que implicaría que, en este escenario sería deseable una población de mosquitos heterocigotos con baja aptitud para reducir la población silvestre generación tras generación.

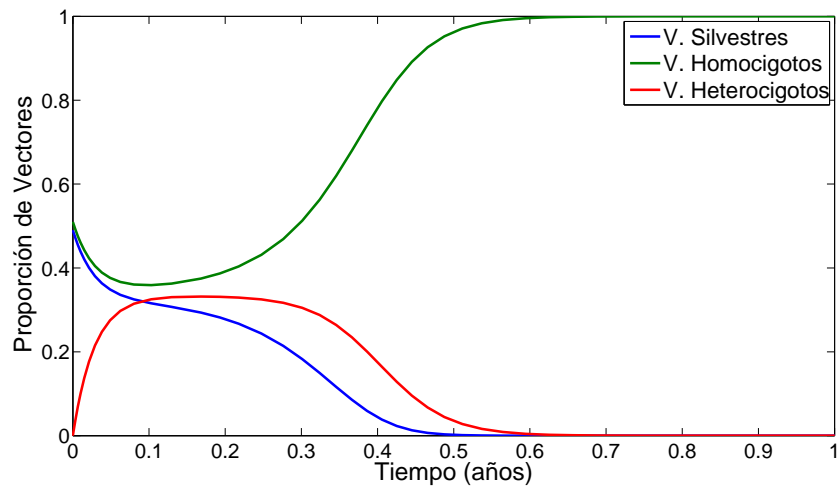


Figura 5.22: Comportamiento de la población de mosquitos para $1 > \theta > \eta$ con una condición inicial superior al 50% de la población total de vectores

Finalmente, la figura 5.21 resume el comportamiento de Y_t para todos los valores de θ y η considerados y la figura 5.22 muestra una introducción de mosquitos homocigotos ligeramente mayor al 50% de la población total de mosquitos para el escenario en el cual la población de mosquitos silvestres es la más apta.

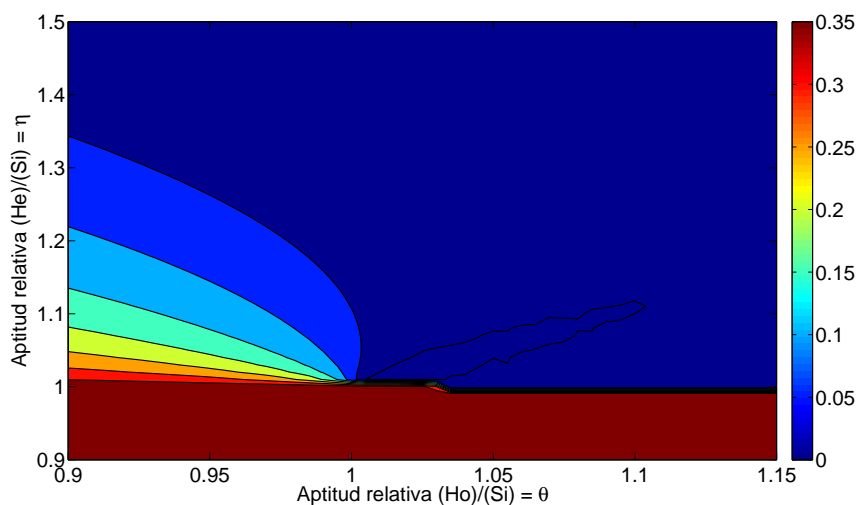


Figura 5.23: Proporción de Humanos infectados en función de θ y η

5.3 Análisis de bifurcaciones

En la sección anterior se mostró por medio de diferentes simulaciones, algunos escenarios con sentido biológico que el modelo puede representar. Todos los escenarios presentados corresponden a las diferentes condiciones impuestas a partir del análisis de estabilidad de los equilibrios E_1 , E_2 y E_3 sobre los parámetros θ y η . Dado que el análisis se realizó sobre un modelo parcial, es necesario ratificar su validez sobre el modelo total descrito por las ecuaciones (4.33) a (4.44). Para cumplir con esta tarea, se realizó un análisis de bifurcaciones del modelo total, dada la cantidad de parámetros que pueden influenciar la posición y estabilidad de los puntos de equilibrio, se decidió simplificar a un análisis de bifurcaciones en dos parámetros. Los parámetros escogidos fueron θ y η , la aptitud relativa de los mosquitos homocigotos y heterocigotos, respectivamente. Los valores de los equilibrios estables para la proporción de humanos infectados se calcularon para $\epsilon = 0,05$ y para una condición inicial de la invasión del 1%. Las figuras 5.23 y 5.24 muestran los valores de estos equilibrios en función de θ y η .

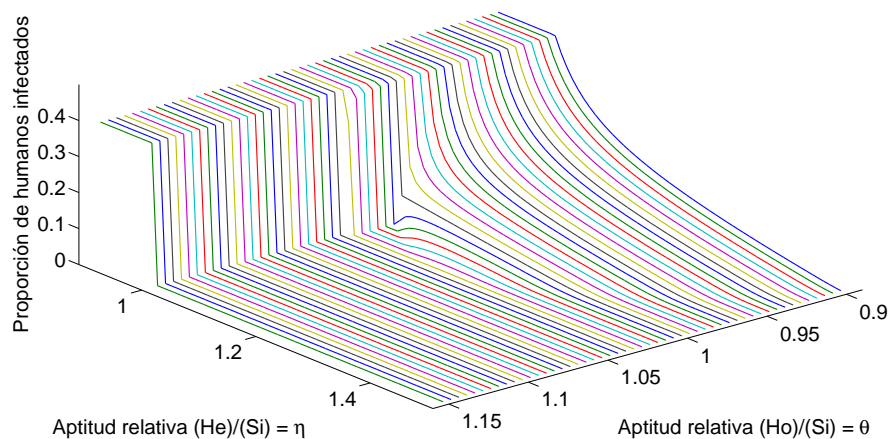


Figura 5.24: Proporción de Humanos infectados en función de θ y η

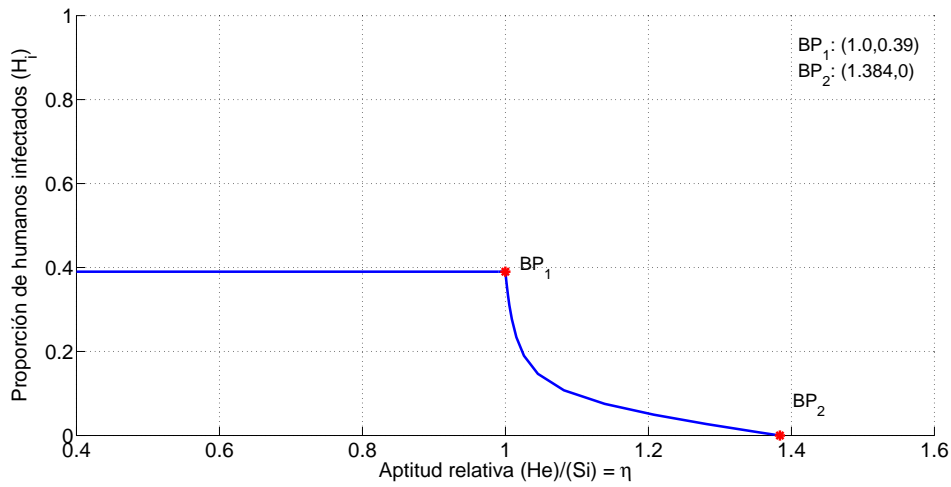


Figura 5.25: Diagrama de bifurcaciones para la proporción de humanos infectados respecto a η para $\theta = 0,975$

Se puede notar, cómo se esperaba, que no es posible reducir la epidemia si $\eta < 1$ sin importar el valor de θ . Las figuras también muestran que existe un área para la cual es posible reducir significativamente la proporción de humanos infectados sin la necesidad de barrer completamente con la población de mosquitos silvestres.

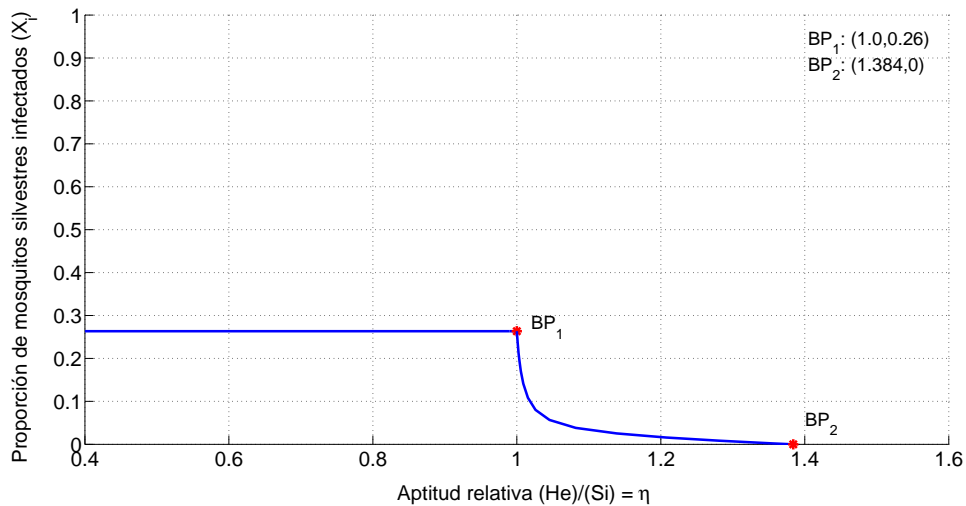


Figura 5.26: Diagrama de bifurcaciones para la proporción de vectores silvestres infectados respecto a η para $\theta = 0,975$

Se realizó un diagrama de bifurcaciones con la ayuda del paquete de análisis numérico *MatCont*, para identificar los puntos donde la localización y estabilidad de los equilibrios del modelo modifican su comportamiento. Al igual que el análisis anterior, estos diagramas fueron realizados para los mismos valores en la condición inicial y en ϵ . En las figuras 5.25 y 5.26 se presentan los diagramas realizados con η como parámetro de bifurcación y $\theta = 0,975$, para la proporción de humanos infectados y la proporción de mosquitos infectados. Las figuras muestran dos puntos de bifurcación, el primero en $\eta = 1$ que corresponde a la transición entre el punto endémico E_1 y el punto de coexistencia E_3 . El

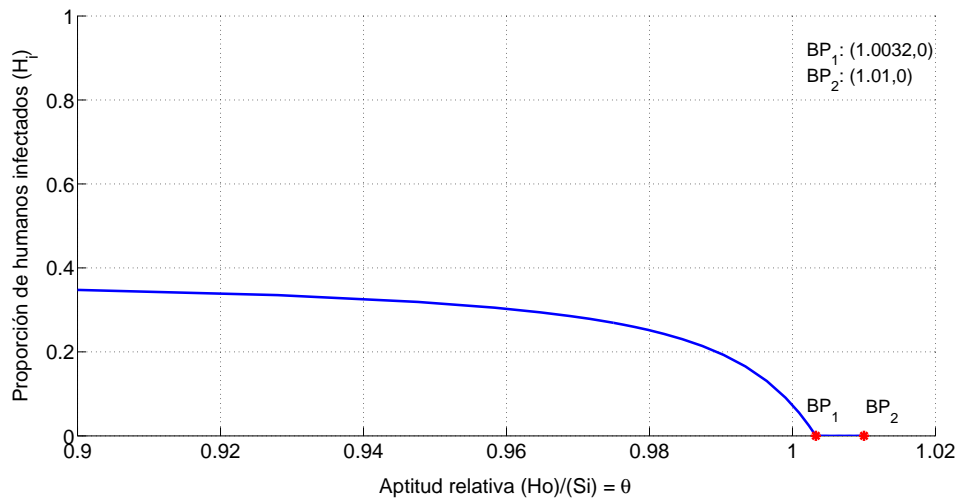


Figura 5.27: Diagrama de bifurcaciones para la proporción de humanos infectados respecto a θ para $\eta = 1,01$

segundo punto de bifurcación se encuentra en $\eta = 1,384$, para el cual ambas poblaciones se reducen a cero. Para ese valor de η , el punto de equilibrio en la dinámica de los vectores permanece como E_3 , sin embargo en la dinámica global epidemiológica el punto de equilibrio de la población de humanos infectados hace una transición a un punto libre de la enfermedad. Bajo estas condiciones, con un valor de $\eta > 1,384$ se garantizaría la reducción total de la epidemia.

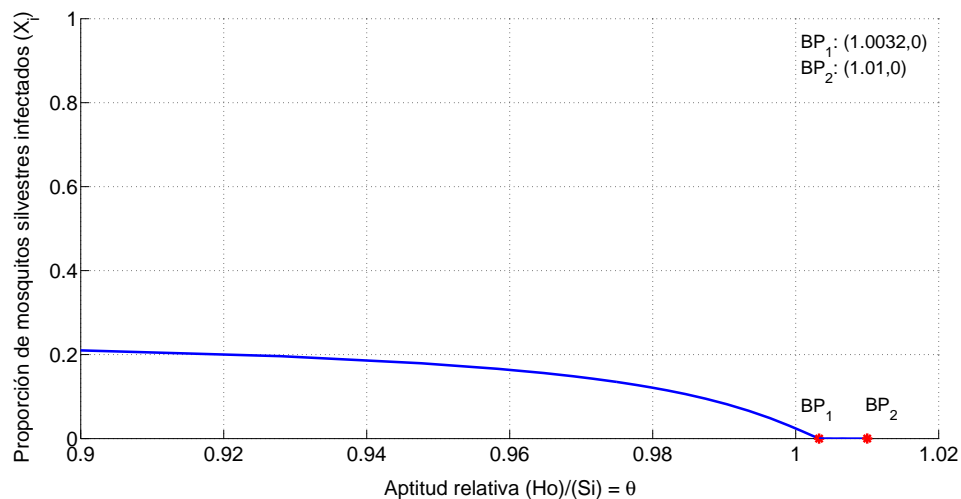


Figura 5.28: Diagrama de bifurcaciones para la proporción de vectores silvestres infectados respecto a θ para $\eta = 1,01$

Las figuras 5.27 y 5.28 muestran los diagramas de bifurcaciones para las mismas poblaciones pero respecto a θ . Estos diagramas se realizaron bajo las mismas condiciones anteriores, salvo el parámetro $\eta = 1,01$ que se considera constante. Se puede observar en cada una de las figuras dos puntos de bifurcación. El primer punto de bifurcación está localizado en $\theta = 1,0032$, para el cual ambas poblaciones se reducen a cero. El segundo punto corresponde a $\theta = 1,01$, es aquí donde se marca la transición entre el equilibrio E_3 y E_2 . También se puede notar cómo antes de suceder la transición

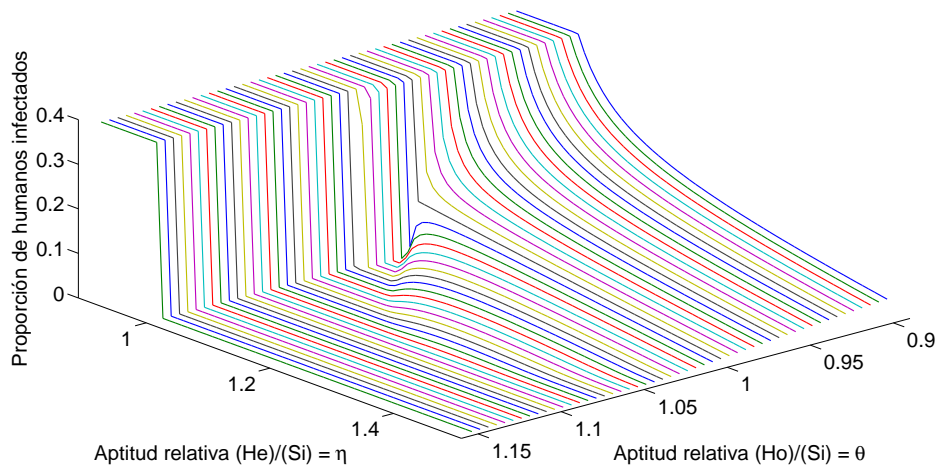


Figura 5.29: Proporción de Humanos infectados en función de θ y η para $\epsilon = 0,13$

entre el punto de coexistencia de las poblaciones de vectores y el punto en el cual sólo sobreviven la población de mosquitos homocigotos, la epidemia ya se ha reducido a cero. Lo que refuerza la idea de que es innecesario barrer con los mosquitos silvestres para erradicar la enfermedad.

Hasta este momento se ha evaluado el efecto de la invasión en la epidemia para diferentes valores de θ y η , además del análisis del efecto de la condición inicial en los casos de subdominancia. Todos los análisis realizados consideran una valor constante de ϵ . Sin embargo ϵ es susceptible a perturbaciones debidas a diferentes fuentes. Unas de las fuentes podría ser la mutación del parásito, lo cual conduciría a que las poblaciones transgénicas aumentaran su infectividad relativa ϵ . Para evaluar el efecto de las perturbaciones en este parámetro, se graficó la proporción de humanos infectados en función de θ y η para diferentes valores de ϵ . Las figuras 5.29 y 5.30 muestran cómo los niveles de humanos infectados en el área de coexistencia de los mosquitos, se elevan a medida que ϵ aumenta.

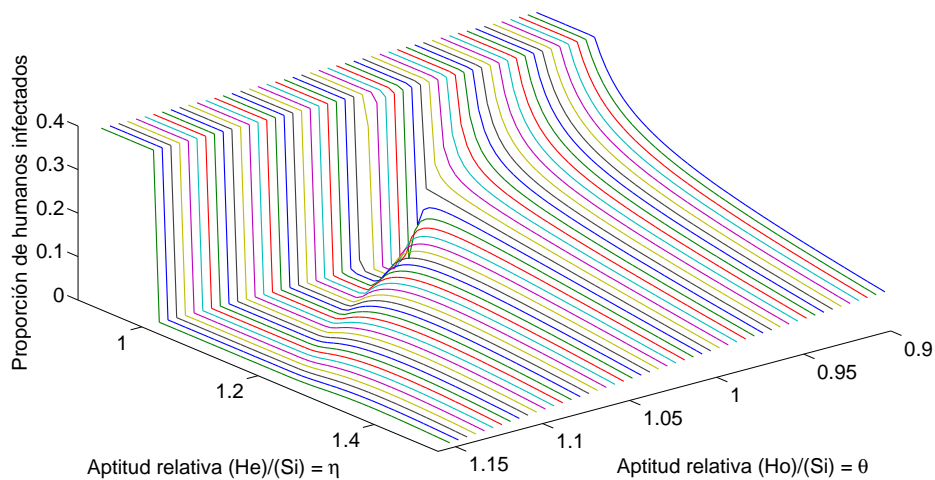


Figura 5.30: Proporción de Humanos infectados en función de θ y η para $\epsilon = 0,20$

El aumento en la proporción de humanos infectados en esa área, se debe principalmente a la distribución de las poblaciones de mosquitos en el equilibrio de coexistencia. Por lo tanto, en puntos de equilibrio donde las tres poblaciones sobreviven, el aporte de las poblaciones transgénicas a la población de mosquitos infecciosos, aumenta con el incremento de ϵ llegando a proporciones de mosquitos infecciosos que pueden sostener la enfermedad. También se puede observar cómo, con el incremento de ϵ valores de η ligeramente mayores a θ , llegan a ser contraproducentes en el control de la enfermedad.

5.4 Interpretación biológica de los resultados

El umbral impuesto por la aptitud relativa de los mosquitos heterocigotos es uno de los resultados obtenidos más significativos del análisis del modelo. Este resultado tiene varias implicaciones sobre el desarrollo de los vectores transgénicos. Esto sugiere que es más ventajoso buscar que los mosquitos heterocigotos obtengan una gran ventaja por ser transgénicos sin importar la desventaja en la aptitud de los mosquitos homocigotos. Esto puede ser posible si el costo de ser transgénico estuviera asociado sólo al genotipo homocigoto y no al heterocigoto; es decir, el costo fuera una característica recesiva del transgén [29, 38].

A nivel de experimentación genética, es más complicado lograr modificaciones genéticas que no involucren un decrecimiento de la capacidad para adaptarse y sobrevivir de la población transgénica, que la producción en masa de algún tipo de mosquitos que ya tenga establecido un transgén. Dadas estas condiciones, la reducción en la aptitud de las poblaciones transgénicas se contrarrestaría con la liberación masiva de mosquitos transgénicos [34]. Por esta razón, el resultado obtenido por medio del análisis de la condición inicial mínima de la población de mosquitos homocigotos, muestra una alternativa para el control de la enfermedad. Si la liberación masiva superará el umbral para Y_t , la enfermedad sería conducida a la erradicación sin importar que los mosquitos heterocigotos fueran los menos aptos. Este escenario antes de la invasión podría acompañarse por otro tipo de estrategias de control que reduzcan la población silvestre significativamente, por ejemplo el uso de insecticidas. Este tipo de escenario ha sido estudiado para diferentes técnicas de manipulación genética como la producción de mosquito que portan un gen letal [15].

En el caso hipotético en el cual fuera posible lograr mosquitos transgénicos homocigotos y heterocigotos más aptos que los mosquitos silvestres y con una alta capacidad para evitar la transmisión del parásito, sería preferible que la población heterocigota obtuviera una ligera ventaja respecto a la población homocigota. Esto lograría una disminución de la población de humanos infectados en un menor tiempo que el que tomaría en el caso contrario. La elección de las aptitudes de esta forma también puede favorecer los efectos de la invasión sobre el ecosistema intervenido debido a la coexistencia de las tres poblaciones de vectores.

Todos los resultados mencionados hasta el momento, consideran un nivel de refracción al parásito de las poblaciones transgénicas alrededor del 95 %. Sin embargo, este valor puede variar en un rango determinado por el tipo de modificación genética implementada, además de la posible mutación del parásito. En las últimas simulaciones es claro que a medida que aumenta ϵ , las condiciones impuestas para los valores de θ y η se hacen más exigentes y la proporción de humanos infectados en el punto de coexistencia de las poblaciones de vectores E_3 cambia drásticamente. Por lo tanto, dada la dificultad para lograr poblaciones transgénicas con alta aptitud, lograr niveles altos de refracción al parásito se convierte en una tarea determinante para lograr una invasión exitosa. En la actualidad ya se ha reportado un caso en el que se logró generar mosquitos del género *Ae. aegypti* 100 % refractarios a la transmisión del parásito *P. gallinaceum* [27]. Este reporte reafirma las altas expectativas puesta en el uso de esta estrategia como un potencial herramienta para el control de la malaria.

5.5 Resumen

En este capítulo se presentó el análisis realizado al modelo que representa la dinámica de la epidemia tras la introducción de una población de mosquitos transgénicos resistentes a la transmisión de la enfermedad. Primero se analizó de forma independiente el modelo de la dinámica de la población de mosquitos. Se encontró que el modelo posee tres puntos de equilibrio: E_1 que corresponde al estado en el cual sólo sobreviven los mosquitos silvestres, E_2 corresponde al equilibrio en donde sólo sobreviven los mosquitos transgénicos homocigotos y E_3 corresponde a un estado denominado de coexistencia ya que sobreviven las tres poblaciones de mosquitos. Se caracterizó la estabilidad lineal de cada uno de los puntos de equilibrio en términos de la aptitud de los mosquitos homocigotos (θ) y los mosquitos heterocigotos (η). Además, se encontró que para $\eta < 1$ el comportamiento del sistema corresponde a un caso de subdominancia. En este caso se halló una expresión para la condición inicial mínima de la introducción de mosquitos homocigotos que conduzca a una invasión.

El análisis completo del modelo mostró cómo para el caso de coexistencia, es decir, donde el equilibrio E_3 es estable, es posible erradicar la enfermedad sin la necesidad de barrer completamente la población de mosquitos silvestres. También se mostró el efecto del caso de subdominancia ($\eta < 1$) en la epidemia. Esto resultó en la imposibilidad de erradicar la enfermedad para una condición inicial de mosquitos homocigotos por debajo del 1.9%. Posterior a las simulaciones de los diferentes escenarios, se mostró la población de humanos infectados en función de θ y η , ratificando la condición impuesta sobre η para el éxito de la invasión a partir de pequeñas condiciones iniciales. También se mostraron una serie de diagramas de bifurcaciones por medio de los cuales se mostró la relación necesaria entre η y θ para conducir la proporción de humanos a cero. Por último, el análisis del efecto de las perturbaciones en ϵ mostró que para el incremento del mismo las condiciones impuestas sobre θ y η se hacían más exigentes, siendo necesarios valores mayores en la aptitud de los mosquitos heterocigotos para conducir la proporción de humanos infectados a niveles deseables.

El capítulo finaliza con la interpretación desde el punto de vista biológico de cada uno de los resultados. Esta interpretación busca generar posibles recomendaciones que sean útiles en los trabajos orientados al desarrollo de los vectores transgénicos así como en el desarrollo de estrategias integradas de control.

Capítulo 6

Conclusiones y Trabajo Futuro

6.1 Resumen

En este documento se presentó un modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE), para representar la dinámica de la transmisión de la malaria, bajo el efecto de la introducción de una población de mosquitos transgénicos incapaces de transmitir el parásito. El modelo está fundamentado en la aplicación de las principales teorías sobre los procesos de herencia genética en organismos que se reproducen sexualmente y en los principales modelos epidemiológicos desarrollados para la malaria. Este trabajo surge de la necesidad de analizar “a priori” el comportamiento de la epidemia bajo el efecto del control genético y permitir establecer una serie de condiciones mínimas que se deben cumplir para lograr una estrategia de control exitosa.

Este documento presentó en el capítulo 2 una descripción de la enfermedad, que incluyó temas como el ciclo de vida del parásito, los síntomas de la enfermedad y el impacto económico que genera en países subdesarrollados. Esto se desarrolló para demostrar el gran problema que la malaria representa en salud pública a nivel mundial. También, se describieron las principales estrategias de control utilizadas desde los inicios de la enfermedad hasta la actualidad, para dar una visión general de las perspectivas actuales en el control de la malaria. Al final del capítulo 2 se introdujo la estrategia de control genético considerada en el desarrollo del modelo.

En el capítulo 3 se presentaron los conceptos fundamentales utilizados para el planteamiento del modelo. Este capítulo se dividió en dos secciones, la primera se orientó en la descripción de las teorías del modelado en epidemiología; en especial los modelos desarrollados para la malaria. En la segunda sección se introdujeron los conceptos básicos sobre genética evolutiva, haciendo énfasis en la selección natural y los procesos de herencia genética en organismos diploides. Al final del capítulo se describieron brevemente dos comportamientos clásicos que se encuentran a menudo en los procesos de selección natural.

El planteamiento matemático del modelo se presentó en el capítulo 4. Esto se desarrolló en dos pasos, primero se modeló el comportamiento del proceso de propagación en la población de vectores del gen sintético que confiere incapacidad de transmitir el parásito. Posterior a este desarrollo, se planteó un modelo epidemiológico incluyendo el resultado del primer paso para representar el efecto de la introducción del gen sintético sobre el comportamiento de la epidemia en los humanos. Para cumplir con este objetivo se consideró un modelo del tipo *SEI* para la población de vectores, incluidas las poblaciones transgénicas y un modelo del tipo *SEIR* para la población de humanos. Al final del capítulo se presentaron las limitaciones del modelo.

El resultado de los análisis y las simulaciones del modelo se presentaron en el capítulo 5. Al igual que en el capítulo 4, se consideró primero el análisis del modelo de la propagación del gen en forma independiente del modelo epidemiológico. A partir de este análisis se caracterizaron los

comportamientos de sobredominancia y subdominancia en función de los valores de las aptitudes relativas de las poblaciones transgénicas. También se halló una expresión para determinar la condición inicial mínima de introducción de vectores transgénicos homocigotos en un caso de subdominancia, que conduzca a la propagación del gen en el total de la población de vectores. Luego del análisis realizado se estudió el efecto de cada uno de los resultados de la primera parte sobre el modelo completo. Para finalizar se desarrolló un análisis de bifurcaciones y se realizó una interpretación biológica de los resultados obtenidos.

6.2 Conclusiones

A continuación se realizará un resumen de las principales conclusiones obtenidas con el desarrollo del trabajo descrito en este documento:

- El modelo planteado para representar la dinámica epidemiológica de la malaria bajo el efecto de la introducción de una población de mosquitos transgénicos, recrea escenarios donde la malaria se conduce a la erradicación.
- El modelo planteado independientemente de la dinámica de la epidemia, representa el proceso de propagación de un gen que genera incapacidad para transmitir el parásito en una población de mosquitos silvestres.
- El éxito de la propagación del gen sintético, depende en mayor medida de la aptitud de los mosquitos transgénicos heterocigotos.
- La enfermedad se puede conducir a la erradicación si los mosquitos transgénicos heterocigotos son los más aptos sin importar la aptitud de la población transgénica homocigota.
- Para conducir a la erradicación de la epidemia, no es necesario barrer totalmente la población de mosquitos silvestres si los mosquitos heterocigotos son los más aptos.
- Para los escenarios donde los mosquitos transgénicos heterocigotos son los menos aptos es posible conducir la epidemia a la erradicación si la condición inicial de la introducción, sobrepasa el umbral impuesto como condición mínima para la invasión.
- La erradicación de la enfermedad también es posible, aun cuando la población de mosquitos silvestres sea la más apta, si se introduce una proporción superior al 50 % de la población total en mosquitos transgénicos homocigotos.
- Aumentar la refracción al parásito en los mosquitos transgénicos, genera un rango más amplio en los parámetros en el que la epidemia se puede erradicar.

6.3 Aportes Originales

Dados los conocimientos adquiridos a lo largo del desarrollo del trabajo, se puede afirmar que el modelado de los dos procesos principales descritos con este modelo, no habían sido abordados antes desde el punto de vista descrito en este trabajo. Algunos trabajos consideraron los procesos de herencia genética pero sin considerar el efecto sobre la población de humanos, mientras que los trabajos que consideran ambos fenómenos, no consideran la población de mosquitos heterocigotos, ni la distribución por compartimentos tanto para la población de mosquitos como para la población de humanos. Esto generó resultados originales sobre las condiciones de la implementación del control genético que podría conducir a la erradicación de la enfermedad. Esto se logró por medio de la implementación de los siguientes aportes de forma individual.

- Se construyó un modelo de tiempo continuo para caracterizar la dinámica de la reproducción sexual entre tres poblaciones de vectores genotípicamente diferentes y con aptitud dependiente del genotipo.

- Se planteó una expresión que representara un umbral mínimo sobre la condición inicial de la introducción de mosquitos transgénicos que condujera a la erradicación de la enfermedad.
- Se generalizó la tasa de contactos efectivos entre la población de mosquitos y la población de humanos, para incluir la posibilidad de transmisión del parásito a los humanos a través de las poblaciones transgénicas.
- Se consideró la posibilidad de mutación del parásito como una perturbación en la infectividad relativa de los mosquitos transgénicos.

6.4 Trabajo Futuro

El modelo planteado en este trabajo es un gran avance en el entendimiento de la implementación del control genético como una potencial herramienta para la erradicación de la malaria. Sin embargo, este modelo no deja de ser una aproximación al proceso biológico real, por lo cual se plantea como trabajo futuro las siguientes extensiones al modelo:

- Incluir dentro del modelo para la reproducción sexual entre las poblaciones de vectores una distribución dependiente de la edad reproductiva.
- Considerar modificaciones genéticas que involucren la inclusión de dos o más genes.
- Incluir variación temporal de los parámetros, para representar zonas donde la epidemia depende fuertemente de las estaciones climáticas.

Apéndice A

Estabilidad según Lyapunov

El análisis en el sentido de Lyapunov caracteriza la estabilidad de los equilibrios en un sistema dinámico. Un punto de equilibrio se denomina estable si todas las soluciones que inicien en una vecindad a su alrededor permanecen en cercanías suyas; de no ser así se denomina inestable. Además se puede definir estabilidad asintótica para un equilibrio cuando todas las soluciones que se inicien en una vecindad alrededor del punto de equilibrio no sólo permanecen en las cercanías del punto de equilibrio, sino que además tienden hacia el equilibrio a medida que el tiempo se aproxima a infinito. El método indirecto de Lyapunov permite dar condiciones suficientes para la estabilidad de los puntos de equilibrio de un sistema no lineal mediante linealización [23].

A.1 Método indirecto de Lyapunov

Se considera el siguiente sistema no lineal

$$\dot{x} = f(x) \tag{A.1}$$

donde $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ es una función continuamente diferenciable desde un dominio $D \subset \mathbb{R}^n$ en \mathbb{R}^n . Se supone que el origen $x = 0$ está en el interior de D y es un PE del sistema; es decir $f(0) = 0$. Por el teorema del valor medio

$$f_i(x) = f_i(0) + \frac{\partial f_i}{\partial x}(z_i)x \tag{A.2}$$

donde z_i es un punto sobre el segmento de línea que conecta x al origen. La igualdad (A.2) es válida para todo punto $x \in D$ tal que el segmento de línea que conecta x al origen esté totalmente contenido en D . Como $f(0) = 0$, se puede escribir $f_i(x)$ como

$$f_i(x) = \frac{\partial f_i}{\partial x}(z_i)x = \frac{\partial f_i}{\partial x}(0)x + \left[\frac{\partial f_i}{\partial x}(z_i) + \frac{\partial f_i}{\partial x}(0) \right] x$$

Por lo tanto

$$f(x) = Ax + g(x)$$

donde

$$A = \frac{\partial f}{\partial x}(0), \quad g_i(x) = \left[\frac{\partial f_i}{\partial x}(z_i) + \frac{\partial f_i}{\partial x}(0) \right] x$$

La función $g_i(x)$ satisface

$$|g_i(x)| \leq \left\| \frac{\partial f_i}{\partial x}(z_i) + \frac{\partial f_i}{\partial x}(0) \right\| \|x\|$$

Por continuidad de $\partial f / \partial x$ se ve que

$$\frac{\|g(x)\|}{\|x\|} \rightarrow 0 \quad \text{cuando} \quad \|x\| \rightarrow 0$$

Esto muestra que en una vecindad pequeña alrededor del origen se puede aproximar al sistema no lineal (A.1) por su linealización alrededor del origen

$$\dot{x} = Ax \quad \text{donde} \quad A = \frac{\partial f}{\partial x}(0)$$

El siguiente teorema, conocido como el *método indirecto de Lyapunov*, permite dar condiciones para las cuales se puede definir la estabilidad del origen del sistema no lineal, a través del estudio de la estabilidad del sistema linealizado.

Teorema 2. (*Método Indirecto de Lyapunov [23].*) Sea $x = 0$ un PE del sistema no lineal

$$\dot{x} = f(x)$$

donde $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ es una función continuamente diferenciable y $D \subset \mathbb{R}^n$ es una vecindad alrededor del origen. Sea

$$A = \left. \frac{\partial f}{\partial x}(x) \right|_{x=0}$$

Entonces

1. El origen es AE (asintóticamente estable) si todos los valores propios de A tienen parte real negativa.
2. El origen es inestable si uno o más valores propios de A tienen parte real positiva

Bibliografía

- [1] L. Alphey, C. B. Beard, P. Billingsley, M. Coetzee, A. Crisanti, C. Curtis, P. Eggleston, C. Godfray, J. Hemingway, M. Jacobs-Lorena, A. A. James, F. C. Kafatos, L. G. Mukwaya, M. Paton, J. R. Powell, W. Schneider, T. W. Scott, B. Sina, R. Sinden, S. Sinkins, A. Spielman, Y. Touré, and F. H. Collins. Malaria control with genetically manipulated insect vectors. *Science*, 289:119, 2002.
- [2] Francis Anto, Victor Asoala, Thomas Anyorigiya, Abraham Oduro, Martin Adjuik, Seth Owusu-Agyei, Dominic Dery, Langbong Bimi, and Abraham Hodgson. Insecticide resistance profiles for malaria vectors in the kassena-nankana district of ghana. *Malaria Journal*, 8:81, 2009.
- [3] John J. Aponte, Pedro Aide, Montse Renom, Inacio Mandomando, Quique Bassat, Jahit Sacarlal, M. Nelia Manaca, Sarah Lafuente, Arnaldo Barbosa, Amanda Leach, Marc Lievens, Johan Vekemans, Betuel Sigauque, Marie-Claude Dubois, Marie-Ange Demoiti?, Marla Sillman, Barbara Savarese, John G. McNeil, Eusebio Macete, W. Ripley Ballou, Joe Cohen, and Pedro L. Alonso. Safety of the rts, s/as02d candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of mozambique: a double blind randomised controlled phase i/iib trial. *Lancet*, 370:1543–51, 2007.
- [4] María Gloria Basáñez and Diego J. Rodríguez. Dinámica de transmisión y modelos matemáticos en enfermedades transmitidas por vectores. *Entomotropica*, 19:113–34, 2004.
- [5] Peter B. Bloland. Drug resistance in malaria. Technical report, World Health Organization, 2001.
- [6] C. Boëte and J. C. Koella. A theoretical approach to predicting the success of genetic manipulation of malaria mosquitoes in malaria control. *Malaria Journal*, 1:3, 2002.
- [7] F. Catteruccia, T. Nolan, T. G. Loukeris, C. Blass, C. Savakis, F. C. Kafatos, and A. Crisanti. Stable germline transformation of the malaria mosquito *Anopheles stephensi*. *Nature*, 405:959, 2000.
- [8] N. Chitnis, J. M. Cushing, and J. M. Hyman. Bifurcation analysis of a mathematical model for malaria transmission. *SIAM J. Appl. Math.*, 67:24, 2006.
- [9] N. Chitnis, J. M. Hyman, and J. M. Cushing. Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70:1272–96, 2008.
- [10] C. Chiyaka, J.M. Tchuente, W. Garira, and S. Dube. A mathematical analysis of the effects of control strategies on the transmission dynamics of malaria. *Applied Mathematics and Computation*, 195:641–662, 2008.
- [11] Frank H. Collins and S. M. Paskewitz. Malaria: Current and future prospects for control. *Annu. Rev. Entomol.*, 40:195–219, 1995.
- [12] H. Diaz, A. A. Ramirez, A. Olarte, and C. Clavijo. A model for the control of malaria using genetically modified vectors. *Journal of Theoretical Biology*, Aceptado.
- [13] Joseph Felsenstein. *Theoretical Evolutionary Genetics*. University of Washington, 2007.

- [14] John H. Gillespie. *Population Genetics: A Concise Guide*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1998.
- [15] F. Gould, K. Magori, and Y. Huang. Genetic strategies for controlling mosquito-borne diseases. *Amer. Scien*, 94:238, 2006.
- [16] Brian M. Greenwood, David A. Fidock, Dennis E. Kyle, Stefan H.I. Kappe, Pedro L. Alonso, Frank H. Collins, , and Patrick E. Duffy. Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. *The Journal of Clinical Investigation*, 118:1266–76, 2008.
- [17] Josef Hofbauer and Karl Sigmund. *Evolutionary Games and Population Dynamics*. Cambridge Univ. Press, 2002.
- [18] Moshe B. Hoshen and Andrew P. Morse. A weather-driven model of malaria transmission. *Malaria Journal*, 3:32, 2004.
- [19] Guangping Huang and Ling Li. A mathematical model of infectious diseases. *Annals of operations research*, 168:41–80, 2008.
- [20] Research Triangle Institute International. *Integrated Vector Management Programs for Malaria Control Programmatic Environmental Assessment*. USAID, 2007.
- [21] Hirofumi Ishikawa, Akira Ishii, Nobuhiko Nagai, Hiroshi Ohmae, Masakazu Harada, Setsuo Suguri, and Judson Leafasia. A mathematical model for the transmission of plasmodium vivax malaria. *Parasitology International*, 52:81–93, 2003.
- [22] J. Ito, A. Ghosh, L. A. Moreira, E. A. Wimmer, and M. Jacobs-Lorena. Transgenic anopheline mosquitoes impaired in transmission of a malaria parasite. *Nature*, 417:452, 2002.
- [23] Hassan Khalil. *Nonlinear Systems*. Prentice Hall, Upper Saddle River., 1996.
- [24] W. Kim, H. Koo, A.M. Richman, D. Seeley, J. Vizioli, A.D. Klocko, and D.A. O’Brochta. Ectopic expression of a cecropin transgene in the human malaria vector mosquito anopheles gambiae (diptera: Culicidae): effects on susceptibility to plasmodium. *Journal of Medical Entomology*, 41:447–55, 2004.
- [25] W. Klassen. Introduction: development of the sterile insect technique for african malaria vectors. *Malaria Journal*, 8 S2:I1, 2009.
- [26] J. C. Koella and R. Antia. Epidemiological models for the spread of anti-malarial resistance. *Malaria Journal*, 2:3, 2003.
- [27] Vladimir Kokoza, Abdouelaziz Ahmed, Sang Woon Shin, Nwando Okafor, Zhen Zou, and Alexander S. Raikhel. Blocking of plasmodium transmission by cooperative action of cecropin a and defensin a in transgenic aedes aegypti mosquitoes. *PNAS*, 107:8111–16, 2010.
- [28] L. Lambrechts, J. C. Koella, and C. Boëte. Can transgenic mosquitoes afford the fitness cost? *TRENDS in Parasitology*, 24:4, 2007.
- [29] C. Li, M. T. Marrelli, G. Yan, and M. Jacobs-Lorena. Fitness of transgenic anopheles stephensi mosquitoes expressing the "sm1"peptide under the control of a vitellogenin promoter. *Journal of Heredity*, 99:8, 2008.
- [30] Jia Li. Simple mathematical models for interacting wild and transgenic mosquito populations. *Mathematical Biosciences*, 189:39–59, 2004.
- [31] Jia Li. Differential equations models for interacting wild and transgenic mosquito populations. *Journal of Biological Dynamics*, 2:241–258, 2008.

- [32] Gareth J. Lycett, Fotis C. Kafatos, and Thanasis G. Loukeris. Conditional expression in the malaria mosquito *Anopheles stephensi* with tet-on and tet-off systems. *Genetics*, 167:1781–90, 2004.
- [33] M. T. Marrelli, C. Li, J. L. Rasgon, and M. Jacobs-Lorena. Transgenic malaria-resistant mosquitoes have a fitness advantage when feeding on plasmodium-infected blood. *PNAS*, 104:5580, 2007.
- [34] M. T. Marrelli, C. K. Moreira, D. Kelly, L. Alphey, and M. Jacobs-Lorena. Mosquito transgenesis: what is the fitness cost? *TRENDS in Parasitology*, 22:197, 2006.
- [35] F. E. McKenzie. Why model malaria? *Parasitology Today*, 16:511, 2000.
- [36] F. Ellis McKenzie and Ebrahim M. Samba. The role of mathematical modeling in evidence-based malaria control. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 71:94–96, 2004.
- [37] Vasee S. Moorthy, Michael F Good, and Adrian V. S. Hill. Malaria vaccine developments. *Lancet*, 363:150–56, 2004.
- [38] Luciano A. Moreira, Jing Wang, Frank H. Collins, and Marcelo Jacobs-Lorena. Fitness of anopheline mosquitoes expressing transgenes that inhibit plasmodium development. *Genetics*, 166:1337–41, 2004.
- [39] Kefas Mugittu, Salim Abdulla, Nicole Falk, Honorati Masanja, Ingrid Felger, Hassan Mshinda, Hans Peter Beck, and Blaise Genton. Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine in tanzania after two years as first-line drug for uncomplicated malaria: assessment protocol and implication for treatment policy strategies. *Malaria Journal*, 4:55, 2005.
- [40] Kefas Mugittu, Blaise Genton, Hassan Mshinda, and Hans Peter Beck. Molecular monitoring of plasmodium falciparum resistance to artemisinin in tanzania. *Malaria Journal*, 5:126, 2006.
- [41] G. A. Ngwa and W. S. Shu. A mathematical model for endemic malaria with variable human and mosquito populations. *Math. Comput. Modell.*, 32:747, 2000.
- [42] Gideon A. Ngwa. On the population dynamics of the malaria vector. *Bulletin of mathematical biology*, 68:2161–2189, 2006.
- [43] Harald Noedl, Youry Se, Kurt Schaefer, Bryan L. Smith, Duong Socheat, and Mark M. Fukuda. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western cambodia. *The New England Journal of Medicine*, 359:2619–20, 2008.
- [44] Víctor Olano, Gabriel Carrasquilla, and Fabián Méndez. Transmisión de la malaria urbana en buenaventura, colombia: aspectos entomológicos. *Rev. Panam Salud Publica*, 1:287–294, 1997.
- [45] Committee on U.S. Military Malaria Vaccine Research A Program Review. *Battling Malaria: Strengthening the U.S. Military Malaria Vaccine Program*. The National Academies Press, Washington, D.C., 2006.
- [46] Sunny Oyakhromie, Marc Pötschke, Norbert G Schwarz, Jenny Dörnemann, Matthias Laengin, Carmen Ospina Salazar, Bertrand Lell, Jürgen FJ Kun, Peter G Kremsner, and Martin P Grobusch. Artesunate: amodiaquine combination therapy for falciparum malaria in young gabonese children. *Malaria Journal*, 6:7, 2007.
- [47] Hoang Kim Phuc, Morten H Andreasen, Rosemary S Burton, Céline Vass, Matthew J Epton, Gavin Pape, Guoliang Fu, Kirsty C Condon, Sarah Scaife, Christl A Donnelly, Paul G Coleman, Helen White-Cooper, and Luke Alphey. Late-acting dominant lethal genetic systems and mosquito control. *BMC Biology*, 5:11, 2007.
- [48] M. Rafikov, L. Bevilacqua, and A. P. P. Wyse. Optimal control strategy of malaria vector using genetically modified mosquitoes. *J. Theor. Bio.*, 258:418, 2009.

- [49] Marat Rafikov, Ana Paula P. Wyse, and Luiz Bevilacqua. Controlling the interaction between wild and transgenic mosquitoes. *Journal of Nonlinear Systems and Applications*, 21:31, 2010.
- [50] J.M.C. Ribeiro and M.G. Kidwell. Transposable elements as population drive mechanisms: specification of critical parameter values. *Journal of Medical Entomology*, 31:10–15, 1994.
- [51] M. G. Roberts and J. A. P. Heesterbeek. *Mathematical Models in Epidemiology in Mathematical Models*. Eolss Publishers, Oxford, UK, 2003.
- [52] W.M. Schaffer and T.V. Bronnikova. Controlling malaria: competition, seasonality and “slingshotting” transgenic mosquitoes into natural populations. *Journal of Biological Dynamics*, 3:286–304, 2009.
- [53] David L. Smith, F. Ellis McKenzie, and Robert W. Snow and Simon I. Hay. Revisiting the basic reproductive number for malaria and its implications for malaria control. *PLoS Biology*, 5:531–542, 2007.
- [54] Ambrose O. Talisuna, Peter Bloland, and Umberto D’ Alessandro. History, dynamics, and public health importance of malaria parasite resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 17:235–54, 2004.
- [55] María V. Valero-Bernal. Malaria in colombia: Retrospective glance during the past 40 years. *Rev. salud pública [Online]*, 8:141–149, 2006.
- [56] P. van den Driessche and James Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180:29–48, 2002.
- [57] WHO. Prospects for malaria control by genetic manipulation of its vectors. Technical report, World Health Organization, Geneva, 1991.
- [58] WHO. *WHO Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases - Second Edition*. WHO Library Cataloguing in Publication Data, 2005.
- [59] WHO. Indoor residual spraying: use of indoor residual spraying for scaling up global malaria control and elimination. Technical report, World Health Organization, Geneva, 2006.
- [60] WHO. World malaria report. Technical report, World Health Organization, 2009.
- [61] WHO. World malaria report. Technical report, World Health Organization, 2010.
- [62] André Barreto Bruno Wilke, Almério de Castro Gomes, Delsio Natal, and Mauro Toledo Marrelli. Control of vector populations using genetically modified mosquitoes. *Rev. Saúde Pública [online]*, 43:869, 2009.
- [63] Ernst A. Wimmer. Applications of insect transgenesis. *Nature Reviews Genetics*, 4:225–232, 2003.